

**PREPARACIÓ I ESTUDI DE NOUS DERIVATS ANTRACÈNICS DE
RECONeixEMENT QUIRAL.
APLICACIÓ A LES CICLOADDICIONS I A LA RESSONÀNCIA
MAGNÈTICA NUCLEAR.**

*Tesi Doctoral
Martina Palomino Schätzlein
Universitat Autònoma de Barcelona
Febrer 2006*

Aquesta memòria de recerca, presentada per optar al Grau de Doctor, titulada "Preparació i estudi de nous derivats antracènics de reconeixement quiral. Aplicació a les cicloaddicions i a la Ressonància Magnètica Nuclear" ha estat realitzada als laboratoris del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona per Martina Palomino Schätzlein sota la direcció dels professors Albert Virgili Moya i Carles Jaime Cardiel.

Cerdanyola, desembre 2005.

Vist i plau

Martina Palomino Schätzlein

Albert Virgili Moya

Carlos Jaime Cardiel

Aquest treball de recerca s'ha dut a terme gràcies als aports financers de :

Projecte: "Avances en el reconocimiento quiral. Nuevos disolventes de solvatación quiral y asociación supramolecular", PPQ2000-0369.

Projecte: "Compuestos difuncionales y macrociclos con propiedades enantiodiferenciadoras. Preparación y estudio estructural, teórico y experimental", BQU2003-01231.

Beca de FPU del Ministerio de Educación y Cultura.

Grup de Química Orgànica Estructural

Departament de Química.

Universitat Autònoma de Barcelona

Edifici Cn. 08913 Cerdanyola del Vallès

Tel: 0034 935811266 Fax 0034 935811265

AGRAÏMENTS

En primer lloc, vull agrair als meus directors de tesi per haver portat la meva feina investigadora durant aquests quatre anys, que han estat una etapa de formació important i enriquidora de la meva vida, tant a nivell professional com a nivell personal. Especialment m'agradaria destacar la dedicació diària de l'Albert, la seva paciència i el seu bon humor i, sobre tot, la seva qualitat com a persona que he apreciat moltíssim en aquest anys. També agraeixo molt la disponibilitat en tot moment del Carles, la seva facilitat per resoldre dubtes i donar consells, sempre pràctics i que sovint fan reflexionar. Naturalment també vull agrair als meus companys de laboratori per aquest anys on hem compartit els bons moments, i els moments no tan bons, i la paciència que sempre han tingut amb mi i que jo no sempre tinc. M'agradaria fer uns agraïments més personalitzats, però (si no m'he equivocat) en aquest quatre anys han passat, ni més ni menys que 26 persones pel laboratori. Realment no cal sortir de la universitat per conèixer gent! I de fins a 9 països diferents, gràcies a les relacions internacionals del Carles. Crec que cadascú de vosaltres m'heu permès aprendre una cosa diferent i que mantinguem el contacte.

És imprescindible parlar també dels companys del laboratori del costat, el Font, en aquests agraïments. Segurament jo estaria encara fent reaccions si no fos per ells, que sempre tenen el reactiu adequat en el moment adequat! Evidentment la relació va més enllà dels favors materials, i espero que les amistats que han començat aquí, de porta a porta, siguin per tota la vida.

També voldria agrair als companys dels altres laboratoris de la planta per les bones relacions, la disposició a ajudar sempre, els sopars i les festes conjuntes.

Agraeixo al Professor Jacques Courtieu i a tots els membres del seu grup, pel tracte excepcional a l'estància de quatre mesos que he realitzat a Paris. Ha estat una experiència difícil d'oblidar, i a la que jo he après molt.

També m'agradaria destacar l'ajuda i col·laboració en tot moment del Teo i del Miquel del Servei de RMN, on he passat moments importants de la meva tesi.

Finalment, també vull mencionar la meva família i tots aquest amics que no són de la universitat. Per ells això de fer una tesi en química orgànica és més aviat una cosa molt exòtica i més d'un cop m'han preguntat que si això de la RMN era una cosa radioactiva i si jo havia d'anar amb un mono blanc. Tot i així sempre han estat molt pacients amb les meves explicacions i, sobre tot en aquesta última etapa de la tesis, m'han ajudat molt i han estat molt comprensius.

ÍNDEX

Abreviatures	vii
Índex de molècules	ix
I INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS.....	1
1 Introducció i objectius.....	3
II RESULTATS I DISCUSIÓ	9
2 Síntesi i estudi de cavitats quirals	11
2.1 Determinació de la puresa enantiomèrica mitjançant RMN.....	11
2.2 Agents de solvatació quirals (CSA)	15
2.2.1 <i>Agents de solvatació quirals basats en cavitats quirals.....</i>	<i>17</i>
2.2.2 <i>Les interaccions CSA-solut:</i>	<i>20</i>
2.2.3 <i>Consideracions pràctiques.....</i>	<i>21</i>
2.3 Estudi computacional previ	23
2.3.1 <i>Estudi per Monte Carlo:</i>	<i>25</i>
2.3.2 <i>Estudi per dinàmica molecular</i>	<i>27</i>
2.3.3 <i>Estudi d'inclusió.....</i>	<i>28</i>
2.3.4 <i>Conclusions de l'estudi teòric</i>	<i>34</i>
2.4 Síntesi i estudi estructural dels dièsters	35
2.4.1 <i>Síntesi del dièster 13</i>	<i>36</i>
2.4.2 <i>Estudi espectral del dièster 13</i>	<i>37</i>
2.4.3 <i>Estudi conformacional per mecànica molecular del dièster 13</i>	<i>41</i>
2.4.4 <i>Síntesi del dièster 16</i>	<i>45</i>
2.4.5 <i>Estudi conformacional per mecànica molecular del dièster-16.....</i>	<i>46</i>
2.4.6 <i>Intent de síntesi del dièster 17.....</i>	<i>47</i>
2.4.7 <i>Intent de síntesi del dièster 19.....</i>	<i>48</i>
2.5 Estudi de la capacitat enantiodiferenciadora del dièster 13.....	49
2.5.1 <i>Estudi de la solvatació entre el dièster (R,R,R,R)-13 i l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic 20</i>	<i>50</i>
2.5.2 <i>Estudi de la solvatació entre el dièster (R,R,R,R)-13 i la 1-(1-naftil)etilamina 2.</i>	<i>53</i>
2.5.3 <i>Estudi de la solvatació entre l'alcohol (R,R)-11 i el cis-1-amino-2-indanol 21 enriquit amb l'enantiòmer (1R,2S)-21</i>	<i>56</i>
2.5.4 <i>Discussió.....</i>	<i>60</i>
2.6 Estudi dels complexos de solvatació del dièster-13	61
2.6.1 <i>Determinació de l'estequiometria del complex entre el dièster-13 i el feniletandiol-20</i>	<i>61</i>
2.6.2 <i>Determinació de la constant d'equilibri (K) en la solvatació entre l'1-fenil-1,2-etandiol 20 i l'alcohol (R,R,R,R)-13 pel mètode equimolar.....</i>	<i>64</i>
2.6.3 <i>Estudi dels complexos per difusió</i>	<i>68</i>
2.6.4 <i>Estudi de la geometria del complexos.....</i>	<i>70</i>
2.6.5 <i>Conclusions de l'estudi dels complexos del dièster 13</i>	<i>72</i>
2.7 Estudi de la solvatació entre el dièster (R,R,R,R)-16 i la 1-(1-naftil)etilamina 2.	73

2.8	Síntesi de macrocicles	75
2.8.1	Intent de síntesi del macrocicle 24 en condicions d'alta dilució	75
2.8.2	Estudi estructural de 25.	76
2.8.3	Intent de síntesi de 24 amb Bu_2SnO	79
2.8.4	Síntesi de l'hidroxiàcid 27	81
2.8.5	Intents de ciclació de l'hidroàcid 27	82
2.8.5.1	Intent d'obtenció de 28 en condicions d'alta dilució	83
2.8.5.2	Intent d'obtenció de 28 amb el mètode de <i>Yamaguchi</i>	83
2.8.5.3	Intent d'obtenció de 28 pel mètode de <i>Mukaiyama</i>	84
3	Síntesi asimètrica en la reacció <i>Diels-Alder</i>.....	87
3.1	Introducció.....	87
3.2	Antecedents	90
3.3	Síntesi del fumarat de di[1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 35.....	92
3.3.1	Anàlisi espectral del dienòfil 35.....	93
3.3.2	Anàlisi conformacional amb mecànica molecular	95
3.4	Reacció entre el ciclopentadiè i el dienòfil-35	98
3.4.1	Elucidació espectral de l'adducte 36.....	99
3.4.2	Hidròlisi de l'adducte 36 i determinació de la configuració absoluta	102
3.4.3	Estudi de la influència del catalitzador.....	103
3.4.4	Estudi de la influència de la temperatura	104
3.4.5	Estudi de la influència del dissolvent	105
3.4.6	Variacions estructurals	105
3.4.6.1	Reacció de <i>Diels-Alder</i> entre el dienòfil 40 i ciclopentadiè	106
3.5	Reacció del dienòfil-35 amb diversos diens	108
3.5.1	Estudi estructural de l'adducte entre el dienòfil 35 i dimetilbutadiè.....	109
3.5.2	Hidròlisi i determinació de la configuració absoluta dels productes finals obtinguts...	113
3.6	Optimització dels procés global	114
3.7	Intents de síntesi del dienòfil 54.....	116
3.8	Intents de síntesi del dienòfil 58.....	119
3.8.1	Estudi estructural de l'adducte 59.....	120
4	Enantiodiferenciació amb cristalls líquids	125
4.1	Breu introducció als cristalls líquids	125
4.1.1	Comportament dels cristalls líquids davant d'un camp magnètic.....	126
4.2	Cristalls líquids quirals utilitzats en RMN	126
4.3	La RMN dels líquids anisòtrops	128
4.3.1	Espectres de protó.....	129
4.3.2	Espectres de carboni	130
4.3.3	Espectres de deuteri	131
4.4	Enantiodiferenciació mitjançant intercanvi de deuteri	133
4.4.1	Preparació dels alcohols deuterats.....	134
4.4.2	Preparació de les mostres.....	134
4.4.3	Resultats obtinguts	135
4.4.3.1	Deuteració de la mostra <i>in situ</i>	139
4.4.4	Conclusions	140

III RESUM I CONCLUSIONS.....	141
5 Resum i Conclusions.....	143
IV PREPARACIÓ DELS PRODUCTES	145
6 Preparació dels productes.....	147
6.1 Observacions generals	147
6.2 Preparació dels productes	148
6.2.1 Síntesi del 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè 68	148
6.2.2 Síntesi del α, α' -bis(trifluorometil)-1,9-antracendimetanol	149
6.2.3 Síntesi del tereftalat de di{(R,R)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil} 16	150
6.2.4 Intent d'obtenció del macrocicle (2R,8R,10R,16R-2,8,10,16)-tetratrifluorometil-3,7,11,15-tetraoxa-4,6,12,14-tetraoxo-1(9,10)-9(9,10)-diantracena-5(1,4)-13(1,4)-dibenzenaciclohexadecafà 24.....	152
6.2.5 Intent de síntesi del 1,4-benzendiacetat de di{(R,R)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil} 17.....	154
6.2.6 Intent de síntesi del macrocicle 2R,10R,12R,20R-2,10,12,20-tetratrifluorometil-3,9,13,19-tetraoxa-4,8,14,18-tetraoxo-1(9,10)-11(9,10)-diantracena-6(1,4)-16(1,4)dibenzenacicloicosacafà	155
6.2.7 Síntesi del muconat de di{(R,R)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil} 13	156
6.2.8 Síntesi del muconat de (R,R)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil i (R,R)-1-[10-(1-(5-hidroxycarbonil-E,E-2,4-pentanoiloxi)-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil 27.....	159
6.2.9 Intents d'obtenció del (2R,11R,13R,21R-2,11,13,21)-tetratrifluorometil-3,10,14,21-tetraoxa-4,9,15,20-tetraoxo-5,7,16,18-tetraè-1(9,10)-9(9,10)-diantracenaciclooctadecafà 27	160
6.2.10 Intent de síntesi del perfluoroadipat de di{(R,R)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil} 19.....	163
6.2.11 Obtenció del fumarat de di[(R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 35.....	163
6.2.12 Síntesi del (11R,13S,14S,15R,18S,11'R)-biciclo[2.2.1]hept-5-è-2,3-dicarboxilat de di[(R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 36	166
6.2.13 Síntesi del (11R,13S,14S,11'R)-4-metilciclohex-4-è-1,2-dicarboxilat de di[(R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 46	167
6.2.14 Síntesi del (11R,13S,14S,11'R)-4,5-dimetilciclohex-4-è-1,2-dicarboxilat de di[(R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 47	168
6.2.15 Síntesi del (11R,13S,14S,15R,18S,11'R)-biciclo[2.2.2]oct-5-è-2,3-dicarboxilat de di[(R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 45	169
6.2.16 Síntesi del 3,5-dimetilciclohex-4-è-1,2-dicarboxilat de di{(R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil} 48	170
6.2.17 Obtenció de l'àcid (1S,2S,3S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-5-è-2,3-dicarboxílic 38.....	171
6.2.18 Obtenció del (1S,2S,3S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-5-è-2,3-dicarboxilat de dimetil 37 172	172
6.2.19 Obtenció del (1R,2S,3S,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-5-è-2,3-dimetanol 39.....	173
6.2.20 Obtenció el diàcid 38 a partir de clorur de fumaril.....	174
6.2.21 Obtenció del dièster 37 a partir de clorur de fumaril.....	175
6.2.22 Obtenció del diàcid 50 a partir de clorur de fumaril:.....	176

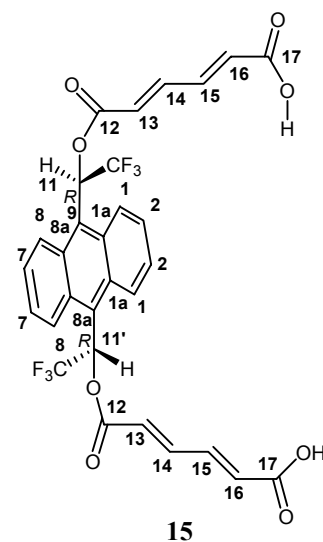
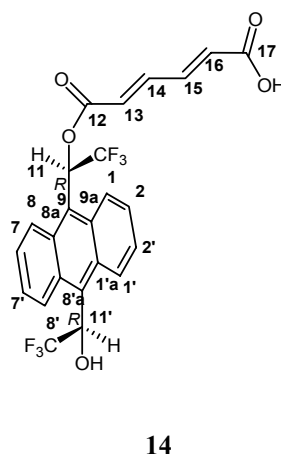
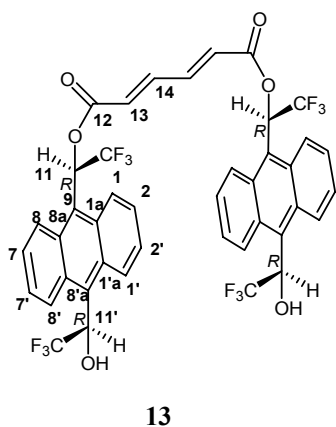
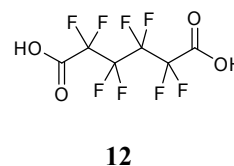
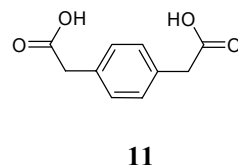
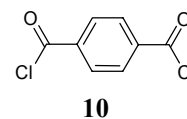
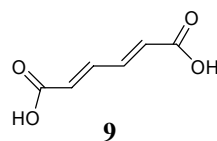
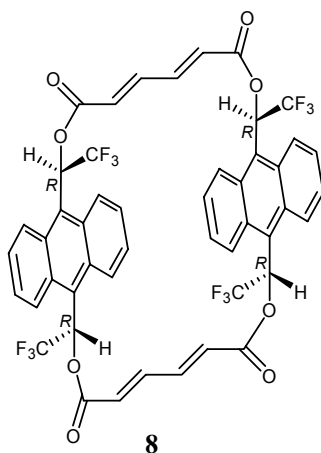
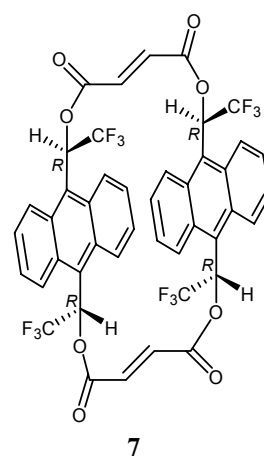
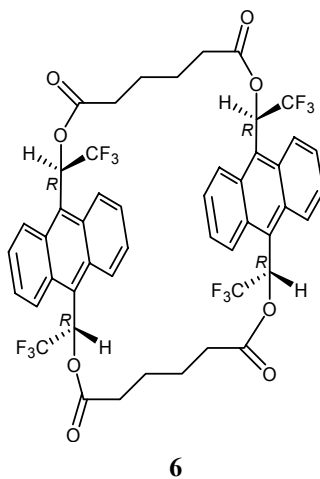
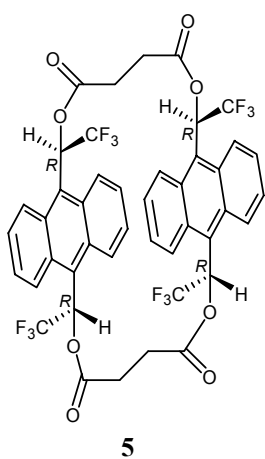
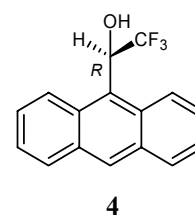
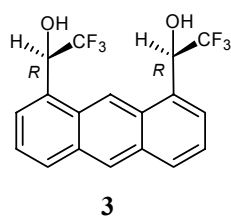
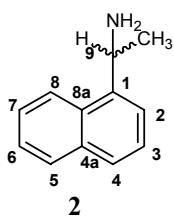
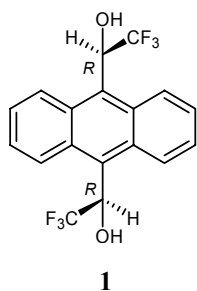
6.2.23	Síntesi del fumarat de di{(R,R)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil} 41	177
6.2.24	Síntesi de fumarat de metil i (R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil:	178
6.2.25	Síntesi del biciclo[2.2.1]hept-5-è-2,3-dicarboxilat de metil i (R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil 43	179
6.2.26	Intents de síntesi del maleat de α, α' -bis(trifluorometil)-1,8-antracendimetil:	180
6.2.26.1	Amb àcid maleic:	180
6.2.26.2	Amb anhidrid maleic:	182
6.2.27	Intents de síntesi del maleat de di[(R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] amb anhidrid maleic:	182
6.2.28	Intents de síntesi del maleat de di[(R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 58 a partir de clorur de maleat:	184
6.2.29	Intents de síntesi de maleat de di[(R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 58 a partir d'àcid maleic	185
6.2.30	Síntesi del feniletan ^{[2]H} ol 62	185
6.2.31	Síntesi del but-3- ^{[2]H} i- ^{[2]H} ol	186
V	METODOLOGIA EN RMN	187
7	Metodologia en RMN	189
7.1	Determinació de la barrera de rotació per RMND	189
7.1.1	Mètode d'anàlisi del perfil de línia (CLSA)	189
7.2	Determinació de l'estequiometria d'un complex per RMN	191
7.3	Càlcul de constants d'associació per RMN	192
7.3.1	Mètode Equimolar	193
7.4	Mesures de relaxació: nOe, NOESY, i ROESY	194
7.5	Experiments de difusió	195
VI	METODOLOGIA DE CàLCUL	201
8	Metodologia de càlcul	203
8.1	Dinàmica Molecular	204
8.2	Mètode Monte Carlo	205
8.3	Algoritmes genètics	206
VII	BIBLIOGRAFIA	211
9	Bibliografia	213
VIII	ANNEX	225
10	Espectres	227
10.1	Dièster 13	227
10.2	Dièster 16	229
10.3	Dièster 14	232
10.4	Dièster 15	232
10.5	Espectres dels soluts 2, 20 i 21	233
10.6	Espectres de carboni de l'amina 2 amb CSA 13	235

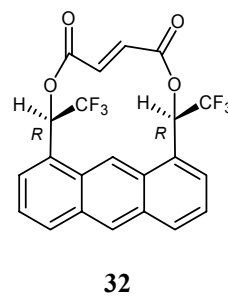
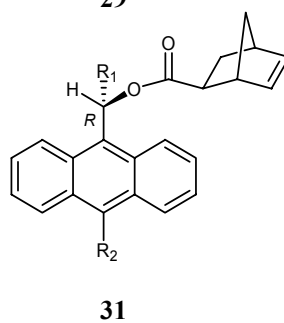
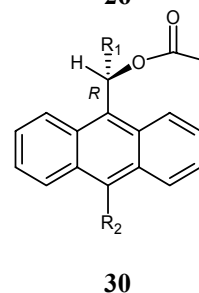
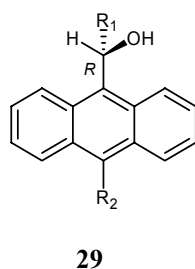
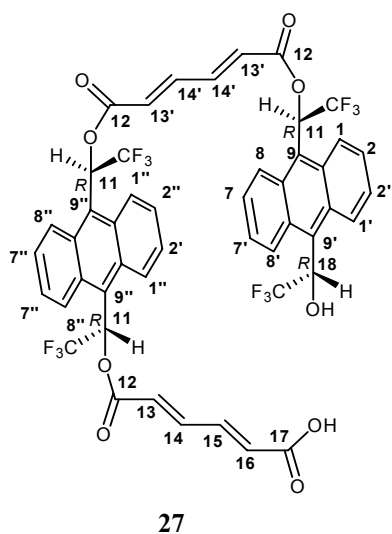
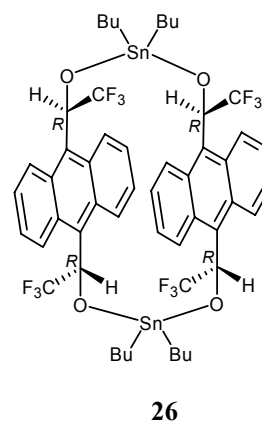
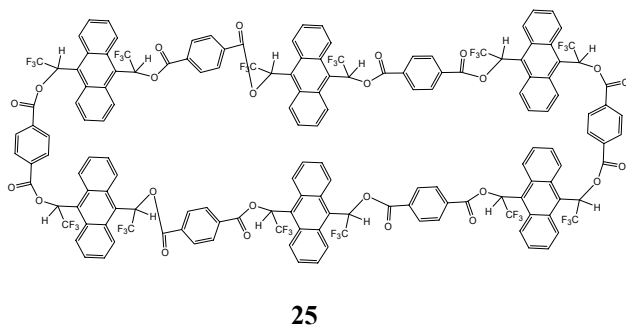
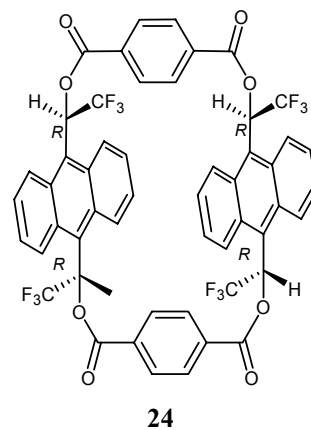
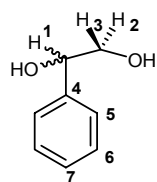
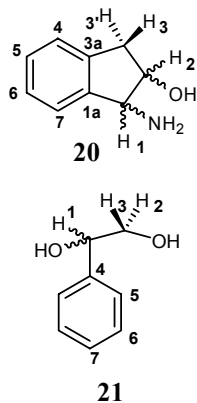
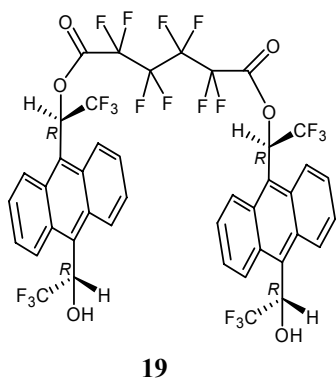
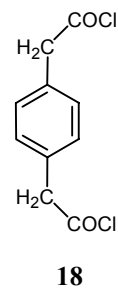
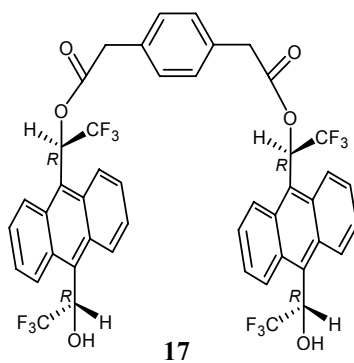
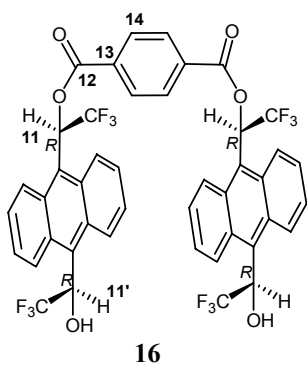
10.7	Macrocycle 25	236
10.8	Dièster 16.....	238
10.9	Dienòfil 35	239
10.10	Dièster 35b.....	240
10.11	Adducte 36.....	241
10.12	Dialcohol 38	242
10.13	Èster 40.....	242
10.14	Adducte 45.....	243
10.15	Adducte 46.....	245
10.16	Cicle 55.....	246
10.17	Adducte 60.....	247
10.18	Adducte 36 a diferents condicions i temperatures.....	248
10.19	fenil[1- ² H]etan[² H]ol	249
10.20	feniletan[² H]ol <i>in situ</i>	249
10.21	Terpineol[² H]ol.....	250
10.22	oct-1-í-3-[² H]ol.....	250
10.23	Espectres ¹ H-RMN dels alcohols deuterats	251
11	Principis sobre la complexació CSA-solut.....	253
12	Detalls dels càlculs	254
12.1	Mètode de <i>Monte Carlo</i>	254
12.2	Simulacions d'inclusió	255
12.2.1	<i>Orientació respectiva del host i del guest</i>	255
12.2.2	<i>Simulació del procés d'inclusió modificant les coordenades del guest respecte el host</i> 256	
12.2.3	<i>Minimització final</i>	256
12.3	Mètode de Dinàmica Molecular	256
12.4	Algoritmes genètics	256
13	Constants d'associació del dièster 13 a 250 K i 275 K.....	261
14	Mostres de cristall líquid preparades	262

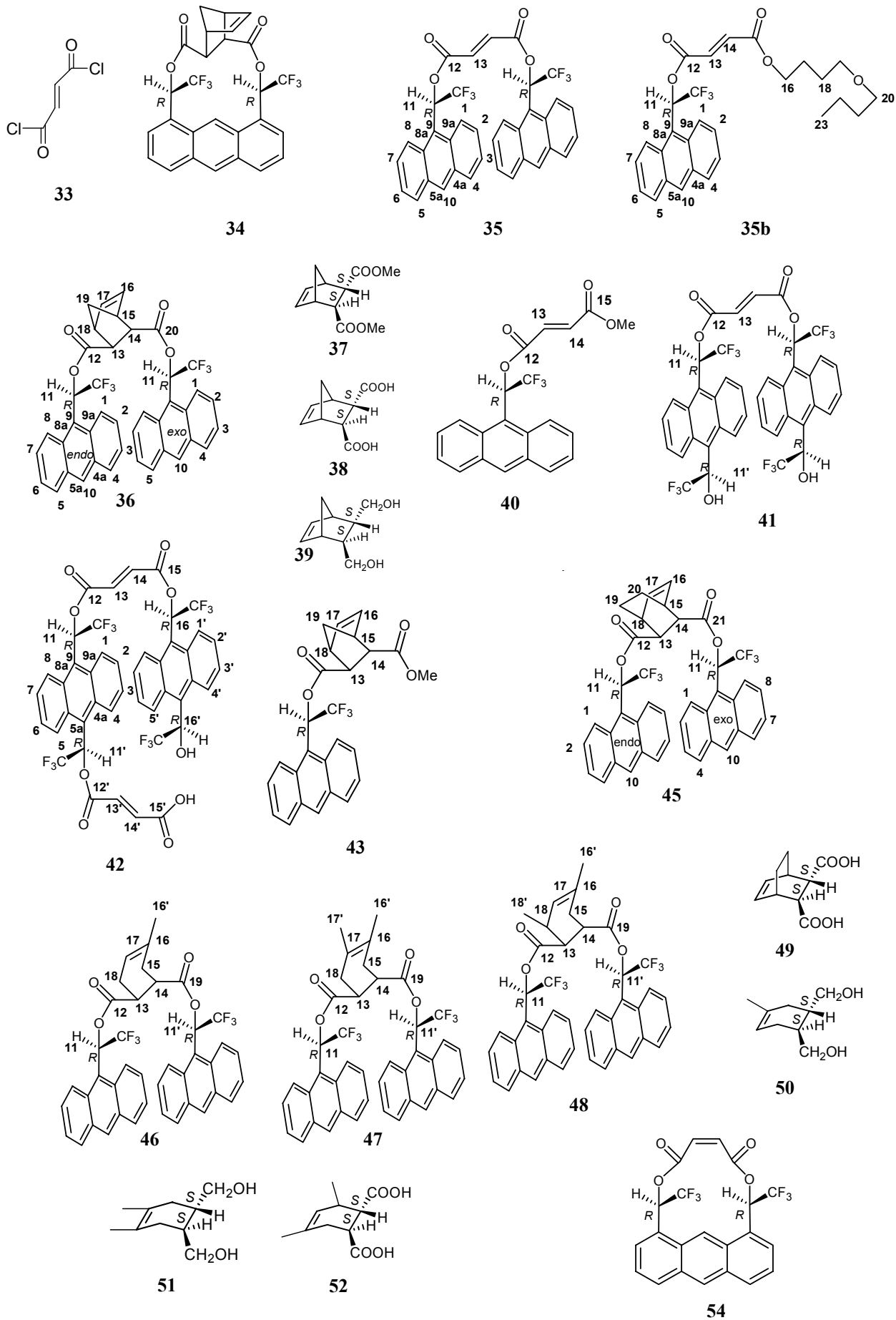
ABREVIATURES

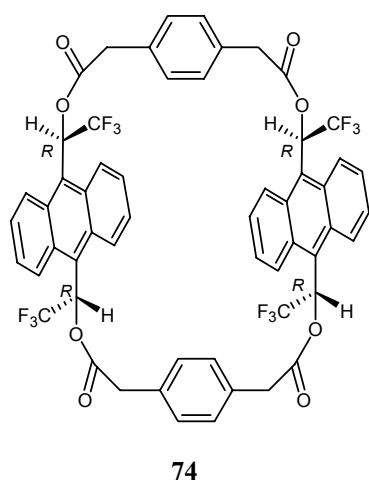
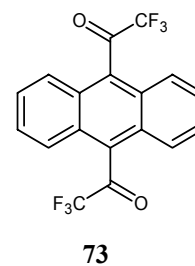
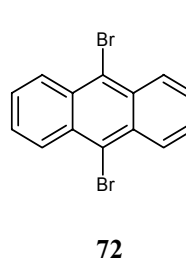
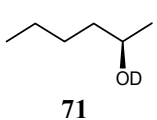
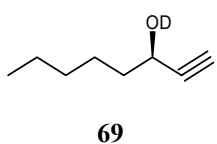
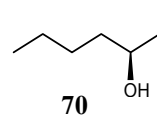
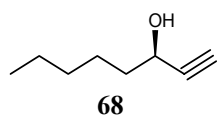
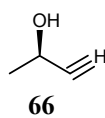
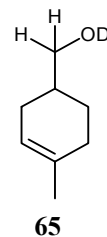
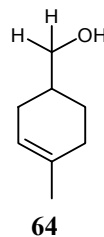
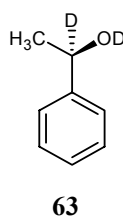
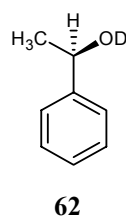
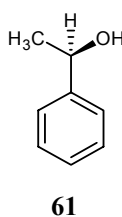
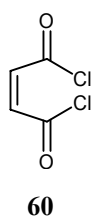
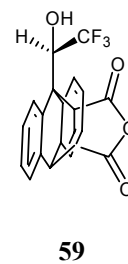
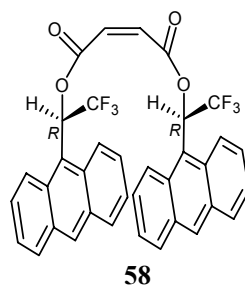
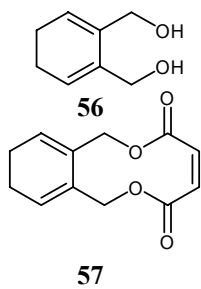
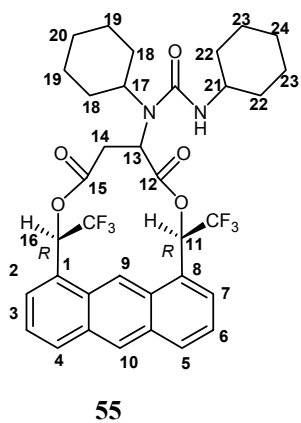
ABTE	α, α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanol
CDA	Chiral Derivating Agent
CG	Cromatografia de Gasos
CLSR	Chiral Lanthanide Shift Reagent
COSY	Correlated Spectroscopy
CSA	Chiral Solvating Agent
$\Delta(\Delta\delta)$	Diferència de desplaçaments químics
$\Delta\nu_Q$	Desdoblament quadrupolar
$\Delta\Delta\nu_Q$	Diferència de desdoblament quadrupolar
D	Coefficient de Difusió
DCC	DiCiclohexilCarbodiimida
DEPT	Distortionless Enhanced by Polarisation Transfer
DMAP	4-(DiMetilAmino)Piridina
DM	Dinàmica Molecular
DOSY	Diffusion Ordered Spectroscopy
DPFGE-NOE	Double Pulsed Field Gradient Spin-Echo NOE
EC	Electroforesi capil·lar
e.e.	Excés enantiomèric
e.d.	Excés diastereomèric
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IR	Infrared Spectroscopy
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MM	Mecànica Molecular
MS	Mass Spectroscopy
MTPA	α -Methoxy- α -(Trifluoromethyl)Phenylacetic Acid
nOe	Nuclear Overhauser Effect
NOEDIFF	NOE diferencial
PFG	Pulsed Field Gradient
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
ROE	Rotating frame nuclear Overhauser Effect
TFAA	Anhidrid trifluoracètic
T_c	Temperatura de coalescència
UV	Ultraviolet Spectroscopy

ÍNDICE DE MOLÉCULAS









I INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

1 INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

La natura ha optimitzat els processos biològics mitjançant reconeixement quiral al llarg de l'evolució, fins arribar a una molt elevada especificitat. En una cèl·lula humana poden tenir lloc milers de reaccions diferents, sense que interfereixin entre elles i regulades en tot moment.

Per estudiar els processos naturals, poder influir en ells o imitar-los, repte important de la ciència actual, és essencial tenir en compte les interaccions enantioespecífiques. En el camp de la química farmacèutica, s'ha demostrat que l'efecte terapèutic d'un fàrmac pot dependre de la quiralitat del compost. Casos ben coneguts són el de la *talidomida*¹, el *benoxaprofè*² o la *terodolina*³, on un dels dos enantiòmers és beneficiós, i l'altre presenta activitat tòxica.

Conseqüentment, s'ha desenvolupat un gran interès per a la síntesi enantioselectiva, els mètodes de resolució d'enantiòmers, l'anàlisi de la puresa enantiomèrica i la determinació de la configuració absoluta de compostos químics⁴. Dins d'aquests àmbits es situa també la present tesi doctoral.

En una primera part, s'aprofunditzarà en els mètodes de determinació de la puresa enantiomèrica. Aquest objectiu forma part d'una de les línies de recerca principals del nostre grup d'investigació: el disseny, la síntesi i l'estudi de nous agents de solvatació quiral (CSA). Es tracta d'auxiliars quirals que formen complexos diastereomèrics amb els dos enantiòmers del substrat quiral i permeten l'enantiodiferenciació mitjançant tècniques aquirals, com per exemple la ressonància magnètica nuclear (RMN). Els factors clau en la discriminació quiral són una diferent geometria i/o estabilitat dels complexos. El repte és la síntesi de nous CSA que puguin enantiodiferenciar el màxim nombre de substrats quirals, i amb una màxima eficàcia.

A la figura (**Figura 1-1**) es mostren alguns CSA sintetitzats recentment al nostre grup, amb resultats força interessants. El desenvolupament d'aquests nous CSA estava basat en els següents punts:

1. Extensió de la superfície aromàtica com seria el cas del 9-antrilpentafluorofenilmetanol i del 2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol. Aquest fet no va aportar una millora en la complexació del CSA, però sí que va modificar la influència anisotròpica sobre els substrats⁵.

¹ Blaschke, G.; Kraft, H.P.; Fickenstshcer, K.; Kohler, F. *Arzneim.-Forsch.* **1979**, *29*, 1640.

² Marschall, E. *Science* **1985**, *229*, 1071.

³ Connolly, M.J. *et al. Lancet* **1991**, *338*, 344.

⁴ Pregosin, P.S. 'Transferring chirality in homogeneous catalysis' in *Advances in Biochirality*, Elsevier **1999**.

⁵ (a) Muñoz, A.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1529. (b) Pérez-Trujillo, M; Virgili, A.; Molins, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1615.

2. Síntesi de compostos perdeuterats⁶, que simplifiquen l'espectre de protó per l'absència de senyals del CSA, i per tant permeten l'enantiodiferenciació d'un nombre més ample de protons.

3. Introducció d'un segon centre quiral en relació a CSA clàssics (1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol o naftiletilamina), que permeten un augment considerable de la capacitat enantiodiferenciadora⁷.

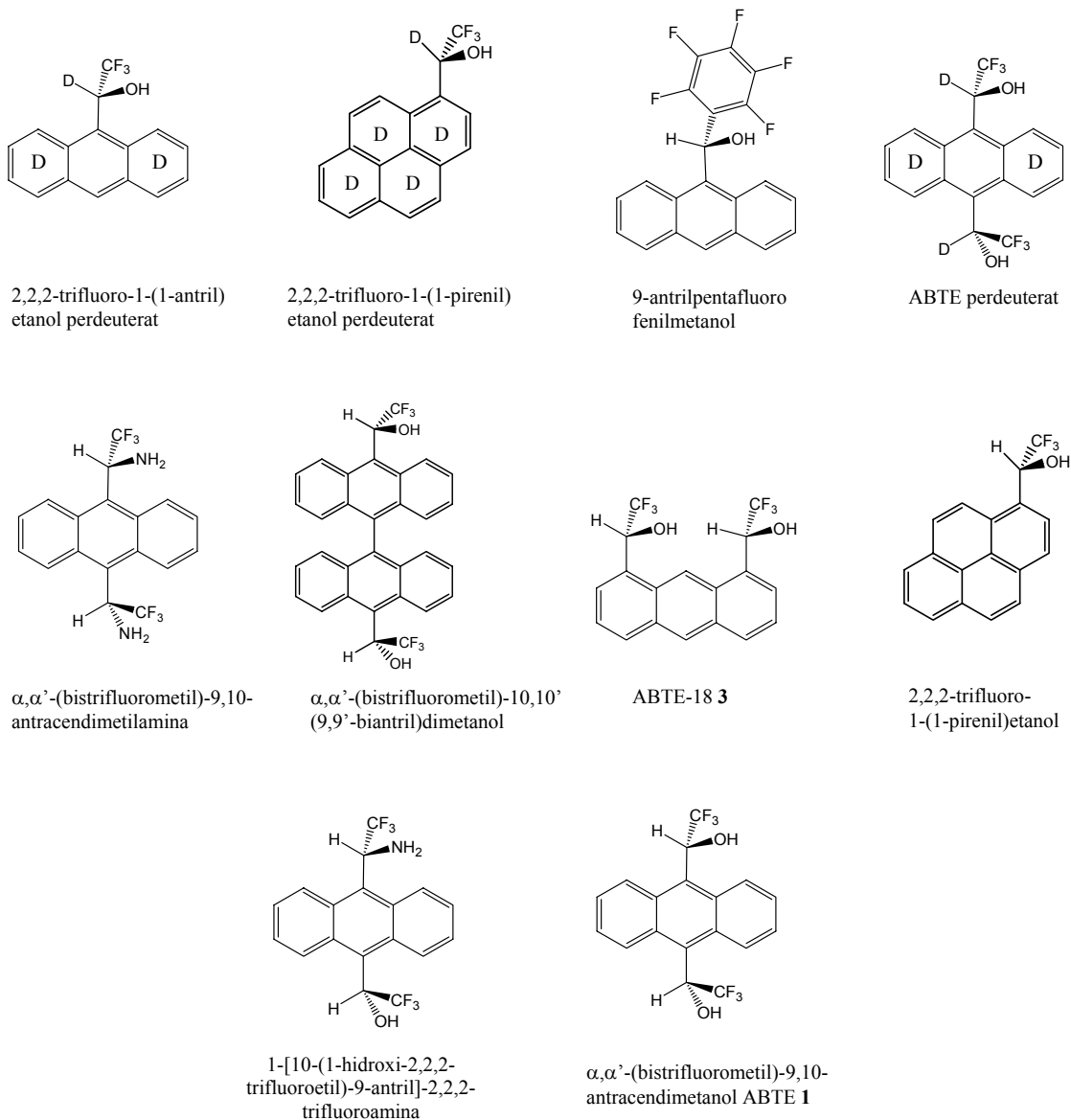


Figura 1-1. Alguns exemples d'agents de solvatació quiral desenvolupats recentment al nostre grup.

⁶ (a) Muñoz, A.; Sánchez, M.; Junk, T.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5069. (b) Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7274.

⁷ (a) Pomares, M.; Sanchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 753. (b) Sanchez-Aris, M.; Estivill, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymetry* **2003**, *14*, 3129. (c) Pérez-Trujillo, M et al. *Tetrahedron: Asymetry* **2005**, *16*, 3084.

El desenvolupament de nous CSA difuncionals possibilita la síntesi de derivats macrocíclics o receptors de tipus pinça molecular. Aquestes noves estructures posseeixen una cavitat quiral que permet una major selectivitat entre els dos enantiòmers. Al mateix temps, els complexos resultants podrien resultar d'una elevada estabilitat, i aquest factor facilitaria una major enantiodiferenciació. Es va sintetitzar dues primeres cavitats quirals: el sulfit del di[(*S*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] i el ciclobis[sulfit de (*R,R*)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetil]⁸ (Figura 1-2). Tot i que aquests compostos tenien interessants propietats estructurals, la seva cavitat era massa petita per incloure molècules orgàniques.

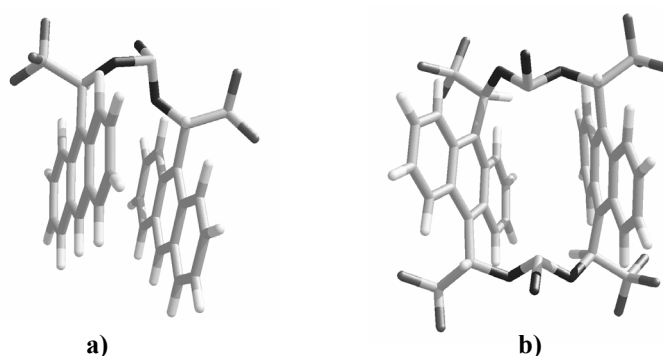


Figura 1-2. Estructures del sulfit del di[(*S*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] (a) i del ciclobis[sulfit de (*R,R*)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetil] (b).

Tenint en consideració aquests precedents exposats, per a la present tesi es va plantejar el següent primer objectiu:

Objectiu 1:

Estudiar, amb mètodes computacionals de mecànica i dinàmica molecular, les dimensions adequades per als derivats tipus pinça i macrocíclics de l' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol (**Figura 1-3**) que permetin la inclusió de molècules orgàniques petites i mitjanes.

Tenint en compte els resultats teòrics, realitzar la síntesi de diverses estructures de tipus pinça molecular i macrocíclics, utilitzant compostos dicarboxílics com a molècules pont. Assajar la capacitat enantiodiferenciadora dels compostos estudiats, i estudiar la geometria dels complexos obtinguts.

⁸ Sánchez, M.; Maestre, I.; Jaime, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymetry*. **2001**, *12*, 1737.

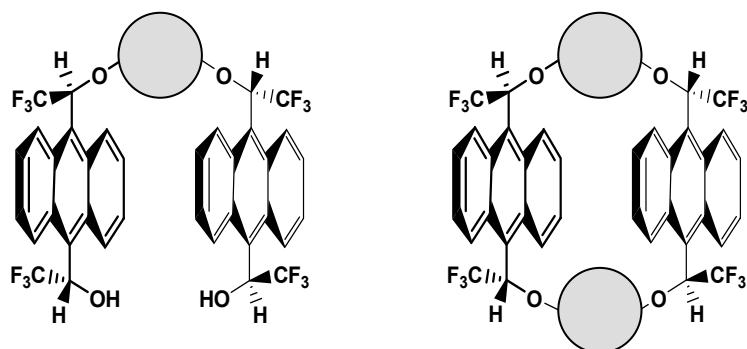


Figura 1-3. Derivats de l'ABTE que es volen sintetitzar.

Un segon apartat de la tesi s'emmarca en el desenvolupament de nous mètodes de síntesi asimètrica. Concretament, s'assajarà l'ús dels CSA com a auxiliars quirals en reaccions de cicloaddició tipus Diels-Alder enantioselectives per a l'obtenció de derivats dicarboxílics quirals.

Aquesta aplicació dels agents de solvatació quiral ja havia estat estudiada prèviament al nostre grup de recerca, utilitzant els dienòfils que es mostren a la figura (Figura 1-4). En la reacció de Diels-Alder amb ciclopentadiè es va obtenir un excés enantiomèric de fins al 80 % per als adductes finals, que tenen 4 centres quirals⁹.

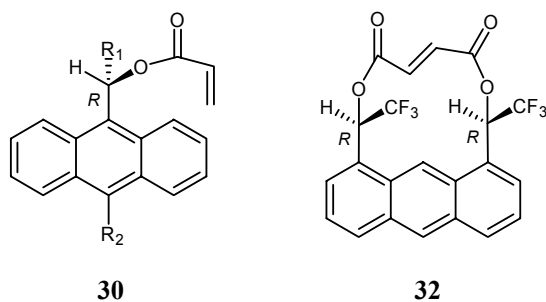


Figura 1-4. Dienòfils basats en CSA assajats en la reacció de Diels-Alder. Per al compost **30**, els substituents són (a) $R_1 = -CF_3, -^iBu, -CH_3$, $R_2 = -H$ (b) $R_1 = -CF_3$, $R_2 = -(R)-CH(CF_3)OH$.

Tot i aquest resultat interessant, encara no s'ha generalitzat l'aplicació amb altres diens, ni s'ha realitzat un estudi profund de com afecten les condicions de reacció a l'excés enantiomèric obtingut.

En aquest context, es va plantejar el segon objectiu d'aquesta tesi:

⁹ (a) Carrière, A.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymetry* **1996**, *7*, 227. (b) Carrière, A.; Virgili, A.; Figueredo, M. *Tetrahedron: Asymetry* **1996**, *7*, 2793. (c) Nolis, P *Treball de Recerca*, Universitat Autònoma de Barcelona **2004**.

Objectiu 2:

Sintetitzar el dienòfil **35** (Figura 1-5) a partir de clorur de fumaril i l'auxiliar quiral 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, ambdós compostos comercials, i estudiar l'enantioselectivitat de la reacció de cicloadició amb diversos diens.

Estudiar la geometria dels adductes resultants i la influència de les condicions de reacció i optimitzar l'obtenció dels compostos dicarboxílics quirals.

Sintetitzar els compostos **54** i **58** anàlegs amb el doble enllaç en *cis* i repetir el mateix procediment.

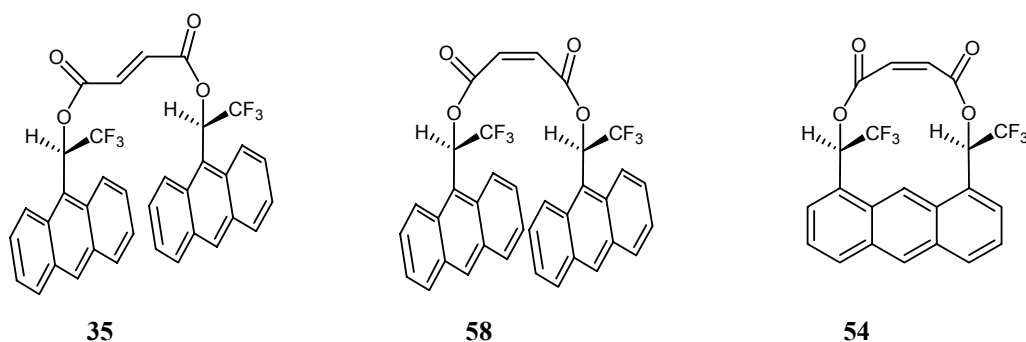


Figura 1-5. Dienòfils objectiu de la tesi.

Finalment, el tercer apartat de la present tesi doctoral, es centrarà en un nou mètode de la determinació de la puresa enantiomèrica mitjançant ressonància magnètica nuclear: l'ús de cristalls líquids quirals. Aquest treball es va realitzar durant una estada al laboratori del Professor *Jacques Courtieu* a la Universitat de Paris, grup pioner d'aquesta tècnica¹⁰.

L'enantiodiferenciació mitjançant cristalls líquids quirals es basa en una diferent ordenació dels dos enantiòmers en la fase anisòtropa i permet diferenciar molècules orgàniques molt diverses.

El principal problema d'aquesta tècnica rau en que els espectres de protó són extremadament complexos i difícils d'interpretar. En conseqüència, en gran part dels casos, s'ha utilitzat l'espectroscòpia d'altres nuclis per obtenir resultats fiables. Els espectres de deuteri, per exemple, són senzills i molt sensibles a l'enantiodiscriminació, degut a l'acoblament quadrupolar que apareix en fase anisòtropa i s'han utilitzat àmpliament per a la determinació de l'excés enantiomèric¹¹. Tot i així, tenen el

¹⁰ Courtieu, J.; Lesot, P.; Meddour, A.; Merlet, D.; Aroulanda, C. 'Chiral liquid crystal NMR: a tool for enantiomeric crystals', *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*, John Wiley & Sons **2002**, 9, 497.

¹¹ Lesot, P. *Spectra Analyse* **2005**, 34, 37.

desavantatge que, o bé cal deutar el substrat, que no sempre és possible o pràctic, o bé es treballa en abundància natural, mètode molt poc sensible. En aquest context, es va plantejar l'optimització d'un nou mètode d'obtenció de compostos deuterats.

Així que es va plantejar el següent objectiu per al tercer apartat d'aquesta tesi:

Objectiu 3:

Sintetitzar diversos compostos deuterats mitjançant intercanvi dels hidrògens làbils en aigua deuterada o metanol deuterat i estudiar l'enantiodiferenciació obtinguda en un cristall líquid quirals mitjançant RMN de deuteri a temperatura ambient i a baixa temperatura.

Optimitzar el procés de deuteració i assajar-lo *in situ* al tub de RMN.

II RESULTATS I DISCUSIÓ

2 SÍNTESI I ESTUDI DE CAVITATS QUIRALS

Com s'ha exposat a la introducció, l'objectiu d'aquest primer apartat de la present tesi doctoral, és la síntesi i l'estudi estructural de molècules amb una cavitat quiral on es poden incloure molècules orgàniques. Les cavitats quirals es sintetitzaran a partir del α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol (ABTE¹²), molècula bifuncional, que facilita la síntesi de cadenes i cicles que limitaran aquestes cavitats.

Una aplicació principal de les molècules quirals sintetitzades és l'ús com a agents de solvatació quiral (CSA). Per poder realitzar la síntesi i l'estudi d'un nou agent de solvatació quiral, cal conèixer les característiques i els mecanismes d'actuació dels CSA, que es descriuran breument a continuació.

2.1 DETERMINACIÓ DE LA PURESA ENANTIOMÈRICA MITJANÇANT RMN

La determinació de la puresa enantiomèrica d'una manera ràpida, senzilla i fiable és de gran interès per les raons descrites a la introducció.

La mesura del **poder rotatori** per tal de determinar la puresa enantiomèrica, tot i ser un mètode senzill, no és molt fiable ja que la presència de petites impureses òpticament actives poden alterar significativament el valor de l' α mesurat. A més, no es pot utilitzar per a molècules de les quals el poder rotatori no ha estat descrit prèviament, i, tot i constar a la literatura, moltes dades descrites són incorrectes.

Per aquesta raó s'ha desenvolupat l'ús de diversos mètodes més precisos per determinar la puresa enantiomèrica, com són:

- la cromatografia de gasos (**GC**)¹³
- la cromatografia líquida d'alta resolució (**HPLC**)¹⁴
- l'electroforesi capil·lar (**CE**)¹⁵
- l'espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear (**RMN**)¹⁶
- l'espectroscòpia de masses (**EM**)¹⁷

¹² Pomares, M.; Sanchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 753.

¹³ (a) Schurig, V.; Nowotny, A.P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 939. (b) Okamoto, Y.; Aburatani, R.; Hatada, K. *J. Chromatogr.* **1987**, *389*, 95. (c) Okamoto, Y.; Kawashima, M.; Hatada, K. *J. Chromatogr.* **1986**, *363*, 173.

¹⁴ (a) Allenmark, S.G.; *Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications*, Ellis Horwood **1988**. (b) Pirkle, W.H.; Pochapsky, P.C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347.

¹⁵ (a) Vespalec, R.; Bocek, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3715. (b) Chankvetadze, B. *et al. Chirality* **1999**, *11*, 635.

¹⁶ Dawson, B.A.; Mattok, G.L. *Pharmeuropa* **1997**, *9*, 347.

¹⁷ (a) Taji, H. *et al. Org. Lett.* **2002**, *4*, 2699. (b) Vasconcellos-Augustí, D.; Augusti, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1881. (c) Guo, J.; Wu, J.; Siuzdak, G.; Finn, M.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 12.

En tots els casos és necessari introduir un element quiral a una tècnica que per si sola és aquiral: En el cas de la GC i l'HPLC s'utilitzen fases estacionàries quirals, per l'electroforesi electròlits de suport quirals i per a l'RMN i l'EM auxiliars quirals que formen compostos o complexos diastereomèrics que es poden distingir. En el cas de la RMN, existeix una gran diversitat d'auxiliars quirals amb activitat enantiodifereciadora que poden ser englobats en diferents grups:

- **Agents de derivatització quiral (CDA):**

En el cas dels agents de derivatització quiral, es realitza una reacció prèvia entre la mescla d'enantiòmers a analitzar i l'auxiliar quiral per obtenir compostos diastereomèrics. Aquests presenten senyals anisòcrones a l'espectre de RMN i per integració de les bandes de l'espectre es pot determinar quina és la proporció de cada enantiòmer de la mescla originària. Per obtenir resultats acurats, cal que el CDA sigui enantiopur, la reacció de derivatització ha d'excloure la possibilitat de racemització o de resolució cinètica i la purificació dels diastereoisòmers s'ha de realitzar emprant mètodes que excloguin l'enriquiment selectiu d'un d'ells. A la figura (**Figura 2-1**) es mostren alguns exemples de CDA, que formen derivats diastereoisomèrics amb alcohols, amines, àcids carboxílics, etc. i que poden ser analitzats per espectres de ^1H ($\Delta\delta = 0.1\text{-}0.2$ ppm), ^{19}F ($\Delta\delta = 0.3\text{-}0.7$ ppm) o ^{31}P ($\Delta\delta \cong 0.1$ ppm). Darrerament també s'han desenvolupant mètodes per determinar la configuració absoluta amb agents de derivatització quiral¹⁸.

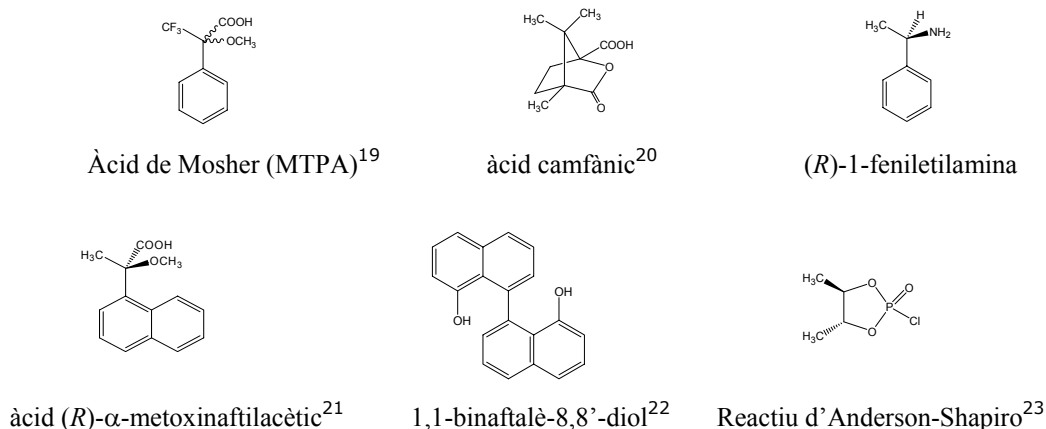


Figura 2-1. Alguns exemples d'agents de derivatització quiral.

¹⁸ Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.

¹⁹ Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

²⁰ Gerlach, H.; Zagalak, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 274.

²¹ Taji, H. *et al. Chirality* **2002**, *14*, 81.

²² Fukushi, Y.; Shigematsu, K.; Mizutani, J.; Tahara, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4737.

²³ Anderson, R.C.; Shapiro, M.J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1304.

- **Agents de solvatació quirals (CSA):**

Els agents de solvatació quirals formen complexos diastereomèrics amb els enantiòmers del solut en un equilibri reversible i ràpid, sense que hi hagi la formació d'un enllaç covalent. A l'espectre s'observen senyals diferenciats per a cada enantiòmer, que corresponen al promig entre solut lliure i solut complexat. L'aplicació dels CSA és ràpida i simple, i és vàlida per una ampla gamma de soluts. Les diferències de desplaçament químic ($\Delta\Delta\delta$) són en general més petites que per als CDA, per això la recerca per trobar CSA amb un major capacitat enantiodiferenciadora continua essent molt actual. Més detalls sobre els CSA es comentaran més endavant.

- **Agents que contenen un metall a la seva estructura:**

Existeixen un nombre important d'agents quirals que contenen metalls a la seva estructura. Si l'associació entre l'ió metàl·lic i el complex quirals és ràpida a l'escala de temps de RMN, es tracta d'un CSA. Si en canvi es forma un enllaç covalent, es tracta d'un CDA. L'ió metàl·lic també es pot utilitzar amb un CSA ja existent i millorar la seva activitat enantiodiferenciadora.

Els reactius lantànids de desplaçament quirals (*Chiral Lanthanide Shift Reagent*, CLSR)²⁴ són els més coneguts i més àmpliament utilitzats. Aquests són compostos òpticament actius formats per un centre metàl·lic lantànid hexacoordinat i lligands quirals al seu voltant. Els lligands més efectius pels CLSR són derivats d'acilcamforats. Els CLSR poden formar complexos amb una gran varietat de compostos orgànics del tipus base de Lewis, degut a la naturalesa d'àcid de Lewis dels reactius lantànids. No obstant, a camps magnètics d'alta freqüència (>100 MHz) donen senyals molt amples degut al ió lantànid paramagnètic, la qual cosa pot dificultar l'anàlisi i interpretació dels senyals.

Existeixen agents que contenen altres metalls a la seva estructura, com per exemple una sèrie de complexos de platí que s'utilitzen per enantioconèixer compostos quirals olefínics, èters insaturats o al·lens trisubstituïts²⁵. Altres reactius quirals estan formats per pal·ladi, essent els lligands amines quirals com la 1-(1-naftil)etilamina. Aquests es poden lligar a espècies que contenen fòsfor, com fosfats²⁶. Metalls com el ruteni,²⁷ rodi²⁸ o zinc²⁹ també són presents a l'estructura d'altres auxiliars quirals.

²⁴ (a) Peters, J.A.; Huskens, J.; Rober, D.J. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1996**, *28*, 283. (b) Fraser, R.R.; Morrison, J.D. 'Nuclear magnetic resonance using chiral shift reagents' in *Asymmetric Synthesis*, Academic Press **1983**; Vol. 1, Chapter 9, p.173.

²⁵ (a) Uccello-Barretta, G.; Bernardini, R.; Lazzaroni, R.; Salvadori, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1795. (b) Uccello-Barretta, G.; Bernardini, R.; Balzano, F.; Salvadori, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 123. (c) Uccello-Barretta, G. *et al. Org. Lett.* **2001**, *3*, 205.

²⁶ Albert, J. *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1943.

²⁷ Galardon, E.; Maux, P.L.; Bondon, A.; Simonneaux, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4203.

²⁸ Rockitt, S.; Duddeck, H.; Omelanczuk, J.; Choudhary M.I. *Chirality* **2001**, *13*, 214.

- **Dissolvents quirals:**

Alguns cristalls líquids poden actuar com a dissolvents quirals per a l'enantiodiscriminació mitjançant RMN. Els més utilitzats són els polipèptids poli- γ -benzil-L-glutamat (PBLG)³⁰ i poli- ϵ -carbобензілоxi-L-lisina (PCBLL)³¹. En aquests sistemes el substrat quiral s'orientarà de diferent manera en el cristall líquid depenent de l'enantiòmer que es tracti, provocant diferències en els desplaçaments químics i en les constants d'acoblament dipolar, així com en el desdoblament quadrupolar per als nuclis amb $I > 1/2$ ³². Els mecanismes de l'enantiodiferenciació mitjançant cristalls líquids es comentaran amb més detall al tercer capítol de la present tesi.

Recentment també s'està començant a desenvolupar l'ús de gels com a dissolvents quirals, que s'orienten independentment del camp magnètic³³.

²⁹ Scheweninger, R. *et al.* *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2676.

³⁰ Meddour, A.; Canlet, C.; Blanco, L.; Courtieu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2391.

³¹ Tavasli, M.; Courtieu, J.; Goss, R.J.M.; Meddour, A.; O'Hagan, D. *Chem. Comm.* **2002**, 844.

³² Sarfati, M.; Lesot, P.; Merlet, D.; Courtieu, J. *Chem. Comm.* **2000**, 2069.

³³ Kyryl, K.; Kessler, H.; Luy, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3145.

2.2 AGENTS DE SOLVATACIÓ QUIRAL (CSA)

Existeix una gran varietat de CSA³⁴ amb capacitat de diferenciar un ampli ventall de compostos quirals (alcohols, amines, àcids carboxílics, èters, èsters, etc.). En molts casos es tracta de molècules petites que tenen la capacitat de formar enllaços d'hidrogen o altres tipus d'interaccions dipol-dipol, i interaccions tipus π -stacking (Figura 2-2).

Entre els CSA tipus donador-acceptor existents destaquen els arilalquilcarbinols. L'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol o alcohol de Pirkle³⁵ va ser la molècula pionera d'aquest tipus de compostos. Actualment, existeix un gran nombre d'arilalquilcarbinols i arilalquilamines que mostren una bona capacitat enantiodiferenciadora per a diferents substrats.

Recentment s'han desenvolupat CSA del tipus arilalquilcarbinol que contenen una doble funcionalització alcohol a la seva estructura, com són el α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol o ABTE³⁶, el α,α' -bis(trifluorometil)-1,8-antracendimetanol o ABTE-18³⁷ i el α,α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol³⁸. En els tres casos mostren un excel·lent comportament enantiodiferenciador, superant la capacitat dels arilalquilcarbinols amb un únic grup alcohol.

L'aparició d'anàlegs perdeuterats d'alguns d'aquests CSA fa possible la mesura de l'e.e. en aquelles situacions en que les bandes de l'agent de solvatació solapen les del substrat³⁹.

El grup binaftil⁴⁰ forma part de l'estructura d'alguns CSA desenvolupats recentment, així com la quinina⁴¹, els quals són efectius per a diferents substrats. CSA π -àcids amb grups 3,5-dintroaril o 3,5-dicloraril són especialment efectius per a sulfòxids⁴².

³⁴ (a) Wenzel, T.; Wilcox, J.D. *Chirality* **2003**, *15*, 256. (b) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.

³⁵ (a) Pirkle, W.H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1837. (b) Burlingame, T.G.; Pirkle, W.H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4294.

³⁶ Pomares, M.; Sanchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 753.

³⁷ Pérez-Trujillo, M et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3084

³⁸ Sanchez-Aris, M.; Estivill, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3129.

³⁹ (a) Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7274. (b) Muñoz, A.; Virgili, A. *Enantiomer* **2001**, *6*, 235. (c) Muñoz, A.; Sanchez, M.; Junk, T.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5069.

⁴⁰ (a) Iuliano, A. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2177. (b) Liu, T.J. et al. *Chirality* **2001**, *13*, 595.

⁴¹ Uccello-Baretta, G. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2019.

⁴² Pirkle, W. H.; Tsiouras, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2989.

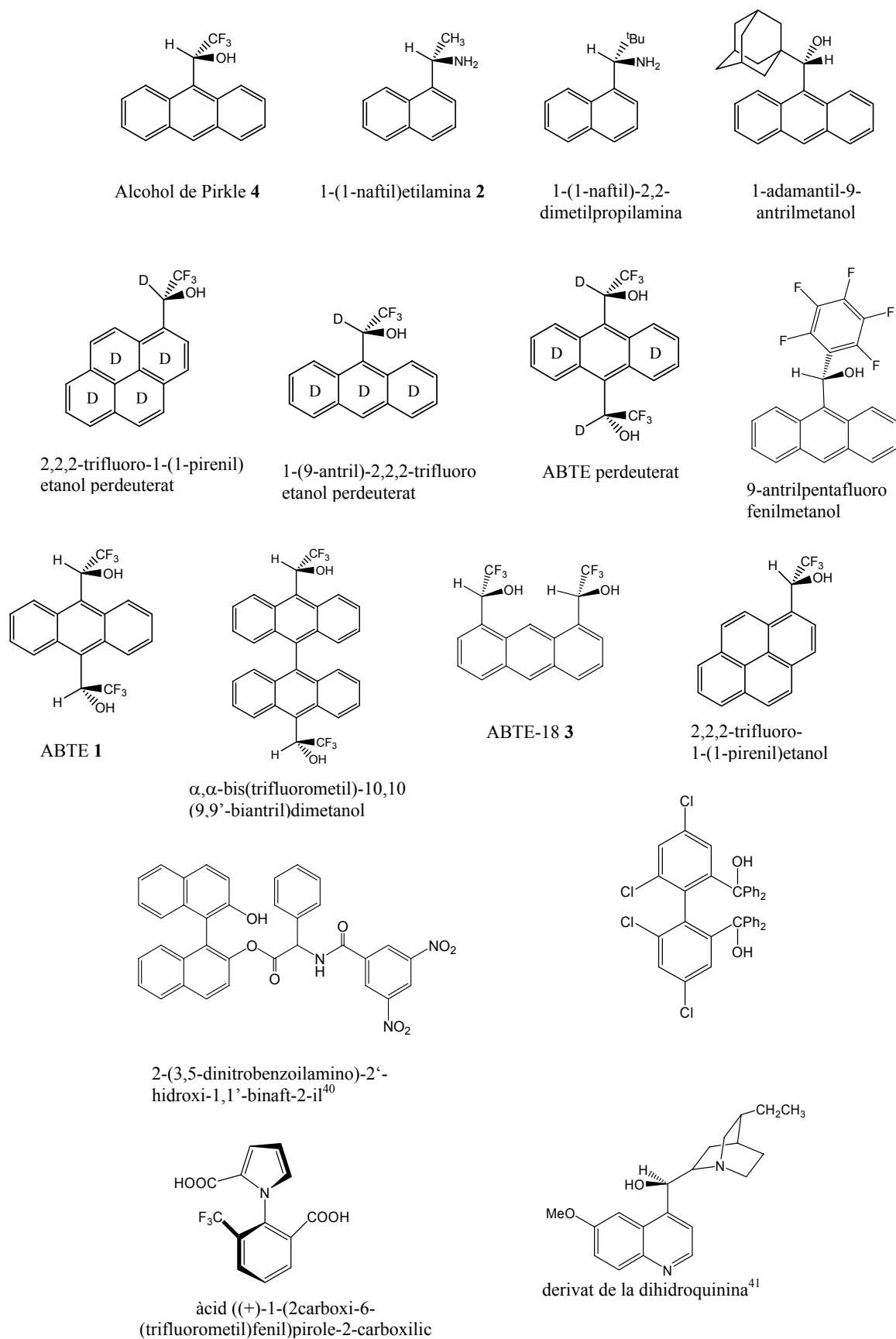


Figura 2-2. Alguns exemples d'agents de solvatació quiral.

2.2.1 Agents de solvatació quiral basats en cavitats quirals

Un altre tipus de CSA són les molècules que disposen d'una cavitat quiral on el solut s'associa com a molècula *guest* formant un complex diastereomèric diferent amb cada enantiòmer. També per aquest tipus de complexos les interaccions no covalents com els enllaços d'hidrogen, les interaccions π , les forces *van der Waals* o els parells iònics són d'elevada importància. Un altra factor essencial per a l'estabilitat del complex format és la compatibilitat de dimensions entre el receptor i el substrat⁴³.

Les **ciclodextrines** han estat molt estudiades com a molècules *host* quirals amb capacitat de discriminació entre substrats quirals. Es tracta d'oligosacàrids cíclics compostos per una cadena de glucopiranoses quirals. Les més habituals són les ciclodextrines naturals α , β i γ , amb 6, 7 i 8 unitats de glucosa. En aquest compostos les glucoses es disposen de tal forma que els grups OH formen una capa hidrofílica a l'exterior, l'interior de la cavitat, en canvi, és hidrofòbic i facilita la inclusió de molècules apolars⁴⁴.

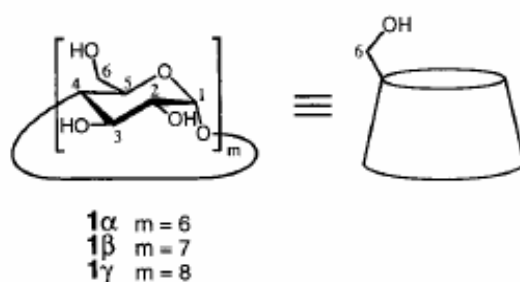


Figura 2-3. Model de la geometria de les ciclodextrines α , β i γ .

Existeix una gran varietat de ciclodextrines modificades, i en un elevat nombre de casos s'ha observat millores en l'enantiodiscriminació. Les ciclodextrines catióniques modificades amb amines protonades⁴⁵ o derivats de trimetilamoni⁴⁶ es poden utilitzar per a soluts aniònics. La discriminació enantioselectiva es veu afavorida per la formació de parells iònics. De manera similar les ciclodextrines aniòniques com els derivats sulfobutyleter⁴⁷ i carboximetiltio⁴⁸ són molt útils en la determinació de la puresa enantiomèrica de soluts catiónics.

⁴³ Cohen, J. J. *Pharm. Sci* **1963**, 52, 132.

⁴⁴ Bender, M.L.; Komiyama, M. *Cyclodextrin chemistry*, New York, Springer Verlag **1978**.

⁴⁵ Kitae, T.; Takashima, H.; Kano, K. *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* **1999**, 33, 345.

⁴⁶ Rekharsky, M.; Yamamura, H.; Kawai, M.; Inoue, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5360.

⁴⁷ Kano, K.; Hasegawa, H.; Miyamura, M. *Chirality* **2001**, 13, 474.

⁴⁸ Kano, K.; Hasegawa, H. *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem* **2001**, 41, 41.

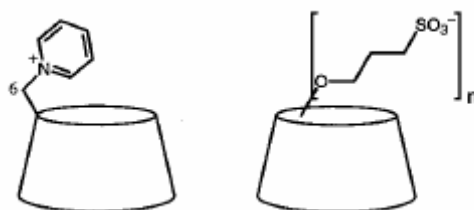


Figura 2-4. Exemples de ciclodextrines modificades.

Un altre gran grup de CSA que formen complexos d'inclusió són els **èters corona**. Un dels primers èters corona quirals utilitzat per l'enantioselecció va ser un derivat del fenilnaftol (Figura 2-5, **a**), però també l'àcid (18-corona-6)-2,3,11,12-tetracarboxílic⁴⁹ (Figura 2-5, **b**) mostra una excel·lent activitat enantiodiferenciadora per a amines neutres. Altres exemples serien els èters corona azofenòlics amb grups fenil en la posició *para* que discriminen derivats quirals de l'aminoetanol⁵⁰ i els èters corona derivats de la metil β -D-galactopiranosida⁵¹, que són molt efectius per a la diferenciació enantiomèrica d'aminoàcids i derivats, podent-se utilitzar també en dissolvent polars com metanol o acetonitril.

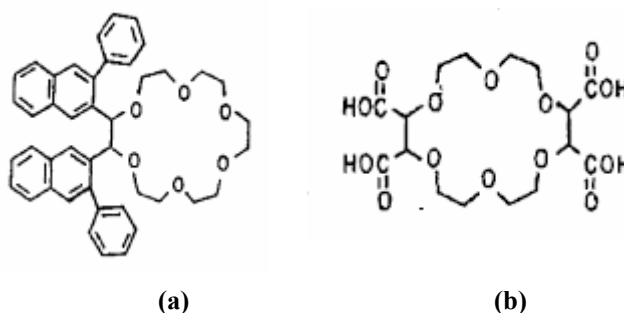


Figura 2-5. Exemples de èters corona utilitzats com a CSA. a) (2,3:4,5-Bis[1,2-(3-fenilnaftol)]-1,6,9,12,15,18-hexaoxacicloicosa-1,4-diè. b) àcid (18-corona-6)-2,3,11,12-tetracarboxílic.

Recentment s'ha desenvolupat una gran varietat i diversitat d'altres macrocicles que permeten la inclusió selectiva de soluts quirals, com són els dioxociclens⁵², els ciclofans basats en unitats d'àcid tartàric i difenilmetà⁵³, o les molècules tipus hemicarcerand⁵⁴.

Un altre tipus de receptors moleculars amb una superfície còncava que facilita la interacció amb la molècula *guest* són els compostos tipus **pinça** o **clip molecular**⁵⁵.

⁴⁹ Bang, E. *et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1685.

⁵⁰ Hirose, K. *et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1984.

⁵¹ Wenzel, T.J. *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1125.

⁵² Yuan, Q. *et al. Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3935.

⁵³ Takahashi, I. *et al. Heterocycles* **1999**, 51, 1371.

⁵⁴ Singh, H.; Warmuth, R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1257.

⁵⁵ Harmata, M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 862.

Aquestes molècules es caracteritzen per tenir dos pinces planes, en general aromàtiques, que estan separades per un espaiador, idealment a una distància aproximada de 7 Å que facilita la inclusió d'una molècula aromàtica⁵⁶. S'ha desenvolupat una sèrie de pinces moleculars diverses, que formen complexos estables amb petites molècules aromàtiques, amb constants d'associació que arriben a ser de l'ordre de 100000⁵⁷.

Les pinces moleculars quirals han estat fins ara poc estudiades. Es troben diversos agents antitumorals com l'*echinomycina* o la *sandramicina* que formen estructures peptídiques rígides amb anells hererocíclics en els extrems que actuen com a pinces per associar-se al ADN⁵⁸. Els receptors sintètics tipus pinça molecular són fins ara poc freqüents, tot i que es troben algunes exemples de molècules desenvolupades recentment (Figura 2-6)⁵⁹. La capacitat enantiodiferenciadora s'ha avaluat mitjançant HPLC quiral, amb resultats força interessants, però encara no s'ha assajat en aplicacions pràctiques.

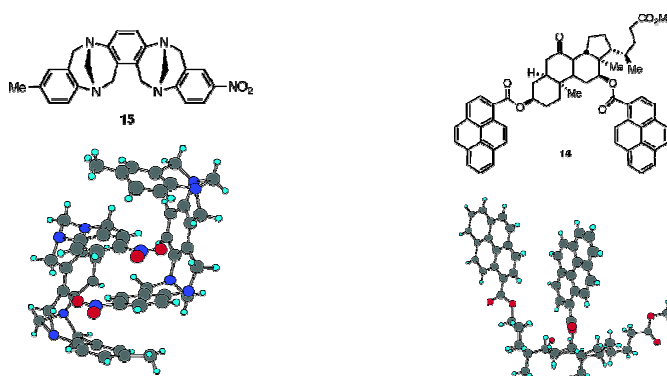


Figura 2-6. Exemples de pinces moleculars quirals.

Les cavitats quirals obertes que es pretenen sintetitzar en aquesta tesi es podrien englobar en aquesta última categoria de compostos. Estan formades per dues pinces aromàtiques separades per un espaiador, tot i que es tracta de compostos més flexibles que la majoria de clips moleculars coneguts. Aquesta llibertat conformacional podria tenir l'avantatge de permetre una millor adaptació de la molècula *host* a la molècula *guest*, optimitzant el procés d'associació. El desenvolupament de pinces moleculars quirals amb aplicació com a agents de solvatació quiral podria ser una primera introducció d'aquest tipus de compostos en l'aplicació de l'enantiodiferenciació per RMN.

⁵⁶ Chen, C.W.; Whitlock, H.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4921.

⁵⁷ (a) Zimmerman, S.C. *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 71. (b) Klärtner, F.G. Kahlert, B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 919. (c) Kurebayashi, H. *et al. Tetrahedron* **2001**, *57*, 8667.

⁵⁸ Waring, M.J. 'Echinomycin and related quinoxaline antibiotics' in *Molecular Aspects of Anticancer Drug-DNA interactions*, Macmillan Press **1993**, Vol 1, Cap. 7.

⁵⁹ (a) Polluri, V.K.; Maitra, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7764. (b) Mas, T. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1097.

2.2.2 Les interaccions CSA-solut:

En la majoria de casos, el complex diastereomèric entre el CSA i el solut es forma en un equilibri dinàmic, ràpid a l'escala de temps de la RMN. Aquesta afirmació també és vàlida per a la formació de complexos tipus *host-guest*, tot i que es coneixen alguns exemples on aquest equilibri és lent⁶⁰.

En conseqüència, els senyals de RMN observats per a cada enantiòmer corresponen a la mitjana dels senyals de l'enantiòmer lliure i l'enantiòmer associat. En base a aquesta informació, es pot deduir la següent equació⁶¹ per l'anisocronia observada, $\Delta\Delta\delta$:

$$\Delta\Delta\delta = p_R (\delta_R + K_R \cdot \delta_{[C_R S_R]}) - p_S (\delta_S + K_S \cdot \delta_{[C_S S_S]})$$

Equació 2-1

on p_R i p_S són les poblacions relatives dels enantiòmers lliures S_R i S_S , δ_R i δ_S són els desplaçaments químics del solut lliure, K_R i K_S son les constants de formació dels compostos diastereomèrics i $\delta_{[C_R S_R]}$ i $\delta_{[C_S S_S]}$ els desplaçaments químics del solut complexat.

Així doncs, l'anisocronia observada pot venir donada per una diferència entre les constants d'associació (diferent estabilitat dels complexos, per tant tindran més o menys contribució a la $\Delta\Delta\delta$) i/o perquè els complexos tinguin un espectre de RMN intrínsecament diferent (diferències entre els desplaçaments químics dels complexos), degut a un entorn magnètic no equivalent (és a dir, a una geometria dels complexos diferent).

Per als arilalquilcarbinols existeix un model de solvatació⁶² que es basa en una triple interacció entre el CSA i el solut. Dos centres àcids del CSA, el protó del grup hidroxil i el protó metílic (l'acidesa d'aquest últim és deguda al caràcter electroatraient del grup trifluorometil) poden interaccionar amb dos centres bàsics d'un solut enantiomèric. Una tercera interacció, de tipus π , serà possible degut a la presència d'un grup aromàtic en l'estructura del CSA. El model proposat s'ajusta bé a experiments de complexació entre un CSA ariltrifluorometilcarbinol i un gran nombre de soluts quirals dibàsics^{63, 64, 65, 66}, però també es poden donar altres tipus d'associacions.

En el cas del desenvolupament de cavitats quirals a partir d'arilalquilcarbinols (objectiu de la present tesi), la interacció CSA-solut vindrà donada per una combinació de factors.

⁶⁰ Singh, H.; Warmuth, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1257.

⁶¹ La deducció es troba a l'annex. L'equació s'ha formulat per l'enantiòmer *R* del CSA.

⁶² Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263.

⁶³ Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1370.

⁶⁴ Pirkle, W. H.; Beare, S. D.; Muntz, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *26*, 2295.

⁶⁵ Pavlin, M. S. *Tesi Doctoral*, University of Illinois, **1977**.

⁶⁶ Pirkle, W. H.; Burlingame, T. G.; Beare, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5849.

Per una banda, es poden produir interaccions amb els grups àcids del CSA, però aquestes interaccions van més enllà del model de la triple interacció; la complexació a dins de la cavitat quiral permet la interacció amb un nombre elevat de punts al mateix temps. Per altra banda, també influeix el factor de les dimensions relatives del CSA i el solut: Aquest factor és determinant per a la formació de complexos diferenciats amb cada enantiòmer.

2.2.3 Consideracions pràctiques

La determinació de la puresa enantiomèrica utilitzant un CSA és molt senzilla. Consisteix en introduir en el tub de ressonància, on tenim el solut (la mescla d'enantiòmers a analitzar), una certa quantitat de CSA. A continuació, s'enregistra l'espectre de RMN. El CSA provoca una diferenciació en el desplaçament químic, $\Delta\Delta\delta$, d'algunes bandes. Finalment, a partir de la integració de les bandes desdoblades es podrà obtenir la composició enantiomèrica de la mescla original.

Així doncs, algunes de les característiques comunes dels CSA seran: ser solubles en els dissolvents orgànics deuterats més usuals i presentar un espectre de RMN senzill, de manera que no interfereixi en l'observació dels senyals del substrat.

És fonamental triar les condicions adequades sota les que es determinarà la puresa enantiomèrica, per tal de maximitzar la no equivalència observada i obtenir una bona resolució en l'espectre de RMN:

- Un aspecte important a considerar és la **relació molar** [CSA]/[solut]. El valor de $\Delta\Delta\delta$ augmenta amb la relació [CSA]/[solut] fins arribar a un punt en el que $\Delta\Delta\delta$ es manté constant (del rang de 2:1 fins a 5:1 normalment), moment en que s'arriba a la màxima complexació i el sistema es troba en un estat d'equilibri.
- La tria del **dissolvent** és molt important. En el cas de la majoria dels CSA de tipus donador acceptor, amb dissolvents no polars s'obtenen valors de $\Delta\Delta\delta$ majors. Això és degut a que s'evita una possible competència de solvatació per part del dissolvent amb el solut o amb el CSA, essent l'associació CSA-solut més efectiva⁶⁷. En el cas dels complexos d'inclusió, hi ha macrocicles que permeten també l'enantiodiferenciació en medi polar (aigua, metanol, acetonitril)⁴⁹.
- Un altre factor que ajuda a augmentar la diferenciació de senyals és la **temperatura**. Normalment al disminuir la temperatura s'observa un augment en la diferència dels desplaçaments químics. Aquest fet es deu a que a baixa temperatura la formació dels complexos, que és un procés exotèrmic és més

⁶⁷ (a) Williams, T.; Pitcher, R.G.; Bommer, P.; Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1871. (b) Jochims, J.C.; Taigel, G.; Seeliger, A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1901.

favorable, les constants de formació són majors. Per tant el senyal observat, que és el promig entre el solut lliure i el solut complexat, tindrà una major contribució del complex, que provoca l'anisotropia.

- Finalment, mentre major sigui el **camp magnètic** de l'espectròmetre de RMN utilitzat, més sensibilitat i millor resolució podrem tenir en els espectres.

En alguns casos es coneix com és la interacció CSA-solut i esdevé un patró sistemàtic de moviment de bandes, permetent així la determinació de la configuració absoluta, tot i que majoritàriament els CSA s'utilitzen per determinar l'excés enantiomèric (e.e)³⁴.

2.3 ESTUDI COMPUTACIONAL PREVI

Tal com s'ha indicat a l'apartat anterior, la geometria, i concretament la mida de la cavitat d'una molècula *host* és essencial per assegurar la fàcil inclusió del *guest*. Per tant, es va decidir realitzar un estudi computacional previ per trobar les dimensions adequades de la cavitat quiral que es volia sintetitzar.

En el nostre cas, calia trobar la mida òptima de la molècula que faria de pont entre les dues molècules de ABTE, tal com s'il·lustra a la Figura 2-7.

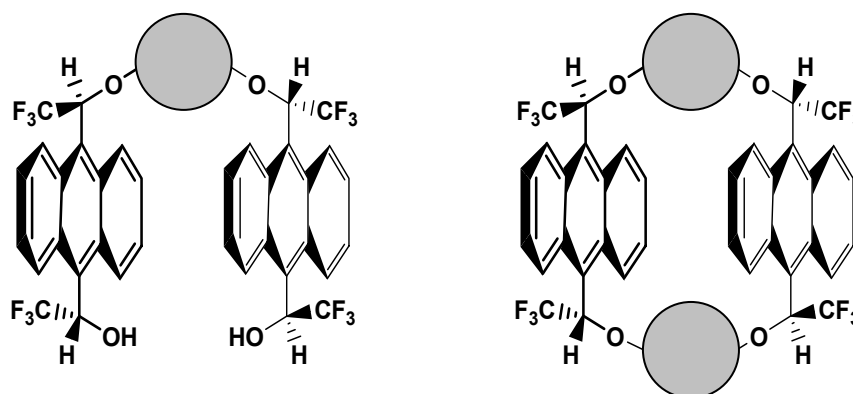


Figura 2-7. Representació esquemàtica de les cavitats quirals que es volen sintetitzar.

Es disposava d'una informació prèvia: *Marta Sánchez*⁶⁸ va sintetitzar un primer macrocicle quiral: el ciclobis[sulfit de (*R,R*)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetil], on dues molècules d'ABTE estaven unides per dos grups sulfit.

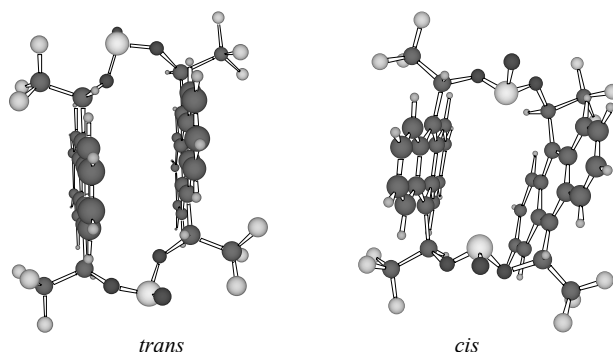


Figura 2-8. Estructura tridimensional del ciclobis[sulfit de (*R,R*)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetil]. Representació dels dos isòmers *cis* i *trans*.

Aquest compost no permet la inclusió de molècules orgàniques perquè la cavitat és massa petita⁶⁹. Per tant podem deduir que les molècules han de ser més grans que els

grups sulfít. També hem de preveure quin tipus de reacció utilitzarem per unir les molècules pont al macrocicle. Una opció senzilla i pràctica seria partir d'àcid carboxílics, clorurs d'àcid o anhídrids, que mitjançant una simple reacció d'èsterificació es poden enllaçar amb els grups alcohols sense problemes de racemització.

Tenim en compte tots aquest aspectes, es va decidir realitzar el càlcul computacional comparatiu amb les molècules que es mostren a la **Figura 2-9**.

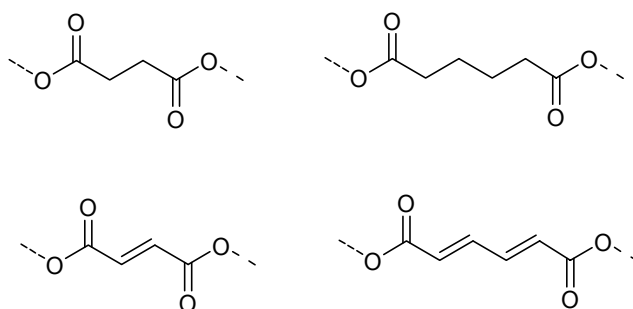


Figura 2-9. Molècules pont seleccionades per realitzar el càlcul computacional.

Es van escollir molècules de dues llargades diferents (4 i 6 àtoms de llargada) i de diferent rigidesa (amb o sense dobles enllaços).

L'objectiu principal dels càlculs seria l'anàlisi conformacional de les molècules i un posterior estudi d'inclusió/associació. Es va decidir utilitzar la mecànica molecular com a metodologia de càlcul, ja que permetria l'obtenció de resultats en un temps raonable, tractant-se de molècules amb un nombre relativament gran d'àtoms. Concretament, tenint en compte càlculs similars realitzats per *Itziar Maestre*⁴⁸, es va decidir seguir el següent procediment en els càlculs:

- Trobar les geometries d'energia mínima mitjançant el mètode de *Monte Carlo*⁷⁰. Aquest mètode genera conformacions de baixa energia utilitzant un sistema de variació aleatòria d'alguns paràmetres de la molècula. D'aquesta forma s'obté una sèrie de mínims de la superfície d'energia potencial que poden tenir una barrera energètica molt elevada entre si.
- Confirmar l'estabilitat d'aquestes conformacions de mínima energia mitjançant càlculs de dinàmica molecular.
- Realitzar simulacions d'inclusió de diverses molècules orgàniques petites en la cavitat de la molècula *host* per valorar la seva capacitat d'inclusió.

⁶⁸ Sánchez, M.; Maestre, I.; Jaime, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1737.

⁶⁹ Maestre, I. *Treball de Recerca*, UAB **2001**, pág 114.

⁷⁰ Les bases teòriques del mètode de *Monte Carlo* estan descrites a l'apartat VI Metodologia de càlcul, i els programes utilitzats es detallen a l'annex.

Com s'ha indicat als objectius de la tesi, estem interessats en la síntesi de macrocicles quirals, però també de cavitats quirals tipus quelat, tal com es mostra a la Figura 2-7. En quan a la mida de la cavitat, suposem que si una molècula s'inclou fàcilment en un dels macrocicles quirals, ho farà també en la cavitat quiral de la corresponent pinça molecular, que té una major llibertat conformacional, i per tant pot adaptar millor la seva geometria per formar la millor i més estable coordinació associativa. Per aquest motiu, i per estalviar temps de càlcul, s'ha decidit de realitzar els càlculs computacionals només amb els macrocicles.

2.3.1 Estudi per Monte Carlo:

Per realitzar l'estudi de *Monte Carlo*, cal definir en primer lloc una estructura de partida. En nostre cas, al no disposar de resultats experimentals ni estudi previs de les molècules, es va partir d'una estructura aleatòria⁷¹, que es va minimitzar prèviament.

En segon lloc cal determinar els paràmetres que l'algoritme de *Monte Carlo* modifica a cada pas per generar noves estructures. Es va decidir d'utilitzar els angles dièdres, com a paràmetre variable, ja que permeten una cerca de geometries eficaç, reconeixent ràpidament si es produeixen canvis importants. Els enllaços que es variaran per aquest fi s'indiquen a la figura (Figura 2-10).

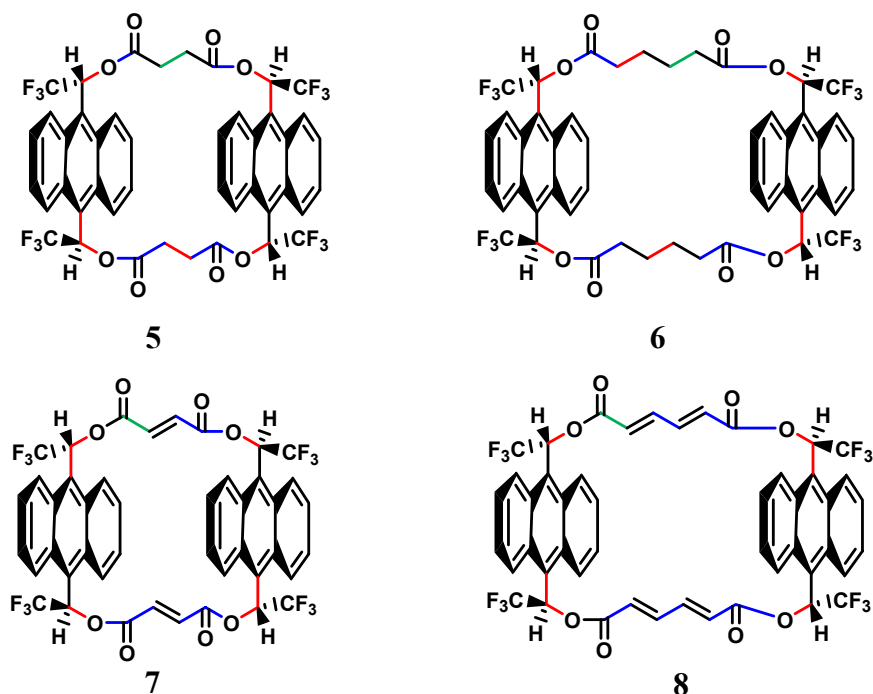
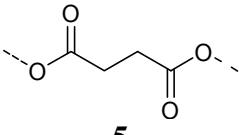
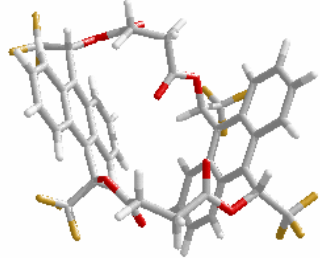
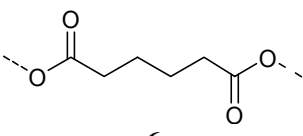
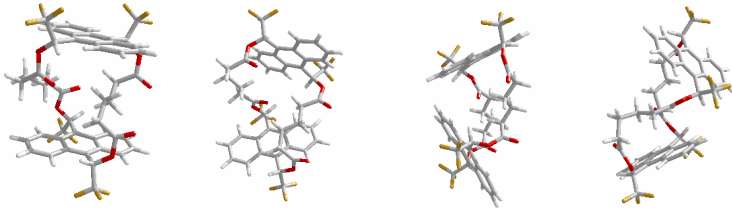
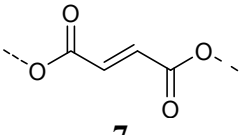
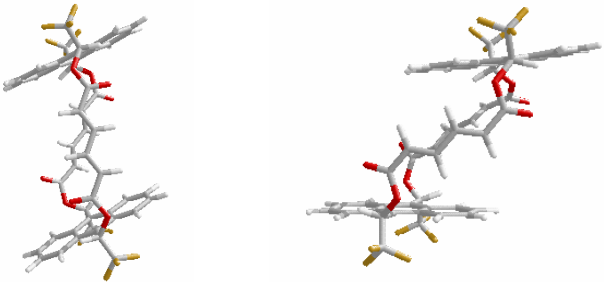
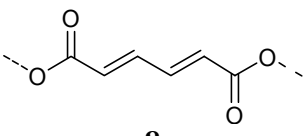



Figura 2-10. Enllaços que es giren durant el càlcul de *Monte Carlo*. **Enllaços vermells:** Aquest enllaços es van girar fins a un màxim de 180°. **Enllaços blaus:** Per evitar deformacions del C amb hibridació sp², només es van girar fins a un màxim de 90°. **Enllaços verds:** Aquest enllaç durant el càlcul es trenca per tenir temporalment una estructura acíclica. Perquè no hi hagi tensions, els enllaços veïns tampoc es giren.

⁷¹ Es va considerar una configuració *R* per a tots els centres quirals de tots els macrocicles estudiats.

MOLÈCULA PONT	ESTRUCTURES DE MÍNIMA ENERGIA I ABUNDÀNCIA RELATIVA
 <p style="text-align: center;">5</p>	 <p style="text-align: center;">97 %</p>
 <p style="text-align: center;">6</p>	 <p style="text-align: center;">34 % 22 % 14 % 9 %</p>
 <p style="text-align: center;">7</p>	 <p style="text-align: center;">93 % 5 %</p>
 <p style="text-align: center;">8</p>	 <p style="text-align: center;">84 % 15 %</p>

Taula 2-1. Estructures de mínima energia obtinguda per als 4 macrocicles.

Es va realitzar un càlcul de 1000 passos (es va repetir també amb 2000 passos, però no es van veure diferències significatives). Les estructures de mínima energia obtingudes s'il·lustren a la taula (**Taula 2-1**). L'anàlisi⁷² de totes les estructures obtingudes va mostrar que:

- El macrocicle **5** adopta clarament una estructura predominant de mínima energia amb un 97 % de probabilitat d'aparició⁷³. En el cas del macrocicle **6**, en canvi, no es pot adjudicar una única estructura de mínima energia. A la taula es mostren les 4 estructures de mínima energia amb el percentatge d'aparició corresponent, estructures d'energia més elevada ja només tenien una probabilitat de menys del 2%.
- També es pot observar que les conformacions mínimes, tant del cicle **5** com del cicle **6**, estan, en major o menor grau, plegades. Aquest plegament produeix una estabilització per l'augment de les interaccions internuclears tipus *van der Waals*. Per tant, cal que aquestes molècules es despleguin abans de permetre la inclusió del *guest*.
- La quantitat i diversitat d'estructures trobades disminueix en el cas dels macrocicles **7** i **8**, fet que reflexa l'augment de la rigidesa. Cal destacar que per a aquests cicles, les estructures de menor energia presenten una cavitat més oberta; quan augmentem l'energia, les estructures es repleguen sobre si mateixes dificultant l'accés a la cavitat. En els dos casos s'han trobat dos conformers de mínima energia, un majoritari i un minoritari, que es mostren a la **Taula 2-1**.

2.3.2 Estudi per dinàmica molecular

Un cop trobades les estructures de mínima energia, es van realitzar càlculs de dinàmica molecular per comprovar l'estabilitat dinàmica de les mateixes.

Es van realitzar càlculs de dinàmica molecular de 1000 ps a temperatura ambient per a totes les conformacions mínimes trobades. En tots els casos l'energia de les estructures es va mantenir constant. Al representar la variació de les distàncies intramoleculares representatives, es va veure que, en general, aquestes canviaven molt poc. Només en el cas dels cicles **7** i **8** es va veure una variació significativa de la distància entre els antracens. Un anàlisi gràfic demostra que els antracens s'obren i es tanquen en un moviment que podríem denominar moviment papallona. En canvi la distància entre les dues cadenes pont gairebé no varia: la cavitat no es deforma i es manté sempre oberta.

⁷² L'anàlisi detallat es pot consultar al treball de recerca precedent en aquesta tesi: Palomino, M.; *Treball de Recerca*, UAB **2003**.

⁷³ Aquest percentatge s'ha calculat aplicant l'equació de Boltzman $N_i = N_0 e^{-E_i/RT}$.

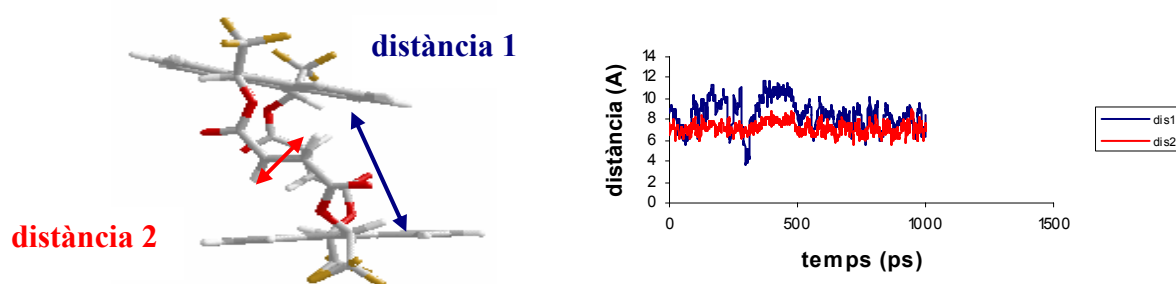


Figura 2-11. Variació de les distàncies a la dinàmica molecular del macrocicle 7.

2.3.3 Estudi d'inclusió

En aquest apartat es realitzarà la simulació de la inclusió de diverses molècules orgàniques petites dins els conòrmers més estables dels macrocicles obtinguts per l'estudi de *Monte Carlo*. Aquesta és una forma per avaluar la mida de la cavitat, tenint en compte també la capacitat de reorganització de la molècula.

Durant la simulació es situa la molècula *guest* a una distància del *host* suficientment lluny perquè no hi hagi interaccions. El substrat s'apropa gradualment a la molècula receptora, minimitzant l'energia a cada pas. Si el complex d'inclusió corresponent és estable, tindrem un mínim energètic a l'interior de la cavitat. Si no, aquest punt serà un màxim. Després, el *guest* surt de la cavitat fins a situar-se un altre cop lluny, i podrem veure si el receptor s'ha deformat durant aquest procés. Els detalls metodològics estan descrits a l'annex del document.

Les molècules substrat emprades han estat les següents:

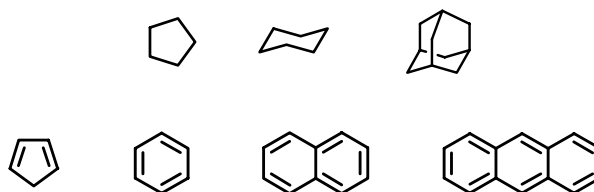


Figura 2-12. Molècules substrat escollides per a les simulacions d'inclusió.

S'ha agafat un primer grup de molècules no aromàtiques (ciclopentà, ciclohexà i adamantà) on el volum augmenta d'una molècula a l'altra i esperem obtenir el volum d'inclusió límit per a cada macrocicle. Hi ha una segona sèrie de molècules planes (ciclopentadiè, benzè, naftalè i antracè) on en aquest cas augmenta la superfície. S'han agafat molècules molt senzilles i simètriques per així minimitzar els graus de llibertat de l'aproximació. En el cas de molècules més complexes s'haurien d'estudiar múltiples orientacions entre *guest* i *host*, així en canvi les orientacions possibles són unes poques. L'orientació concreta de cada una de les molècules està descrita a l'annex.

El procés de simulació es va realitzar amb el confòrmer de mínima energia per a cada macrocicle. Només en el cas del cicle **6** es va realitzar l'anàlisi de les quatre conformacions de mínima energia. Però com totes aquestes conformacions estan plegades deixant la cavitat tancada, s'ha afegit l'estudi del macrocicle **6₁₅₁** (és a dir, el confòrmer número 151 de l'estudi de *Monte Carlo*, la primera estructura amb la cavitat mínimament oberta). A la **Figura 2-13** es mostren les estructures **6₁** i **6₁₅₁** comparativament, amb els respectius valors d'energia⁷⁴. S'observa que l'estructura **6₁₅₁** té una energia molt superior, però hi ha la possibilitat que aquest dèficit quedi compensat per l'estabilització produïda per la inclusió.

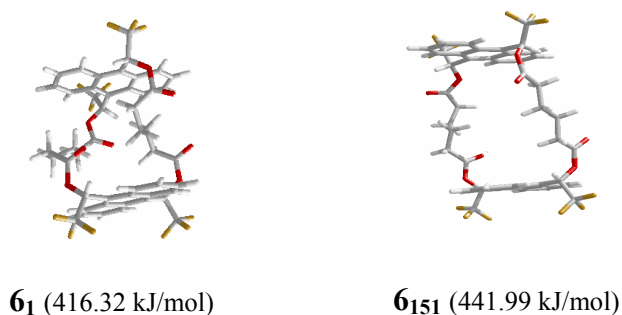


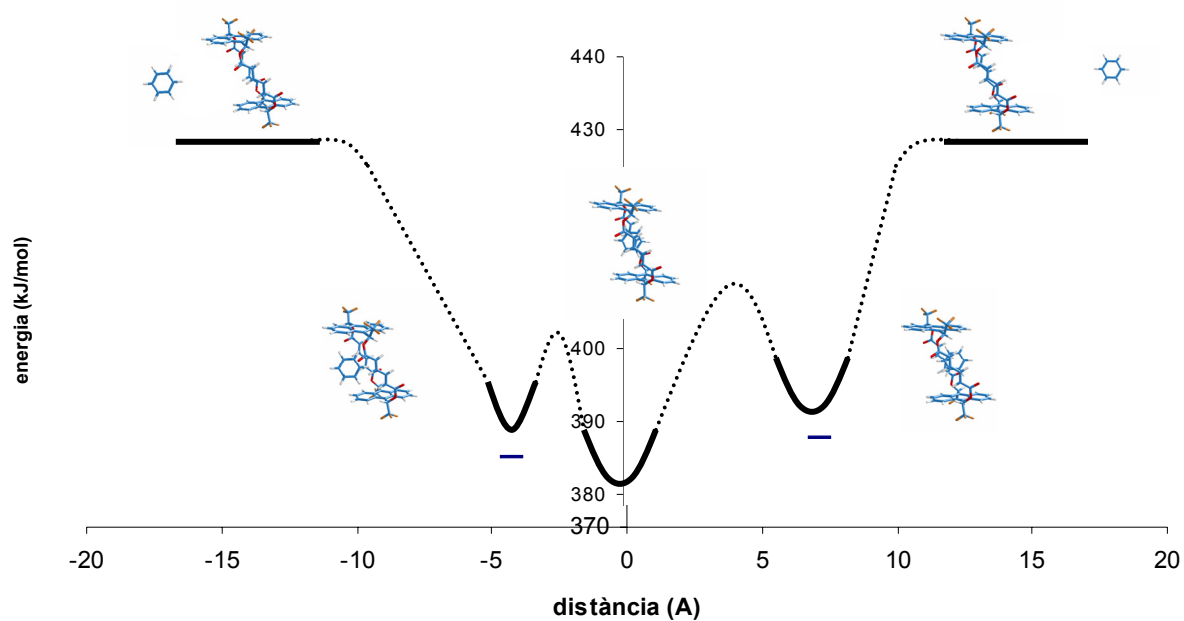
Figura 2-13. Estructures **6₁** i **6₁₅₁** de l'estudi de *Monte Carlo* del macrocicle **6**.

A la figura (Gràfic 2-1) s'ha representat el perfil energètic resultant de l'estudi d'inclusió, per al cas del benzè al macrocicle **8**, a mode d'exemple.

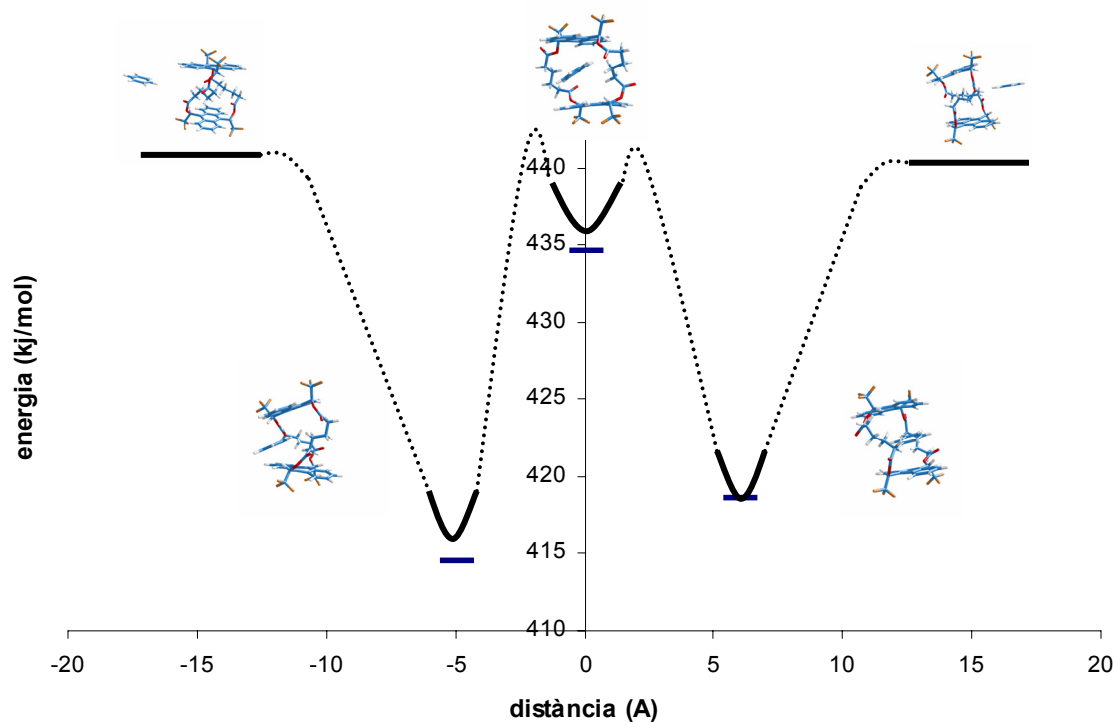
L'estabilització energètica produïda per la inclusió s'obté restant l'energia estèrica de les dues molècules per separat a l'energia del complex d'inclusió format. S'ha de diferenciar de l'estabilització d'associació, que es produeix per la formació d'un complex davant o darrere de la cavitat.

Els valors d'aquestes energies són aproximats, no es té en compte l'entropia ni el dissolvent. I en el cas de l'associació només s'obté un complex de molts possibles i potser no el més estable. Però les energies de complexació calculades sí que tenen un valor comparatiu: si l'estabilització per associació és superior a l'estabilització produïda per la inclusió, sabem que la inclusió és més difícil perquè es forma un complex d'agregació més estable. Aquest cas es dona per a la inclusió del benzè al macrocicle **6**.

⁷⁴ El valor d'energia obtinguda mitjançant càlculs de mecànica molecular es pot utilitzar per fer comparacions entre molècules del mateix nombre i tipus d'àtoms.



Gràfic 2-1. Estudi d'inclusió de benzè al macrocicle 8.

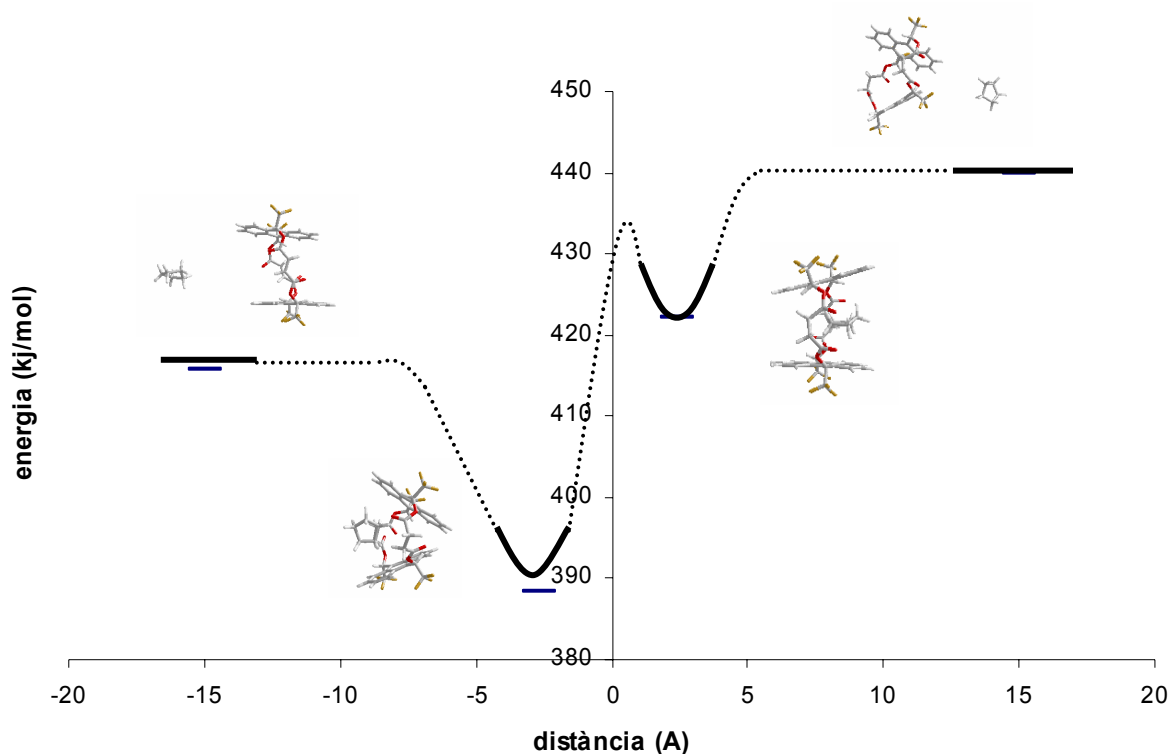


Gràfic 2-2. Estudi d'inclusió de benzè al macrocicle 6.

Com s'observa a la gràfica (Gràfic 2-2), el mínim davant de la cavitat és més profund que el mínim a l'interior de la cavitat. Aquest fet s'explica perquè el macrocicle 6 s'ha de reorganitzar abans de que pugui entrar el *guest*; les cadenes laterals es despleguen

perquè el benzè pugui entrar. Tot i que el complex d'inclusió format és més estable que les dues molècules per separat, no podem estar segurs que realment es formi perquè existeix un complex d'associació més estable.






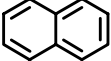
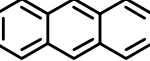
Fins i tot hi ha casos on el macrocicle s'ha de reorganitzar tant que queda deformat després de que el *guest* hagi sortit de la cavitat. Un exemple és la inclusió del ciclopentadiè al macrocicle **5**.



Gràfic 2-3. Estudi d'inclusió del ciclopentadiè al macrocicle **5**.

Al gràfic s'observa que el macrocicle després de realitzar la inclusió té una energia i geometria molt diferent que la de partida. D'aquests resultats es conclou que el macrocicle és massa petit per formar un complex d'inclusió amb aquest *guest*.

A la taula (**Taula 2-2**) es representen els valors d'energia d'inclusió i associació obtinguts per a totes les inclusions realitzades i els volums calculats de cada *guest*. A primera vista s'observa que les molècules aromàtiques s'inclouen amb major facilitat que les corresponents molècules no aromàtiques. Aquest fet pot explicar-se perquè les molècules aromàtiques són planes i per tant només ocupen la llargada de la cavitat i la amplada (que ve delimitada per la part inflexible del antracè i, per tant, és més que suficient per a les molècules estudiades). Les molècules no aromàtiques en canvi també ocupen l'alçada del macrocicle, que és el factor crític perquè depèn de la llargada de les cadenes laterals i el seu plegament.

							
volum (Å ³) ⁷⁵	85.8	101.6	146.5	73.5	83.4	127.4	171.2
cicle 5 inclusió	no	no	no	-3.8	-18.98	-28.4	no
cicle 5 associació	-27.3	-27.9	-30.23	-31.7	-37.35	-42	-43.3
cicle 6 inclusió	no	no	no	-1.5	-6.2	-9,3	-18,3
cicle 6 associació	-15	-17.78	-20.37	-17.1	-26.3	-21.8	-43.1
cicle 6 ₁₅₁ inclusió	-26.7	no	no	-40.4	-48.3	-62	-72.9
cicle 6 ₁₅₁ associació	-28.8	-29.8	-32.02	no	-36.85	-31.7	-48.4
cicle 7 inclusió	no	no	no	-36.9	-22.8	-25.7	-38.7
cicle 7 associació	-27.3	-27.9	-30.23	-31.7	-37.35	-42	-43.3
cicle 8 inclusió	-35.9	-37.1	no	-46.3	-55	-74	-75
cicle 8 associació	-28.4	-36.6	-35.3	no	-44.4	-55.02	-57.7

Taula 2-2. Energies d'inclusió i associació en kJ/mol. Els valors d'energia són relatius i s'han obtingut restant l'energia estàtica de les dues molècules per separat a l'energia del complex d'inclusió/associació format.

Els resultats també demostren que els macrocicles amb dobles enllaços tenen major facilitat d'inclusió que els de la mateixa mida però amb enllaços senzills. Fins i tot podem observar que el macrocicle **7** té majors energies d'inclusió que el macrocicle **6**, que és més gran. Això és coherent amb els resultats de l'estudi de *Monte Carlo*: les molècules amb enllaços dobles són més rígides i per tant les conformacions de mínima energia tenen la cavitat oberta. En canvi, quan les cadenes laterals són flexibles, la cavitat es plega i dificulta la inclusió d'altres molècules.

L'adamantà no s'inclou en cap dels macrocicles, aquesta molècula estaria per sobre del volum d'inclusió límit en tots els casos. Per tant, els macrocicles estudiats no són adequats per incloure molècules de mida igual o superior a l'adamantà.

Globalment, es pot dir que l'energia d'inclusió augmenta amb el volum del *guest*: quan augmenta la superfície de contacte es produeixen un major nombre d'interaccions estabilitzants tipus *van der Waals*. Però s'ha de dir que això només és una tendència general, aquesta relació no es pot quantificar: s'ha de tenir en compte que per a cada macrocicle es donen interaccions específiques:

- El macrocicle **5** només permet la inclusió de tres molècules aromàtiques petites. Però fins i tot en aquests casos l'associació és més favorable que la inclusió. Així que es conclou que aquest macrocicle és massa petit per formar complexos d'inclusió amb les molècules estudiades.
- Les energies d'inclusió del macrocicle **7** són majors que les dels macrocicle **6**, coherentment amb l'augment de rigidesa. Una singularitat en aquest cas és que

⁷⁵ El programa Macromodel conté una opció que permet el càlcul del volum de la molècula.

el ciclopentadiè té una energia major al benzè i al naftalè, que tenen un volum més gran. Això s'explica perquè la geometria del ciclopentadiè s'adapta especialment bé a la cavitat i la part no plana permet interaccions addicionals. Globalment es dedueix que també aquest macrocicle és massa petit per formar complexos d'inclusió adequats.

- Per al confòrmer de mínima energia del macrocicle **6**, les inclusions que tenen lloc (amb totes les molècules aromàtiques estudiades) són menys favorables que les associacions. En canvi, amb el confòrmer **6₁₅₁** passa tot el contrari: totes les inclusions de molècules aromàtiques són més favorables que les corresponents associacions. Fins i tot s'inclou una molècula no aromàtica, el ciclopentà. És a dir, que la capacitat complexant d'aquest macrocicle millora molt a quan adopta aquesta conformació d'energia elevada però amb la cavitat oberta. I la diferència d'energia entre les dues conformacions (25.67 kJ/mol) en tots els casos queda compensada per l'energia d'inclusió, com consta a la taula.
- El macrocicle **8** és sens dubte el macrocicle que més afavoreix les inclusions de tots els macrocicles estudiats. Inclou totes les molècules excepte l'adamantà, i en tots els casos la inclusió és més favorable que l'associació. Fins i tot hi ha un cas, el ciclopentadiè, que no forma cap complex d'agregació a l'entrada de la cavitat. Aquesta està tant oberta que el ciclopentadiè no interacciona amb el *host* fins a situar-se al seu interior.

2.3.4 Conclusions de l'estudi teòric

- Els macrocicles **7** i **8** tenen major facilitat per a les inclusions que els respectius macrocicles **5** i **6**. Aquests últims, al ser més flexibles, es pleguen impedit l'accés a la cavitat.
- Els macrocicles **5** i **7** tenen una cavitat massa petita per permetre la inclusió de molècules orgàniques mitjanes. El *host* ideal per les inclusions és el macrocicle **8**.

Tenint en compte aquestes afirmacions, es poden treure les següents conclusions sobre les cavitats quirals que es volen sintetitzar:

- La mida ideal de les cadenes d'unió entre dues molècules d'ABTE per a la síntesi del macrocicle és d'aproximadament 6 àtoms de carboni.
- Aquestes molècules d'unió haurien de ser el més rígid possible per evitar un plegament del cicle i tancament de la cavitat.

Pel que fa a les molècules de cavitat oberta, el procés d'associació/inclusió és entròpicament més favorable, i per tant el complex es formarà (i desassociarà) amb més facilitat.

2.4 SÍNTESI I ESTUDI ESTRUCTURAL DELS DIÈSTERS

Un cop finalitzat l'estudi computacional previ, es va procedir a la síntesi de diversos compostos tipus pinça molecular i macrocíclics.

Tenint en compte els resultats teòrics sobre la mida òptima dels macrocicles i l'oferta de molècules comercials, es va decidir d'assajar la síntesi amb les molècules pont que es mostren a la figura:

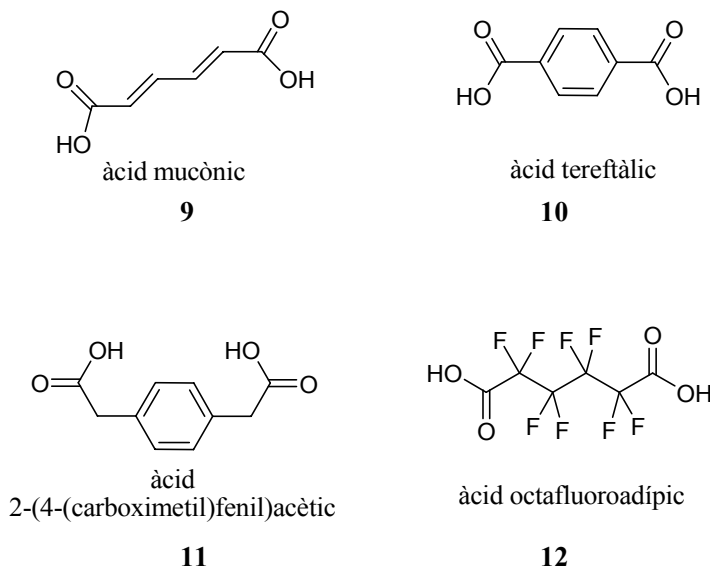


Figura 2-14. Molècules escollides per sintetitzar els derivats tipus pinça i macrocicles quirals.

Com es pot observar, s'han escollit molècules d'una llargada entre 6 i 8 àtoms, i d'una rigidesa important. Només l'àcid perfluoroadípic **12** no té dobles enllaços, però l'estudi dels seus derivats quirals resultaria força novedós i especialment interessant perquè no té àtoms d'hidrogen que puguin interferir a l'espectre de protó.

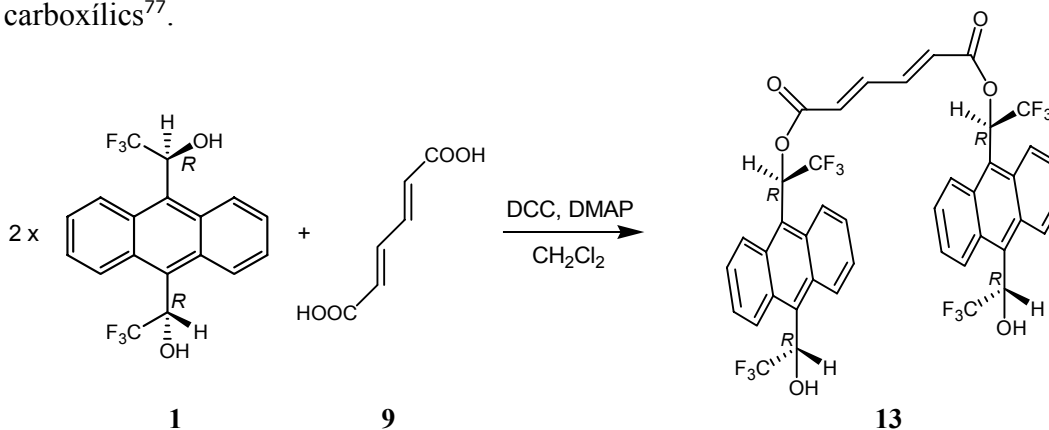
Una altra característica important de les molècules escollides és que es tracta de molècules completament simètriques: d'aquesta forma ens assegurem de que només hi hagi una possible cavitat que es pugui formar. Un precedent interessant de molècules no del tot simètriques és el macrocicle ciclobis[sulfit de (*R,R*)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetil] sintetitzat per Marta Sanchez⁸ que té dues formes isomèriques: una de tipus *cis*, on els grups oxo del sulfit estan al mateix costat, i una de tipus *trans*, on els grups oxo se situen a costats diferents del macrocicle.

Totes les molècules posseeixen 2 grups àcid que permet la unió amb el α,α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanol (ABTE) mitjançant una simple reacció d'èsterificació.

2.4.1 Síntesi del dièster 13

Exemples a la literatura i l'experiència prèvia al nostre grup de recerca⁷⁶ mostren que els antrilalquilcarbinols s'esterifiquen amb rendiments acceptables amb àcids, clorurs d'àcid i isocianants, en canvi, poden presentar problemes quan l'electròfil es poc reactiu o presenta grups voluminosos.

En el cas de l'esterificació de l'àcid mucònic amb dues molècules de *RR*-ABTE es va assajar la reacció emprant les condicions estàndard per a esterificacions d'àcids carboxílics⁷⁷.



Reacció 2-1. Esterificació d'*RR*,*R*-ABTE amb àcid mucònic.

En aquesta reacció s'utilitza *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) com a agent deshidratant, convertint-se en *N,N*-diciclohexilurea, i 4-dimetilaminopiridina (DMAP) com a catalitzador. L'alcohol **1** enantiopur⁷⁸ s'havia sintetitzat prèviament seguint el procediment descrit⁷⁹. Després de la purificació per dues cromatografies en columna consecutives, s'obté el muconat d'*RR*-ABTE **13**⁸⁰ en forma d'oli groc amb un 30% de rendiment.

El baix rendiment es deu a una conversió incompleta del substrat de partida: es recupera un 40 % de alcohol **1**. A més, es detecta la formació dels subproductes **14** i **15**⁸¹ que es mostren a la figura (Figura 2-15).

S'han assajat diverses condicions per millorar el rendiment: S'han variat les concentracions de reactius, la quantitat de dissolvent, el temps de reacció i s'ha utilitzat

⁷⁶ (a) Sánchez, M. *Tesi Doctoral*, UAB **2001**. (b) Almer, S.; *Tesi Doctoral*, UAB **2001**. (c) Pomares, M. *Tesi Doctoral*, UAB **2002**.

⁷⁷ (a) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4475. (b) Trost, B.M. *et al. J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2373.

⁷⁸ Per simplicitat sempre s'utilitzarà l'alcohol *RR*, tot i que la síntesi dels dos enantiòmers és possible.

⁷⁹ Pomares, M.; Sanchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 753.

⁸⁰ El nom sistemàtic seria muconat de di{(R,R)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil}.

⁸¹ La caracterització dels subproductes **14** i **15** es troba a la part experimental, i els espectres de protó a l'annex.

un perfusor de precisió per realitzar una addició molt lenta d'àcid mucònic (per evitar possibles polimeritzacions), però mai s'ha arribat a superar el rendiment inicial.

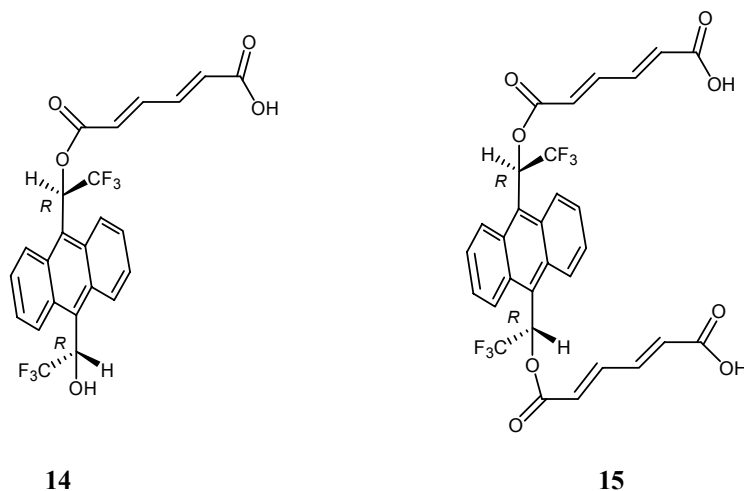
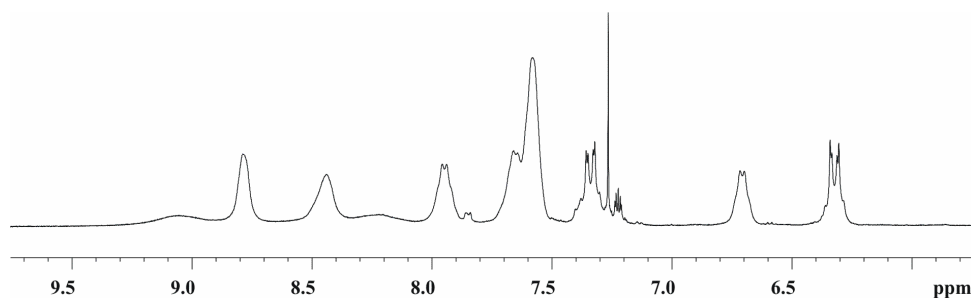


Figura 2-15. Subproductes obtinguts a la reacció d'esterificació d'*RR*-ABTE amb àcid mucònic.

2.4.2 Estudi espectral del dièster **13**⁸².

Si s'enregistra l'espectre de protó del dièster a temperatura ambient (**Espectre 2-1**), s'observa que la major part dels senyals apareixen amb una forma ampla. Aquest fet demostra que existeixen processos dinàmics dins l'escala de temps de la RMN que provoquen l'eixamplament de les bandes.



Espectre 2-1. Espectre ¹H-RMN del dièster-**13** en CDCl₃ a 400 MHz i 298 K.

Ja en el cas d'altres arilalquilcarbinols⁸³, i concretament l'ABTE¹², el substrat de partida per sintetitzar el dièster-**13**, s'havia observat un gir impedit de l'enllaç Csp²-Csp³ que provoca l'eixamplament de les bandes a l'espectre de RMN. A temperatures més baixes la rotació interna s'alenteix i els senyals de les parelles de protons H₁, H₈, i H₂, H₇, així com les parelles H_{1'}, H_{8'} i H_{2'}, H_{7'} esdevenen anisòcron. D'on es pot distingir els protons H₈ i H_{8'}, a freqüències més altes per la proximitat del grup hidroxil, i els protons H₁ i H_{1'}

⁸² Es va realitzar l'estudi estructural amb l'*RR*-dièster-**13**, el resultat amb el *SS*-dièster seria idèntic.

⁸³ Jaime, C.; Virgili, A.; Claramunt, R.M.; López, C.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6521.

a freqüències més baixes, espècie que observa efecte nOe amb el protó metínic (Espectre 2-3). Es pot apreciar l'existència de dos conformers, *cisoide* i *transoide*, que s'il·lustren a la figura (Figura 2-16).

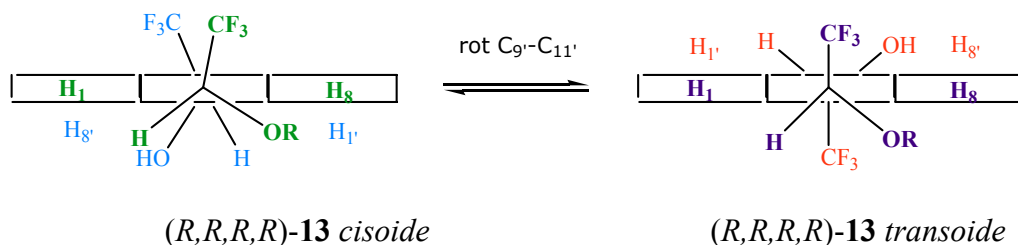


Figura 2-16. Visió vertical dels rotàmers de l'espècie (R,R)- muconat d'ABTE 13.

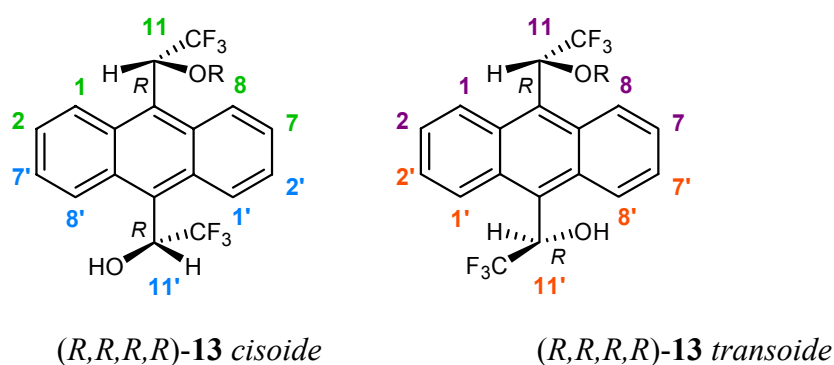
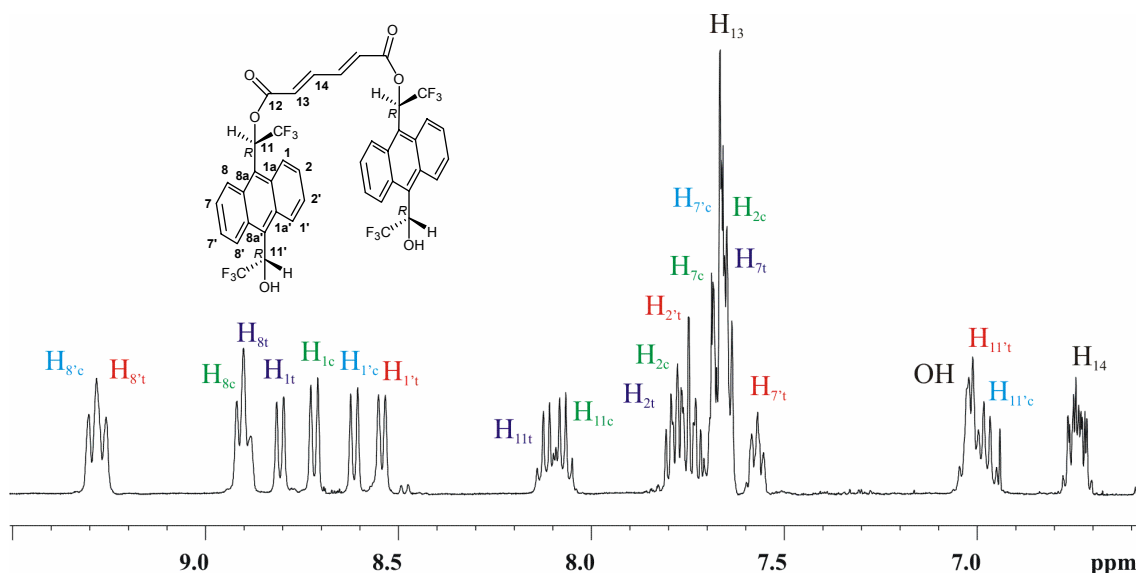


Figura 2-17. Representació dels rotàmers *cisoide* i *transoide*. Per una explicació més comprensible, s'ha numerat tal com s'indica a la figura⁸⁴.



Espectre 2-2. Espectre ¹H-RMN assignat del dièster-13 en acetona-d₆ a 500 MHz i 250 K. Els subíndex *c* i *t* indiquen les conformacions *cisoide* i *transoide*.

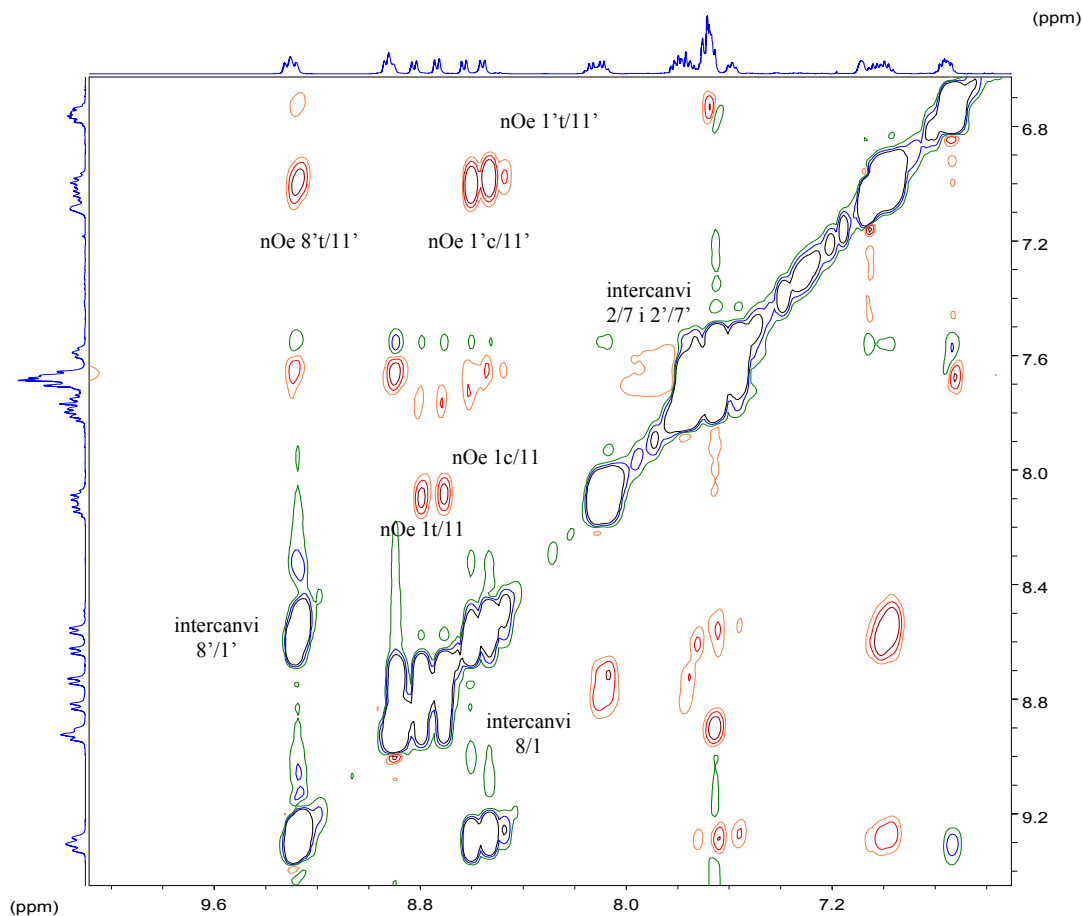
⁸⁴ La numeració que s'indica a la molècula i que s'utilitza per l'assignació dels espectres s'ha fet en base dels elements de simetria de la molècula i la numeració de l'alcohol de partida, i no correspon a la numeració del nom sistemàtic. El mateix succeeix amb altres molècules similars d'aquesta tesi.

Aquestes conformacions preferents són anàlogues a altres alquilaricarbinols^{12,83} i es caracteritzen per una posició perpendicular entre el pla definit per l'anell aromàtic i el grup voluminós, CF₃, en el nostre cas. Per a l'espècie *cisoide*, els dos grups CF₃ se situen a la mateixa cara de l'anell antracènic. En cas de la conformació *transoide*, els grups CF₃ es troben en cares contràries.

En el cas dièster-**13** ens trobem amb una complexitat addicional respecte a altres arilalquilcarbinols: en una mateixa molècula tenim dues unitats antracèniques amb gir impedit, per tant en total poden tenir 3 combinacions possibles: *cisoide-cisdoide*, *cisoide-transoide* i *transoide-transoide*. Però a l'espectre tan sols podem distingir aquells antracens amb els substiuents *cisoide* dels antracens amb els substiuents *transoide*.

S'ha d'esmentar que l'enllaç C₉-C₁₁ contigu al grup èster també gira, però que aquest gir és molt més lent. Així els senyals dels protons de la meitat antracènica pròxima al enllaç èster són més estrets a temperatura ambient.

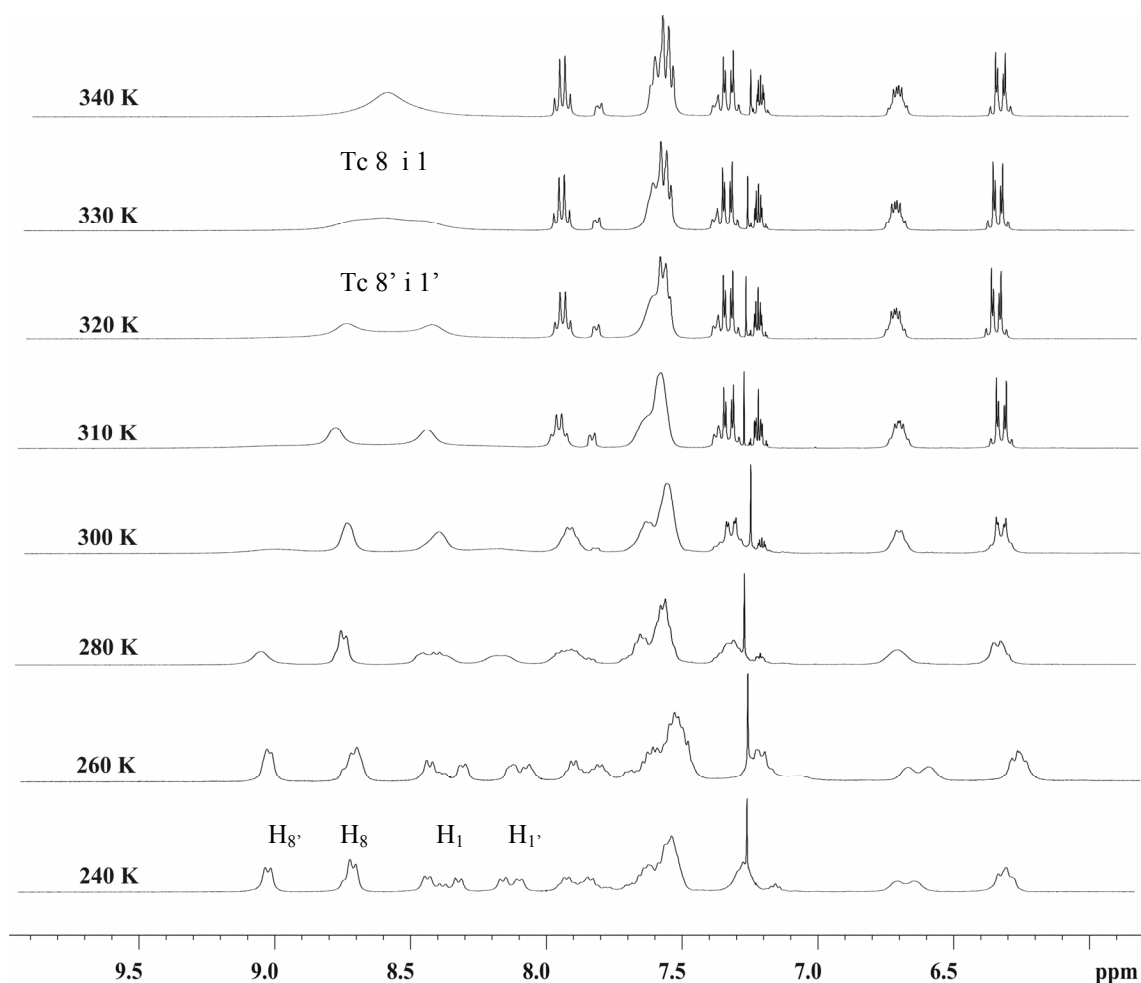
A partir de l'espectre a baixa temperatura (**Espectre 2-2**) i mitjançant els experiments bidimensionals COSY (veure annex) i NOESY (**Espectre 2-3**), es va realitzar l'assignació unívoca dels protons dels dos confòrmers.



Espectre 2-3. Espectre NOESY/EXSY del dièster-**13** en acetona-d₆ a 500 MHz i 250 K.

Per estudiar amb més detall l'equilibri conformacional del dièster **13**, es van enregistrar els espectres a diferents temperatures, entre 240 i 340 K (**Espectre 2-4**).

Es pot observar com les dues parelles de senyals corresponents als protons H₈ i H₁ i H_{8'} i H_{1'} evolucionen a l'augmentar la temperatura per formar un únic senyal a 340 K. Podem aproximar les temperatures de coalescència a T_c = 320 K per a l'enllaç C_{9'}-C_{11'} pròxim al grup alcohol (protons H_{8'} i H_{1'}) i a T_c = 335 K per a l'enllaç C₉-C₁₁ pròxim al grup èster (protons H₈ i H₁).



Espectre 2-4. Evolució de l'espectre ¹H-RMN del dièster-**13** en CDCl₃ a 400 MHz a diferents temperatures.

Per determinar el valor de les constants de velocitat a la temperatura de coalescència associades a les rotacions dels enllaços Csp²-Csp³ s'ha considerat l'equació següent⁸⁵:

$$k = \frac{\pi \cdot \delta\nu}{(2)^{1/2}} \quad \text{Equació 2-2}$$

⁸⁵ Els detalls estan a l'apartat V Metodologia en RMN.

on $\delta\nu$ és la diferència de desplaçament químic en Hz entre els dos senyals en la situació de bescanvi lent més llunyana del col·lapse. Els valors obtinguts permeten obtenir l'energia lliure de Gibbs d'activació mitjançant l'aplicació de l'equació d'Eyring⁸⁵. Els valors obtinguts s'indiquen a la taula (**Taula 2-3**).

Enllaç	$\delta\nu$	$k_{\text{vel}} (\text{s}^{-1})$	$T_c (\text{K})$	$\Delta G^\ddagger (\text{kcal/mol})$
C ₉ -C ₁₁	131.7	292	335	15.9
C _{9'} -C _{11'}	371.1	824	320	15.1

Taula 2-3. Valors de ΔG^\ddagger per l'intercanvi a la temperatura de coalescència.

Els valors de ΔG^\ddagger no es diferencien molt, però el valor corresponent a l'enllaç C₉-C₁₁ és una mica més elevat que el de l'enllaç C_{9'}-C_{11'}. Aquest resultat és coherent perquè la rotació prop de l'èster està més impedida que prop de l'alcohol. Quantitativament els valors obtinguts són similars als valors de referència per a la rotació de l'enllaç C_{ar}-C(OH)(CF₃)H d'altres arilalquilcarbinols⁸³.

L'espectre de ¹³C-RMN també es va enregistrar a baixa temperatura i, tot i no tenint molt bona resolució (a causa de gran nombre de carbonis amb desplaçaments químics molt similars, molts d'ells quaternaris), es van poder assignar gairebé tots els senyals unívocament. L'espectre assignat, així com els experiments bidimensionals HSQC i HMBC es poden trobar a l'annex.

2.4.3 Estudi conformacional per mecànica molecular del dièster 13

Tot i que l'estudi espectral ha permès la caracterització completa del compost **13**, i també l'assignació de les conformacions *cisoide* i *transoide*, no ha proporcionat dades sobre la geometria de la molècula. L'absència de dades concretes es deu a la simetria de la molècula i a l'intercanvi entre els protons antracènics (també a baixa temperatura) que provoca una transmissió de relaxació creuada, i, per tant, no permet l'assignació de l'efecte nOe a cada protó de la parella de protons que s'intercanvia. Per tant, no es pot detectar l'existència d'efecte nOe entre els dos anells antracènics, fet que podria demostrar l'existència d'una cavitat.

Per tenir una idea més concreta de la geometria de la molècula, es va decidir fer un estudi conformacional per mecànica molecular. S'ha escollit aquesta metodologia de càlcul perquè permet l'obtenció de resultats en un temps de càlcul raonable per una molècula relativament gran (PM=854 Dalton). Com el càlcul no implica el trencament o la formació d'enllaços covalents, es poden obtenir resultats acurats mitjançant l'aplicació d'un camp de forces optimitzat, el camp MM3* en aquest cas. Per trobar els mínims

energètics de la hipersuperfície potencial es van utilitzar algoritmes genètics, concretament un programa desenvolupat per *Goodman* i col·laboradors⁸⁶. Els algoritmes genètics, similarment al mètode de *Monte Carlo*, realitzen canvis en la geometria de la molècula variant diversos paràmetres com poden ser angles diedres, distàncies d'enllaç, angles, etc. La característica especial dels algoritmes genètics és que aplica criteris *intel·ligents*, equilibrant una màxima *exploració* de l'espai a estudiar i una màxima *explotació* dels resultats, mimetitzant d'aquesta forma els processos d'evolució natural per seleccionar les estructures⁸⁷.

Durant el càlcul, es van modificar els angles diedres que s'indiquen a la figura (**Gràfic 2-4**), per generar les noves estructures. Es va realitzar un càlcul amb 1000 estructures finals, de les quals 382 diferents, i es va repetir 5 cops, obtenint resultats anàlegs en tots els casos. L'energia de les primeres 60 estructures es mostra al gràfic (**Gràfic 2-4**).

En primer lloc s'observa que es tracta d'una molècula relativament flexible: tenim un alt nombre de confòrmers amb energia similar. L'anàlisi de les estructures individuals mostra que globalment tenim 4 tipus d'estructures diferents, que es mostren a la figura (Figura 2-19). Cada tipus d'estructura, **A**, **B**, **C** i **D** presenta una sèrie de confòrmers d'energia diferent però de geometria molt similar: la flexibilitat de la molècula facilita petites variacions d'angles i enllaços que provoquen una variació de la energia total, sense que això comporti canvis importants en la geometria global de la molècula.

S'observa que l'estructura de mínima energia, **A**, posseeix una geometria oberta. Els dos anells antracènics es troben en posició aproximadament perpendicular, i els dobles enllaços estan en posició relativa *s-cis-s-trans* als grups carbonil (**Figura 2-18**). La conformació relativa provocada pel gir al voltant dels enllaços C₉-C₁₁ i C₉'-C₁₁' és del tipus *cisoide* per un anell antracènic, i del tipus *transoide* per l'altre.

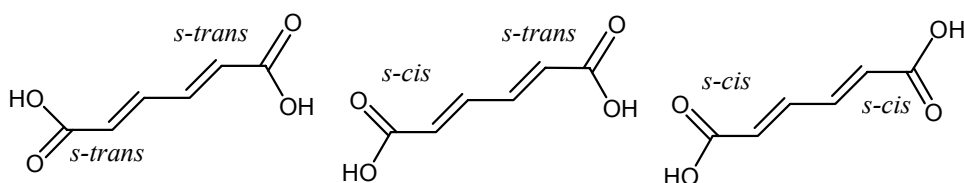
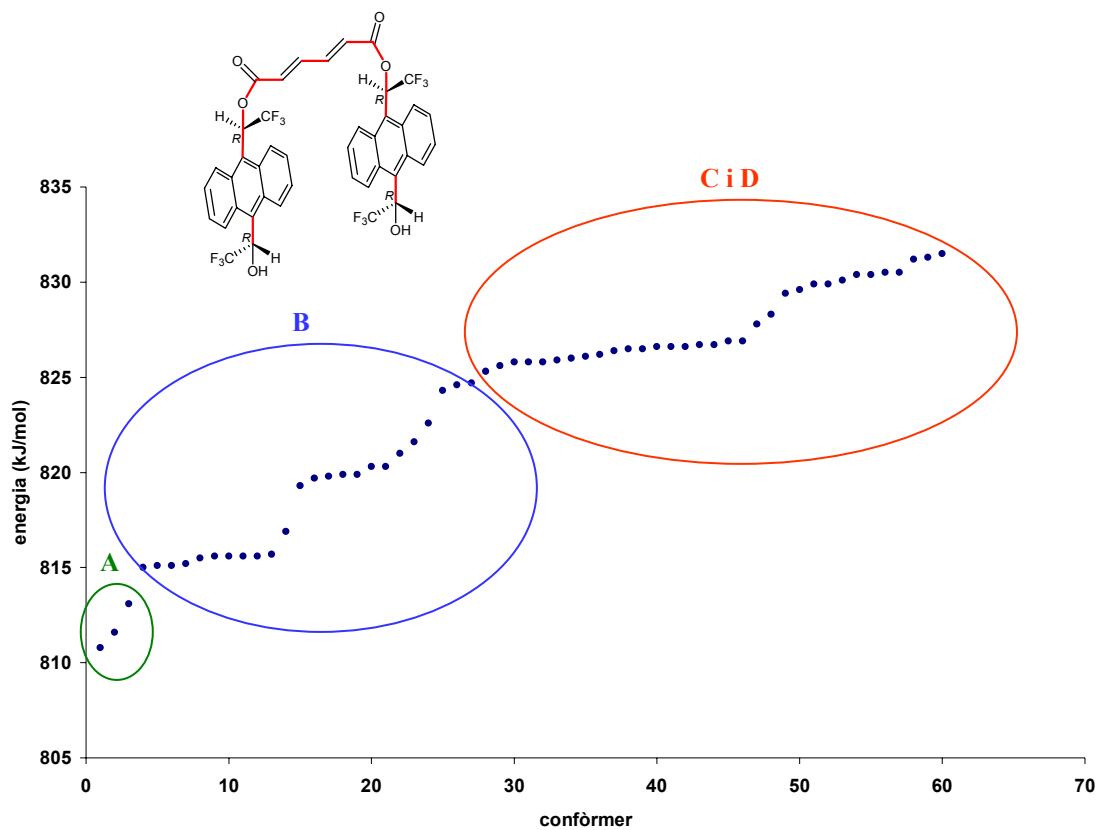


Figura 2-18. Representació de les posicions relatives entre el doble enllaç i els grups carbonils.

⁸⁶ Nair, N.; Goodman, J.M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, *38*, 317.

⁸⁷ Els detalls de la metodologia i dels programes utilitzats es poden trobar a l'apartat VI Metodologia de càlcul i a l'annex.



Gràfic 2-4. Representació de l'energia dels conformers obtinguts amb el càlcul d'algoritmes genètics. A la figura s'indiquen en color vermell els angles dièdres que s'han modificat durant el càlcul.

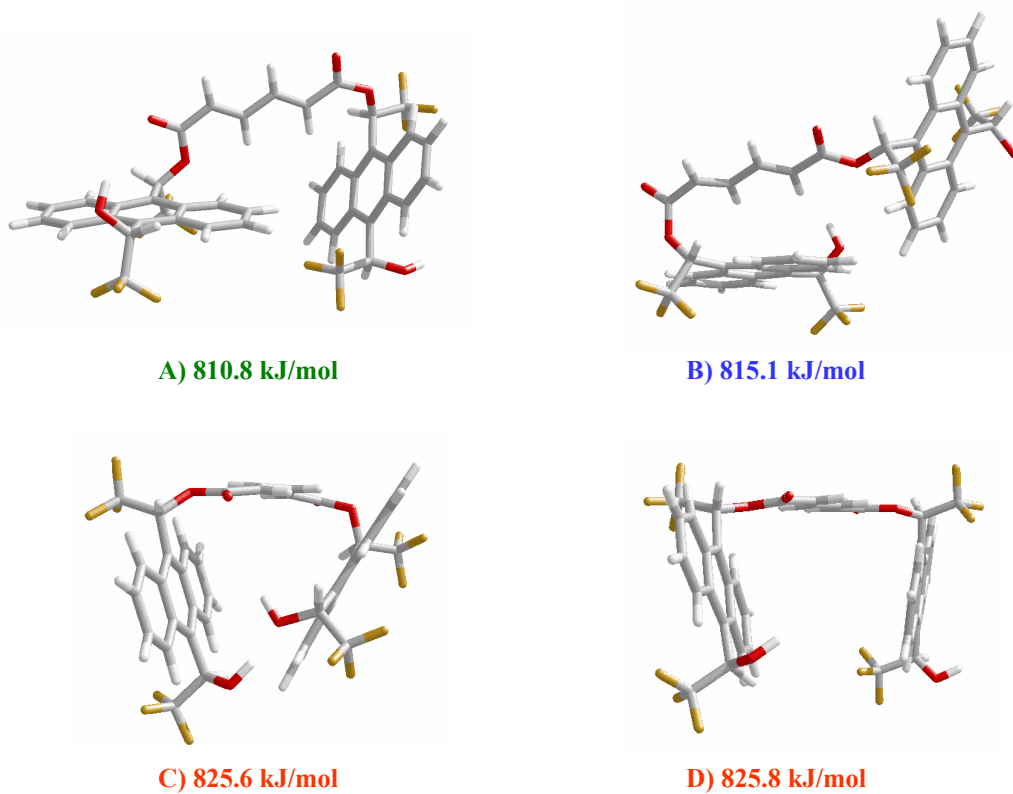


Figura 2-19. Geometria de les conformacions trobades per al dièster-13.

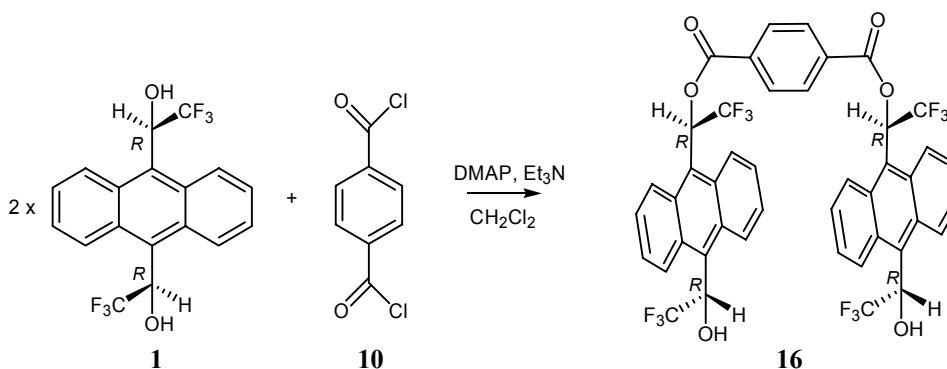
La segona estructura, **B**, també té una geometria oberta. En aquest cas els dobles enllaços es troben paral·lels a un dels dos anells antracènics, facilitant una interacció de tipus π . També en aquest cas la posició relativa dels carbonils i els dobles enllaços és *s-cis-s-trans* i la conformació relativa dels grups CF_3 *transoide* per un antracè i *cisoide* per l'altra.

Les estructures **C** i **D**, d'energia molt similar, tenen un cavitat entre els dos anells antracènics que estan en posició paral·lela entre si. En el cas de **C**, les dos parelles de grups CF_3 estan en posició relativa *cisoide*, fet que facilita la formació d'un pont d'hidrogen entre els dos hidroxils. Això no succeeix en la conformació **D**, on els dobles enllaços i els carbonils es troben en posició relativa *s-trans-s-trans* i en conseqüència els dos antracens es troben lleugerament desplaçats entre si.

L'estudi conformacional s'ha realitzat en fase gas. Per tant no necessàriament ha de concordar amb la situació que es troba en dissolució. Tot i així mostra que la molècula té conformacions estables de tipus de **C** i **D** que formen una cavitat permetent la maximització de les interaccions amb la molècula *guest*.

2.4.4 Síntesi del dièster **16**⁸⁸

La síntesi del ditereftalat d'*RR*-ABTE, la següent molècula objectiu, es va realitzar seguint el mètode tradicional⁸⁹, que consisteix en fer reaccionar l'alcohol **1** amb clorur de tereftalat en el si de clorur de metilè. La reacció és catalitzada per DMAP, i s'afegeix un equivalent de trietilamina destil·lada per eliminar el HCl que es forma.



Reacció 2-2. Esterificació d'*RR*-ABTE amb clorur de tereftalat.

Es va obtenir el dièster **16** desitjat amb només un 30% de rendiment final. Al realitzar la reacció en condicions d'alta dilució (concentració = 1g/l) i afegint el diclorur **10** lentament amb un perfusor de precisió, el rendiment va millorar (40%), segurament perquè així s'evita la formació de polímers. Com en el cas del dièster **13**, es va recuperar gairebé el 30 % de substrat de partida **1**.

També en el cas del dièster-**16**, l'espectre de protó presenta a temperatura ambient senyals amples per als protons antracènics. Cal baixar la temperatura per obtenir un espectre definit i poder fer l'assignació dels senyals (**Espectre 2-5**).

De forma anàloga al dièster-**13**, es troben dues conformacions, *cisoide* i *transoide*, amb desplaçaments químics diferents als espectres de protó i carboni.

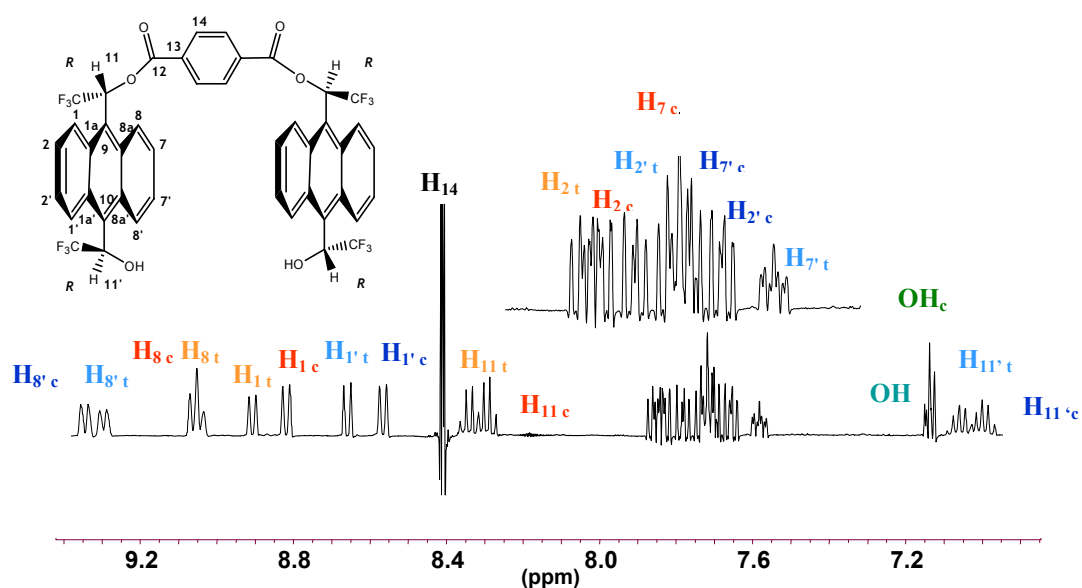
Primerament s'identifiquen els protons H_8 i $H_{8'}$, a freqüències més altes per la proximitat amb el grup hidroxil i el protons H_1 i $H_{1'}$, a freqüències més baixes que observen efecte nOe en irradiar els protons metílics.

A partir de l'experiments bidimensional **COSY** (annex) es va realitzar l'assignació de tots els protons de les conformacions *transoide* i *cisoide*.

L'espectre de ¹³C-RMN també mostra senyals amples a temperatura ambient. L'espectre assignat a baixa temperatura es mostra a l'annex.

⁸⁸ El nom sistemàtic seria tereftalat de di{(R,R)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil}, però en aquesta tesis per simplicitat s'anomena ditereftalat d'*RR*-ABTE **16** o dièster-**16**.

⁸⁹ (a) Höfle, G.; Steglich, W.; Worbrüngen, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569. (b) McMurry, J.E.; Musser, J.H.; Ahmad, M.S.; Blaszcak, L.C. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1829.



Espectre 2-5. Espectre de ^1H -RMN del dièster (*R,R,R,R*)-16 en CD_3COCD_3 a 250K i 500 MHz.

2.4.5 Estudi conformational per mecànica molecular del dièster-16

Similarment al dièster 13, tampoc en aquest cas l'estudi espectral va permetre treure conclusions concretes sobre la geometria que adopta el dièster 16 i per tant també es va realitzar un càlcul de mecànica molecular per trobar les conformacions més estables del compost 16. La metodologia i les condicions del càlcul han estat les mateixes: es va realitzar un càlcul de 1000 estructures, per triplicat, obtenint-se resultats anàlegs en tots els casos.

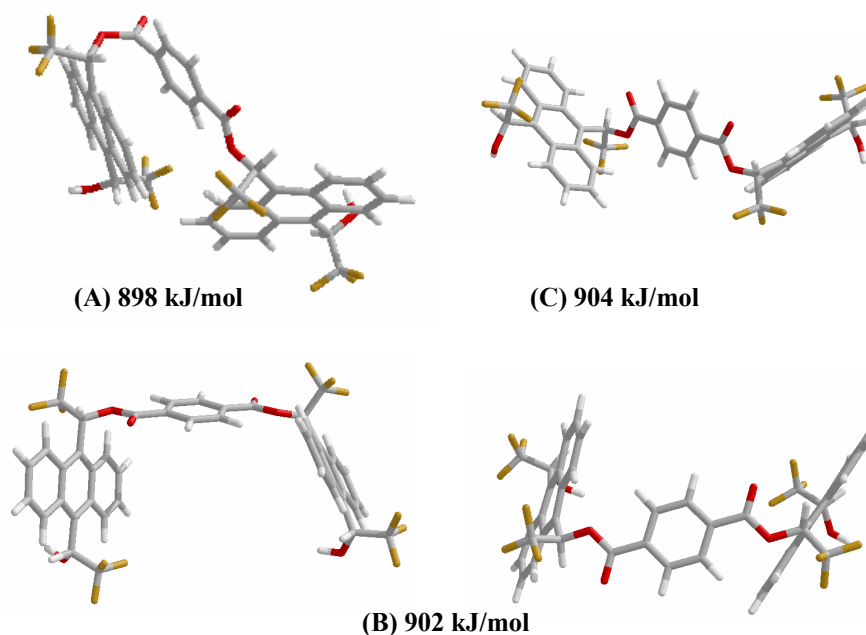


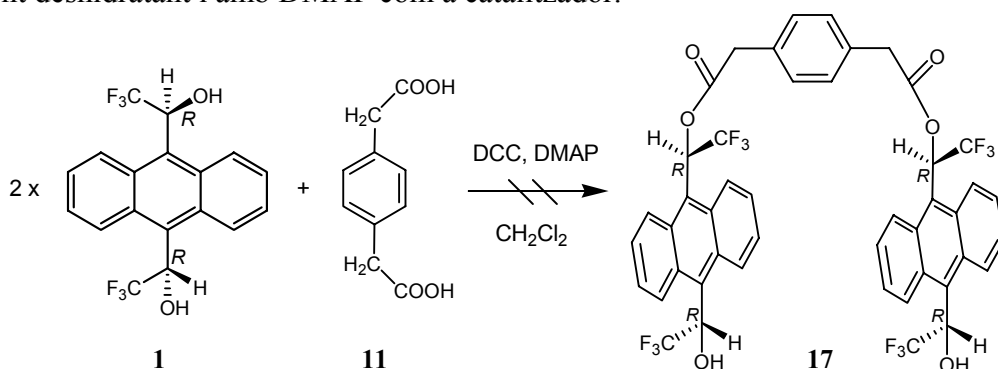
Figura 2-20. Geometria de les conformacions del dièster-16.

Tot i que es tracta d'una molècula menys flexible que **13**, les conformacions de mínima energia trobades són molt semblants (**Figura 2-20**). La conformació de mínima energia, **A**, es disposa facilitant la interacció π entre l'anell benzènic central i un dels anells antracènics. A la conformació **B**, els antracens estan paral·lels entre si, generant una cavitat oberta de fàcil accés per a possibles soluts. La conformació **C**, en canvi, es troba completament oberta.

Anàlogament al cas del dièster-**13**, aquest càlculs permeten afirmar que existeix una conformació estable del dièster-**16** que posseeix una cavitat de tipus *clip* que podria facilitar l'inclusió de diversos soluts quirals de forma selectiva.

2.4.6 Intent de síntesi del dièster **17**

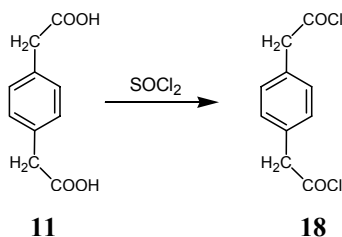
Per realitzar l'esterificació entre l'àcid 2-(4-(carboximetil)fenil)acètic **11** i el *RR*-ABTE, es va procedir de forma anàloga a la reacció amb l'àcid mucònic, utilitzant DCC com a agent deshidratant i amb DMAP com a catalitzador.



Reacció 2-3. Intent de síntesi del dièster **17** via diàcid.

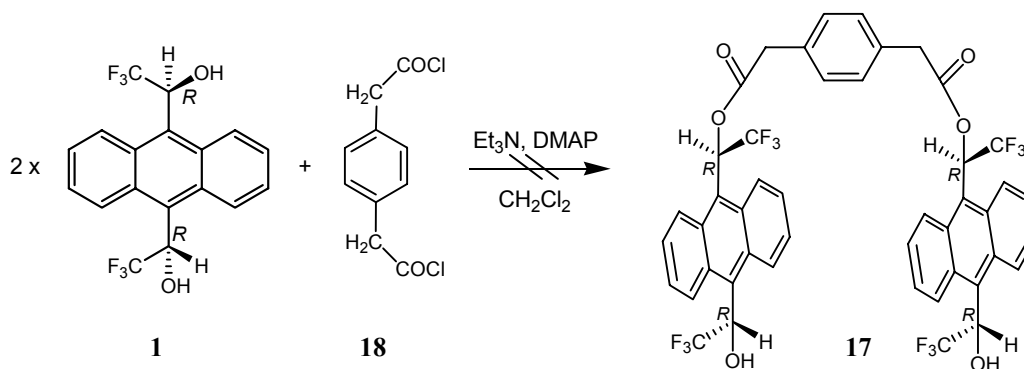
Aquest cop, però, no es va obtenir el producte desitjat. El control per capa fina i l'espectre de protó mostraven només la presència de substrat de partida. Tampoc la variació de les concentracions dels reactius, del temps de reacció, la temperatura de reacció o l'addició lenta del diàcid **11** van permetre l'obtenció del dièster **17**.

Com l'àcid 2-(4-(carboximetil)fenil)acètic mostrava poca reactivitat davant de l'alcohol **1**, es va sintetitzar el clorur d'àcid corresponent, que seria més reactiu.



Reacció 2-4. Síntesi del clorur de 2-(4-(carboximetil)fenil)acetil.

Aquesta reacció es va dur a terme en les condicions estàndard de síntesi de clorurs d'àcid, en el si de clorur de tionil destil·lat. Els espectres de RMN de protó i l'espectre d'IR van demostrar l'obtenció del producte desitjat amb un 100% de rendiment. Seguidament es va procedir a la reacció entre el diclorur **18** i l'alcohol **1** en condicions estàndard d'esterificació, però tampoc per aquesta via es va poder obtenir el dièster **17**.

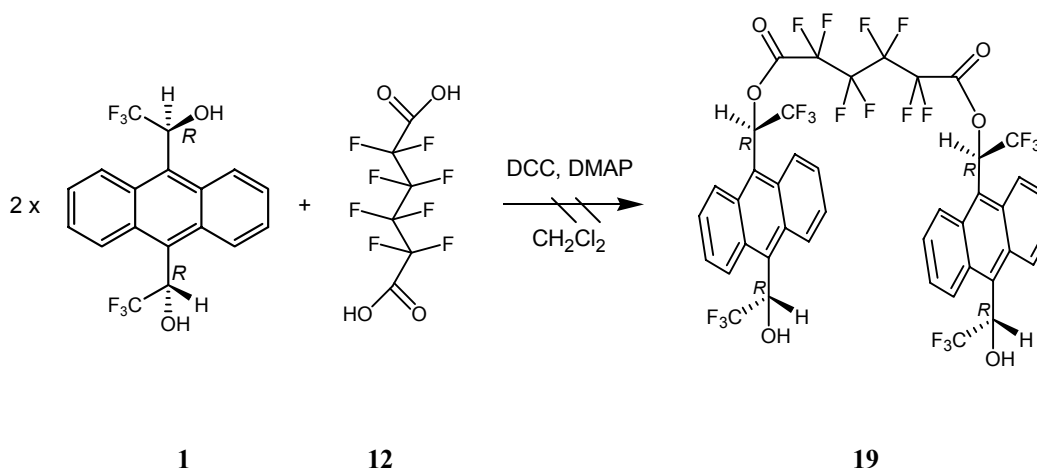


Reacció 2-5. Intent de síntesi del dièster **17** via clorur d'àcid.

En conseqüència de no obtenir resultats positius, es va decidir no prosseguir amb la síntesi del dièster **17**.

2.4.7 Intent de síntesi del dièster **19**

L'esterificació entre l'àcid octafluoroadípic i el *RR*-ABTE es va realitzar en condicions anàlogues a les reaccions anteriors, però tampoc en aquest cas es va poder obtenir el producte desitjat, assajant condicions de reacció diverses.



Reacció 2-6. Intent d'esterificació entre l'àcid octafluoroadípic i *R,R*-ABTE.

2.5 ESTUDI DE LA CAPACITAT ENANTIODIFERENCIADORA DEL DIÈSTER 13.

L'estudi exposat en el present capítol avalua el comportament del dièster **13** com a CSA, estudiant l'enantiodiferenciació obtinguda en front dels diversos soluts quirals. L'anàlisi d'alguns complexos d'associació diastereoisomèrics formats que se'n deriven de la interacció entre el CSA-solut s'exposen en el capítol següent. En ell, s'aprofundirà sobre l'estequiometria i la determinació de la constant d'associació (K) d'aquests.

Els soluts quirals escollits es mostren a la figura (**Figura 2-21**). Tenen un o més grups funcionals que permeten la formació de ponts d'hidrogen amb el CSA. A més, tots ells presenten en la seva estructura algun anell aromàtic, la qual cosa permet una interacció del tipus π amb la part antracènica del CSA. S'han escollit aquest soluts perquè es disposa de dades comparatives amb altres arilalquilcarbinols que actuen com a CSA i, per tant es pot realitzar la comparació de la capacitat enantiodiferenciadora. Més endavant s'haurà d'ampliar l'estudi a altres compostos més complexos i amb aplicacions concretes com poden ser fàrmacs o biomolècules.

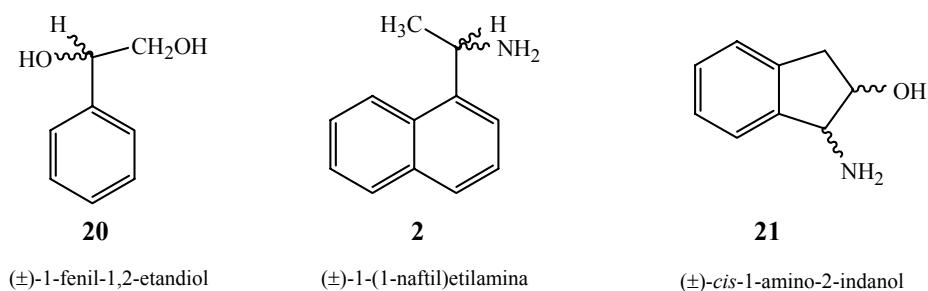


Figura 2-21. Soluts amb els quals s'han realitzat els assaigs de solvatació

La capacitat enantiodiferenciadora s'avalua mitjançant una sèrie de experiments senzills que s'anomenen assaigs de solvatació. Aquest mètode consisteix en els següents passos:

- S'enregistra l'espectre de protó del solut quiral en un dissolvent deuterat apolar, per veure quins senyals presenta i si interfereixen amb els del CSA.
- Es prepara un tub de RMN del CSA concentrat (0.03-0.05 M) en el mateix dissolvent i s'afegeix la mínima quantitat de solut mesurable.
- S'enregistra un espectre de protó. Si les bandes del solut apareixen desdoblades, vol dir que el CSA enantiodiferencia aquest solut. Si els senyals no es desdoblen, deduïm que no hi ha discriminació enantiomèrica. Si hi ha únicament un moviment de bandes, sense desdoblament, es podrà deduir que els complexos diastereomèrics són d'estabilitat i geometria similar.
- En el cas de tenir enantiodiscriminació, es fan addicions successives de solut al tub de CSA concentrat, fins a que la diferència entre els senyals dels dos

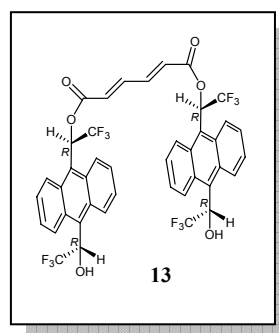
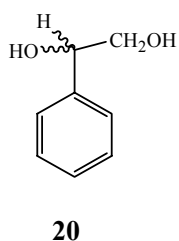
enantiòmers comenci a disminuir. Aquest procediment ens permet determinar el nombre d'equivalents de CSA que es necessiten per obtenir una màxima separació de bandes.

- Es poden seguir afegint més equivalents de solut, per veure com evoluciona l'espectre, ja que poden haver-hi concentracions on alguns senyals quedin solapats, que a concentracions més baixes en canvi es vegin bé.

Cal especificar que els assaigs de solvatació van ésser realitzats amb l'enantiòmer (*R,R,R,R*)-**13**. Però caldria esperar els resultats equivalents si en el seu lloc s'hagués emprat l'enantiòmer (*S,S,S,S*)-**13**.

Les dades recollides en els experiments que es presenten a continuació venen donades en unitats de ppm i no en Hz, ja que d'aquesta manera els valors obtinguts són més fàcilment comparables a dades proporcionades per altres aparells de RMN, sigui quina sigui la seva freqüència.

2.5.1 Estudi de la solvatació entre el dièster (*R,R,R,R*)-**13** i l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic **20**

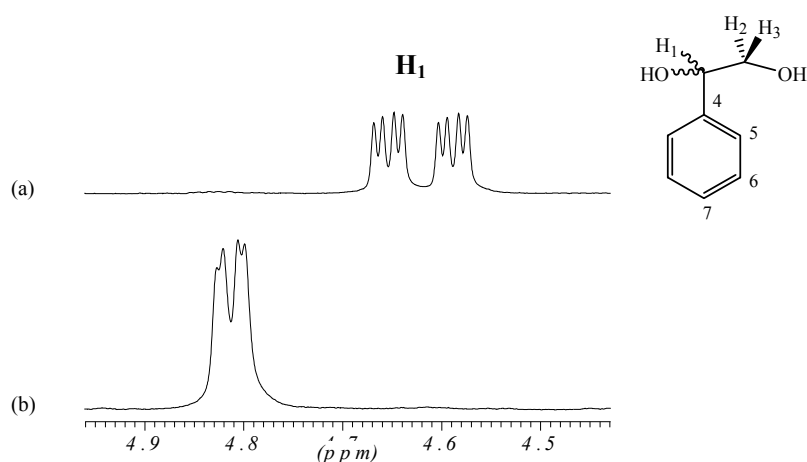


Aquest substrat presenta dos grups hidroxils a la seva estructura, fent possible la interacció amb el dièster-**13** via enllaç d'hidrogen amb els dos grups OH. L'anell aromàtic de **20** podrà afavorir una interacció del tipus π -stacking amb el CSA. Aquesta interacció π seria màxima si l'anell benzènic es situés entre els dos anells d'antracé, fet que podria afavorir una major complexació entre CSA i solut.

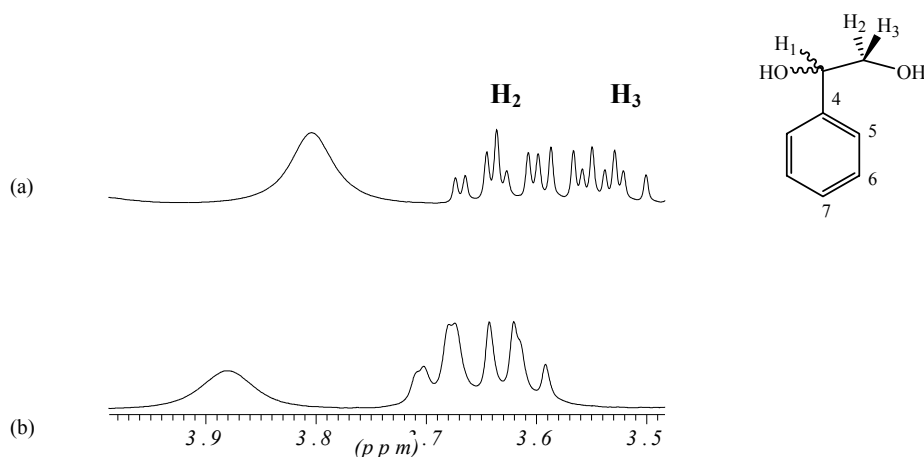
La prova de solvatació es va realitzar amb una mostra de CSA enantiopura preparada a partir de 25 mg de (*R,R,R,R*)-**13** (0.03 mmol) dissolts en 0.4 ml de CDCl_3 . Tot seguit es van afegir quantitats petites d'1-fenil-1,2-etandiol racèmic **20**. Després de cada addició de solut es va enregistrar un espectre a 298K. També es va enregistrar l'espectre de l'1-fenil-1,2-etandiol **20** en absència de CSA.

Els resultats obtinguts es representen als espectres (**Espectre 2-6**, **Espectre 2-7**). Com s'observa, el dièster-**13** enantiopur és capaç d'enantiodiferenciar el diol racèmic **20**. Provoca un desdoblament complet del doblet de doblets corresponent al protó metínic que ressona a camps més baixos, que hem anomenat H_1 .

També desdobla els protons H_2 i H_3 , no té lloc el desdoblament total (perquè els senyals de H_2 i H_3 estan molt pròxims entre si i es solapen), però sí és prou important com per permetre la integració dels senyals, fent possible la mesura de la puresa enantiomèrica d'una mescla. Els senyals de l'anell aromàtic també es desdoblen (amb diferències de 0.03-0.05 ppm aprox.), però degut al solapament amb les bandes des CSA, aquest desdoblament no fa possible una integració.



Espectre 2-6. Variació dels desplaçaments químics del protó H_1 de l'1-fenil-1,2-etandiol **20** a 298K. (a) sol (b) en presència d'1.5 eq de dièster (*R,R,R,R*)-**13** a 400 MHz. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1, GB= 40%).



Espectre 2-7. Variació dels desplaçaments químics dels protons H_2 i H_3 de l'1-fenil-1,2-etandiol **20** a 298K a 400 MHz. (a) sol (b) en presència d'1.5 eq dièster (*R,R,R,R*)-**13** a 400 MHz. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1, GB= 40%).

La taula (**Taula 2-4**) mostra els valors dels desdoblaments obtinguts en relació als equivalents de CSA que conté cada mostra. Cal destacar que el desdoblament màxim de H_1 (0.073 ppm) és força elevat per a un agent de solvatació quiral. En un espectròmetre de 500 MHz correspondria a una $\Delta(\Delta\delta)$ de 37 Hz.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta) H_1$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) H_2$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) H_3$ (ppm)
1.5	0.059	0.029	0.036
2.2	0.065	0.037	0.038
3.2	0.068	0.039	0.039
5.0	0.072	0.040	0.041
8.3	0.073	0.040	0.041

Taula 2-4. Diferència de desplaçaments químics de protó dels dos enantiòmers de l'1-fenil-1,2-etandiol **20** amb diferents quantitats de dièster-**13** afegits a 400 MHz i a 298 K.

També es va assajar la discriminació enantiomèrica a l'espectre de carboni, afegint 1.5 equivalents de CSA a la mostra de feniletandiol-**2** racèmic. Les diferències entre desplaçaments químics obtinguts es mostren a la taula (**Taula 2-5**). Cal destacar que l'espectre de carboni permet diferenciar clarament alguns senyals aromàtics, que a l'espectre de protó queden solapats.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta) C_2^{90}$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) C_5$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) C_7$ (ppm)
1.5	0.038	0.013	0.023

Taula 2-5. Diferència de desplaçaments químics de carboni dels dos enantiòmers de l'1-fenil-1,2-etandiol **20** a 400 MHz a 298 K.

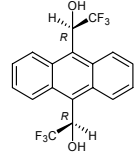
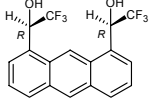
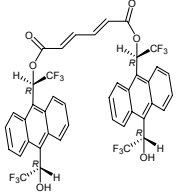
Al comparar aquests valors amb els resultats obtinguts amb els arilalquilcarbinols ABTE i ABTE18 (que gràcies a la seva doble funcionalitat mostren una excel·lent capacitat enantiodiferenciadora), s'observa que són encara més elevats.

Com queda il·lustrat a la taula (**Taula 2-6**), el dièster-**13** no només supera quantitativament els valors obtinguts amb l'ABTE i l'ABTE18, sinó que també desdobra un número major de protons. Aquest fet demostra que la interacció entre el dièster-**13** i el solut es produeix amb un major nombre de punts d'interacció que en el cas dels alcohols **1** i **3**. El fet de que el dièster-**13** desdoblí els 3 protons H_1 , H_2 i H_3 , i també gran part dels protons aromàtics, permet deduir que segurament els dos grups alcohol del compost bidentat participen en la formació del complex.

Adicionalment, el dièster-**13** té un avantatge important respecte els alcohols ABTE-**1** i ABTE18-**3**: a diferència d'aquests, presenta una elevada solubilitat en dissolvents

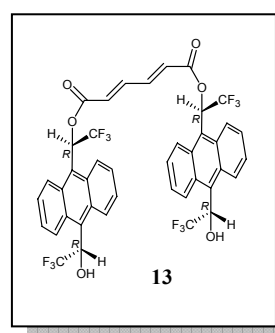
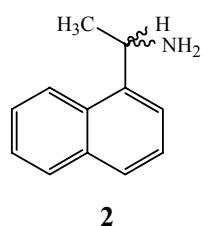
⁹⁰ C_2 és el carboni que està unit als protons H_2 i H_3 .

apolars com CHCl_3 o CH_2Cl_2 . Aquesta característica facilita la seva aplicació a la RMN de ^{13}C i a baixa temperatura.

CSA	[CSA]/[solut]	Protó	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
ABTE-1 	1.5*	H ₁ H ₂ H ₃	0.021 - -
ABTE18-3 	1.5*	H ₁ H ₂ H ₃	0 - 0.015
dièster-13 	1.5 3.2	H ₁ H ₂ H ₃ H ₁ H ₂ H ₃	0.059 0.029 0.036 0.068 0.039 0.039

Taula 2-6. Comparació de la diferència de desplaçaments químics dels dos enantiòmers de l'1-fenil-1,2-etandiol **20** utilitzant diferents CSA. * A partir d'1.5 equivalents el $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més.

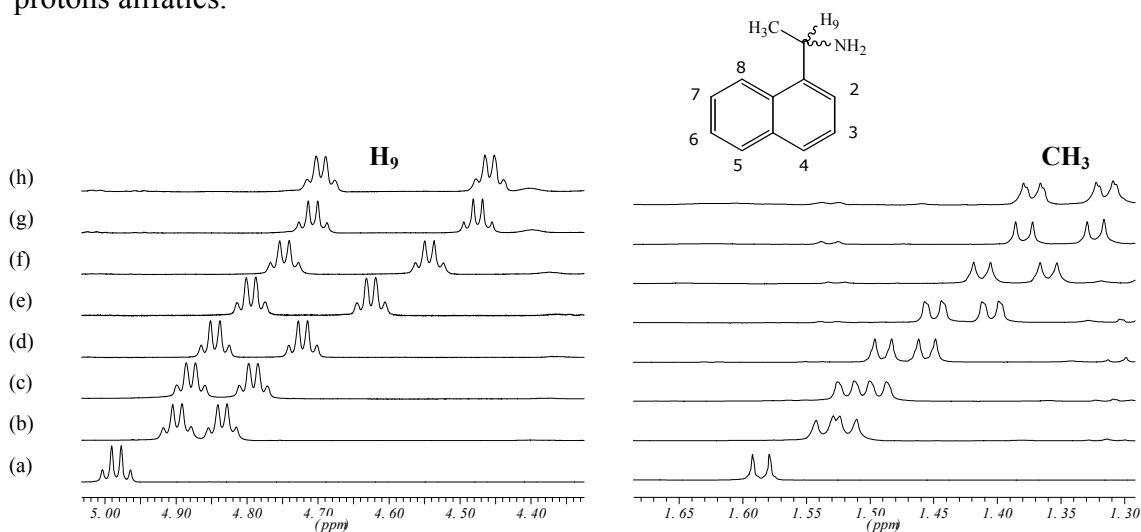
2.5.2 Estudi de la solvatació entre el dièster (*R,R,R,R*)-**13** i la 1-(1-naftil)etilamina **2**.



La 1-(1-naftil)etilamina **2** presenta clarament un centre bàsic a la seva estructura, el grup amino, el qual serà susceptible d'interaccionar amb els grups hidroxil del dièster **13** per mitjà d'un enllaç d'hidrogen. També en aquest cas tenim un anell aromàtic que pot donar lloc a interaccions del tipus π -stacking amb el CSA. Queda per remarcar que aquest anell ara és un naftatlé, per tant té una major superfície aromàtica i pot permetre una major interacció, com s'ha vist en exemples anteriors⁶².

Les proves de solvatació sobre l'amina **2** es van realitzar seguint la mateixa metodologia que amb els racèmics anteriors. Es va preparar una mostra de CSA amb 40 mg de (*R,R,R,R*)-**13** (0.047 mmol) dissolts en 0.4 ml de CDCl₃. Tot seguit es van afegir quantitats petites d'amina racèmica **2**. Després de cada addició de solut es va enregistrar un espectre a 298K.

El resultat de l'experiment de solvatació va ser força satisfactori ja que l'enantiodiferenciació observada sobre diversos protons de l'amina **2** va ser molt important. A la figura (**Espectre 2-8**) es representa el desdoblament observat per als protons alifàtics.



Espectre 2-8. Evolució dels protons H₉ i CH₃ de l'amina **2** racèmica en presència de (*R,R,R,R*)-**13** a 298K. (a) sense afegir CSA. (b) fins a (h) afegint 0.15, 0.2, 0.3, 1, 1.6, 2.7 i 6.2 equivalents de CSA. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1 Hz, GB=40%) i enregistrades a un espectròmetre de 500 MHz.

Els protons aromàtics també es desdoblen, però queden parcialment solapats pels senyals del CSA.

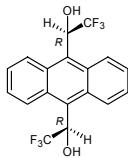
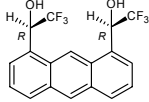
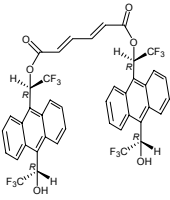
[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₉ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ CH ₃ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₃ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₈ (ppm)
0.15	0.064	0.014	0.015	0.066
0.2	0.088	0.025	0.020	0.097
0.3	0.124	0.031	-	0.135
0.6	0.170	0.045	0.044	0.176
1.0	0.190	0.052	0.060	-
1.6	0.232	0.056	0.081	-
2.5	0.238	0.057	0.120	-
6.2	0.246	0.058	-	-

Taula 2-7. Diferència de desplaçaments químics dels protons H₉, CH₃, H₃ i H₈ dels dos enantiòmers de l'amina-**2** amb diferents quantitats de dièster-**13** afegits a 500 MHz.

A la taula (Taula 2-7) es representen els valors de la diferència de desplaçaments químics entre els protons dels dos enantiòmers. Com es pot observar, el desdoblament per al cas del protó metínic H₉ és espectacular: 0.246 ppm, que correspon a 123 Hz en un espectròmetre de 500 MHz. També destaca que el protó H₉ ja es desdobla de forma molt important afegint quantitats molt petites de CSA. Amb 0.15 equivalents ja s'obté un desdoblament de 0.064 ppm. El desdoblament dels protons del grup CH₃ és més petit, però encara molt important. Els protons aromàtics també es desdoblen de forma important, però el solapament amb els senyals del CSA fa difícil la seva integració exacta.

A la taula (**Taula 2-8**) es mostra la comparació amb altres arilalquilcarbinols molt efectius, i s'observa que la separació obtinguda amb el dièster-**13** és significativament major per a tots els protons.

Aquests resultats semblen demostrar que el solut, la naftiletilamina-**2**, se situa entre els dos grups quirals CH(CF₃)OH del dièster-**13**, perquè d'una altra forma un augment tan important en l'enatiodiferenciació respecte els CSA **1** i **3** seria difícil d'explicar. A més, sembla que la complexació sigui més forta, perquè el moviment del solut en afegir el CSA és superior al cas del ABTE-**1** i ABTE18-**3**.

CSA	[CSA]/[solut]	Protó	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
ABTE-1 	1.6 ^a	H ₃ H ₈ H ₉ H _{Me}	0.113 0.119 0.092 -
ABTE18-3 	2.1 ^a	H ₃ H ₈ H ₉ H _{Me}	0.030 0.026 0.010 0.013
dièster-13 	2.5	H ₃ H ₈ H ₉ H _{Me}	0.120 0.176 ^b 0.238 0.057

Taula 2-8. Comparació de la diferència de desplaçaments químics dels dos enantiòmers de l'amina **2** utilitzant diferents CSA. ^a A partir d'aquest nombre d'equivalents $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més. ^bAquest valor correspon a 0.6 eq. de CSA.

Per completar l'estudi, es va decidir avaluar la capacitat enatiodiferenciadora a baixa temperatura, esperant un augment de la discriminació quiral.

El resultat es mostra a la taula (**Taula 2-9**), efectivament la diferència de desplaçament químic augmenta de forma molt important, arribant a diferències de fins a 187 Hz.

Temperatura (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₉ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ CH ₃ (ppm)
300	0.162	0.034
280	0.224	0.048
260	0.293	0.060
240	0.374	0.072

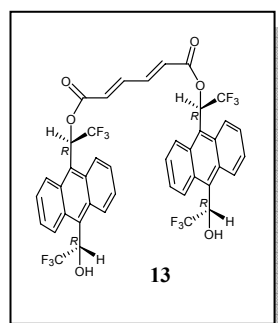
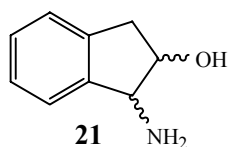
Taula 2-9. Valors de la diferència de desplaçament químic dels enantiòmers de **2** en presència de 1 eq de CSA-**13** a diferents temperatures a 500 MHz.

Un cop s'havia analitzat l'enantiodiferenciació del dièster-**13** sobre l'amina **2** a l'espectre de protó, també es va mesurar la seva capacitat discriminatòria a l'espectre de carboni. Similarment al cas del diol-**20**, l'espectre de ¹³C permet observar clarament la separació d'alguns carbonis aromàtics que a l'espectre de protó es superposen amb les bandes del CSA. Les diferències de desplaçament químic obtingudes són clarament superiors als que s'obtenen amb els CSA **1** i **4**⁹¹.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta)$ C ₉ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ CH ₃ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ C ₂ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ C ₃ (ppm)
0.3	0.188	0.060	0.081	-
3	0.323	0.102	0.158	0.076

Taula 2-10. Diferència de desplaçaments químics de carboni dels dos enantiòmers de l'amina **2** amb diferents quantitats de dièster-**13** afegits a 500 MHz.

2.5.3 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R,R,R,R*)-**13** i el *cis*-1-amino-2-indanol **21** enriquit amb l'enantiòmer (*1S,2R*)-**21**



⁹¹ Pomares, M Tesi Doctoral 2002, UAB, pàg. 182.

Finalment, l'últim dels assaigs de solvatació es va realitzar amb l'amino alcohol **21**, que a diferència dels soluts anteriors té dos centres quirals.

A més, aquest tipus d'estructura rígida benzocicloalcànica amb els grups amino i alcohol en *cis* presentava un cert interès ja que els seus derivats havien estat descrits a la literatura⁹² per jugar un paper important en els sistemes biològics i en el camp de la síntesi asimètrica.

Així per exemple, es troba en la farmacopea el principi actiu de l'inhibidor de la proteasa del VIH, anomenat Crivixan[®] (**Figura 2-22**) i sintetitzat per Merck. Aquest fàrmac ha resultat molt eficaç pel tractament de la SIDA.

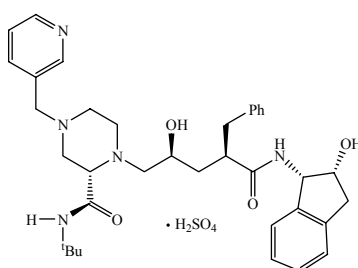


Figura 2-22. El fàrmac Crivixan[®] sintetitzat per Merck i emprat com a inhibidor de la proteasa del VIH.

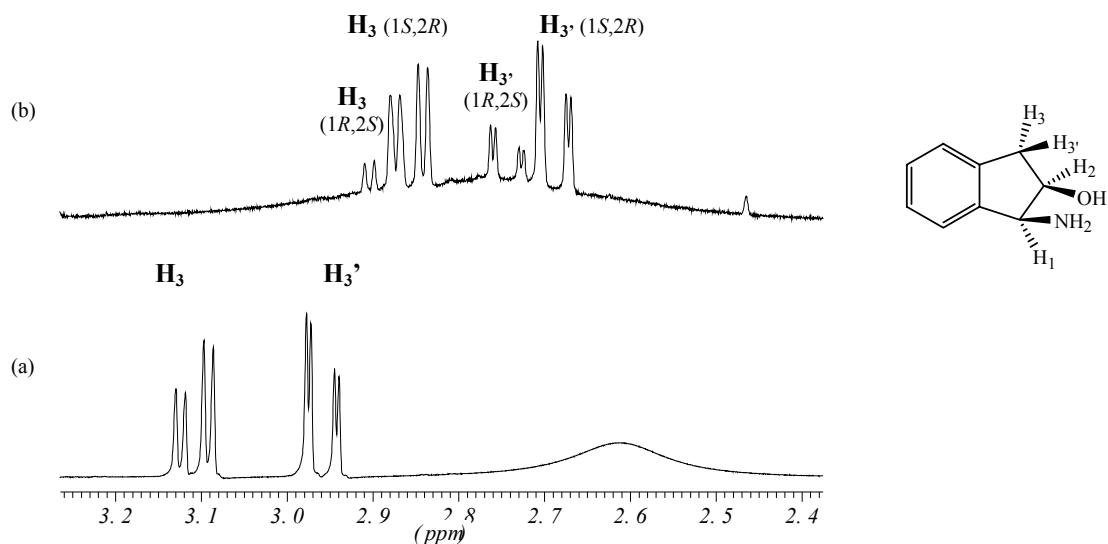
L'assaig de solvatació es va realitzar seguint la mateixa metodologia que les proves anteriors. La mostra amb la qual es realitzà l'estudi no fou racèmica, sinó que s'enriquí en l'enantiòmer (1*S*,2*R*)-**21**. Es van pesar 10 mg de l'enantiòmer (1*R*,2*S*)-**21** i 20 mg del (1*S*,2*R*)-**21** (0.067 i 0.134 mmol, respectivament) de tal manera que la relació entre els enantiòmers fos 1/2, i es van dissoldre en 0.5 ml de CDCl₃.

Es va preparar un tub de RMN amb 25 mg (0.03 mmol) de dièster-**13** i es van afegir petites quantitats de la solució enriquida de l'aminoalcohol-**21** amb una microxeringa. Es van enregistrar espectres de protó en un aparell de 500 MHz després de cada addició. A l'espectre (**Espectre 2-9**) es pot apreciar el desdoblament dels protons H₃ i H_{3'} de la mostra enriquida en (1*S*,2*R*)-**21**. En els dos casos s'observa un desdoblament important, aconseguint pel protó H_{3'} la separació completa dels senyals.

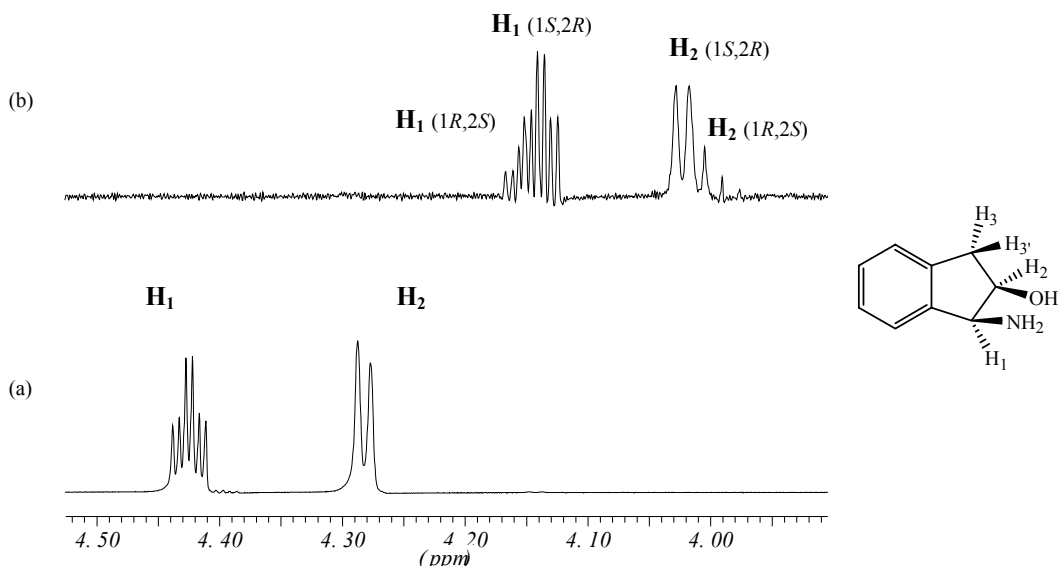
En el cas dels protons H₁ i H₂ (**Espectre 2-10**) els desdoblament observat és més petit. Aquest resultat no deixa de ser sorprenent, ja que al tractar-se dels protons directament enllaçats al centre quiral, s'esperaria un desdoblament major. Es dedueix que el complex format deu adoptar una geometria que afavoreix la diferenciació ansiotròpica dels protons H₃ i H_{3'}.

⁹² Senanayake, C.H. *Aldrichimica Acta* **1998**, 31, 1.

Els valors dels desdoblaments en ppm es representen a la taula (**Taula 2-11**), s'observa que el major desdoblament l'experimenta el protó H_3 . També es va enregistrar un espectre a baixa temperatura, i com era esperat, les diferències van augmentar.



Espectre 2-9. Evolució del protons H_3 i H_3' de l'aminoalcohol **21** enriquit (2/1) en l'enantiòmer ($1S,2R$)-**21** a 500 MHz a 298K. (a) sense afegir CSA. (b) en afegir 2.5 eq de dièster-**13**. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1 Hz, GB=30%).

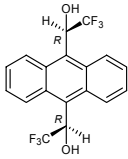
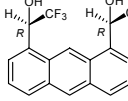
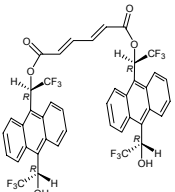


Espectre 2-10. Evolució del protons H_1 i H_2 de l'aminoalcohol **21** enriquit (2/1) en l'enantiòmer ($1S,2R$)-**21** a 500 MHz a 298K. (a) Sense afegir CSA. (b) En afegir 2.5 eq dièster-**13**. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1 Hz, GB=30%).

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta) H_1$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) H_2$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) H_3$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) H_{3'}$ (ppm)	T (K)
2.5	0.011	0.011	0.029	0.055	298
4	0.017	0.012	0.032	0.058	298
2.5	0.030	0.013	0.050	0.108	250

Taula 2-11. Diferència de desplaçaments químics de protó dels dos enantiòmers de l'aminoindanol **2** amb diferents quantitats de dièster-**13** afegits a 500 MHz.

A la taula es mostren els resultats comparant amb altres CSA: les separacions obtingudes amb el dièster-**13** són en general superiors als valors obtinguts amb els CSA **1** i **3**. A més a més, es pot parlar de resultats complementaris: així amb el dièster-**13** s'aconsegueix un desdoblament dels quatre protons H_1 , H_2 , H_3 i $H_{3'}$, i en el cas dels protons H_3 i $H_{3'}$ els valors són majors als alcohols **1** i **3**.

CSA	[CSA]/[solut]	Protó	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
ABTE-1 	2	H_1 H_2 H_3 $H_{3'}$	0.026 - 0.013 0.049
ABTE18-3 	1.4	H_1 H_2 H_3 $H_{3'}$	0.030 0.014 0.012 0.011
dièster-13 	4	H_1 H_2 H_3 $H_{3'}$	0.017 0.012 0.032 0.058

Taula 2-12. Comparació de la diferència de desplaçaments químics dels dos enantiòmers de l'aminoindanol **2** utilitzant diferents CSA.

2.5.4 Discussió

El resultat de les proves de solvatació realitzades permet afirmar que el derivat **13** de tipus pinça molecular proporciona una molt bona enantiodiferenciació, millorant, de forma important, la discriminació obtinguda amb els alcohols difuncionals ABTE **1** i ABTE18 **3**. Per tant, s'aconsegueix l'objectiu plantejat, de millorar la discriminació enantioselectiva introduint una cavitat quiral, que permet la formació del complex amb un nombre elevat de punts d'interacció. La llibertat conformacional del compost **13** permet que la cavitat quiral s'adapti al solut, afavorint l'associació. El procés invers, però, també és més fàcil, i per tant això juga en contra del temps de vida del complex. Aquesta cinètica ràpida a l'escala de RMN es reflecteix als espectres perquè sempre s'observa el senyal promitjat per al solut lliure i el solut complexat.

Queda pendent avaluar si la constant termodinàmica de formació és significativament major al cas de la formació d'un simple complex donador-acceptor. Una primera aproximació a la naturalesa dels complexos formats, es realitzarà en l'apartat següent.

El fet de l'elevada solubilitat del compost **13** en dissolvents apolars (a diferència dels alcohols **1** i **3**, que només són moderadament solubles) proporciona avantatges importants, especialment en la seva aplicació a la RMN de carboni o a baixa temperatura.

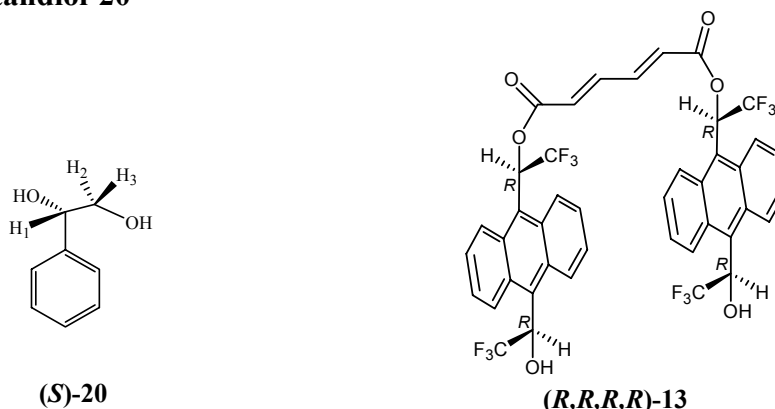
2.6 ESTUDI DELS COMPLEXOS DE SOLVATACIÓ DEL DIÈSTER-13

El present capítol pretén aprofundir en l'estudi dels complexos d'associació formats entre el CSA **13** i el solut i estudiar les raons que porten a una major enantiodiferenciació. Concretament s'ha escollit el diol-**20** per realitzar aquest estudi de forma detallada.

L'estudi es centra, en primer terme, en conèixer l'estequiometria del complex mitjançant l'aplicació del mètode de Job⁹³. En concret, es pretén estudiar si el dièster-**13** forma complexos 1 a 1, com els anteriors arilalquilcarbinols, incloent el ABTE³⁶, i el ABTE-18³⁷, o al tractar-se d'una molècula més gran, forma també complexos amb més d'una molècula de solut alhora.

En segon terme, es calcularà la constant d'associació dels complexos diastereoisomèrics mitjançant el mètode equimolar⁹⁴ i estudis de difusió. S'esperaria que si el solut s'inclou entre les dues molècules d'antracé, el complex format hauria de ser més estable que un simple complex donador-acceptor, i per tant tenir una constant més elevada.

2.6.1 Determinació de l'estequiometria del complex entre el dièster-13 i el feniletandiol-20



Les bases teòriques del mètode de Job s'expliquen amb detall a l'apartat V. Aquest mètode és aplicable sempre i quan la cinètica associada a la formació del complex sigui ràpida i la solubilitat de les espècies implicades en la solvatació sigui total. El paràmetre experimental seguit per tal de dur a terme aquesta metodologia és el desplaçament químic dels protons afectats en la formació del complex diastereoisomèric.

Es van preparar separatament dues solucions de *(S)*-**20** i *(R,R,R,R)*-**13** en CDCl₃ de concentració 0.0121 M. La solució de l'1-fenil-1,2-etandiol, *(S)*-**20**, es va fer a partir de

⁹³ (a) Job, P. Ann. Chem. **1928**, 9, 113. (b) Connors, K. A. *Binding Constants*, John Wiley & Sons, New York, **1987**, cap. 2, p.24.

⁹⁴ Bouquant, J.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 23, 2337.

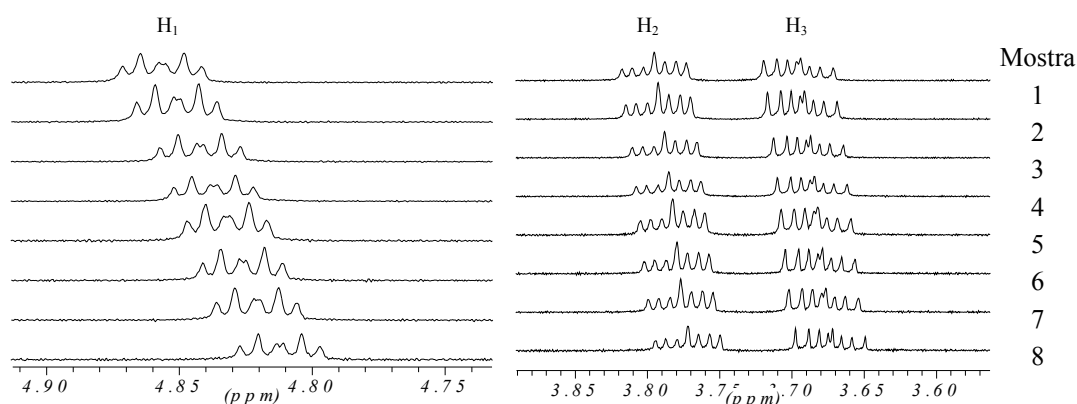
9.2 mg (0.067 mmol) en 5.5 ml de CDCl_3 i la solució de (R,R,R,R) -**13** a partir de 28.6 mg (0.034 mmol) en 2.75 ml de CDCl_3 .

Un cop fetes les dissolucions, es van preparar 11 mostres de 0.5 ml de concentració total 0.0121 M, les quals contenien diferents concentracions de cadascuna de les espècies (**Taula 2-13**). A partir de cada mostra es va enregistrar un espectre de protó a 298K amb 128 scans d'acumulació.

Mostra	$[(S)\text{-20}]$ M	$[(R,R,R,R)\text{-13}]$ M	$x_{(S)\text{-20}}$	$x_{(R,R,R,R)\text{-13}}$
1	0.0121	0.0000	1.000	0.000
2	0.0109	0.0012	0.900	0.100
3	0.0097	0.0024	0.800	0.200
4	0.0085	0.0036	0.700	0.300
5	0.0073	0.0048	0.600	0.400
6	0.0061	0.0061	0.500	0.500
7	0.0048	0.0073	0.400	0.600
8	0.0036	0.0085	0.300	0.700
9	0.0024	0.0097	0.200	0.800
10	0.0012	0.0109	0.100	0.900
11	0.0000	0.0121	0.000	1.000

Taula 2-13. Valors de les concentracions de (S) -**20** i (R,R,R,R) -**13** en cadascuna de les mostres preparades. Essent $x_{(S)\text{-20}}$ i $x_{(R,R,R,R)\text{-13}}$ igual a $[(S)\text{-20}]/0.0121$ i $[(R,R,R,R)\text{-13}]/0.0121$ respectivament.

Als espectres (**Espectre 2-11**) es representen les variacions dels senyals dels protons H_1 , H_2 i H_3 del (S) -1-fenil-1,2-etandiol **20**. S'observa que el protó H_1 és el que queda més afectat per la relació CSA/solut. S'ha extret la informació sobre la variació del desplaçament químic d'aquests protons en funció de la concentració.



Espectre 2-11. Espectres enregistrats des de la mostra 1 fins a la 8 on s'observa el desplaçament químic experimentat pel protó H_1 del (S) -1-fenil-1,2-etandiol **20**.

Els senyals dels protons aromàtics també es desplacen de forma important, però al quedar parcialment superposades amb els senyals del CSA, no s'han utilitzat per fer càlculs quantitius.

El mètode de Job utilitza l'equació 2-3 per calcular l'estequiometria del complex a partir de la variació del desplaçament químic del solut (la deducció està a l'apartat V).

$$\delta_{obs}[S]_t = \delta_c[S_m L_n] + \delta_f[S] \quad \text{Equació 2-3}$$

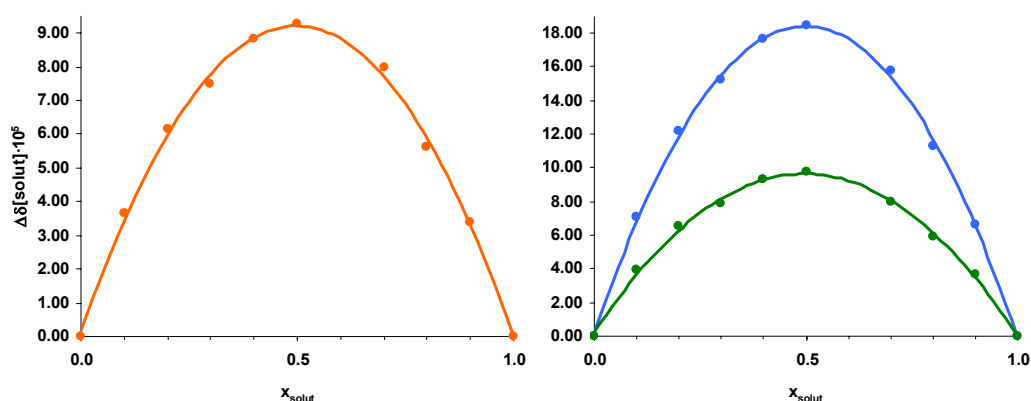
on δ_c i δ_f són els valors dels desplaçaments químics de les espècies en forma complexada i lliure, respectivament, $[S]_t$ és la concentració totals de solut (S), $[S]$ és la concentracions de solut lliure i $[S_m L_n]$ és la concentració del complex.

Si es representa $\Delta\delta[S]_t$ en funció de x_s , essent $\Delta\delta = \delta_{obs} - \delta_f$, s'obté una corba parabòlica, el vèrtex de la qual es troba en el punt $x_{m\grave{a}x} = m/(m+n)$, d'on s'obté directament el valor del coeficient estequiomètric.

A la taula (**Taula 2-14**) es representen els valors de les variacions obtinguts per als protons H₁, H₂ i H₃ per a cada valor de fracció molar i el resultat després de multiplicar per la concentració total.

Mostra	$x_{(S)-20}$	$\Delta\delta H_1$	$\Delta\delta H_1 [(S)-20]$ $\times 10^5 \text{ M}$	$\Delta\delta H_2$	$\Delta\delta H_2 [(S)-20]$ $\times 10^5 \text{ M}$	$\Delta\delta H_3$	$\Delta\delta H_3 [(S)-20]$ $\times 10^5 \text{ M}$
1	1.000	0.0000	0.00	0.0000	0.00	0.0000	0.00
2	0.900	0.0061	6.64	0.0034	3.70	0.0031	3.38
3	0.800	0.0117	11.33	0.0061	5.90	0.0058	5.61
4	0.700	0.0186	15.75	0.0094	7.96	0.0094	7.96
5	0.600	0.0255	18.51	0.0134	9.73	0.0128	9.29
6	0.500	0.0305	18.45	0.0162	9.80	0.0153	9.26
7	0.400	0.0365	17.67	0.0192	9.29	0.0182	8.81
8	0.300	0.0419	15.21	0.0218	7.91	0.0207	7.51
9	0.200	0.0504	12.20	0.0271	6.56	0.0254	6.15
10	0.100	0.0588	7.11	0.0323	3.91	0.0304	3.68
11	0.000	0.0000	0.00	0.0000	0.00	0.0000	0.00

Taula 2-14. Valors de les variacions dels desplaçaments químics dels protons H₁, H₂ i H₃ després de multiplicar-los per la concentració total.



Gràfic 2-5. Representació gràfica de les corbes de Job per als protons H₁, H₂ i H₃ de **20**.

La representació de les variacions dels desplaçaments químics (**Gràfic 2-5**) s'ajusten a una paràbola, el màxim de la qual es troba a un valor de $x_m = 0.5$. Segons el mètode de Job, el màxim d'aquestes corbes dóna la informació sobre l'estequiometria del complex a partir de la relació $r_{CSA} = 1/1+n$. El seguiment realitzat per als diversos protons permet assignar en tots els casos una estequiometria del complex 1 a 1.

2.6.2 Determinació de la constant d'equilibri (K) en la solvatació entre l'**1-fenil-1,2-etanodiol 20** i l'alcohol (**R,R,R,R**)-**13** pel mètode equimolar

El motius principals pels quals interessa determinar la constant de formació dels complexos (K) es poden centrar en dos punts.

- En primer lloc, es vol conèixer si les diferències observades a l'espectre entre els complexos diastereoisomèrics formats són degudes a la seva diferent estabilitat, o bé a la diferent geometria adoptada pels complexos.
- En segon lloc, es vol comparar els valors de les constants de formació dels complexos formats pel dièster-**13** amb altres agents de solvatació quiral, especialment els arilalquilcarbinols ABTE i ABTE-18, per veure si la major enantiodiferenciació produïda és deguda a raons termodinàmiques.

La metodologia emprada en la determinació de la constant de formació dels complexos (K) és el mètode equimolar (apartat V). S'han determinat les constants de mostres enantiopures i no de mostres racèmiques per tal d'evitar el solapament de senyals, així com possibles equilibris competitiu.

Es van preparar dues mostres que contenien una relació molar 1 a 1 de **13** i **20**. La primera contenia 3.2 mg (0.23 mmol) de (**R**)-**20** i 20.0 mg (0.23 mmol) de (**R,R,R,R**)-**13** i l'altra contenia el seu complex diastereoisomèric, (**S**)-**20** (2.9 mg, 0.209 mmol) amb

(*R,R,R,R*)-**13** (18.0 mg, 0.209 mmol). Inicialment la mostra estava continguda en un volum de 0.4 ml. Sobre aquestes mostres es van realitzar successives addicions de 0.1 ml en 0.1 ml de dissolvent, CDCl₃, i es van enregistrar espectres de protó després de cada addició.

A la taula següent es resumeixen les variacions dels desplaçaments químics ($\Delta\delta$) respecte al solut lliure a 295K. Els protons sobre els quals es va seguir el desplaçament foren els H₁, H₂ i H₃.

Mostra	δ_{lliure}	S ₀ (M)	$\Delta\delta_R$ (ppm)	$\Delta\delta_S$ (ppm)	$(\Delta\delta_R/S_0)^{1/2}$	$(\Delta\delta_S/S_0)^{1/2}$
H₁	4.6049	0.0583	0.2085	0.2500	1.8911	2.0707
		0.0466	0.1793	-	1.9615	-
		0.0388	0.1603	0.1939	2.0325	2.2354
		0.0333	0.1449	0.1755	2.0859	2.2957
		0.0291	0.1309	0.1589	2.1209	2.3367
		0.0259	0.1200	0.1454	2.1524	2.3693
H₂	3.5972	0.0583	0.1572	0.1711	1.6420	1.7131
		0.0466	0.1341	-	1.6963	-
		0.0388	0.1182	0.1301	1.7453	1.8311
		0.0333	0.1057	0.1165	1.7816	1.8704
		0.0291	0.0950	0.1049	1.8068	1.8986
		0.0259	0.0873	0.0953	1.8359	1.9182
H₃	3.5104	0.0583	0.1473	0.1622	1.5895	1.6679
		0.0466	0.1248	-	1.6364	-
		0.0388	0.1113	0.1241	1.6936	1.7884
		0.0333	-	0.1119	-	1.8331
		0.0291	0.0908	0.1006	1.7664	1.8593
		0.0259	0.0837	0.0912	1.7976	1.8764

Taula 2-15. Variacions dels desplaçaments químics observats dels protons H₁, H₂ i H₃ dels enantiòmers (*R*)-**20** i (*S*)-**20** en presència d'un equivalent de CSA (*R,R,R,R*)-**13** a T = 295 K i els valors de $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ calculats.

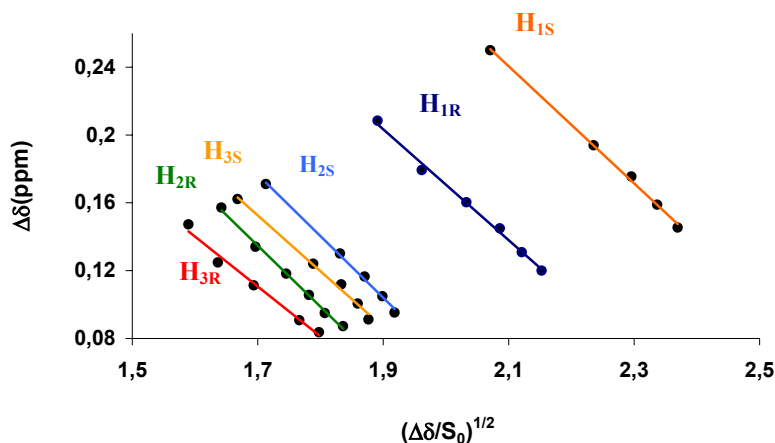
Si es considera una estequiometria dels complexos 1 a 1, es pot aplicar l'equació simplificada de Bouquant i Chuche:

$$\Delta\delta \approx \delta_c - \sqrt{\frac{\delta_c}{K_1}} \sqrt{\frac{\Delta\delta}{S_0}} \quad \text{Equació 2-4}$$

Els valors calculats per $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ es representen a la taula (**Taula 2-15**), essent S₀ la concentració total de solut.

El resultat de representar $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ en front de $\Delta\delta$ és una recta. Les rectes obtingudes per a cada protó dels dos enantiòmers es mostren al gràfic (**Gràfic 2-6**). A partir del pendent i de l'ordenada a l'origen es pot obtenir el valor de K. A la taula següent es

resumeixen els valors obtinguts per a cada recta i les constants d'associació calculades a partir d'aquests valors per a cada protó de l'enantiòmer *R* i de l'enantiòmer *S*.



Gràfic 2-6. Representació de les rectes de l'equació 2-4 per als protons H₁, H₂ i H₃ dels enantiòmers (*R*)-**20** i (*S*)-**20** amb 1 equivalent de CSA (*R,R,R,R*)-**13** a 295 K.

protó	δc		(Δδ/K) ^{1/2}		K	
	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>
H ₁	0.83	0.97	0.32	0.35	7.7	8.1
H ₂	0.71	0.79	0.33	0.36	6.6	6.0
H ₃	0.61	0.71	0.29	0.33	7.05	6.6

Taula 2-16. Valors dels pendents i de les ordenades a l'origen de les rectes obtingudes i K calculades a partir de l'aplicació de l'equació 2-4. L'error experimental associat a la K és de +/-0.2.

Amb els resultats de les constants termodinàmiques resumits a la Taula 2-16 es va calcular una K mitjana de l'equilibri de complexació de cada enantiòmer de l'1-fenil-1,2-etandiol **20** amb el CSA (*R,R,R,R*)-**13**, que es mostren a continuació:

$$K_R = 7.1 \pm 0.3 \quad \Delta G^0 = -4.8 \pm 0.1 \text{ kJ/mol}$$

$$K_S = 6.9 \pm 0.6 \quad \Delta G^0 = -4.7 \pm 0.2 \text{ kJ/mol}$$

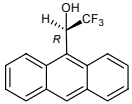
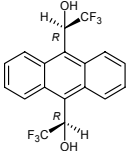
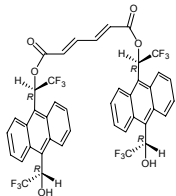
Tenint en compte la variació entre protons, els valors de K obtinguts per a cada enantiòmer són els mateixos.

El mateix succeeix amb les energies lliures de formació associades a cada procés, que s'han calculat aplicant la fórmula $G^0 = -RT \ln K$.

Segons això, no hi hauria diferències importants d'estabilitat en la formació de cadascun dels complexos diastereoisomèrics. Per tant, si es té en compte que les diferències observades a l'espectre depenen tant de la constant de formació d'aquests com de la

seva geometria, es pot dir que en aquests cas, depenen predominantment de la diferent geometria (orientació, proximitat, etc.) ja que els valors de K obtinguts són iguals.

En comparar les dades anteriors amb els valors obtinguts per al complex entre el diol-**20** i els CSA ABTE-**1** i alcohol de Pirkle-**4**⁷⁶, s'observa que la constant del dièster-**13** és lleugerament major. Tot i que sembla que el complex format amb el dièster-**13** sigui una mica més fort que en els casos de l'alcohol-**4** i l'ABTE, aquestes diferències no són suficientment significatives per treure una conclusió definitiva.

CSA	Alcohol de Pirkle	ABTE	dièster-13
			
K_R	3.7	2.4	7.1
K_S	3.8	2.4	6.9
ΔG_R^0 (kJ/mol)	-3.2	-2.2	-4.8
ΔG_S^0 (kJ/mol)	-3.3	-2.2	-4.7

Taula 2-17. Valors de les constants de formació i de l'energia lliure associades als complexos diastereomèrics formats entre l'alcohol-**20** i diferents CSA.

El mateix experiment s'ha dut a terme a 275 K (2 °C) i 250 K (-23 °C) amb les mateixes mostres i les mateixes dilucions. A la taula (**Taula 2-18**) es recullen les constants d'equilibri i les energies lliures de formació corresponents a cada temperatura⁹⁵.

T (K)	K_R	ΔG_R^0 (kJ/mol)	K_S	ΔG_S^0 (kJ/mol)
295	7.1+/-0.3	-4.8+/-0.1	6.9+/-0.6	-4.7+/-0.2
275	8.2+/-0.7	-4.8+/-0.2	10+/-2	-5.2+/-0.3
250	35+/-4	-7.4+/-0.2	39+/-15	-7.5+/-0.8

Taula 2-18. Valors de les constants d'associació K_R i K_S a diferents temperatures.

Un primera observació que es fa és que, com en anteriors casos estudiats, en disminuir la temperatura del sistema, la constant d'associació augmenta. L'augment de la constant pot contribuir a una major enantiodiscriminació baixa temperatura, ja que el senyal observat és la mitja entre el solut lliure i el solut complexat, com més forta sigui aquesta complexació, més influència tindrà el complex diastereomèric en el senyal.

⁹⁵ Els valors experimentals i les rectes es poden trobar a l'annex.

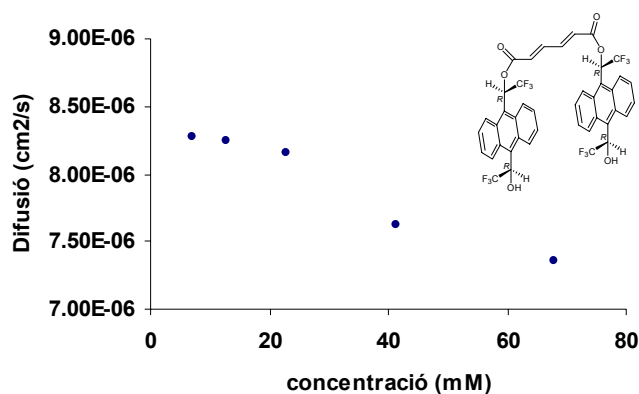
Comparant ara els resultats d'un i altre complex, s'observa que tampoc a baixa temperatura hi ha diferències significatives entre les dues constants. Per tant es conclou que el factor essencial en l'enantiodiferenciació de l'alcohol-**20** es basa en una diferents geometria dels complexos amb l'enantiòmer *R* i l'enantiòmer *S*.

2.6.3 Estudi dels complexos per difusió

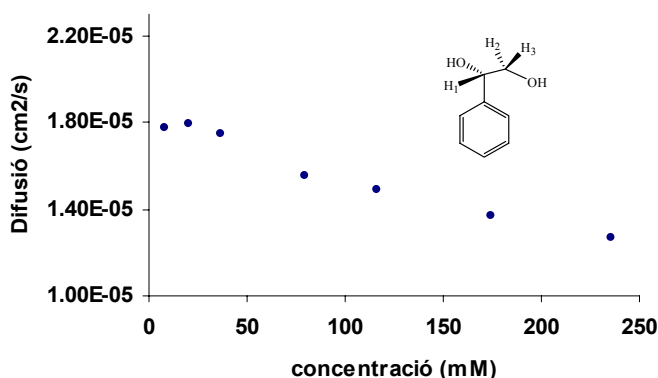
Es va decidir realitzar un estudi de la difusió del complex entre l'alcohol **20** i el CSA **13** i analitzar el canvi produït en el coeficient difusió per la complexació. Amb aquest fi es van realitzar experiments PFG (Pulsed Field Gradient) en ressonància magnètica nuclear. L'explicació teòrica i els detalls metodològics d'aquests experiments s'expliquen a l'apartat V de la present tesi.

Un factor important a tenir en compte és la presència del fenomen de convecció: gradients de temperatura a la mostra provoquen un moviment més ràpid de les molècules que la difusió, i per tant poden portar a resultats erronis. Per minimitzar aquests efectes es va aplicar un mètode senzill descrit per *Esturau* i col·laboradors⁹⁶: la rotació de la mostra durant l'adquisició permet compensar el moviment tèrmic.

Un altre factor important a tenir en compte quan s'estudia la difusió són els processos d'autoagregació entre les molècules d'un mateix compost, sobre tot en el nostre cas que es tracta de molècules amb una facilitat per complexar. Per aquesta raó es va mesurar el coeficient de difusió de diverses mostres de alcohol **20** i CSA **13** de diferents concentracions. Com es pot observar a les gràfiques resultants (**Gràfic 2-7**, **Gràfic 2-8**) en ambdós casos el coeficient de difusió varia a partir de certes concentracions. En el cas del CSA **13** aquesta variació es produeix de forma significativa a partir de concentracions 20-30 mM, en el cas de l'alcohol **20** a partir de concentracions 50 mM. Aquestes dades permeten deduir que a partir d'una certa concentració es produeix una interacció entre les molècules que podria ser de tipus autoassociatiu.



⁹⁶ Esturau, N. et al. *J. Magn. Reson.* **2001**, 153, 48.

Gràfic 2-7. Variació del coeficients de difusió amb la concentració per al CSA **13**.Gràfic 2-8. Variació del coeficients de difusió amb la concentració per l'alcohol **20**.

Per estudiar la interacció entre l'alcohol **20** i el CSA **13** es va treballar a concentracions diluïdes per evitar la influència de l'autoassociació. Es van preparar quatre mostres en cloroform deuterat: una de l'alcohol **20** de concentració 15 mM, una del CSA **13** de concentració 15 mM i dues amb l'alcohol **20** i el CSA **13** en relació 1:1 i concentració 15 mM, una amb cada enantiòmer de l'alcohol **20**. Els coeficients obtinguts es mostren a la taula (Taula 2-19).

D (cm ² /s)	solut		CSA	
	R	S	R	S
complexat	1.41 x 10 ⁻⁵	1.40 x 10 ⁻⁵	8.21 x 10 ⁻⁶	8.20 x 10 ⁻⁶
lliure	1.80 x 10 ⁻⁵	1.80 x 10 ⁻⁵	8.22 x 10 ⁻⁶	

Taula 2-19. Coeficients de difusió obtinguts per a una solució 15 mM relació 1:1 de **20** i **13** amb la seqüència BLED a 27 °C i rotació de la mostra.

S'observa que els resultats obtinguts per als dos enantiòmers són molt similars. També s'observa que el coeficient de difusió del CSA no varia molt en presència del solut. Aquest resultat es pot explicar perquè el CSA és molt més gran que el solut, i per tant la seva difusió queda poc afectada per l'associació d'una molècula petita. En el cas de l'alcohol **20**, en canvi, on una molècula de mida major s'associa, la variació del coeficient de difusió és més apreciable.

La fracció molar en un equilibri de complexació es pot expressar en funció del coeficient de difusió amb la següent equació⁹⁷:

$$x_{\text{molar}} = (D_{\text{lliure}} - D_{\text{obs}}) / (D_{\text{lliure}} - D_{\text{complex}}) \quad \text{Equació 2-5}$$

⁹⁷ Fielding, L. *Tetrahedron Report* **2000**, 56, 6151.

En el nostre cas, on el coeficient de difusió del CSA gairebé no queda afectat per l'addició del solut, es pot aproximar que $D_{\text{complex}} \cong D_{\text{CSA}}$. Substituint les dades obtingudes a l'equació, s'obté un valor de fracció molar de 0.063. La constant d'equilibri es calcula de la següent manera, tenint en compte que la concentració de solut és igual que la concentració de CSA:

$$K = x_{\text{molar}} / ([\text{solut}] * (1 - x_{\text{molar}})^2)$$

Equació 2-6

El valor obtingut per K és de 4.8, molt semblant al resultat del mètode equimolar i també en aquest cas no s'han pogut detectar diferències termodinàmiques entre els dos complexos diastereomèrics.

2.6.4 Estudi de la geometria del complexos

Per obtenir informació sobre la geometria d'aquests complexos, es van realitzar experiments nOe intermoleculars amb els complexos del CSA-13 i dos enantiòmers de l'alcohol-20 en relació 1:1 per separat. El resultat, però, va ser idèntic en els dos casos, i no va proporcionar cap informació nova: s'observa efecte nOe entre els protons 1, 2 i 3 del solut i el protó metínic 11 del CSA. És lògic que aquests es trobin propers a l'espai a causa de l'interacció per enllaç d'hidrògen entre els hidroxils del grup l'alcohol del solut i del grup alcohol del CSA.

Es va realitzar un anàlisi detallat de la magnitud i direcció del moviment dels senyals a l'espectre al variar la relació CSA/solut. S'observa que els senyals dels protons H₁, H₂ i H₃ es mouen a camps més alts. Aquest efecte s'explica per l'augment de l'anisotropia quan aquests protons s'apropen als anells aromàtics del CSA, i concorda amb els resultats obtinguts amb altres trifluoroalquilcarbinols.

Si s'examina la variació dels senyals del CSA, s'aprecia un moviment a camps més alts dels protons 1, 11 i 14 (Figura 2-23).

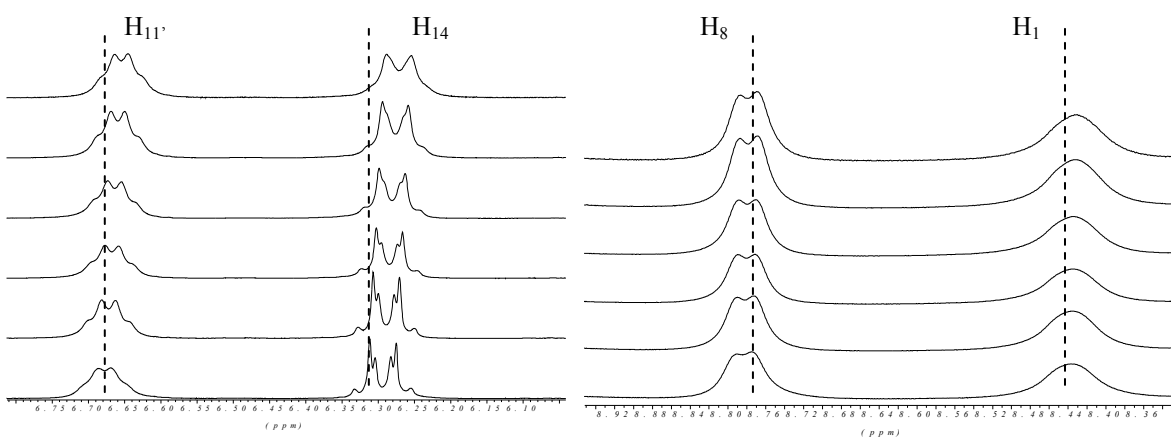


Figura 2-23. Moviment dels senyals del CSA 13 a l'afegir alcohol-20.

Per tant, aquests protons es troben més desapantallats després de la formació del complex, fet que es pot explicar per la proximitat en l'espai de l'anell aromàtic del solut. El protó 8, en canvi, pateix un lleuger desplaçament a camps més baixos, per tant sembla que es trobi lluny del solut.

Aquestes dades encara no permeten establir un model concret per al complex solut-CSA, però permeten afirmar que tot i que la principal interacció es produeix amb els grups funcionals 11' del CSA, també protons més llunyans com els protons 1 i 14 pateixen un augment en l'anisotropia.

No s'han realitzat encara estudis de l'estequiometria o del valor de les constants del complex format entre el CSA **13** i la naftiletilamina **2**, però s'ha observat la variació del senyals del CSA si s'augmenta el nombre d'equivalents de solut afegits. En aquest cas, els espectres (**Figura 2-24**) s'han enregistrat a baixa temperatura per poder distingir els senyals amb més detall.

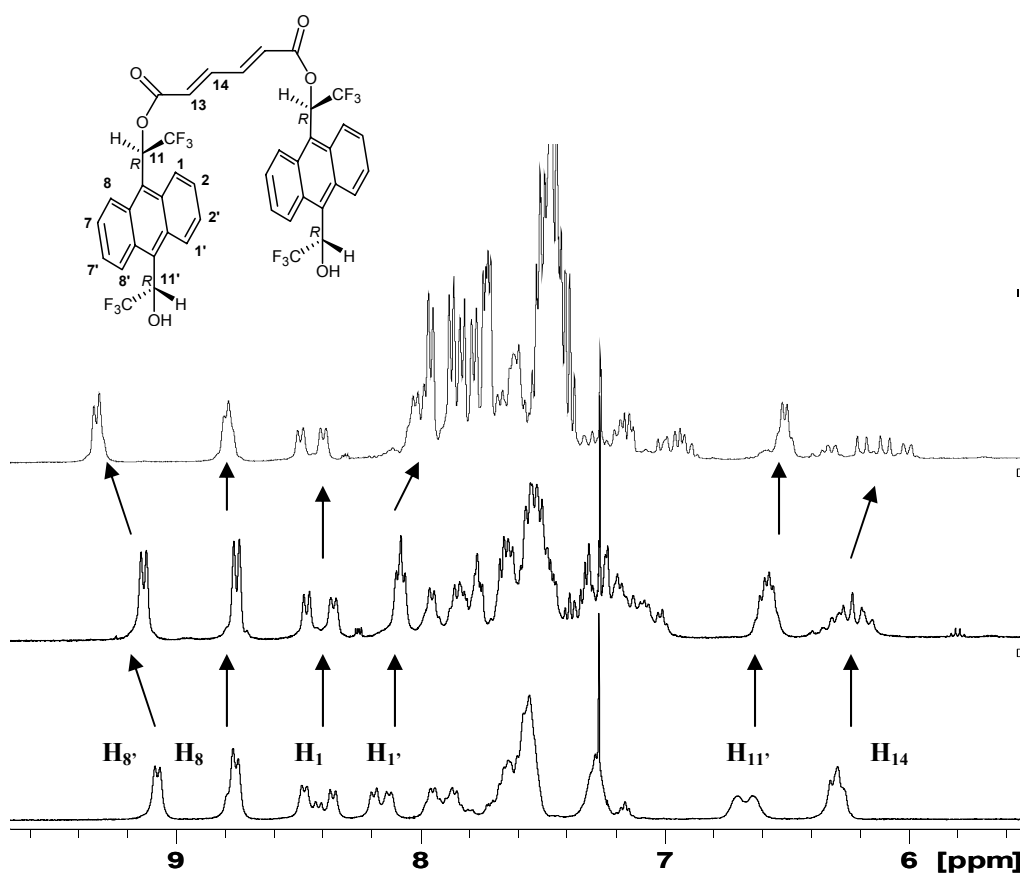


Figura 2-24. Moviment dels senyals del CSA **13** a l'afegir amina **2** racèmica. a) CSA **13** sol b) afegint 1 eq d'amina c) afegint 4 eq d'amina.

A primera vista s'observa que les variacions dels senyals són més importants que en el cas de l'alcohol **20**.

Com era esperat, l'hidrogen 11' pateix un moviment a camps més alts: la interacció per enllaç d'hidrogen entre el grup NH₂ del solut i els hidroxils del CSA aproxima també l'anell naftalènic i provoca un efecte anisotròpic sobre el protó 11'. Curiosament també els protons 14 del doble enllaç, que estan lluny del protó 11', mostren un desplaçament a camps més alts. No es pot dir amb seguretat si aquest efecte es deu a la influència de l'anell naftalènic, o bé simplement a canvis conformacionals interns de la molècula que s'adapta per trobar la geometria òptima d'associació amb el solut, però els senyals dels protons 14 no només es desplacen, sinó que sembla que també es desdoblين en forma de 4 dobles. Per realitzar un assignació exacte dels senyals s'haurien de realitzar estudis addicionals, però no es descarta la possibilitat que el complex format no sigui simètric i per tant permeti la distinció dels dos protons 14. També s'hauria de considerar la possibilitat de la diferenciació dels senyals corresponents als complexos formats amb cadascun dels enantiòmers del solut.

En cap dels altres senyals s'observa una diferenciació tan pronunciada de la forma del senyal. El protó 1' que també es mou a camps més alts sembla convertir-se de doble doblet a triplet, però el seguiment de la seva evolució es dificulta pel solapament amb altres senyals. El protó 8' es mou clarament a camps més baixos: sembla per tant que ell es trobi lluny del solut, i que la complexació afavoreixi una conformació on el protó 8' es separa de l'altra anell antracènic, i per tant disminueixi l'efecte anisotròpic sobre ell.

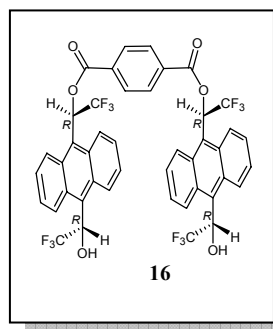
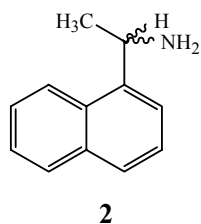
2.6.5 Conclusions de l'estudi dels complexos del dièster 13

L'estudi dels complexos formats amb el dièster **13** demostren que la capacitat enantiodiscriminadora d'aquest CSA es basa prioritàriament en la formació de complexos amb geometria diferent amb cadascun dels enantiòmers de solut i no en diferències d'estabilitat termodinàmica. Els estudis realitzats fins ara no permeten obtenir un model concret de la geometria adoptada del complex, però sí que es poden fer algunes afirmacions:

- a) L'augment en l'enantiodiferenciació respecte als CSA **1** i **3** sense una important variació de l'estabilitat termodinàmica del complex suggereix la implicació dels 2 grups funcionals **11'** del CSA-**13** en la formació del complex.
- b) També protons que es troben lluny d'aquests grups funcionals, com els protons 1 i 14, queden afectats per l'associació, per tant el solut també es situa prop de l'interior de la cavitat.
- c) Especialment en el cas de l'amina **2**, la formació del complex provoca variacions importants dels senyals a l'espectre de protó del CSA, fet que suggereix canvis conformacionals. Per tant, es conclou que el compost **13** tipus pinça molecular té una certa capacitat d'adaptació que facilita la complexació amb certs soluts.

2.7 ESTUDI DE LA SOLVATACIÓ ENTRE EL DIÈSTER (*R,R,R,R*)-16 I LA 1-(1-NAFTIL)ETILAMINA 2.

En el cas del dièster-16, fins ara només s'ha avaluat la seva capacitat enantiodiferència amb un solut, la naftiletilamina-2. L'assaig es va realitzar amb la mateixa metodologia que en els experiments realitzats amb el dièster-13.

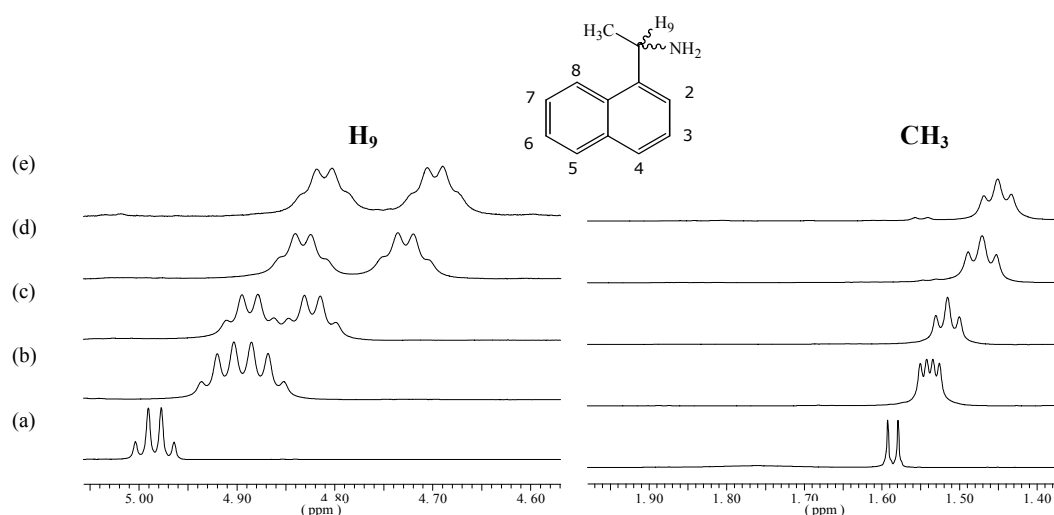


Es va preparar una mostra de CSA amb 40 mg de (*R,R,R,R*)-13 (0.047 mmol) dissolts en 0.4 ml de CDCl_3 . Tot seguit es van afegir quantitats petites d'amina racèmica 2. Després de cada addició de solut es va enregistrar un espectre a 298 K.

El resultat de l'experiment de solvatació va ser força satisfactori ja que l'enantiodiferenciació observada sobre els protons alifàtics de l'amina 2 va ser important (Taula 2-20). Els protons aromàtics també es van desdoblar, però la superposició amb els senyals del CSA era massa gran per permetre un anàlisi quantitatiu.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_\alpha$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) \text{CH}_3$ (ppm)
0.1	0.033	0.008
0.2	0.063	0.015
0.4	0.092	0.017
0.7	0.110	0.018
1	0.112	0.018

Taula 2-20. Diferència de desplaçaments químics de protó a 500 MHz dels protons alifàtics dels dos enantiòmers de l'amina-2 amb diferents quantitats de dièster-16 afegits.



Espectre 2-12. Evolució dels protons H_9 i CH_3 de l'amina **2** racèmica en afegir (R,R,R,R) -**16** a 298K. (a) sense afegir CSA. (b) fins a (e) afegint 0.2, 0.4, 0.7, i 1 equivalents. Les fids han estat enregistrades a un espectròmetre de 500 MHz.

Al realitzar una comparació amb els desdoblaments obtinguts amb altres CSA (**Taula 2-21**), s'observa que l'enantiodiferenciació dels protons alifàtics de la naftiletilamina-**2** amb el dièster-**16** és major que en el cas dels alcohols ABTE-**1** i ABTE18-**3**. Cal destacar que s'aconsegueix un augment de discriminació quiral amb un nombre més petit d'equivalents de CSA.

No supera, però, la discriminació quiral obtinguda amb el dièster-**13**, l'altra cavitat quiral sintetitzada en aquesta tesi. Sembla que la geometria del dièster-**13** s'adapti millor a la naftiletilamina-**2**, permetent una major diferenciació.

Per treure conclusions definitives, és necessari realitzar l'estudi complet de la capacitat enantiodiferenciadora amb diversos soluts, i l'estudi estructural dels complexos formats. Aquesta línia s'està treballant actualment, però queda fora de l'àmbit de la present tesi doctoral.

CSA	[CSA]/[solut]	Protó	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
ABTE-1	1.6*	H_9	0.092
		H_{Me}	-
ABTE18-3	2.1*	H_9	0.010
		H_{Me}	0.013
dièster-13	2.5*	H_9	0.246
		H_{Me}	0.056
dièster-16	0.7*	H_9	0.113
		H_{Me}	0.018

Taula 2-21. Comparació de la diferència de desplaçaments químics dels dos enantiòmers de l'amina **2** utilitzant diferents CSA.

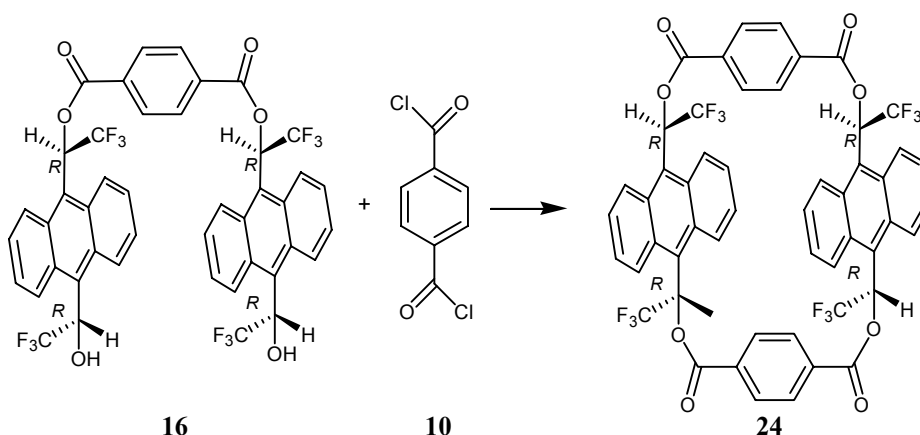
* A partir d'aquests equivalents el $\Delta(\Delta\delta)$ ja no augmenta més.

2.8 SÍNTESI DE MACROCICLES

Tot i que es pot trobar una bibliografia ampla sobre la síntesi de macrocicles, poca informació és accessible sobre anells que contenen diverses unitats d'antracè⁹⁸ i molt escassa informació existeix sobre anells amb antracé que estan units mitjançant enllaços de tipus èster. Com s'ha esmentat a l'apartat de la síntesi de les pinces moleculars, els precedents sobre reaccions d'esterificació d'alcohols secundaris que contenen un grup CF₃ mostren que aquestes reaccions no sempre són fàcils.

2.8.1 Intent de síntesi del macrocicle 24 en condicions d'alta dilució

Com a primer experiment, es va intentar l'obtenció del macrocicle **24** en les condicions clàssiques d'alta dilució⁹⁹. Per això es van dissoldre 130 mg de dièster-**16** en 250 ml de clorur de metilè anhidre, juntament amb DMAP com a catalitzador, i trietilamina per neutralitzar el HCl generat. A la solució resultant 0.6 mM es va afegir lentament, durant un període de cinc hores i amb ajuda d'un perfusor, una solució de 30 ml 4 mM de clorur de tereftalat en CH₂Cl₂ anhidre.

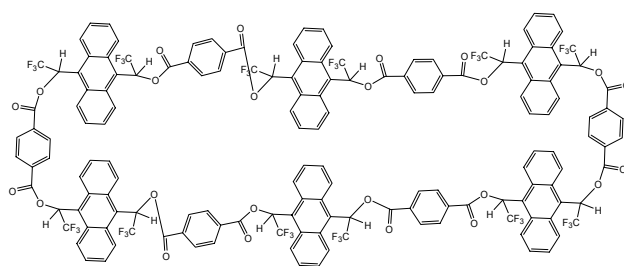


Reacció 2-7. Intent de síntesi del macrocicle **24** en condicions d'alta dilució.

Mitjançant la purificació per cromatografia en columna del cru de reacció, es van obtenir diverses fraccions, la major part d'elles polimèriques. Només la primera fracció presentava un espectre de RMN definit. Al realitzar un anàlisi per Maldi-Toff, es va obtenir una massa de 3025 (veure annex, pàgina 236). Aquestes dades van permetre proposar l'estructura **25** (Figura 2-25) per al compost obtingut.

⁹⁸ (a) Hinschberger, J.; Desvergne, J.-P.; Laurent, H.B.; Marsau, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 993. (b) Marquis, D.; Desvergne, J.-P.; Laurent, H.B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7984. (c) Dunand, A. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 3524. (d) Ballardini, et al. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 81. (e) Adams, H. et al. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4863. (f) Ohno, K. et al. *Polymer* **1999**, *40*, 759. (g) Takase, M.; Inouye, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1134.

⁹⁹ (a) Galli, C.; Mandolini, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1975**, *105*, 367. (b) Weber, E; Vogtle, F. *Top. Curr. Chem.* **1992**, *161*, 1.



25

Figura 2-25. Representació de la possible estructura del producte obtingut. Tots els centres quirals tenen configuració *R*.

Es va repetir la reacció variant les condicions, com la concentració de substrat, la temperatura, el temps de reacció, la velocitat d'addició del clorur de tereftalat i les quantitats de DMAP i trietilamina, però sense obtenir el macrocicle desitjat.

També es va assajar la reacció fent alhora l'addició del dièster-**16** i el clorur de tereftalat **10** sobre el dissolvent que contenia el DMAP i la trietilamina, però només es va obtenir el compost **25** com a producte de la reacció.

2.8.2 Estudi estructural de 25.

L'espectre de ^1H -RMN de l'èster-**25** presenta una sèrie de senyals amples a la zona aromàtica. En aquest cas, l'eixamplament es deu a que dins de l'oligòmer macrocíclic, cada tipus de protó (H_1 , H_8 , etc.) apareix 12 vegades, i en cada cas té un entorn magnètic diferent. El resultat és una banda ampla que engloba els senyals individuals i els acoblaments respectius. A la figura (**Espectre 2-13**) es mostra l'espectre de protó, que s'ha assignat amb ajuda de l'experiment bidimensional COSY (veure annex).

Anàlogament als dièsters **13** i **16**, ens trobem amb dues conformacions preferents, *cisoide* i *transoide*, però en aquest cas la rotació és lenta a l'escala de RMN a temperatura ambient, degut a la rigidesa que proporciona l'enllaç èster. No és possible, però, assignar els protons *cisoide* i *transoide* amb la informació espectral donada, perquè en aquest cas l'antracè és simètric. A la figura (**Figura 2-26**) es mostren els elements de simetria dels dos rotàmers. L'espècie *cisoide* presenta un eix de simetria C_2 perpendicular al pla de l'antracè, mentre que l'espècie *transoide* presenta un eix C_2 paral·lel al pla antracènic.

En el cas dels protons H_1 , H_8 , les conformacions *cisoide* i *transoide* s'han assignat per analogia a l'alcohol-**1** (ABTE¹²) que també és simètric i on l'assignació s'havia fet en base de càlcul de mecànica molecular. Aquesta analogia no és possible per als protons H_2 i H_7 perquè estan massa superposats.

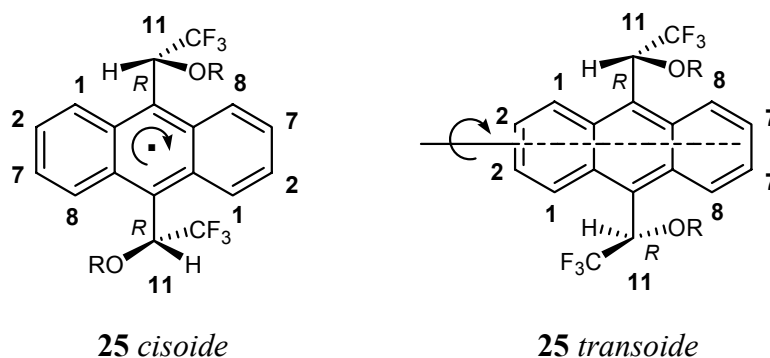
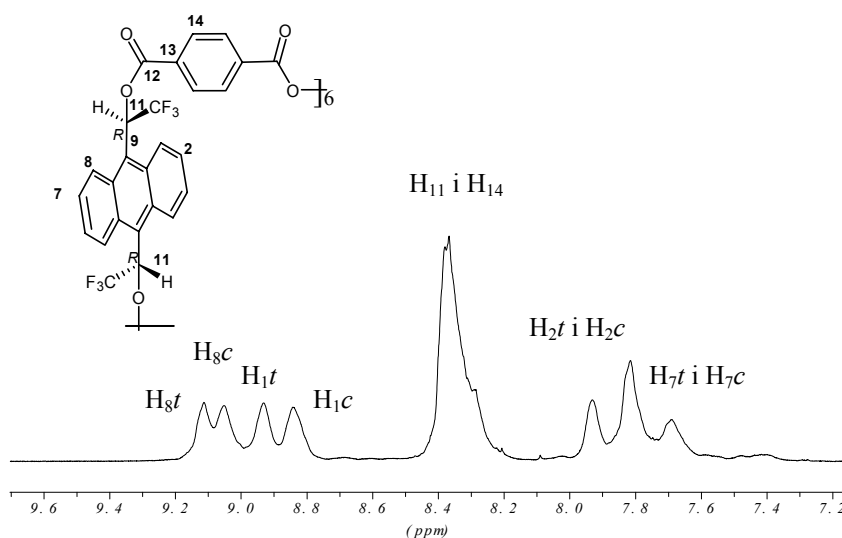


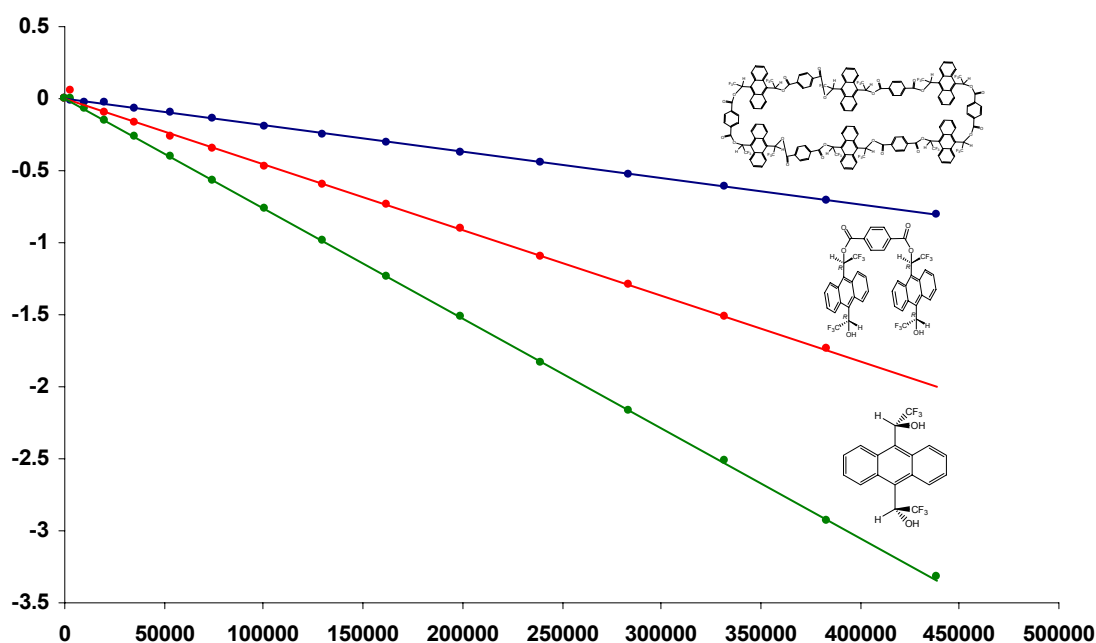
Figura 2-26. Elements de simetria de cadascun dels confòrmers de l'èster-25.



Espectre 2-13. Espectre ^1H -RMN (500 MHz, CD_3ODCD_3) del macrocicle-25.

Es va decidir realitzar un estudi de la difusió del compost **25** utilitzant la mateixa metodologia que en el cas de l'estudi del complex d'associació format pel compost **13**¹⁰⁰. Es va mesurar el coeficient de difusió del macrocicle **25**, i també de l'alcohol **1** i del dièster **16**, per poder comparar els valors obtinguts. Les rectes de regressió obtingudes es mostren al gràfic (**Gràfic 2-9**). El coeficient de difusió correspon al pendent de les rectes i com previst disminueix amb el pes molecular. Així l'alcohol **1**, de pes molecular 374 g/mol té un coeficient de difusió de 7.70×10^{-6} , el dièster **16** de pes molecular 878 un coeficient de 4.50×10^{-6} i el compost **25** de pes 3025 un coeficient de 1.90×10^{-6} .

¹⁰⁰ La metodologia i els detalls d'aquests experiments està descrita a l'apartat V Metodologia en RMN.



Gràfic 2-9. Rectes de regressió obtingudes a partir dels estudis de difusió dels compostos **1**, **16** i **25**. Els coeficients de difusió obtinguts s'indiquen en cada cas en cm^2/s . A l'eix x es representa $\gamma^2 \delta^2 g^2 4(\Delta - \delta/3)\pi^2$ i a l'eix y $\ln(I/I_0)$.

L'equació de Stokes-Einstein (**Equació 2-7**) permet relacionar la difusió amb el radi hidrodinàmic de la molècula:

$$D = KT/6\pi\eta R_H$$

Equació 2-7

Aquesta fórmula permet fer una aproximació sobre la forma de la molècula. Tenint en compte que la temperatura (T) i la viscositat (η) és la mateixa per als tres casos, es pot aplicar que: $D_1:D_2:D_3 = 1/R_1: 1/R_2: 1/R_3$. Per modelització molecular es pot demostrar que la llargada de l'alcohol **1** és d'aproximadament 6 \AA i de la unitat monomèrica de **25** de 14 \AA (**Figura 2-27**). Per tant, si les molècules **1**, **16** i **25** fossin lineals, amb unes llargades aproximades de 6 , 22 i 84 \AA , tindríem una relació de coeficients de difusió de $1: 0.29: 0.07$. La relació real és de $1: 0.59: 0.23$, per tant els radis de **16** i **25** són més petits que els de la molècula allargada. Aquest fet és lògic perquè s'espera que les molècules estiguin plegades d'alguna forma. En el cas del dièster **16** aquest plegament és d'aproximadament la meitat de la molècula estesa i en el cas del compost **25** és d'una tercera part. Aquest resultat per al compost **25** és coherent amb el fet de tractar-se d'un macrocicle, que té una forma més rodona que allargada, i per tant una difusió major que el polímer allargat.

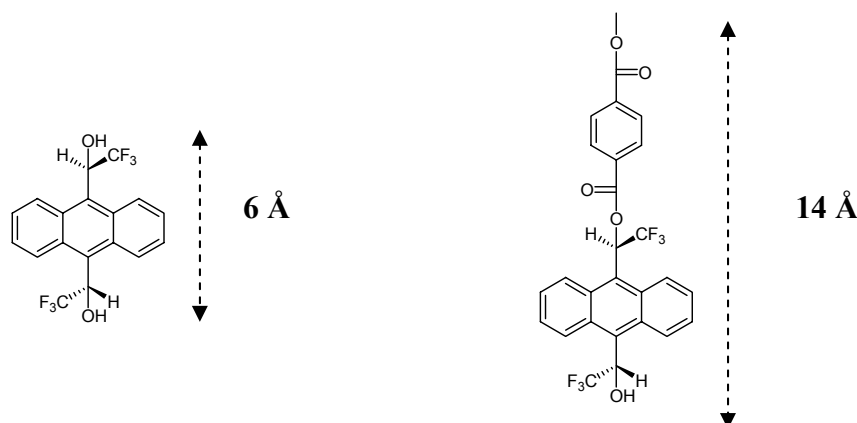
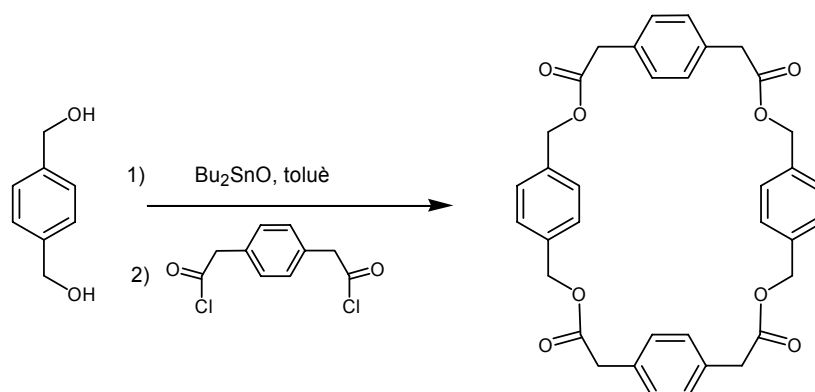


Figura 2-27. Mida aproximada de l'alcohol **1** i de la unitat monomèrica del compost **25**.

2.8.3 Intent de síntesi de **24** amb Bu_2SnO

Com a segona via de síntesi del macrocicle **14**, és va assajar la reacció en presència de $\text{Bu}_2\text{SnO}^{101}$. Aquest mètode s'havia utilitzat per a la síntesi d'un macrocicle de mida i tipologia similar al macrocicle **24**, com es mostra a continuació¹⁰²



Reacció 2-8. Síntesi d'un ciclofà dimèric en presència de Bu_2SnO .

En aquesta reacció l'estany actua com a molècula *plantilla* covalent, afavorint la formació d'un intermedi on dues molècules d'alcohol queden enllaçades al l'estany en una condensació intramolecular. Aquest estanolat reaccionarà amb el diclorur formant l'anell tancat del tetraèster.

Aquesta reacció queda afavorida per les característiques especials de l'estany, que se situa entre els metalls de transició i els no metalls. Té facilitat per formar enllaços

¹⁰¹ (a) Shanzer, A. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4220. (b) Shanzer, A.; Libman, J.; Frolow, F. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 60. (c) Otera, J.; Nobuhisa, D.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5307. (d) Roelens, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1617.

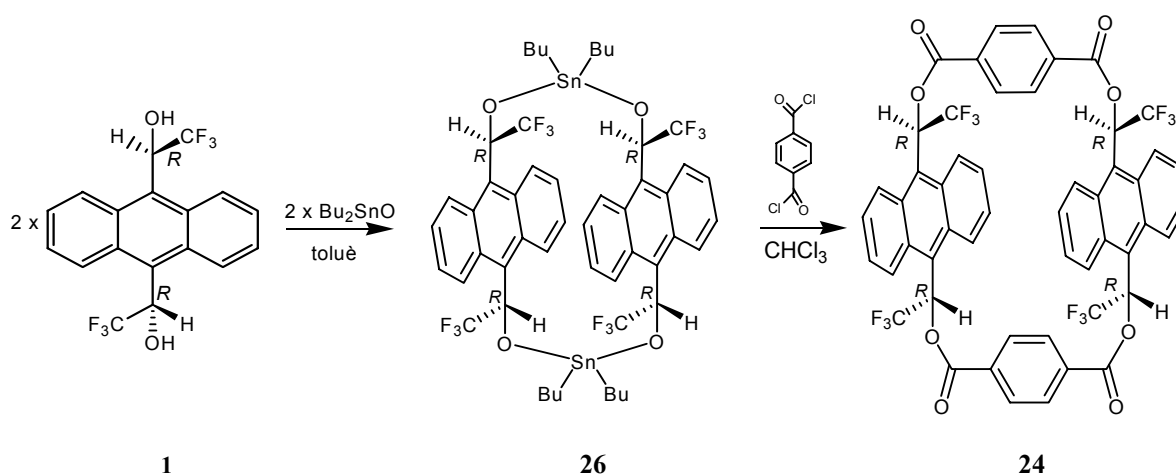
¹⁰² Roelens, S.; Torriti, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12443.

covalents amb diversos heteroàtoms (O, N, S)¹⁰³ i pot situar fins a quatre àtoms al seu voltant. Aquests enllaços metal·loid-heteroàtom són d'elevada reactivitat, i són subjecte de substitucions amb electròfils, com compostos carbonílics activats. D'altra banda, els enllaços metal·loid-hèteroatom s'hidrolitzen en condicions extremadament suaus.

Tot i que, en general, el diestanolat és el més afavorit, també es formen macrocicles més grans, però en menor proporció.

Així, al portar a terme la reacció de Bu₂SnO amb l'alcohol-**1**, en un primer pas s'hauria de formar l'estanolat-**26**. L'addició, tot seguidament (es tracta d'una reacció 1-pot) del clorur de tereftalat, permetria la formació del macrocicle **24**.

La formació de l'estanolat-**26** es va portar a terme refluxant l'alcohol **1** amb un equivalent de Bu₂SnO en toluè amb un aparell *Dean-Stark* en presència de tamisos moleculars durant dotze hores.



Reacció 2-9. Formació de l'estanolat **26** entre l'alcohol-**1** i Bu₂SnO.

Transcorregut aquest temps, el dissolvent es va evaporar, es va afegir cloroform anhidre, i es va addicionar amb el perfusor una solució de clorur de tereftalat en cloroform anhidre. La mescla final es va deixar refluxant una hora. El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna, però només es van obtenir algunes fraccions polimèriques i l'alcohol-**1** sense reaccionar.

La manca de resultats positius es va atribuir principalment a que, en el nostre cas tenim un alcohol secundari amb substituents relativament voluminosos. A més a més, el grup CF₃ és força electroatraient, i pot influir sobre la reactivitat de l'oxigen.

Tanmateix, es va repetir la reacció amb el clorur de benzendiacetat **11**, que és idèntic al clorur de la reacció descrita a la bibliografia (**Reacció 2-8**), per descartar el clorur d'àcid

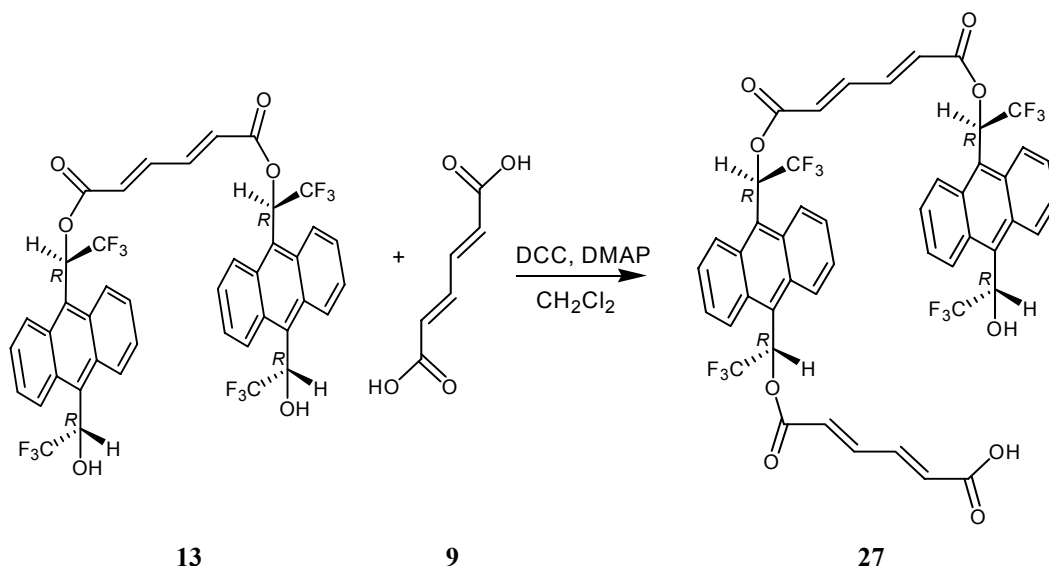
¹⁰³ (a) Birkofer, L.; Ritter, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 417. (b) Bloodworth, J.; Davies, A.G. in *Organotin Compounds*, Sawyer, A.K., Vol. 1, New York **1971**, 153.

10 com a possible incompatibilitat de la reacció. Però tampoc en aquest cas es va obtenir el macrocicle desitjat.

Davant d'aquests resultats negatius per obtenir el macrocicle **24**, es va optar per no continuar amb aquesta síntesi i passar a la síntesi del macrocicle **28**.

2.8.4 Síntesi de l'hidroxiàcid **27**

Inicialment, es va assajar la ciclació del dièster-**13** amb el diàcid-**9**, en les mateixes condicions clàssiques d'esterificació amb DCC i DMAP¹⁰⁴ que en la reacció d'obtenció de **13**.



Reacció 2-10. Síntesi de l'intermedi **27** a partir del dièster **13**.

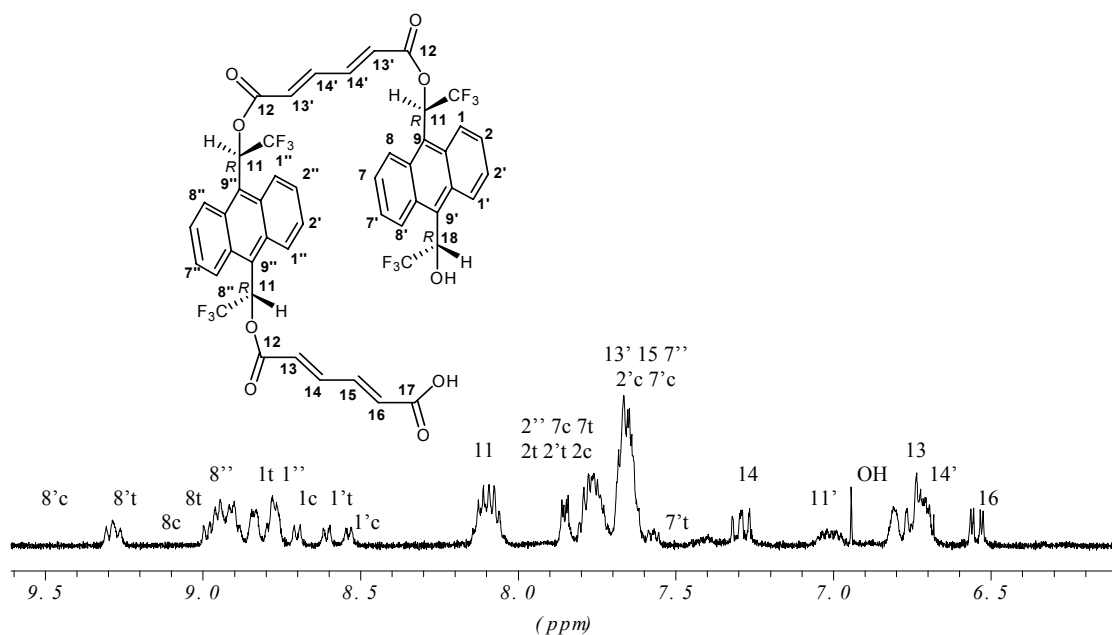
No es va obtenir el macrocicle **28**, però sí l'intermedi **27** (amb un 50% de rendiment), on una molècula de **9** ha reaccionat amb el dièster-**13**, quedant el macrocicle preformat però sense tancar.

A la figura (**Espectre 2-14**) es mostra l'espectre de ¹H-RMN assignat en acetona¹⁰⁵ a 250 K. També en aquest cas tenim les conformacions *cisoide* i *transoide* per a cadascun dels enllaços sp²-sp³ dels dos antracens i, per tant, un espectre amb senyals amples a temperatura ambient. En el cas dels protons 1'', 2'', 8'' i 7'' no s'indica la conformació, perquè a causa de la pseudosimetria de l'anell antracènic dièsterificat, les dues

¹⁰⁴ (a) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522. (b) Boden, E.P.; Keck, G.E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394. (c) Evans, D. A. *et al. J. Am Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001.

¹⁰⁵ Utilitzant CDCl₃ com a dissolvent, gran part dels senyals, tots a la zona aromàtica, queden superposats. Per aquesta raó es va decidir realitzar la caracterització en acetona, tot i que el compost **27** no és molt soluble en acetona, i la resolució espectral és relativament baixa.

conformacions no es poden distingir. L'elucidació s'ha portat a terme amb ajuda de l'espectre bidimensional COSY (veure annex) i amb ajuda d'assignacions fetes prèviament amb molècules molt similars, com els èsters **13**, **14**, **15**, **16** i **25**.

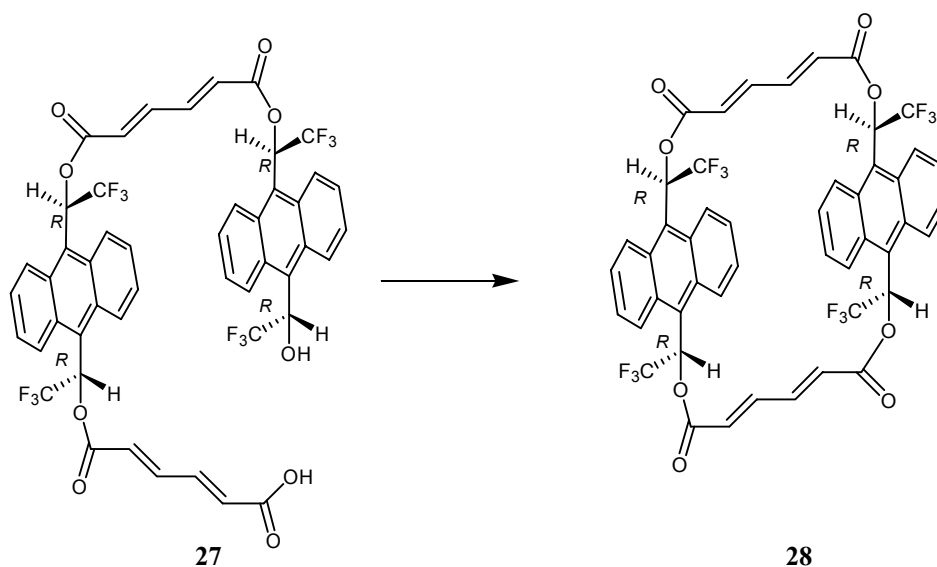


Espectre 2-14. Espectre ^1H -RMN (500 MHz, CD_3ODCD_3) de l'èster **27** a 250 K.

Es van modificar diverses condicions de reacció, com la concentració i els equivalents de DCC i DMAP, però no es va poder detectar l'obtenció del macrocicle **28**.

2.8.5 Intents de ciclació de l'hidroàcid **27**

Com a següent pas per obtenir el macrocicle **28**, es va assajar el tancament del l'hidroxiàcid **27**, tal com es mostra a l'esquema a continuació:



Reacció 2-11. Intent de ciclació de **27**.

2.8.5.1 Intent d'obtenció de 28 en condicions d'alta dilució

En un primer intent, es va realitzar la reacció en condicions d'alta dilució, en presència de DCC i DMAP, en el si de CH₂Cl₂. Addicionalment, es va afegir DMAP-HCl, que actua com a "captador de protons" ens els processos de transferència de protons, que esdevenen difícils a causa dels nivells baixos de substrat¹⁰⁶.

Tot i aplicar temps de reacció força elevats, no s'ha pogut aïllar el macrocicle **28** del cru de reacció, i tampoc s'ha detectat la seva presència per RMN. En part, aquest resultat ja era de preveure, perquè en el cas contrari, ja s'hauria d'haver detectat el macrocicle **28** a la reacció anterior (**Reacció 2-10**).

A continuació, es va fer una cerca per a reaccions específiques de macrolactonització, i es van trobar mètodes interessants¹⁰⁷, tot i que en general els substrats eren força diferents al nostre cas. En la major part dels casos, aquests mètodes utilitzen catalitzadors que activen l'àcid i/o l'alcohol, afavorint el seu apropament. Basant-nos en un estudi realitzat, que compara diferents mètodes de macrolactonització¹⁰⁸ i en les característiques del nostre substrat (mida, centres quirals, alcohol secundari, etc.), es va decidir assajar la reacció amb el mètode de *Yamaguchi*.

2.8.5.2 Intent d'obtenció de 28 amb el mètode de *Yamaguchi*^{109, 110}

El mètode clàssic de *Yamaguchi* implica l'ús de clorur de 2,4,6-triclorobenzoil que reacciona formant l'anhidrid corresponent amb el grup àcid del substrat, que d'aquesta forma queda activat i reacciona més ràpidament amb el grup alcohol. Una ciclació ràpida permet mantenir més fàcilment nivells de baixa concentració, que eviten la polimerització. La presència de DMAP catalitza la reacció.

Es va realitzar un primer assaig aplicant una variant en condicions suaus descrites per *Evans* i col·laboradors¹¹¹ que van permetre l'obtenció de diversos fàrmacs macrocíclics com la *rutamicina* i la *roxaticina* amb rendiments acceptables. Es tractava d'anells de mida similar al nostre hidroxiàcid (25-32 àtoms), tot i que en cap cas s'incloua la presència d'anells aromàtics o grups CF₃.

¹⁰⁶ Dirk, C.W. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *50*, 2395.

¹⁰⁷ (a) Enders, D.; Noyori, R.; Trost, B.M.; in 'Protecting groups', *Thieme Foundations of Organic Chemistry Series*. (b) Essa, H. in 'Recent progress in macrocyclizations' *Evans Group Seminar*, **1999**. (c) Weber, E.; Vogtle, F. *Top. Curr. Chem.* **1992**, *161*, 109. (d) Roxburgh, C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9767. (e) Paterson, I.; Norcross, R.D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041.

¹⁰⁸ Bartra, M.; Vilarrasa J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5132.

¹⁰⁹ Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

¹¹⁰ (a) Fleming, I.; Gosh, S. K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2733. (b) Critcher, D. J.; Connolly, S.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6638.

¹¹¹ Evans, D.A.; Howard, P.Ng., Dale, L.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446.

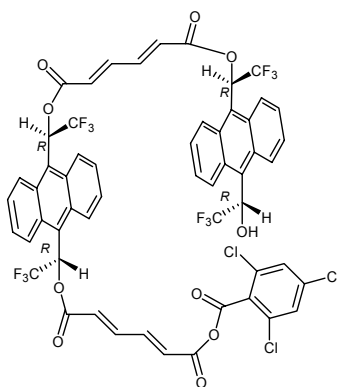


Figura 2-28. Anhídrid que s'ha de formar en la reacció de *Yamaguchi* de l'hidroxiàcid **27**.

L'assaig es va realitzar a temperatura ambient, en el si de cloroform, i realitzant una addició lenta del substrat de partida sobre una solució amb els reactius (clorur de 2,4,6-triclorobenzoil i DMAP). En cap de les proves realitzades es va poder aïllar el macrocicle desitjat. Tampoc l'utilització de THF o benzè com dissolvent va portar a resultats positius. Com a següent pas, es va realitzar la reacció en condicions més fortes¹¹², addicionant lentament un barreja de substrat de partida, trietilamina i clorur de 2,4,6-triclorobenzoil sobre una solució de DMAP en tolué a reflux, però tampoc aquesta variant va proporcionar el macrocicle **28**.

Finalment es va seguir un procediment descrit¹¹³ que utilitzava clorur de 2,6-diclorobenzoil com a agent activant, però també sense èxit.

En conseqüència d'aquest resultat, es va decidir descartar la reacció de *Yamaguchi* com a mètode d'obtenció de **28**.

2.8.5.3 Intent d'obtenció de **28** pel mètode de *Mukaiyama*¹¹⁴

Un segon mètode àmpliament aplicat per a les reaccions de macrolactonització és l'ús de la sal de iodur de 2-cloro-1-metilpiridini com a agent activant en presència de trietilamina¹¹⁵.

També en aquest cas es realitza una addició lenta de l'hidroxiàcid i la trietilamina sobre l'agent activant, dissolt en acetonitril a reflux. El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna, i les fraccions obtingudes es van analitzar per espectroscòpia de RMN, però cap d'elles correspon al macrocicle **27**, es tracta de diversos polímers i el substrat de partida recuperat.

¹¹² Mulzer, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 910.

¹¹³ Doomerholt, F.J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1495.

¹¹⁴ Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1976**, 49.

¹¹⁵ (a) Millar, J. G.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2332. (b) Cooper, J.; Knight, D. W.; Gallagher, P. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 705. (c) Smith, A.B.; III; Wan, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1491.

En aquest punt no es va seguir amb la síntesis de macrocicles derivats del α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol (ABTE). Tot i que encara queden vies per explorar, com l'aplicació d'altres mètodes de macrolactonització, o la cerca de noves molècules pont, sembla que no és un objectiu senzill d'aconseguir. Sobre tot si es té en compte que perquè el macrocicle sigui pràctic en la seva aplicació com a CSA, la seva síntesi ha de ser fàcil i ràpida, i idealment partint de productes comercials o fàcilment sintetitzables.

3 SÍNTESI ASIMÈTRICA EN LA REACCIÓ *DIELS-ALDER*

3.1 INTRODUCCIÓ

La reacció *Diels-Alder* va ser descoberta fa més de 70 anys per *Otto Diels*¹¹⁶ and *Kurt Alder*¹¹⁷, però encara avui en dia continua essent una de les reaccions més importants en química orgànica, amb àmplies aplicacions en la preparació de fàrmacs i productes naturals¹¹⁸. Permet la síntesi de molècules complexes amb la formació de nous enllaços carboni-carboni incloent fins a quatre nous centres quirals.

La reacció *Diels-Alder* forma part de les cicloaddicions, que impliquen l'aproximació de dues molècules amb sistema π per formar dos nous enllaços sigma generant una estructura cíclica. En el cas de la reacció *Diels-Alder*, aquesta addició és de tipus [4+2], un component π que s'anomena **dienòfil** s'addiciona a un sistema 1,3-diè produint un anell de sis membres.

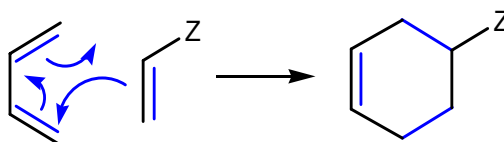


Figura 3-1. Representació esquemàtica de la reacció *Diels-Alder*.

S'han realitzat diversos estudis sobre el mecanisme de la reacció *Diels-Alder*¹¹⁹, i s'arriba a la conclusió que en gran part dels casos té lloc de forma concertada i la reorganització dels electrons es produeix a través d'un únic estat de transició. Seguint la teoria d'orbitals frontera, es produeix una interacció entre els orbitals HOMO (*highest occupied molecular orbital*) del diè i LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*) del dienòfil¹²⁰ que indueix la formació dels enllaços. Perquè hi hagi un solapament efectiu dels orbitals, cal que els dobles enllaços de diè estiguin en *cis*, si la conformació està fixada en *trans*, la reacció no pot tenir lloc. La reacció es dona de forma òptima si el diè és ric en electrons (té algun grup electrodonador), i el dienòfil pobre en electrons (té algun grup electrotraient), tot i que també es poden donar reaccions amb demanda inversa.

Tot i això, moltes vegades la reacció de *Diels-Alder* tendeix a ser molt lenta, per això s'han desenvolupat una sèrie de catalitzadors, la majoria àcids de Lewis (LA), que

¹¹⁶ Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, 450, 237.

¹¹⁷ Alder, K. in 'Newer Methods of Preparative Organic Chemistry', *Interscience* **1948**, New York.

¹¹⁸ Northrup, A.B.; MacMilan, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458.

¹¹⁹ (a) Dewar, M.J.S.; Olivella, S.; Stewart, J.J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5771. (b) Houk, K.N.; González, J.; Li, Y. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 81. (c) Dewar, M.J.S.; Pierini, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 203.

¹²⁰ Woodward, R.B.; Hoffmann, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 8, 4388.

coordinen amb el dienòfil i baixen els seus nivells LUMO, facilitant així la interacció amb els nivells HOMO del diè (**Figura 3-2**).

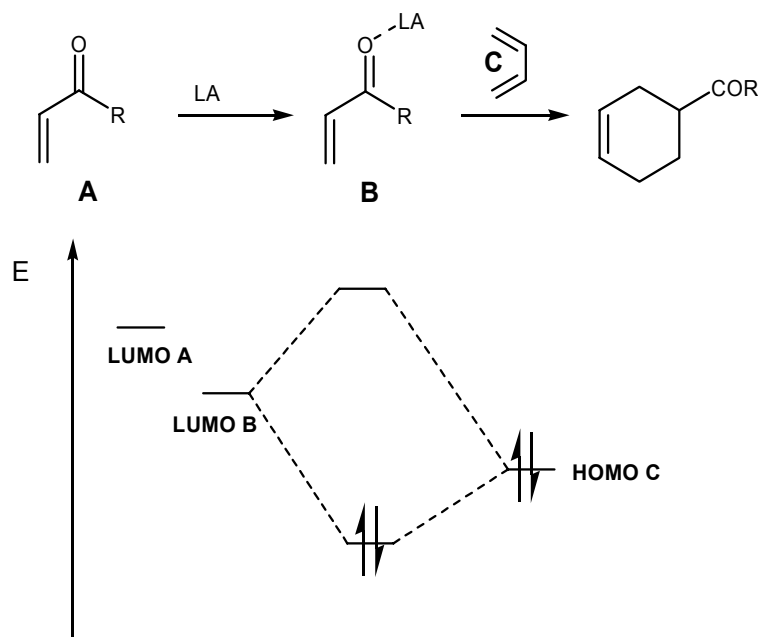


Figura 3-2. Interacció dels orbitals frontera diè-dienòfil en la reacció de *Diels-Alder* quan el dienòfil és activat per un àcid de Lewis.

El diè i el dienòfil es poden apropar de diverses maneres, generant productes diferents. Si el diè i el dienòfil tenen substituents, poden reaccionar de tal forma que els substituents del dienòfil se situïn lluny del diè (aproximació *exo*) o a prop del diè (aproximació *endo*) generant dos productes **diastereomèrics** (**Figura 3-3**). En absència de catalitzador, en general hi ha una preferència pel producte *endo* (regla d'*Alder*¹²¹), perquè aquest té l'estat de transició més baix i es forma sota control cinètic. El producte *exo* en canvi, és energèticament més estable perquè té menys impediment estèric i es forma sota control termodinàmic.

Si tant el diè com el dienòfil tenen substituents i no són simètrics, hi ha dues formes *endo* i dues formes *exo* possibles: poden reaccionar de tal forma que els substituents estiguin a prop o lluny entre si. Per preveure aquesta **regioselectivitat** en reaccions no catalitzades i sense efectes importants de dissolvent, es segueix la regla de Houk¹²² que prediu que els nous enllaços es formen predominantment amb un solapament d'orbitals amb coeficients petits entre si i grans entre si, i amb la millor combinació de càrregues formals.

¹²¹ Alder, K. *Experientia* **1955**, Suppl. II, 86.

¹²² Hou, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092.

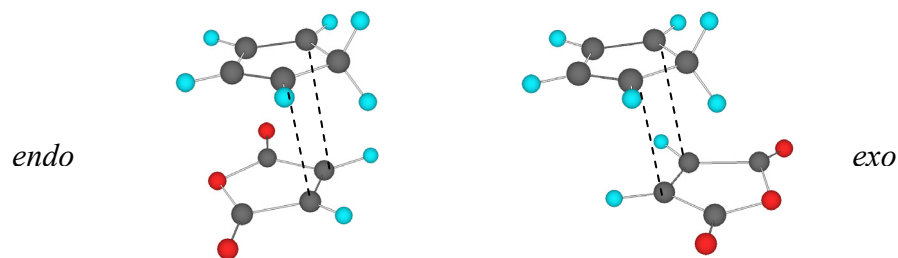


Figura 3-3. Aproximacions *endo* i *exo* en la cicloaddició de ciclopentadiè i anhídrid maleic.

Si el producte format no té pla de simetria, existeix una aproximació addicional per a la reacció *Diels-Alder*: el diè pot atacar al dienòfil per sota o per sobre, generant dos **enantiòmers** diferents.

Tant per controlar la **diastereoselectivitat** com l'**enantioselectivitat** de la reacció *Diels-Alder* s'han desenvolupat un gran nombre d'auxiliars quirals¹²³, catalitzadors quirals¹²⁴ o, fins i tot, s'han utilitzat una combinació d'aquests mètodes, obtenint una doble inducció asimètrica¹²⁵. Dins del primer grup es centra l'estudi a la present tesi.

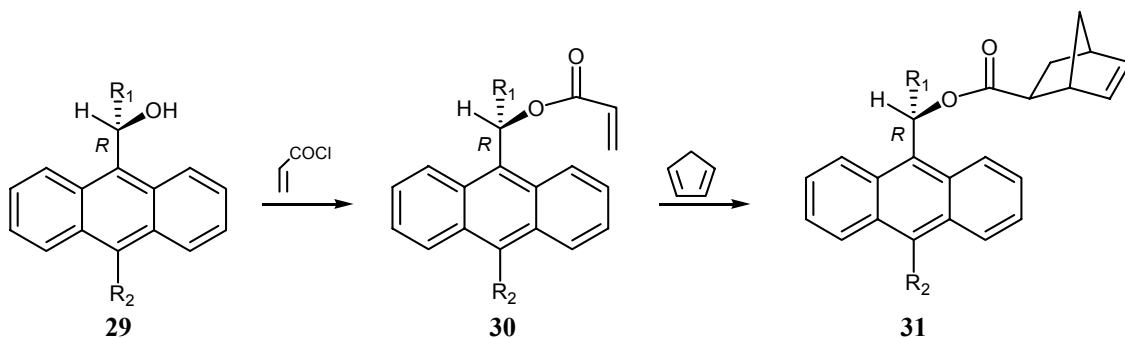
¹²³ (a) Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 876. (b) Castellino, S.; Dwight, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2986. (c) Reyes, A. *et al. J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1024. (d) Boeckman, R.K.; Nelson, S.G.; Gaul, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2258. (e) Otto, S. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4238. (f) Chapius, C.; Kucharska, A.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4581.

¹²⁴ (a) Kagan, H.B.; Biant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007. (b) Corey, E.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650. (c) Nicolau, K.C. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. (d) Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7843. (e) Jorgensen, K.A. *Eur. J. Org. Chem. Microreview* **2004**, 2093.

¹²⁵ Kim, Y.H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 955.

3.2 ANTECEDENTS

Els derivats quirals de l'antracè ja havien estat utilitzats prèviament com a auxiliars quirals en reaccions tipus *Diels-Alder*¹²⁶. Concretament *Anne Carrière*¹²⁷ i *Marta Pomares*¹²⁸ havien realitzat estudis amb diversos antrilarilcarbinols, utilitzant ciclopentadiè com a diè.



- (a) R₁ = -CF₃, -ⁱBu, -CH₃
 R₂ = -H
 (b) R₁ = -CF₃
 R₂ = -(*R*)-CH(CF₃)OH

Reacció 3-1. Reacció *Diels-Alder* entre diferents acrilats quirals i ciclopentadiè.

En un primer pas es va sintetitzar el derivat acrilat de l'antrilarilcarbinol i a continuació es va realitzar l'addició del ciclopentadiè (**Reacció 3-1**). La reducció de l'adducte resultant proporcionava una barreja d'enantiòmers del 4-(hidroximetil)norbornà i per comparació del poder rotatori¹²⁹ descrit es va poder assignar la configuració absoluta de l'enantiòmer majoritari.

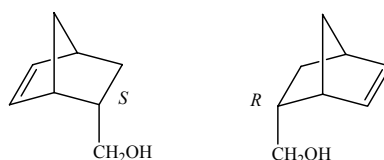


Figura 3-4. Enantiòmers del 4-(hidroximetil)norbornà.

Optimitzant les condicions de reacció, variant la temperatura, el dissolvent i els àcids de Lewis emprats, s'aconseguí per cadascun d'ells una selectivitat del 100% per als isòmers *endo* i la millor enantioselectivitat per R₁ = -CF₃ amb una relació de 85/15 *R/S*.

¹²⁶ (a) Siegel, C.; Thornton, E.R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5225. (b). Sanyal, A.; Snyder, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2527.

¹²⁷ (a) Carrière, A.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 227. (b) Carrière, A.; Virgili, A.; Figueredo, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2793.

¹²⁸ Pomares, M. *Tesi Doctoral* **2002**, Universitat Autònoma de Barcelona.

¹²⁹ Berson, J.A.; Suzuki, S.; Reynolds-Warnhoff, P.; Willner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3986.

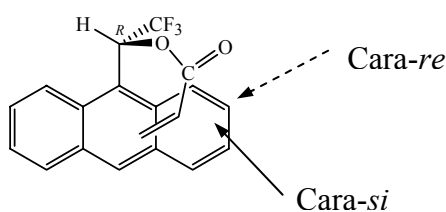
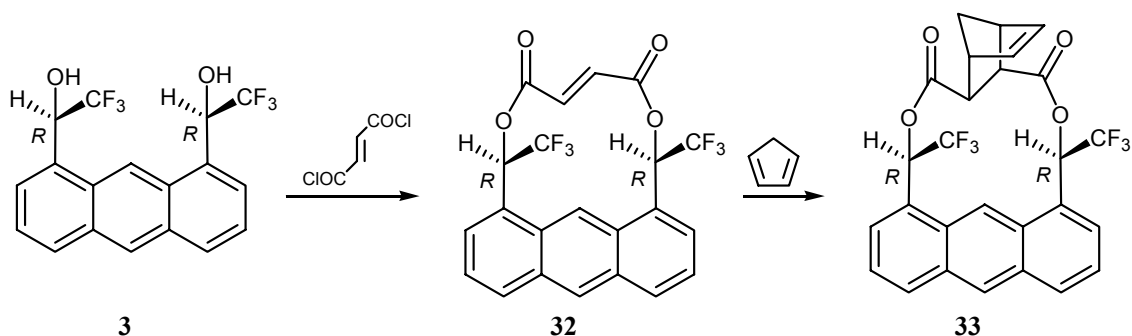


Figura 3-5. Conformació que afavoreix l'atac per la cara-si.

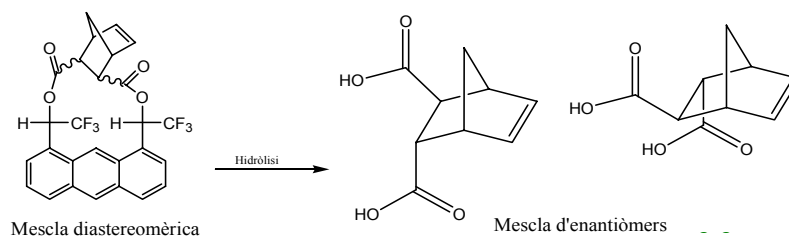
Es va proposar una conformació reactiva de l'acrilat en la qual el grup antril no permetia l'accés a la cara-re, permetent l'aproximació del ciclopentadiè per la cara-si (**Figura 3-5**). Per aquest motiu l'adducte majoritari és l'isòmer amb configuració *R*.

*Pau Nolis*¹³⁰ va seguir l'estudi utilitzant un nou agent de solvatació difuncional (*ABTE-18*¹³¹) com a auxiliar quiral. L'objectiu era aprofitar la difuncionalitat del compost per sintetitzar un dienòfil cíclic, en el qual una de les cares estaria completament impedita a l'accés del diè i per tant s'obtidria una elevada enantioselectivitat de la reacció.



Reacció 3-2. Síntesi del fumarat d'*ABTE-18* i addició de ciclopentadiè.

Concretament es tractava de la reacció de *Diels-Alder* asimètrica entre el dièster de l'àcid fumàric i el ciclopentadiè, per obtenir un compost final amb 4 nous centres quirals, el dièster del diàcid norbornènic que es mostra a la figura (**Reacció 3-3**). Es va realitzar un estudi detallat per RMN i Mecànica Molecular del dienòfil **32** i de l'adducte **33**, que presentava diverses conformacions possibles. La hidròlisi de l'adducte amb l'alcohol *R,R-3* va proporcionar el diàcid norbornènic *S,S* amb un 80% d'e.e.



Reacció 3-3. Productes d'hidròlisi obtinguts.

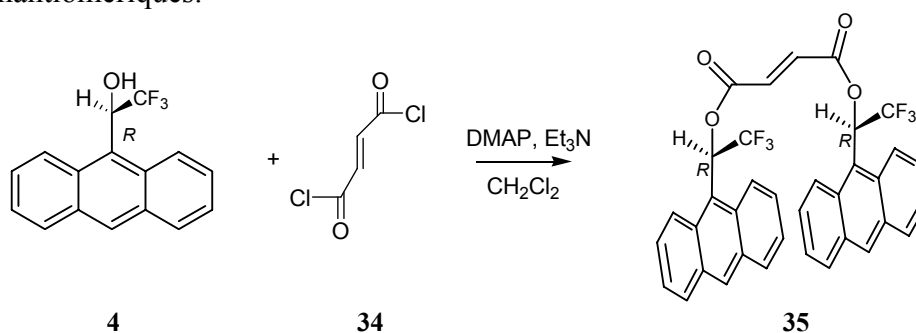
¹³⁰ Nolis, P. *Treball de Recerca* **2004**, Universitat Autònoma de Barcelona.

¹³¹ Pérez-Trujillo, M. *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3084.

3.3 SÍNTESI DEL FUMARAT DE DI[1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL] 35

L'estudi de *Nolis* i col·laboradors havia proporcionat una via interessant per a l'obtenció de derivats dicarboxílics quirals. Com a problema s'hi presentava la síntesi laboriosa de l'alcohol **3**.

Per aquesta raó es va decidir generalitzar l'aplicació d'agents de solvatació quiral antracèncis en la síntesi de derivats dicarboxílics quirals utilitzant dues molècules d'(*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, compost comercial i fàcil de preparar en les seves dues formes enantiomèriques.



Reacció 3-4. Síntesi del fumarat de di[1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil].

Aquest nou dienòfil **35** es va sintetitzar per la mateixa via que el dienòfil **32**, mitjançant esterificació de l'alcohol *R*-**4** amb clorur de fumaril, amb DMAP com a catalitzador i en presència de trietilamina. El dièster *R,R*-**35** es va obtenir amb un 70% de rendiment (**Reacció 3-4**).

Si l'alcohol **4** s'utilitza sense purificació per cromatografia en columna en la síntesis del dienòfil **35**, s'observa la formació d'un subproducte (3 % rendiment) amb l'estructura que es mostra a la figura (**Figura 3-6**) (l'espectre de protó es troba a l'annex).

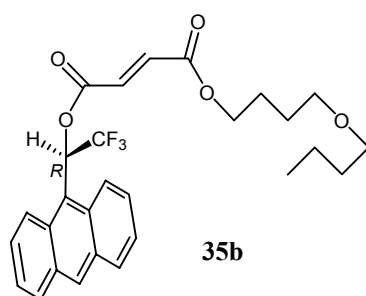


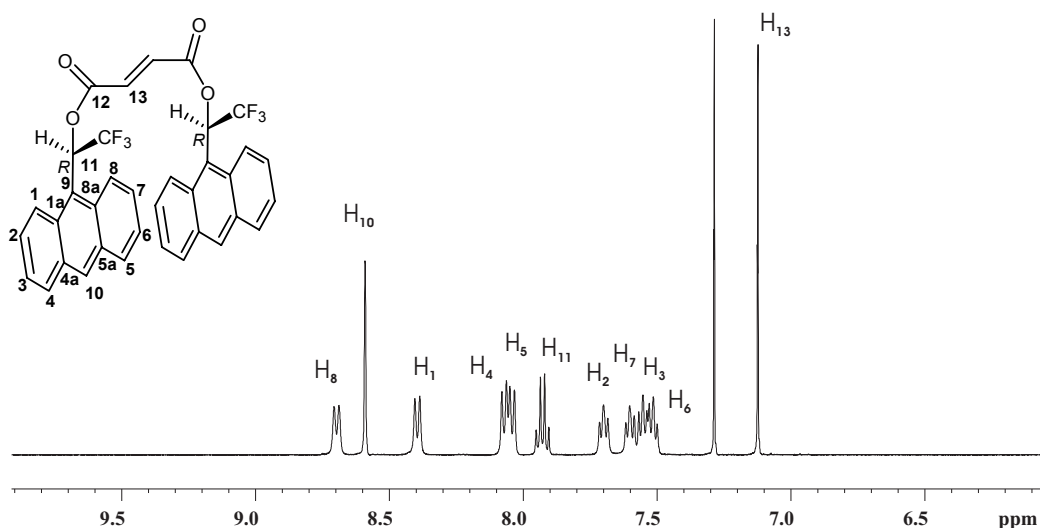
Figura 3-6. Subproducte **35b**.

El producte **35b** està format per una part central derivada de l'àcid fumàric que ha esterificat per un costat amb l'alcohol **4**. L'altre carbonil, en canvi, ha reaccionat amb una cadena alquíllica llarga, amb un grup èter al mig. La procedència d'aquest subproducte no era òbvia, ja que no havien intervingut alcohols alifàtics en cap pas de la

reacció. Finalment es va deduir que l'cohol alquílic amb el grup èter es formava en la reacció de síntesis de l'alcohol **4**, una reducció enantioselectiva en THF (la reacció està descrita a la part experimental, pàgina 149) sembla que durant aquesta reacció el THF forma adductes sota la influència del catalitzador, procés descrit a la literatura¹³². Aquests adductes es troben juntament amb el substrat de partida en la reacció d'esterificació (**Reacció 3-4**), tal com s'ha pogut comprovar per ¹H-RMN i esterifiquen amb el clorur de fumaril.

3.3.1 Anàlisi espectral del dienòfil **35**.

L'espectre de protó del dienòfil **35** és molt senzill perquè es tracta d'una molècula simètrica, i només té senyals a la zona aromàtica.

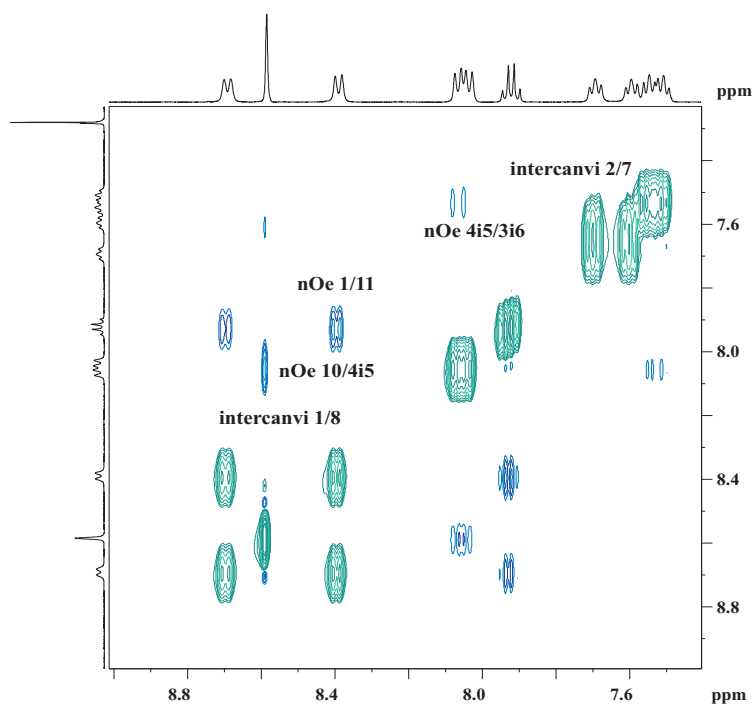


Espectre 3-1. Espectre de protó del dienòfil **35** en CDCl₃ a 500 MHz i 298 K.

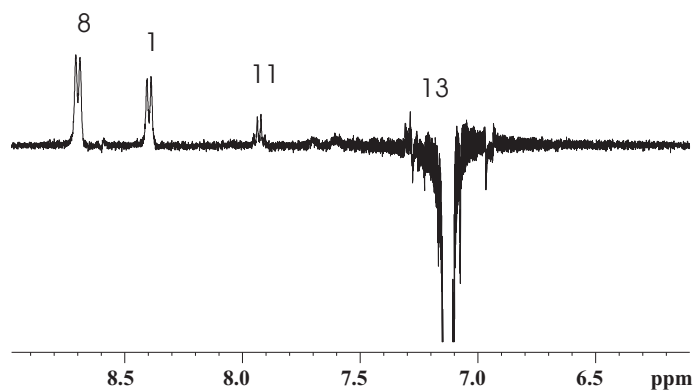
L'assignació s'ha realitzat amb ajuda de l'espectre bidimensional COSY, que es mostra a l'annex. Com en molècules similars descrites en capítols anteriors d'aquesta tesi, es defineix a H₁ com el protó que té nOe amb el protó metínic H₁₁, tal com s'observa a l'espectre bidimensional NOESY (**Espectre 3-2**). També per al protó H₈ observem un senyal tipus nOe, més petit que per H₁, que és degut a l'intercanvi entre els protons H₁ i H₈ al girar l'enllaç C₉-C₁₁. Aquest gir és lent a l'escala de temps de la RMN, per això a temperatura ambient tenim un espectre definit, però és ràpid en relació a la relaxació creuada que transmet el nOe, i per això el nOe apareix en els dos protons. Aquest intercanvi entre els protons antracènics queda demostrat pels senyals d'intercanvi negatius tipus EXSY que s'observen a l'espectre NOESY entre les parelles de protons 1/8, 2/7, 3/6 i 4/5.

¹³² Saegusa, T.; Imai, H.; Matsumoto, S. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2003**, *6*, 459.

També destaca a l'espectre ^1H -RMN el singlet a 7.12 ppm, que correspon als protons H_{13} que són magnèticament equivalents i per tant presenten el mateix desplaçament químic. El protó 13 presenta efecte nOe a llarga distància amb els protons 1 i 8, i també amb el protó 11 (**Espectre 3-3**). Degut a l'intercanvi entre els protons antracènics, no es pot saber si l'efecte nOe és per relaxació creuada amb el protó 1, el protó 8 o els dos protons a l'hora. Aquest intercanvi també fa impossible l'obtenció d'informació a partir d'un experiment HSQC-NOESY, que permet la mesura de l'efecte nOe entre dos protons equivalents en un molècula simètrica, d'aquesta forma es podria haver determinat l'existència d'efecte nOe entre els dos anells antracènics.



Espectre 3-2. Espectre 2D NOESY del dienòfil **35** en CDCl_3 a 500 MHz i 298 K. En color verd es marquen els senyals negatius (intercanvi), i en blau els senyals positius (nOe).



Espectre 3-3. Efecte nOe observat entre els protons 13 i els protons 1,8 i 11 del dienòfil **35** a 500 MHz en CDCl_3 .

3.3.2 Anàlisi conformacional amb mecànica molecular

Degut a la simetria del dienòfil **35** i l'intercanvi dels protons antracènics, l'anàlisi espectral no ha permès obtenir informació detallada sobre la geometria del dienòfil, concretament si tenim una cara del doble enllaç més impedida que l'altre.

Per aquest motiu es va decidir realitzar un càlcul de mecànica molecular per veure les conformacions adoptades preferentment pel dienòfil. Com en els càlculs dels dièster **13** i **16**, es va utilitzar el camp de forces MM3* i un programa d'algoritmes genètics¹³³ per explorar la hipersuperfície energètica i trobar les estructures d'energia mínima¹³⁴. Durant el càlcul, es van modificar els angles dièdres que s'indiquen a la figura (**Figura 3-7**), per generar les noves estructures.

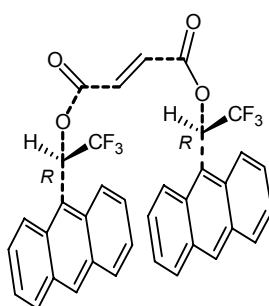


Figura 3-7. Estructura del dienòfil **35**. Amb línia discontinua s'indiquen els angles dièdres que s'han modificat durant el càlcul d'algoritmes genètics.

Es va realitzar un càlcul amb 1000 estructures finals, de les quals 189 diferents, i es va repetir 5 cops, obtenint resultats anàlegs en tots els casos, que es mostren al gràfic (**Gràfic 3-1**).

L'anàlisi dels confòrmers mostra que tenim 4 tipus de geometria diferent, que al gràfic es marquen amb les lletres **A**, **B**, **C** i **D**. El valor d'energia¹³⁵ i la disposició espacial d'aquestes estructures es mostra a la figura (**Figura 3-8**).

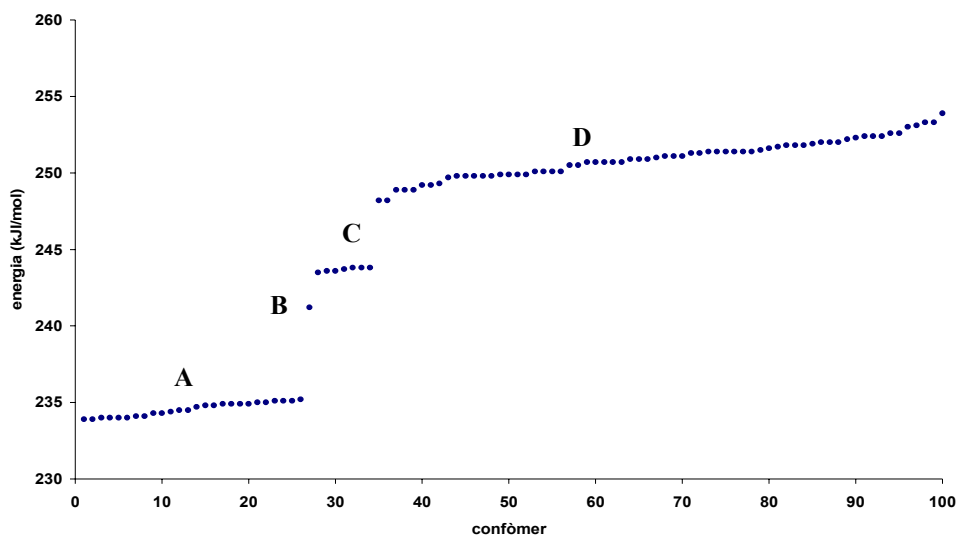
Tenim una estructura de mínima energia clarament majoritària, **A**, amb un 99.9 % d'abundància relativa calculada a 298 K¹³⁶. S'observa que en aquesta conformació els dos anells antracènics es troben perpendiculars al pla definit pel doble enllaç i gairebé paral·lels entre si. El doble enllaç es troba en disposició *s-trans-s-trans* en relació als grups carbonils. Clarament tenim una cara del doble enllaç, la cara, *re-re*, que queda més impedida, i per tant l'atac del diè es donaria favorablement per la cara *si-si*.

¹³³ Nair, N.; Goodman, J.M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, *38*, 317.

¹³⁴ Els detalls de la metodologia de càlcul s'expliquen a l'apartat VI Metodologia de càlcul i a l'annex.

¹³⁵ El valor d'energia obtingut en càlculs de mecànica molecular no té validesa quantitativa, però sí que es pot utilitzar de forma qualitativa per comparar els confòrmers d'una mateixa molècula.

¹³⁶ La abundància relativa de les estructures s'ha calculat amb l'equació de Boltzman: $N_i = N_0 e^{-E_i/RT}$.



Gràfic 3-1. Representació de l'energia dels conformers obtinguts amb el càlcul d'algoritmes genètics.

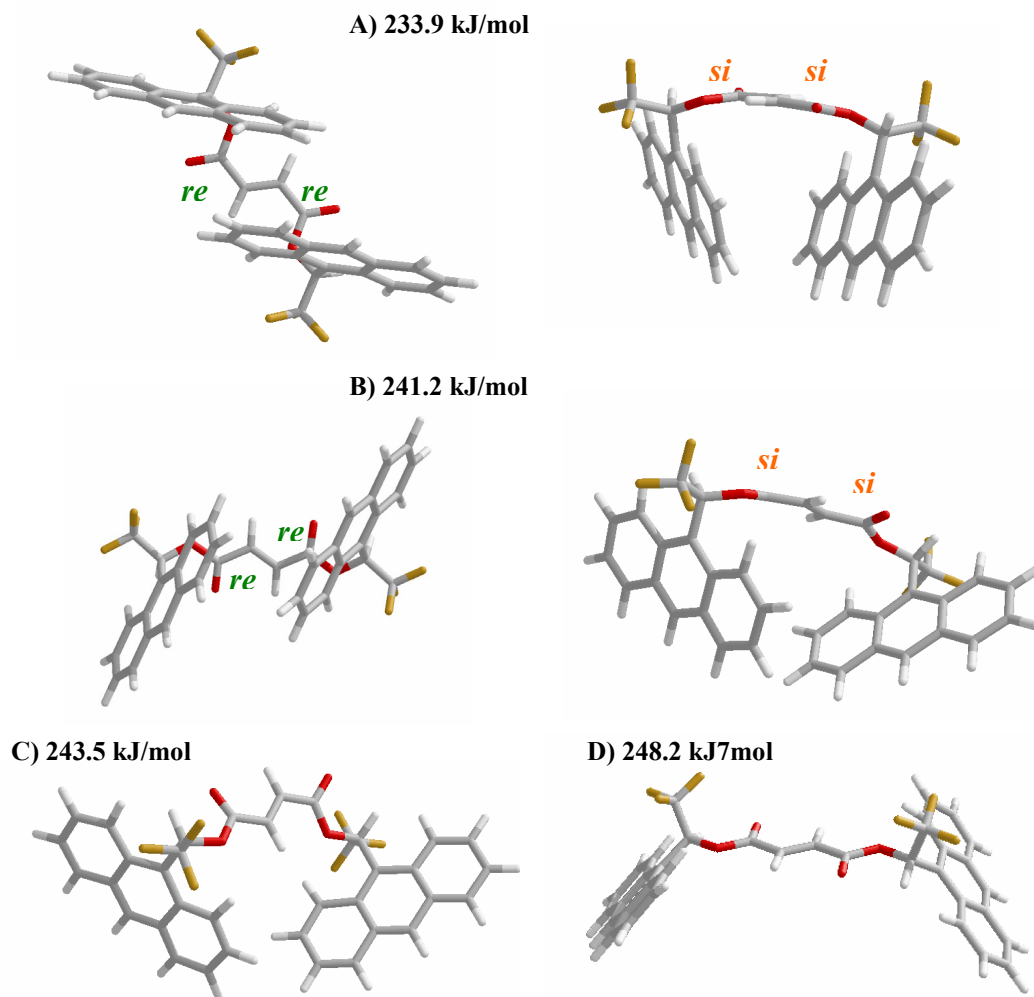


Figura 3-8. Geometria de les conformacions del dienòfil 35.

La següent estructura, **B**, és molt menys freqüent amb un 0.05 % d'abundància relativa. Similarment a l'estructura **A**, també en aquest cas els antracens es situen perpendiculars al doble enllaç, impedit l'accés a una cara del doble enllaç. La cara més accessible és, igual que en el cas de **A**, la cara *si-si*. La diferència amb l'estructura majoritària és que ara el doble enllaç es troba en disposició relativa *s-cis-s-cis* als grups carbonils. No s'ha trobat cap mínim de tipus **A** o **B** on la cara impedida sigui la cara *si-si*. Com s'ha pogut comprovar amb models moleculars, aquestes conformacions no són estables per impediments estèrics.

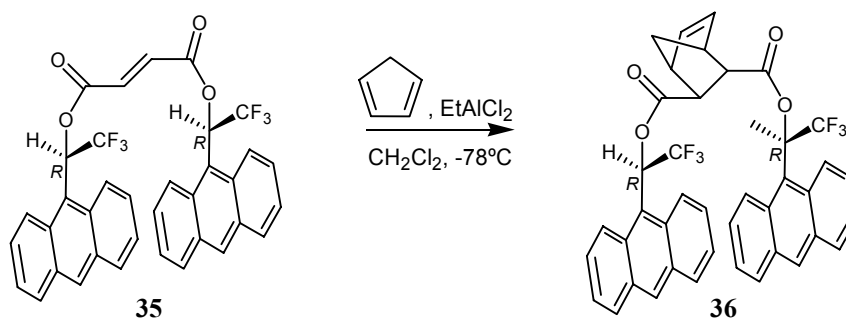
Les estructures **C** i **D**, clarament minoritàries amb abundàncies relatives del 0.02 % i del 0.003 %, són estructures obertes en les que les dos cares del doble enllaç són accessibles. La disposició del doble enllaç respecte als grups carbonil és *s-cis s-trans* i *s-trans s-trans*.

S'ha de tenir en compte que els resultats obtinguts en aquests càlculs són aproximats, perquè s'han realitzat en fase gas. Tot i així, globalment es pot dir que existeix una conformació majoritària que impedeix l'accés a una cara del doble enllaç. Tenint en compte que l'aproximació *endo* genera el mateix diastereoisòmer que l'atac *exo* (degut a la simetria de la molècula amb el doble enllaç en *trans*), l'atac per la cara accessible genera un únic diastereoisòmer. Existeixen una sèrie de factors externs com el dissolvent, el catalitzador, la temperatura que poden influir en l'equilibri conformacional, però el càlcul de mecànica molecular demostra que, d'entrada, el dienòfil té una predisposició per l'atac per la cara *si-si*.

3.4 REACCIÓ ENTRE EL CICLOPENTADIÈ I EL DIENÒFIL-35

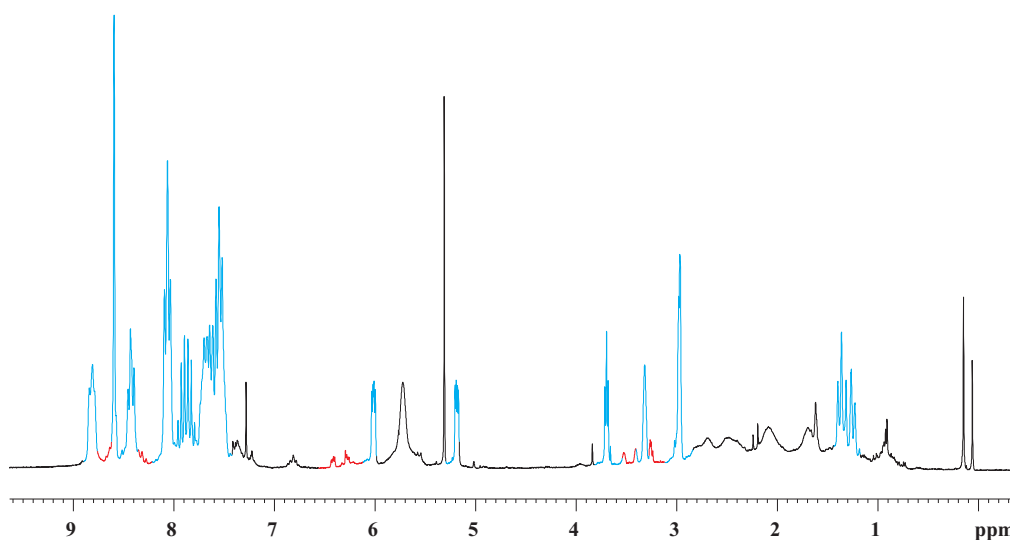
La reacció de *Diels-Alder* amb el dienòfil-**35** es va assajar en primer lloc amb ciclopentadiè com a diè, que també s'havia utilitzat a les reaccions precedents.

La síntesi es va realitzar en les condicions que *Carrière* i col·laboradors¹²⁷ havien optimitzat, utilitzant 1 eq de EtAlCl₂ com a catalitzador en el si de CH₂Cl₂ a -78° C.



Reacció 3-5. Reacció de cicloaddició entre el dienòfil-**35** i ciclopentadiè.

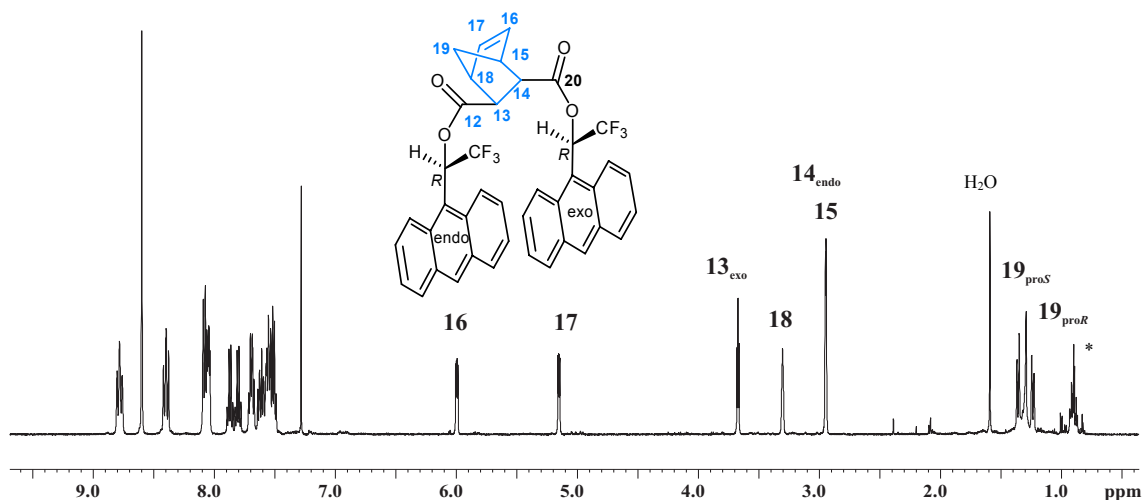
L'adducte-**36** s'obté amb un 100% de rendiment. L'espectre de ¹H-RMN del cru (Espectre 3-4) obtingut després del tractament mostra la presència de dues formes diastereomèriques de **36**: una majoritària (90%) i una minoritària (10%). Per purificació en cromatografia en columna s'obté l'adducte majoritari pur.



Espectre 3-4. Espectre de protó del cru de reacció obtingut de la reacció de *Diels-Alder* entre el dienòfil **35** i ciclopentadiè. En blau s'indica els senyals corresponents al diastereoisòmer majoritari, i en vermell els del diastereoisòmer minoritari.

3.4.1 Elucidació espectral de l'adducte 36.

L'espectre de ^1H -RMN de l'adducte obtingut mostra senyals a zones molt diverses de l'espectre. Els senyals a la zona olefínica i a la zona alifàtica corresponen a la part norbornènica de l'adducte.



Espectre 3-5. Espectre de ^1H -RMN de l'adducte 36 en CDCl_3 a 500 MHz i 298 K.

L'assignació dels senyals s'ha realitzat amb ajuda de l'espectre de correlació ^1H - ^1H (veure annex) i diversos experiments nOe monodimensionals (**Espectre 3-6**). Per clarificar, a la figura següent es mostra la numeració utilitzada i la disposició tridimensional de la part norbornènica.

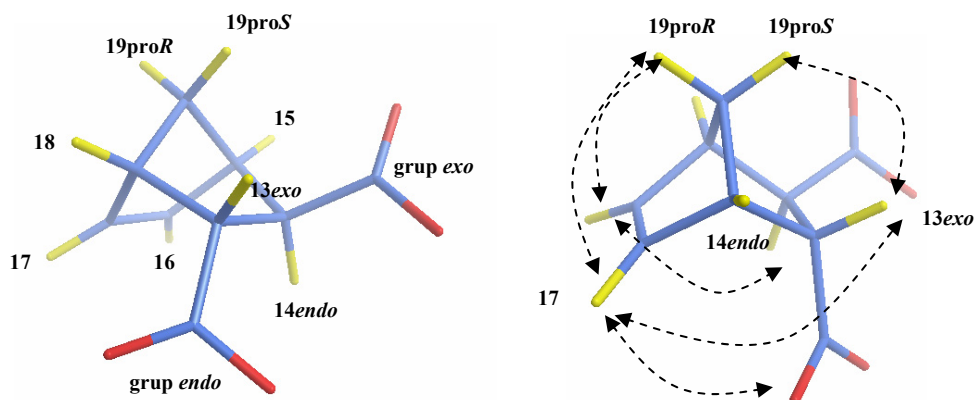
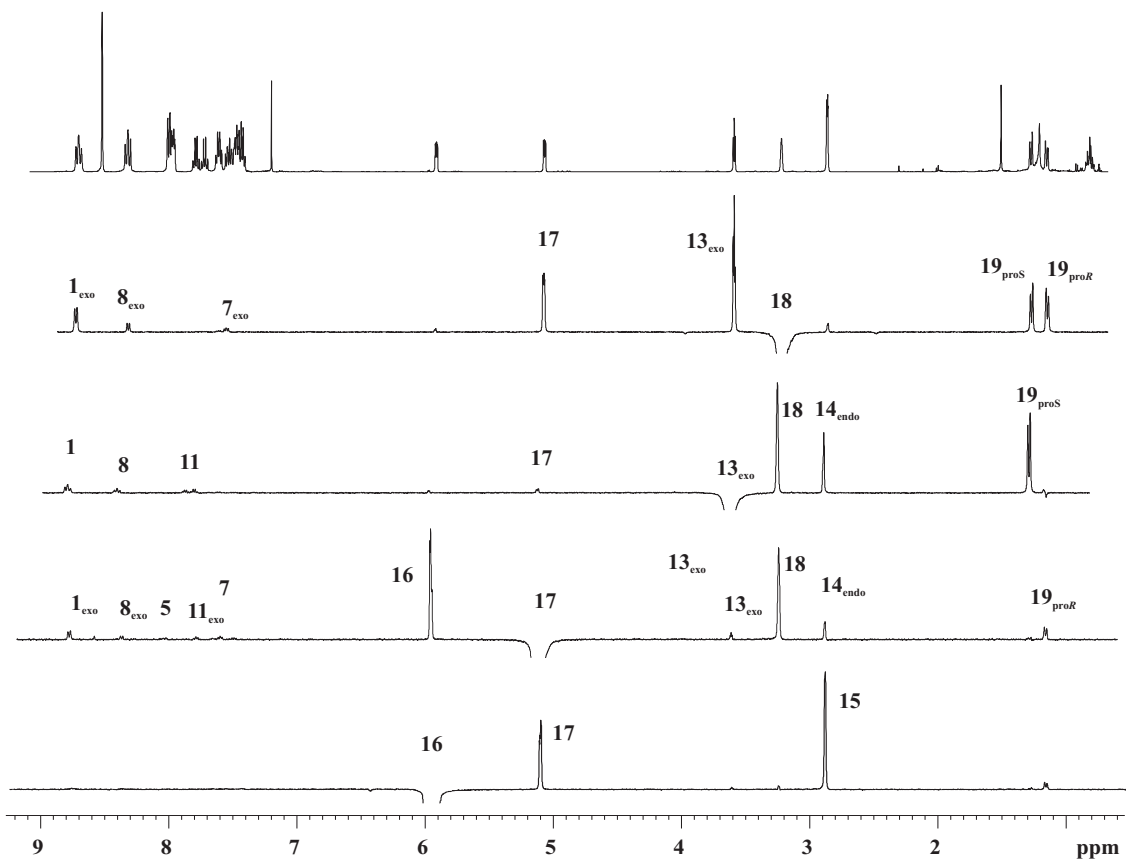


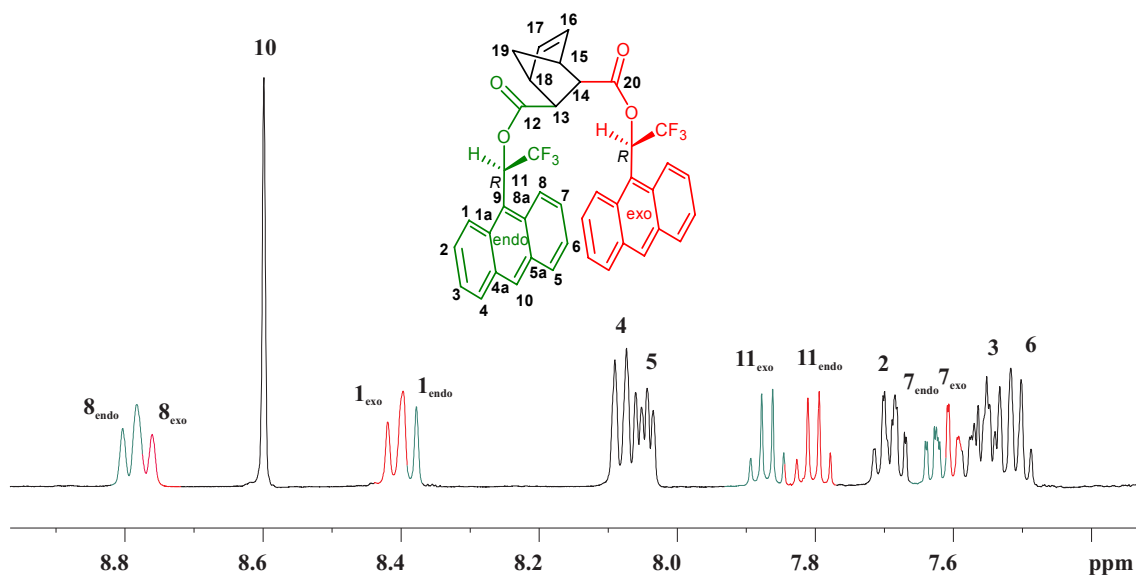
Figura 3-9. Dues visions de la part norbornènica de l'adducte 36. Amb fletxes es mostren interaccions nOe observades.

En primer lloc s'identifiquen els protons olefínics 16 i 17 a camps més baixos, diferenciant el protó 17 perquè té nOe amb alguns protons de l'auxiliar quiral que es troba en posició *endo*. Aquest efecte no s'observa amb el protó 16. Seguidament s'assignen els protons 15, 18, 13_{endo} i 14_{exo} per correlació a l'espectre COSY. El senyal a

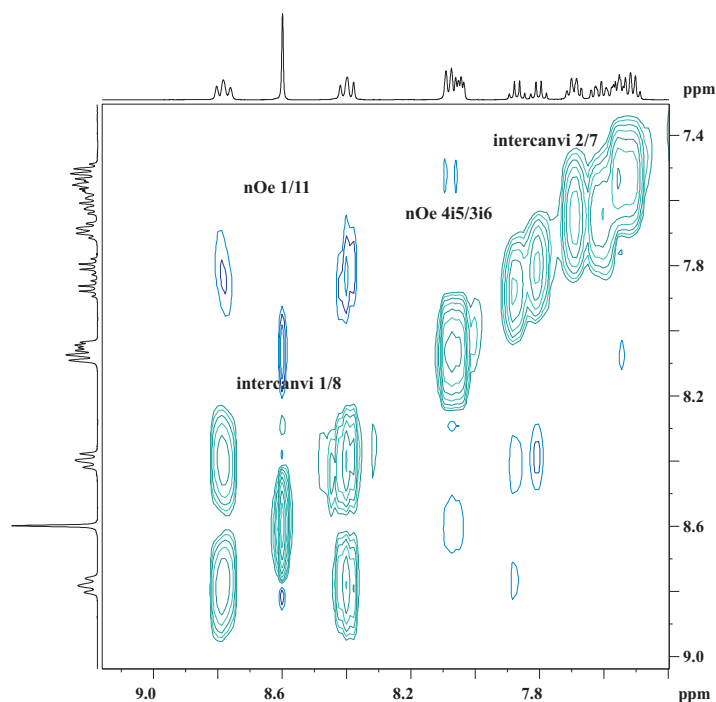
campes més alts correspon als protons del pont, 19_{proS} i 19_{proR} , que presenten un acoblament geminal entre ells. Es distingeixen perquè el protó 19_{proS} presenta efecte nOe amb el protó 13_{exo} .



Espectre 3-6. Espectres nOe irradiant diversos protons de l'adducte **36** a 500 MHz i 298 K.



Espectre 3-7. Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre de ^1H -RMN de l'adducte **36** en CDCl_3 a 500 MHz i 298 K.



Espectre 3-8. Espectre 2D NOESY de l'adducte **36** en CDCl_3 a 500 MHz i 298 K. En color verd es marquen els senyals negatius (intercanvi) i en blau els senyals positius (nOe).

La zona aromàtica de l'espectre de ^1H -RMN és molt similar a l'espectre del dienòfil **35**, però els senyals apareixen desdoblats. La raó del desdoblament és que, a diferència del dienòfil **35**, l'adducte **36** no és simètric: tenim un grup auxiliar quiral que està en posició *endo* respecte al sistema norbornènic, l'altre grup antracènic està en posició *exo*. Amb ajuda dels efectes nOe que els protons 17 i 18 presenten amb alguns protons del grup auxiliar *endo* s'han pogut assignar els protons 1_{exo} , 1_{endo} , 8_{exo} , 8_{endo} , 11_{exo} , 11_{endo} , 7_{exo} i 7_{endo} (l'assignació respectiva de *endo* i *exo* es confirma a l'espectre bidimensional HMBC, que es mostra a l'annex). En el cas dels protons 5, 3 i 6 no hi ha una distinció clara entre *endo* i *exo* perquè els senyals estan molt junts entre si. Per als protons corresponents a 4 i 10 només s'observa un únic senyal.

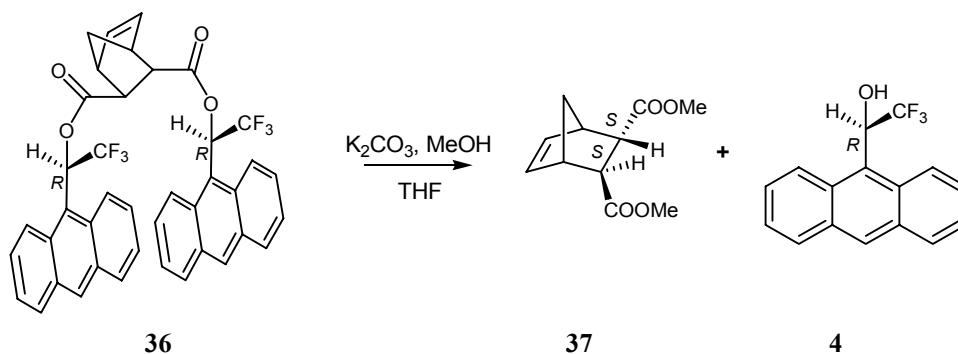
També en el cas de l'adducte **36** s'observen senyals d'intercanvi positius tipus EXSY a l'espectre NOESY (**Espectre 3-8**) entre les parelles de protons 1/8, 2/7, 3/6 i 4/5, que demostren el gir lent al voltant de l'enllaç $\text{C}_9\text{-C}_{11}$.

A l'espectre de carboni també es veuen diferenciats alguns carbonis corresponents al grup auxiliar que està en posició *exo* i el grup auxiliar en *endo*. L'espectre de ^{13}C -RMN assignat i els corresponents espectres bidimensionals es mostren a l'annex.

3.4.2 Hidròlisi de l'adducte **36** i determinació de la configuració absoluta

Un cop obtingut l'adducte **36**, el pas següent és la seva hidròlisi per obtenir el producte final de la reacció i recuperar l'auxiliar quiral.

Una primera opció és la hidròlisi bàsica en metanol, que proporciona el dièster nonbornènic **37**¹³⁷ de forma quantitativa i permet recuperar l'alcohol *R*-**4** amb un 100% de rendiment. Per solubilitzar l'adducte **36** s'afegeix THF a la reacció.



Reacció 3-6. Hidròlisi bàsica de **36** en metanol.

El poder rotatori de **37** està descrit a la bibliografia¹³⁸, i per tant permet determinar la configuració absoluta del producte corresponent al diastereoisòmer majoritari. La mostra presenta una rotació específica de $[\alpha]^{25} = 67$ ($c = 1\text{g}/100\text{ml}$ en metanol), que correspon a l'enantiòmer *S,S*.

Una altra opció és la hidròlisi en medi bàsic aquós, que permet l'obtenció de l'adducte **38**, també de forma quantitativa.

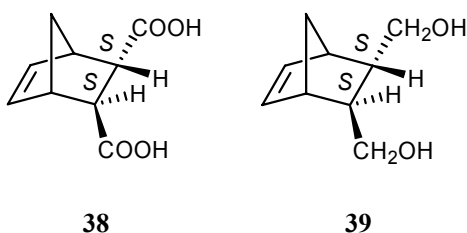


Figura 3-10. Productes d'hidròlisi de l'adducte **36**.

Una tercera via és la reducció de **36** en THF amb LiAlH_4 , per obtenir el dialcohol-**39**. També aquesta opció és quantitativa i permet recuperar l'auxiliar quiral en la seva totalitat. L'alfa obtinguda per al dialcohol ($[\alpha]^{25} = -12$ ($c = 1\text{g}/100\text{ml}$ en cloroform))¹³⁹ també correspon a l'alcohol *S,S*.

¹³⁷ El nom sistemàtic és 4-biciclo(2.2.1)hept-5-è-1,2-dicarboxilat de dimetil.

¹³⁸ Van der Eycken, J. *et al.* *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 5, 306.

¹³⁹ Piatek, A. *et al.* *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, 16, 700.

3.4.3 Estudi de la influència del catalitzador

Per fer un anàlisi més general de la síntesi asimètrica del dienòfil **35** en la reacció de *Diels-Alder* i fer una primera hipòtesi del seu mecanisme, es va decidir estudiar l'efecte de les condicions de reacció en el rendiment i la diastereoselectivitat de la reacció.

Catalitzador	Rendiment (%)	e.d. (%)
TiCl ₄	73	23
BF ₃ ·OEt ₃	77	31
EtAlCl ₂	100	80
sense catalitzador	100	23

Taula 3-1. Diferents catalitzadors assajats a -78°C en la cicloaddició entre dienòfil-**35** i ciclopentadiè.

En primer lloc es va estudiar la influència del catalitzador i es va assajar l'addició en presència de dos altres catalitzadors, àcids de Lewis, i en absència de catalitzador.

Els resultats treballant a -78° C es mostren a la taula (**Taula 3-1**). L'excés diastereomèric s'ha obtingut en cada cas mitjançant la integració dels senyals olefínics de l'adducte diastereomèric a l'espectre ¹H-RMN del cru i correspon a l'excés enantiomèric dels productes finals.

S'observa que l'excés diastereomèric disminueix considerablement en absència de catalitzador. Sembla que el catalitzador de Lewis es complexi amb el dienòfil per una cara determinada del doble enllaç, afavorint l'atac per aquesta cara. La configuració absoluta del producte final majoritari demostra que es tracta de la cara *si-si*. Aquesta també és la cara més accessible del confòrmer de mínima energia **A** (**Figura 3-8**) trobat pels càlculs teòrics. Per tant, es pot deduir que el catalitzador es complexa amb el dienòfil estabilitzant aquesta conformació de mínima energia que afavoreix l'atac per la cara *si-si*. Les conformacions de tipus **C** i **D**, on ambdues cares del doble enllaç tenen la mateixa accesibilitat, no s'afavoreixen per complexació amb EtAlCl₂. Aquest fet pot ser degut a que en aquest cas les dues cares estan més impedides que la cara *si-si* del confòrmer **A**.

La diastereoselectivitat també és més petita si s'utilitzen els àcids de Lewis TiCl₄ o BF₃·OEt₃. Possiblement, aquests catalitzadors afavoreixen conformacions que possibiliten la formació de les dues formes diastereomèriques, o bé es complexen de forma menys eficient amb el dienòfil. Addicionalment el rendiment disminueix, obtenint-se subproductes polimèrics.

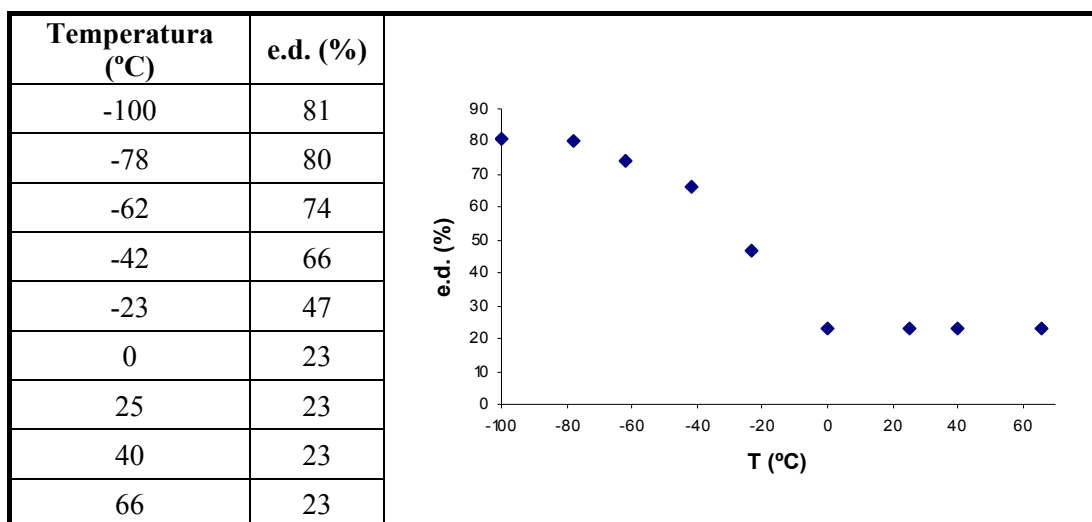
3.4.4 Estudi de la influència de la temperatura

Diversos estudis generals demostren que la temperatura és un factor clau per a les reaccions asimètriques en presència de catalitzador¹⁴⁰. Per avaluar l'efecte de la temperatura sobre l'addició entre el dienòfil **35** i ciclopentadiè, es va realitzar la reacció en diverses condicions que es mostren a la taula (**Gràfic 3-2**). També en aquest cas l'excés diastereomèric es va obtenir per integració dels senyals olefínics a l'espectre del cru (**Espectre 10-37**) i correspon a l'excés enantiomèric del producte final.

Al gràfic (**Gràfic 3-2**) es representa la variació de l'excés diastereomèric (e.d.) amb la temperatura. S'observa que al disminuir la temperatura de reacció de 0 a -100 °C, la puresa diastereomèrica del producte augmenta contínuament. A temperatures més elevades de 0 °C, l'e.d. s'estabilitza a 23 %.

Aquesta variació en l'e.d. s'atribueix a que la reacció de ciclopentadiè amb el dienòfil no complexat esdevé més lenta a baixa temperatura. Per tant, un percentatge més elevat de ciclopentadiè reaccionarà amb el dienòfil complexat amb EtAlCl₂ per la via diastereoselectiva. La formació d'aquest complex queda afavorida a baixa temperatura per la disminució de l'energia tèrmica.

A temperatures majors de 0 °C, la reacció no catalitzada esdevé tan ràpida, que determina completament la relació de diastereoisòmers. S'observa que també en aquest cas el diastereoisòmer afavorit és el que prové de l'atac per la cara *si-si*.



Gràfic 3-2. Excés diastereomèric obtingut al realitzar la reacció de cicloaddició entre dienòfil **35** i ciclopentadiè a diferents temperatures, en presència d'1 eq d'EtAlCl₂.

¹⁴⁰ Thadani, A.N.; Stankovic, A.R.; Rawal, V H. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5846.

3.4.5 Estudi de la influència del dissolvent

L'efecte del dissolvent es va analitzar realitzant la reacció en toluè, tetrahidrofurà, èter, diclorometà i acetonitril. Els rendiments obtinguts, i els valors d'excés diastereomèric corresponent es resumeixen a la taula (**Taula 3-2**).

L'excés diastereomèric més elevat s'obté en CH_2Cl_2 , dissolvent utilitzat inicialment. En THF i èter, dissolvents polars, l'e.d. disminueix considerablement. Aquesta disminució s'atribueix a que les molècules de solvent coordinen amb el catalitzador EtAlCl_2 , disminuint la formació del complex dienòfil-àcid de Lewis. Un efecte similar podria explicar que la diastereoselectivitat en acetonitril sigui més baixa. En toluè el rendiment baixa considerablement, i l'excés diastereomèric també, però no es coneixen les causes per a aquest resultat.

Dissolvent	Rendiment (%)	e.d. (%)
Tolué	50	25
THF	75	29
Èter	70	42
Acetonitril	80	44
CH_2Cl_2	100	80

Taula 3-2. Excés diastereomèric obtingut al realitzar la reacció de cicloaddició entre dienòfil **35** i ciclopentadiè en diferents dissolvents, en presència d'1 eq d' EtAlCl_2 .

3.4.6 Variacions estructurals

El dienòfil **35** posseeix dos centres quirals que provenen de les dues molècules d'alcohol-4. Per avaluar la importància de tenir dos centres quirals, es va proposar la síntesi de dos dienòfils similars, amb variacions estructurals (**Figura 3-11**).

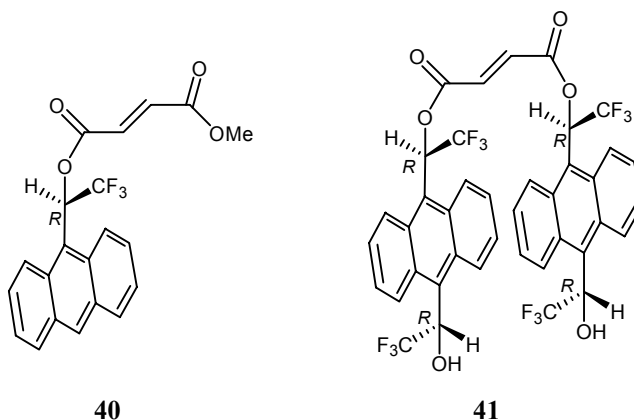
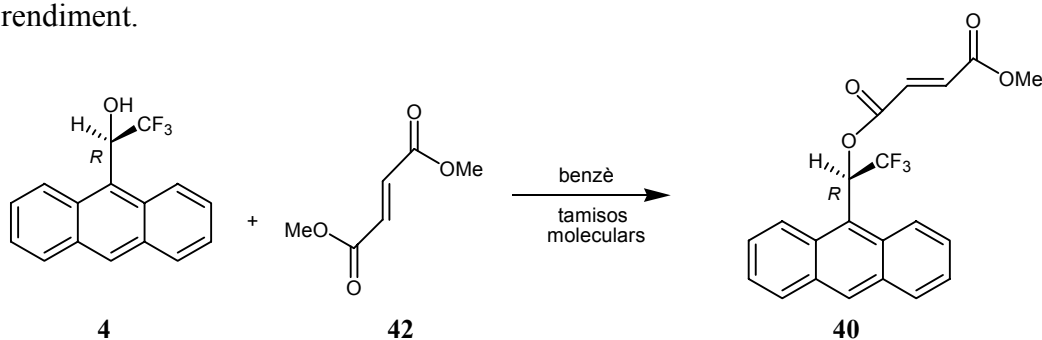


Figura 3-11. Dienòfils amb 4 i 1 centres quirals.

En primer lloc, es va plantejar la síntesi de l'èster-**40** amb només un centre quiral. Aquest compost no s'havia obtingut com a subproducte en la síntesi del dienòfil **35** (**Reacció 3-4**). Per aquest motiu es va decidir de fer una aproximació en condicions més suaus, i així assegurar l'obtenció del monoèster.

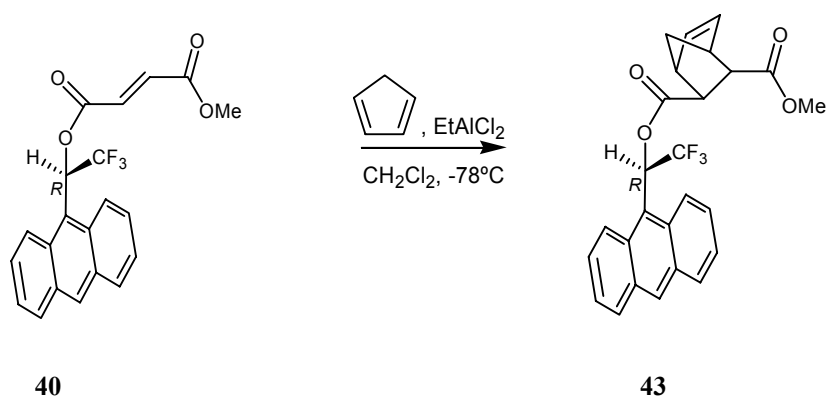
La reacció de transesterificació¹⁴¹ de l'alcohol **4** amb fumarat de dimetil, a reflux de benzè i en presència de tamisos moleculars, proporciona el monoèster **40** amb un 15% de rendiment.



Reacció 3-7. Reacció d'obtenció del monoèster **40** mitjançant transesterificació.

3.4.6.1 Reacció de *Diels-Alder* entre el dienòfil **40** i ciclopentadiè

La reacció de cicloaddició entre el monoèster **40** i ciclopentadiè es va dur a terme en les condicions optimitzades d'aquesta reacció per al dienòfil **35**. L'adducte **43** es va obtenir amb un 100 % de rendiment i un temps de reacció de 60 minuts.



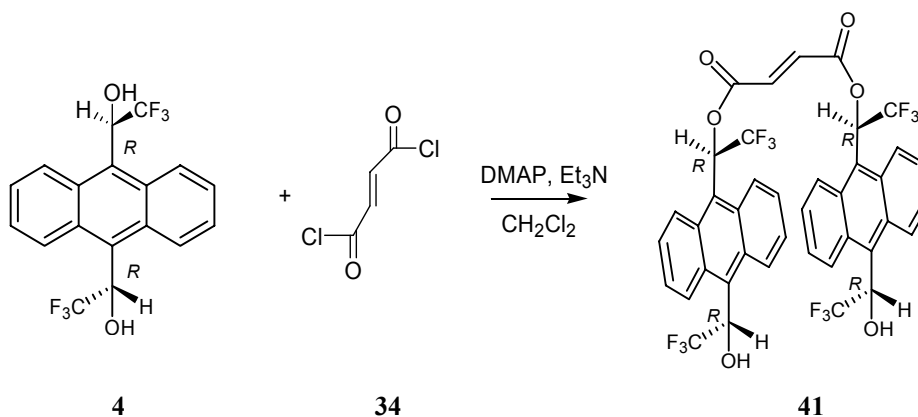
Reacció 3-8. Reacció de *Diels Alder* entre el dienòfil **40** i ciclopentadiè.

L'anàlisi de l'espectre de protó mostra que tenim un barreja diastereomèrica amb un excés diastereomèric menor del 20 %. Per tant la diastereoselectivitat és menor que utilitzant el dienòfil amb dos auxiliars quirals. La mesura del poder rotatori del producte

¹⁴¹ Curran, D. P.; Oderatoshi, Y, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 57, 5243.

d'hidròlisi **37** indica també en aquest cas una predominança de l'enantiòmer *S,S*, si l'auxiliar quiral utilitzat té configuració *R*.

En un següent pas, es va proposar la síntesi del dièster **41**, que té dos centres quirals addicionals, per veure si d'aquesta forma es podria millorar la diastereoselectivitat de la reacció.



Reacció 3-9. Intent d'obtenció de **41** per esterificació amb clorur de fumaril.

L'obtenció de **41** es va assajar amb clorur de fumaril, en condicions d'alta dilució per evitar reaccions de polimerització. Es va detectar la presència del producte desitjat, però en tan petites quantitats que la seva purificació era molt difícil. Gran part del substrat de partida **4** s'havia convertit en diversos productes polimèrics. Al repetir la reacció en condicions encara més diluïdes, l'alcohol **4** va reaccionar molt poc i tampoc es va poder obtenir el producte **41**. En vista dels resultats poc positius, es va decidir no prosseguir amb la síntesi de **41**.

3.5 REACCIÓ DEL DIENÒFIL-35 AMB DIVERSOS DIENS

Després d'assajar la cicloaddició del dienòfil **35** amb ciclopentadiè, i estudiar les condicions òptimes per a aquesta reacció asimètrica, el següent pas era generalitzar l'aplicació del dienòfil **35** i assajar la diastereoselectivitat amb diversos diens.

Es van escollir una sèrie de diens comercials, que permetien la síntesi d'adductes amb aplicacions interessants en la síntesi de productes naturals, o la síntesi de polímers quirals.



Figura 3-12. Diens escollits per assajar la cicloaddició amb el dienòfil **35**.

Les reaccions es van dur a terme en les mateixes condicions que la reacció amb ciclopentadiè, amb 1 eq de EtAlCl_2 en el Si de CH_2Cl_2 a -78°C . Es van obtenir els cicloadductes amb bons rendiments en tots els casos, excepte per al 2-metil-1,3-pentadiè (20 %).

A la taula (**Taula 3-3**) es mostra la diastereoselectivitat obtinguda en cada reacció. L'excés diastereomèric s'ha obtingut en cada cas mitjançant la integració dels senyals olefinics de l'adducte diastereomèric a l'espectre de protó. Els resultats són força satisfactoris: obtenim una diastereoselectivitat elevada per a tots els diens.

diè	temps de reacció	rendiment (%)	e.d. (%)
	1h	100	80
	3h	80	75
	2h	90	>95
	1h	95	90
	5h	20	>95

Taula 3-3. Resultats obtinguts per a la reacció entre el dienòfil *R,R*-**35** i diferents diens emprant 1 eq de EtAlCl_2 a -78°C .

S'ha realitzat la caracterització de tots els adductes obtinguts. Aquest estudi no només va permetre concretar detalls estructurals i geomètrics interessants de les molècules,

sinó també confirmar que la integració per determinar l'excés diastereomèric, que correspon a l'excés enantiomèric final, s'havia fet de forma correcta. La caracterització completa de tots ells es pot trobar a la part experimental i l'annex.

3.5.1 Estudi estructural de l'adducte entre el dienòfil 35 i dimetilbutadiè

En el cas de l'adducte 47, a part de la caracterització espectral, s'ha realitzat l'estudi per difracció de raigs X del producte. El cristall no només ha permès confirmar la configuració absoluta dels centres quirals nous formats, sinó també ens proporciona informació geomètrica. A la primera figura (**Figura 3-13**) es mostra l'estructura que adopta la molècula: es tracta d'una geometria simètrica amb una eix C_2 que bisecta el doble enllaç de anell ciclohexènic i passa entre mig dels antracènics. L'anell dimetilciclohexènic es troba en la conformació d'energia mínima típica per als ciclohexens. Curiosament una molècula de cloroform, dissolvent on es va cristal·litzar l'adducte, forma part del cristall.

A la segona figura (**Figura 3-14**) es mostra l'estructura cristal·lina que adopta el compost: hi ha dues molècules d'adducte 47 i una molècula de cloroform per cel·la unitària. Les dimensions de la cel·la són 12.84 x 9.31 x 16.11 Å, amb uns angles respectius de 90.00 ° x 92.62 ° x 90.00 °. Les molècules estan ordenades de tal forma que els anells antracènics entre molècules veïnes s'intercalen entre si, afavorint interaccions de tipus π -stacking entre els plans aromàtics.

Adicionalment a l'anàlisi per raigs X es va realitzar un estudi per mecànica molecular, utilitzant algorismes genètics de l'adducte 47. La metodologia utilitzada ha estat exactament la mateixa que per al càlcul del dienòfil 35. S'ha realitzat un càlcul de 1000 estructures i s'ha repetit 3 cops, obtenint resultats anàlegs, que es representen a la figura, (**Figura 3-15**). S'observa que l'estructura de mínima energia trobada és molt similar a l'estructura del cristall: es tracta d'una estructura simètrica amb els plans antracènics paral·lels i els anells aromàtics girats l'un respecte l'altre.

La part de l'adducte es situa relativament lluny dels antracens. A diferència del cristall, ara els antracens estan més propers entre ells, però aquest resultat és coherent perquè a la xarxa cristal·lina els anells aromàtics entre molècules veïnes es troben intercal·lades, per tant a una distància major. En fase gas (on s'ha realitzat el càlcul) els antracens s'atrauen intramolecularment, i s'apropen.

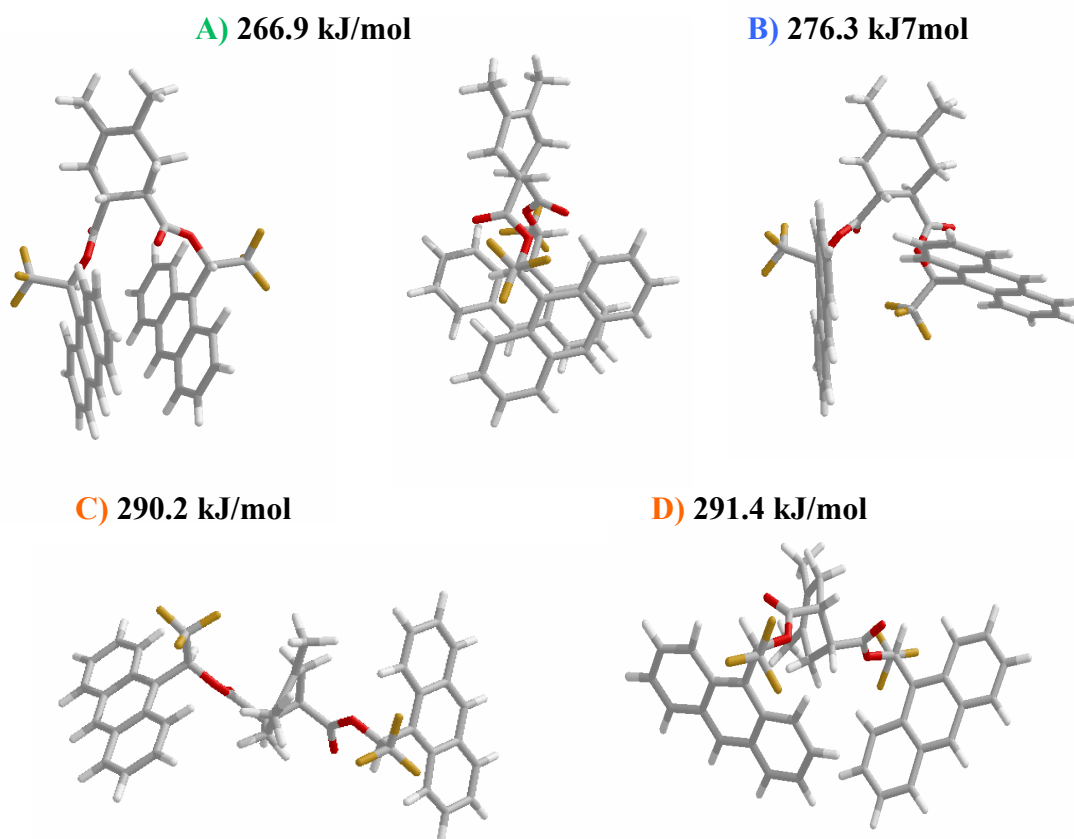
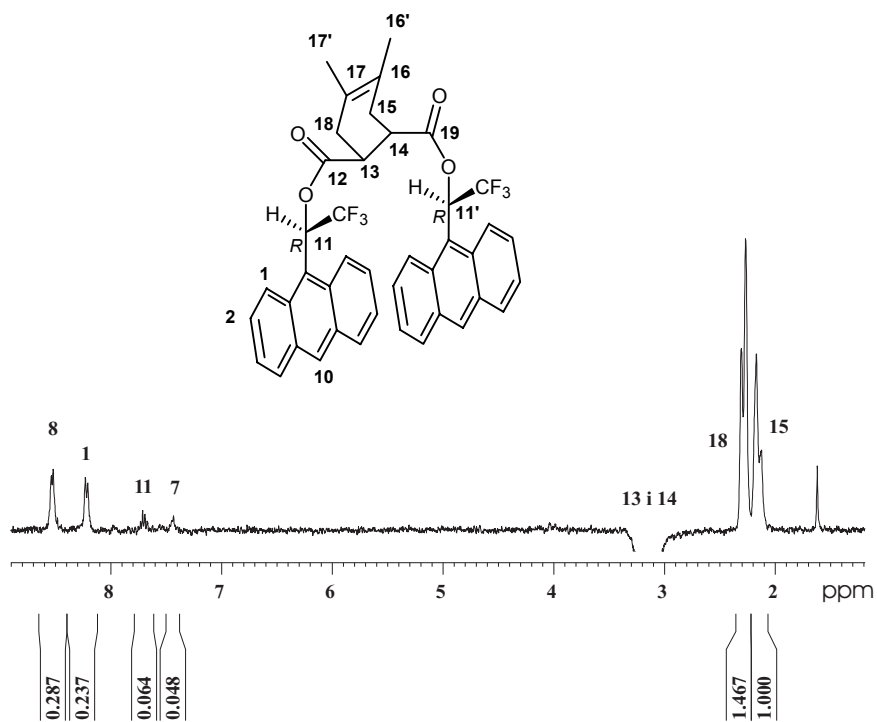


Figura 3-15. Representació de la geometria dels confòmers obtinguts.

Paral·lelament, s'han realitzat experiments nOe amb el compost **47** en solució i s'han observat efectes de relaxació creuada entre els protons 13 i 14 i els protons veïns 15 i 18 respectivament, i també els protons 8, 1, 11 i 7 a llarga distància (**Espectre 3-9**). Els valors de nOe amb 8 i 11 són relativament elevats, tot i que s'ha de tenir en compte que degut a l'intercanvi entre els protons 8/1, part de l'efecte nOe de 8 es pot transferir al protó 1.


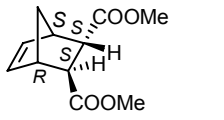

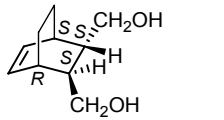

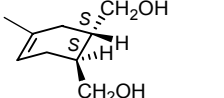

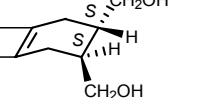
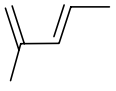
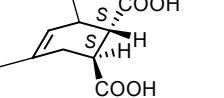
Si s'analitzen les distàncies intermoleculares de l'estructura de raigs X i de l'estructura de teòrica **A**, s'obtenen valors de 2.9 Å (càlculs) i 3.6 Å (cristall) per a la distància $r_{18,13}$ (= $r_{15,14}$). Fent una avaluació qualitativa de les intensitats de nOe obtingudes, sembla que la molècula en dissolució s'aproximi més a l'estructura obtinguda per càlculs de mecànica molecular i sigui una mica diferent a l'estructura obtinguda per raigs X.



Espectre 3-9. Efecte nOe irradiant els protons 13 i 14 del diènofil 47 a 400 MHz.

3.5.2 Hidròlisi i determinació de la configuració absoluta dels productes finals obtinguts

La hidròlisi dels adductes obtinguts **45-48** es va realitzar en condicions similars a la hidròlisi de l'adducte **36**. Anàlogament la hidròlisi en medi aquós permetia obtenir els diàcids corresponent, la hidròlisi en metanol produeix els esters metàlics i la reducció amb LiAlH_4 condueix als dialcohols.

Diè	Producte hidròlisi		$[\alpha]^{25}$	Dissolvent	e.d. (%)
		38	67^{138}	Metanol	80
		49	-90^{142}	Cloroform	75
		50	78^{143}	Cloroform	>95
		51	71^{143}	Cloroform	90
		52	50	Acetona	>95

Taula 3-4. Productes d'hydròlisi obtinguts a partir del dienòfil *RR*-**35** i valors de poder rotatori mesurats.

Es va mesurar el poder rotatori dels productes finals obtinguts que va demostrar que es tractava dels compostos *S,S* en tots els casos si l'auxiliar quiral utilitzat tenia configuració *R*. Aquest resultat és coherent, perquè el complex de EtAlCl_2 amb el dienòfil **35** sempre és el mateix, i per tant sempre afavoreix l'atac per a la mateixa cara.

A la taula es resumeixen els valors de rotació específica obtinguts per als compostos **38**, **49**, **50**, **51** i **52** i les referències bibliogràfiques que citen els valors de referència.

¹⁴² Ryu, D.H.; Corey, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388.

¹⁴³ Bauer, T. et al. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 324.

3.6 OPTIMITZACIÓ DELS PROCÉS GLOBAL

Fins ara s'han realitzat les cicloaddicions del dienòfil **35** amb diversos diens, s'han aïllat els adductes obtinguts i estudiat la seva estructura, i posteriorment s'ha portat a terme la hidròlisi per obtenir els productes quirals finals. Per generalitzar l'aplicació de l'alcohol **4** en aquest tipus de reaccions asimètriques, tots aquest procediment s'hauria de poder realitzar seguidament i amb el nombre mínim de passos.

Amb aquest fi s'han estudiat amb més detall les reaccions consecutives amb els diens ciclopentadiè i isoprè. L'esquema final per al cas del ciclopentadiè es resumeix a la figura (**Figura 3-16**): idealment l'auxiliar quiral forma part d'un cicle tancat i es recicla cada cop.

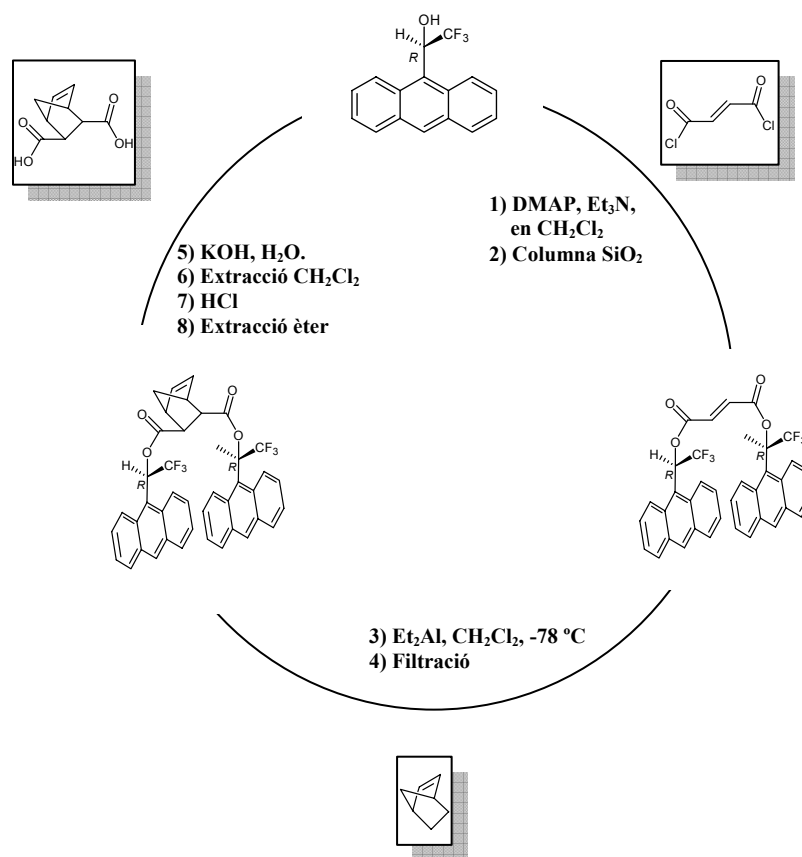


Figura 3-16. Procés global per l'obtenció de derivats dicarboxílics quirals a partir de clorur de fumaril utilitzant l'alcohol **4** com a auxiliar quiral.

El procediment optimitzat té 8 passos: El primer pas és la síntesi del dienòfil. Després d'aquesta reacció cal realitzar l'única purificació per cromatografia en columna realment necessària de tot el procés: permet la separació del clorur de fumaril que no ha reaccionat, per evitar que aquest reaccioni amb el diè. Es tracta d'una purificació ràpida amb SiO₂ i CH₂Cl₂ com a dissolvent: el dienòfil s'elueix al principi, el clorur de fumaril queda retingut. Juntament amb el dienòfil es recupera l'alcohol **4** que no ha reaccionat,

però que no interfereix a les reaccions posteriors. Tot seguit es realitza la cicloadició amb ciclopentadiè (o isoprè) i es separen per filtració els residus del catalitzador. Per a la hidròlisi, s'afegeix una solució de KOH, i en el cas de l'isoprè s'escalfa a reflux. L'extracció en medi bàsic permet la recuperació de l'auxiliar quiral i una posterior acidificació de la fase aquosa facilita l'extracció del diàcid final en èter. Per obtenir l'èster metílic com a producte final, la hidròlisi es realitza en metanol. La purificació i recuperació del producte final i l'auxiliar quiral es realitza per recristal·lització en hexà i cloroform, respectivament. Si el producte final desitjat és el dialcohol quiral, s'obté directament mitjançant reducció del cicloadducte.

Per al cas del ciclopentadiè i l'isoprè s'han obtingut els diàcids finals amb un 80 % i 90% de rendiment respectivament, i s'ha recuperat l'auxiliar quiral amb un 90 % d'eficàcia. Encara no s'han assajat les condicions òptimes per als altres diens, però s'espera que el procediment sigui molt similar.

3.7 INTENTS DE SÍNTESI DEL DIENÒFIL 54

Després d'estudiar l'ús dels CSA **3** i **4** com a auxiliars quirals en les reaccions de cicloaddició entre l'àcid fumàric i diversos diens, com a següent pas es va decidir generalitzar l'aplicació utilitzant altres dienòfils. Un primer pas és l'estudi de la selectivitat canviant l'àcid fumàric per àcid maleic, que pot generar interessants precursors per a la síntesi de productes naturals i polímers quirals¹⁴⁴.

Una diferència important en aquest cas és que ara les aproximacions *endo* i *exo* sí que generarien productes diferents. L'atac per les dues cares del dienòfil, en canvi, resultaria en el mateix producte, degut a la simetria del doble enllaç en *cis*. Conseqüentment, els productes finals serien diastereomèrics i no enantiomèrics si el diè té substituents en les posicions 1 i/o 4. Com exemple es mostren els productes finals entre la cicloaddició entre l'àcid maleic i ciclopentadiè.



Figura 3-17. Productes finals diastereomèrics resultant de les aproximacions *endo* i *exo* entre àcid maleic i ciclopentadiè.

Primerament es va procedir a la síntesi del dienòfil **54**, on s'utilitza l'alcohol bifuncional **3** com a auxiliar quiral.

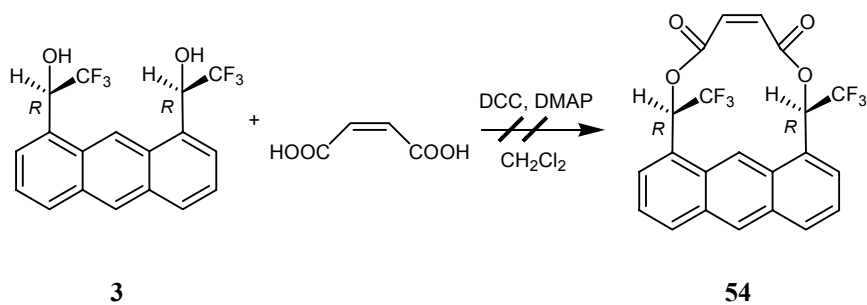
La síntesi del dienòfil **54** es va assajar en condicions d'esterificació¹⁴⁵ utilitzades ja prèviament en aquesta tesi. Es va partir de l'alcohol **3**¹⁴⁶, sintetitzat prèviament segons el procediment descrit per *Miriam Pérez*¹³¹, i àcid maleic, i es va utilitzar dimetilaminopiridina (DMAP) com a catalitzador i N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) com a agent deshidratant.

El producte de partida **3** només va desaparèixer en presència d'un excés de DCC i després de 24 hores de reacció, generant un producte fluorescent amb un 80 % de rendiment.

¹⁴⁴ Maruoka, K. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6153.

¹⁴⁵ (a) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4475. (b) Evans, D. A. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001.

¹⁴⁶ Es va sintetitzar l'alcohol **4** amb configuració *R,R*, però la síntesi de l'alcohol *S,S* és igualment possible.



Reacció 3-10. Intent de síntesi del maleat d'*R,R*-ABTE18.

L'anàlisi espectral del producte obtingut va demostrar que no es tractava de l'èster **54** desitjat, sinó del producte **55** (Figura 3-18). S'observa que l'àcid maleic ha esterificat amb el dialcohol **3**, però al mateix temps una molècula de dicitclohexilurea (DCU) s'ha addicionat al doble enllaç.

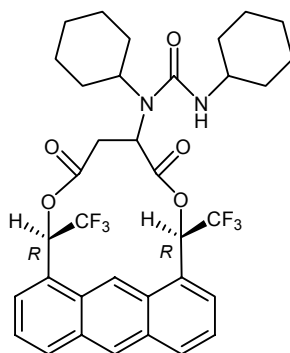


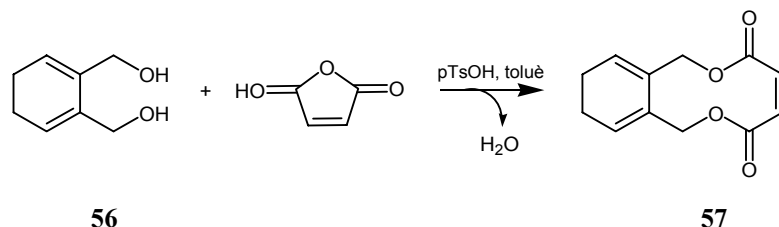
Figura 3-18. Estructura del producte obtingut **55**.

Sembla que hagi tingut lloc una addició conjugada de tipus Michael, generant un nou centre quiral. A l'espectre de protó, però, només es detecten els senyals d'un únic producte diastereomèric. Tot i que és possible que petites quantitats del diastereòmer minoritari s'hagin perdut en el procés de purificació, sembla que la reacció hagi tingut lloc amb una diastereoselectivitat important. S'haurien de realitzar estudis més detallats per saber en quin moment i amb quin mecanisme la dicitclohexilurea s'addiciona al doble enllaç. L'elevada diastereoselectivitat suggereix que l'auxiliar quiral ja està unit a l'àcid maleic en el moment de l'addició conjugada, però l'absència d'èster **54** no descarta un mecanisme on l'addició i l'esterificació tenen lloc de forma simultània. Tot i que no entra en l'àmbit de la present tesi, aquest estudi podria resultar interessant, perquè obre noves portes en l'aplicació del CSA **3** com a auxiliar quiral en addicions conjugades.

Es va repetir l'esterificació amb àcid maleic en absència de DCC per evitar l'addició de la DCU, però el producte de partida no va reaccionar, així que es van buscar vies alternatives per a l'obtenció de **54**.

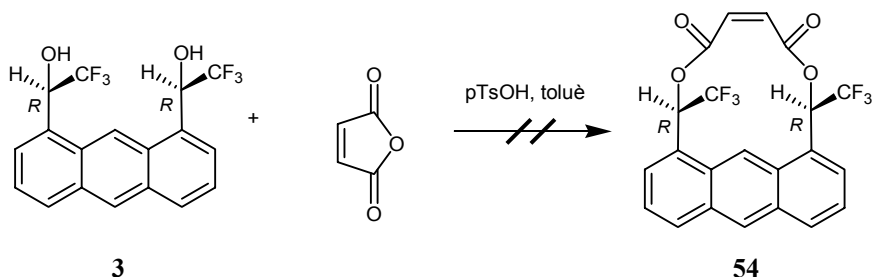
Una segona opció és la síntesi utilitzant anhídrid maleic com a substrat de partida. L'esterificació d'anhídrid maleic amb diversos alcohols catalitzada amb àcid *p*-

toluensulfònic es troba descrita a la literatura¹⁴⁷. Com a reacció de prova es va assajar l'esterificació de 1,2-benzendimetanol amb anhídrid maleic, en toluè a reflux utilitzant un aparell *Dean-Stark* amb tamisos moleculars activats per eliminar l'aigua de la reacció. El producte **57** es va obtenir amb un 80 % de rendiment.



Reacció 3-11. Esterificació del diol **56** amb anhídrid maleic en presència d'àcid *p*-toluensulfònic.

Les mateixes condicions de reacció s'apliquen a l'esterificació de l'alcohol **3** (**Reacció 3-12**), però en aquest cas, després de 24 hores de reacció, el producte de partida no ha reaccionat. Tampoc s'obté el producte desitjat utilitzant un major nombre d'equivalents de catalitzador.



Reacció 3-12. Intent d'esterificació del dialcohol **3** amb anhídrid maleic en presència d'àcid *p*-toluensulfònic.

Com a opció alternativa, es va assajar l'esterificació amb anhídrid maleic utilitzant triflat d'escandi com a catalitzador, en presència d'anhídrid *p*-nitrobenzoic prèviament sintetitzat¹⁴⁸. Aquesta reacció havia resultat força eficaç per l'esterificació d'alcohols secundaris.

S'addiciona lentament una solució de triflat d'escandi sobre una solució diluïda d'alcohol **3**, anhídrid maleic i anhídrid *p*-nitrobenzoic en acetonitril anhidre. Després de 24 hores, es purifica el cru, i s'analitzen les fraccions de la cromatografia en columna per ¹H-RMN, però no es detecta el producte **54**.

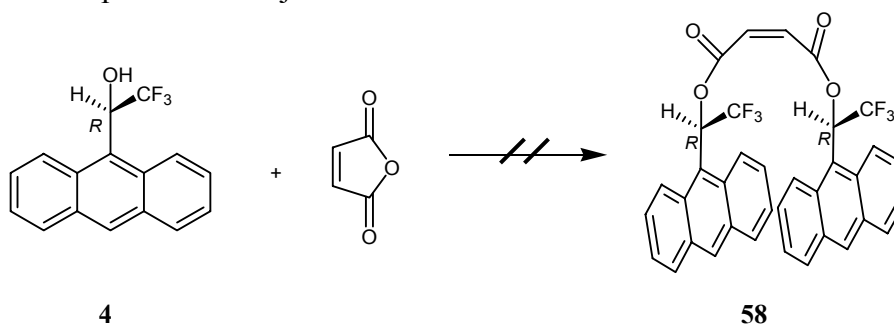
¹⁴⁷ (a) Yang, Z.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4468. (b) Longbottom, D. A. *et al. Tetrahedron* **2003**, *69*, 6955.

¹⁴⁸ Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560.

Davant de la dificultat d'obtenir el compost **54**, es va decidir fer les següents proves amb l'alcohol **4**, que era comercial i també fàcilment sintetitzable, i per tant molt més accessible que l'alcohol **3**.

3.8 INTENTS DE SÍNTESI DEL DIENÒFIL **58**

En primer lloc es van repetir les reaccions d'esterificació amb anhídrid maleic utilitzant àcid *p*-toluensulfònic i triflat de scandi com a catalitzador, però en cap dels casos es va poder obtenir el producte desitjat.



Reacció 3-13. Intent d'esterificació del dialcohol **4** amb anhídrid maleic.

La següent prova es va realitzar a pressió elevada a 100 °C, en CH₂Cl₂, seguint el procediment descrit per *Anna Muñoz*¹⁴⁹ a la seva tesi doctoral per esterificar l'alcohol **4** amb anhídrid acètic. Després de 20 hores de reacció, s'observa la desaparició completa del producte de partida i l'aparició d'un producte fluorescent. El producte es va purificar per cromatografia en columna i analitzar per RMN. L'espectre de ¹H-RMN va mostrar que no s'havia format el producte desitjat **58**, sinó l'adducte que es mostra a figura, on l'anhídrid maleic s'ha afegit en una cicloadició [4+2] sobre l'anell central de l'antracè. Aquest tipus de cicloadicions a anells aromàtics són conegudes i descrites a la bibliografia, i recentment adductes molt similars a l'adducte **59** han estat emprats en la síntesi asimètrica¹⁵⁰.

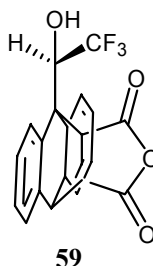


Figura 3-19. Producte obtingut a elevada pressió.

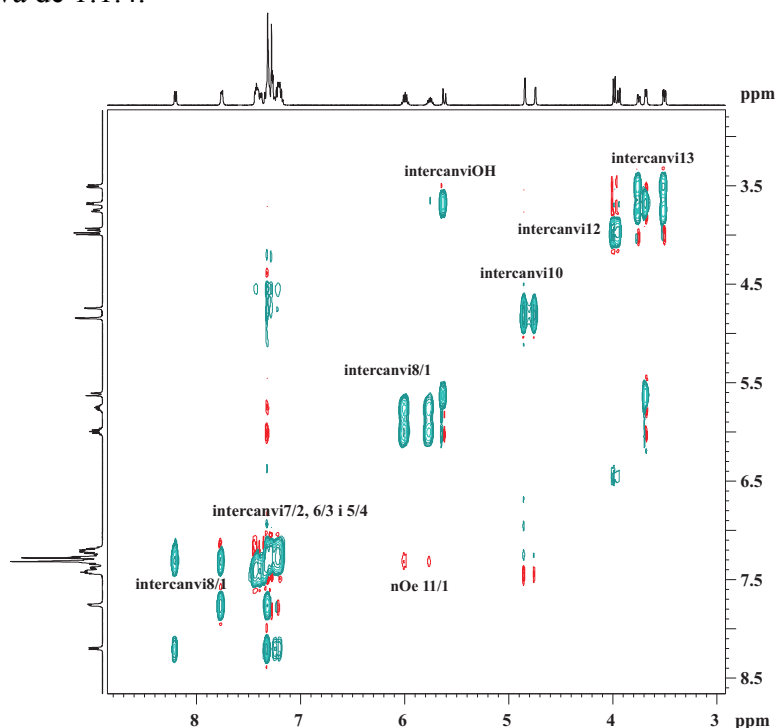
La reacció es va repetir a 80 i 60 °C, però tampoc es va detectar la presència de **59**.

¹⁴⁹ Muñoz, Anna, *Tesi Doctoral*, UAB **2000**, pág. 154.

¹⁵⁰ Burgess, K.L. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5299.

3.8.1 Estudi estructural de l'adducte 59

L'espectre de protó de l'adducte **59** mostra dos tipus de senyals que s'integren amb relació d'1 a 1.4. En un primer moment es va suposar que cada "família" de senyals corresponia a un diastereoisòmer diferent, depenent de la cara de l'antracè per on havia atacat l'anhídrid maleic. Però quan es va enregistrar l'espectre bidimensional NOESY (**Espectre 3-10**), es van observar senyals d'intercanvi entre les parelles de senyals amb integral relativa de 1:1.4.



Espectre 3-10. Espectre NOESY en CDCl_3 a 298 K i 500 MHz de l'adducte **59**. En verd d'indiquen els pics negatius d'intercanvi, i en vermell els pics positius corresponent a l'efecte nOe.

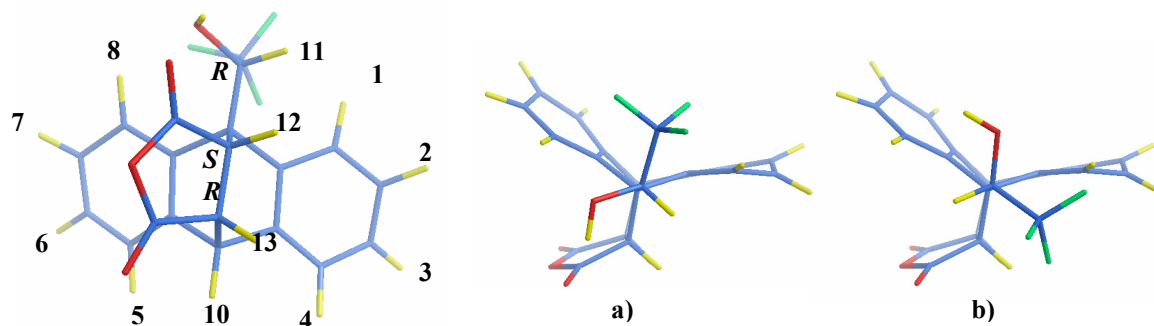
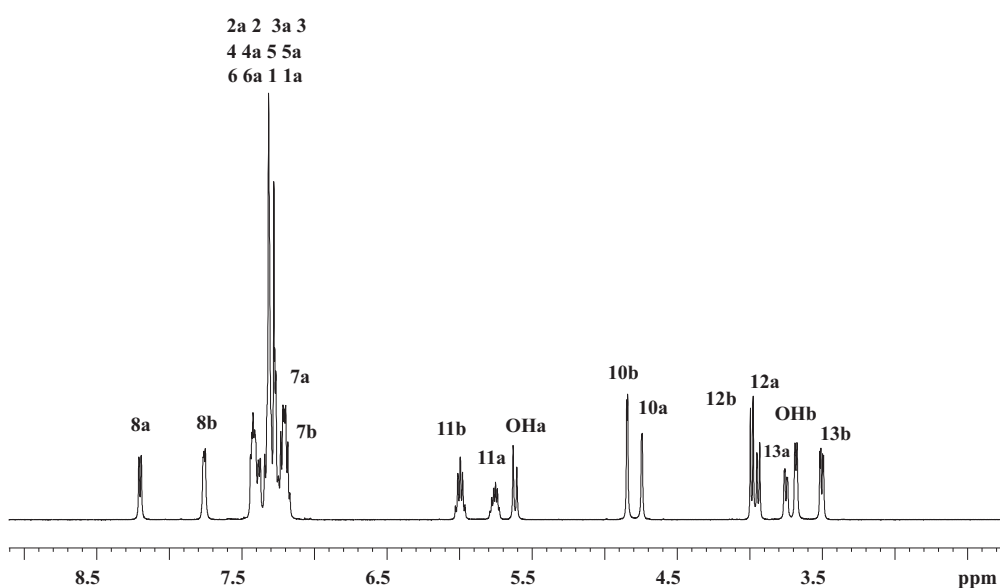


Figura 3-20. Estructura i numeració de l'adducte **59** i les dues conformacions més estables.

Els senyals d'intercanvi demostren que es tracta de dos confòrmers de la molècula i no de diastereoisòmers diferents. Per tant la reacció havia tingut lloc amb elevada

diastereoselectivitat. Els dos confòrmers es mostren a la figura, i s'obtenen pel gir al voltant de l'enllaç C₁₁-C₉: en un cas el OH es troba just per sobre de l'oxigen del carbonil, formant un enllaç d'hidrogen. Aquesta és la conformació minoritària a, perquè permet l'acoblament a llarga distància del protó 11 amb el protó 12, que estan separats per enllaços que formen una M. Aquest acoblament no s'observa a l'altra conformació. El fet que els senyals a l'espectre de ¹H-RMN siguin estrets i definits a temperatura ambient, demostra que la interconversió entre els confòrmers a temperatura ambient és lenta a l'escala de temps de la RMN.



Espectre 3-11. Espectre ¹H-RMN de l'adducte **59** en CDCl₃ a 298 K i 500 MHz.

L'obtenció d'un cristall de l'adducte **59** va permetre la determinació de la configuració absoluta dels dos nous centres formats. Com s'observa a la figura, per a una configuració prèviament coneguda *R* del carboni 11 s'obtenen les configuracions absolutes *S* i *R*, respectivament, per als carbonis 12 i 13.

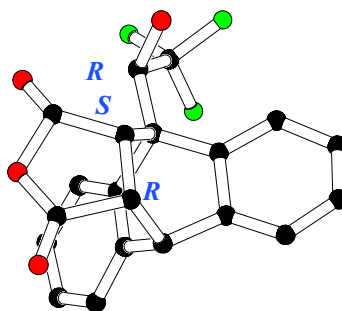
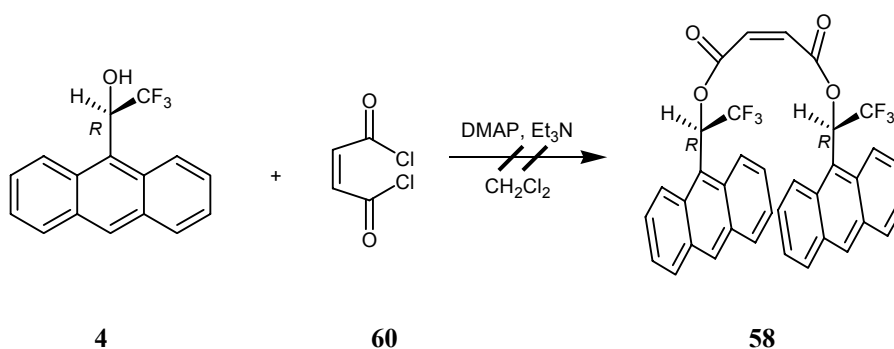


Figura 3-21. Estructura raigs X de l'adducte **59**.

Davant de les dificultats d'obtenir el dienòfil **58** mitjançant esterificació amb anhidrid maleic, es va optar per sintetitzar el clorur de l'àcid maleic **60** i assajar la seva reacció amb l'alcohol **4**.

El clorur d'àcid es va sintetitzar amb hexametildisililà i clorur d'oxalil a reflux en el si de CH_2Cl_2 , i la transformació del grup COOH en COCl es va detectar per IR i RMN. La reacció d'esterificació es va realitzar en condicions estàndard, amb DMAP com a catalitzador i en presència de trietilamina.

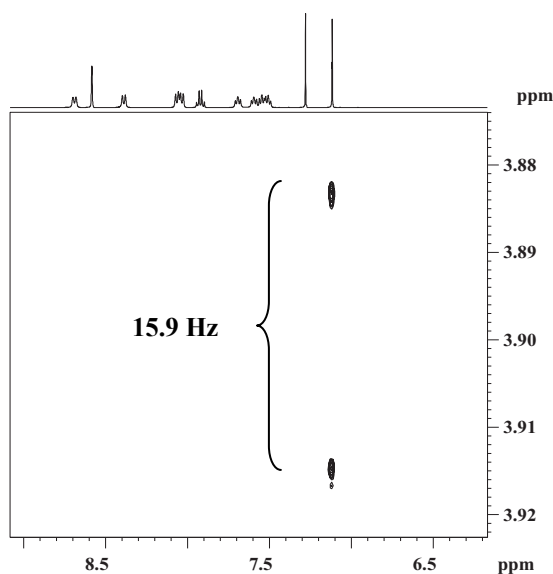


Reacció 3-14. Intent d'esterificació de **4** amb el clorur d'àcid **60**.

S'obté un producte amb el 60 % de rendiment. L'anàlisi per ^1H -RMN demostra que la esterificació ha tingut lloc, però un anàlisi detallat indica que hem obtingut el dienòfil **35**, amb el doble enllaç en *trans*, i no el producte desitjat **58**. Això significa que el doble enllaç inicialment en *cis*, ha isomeritzat a *trans*.

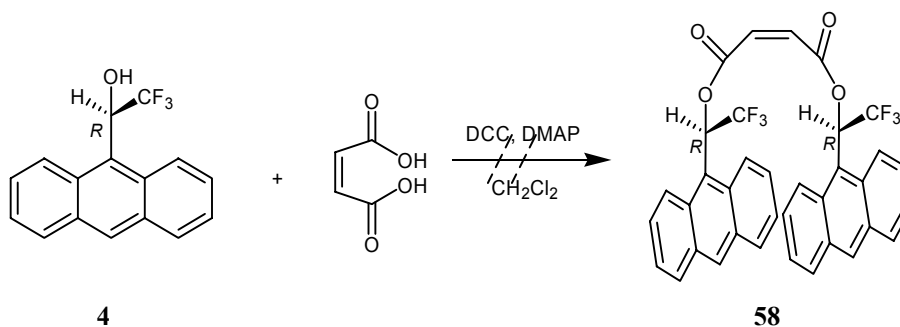
La isomerització del doble enllaç del producte obtingut es va confirmar amb l'experiment IFSERF¹⁵¹ que permet el càlcul de constants d'acoblament protó-protó entre protons equivalents. L'espectre obtingut es mostra a la figura (**Espectre 3-12**): en la dimensió horitzontal apareix el desplaçament químic, i en la vertical el valor de la constant. La constant obtinguda és de 15.9 Hz, valor que correspon clarament a una constant entre protons olefínics en *trans* i no en *cis*.

¹⁵¹ Nolis, P.; Roglans, A.; Parella, T. *J. Magn. Reson.* **2005**, *173*, 305.



Espectre 3-12. Experiment IFSERF del l'èster obtingut en CDCl_3 a 298 K i 500 MHz.

El doble enllaç es pot haver isomeritzat durant la síntesi del clorur de maleic, on s'escalfa fins a 50 °C. Per assajar condicions de reacció més suaus, es va realitzar l'esterificació amb àcid maleic, en presència de DCC i DMAP, a temperatura ambient. La esterificació va tenir lloc, però tot i així, es va tornar a obtenir el doble enllaç amb isomeria *trans*.



Reacció 3-15. Intent de síntesi de **58** via àcid maleic.

Davant de la sensibilitat d'isomerització de l'àcid maleic en reaccions d'esterificació en presència de l'alcohol **4** es va concloure que aquest no era un dienòfil adequat per estudiar per estudiar l'ús del auxiliars **3** i **4**.

4 ENANTIODIFERENCIACIÓ AMB CRISTALLS LÍQUIDS

Aquest últim capítol de la tesi es centrarà en l'ús de cristalls líquids quirals en la determinació de la puresa enantiomèrica mitjançant RMN. Aquest mètode, a diferència dels agents de solvatació quiral, no es basa en interaccions moleculars específiques entre l'agent quiral i el solut, sinó en una diferent ordenació dels dos enantiòmers del solut dins del cristall líquid. A continuació es farà un resum de les característiques dels cristalls líquids i els diversos experiments de RMN que permeten la discriminació quiral.

4.1 BREU INTRODUCCIÓ ALS CRISTALLS LÍQUIDS

Al 1888 Reinitzer¹⁵² va descobrir un nou tipus de material, les mesofases, que es caracteritzaven per tenir un estat intermediari entre un sòlid cristal·lí ordenat i un líquid fluid desordenat. En 1904 Lehman¹⁵³ les va batejar amb el nom de **cristalls líquids**.

Els cristalls líquids es poden dividir en dos grans grups¹⁵⁴:

- Els **termòtrops** són mesofases que s'obtenen a partir de compostos purs que tenen propietats de cristall líquid intrínseques i són estables en un interval de temperatura determinat.
- Els **liòtrops**, en canvi, són barreges d'un o més components que no necessàriament tenen propietats mesofàsiques intrínseques. Aquestes fases poden resultar d'una mescla de molècules orgàniques amfílques (per exemple els surfactants) amb l'aigua, o d'una barreja de polímers en dissolvents orgànics.

Els cristalls líquids també es poden classificar segons el grau d'ordre que adopten. Les fases **esmèctiques** presenten una organització molecular laminar bidimensional on les molècules s'orienten segons una direcció promig i es reparteixen en capes equidistants paral·leles entre elles (**Figura 4-1**). En una fase **nemàtica**, en canvi, les molècules s'orienten paral·lelament entre elles segons el seu eix longitudinal. S'alineen seguint una direcció anomenada director \vec{n} , com es veu il·lustrat a la figura. Si no s'aplica cap restricció externa (camp elèctric, camp magnètic, etc) la direcció de \vec{n} varia contínuament i a l'atzar en la mostra macroscòpica, i queda promitjada.

¹⁵² Reinitzer, F. *Monatsch. Chem.* **1888**, 9, 421.

¹⁵³ Lehmann, O. "*Flüssige Kristalle*", Leipzig **1904**.

¹⁵⁴ (a) Gray, G.W. "*Molecular Structure and Properties of Liquid Crystals*" Academic Press, London **1962**.
(b) De Gennes, P.G. "*The Physics of Liquid Crystals*" Clarendon Press, Oxford **1976**.

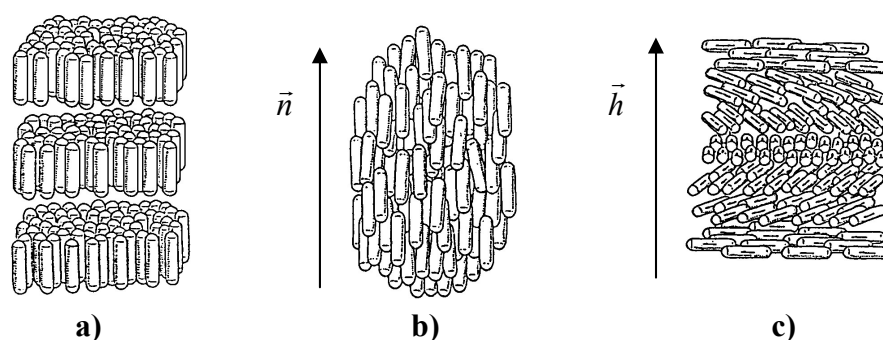


Figura 4-1. Representació esquemàtica de les mesofases a) esmèctica b) nemàtica c) colestèrica.

Si la fase nemàtica està formada per molècules quirals en proporció no racèmica, adopta una disposició supramolecular en forma d'hèlix que s'anomena fase **colestèrica**. Aquesta fase es compon per una successió de capes moleculars nemàtiques on el director \vec{n} es desvia en un angle α d'una capa a l'altra seguint un eix \vec{h} , anomenat helicitat (**Figura 4-1**). Segons la configuració de l'enantiòmer present, l'hèlix s'enrotlla cap a la dreta o cap a l'esquerra. Si tenim una mescla racèmica, la disposició esdevé nemàtica, i es parla d'una fase nemàtica compensada.

4.1.1 Comportament dels cristalls líquids davant d'un camp magnètic¹⁵⁵

Quan una molècula es situa dins d'un camp magnètic B_0 , tendeix a alinear-se al camp adoptant una configuració d'energia mínima. En el cas de líquids isotrops, aquesta restricció és normalment més feble que l'energia tèrmica del medi i les molècules estan orientades a l'atzar. En canvi, en el cas dels cristalls líquids (que són líquids anisòtrops), la forta correlació orientacional local conjuntament amb la restricció del camp magnètic supera l'energia tèrmica i provoca una ordenació macroscòpica del cristall.

En el cas de les fases nemàtiques aquesta orientació es produeix de forma ràpida i completa quan la mostra és situada dins del camp magnètic i permet l'obtenció d'espectres de RMN d'alta resolució.

4.2 CRISTALLS LÍQUIDS QUIRALS UTILITZATS EN RMN¹⁵⁶

La idea d'utilitzar cristalls líquids quirals per distingir enantiòmers va sorgir als anys 60, poc després del descobriment de Saupe i Englert¹⁵⁷ de la utilitat de les fases

¹⁵⁵ (a) Emsley, J.W. *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance* 2002, 4, 2788. (b) Emsley, J. W. ; Lindon, J. C. "NMR Spectroscopy using Liquid Crystal Solvents", Pergamon Press **1975**.

¹⁵⁶ Courtieu, J.; Lesot, P.; Meddour, A.; Merlet, D.; Aroulanda, C. *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance* **2002**, 9, 497.

¹⁵⁷ Saupe, A. ; Englert, G. *Phys. Rev. Lett.* **1963**, 11, 462.

nemàtiques com a dissolvents anisòtrops en RMN. Al 1968 Snyder *et al.*¹⁵⁸ va observar espectres diferents per als enantiòmers del 3,3,3-tricloropropiloxidè en un cristall nemàtic compensat, i al 1975 Tracy i Diehl¹⁵⁹ van poder separar els enantiòmers de la *D-L* alanina amb un cristall líquid liòtrop. Tot i aquest resultat interessant, no es van poder dur a terme aplicacions pràctiques degut a diversos problemes pràctics com una incompleta orientació dels cristalls en el camp magnètic i una elevada complexitat dels espectres de ¹H-RMN.

Al 1989 Courtieu i col·laboradors¹⁶⁰ van desenvolupar un nou cristall líquid basat en una mescla colestèrica termòtropa que s'orientava paral·lela amb el camp magnètic en un ampli rang de temperatures i permetia l'obtenció d'espectres d'alta resolució. Va possibilitar la separació de diversos soluts quirals, però presentava el problema de tenir una limitada solubilitat.

En busca d'un millor cristall líquid quiral, a principis dels anys 90 Courtieu i col·laboradors¹⁶¹ van desenvolupar l'ús de cristall líquids polipeptídics liòtrops per l'anàlisi de mescles quirals. Aquestes mesofases quirals presenten un ampli ventall d'avantatges respecte a cristall líquids quirals anteriors:

- Les mostres són fàcils de preparar: el polímer es dissol en un solvent orgànic com cloroform, clorur de metilè, DMF, etc. La mescla resultant té una bona solubilitat per a diversos compostos orgànics.
- Els soluts dissolts s'ordenen feblement, fet que limita els efectes de segon ordre.
- La capacitat enatiodiferenciadora és molt elevada: funciona amb molècules molt diverses, com alcohols, èters, cetones, amines, alquens, etc.

Es poden utilitzar molts homopolipèptids, però els més emprats són el *L*-glutamat de poli- γ -benzil (**PBLG**)¹⁶² (utilitzat en aquesta tesi), el *L*-glutamat de poli- γ -etil (**PELG**) i la *L*-lisina de poli- ϵ -carboboil (**PCBLL**)¹⁶³, que s'il·lustren a la figura (**Figura 4-2**).

¹⁵⁸ Sackman, E.; Meilboom, S.; Snyder, J. *Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2183.

¹⁵⁹ Tracey, A.S.; Diehl, P. *FEBS Lett.* **1975**, *59*, 131.

¹⁶⁰ Courtieu, J.; Bayle, J.P.; Lafontaine, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8294.

¹⁶¹ Bayle, J.P.; Courtieu, J.; Gabetty, E.; Loewenstein, A.; Péchiné, J.M. *New J. Chem.* **1992**, *16*, 837.

¹⁶² (a) Robinson, C. *Tetrahedron* **1961**, *13*, 219. (b) Sobajima, S. *J. Phys. Soc. Jpn.* **1967**, *23*, 1070. (c) Samulski, E. T.; Tobolsky, A. V. *Macromolecules* **1968**, *1*, 555.

¹⁶³ Aroulanda, C.; Sarfati, M.; Courtieu, J.; Lesot, P. *Enantiomer* **2001**, *6*, 1.

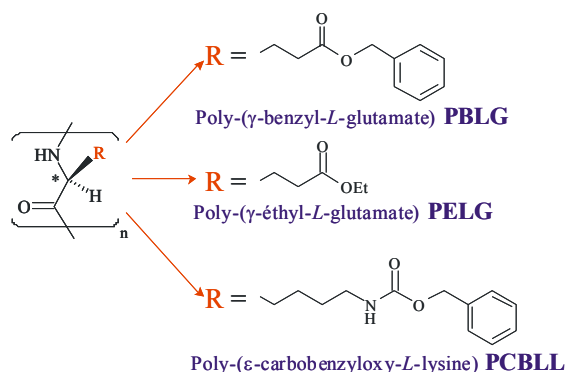


Figura 4-2. Representació dels cristalls líquids quirals més utilitzats.

En aquesta mena de cristalls, la mesofase colestèrica en forma d'hèlix α^{164} s'obté a partir d'una determinada concentració de polímer¹⁶⁵ en un dissolvent no desnaturalitzant. Aquesta concentració depèn, entre altres factors, del grau de polimerització del polímer. En un camp magnètic suficientment intens¹⁶⁶, l'hèlix es desenrotlla i passa d'una fase colestèrica a una fase nemàtica homogènia, que permet l'obtenció d'espectres d'altra resolució.

Les molècules dissoltes en el cristall líquid s'orienten parcialment seguint el paràmetre d'ordre S , definit en l'equació 4-1, on θ és l'angle entre l'eix de l'hèlix i el director \vec{n} i $\langle \rangle$ indica la mitjana de totes les molècules a la mostra.

$$S = \frac{1}{2} (3 \langle \cos^2 \theta \rangle - 1) \quad \text{Equació 4-1}$$

Dos enantiòmers s'orientaran de forma diferent en un cristall líquid quiral, i en conseqüència poden presentar espectres de RMN diferents.

4.3 LA RMN DELS LÍQUIDS ANISÒTROPES

La diferència més important entre líquids isòtrops i els cristalls líquids és que en el cas dels primers la mobilitat translacional i rotacional és la mateixa per a totes les direccions, en el cas dels líquids anisòtrops, en canvi, pot variar amb la direcció. Aquesta propietat provoca que alguns termes, que en líquids isòtrops es promitgen, no ho fan per líquids anisòtrops, el que suposa espectres més complexos, però també amb més informació¹⁶⁷.

¹⁶⁴ Cortiso, M. ; Roig, A. ; Garcia Blanco, E. *Biopolymers* **1969**, 7, 315.

¹⁶⁵ Uematsu, Y. ; Uematsu, I. *Adv. Polym. Sci.* **1984**, 59, 37.

¹⁶⁶ (a) De Gennes, P.G. *Solid State Commun.* **1968**, 6, 163. (b) Meyer, R.B. *Appl. Phys. Lett.* **1969**, 14, 208.

¹⁶⁷ (a) Levitt, M.H. 'Spin dynamics, Basics of Nuclear Magnetic Resonance', *Wiley* **2001**. (b) Canet, D. "La RMN, Concepts et méthodes", InterEditions, **1991**.

El terme del **desplaçament químic (δ)** en fase cristall líquid és diferent que en fase isòtropa. Aquest fenomen provoca que la RMN sigui un mètode espectroscòpic útil per estudiar les transicions de fase en cristalls líquids.

L'**acoblament escalar (J)** indica la interacció magnètica indirecta entre espins nuclears a través dels electrons, per tant només nuclis units entre sí amb pocs enllaços (incloent enllaços d'hidrogen) tenen acoblament de J . En el cas dels líquids anisòtrops s'afegeix un petit terme de J -anisòtropa al terme de J -isòtropa, gairebé indetectable perquè s'ajunta amb l'acoblament dipolar que és molt més gran.

L'**acoblament dipolar (D)** representa la interacció directa entre espins nuclears a través de l'espai sense la implicació dels electrons. La constant dipolar depèn de la distància entre els dos nuclis segons la següent equació:

$$D_{ij} = -\frac{h\gamma_i\gamma_j}{4\pi^2 r_{ij}^3} \left\langle \frac{1}{2} (3 \cos^2 \theta_{ij} - 1) \right\rangle$$

Equació 4-2

Per tant, el càlcul d'acoblements dipolars ens pot proporcionar informació valuosa sobre distàncies interatòmiques, i en conseqüència sobre la geometria d'una molècula. En el cas de medis isòtrops, els acoblements dipolars es promitgen a zero a causa dels moviments rotacionals i translacionals. Per als líquids anisòtrops, en canvi, existeix una orientació i translació preferent de les molècules, i en conseqüència els acoblements dipolars intramoleculars són observables. També s'ha de tenir en compte que en els cristalls líquids els nuclis químicament equivalents deixen de ser magnèticament equivalents i s'acoblen, el que resulta en una complexitat addicional dels espectres.

Per nuclis amb espín $> 1/2$, el moment quadrupolar interacciona fortament amb els camps elèctrics generats pel núvol d'electrons al voltant. En líquids isòtrops, l'**acoblament quadrupolar (q)** es promitja a zero i tampoc influeix en la posició dels pics a l'espectre de RMN. Pot tenir, però, una important influència en la relaxació d'aquests nuclis. En líquids anisòtrops, l'acoblament quadrupolar pot adquirir valors importants.

Com s'ha indicat anteriorment, dos enantiòmers s'orienten de manera diferent en un cristall líquid quiral, i per tant, tenen valors per δ , J , D i q diferents. A continuació es farà un breu resum sobre quins són els experiments de RMN idonis per observar aquests valors diferenciats i mesurar l'excés enantiomèric d'una mostra.

4.3.1 Espectres de protó

L'espectre de protó, àmpliament utilitzat en la determinació estructural de mostres isotròpiques, és menys utilitzat en el cas de líquids anisòtrops. Els espectres resulten

extremadament complicats degut al gran nombre d'acoblements dipolars, que generen espectres de segon ordre i/o amb bandes molt amples. A mode d'exemple es mostra l'espectre de l'etilbenzè, molècula amb un espectre de protó relativament senzill en medi isòtrop. Mitjançant l'ús de mètodes computacionals o molècules parcialment deuterades s'han pogut analitzar alguns espectres en fase anisòtropa de molècules simples.

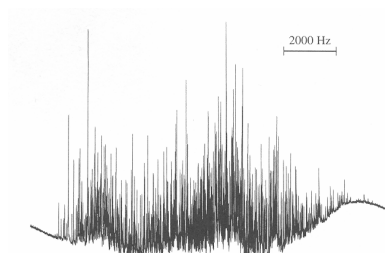


Figura 4-3. Espectre de protó a 300 MHz d'etilbenzè dissolt en ZLI 1132, dissolvent nemàtic obtingut de Merck.

Recentment s'han desenvolupat alguns experiments 2D selectius¹⁶⁸ que permeten la mesura de constants dipolars i/o la determinació de l'excés enantiomèric i que també s'han pogut aplicar a molècules més grans com l'estricnina.

4.3.2 Espectres de carboni

La RMN de ¹³C és àmpliament utilitzada per a l'estudi de cristalls líquids¹⁶⁹ perquè proporciona informació interessant com els desplaçaments ¹³C anisòtrops, les constants d'acoblament dipolar H-¹³C i el temps de relaxació de ¹³C. També per l'anàlisi de barreges enantiomèriques ha resultat molt útil.

Una opció és l'obtenció de discriminació quiral via una diferència en el **desplaçament químic anisòtrop**¹⁷⁰. Aquest mètode és molt eficient per a molècules que presenten una elevada anisotropia en el desplaçament químic com en el cas de les molècules que contenen un ¹³C *sp*², ¹⁹F en grups N-CO-CF₃ i ⁷⁷Se. Per a altres casos les diferències del desplaçament químic són normalment massa petites per ser mesurades quantitativament.

La mesura de la diferència de la **constant d'acoblament dipolar H-¹³C** és un altre mètode per a la mesura de la puresa enantiomèrica¹⁷¹. L'efecte s'il·lustra per un C-H aïllat en la figura (Figura 4-4). En medi isòtrop, **a**), tenim un doblet degut a l'acoblament escalar. En medi anisòtrop no quiral, **b**), tenim un doblet, però amb una

¹⁶⁸ (a) Farjon, J.; Merlet, D.; Lesot, P.; Courtieu, J. *J. Magn. Reson.* **2002**, *158*, 169. (b) Yan *et al.* *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1786. (c) Thiele, C.M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403.

¹⁶⁹ Fung, B.M. *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance* **2002**, *9*, 2744.

¹⁷⁰ (a) Meddour, A. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4502. (b) Jakubcova, M.; Meddour, A.; Berdague, P.; Pechine, J.M.; Courtieu, J. *Fluorine Chem.* **1997**, *61*, 9035.

¹⁷¹ (a) Lesot, P. *et al.* *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1995**, *91*, 1371. (b) Lafon, O. *et al. Organometallics* **2005**, *24*, 4021.

constant diferent perquè l'acoblament dipolar s'addiciona a l'escalar ($\Delta\nu = T_{CH} = J_{CH} + 2D_{CH}$). Com D és sensible a l'ordre, en medi anisòtrop quiral, c), obtindrem dos doblets.

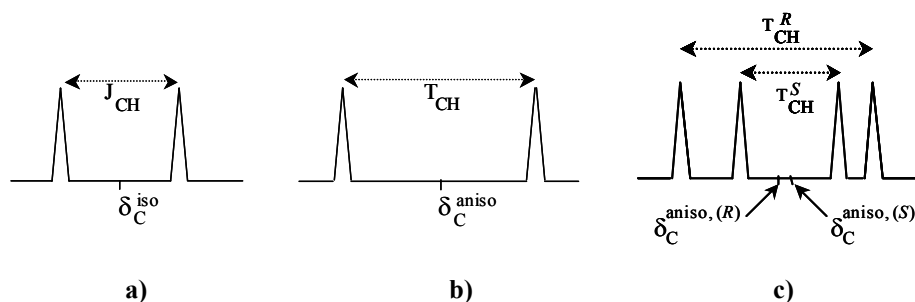


Figura 4-4. Representació esquemàtica dels espectres de carboni d'una mescla racèmica obtinguda en diferents tipus de dissolvents: a) isòtrop b) cristall líquid no quiral c) cristall líquid quiral¹⁵⁶.

Aquest mètode té una aplicació molt general, però és problemàtic quan el nombre d'acoblements dipolars és elevat i les senyals de carbonis esdevenen amples.

4.3.3 Espectres de deuteri

La RMN de deuteri ha estat la més utilitzada per a l'anàlisi enantiomèric amb cristalls líquids. A diferència dels espectres de protó, proporciona espectres senzills i ben resolts, dominats per l'acoblament quadrupolar (rarament es presenten diferències significatives en el desplaçament químic). Aquest té un caràcter completament anisòtrop i, en conseqüència, una elevada sensibilitat a l'orientació de la molècula, el que resulta en una capacitat de discriminació quiral molt alta. L'enantiodiferenciació es produeix de forma molt similar al cas de la constant dipolar (Figura 4-4): en medi quiral obtenim dos doblets quadrupolars, cadascun corresponent a un enantiòmer (Figura 4-5).

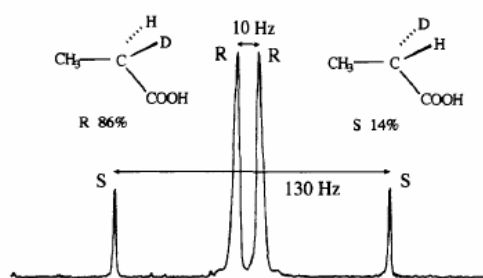


Figura 4-5. Espectre de deuteri desacoblat de protó en una fase de cristall líquid d'una mostra enriquida¹⁷².

Els espectres de deuteri proporcionen un mètode molt senzill de la mesura de l'e.e. mitjançant un experiment 1D, però presenten un problema important: cal marcar la molècula de solut amb un deuteri. Quan això no és possible, hi ha dues alternatives:

¹⁷² Meddour, A. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9652.

- Es pot utilitzar una molècula auxiliar que reacciona amb el solut i li proporciona deuteri¹⁷³. L'avantatge d'aquest mètode respecte a altres agents de derivatització és que l'agent no és quirals i per tant no cal assegurar que la reacció tingui lloc al 100%.
- Una altra opció, encara poc desenvolupada, és treballar a nivell d'abundància natural. En aquest cas tenim el problema de la baixa sensibilitat del deuteri (abundància natural 0.015 %) que es pot solucionar amb camps magnètics més elevats i l'ús d'una criosonda de deuteri. També s'ha de tenir en compte que els espectres resultants són molt complexos a causa de l'aparició de doblets quadrupolars per a tots els isotopòmers. Una solució per aquest aspecte és l'ús de seqüències bidimensionals tipus Q-COSY¹⁷⁴ que permeten la correlació dels senyals.

¹⁷³ Merlet, D.; Ancian, B.; Courtieu, J.; Lesot, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5249.

¹⁷⁴ (a) Merlet, D.; Sarfati, M.; Ancian, B.; Courtieu, J.; Lesot, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 2283. (b) Lesot, P.; Sarfati, M.; Courtieu, J. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1724. (c) Lesot, P. *Spectra Analyse* **2005**, *34*, 37. (d) Lesot, P.; Aroulanda, C.; Billault, I. *Anal. Chem.* **2004**, *6*, 2827.

4.4 ENANTIODIFERENCIACIÓ MITJANÇANT INTERCANVI DE DEUTERI

Com s'ha destacat al paràgraf anterior, la mesura del desdoblament quadrupolar de deuteri és la forma més pràctica per detectar diferències d'ordre en un cristall líquid quiral. Però necessita el marcatge amb deuteri de les molècules de solut. Aquest procés pot ser senzill i ràpid en alguns casos, però en moltes altres ocasions pot ser problemàtic, com, per exemple, quan es disposa de molt poca mostra, quan la molècula és poc estable, quan la reacció de deuteració pot implicar racemització, etc.

Existeix, però, un tipus de molècules on aquest procés de deuteració es pot portar a terme d'una forma ràpida sense la implicació d'una reacció química: les molècules que posseeixen hidrògens làbils. Aquests es poden intercanviar per deuteri simplement mitjançant l'addició d'aigua deuterada o metanol deuterat. Aquest procés es pot portar a terme com a simple experiment abans d'introduir la mostra dins del tub de RMN, o fins i tot es podria realitzar directament a dins del tub RMN amb l'addició d'unes gotes de MeOD o D₂O. Seria una forma molt ràpida i senzilla de deuterar la molècula, que no té problemes de racemització i es podria aplicar a volums molt petits de mostra.

És ben conegut que els senyals dels protons (o deuteris) làbils a temperatura ambient són amples degut a l'intercanvi ràpid en l'escala de RMN amb altres hidrògens que hi puguin haver al medi, provinents de petites quantitats d'aigua o de la pròpia mostra. Aquest fet dificulta una integració exacta, i per tant la determinació de l'excés enantiomèric. Si es baixa la temperatura, aquest intercanvi s'alenteix, i els senyals esdevenen més estrets fins a un punt on és possible fer una integració exacta.

Per saber la temperatura on el senyal esdevé estret, cal conèixer la velocitat de bescanvi del grup làbil. Aquesta velocitat pot variar molt en funció de les característiques pròpies de la molècula, com el tipus de substituents, l'heteroàtom que està unit al hidrogen làbil, el dissolvent, etc. Una idea aproximada de la velocitat de bescanvi ens dona el pKa associat a un hidrogen de la molècula: Com més petit és aquest valor, més àcid és el protó, i per tant més facilitat d'intercanviar-se tindrà. Els pKa's d'alguns grups de molècules importants es descriuen a la bibliografia¹⁷⁵.

Com a primer objectiu d'estudi es va escollir el grup dels alcohols, que tenen pKa's moderats i que són presents en una gran diversitat de molècules com productes naturals, fàrmacs, carbohidrats, etc. En conseqüència es van escollir una sèrie d'alcohols quirals senzills per estudiar el seu desdoblament quadrupolar de deuteri després de l'intercanvi del hidrogen làbil per deuteri.

¹⁷⁵ (a) Jencks, W.P. 'pKa data compiled by R. Williams', Department of Chemistry, Eberly College of Science, Pennsylvania State, 2005. El document es pot consultar a www.research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa_compilation.pdf (b) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, N.; Wothers, P. in 'Organic Chemistry' Oxford University Press **2001**.

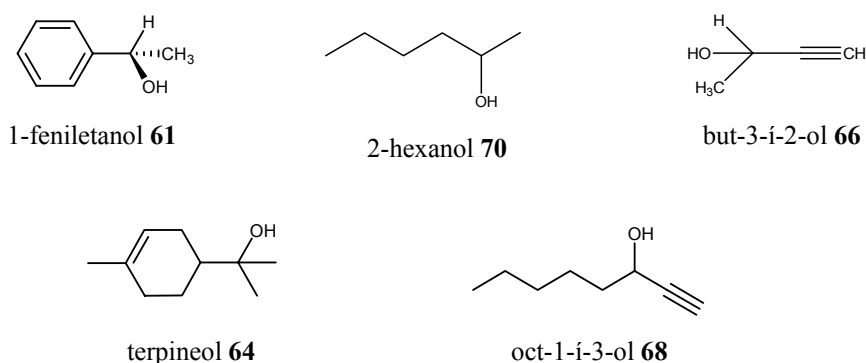
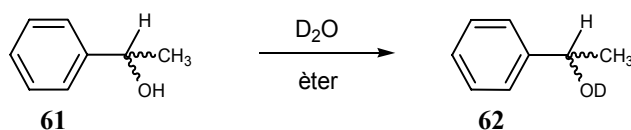


Figura 4-6. Alcohols quirals utilitzats per a l'intercanvi amb deuteri.

4.4.1 Preparació dels alcohols deuterats

Es van preparar els alcohols **61**, **64**, **66**, **68** i **70** deuterats en forma racèmica per intercanvi en aigua deuterada, en presència d'èter per afavorir una millor solubilitat de l'alcohol¹⁷⁶. El percentatge de deuteració (30-50%) es va determinar mitjançant espectroscòpia RMN de protó i de deuteri en cada cas i s'indica a l'apartat experimental.



Reacció 4-1. Reacció d'intercanvi del 1-feniletanol mitjançant aigua deuterada.

En el cas del but-3-í-2-ol, es va confirmar la deuteració de l'OH en un 50 %, però, també havia desaparegut el 95 % del senyal del protó unit al triple enllaç. L'espectre de deuteri va confirmar que també aquest protó s'havia bescanviat per deuteri. Aquest fet es pot explicar per l'elevada acidesa d'aquest protó unit a un carboni *sp*, que facilita la donació d'un H^+ que es bescanvia per un D^+ de l'aigua deuterada.

4.4.2 Preparació de les mostres

Com a fase anisòtropa es va escollir una barreja de PBLG₇₈₂/CH₂Cl₂. El número 782 indica la massa molecular mitjana del polímer que depèn del grau de polimerització. Com s'ha indicat a la introducció, el grau de polimerització determina la concentració a partir de la que obtindrem una fase de cristall líquid. Per al PBLG₇₈₂ aquesta concentració és del 10 % en massa aprox., que és relativament baixa. Un altre avantatge del PBLG₇₈₂ utilitzat és que permet una fàcil manipulació (té una consistència semblant

¹⁷⁶ No va ser necessari afegir èter en el cas del but-3-í-2-ol que ja era soluble en aigua.

al paper), característica important perquè en cas dels cristalls líquids sempre s'ha de treballar amb molta precisió ja que tots els valors (desplaçament químic, acoblaments, etc.) depenen de les concentracions de polímer i solut.

Es van preparar les mostres anisòtropses dissolent de 5 a 10 mg de solut i 80 mg de PBLG₇₈₂ (prèviament assecat a l'estufa de buit) en 0.5 ml de CH₂Cl₂ anhidre i es va centrifugar el tub per homogeneïtzar el contingut. La raó per treballar a petites concentracions de solut és perquè els desdoblaments quadrupolars són més grans, i per tant augmenta la probabilitat d'observar discriminació enantiomèrica.

4.4.3 Resultats obtinguts

Es va enregistrar l'espectre de deuteri (amb protó desacoblat) a diferents temperatures de les mostres preparades. A la figura (Figura 4-7) es mostra, a mode d'exemple, l'espectre del feniletanol racèmic deuterat. Com s'esperava, a mesura que baixem la temperatura, els senyals de l'alcohol esdevenen més fins a causa de l'alentiment de l'intercanvi OD i més separats a causa de l'augment de $\Delta\nu_Q$. A 260 K s'obté un espectre on els senyals són suficientment fins i separats per permetre la determinació de la puresa enantiomèrica del compost.

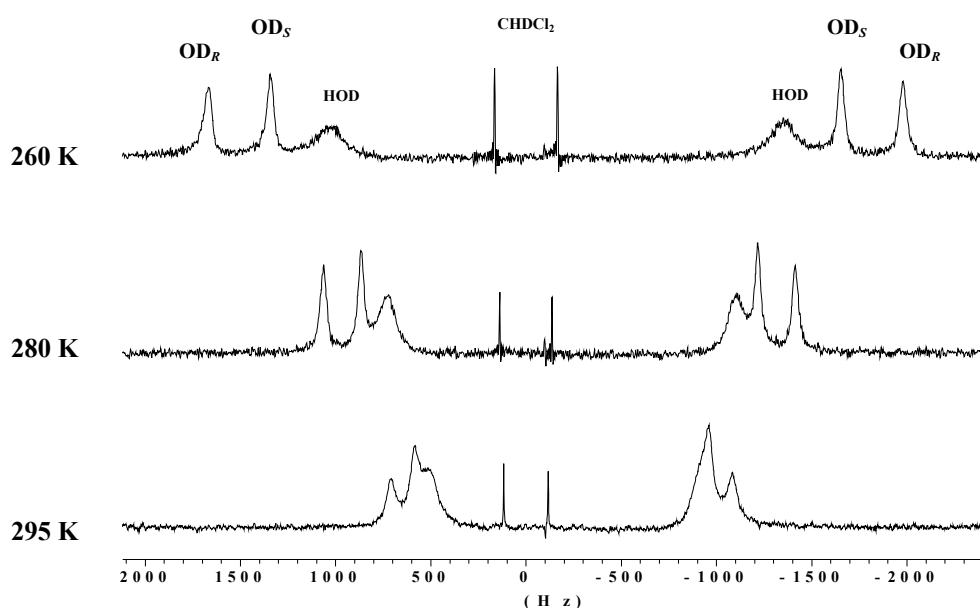
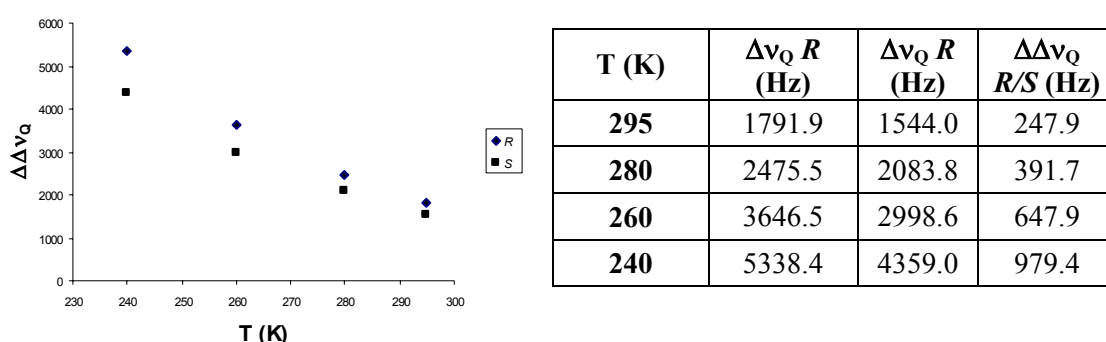


Figura 4-7. Espectres de deuteri desacoblats de protó a 61.4 MHz del feniletanol a diferents temperatures, $\eta_s = 5$ k. Es van dissoldre 5 mg d'alcohol en una fase de PBLG/CH₂Cl₂ al 14 %.

A part dels senyals del solut, també es poden observar els del dissolvent (CHDCl₂ en abundància natural ja que es treballa a molt baixa concentració de solut) i un doblet ample que correspon a l'aigua (tot i treballar en condicions anhidres queden petites quantitats d'aigua deuterada).

Una altra observació a fer és que el desdoblament quadrupolar augmenta si es baixa la temperatura. Aquest efecte es deu a que, a baixa temperatura, el cristall líquid s'ordena més i per tant el solut també queda més orientat. Aquest fet proporciona un avantatge addicional de treballar a baixa temperatura: no només l'intercanvi s'alenteix, també podem observar una major enantiodiscriminació a causa de l'augment del desdoblament quadrupolar. A la taula (Gràfic 4-1) s'indica el valor de la diferència dels desdoblements quadrupolars entre els dos enantiòmers a les diferents temperatures de treball (cal destacar que la diferència que s'indica a la taula és la diferència total, la diferència entre senyals és només la meitat. Així, si $\Delta\Delta\nu_Q = 247.9$ Hz, la diferència entre els senyals d'enantiòmers és de 124.0 Hz).

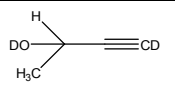
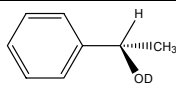
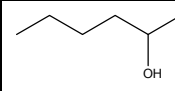
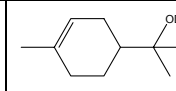
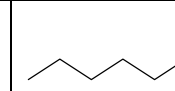


Gràfic 4-1. Diferències del desdoblament quadrupolar entre els enantiòmers del 1-feniletanol a l'espectre de deuteri desacoblat de protó a 61.4 MHz a diferents temperatures. Es van dissoldre 5 mg d'alcohol en una fase de PBLG/CH₂Cl₂ al 14 % en pes.

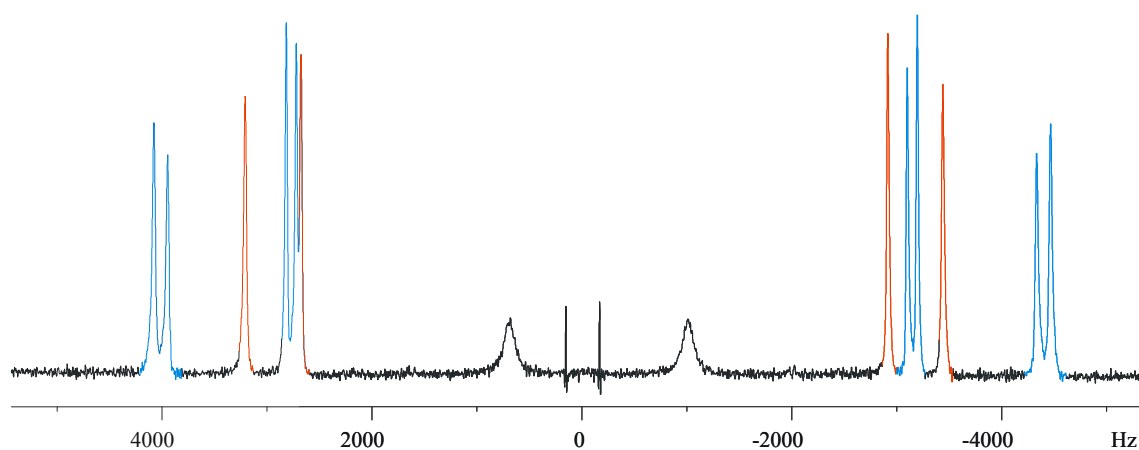
A la taula es resumeixen els resultats obtinguts amb tots els alcohols assajats a 260 K. Com es pot observar, s'obtenen diferències importants en el desdoblament quadrupolar, especialment en el cas del but-3-í-2-ol, del feniletanol i del oct-1-í-3-ol, on és possible la integració i obtenció de la puresa enantiomèrica amb un error mínim. En el cas del 2-metil-1-butanol i del terpineol, $\Delta\Delta\nu_Q$ és petit, i per tant la integració menys exacta.

Tal com s'espera, el desdoblament quadrupolar i conseqüentment $\Delta\Delta\nu_Q$ disminueix si s'augmenta la quantitat de solut. En el cas del terpineol, per exemple, $\Delta\Delta\nu_Q$ passa de 56.6 Hz a 46.0 Hz al variar la quantitat de mostra de 5 a 15 mg.

En el cas del but-3-í-2-ol es va obtenir un espectre peculiar. Com s'ha comentat abans, al realitzar l'intercanvi en D₂O, no només l'alcohol s'havia deuterat, sinó també el protó al costat del triple enllaç. Per tant a l'espectre de deuteri esperem trobar 4 doblets: 2 doblets de l'OD, un per cada enantiòmer, i 2 doblets pel CD, però a l'espectre (Espectre 4-1) es poden observar 12 senyals, és a dir 6 doblets.

Solut					
	but-3- <i>i</i> -2-ol	feniletanol	2-hexanol	terpineol	oct-1- <i>i</i> -3-ol
$\Delta\nu_Q$ (Hz) ¹⁷⁷	6648 5592	3646.5 2998.6	1078.8 1048.2	660.2 603.5	9736.0 9282.5
$\Delta\Delta\nu_Q$ R/S (Hz)	1056	647.9	30.6	56.6	452.5
Error integració	2 %	3 %	8 %	5 %	1 %

Taula 4-1. Diferències del desdoblament quadrupolar entre els enantiòmers de diversos alcohols deuterats a l'espectre de deuteri desacoblat de protó a 61.4 MHz a 260 K. Els detalls de les mostres preparades s'indiquen a l'annex.



Espectre 4-1. Espectre de deuteri desacoblat de protó a 61.4 MHz $\nu_s = 1$ k del but-3-*i*-2-ol a 260 K. Es van dissoldre 7 mg d'alcohol deuterat en una fase de PBLG/CH₂Cl₂ al 14.7 %. La fid ha estat tractada amb GM (LB=-10 Hz, GB=30%). En color blau s'indiquen els senyals corresponents a CD, el taronja els senyals corresponents al OD.

Protó	δ (ppm) ¹⁷⁸	$\Delta\nu_Q$ (Hz) R ¹⁷⁹	$\Delta\nu_Q$ (Hz) S	$\Delta\Delta\nu_Q$ R/S
CD	2.3	8546	8282	263
CD	2.3	6013	5821	192
OD	3.5	6648	5592	1056

Taula 4-2. Valors dels desplaçaments químics i desdoblaments quadrupolars a 260 K a l'espectre de deuteri desacoblat de protó a 61.4 MHz.

Aquest resultat es poden explicar, si tenim en compte que en realitat tenim quatre tipus de molècules diferents dins la mostra (**Figura 4-8**): dos enantiòmers, *R* i *S*, que tenen **CD** i **OD**, i dos enantiòmers que tenen **CD** i OH (perquè només el 50 % dels grups OH estan deuterats).

¹⁷⁷ S'indica el desdoblament quadrupolar dels dos enantiòmers.

¹⁷⁸ Els valors de desplaçament químic estan calibrats a 5.29 ppm per al CH₂Cl₂.

¹⁷⁹ Es defineix l'enantiòmer *R* aleatòriament com el que té el desdoblament quadrupolar més gran.

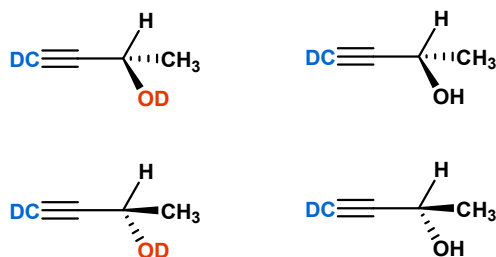
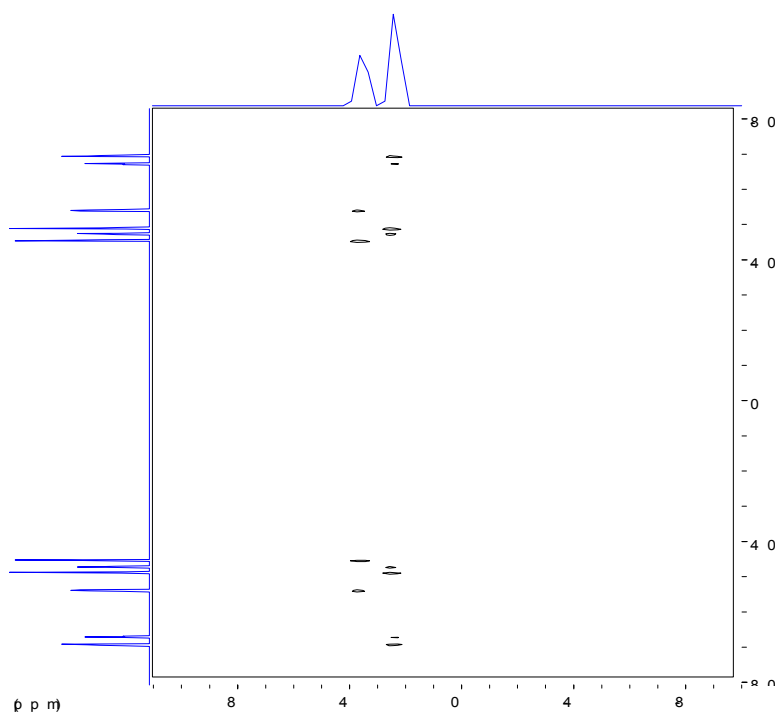


Figura 4-8. Diferents molècules de but-3-i-2-ol que tenim a la mostra.

Si analitzem els valors dels desplaçaments químics i dels desdoblaments quadrupolars trobats a l'espectre a 260 K, trobem 4 doblets que tenen el mateix valor de desplaçament químic (2.3 ppm), i 2 doblets a $\delta = 3.5$ ppm. Si integrem, els senyals a $\delta = 3.5$ ppm tenen un àrea d'aproximadament la meitat que la dels senyals a 2.3 ppm. Tenint en compte aquestes dades, podem assignar els senyals de l'OD i dels dos CD diferents, tal com s'indica a l'espectre i a la taula.

Per confirmar l'assignació, es va realitzar un espectre 2D Q-*ressolt* de deuteri. Aquest espectre presenta el desplaçament químic desacoblat a la dimensió horitzontal, i el valor de l'acoblament quadrupolar a la dimensió vertical (Espectre 4-2).



Espectre 4-2. Espectre 2D Q-*ressolt* de deuteri de 15 mg de but-3-i-2-ol en una fase de PBLG/CH₂Cl₂ ($x_m =$ al 14.7 %). ns =2, TD = 2048 x 2048.

També a l'espectre 2D es pot observar que tenim dos valors de desplaçament químic diferents a la dimensió horitzontal, corresponent a 2 doblets i 4 doblets respectivament. Tot i que la present hipòtesi sembla coherent, caldria confirmar-la amb experiments

addicionals (per exemple variant les quantitats de CD i OD deuterats), ja que, tot i que es coneixen molts antecedents d'efectes isotòpics del deuteri sobre altres elements¹⁸⁰, rarament s'ha vist aquest efecte sobre el mateix deuteri.

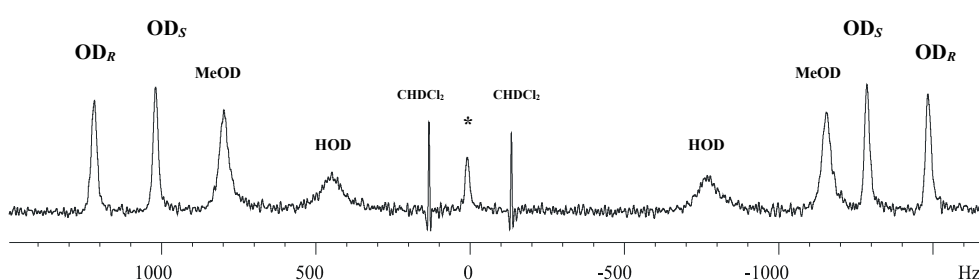
4.4.3.1 Deuteració de la mostra *in situ*.

Com a següent pas, es va proposar realitzar l'intercanvi amb deuteri directament a dins del tub de RMN. D'aquesta forma s'estalviaria temps, pèrdua de producte i es podria treballar amb quantitats molt petites de producte. Aquest intercanvi es podria realitzar amb D₂O o MeOD (que són comercials) o altres molècules amb deuteris làbils.

S'ha de tenir en compte, però, que en general les molècules polars pròtiques, especialment l'aigua o el metanol, desnaturalitzen el cristall líquid i afavoreixen l'aparició de fase isotropa. Per aquest motiu només es poden afegir quantitats molt petites d'agent deuterant, és a dir, treballar amb volums de mostra petits. Això en principi no és problemàtic, perquè els espectres de deuteri són molt sensibles, i a més la diferència de desdoblament quadrupolar augmenta al disminuir la concentració.

Es van preparar dues mostres de cristall líquid (PBLG₇₈₂/CH₂Cl₂ al 12% en massa) amb 6.5 i 8 mg de feniletanol racèmic, on es van afegir 1 eq de MeOD i 2 eq de D₂O respectivament. Es van enregistrar els espectres de deuteri (desacoblat de protó) a 260 K. Els espectres obtinguts es mostren a continuació (Espectre 4-3, Espectre 4-4).

Es pot observar que també ara els senyals són suficientment fins i la diferència de desdoblements quadrupolars suficientment gran per realitzar una integració qualitativa i determinar la puresa enantiomèrica.

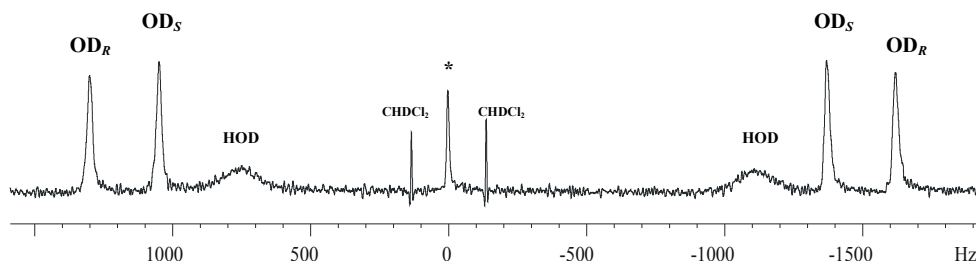


Espectre 4-3. Espectre de ²H desacoblat de protó a 61.4 MHz (ns = 1024) de feniletanol racèmic en un cristall líquid PBLG₇₈₂/CH₂Cl₂ (x_m = 12 %) a 260 K després d'afegir un equivalent de MeOD. * senyal de la fase isotropa. La fid ha estat tractada amb GM (LB=-1 Hz, GB=30%).

A part dels senyals de OD del feniletanol també es poden observar els senyals de l'aigua deuterada, i, en el cas de la mostra on s'ha afegit el MeOD, els senyals OD del metanol.

¹⁸⁰ Servis, K.L.; Shue, F. J. *Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7233. (b) Antonin, L.; Hansen, P. *Magn. Reson. Chem.* **1985**, *23*, 973. (c) Brotin, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1171.

A més, també hi ha un petit singlet al centre de l'espectre que correspon al senyal de deuteri en fase isòtropa, que sembla haver-se format a causa de l'addició de dissolvent desnaturalitzant. Aquest singlet es més gran en la mostra on s'ha afegit D₂O, que té un major efecte desnaturalitzant que MeOD. Tots aquests senyals poden interferir amb els senyals de la mostra i s'hauria d'optimitzar les condicions experimentals (concentració de solut, de polímer, temperatura, dissolvent, agent deuterant, etc.) per aquests casos.



Espectre 4-4. Espectre de ²H desacoblat de protó a 61.4 MHz (ns = 1024) de feniletanol racèmic en un cristall líquid PBLG₇₈₂/CH₂CL₂ (x_m = 12 %) a 260 K després d'afegir dos equivalents de D₂O. * senyal de la fase isòtropa. La fid ha estat tractada amb GM (LB=-1 Hz, GB=30%).

4.4.4 Conclusions

L'estudi de l'enantiodiferenciació en medi anisòtrop quirial de diferents alcohols on els hidrògens làbils han estat bescanviats per deuteri, ha confirmat que aquest mètode és vàlid per a la determinació qualitativa i quantitativa de l'excés enantiomèric.

Una primera aproximació ha demostrat que també és possible un bescanvi *in situ* a dins el tub de RMN. Cal, però, optimitzar les condicions experimentals per poder aplicar aquest procediment de forma quantitativa. Un factor clau és l'agent deuterant: les seves senyals no han d'interferir a l'espectre i no han de desnaturalitzar la fase anisòtropa.

Per aplicar aquest mètode a un rang més ampli de compostos, caldria estudiar molècules més complexes i amb altres tipus d'hidrògens làbils, com podrien ser les dicetones amb protons àcids o les oximes.

III RESUM I CONCLUSIONS

5 RESUM I CONCLUSIONS

Els resultats obtinguts en aquesta tesi es poden qualificar com a força satisfactoris perquè, tot i que no s'hagin pogut assolir totes els objectius plantejats, si una part important d'ells. A més a més, en general s'han obtingut molècules estructuralment molt interessants que han permès l'aplicació de metodologies molt diverses per realitzar el seu estudi.

Concretament, en relació al **primer objectiu** plantejat, s'ha demostrat que les pinces moleculars **13** i **16** es poden preparar de forma enantiopura a partir de productes comercials mitjançant una síntesi senzilla.

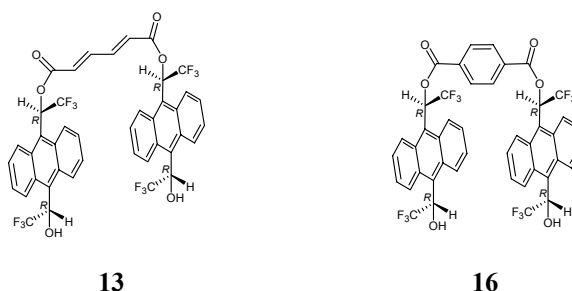


Figura 5-1. Receptors quirals sintetitzats.

Diversos assaigs de solvatació quiral en RMN han demostrat que el compost **13** té una bona capacitat enantiodiferenciadora, superior a altres arilalquilcarbinols. La pinça molecular **13** permet una elevada interacció entre el solut i el CSA, i per tant la formació de dos complexos diastereomèrics de geometries diferents, com s'ha pogut deduir dels estudis estructurals del complexos solut-CSA realitzats. Canvis a l'espectre de protó del CSA **13** permeten deduir que la complexació induïx canvis conformacionals del receptor, per tant sembla que aquest compost tipus pinça molecular tingui capacitat d'adaptació al *guest*. No s'han pogut demostrar diferències importats en les constants de formació dels complexos diastereomèrics, però encara s'ha d'ampliar l'estudi a un nombre més ampli de soluts.

Altres reptes per al futur serien:

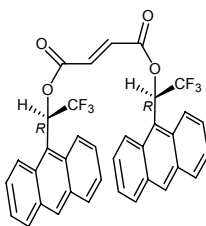
- Assajar l'aplicació del receptor quiral **13** a altres tècniques que permeten l'enantiodiscriminació com serien la HPLC o la GC quiral.
- Assajar la capacitat de solvatació quiral del CSA **16**.
- Sintetitzar noves pinces moleculars incloent grups funcionals a les molècules pont que puguin facilitar l'interacció amb el solut.

En quan al **segon objectiu** proposat, s'ha vist que el dienòfil quiral **35** reacciona amb una sèrie de diens amb una diastereoselectivitat elevada. S'ha realitzat l'estudi estructural del dienòfil i dels adductes obtinguts, i s'ha deduït que la inducció quiral en

presència de EtAlCl_2 com a catalitzador es deu a la formació d'un complex entre el catalitzador i una conformació preferent del dienòfil que afavoreix l'atac per una cara del doble enllaç.

La optimització del procés global ha demostrat que és possible obtenir els cicloadductes dicarboxilics amb una elevada puresa enantiomèrica directament a partir de productes comercials.

Diversos intents de síntesi del dienòfil anàleg amb el doble enllaç en *cis* demostren que l'auxiliar quirals **4** no es pot incorporar fàcilment en la cicloaddició del maleat.



35

Figura 5-2. Dienòfil quirals estudiat.

Finalment, com a **tercer objectiu** de la tesi, s'ha demostrat que és possible obtenir espectres de deuteri diferenciats amb ajuda de cristalls líquids quirals d'una sèrie d'alcohols deuterats mitjançant simple intercanvi en un solvent pròtic deuterat. Aquest intercanvi es pot realitzar al mateix tub de RMN, però cal encara optimitzar les condicions d'aquest procés. Un altre aspecte pendent seria l'ampliació del mètode a altres soluts amb hidrògens làbils.

IV PREPARACIÓ DELS PRODUCTES

6 PREPARACIÓ DELS PRODUCTES

6.1 OBSERVACIONS GENERALS

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (**RMN**) de protó i carboni, així com la resta d'experiments mono i bidimensionals s'han enregistrat en aparells *Bruker Avance 500 MHz*, *Bruker ARX400* i *Bruker Avance 250* al Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Els desplaçaments químics es donen en ppm, utilitzant com a referència interna el propi dissolvent deuterat. Les abreviatures utilitzades per descriure la multiplicitat de les absorcions observades són les següents: s (singlet), d (doblet), dd (doblet de doblets), ddd (doblet de doblat de doblets), t (triplet), dt (doblet de triplets), tt (triplet de triplets), q (quartet), quint (quintuplet), h (sextet) i m (multiplet). Els espectres han estat enregistrats a 298 K, si no s'indica el contrari.

Els espectres de masses (**EM**) MALDI-TOF han estat enregistrats en un espectròmetre *Bruker Ultraflex*. La ionització química s'ha fet amb làser de nitrogen (337 nm). Els espectres de masses exactes (**EMAR**) han estat realitzades pel Servei de Masses de la *Universitat de Santiago de Compostela* i pel Servei de Masses de la *Universitat de Paris Sud*.

Els espectres d'infraroig (**IR**) s'han enregistrat amb un espectrofotòmetre *Tensor 27 Bruker*, amb un mòdul ATR. Les abreviatures utilitzades per descriure la intensitat de les absorcions observades són les següents: i (intensa), m (mitja), f (feble).

Les anàlisis per cromatografia de gasos (**GC**) s'han realitzat en un cromatògraf Hewlett-Packard HP 6890A amb una columna capil·lar "cross-linked" de dimetil silicona 12m x 0.2mm x 0.22 µm.

Les rotacions específiques $[\alpha]_D$ s'han determinat en un polarímetre model J-715 (Jasco) amb un regulador de temperatura, emprant una cubeta de 0.1 dm de longitud.

Els punts de fusió han estat determinats en un bloc Kofler de la marca Reichert i s'han corregit segons una recta de calibrat realitzada amb mostres patró.

Els anàlisis elementals han estat realitzades pel Servei d'Anàlisi Química de la *Universitat Autònoma de Barcelona* amb un analitzador model EA 1108 (Carlo Erba) tipo CHNS.

6.2 PREPARACIÓ DELS PRODUCTES

6.2.1 Síntesi del 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè **68**¹⁸¹



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissol el 9,10-dibromoantracè **67** (1 g, 3.0 mmol) en 25 ml d'èter anhidre. Posteriorment, s'hi afegeix lentament una solució de *n*-butil-liti 1.6 M en hexà (5.8 ml, 9.6 mmol) a 0° C. Apareix un precipitat de color taronja i es deixa reaccionar durant 20 minuts a temperatura ambient. Es comprova la desaparició del producte de partida mitjançant cromatografia de gasos. Aquesta solució s'addiciona lentament sobre un altre baló amb atmosfera de nitrogen que conté 10 ml d'èter anhidre i un excés d'anhídrid trifluoroacètic (TFAA) (6.3 ml, 45.4 mmol) acabat de destil·lar. L'addició es fa mantenint el baló en un bany d'acetona i neu carbònica (-78°C). Es deixa reaccionar durant 2 hores. Passat aquest temps es dona per conclusa la reacció. Per cromatografia de gasos es comprova la formació de la cetona **68**. Es realitzen diversos rentats sobre el cru de reacció utilitzant una solució de saturada de NH₄Cl (2 x 50 ml), seguida d'una solució al 10% de NaOH (2 x 50 ml) i finalment es renta amb aigua (2x50 ml). La fase orgànica s'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla d'hexà i CH₂Cl₂ (8:2). (R_f = 0.9). El sòlid groc, identificat com a **68**, pesa 440 mg (40% de rendiment). Les seves dades físiques i espectroscòpiques són:

Punt de fusió: 160-161°C.

IR (KBr) cm⁻¹ = 3085 (st ar C-H, f), 1750 (st C=O, i), 1152-1216-1279 (st C-F, i), 1215 (st C-O, i).

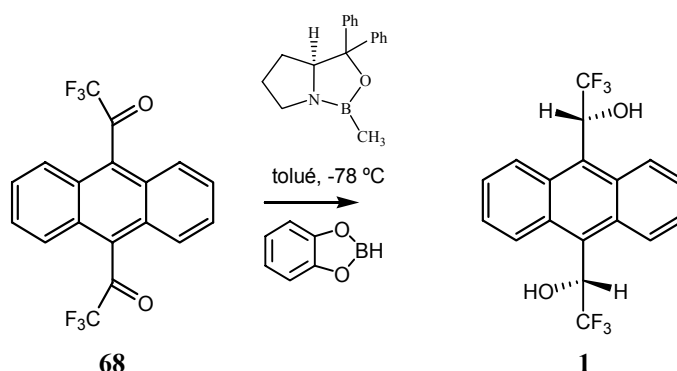
¹⁸¹ (a) Pomares, M.; Sanchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 753. (b) Pomares, Marta *Tesi Doctoral*, UAB **2002**.

EM (70 eV): m/z (%): 370 (M^+ , 31), 301 ($C_{17}H_8F_3O_2^+$, 90), 204 ($C_{14}H_8CO^+$, 100), 176 ($C_{14}H_8^+$, 96), 88 (94).

1H -RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) δ (ppm): 7.79 (H_1, H_4, H_5 i H_8 , dd, $J=6.7$ Hz, $J=3.2$ Hz, 4H), 7.72 (H_2, H_3, H_6 i H_7 , dd, $J=6.7$ Hz, $J=3.2$ Hz, 4H).

^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 201.26 (C=O), 136.0 (C_{9a}), 129.4 (C_1, C_4, C_5 i C_8), 127.9 (C_9 i C_{10}), 124.9 (C_2, C_3, C_6 i C_7).

6.2.2 Síntesi del α,α' -bis(trifluorometil)-1,9-antracendimetanol¹⁸²



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè **68** (1.00 g, 2.70 mmol) i el catalitzador (*S*)-oxazaborolidina 1M en toluè (1.62 ml, 1.62 mmol) en 40 ml de toluè anhidre. Es refreda el sistema amb un bany de neu carbònica i acetona (-78°C) durant 15 minuts. Posteriorment, s'hi addiciona lentament durant 20 minuts una solució de catecolborà 1M en toluè (10.81 ml, 10.81 mmol). Transcorregudes 8 hores, la reacció va concloure quantitativament (96% de rendiment). El cru de reacció s'hidrolitza amb aigua (1 x 40 ml), NaOH al 10 % (5 x 40 ml), HCl 1M (1 x 40 ml) i finalment amb una solució de NaCl saturada (2 x 40 ml). La fase orgànica s'asseca amb sulfat de sodi anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil CH_2Cl_2 /hexà (1:1). S'obtingueren 970 mg dels quals un 94% corresponia a l'enantiòmer (*R,R*)-**1** i el 6% restant al diastereoisòmer *meso* (*RS,SR*)-**1**. (Comprovat per HPLC quiral). Les seves dades físiques i espectroscòpiques són:

Punt de fusió: 172-173°C.

¹⁸² Corey, E.J.; Bakshi, R.K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611.

IR (KBr) cm^{-1} = 3472-3388 (st OH, i), 2924 (st C-H, m), 1265 (st C-F, i), 1173-1124 (st C-O, i).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, 220K, CD_3COCD_3 ,) δ (ppm): *cisoides*: 9.23 ($\text{H}_{8,4}$, s, 2H), 8.57 ($\text{H}_{1,5}$, d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.59 (H_2 , H_3 , H_6 i H_7 , m, 4H), 7.23 (OH, d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.04 ($\text{H}_{11,12}$, q, $J=7.6$ Hz, 2H). *transoides*: 9.25 ($\text{H}_{8,4}$, s, 2H), 8.65 ($\text{H}_{1,5}$, dd, $J=7.0$ Hz, $J=2.9$ Hz, 2H), 7.59 (H_2 , H_3 , H_6 i H_7 , m, 4H), 7.23 (OH, d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.04 ($\text{H}_{11,12}$, q, $J=7.6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CD_3COCD_3 , 220K) δ (ppm): *cisoides*: 131.5 (C_{1a}), 131.2 (C_{8a}), 129.6 ($\text{C}_{8,4}$ i $\text{C}_{9,10}$), 127.7 (CF_3), 127.2 (C_7), 125.2 (C_2), 124.1 ($\text{C}_{1,5}$), 69.5 ($\text{C}_{11,12}$, q, $J=32.1$). *transoides*: 131.8 (C_{1a}), 130.8 (C_{8a}), 129.6 ($\text{C}_{9,10}$), 128.8 (C_8), 127.7 (CF_3) 126.9 (C_2), 125.4 (C_7), 124.8 (C_1), 69.5 (C_{11} , q, $J=32.1$).

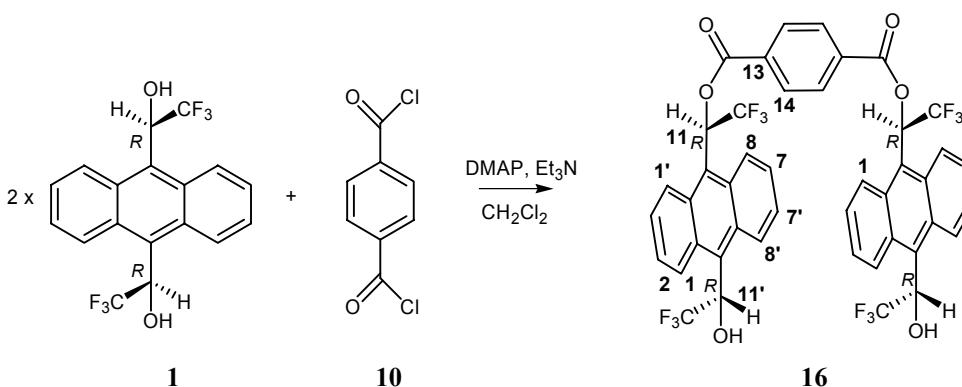
Anàlisi elemental: Calculat per $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2$: %C: 57.76, %H: 3.23,

Experimental: %C: 57.77, %H: 3.17

Poder rotatori: (-)-(*R,R*)-**11** $[\alpha]^{20} = -27$ (c 2.00, Etanol).

(+)-(*S,S*)-**11** $[\alpha]^{20} = +28$ (c 2.00, Etanol).

6.2.3 Síntesi del tereftalat de di{(*R,R*)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil} **16**¹⁸³



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica es dissolen (*R,R*)- α,α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanol **1** (374 mg, 1 mmol), DMAP(12 mg, 0.1 mmol) i trietilamina (0.5 ml, 3.5 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidre. Sobre la solució resultant s'addiciona amb una xeringa de vidre una solució de clorur de tereftil **10** (102 mg, 0.5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (30 ml). Aquesta

¹⁸³ La numeració que s'indica a la molècula i que s'utilitza per l'assignació dels espectres s'ha fet en base dels elements de simetria de la molècula i la numeració de l'alcohol de partida, i no correspon a la numeració del nom sistemàtic. El mateix succeeix amb altres molècules similars d'aquesta tesi.

addició es realitza amb ajuda d'un perfusor de precisió i a una velocitat d'0.1ml/min. Els controls per cromatografia en capa fina i per RMN demostren que la reacció ja no evoluciona més a partir de les 8 hores de finalitzar l'addició. El cru de reacció s'hidrolitza amb HCl 1M (2 x 80 ml), NaHCO₃ al 10 % (2 x 80 ml) i finalment amb una solució de NaCl saturada (2 x 80 ml). La fase orgànica s'asseca amb NaSO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil CH₂Cl₂/hexà (3:2). S'obtenen 176 mg del producte **16** (40 % de rendiment). Les seves dades físiques i espectroscòpiques són:

R_f = 0.15 (CH₂Cl₂).

Punt de fusió: 202-210 °C.

IR (ATR) cm⁻¹: 3250 (OH, f), 1738 (C=O, m), 1258 (C-F, i), 1178 (i), 1128 (i), 1087 (i), 1026 (i), 867 (f), 763 (m), 723 (m), 644 (f).

EM m/z (%): 878 (M, 44), 522 (16), 423 (816), 399 (16), 356 (100).

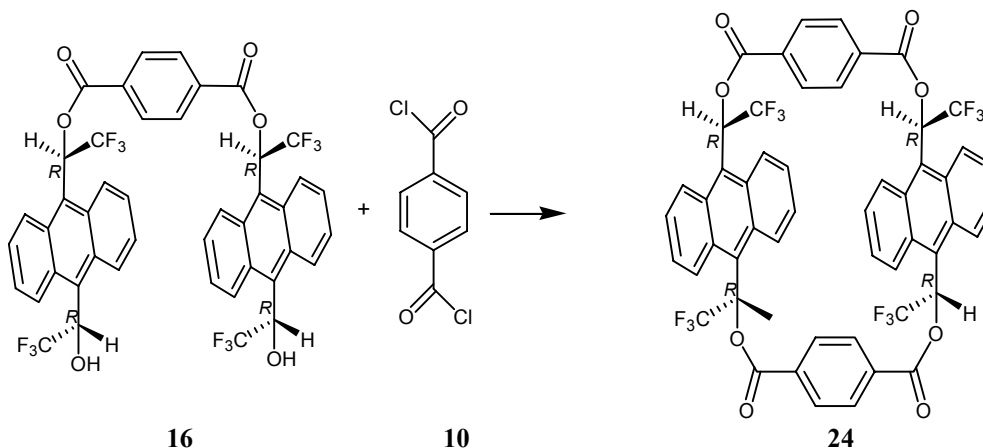
¹H-RMN (Espectre 2-5) (CD₃OCD₃, 250 K, 500 MHz) δ (ppm): 9.34 (d, J_{8'c,7c} = 9.28 Hz, 1H, H_{8'c}), 9.29 (d, J_{8't,7t} = 9.28 Hz, 1H, H_{8't}), 9.05 (d, J_{8c,7c} = 9.01 Hz, 1H, H_{8c}), 9.04 (d, J_{8t,7t} = 8.84 Hz, 1H, H_{8t}), 8.89 (d, J_{1t,2t} = 9.1 Hz, 1H, H_{1t}), 8.80 (d, J_{1c,2c} = 9.2 Hz, 1H, H_{1c}), 8.65 (d, J_{1't,2't} = 9.1 Hz, 1H, H_{1't}), 8.55 (d, J_{1'c,2'c} = 9.2 Hz, 1H, H_{1'c}), 8.41 (s, 4H, H₁₄), 8.34 (q, J_{11t,F} = 8.1 Hz, 1H, H_{11t}), 8.29 (q, J_{11c,F} = 8.1 Hz, 1H, H_{11c}), 7.87 (dd, J_{2t,2't} = 9.1 Hz, J_{2t,1t} = 9.1 Hz, 1H, H_{2,t}), 7.84 (dd, J_{2c,7'c} = 9.2 Hz, J_{2c,1c} = 9.2 Hz, 1H, H_{2c}), 7.78 (dd, J_{2't,2't} = 9.1 Hz, J_{2't,1't} = 9.1 Hz, 1H, H_{2't}), 7.73 (dd, J_{7c,2'c} = 9.1 Hz, J_{7c,8c} = 9.0 Hz, 1H, H_{7c}), 7.71 (dd, J_{7t,7t} = 9.2 Hz, J_{7t,8t} = 8.8 Hz, 1H, H_{7t}), 7.7 (dd, J_{7'c,2c} = 9.2 Hz, J_{7'c,8'c} = 9.3 Hz, 1H, H_{7'c}), 7.68 (dd, J_{2'c,7c} = 9.1 Hz, J_{2'c,1'c} = 9.2 Hz, 1H, H_{2'c}), 7.58 (dd, J_{7't,7t} = 9.2 Hz, J_{7't,8't} = 9.3 Hz, 1H, H_{7't}), 7.11 (m, 2H, H_{OH}), 7.04 (qt, J_{11't,F} = J_{11't,OH} = 8.6 Hz, 1H, H_{11't}), 6.68 (q, J_{11'c,F} = 8.3 Hz, 1H, H_{11'c}).

¹³C-RMN (Espectre 10-8)(CD₃OCD₃, 250 K, 125 MHz) δ (ppm): 163.09 (C_{12c}), 162.97 (C_{12t}), 132.74 (C_{13c}), 132.72 (C_{13t}), 131.78, 131.10, 131.01, 130.81 (C_{1'ac}, C_{8'ac}, C_{1'at} i C_{8'at}), 130.66, 130.53, 130.33, 129.67 (C_{10c}, C_{10'c}, C_{10t} i C_{10't}), 129.22, 129.12, 129.08, 128.99 (CF_{3c}, CF_{3'c}, CF_{3t} i CF_{3't}), 130.20 (C₁₄), 128.86 (C_{8c}), 128.68 (C_{8t}), 127.25 (C_{2c}), 126.98 (C_{2t}), 126.43 (C_{7c}), 126.37 (C_{7t}), 126.23 (C_{8c}), 126.08 (C_{8t}), 125.67 (C_{2'}), 124.74 (C_{7c}), 124.53 (C_{7t}), 124.15 (C_{1't}), 124.12, 123.94, 123.29, 123.16 (C_{1ac}, C_{8ac}, C_{1at} i C_{8at}), 123.91 (C_{1'c}), 123.70 (C_{1t}), 122.87 (C_{1c}), 70.37 (C_{11c} i C_{11t}), 68.83 (C_{11'c}), 68.61 (C_{11't}).

Poder rotatori (+)-(R,R,R,R)-16: [α]²⁰ = +160 (c 1, cloroform).

6.2.4 Intent d'obtenció del macrocicle (2*R*,8*R*,10*R*,16*R*-2,8,10,16)-tetratetrafluorometil-3,7,11,15-tetraoxa-4,6,12,14-tetraoxo-1(9,10)-9(9,10)-diantracena-5(1,4)-13(1,4)-dibenzenaciclohexadecafà **24¹⁸⁴.**

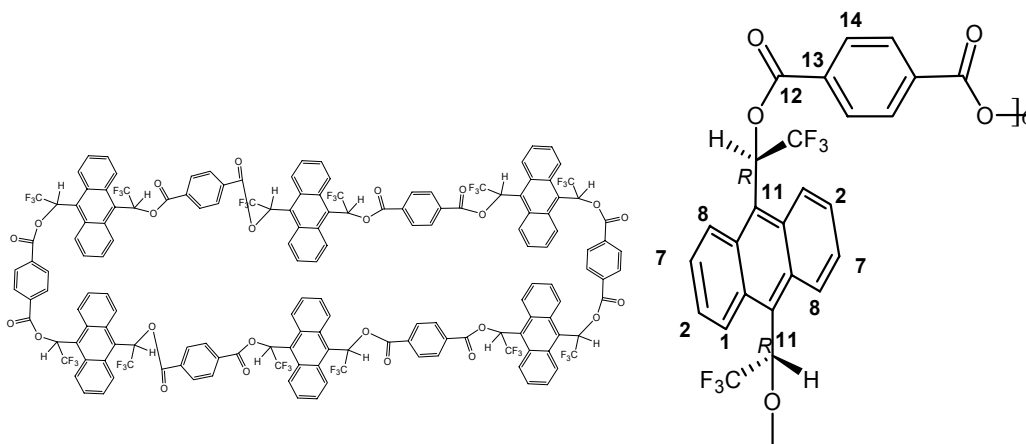
• **1. Amb DMAP:**



En un matràs de fons rodó de 500 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica s'introdueixen 250 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Sobre el líquid s'addiciona amb dues xeringues de vidre alhora una solució de dièster **16** (130 mg, 0.15), DMAP (5 mg, 0.04 mmol) i trietilamina (0.5 ml, 3.5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (30 ml) i una solució de clorur de tereftalat **10** (30 mg, 0.15 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (30 ml). Aquesta addició es realitza amb ajuda d'un perfusor de precisió i a una velocitat d'0.1ml/min. Els controls per capa prima i per RMN demostren que la reacció ja no evoluciona més a partir de les 12 hores de finalitzar l'addició. El cru de reacció es tracta amb HCl 1M (2 x 250 ml), NaHCO₃ al 10 % (2 x 250 ml) i finalment amb una solució de NaCl saturada (2 x 250 ml). La fase orgànica s'asseca amb NaSO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil una mescla de CH₂Cl₂/hexà (1:3). S'obté el macrocicle **25**¹⁸⁵ amb un 15% de rendiment. Les seves dades físiques i espectroscòpiques són:

¹⁸⁴ Nom segons la IUPAC utilitzant la nomenclatura fa.

¹⁸⁵ El seu nom sistemàtic és: (2*R*,8*R*,10*R*,16*R*,18*R*,24*R*,26*R*,32*R*,34*R*,40*R*,42*R*,48*R*)-2,8,10,16,18,24,26,32,34,40,42,48-dodecatetrafluorometil-3,7,11,15,19,23,27,31,35,39,43,47-dodecaoxa-4,6,12,14,20,22,28,30,36,38,44,46,52,54,60,62-dodecaoxo-1(9,10)-9(9,10)-17(9,10),25(9,10)-33(9,10),41(9,10)-49(9,10)-57(9,10)-octaantracena-5(1,4)-13(1,4)-21(1,4)-29(1,4)-37(1,4)-45(1,4)-53(1,4)-61(1,4)-octabenzenaciclooctatetracontafa.



25

$R_f = 0.91$ (CH_2Cl_2).

Punt de fusió: 220-225 °C.

IR (ATR) cm^{-1} : 3054 (OH, f), 2360 (C=H, m), 1740 (C=O, m), 1264 (C-F, i), 1234 (m), 1185 (m), 1134 (m), 1091 (m), 1016 (m), 895 (m), 736 (i), 705 (m), 1087 (i), 1026 (i), 867 (f), 763 (m), 723 (m), 644 (f).

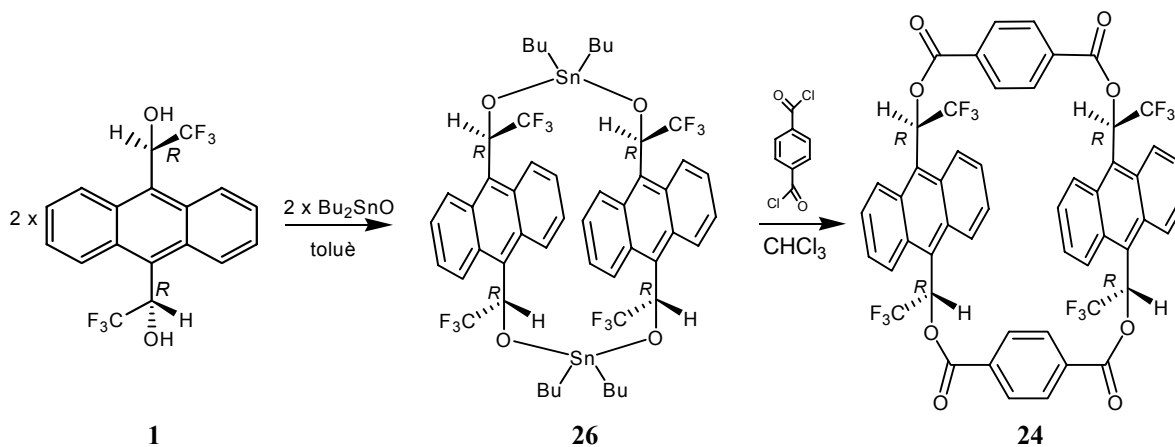
EM m/z (Maldi-toff, %): 3024.9 (M, 100), 2520 (60), 2012 (60).

$^1\text{H-RMN}$ (Espectre 2-13)(CD_3OCD_3 , 500 MHz) δ (ppm): 9.09 (m, 6H, H_{8t}), 9.03 (m, 6H, H_{8c}), 8.91 (m, 6H, H_{1t}), 8.82 (m, 6H, H_{1c}), 8.36 (m, 12H, H_{11}), 8.35 (s, 24 H, H_{14}), 7.84 (m, 12H, H_{2t} i H_{2c}), 7.73 (m, 12H, H_{7t} i H_{7c}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (Espectre 10-19)(CD_3OCD_3 , 125 MHz) δ (ppm): 164.0 (C_{12}), 133.7 (C_{13}), 132.4, 131.9, 131.2, 130.8 (C_{1ac} , C_{8at} , C_{1at} i C_{8ac}), 131.2 (C_{14}), 129.6 (CF_3), 128.5 (C_{7c} i C_{7t}), 127.5 (C_{8c} i C_{8t}), 126.8, 126.5 (C_{2c} i C_{2t}), 124.8, 124.5 (C_{1c} i C_{1t}), 124.0 (C_9), 71.0 (C_{11c} i C_{11t}).

Poder rotatori (+)-25: $[\alpha]^{20} = +44$ (c 10, Cloroform).

• **2. Amb $\text{Bu}_2\text{SnO}^{186}$.**

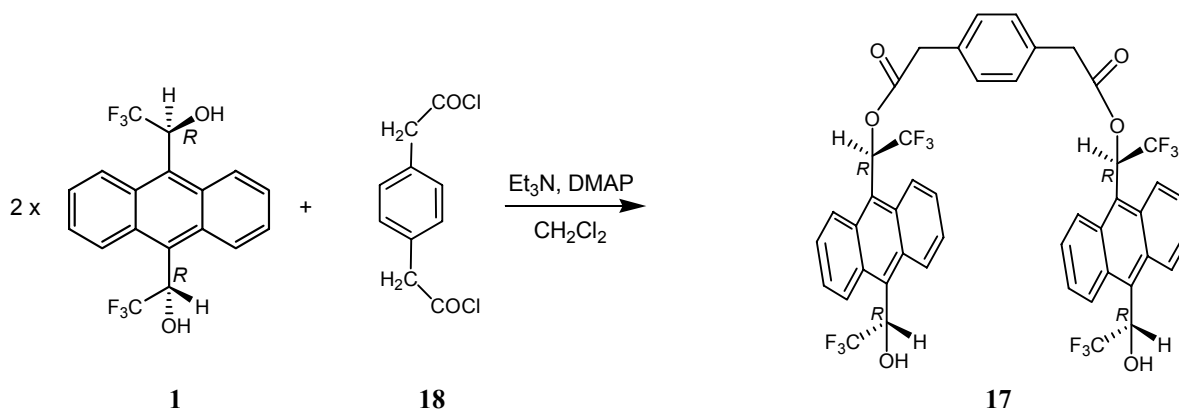


¹⁸⁶ Roelens, S.; Torriti, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12443.

En un baló de dues boques de 100 ml de capacitat proveït d'un aparell *Dean Stark* amb reflux, d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen ABTE **1** (280 mg, 0.75 mmol) i Bu_2SnO (186 mg, 0.75 mmol) en toluè anhidre (40 ml). La reacció es deixa a reflux durant 12 hores. A continuació es deixa refredar i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

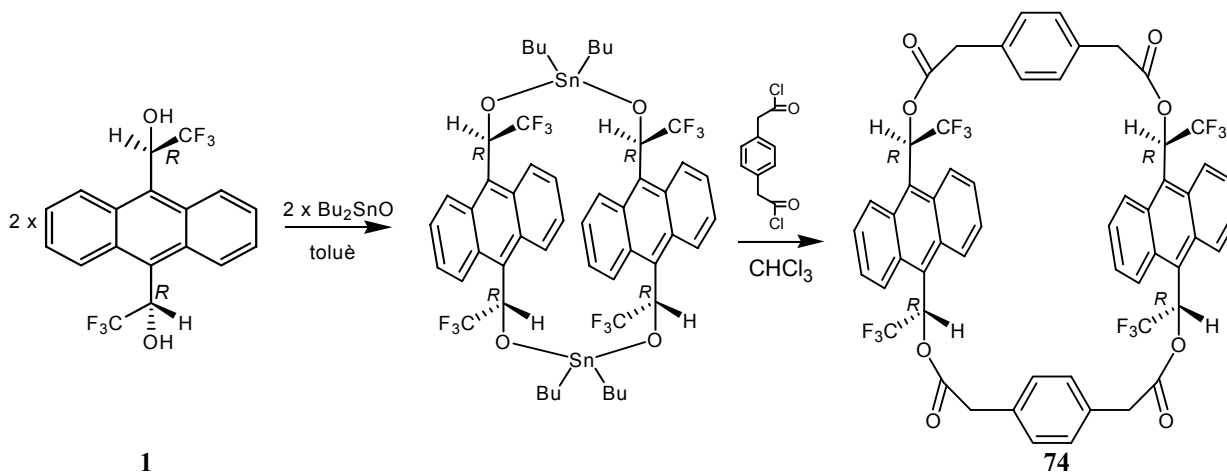
El cru obtingut es dissol en CHCl_3 anhidre (60 ml) i sobre la solució resultant s'addiciona amb una perfusor de precisió a 0.3 ml/min una solució de diclorur de tereftalat **10** (152 mg, 0.75 mmol). La mescla es deixa a reflux durant una hora, i després de deixar-la refredar, es filtra. El cru obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice com fase estacionària i una mescla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcEt}$ 30:1 com a fase mòbil, però cap de les fraccions obtingudes correspon al macrocicle **24** desitjat.

6.2.5 Intent de síntesi del 1,4-benzendiacetat de di{(R,R)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil} **17**



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica es dissolen (*R,R*)- α,α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanol **1** (300 mg, 0.80 mmol), DMAP (19 mg, 0.15 mmol) i trietilamina (0.75 ml, 4.64 mmol) en 180 ml de CH_2Cl_2 anhidre. Sobre la solució resultant s'addiciona amb una xeringa de vidre una solució de clorur d'1,4-benzendiacetat **18** (90 mg, 0.39 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidre. Aquesta addició es realitza amb ajuda d'un perfusor de precisió i a una velocitat d'0.1ml/min. Els controls per capa fina i per RMN demostren que la reacció ja no evoluciona més a partir de les 5 hores de finalitzar l'addició, sense que es pugui detectar la presència del producte desitjat.

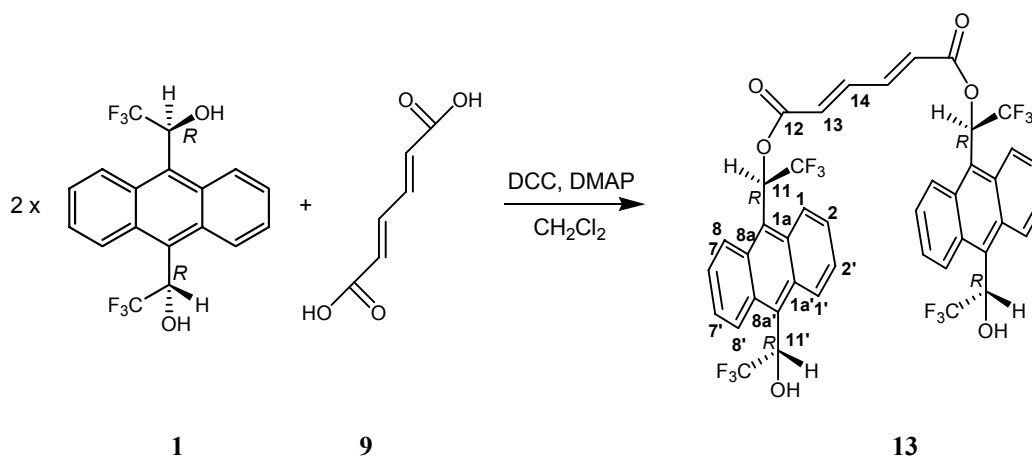
6.2.6 Intent de síntesi del macrocicle 2R,10R,12R,20R-2,10,12,20-tetratetrafluorometil-3,9,13,19-tetraoxa-4,8,14,18-tetraoxo-1(9,10)-11(9,10)-diantracena-6(1,4)-16(1,4)dibenzenacicloicosacafà



En un baló de dues boques de 100 ml de capacitat proveït d'un aparell *Dean Stark* amb reflux, d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen ABTE **1** (280 mg, 0.75 mmol) i Bu₂SnO (186 mg, 0.75 mmol) en 40 ml de toluè anhidre. La reacció es deixa a reflux durant 12 hores. A continuació es deixa refredar i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

El cru obtingut es dissol en 60 ml de CHCl₃ anhidre i sobre la solució resultant s'addiciona amb un perfusor de precisió a 0.3 ml/min una solució de clorur de d'1,4-benzodiacetat **18** (174 mg, 0.75 mmol). La mescla es deixa a reflux durant una hora, i després de deixar-la refredar, es filtra. El cru obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice i una mescla de CH₂Cl₂/AcEt 30:1 com a fase mòbil. Cap de les fraccions obtingudes correspon al macrocicle **74** desitjat.

6.2.7 Síntesi del muconat de di{(R,R)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil} **13**¹⁸⁷



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica s'introdueixen CH_2Cl_2 anhidre (150 ml), (R,R)- α,α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanol **1** (1.000 g, 2.6 mmol), DCC (1.070 g, 5.2 mmol) i DMAP (96 mg, 0.79 mmol). Sobre la solució resultant s'addiciona àcid mucònic **9** (185 mg, 1.3 mmol). 2-3 hores més tard s'addiciona més àcid muconic (92 mg, 0.65 mmol). Els controls per capa prima i per RMN demostren que la reacció ja no evoluciona més a partir de les 6 hores de finalitzar l'addició. El cru de reacció es filtra per eliminar la dicitclohexilurea formada i es tracta amb HCl 1M (1 x 100 ml), NaHCO_3 al 10 % (1 x 100 ml) i amb una solució de NaCl saturada (1 x 100 ml). La fase orgànica s'asseca amb NaSO_4 anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La purificació té lloc per cromatografia en columna a través de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/èter (2:1), seguidament per una segona cromatografia amb fase mòbil acetat d'etil/hexà (10:1). S'obté el producte **13** amb un 30 % de rendiment. Les seves dades físiques i espectroscòpiques són:

$R_f = 0.14$ (CH_2Cl_2).

Punt de fusió: 159-160°C.

IR (ATR) cm^{-1} : 3053-2987 (OH, f), 2358-2305 (C=H, f), 1737 (C=O, i), 1421 (m), 1366 (m), 1263 (C-F, i), 1230 (m), 1183 (m), 1131 (m), 1075 (m), 895 (f), 731 (i), 702 (i), 631 (f).

EM m/z (Maldi-toff, %): 854.0 (M, 100), 855 (MH, 45), 856.0 (10).

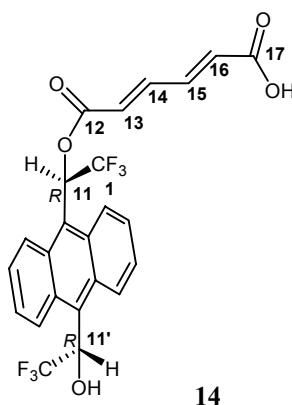
EMAR m/z (ESI, negatiu): 853.1474 (M^- , $\delta = -2.08$ ppm).

¹⁸⁷ Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4475.

¹H-RMN (Espectre 2-2)(CD₃OCD₃, 250 K, 500 MHz) δ (ppm): 9.29 (d, $J_{8'c,7c} = 9$ Hz, 1H, H_{8'c}), 9.26, $J_{8't,7't} = 9$ Hz, 1H, H_{8't}), 8.91 (d, $J_{8c,7c} = 9$ Hz, 1H, H_{8c}), 8.89 (d, $J_{8t,7t} = 8$ Hz, 1H, H_{8t}), 8.81 (d, $J_{1t,2t} = 9$ Hz, 1H, H_{1t}), 8.72 (d, $J_{1c,2c} = 9$ Hz, 1H, H_{1c}), 8.62 (d, $J_{1't,2't} = 9$ Hz, 1H, H_{1't}), 8.54 (d, $J_{1'c,2'c} = 9$ Hz, 1H, H_{1'c}), 8.12 (q, $J_{11t,F} = 8$ Hz, 1H, H_{11t}), 8.07 (q, $J_{11c,F} = 8$ Hz, 1H, H_{11c}), 7.79 (dd, $J_{2t,2't} = 9$ Hz, $J_{2t,1t} = 9$ Hz, 1H, H_{2,t}), 7.84 (dd, $J_{2c,7c} = 9$ Hz, $J_{2c,1c} = 9$ Hz, 1H, H_{2c}), 7.78 (dd, $J_{2't,2't} = 9$ Hz, $J_{2't,1't} = 9$ Hz, 1H, H_{2't}), 7.76 (dd, $J_{7c,2'c} = 9$ Hz, $J_{7c,8c} = 9$ Hz, 1H, H_{7c}), 7.69 (dd, $J_{7t,7't} = 9$ Hz, $J_{7t,8t} = 8$ Hz, 1H, H_{7t}), 7.66 (m, 3H, H_{7c} i H₁₃), 7.65 (dd, $J_{2'c,7c} = 9$ Hz, $J_{2'c,1'c} = 9$ Hz, 1H, H_{2'c}), 7.58 (dd, $J_{7't,7't} = 9$ Hz, $J_{7't,8't} = 9$ Hz, 1H, H_{7't}), 7.58 (dd, $J_{7'c,2'c} = 9$ Hz, $J_{7'c,8'c} = 9$ Hz, 1H, H_{7'c}), 7.01 (m, 2H, H_{OH}), 6.98 (m, 2H, H_{11't} i H_{11'c}), 6.75 (m, 2H, H₁₄).

¹³C-RMN (Espectre 10-2)(CD₃OCD₃, 250 K, 125 MHz) δ (ppm): 163.7 (C₁₂), 143.9 (C₁₃), 132.3 (C_{8'ac}), 131.7, 131.5, 131.4, 131.3, 131.1, 130.9 (C_{8'at}, C_{8'ac}, C_{8'at}, C_{1'at}, C_{1'ac} i C_{1'at}), 130.3 (C_{1'ac}), 129.0 (CF₃), 130.3 (C_{8'c}), 129.5 (C_{8't}), 128.2 (C₁₄), 128.3 (C_{1t}), 127.8 (C_{7c}), 127.4 (C_{2't}), 127.4 (C_{1't}), 127.3 (C_{8c}), 126.8 (C_{1'c}), 126.7 (C_{8t}), 125.6 (C_{1c}), 124.5 (C_{7t}), 124.8 (C_{1t}), 124.6 (C_{1'c}), 123.8 (C_{1c}).

Poder rotatori (+)-(R,R,R,R)-13: $[\alpha]^{20} = +177$ ($c=5$, cloroform).



14

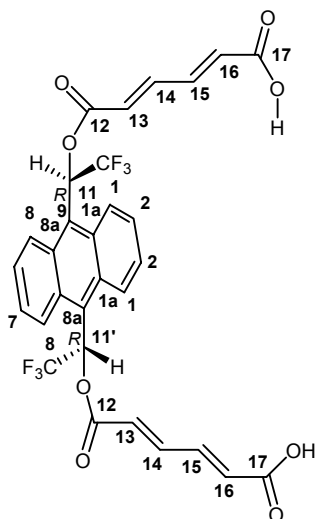
Com a subproducte (20 % de rendiment) s'ha identificat el muconat de (*R,R*)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil **14**, amb les següents propietats físiques i espectroscòpiques:

Punt de fusió: 177-178 °C

IR (ATR) cm⁻¹: 3054-2935-2857 (OH, f), 2360 (C=H, f), 1736 (C=O_{èster}, i), 1708 (C=O_{àcid}, m), 1649 (m), 1610 (m), 1526 (m), 1452 (m), 1422 (m), 1364 (m), 1265 (C-F, i), 1229 (i), 1182 (m), 1133 (m), 1073 (m), 999 (m), 894 (f), 865 (f), 736 (i), 704 (m), 631 (i).

¹H-RMN (Espectre 10-11)(CD₃OCD₃, 250 K, 500 MHz) δ (ppm): 9.31 (d, $J_{8'c,7'c} = 9.28$ Hz, 1H, H_{8'c}), 9.29 (d, $J_{8't,7't} = 9.28$ Hz, 1H, H_{8't}), 8.96 (d, $J_{8c,7c} = 9.01$ Hz, 1H, H_{8c}), 8.95 (d, $J_{8t,7t} = 8.84$ Hz, 1H, H_{8t}), 8.79 (d, $J_{1t,2t} = 9.1$ Hz, 1H, H_{1t}), 8.70 (d, $J_{1c,2c} = 9.19$ Hz, 1H, H_{1c}), 8.61 (d, $J_{1't,2't} = 9.1$ Hz, 1H, H_{1't}), 8.55 (d, $J_{1'c,2'c} = 9.2$ Hz, 1H, H_{1'c}), 8.13 (q, $J_{11t,F} = 8.14$ Hz, 1H, H_{11t}), 8.09 (q, $J_{11c,F} = 8.14$ Hz, 1H, H_{11c}), 7.79 (dd, $J_{2t,2't} = 9.1$ Hz, $J_{2t,1t} = 9.1$ Hz, 1H, H_{2,t}), 7.84 (dd, $J_{2c,7'c} = 9.18$ Hz, $J_{2c,1c} = 9.19$ Hz, 1H, H_{2c}), 7.78 (dd, $J_{2t,2't} = 9.1$ Hz, $J_{2't,1't} = 9.1$ Hz, 1H, H_{2't}), 7.76 (dd, $J_{7c,2'c} = 9.1$ Hz, $J_{7c,8c} = 9.01$ Hz, 1H, H_{7c}), 7.69 (dd, $J_{7t,7't} = 9.20$ Hz, $J_{7t,8t} = 8.84$ Hz, 1H, H_{7t}), 7.66 (m, 2H, H_{7c} i H₁₅), 7.65 (dd, $J_{2'c,7c} = 9.1$ Hz, $J_{2'c,1'c} = 9.19$ Hz, 1H, H_{2'c}), 7.58 (dd, $J_{7't,7't} = 9.20$ Hz, $J_{7't,8't} = 9.28$ Hz, 1H, H_{7't}), 7.32 (m, 1H, H₁₄), 6.98 (m, 2H, H_{11't} i H_{11'c}), 6.77 (m, 2H, H₁₃), 6.57 (m, 2H, H₁₆).

¹³C-RMN (CD₃OCD₃, 250 K, 125 MHz) δ (ppm): 164.5 (C_{12c}), 164.2 (C_{12t}), 162.9 (C_{17c} i C_{17t}), 145.3 (C_{15c} i C_{15t}), 138.3 (C_{14c} i C_{14t}), 132.6 (C_{13c} i C_{13t}), 132.3, 131.7, 130.9, 130.4 (C_{1'ac}, C_{8'ac}, C_{1'at} i C_{8'at}), 131.5, 131.4, 131.3, 131.2, (C_{10c}, C_{10'c}, C_{10t} i C_{10't}), 128.3, 128.2, 128.0, 127.7, (CF₃c, CF₃'c, CF₃t i CF₃'t), 129.7 (C_{8'c}), 129.5 (C_{8't}), 128.2 (C_{7c}), 128.0 (C_{7'c}), 127.8 (C_{8c}), 127.6 (C_{7t}), 127.3 (C_{7't}), 127.3 (C_{2't}), 126.8 (C_{8t}), 126.7 (C_{2'c}), 125.6 (C_{1't}), 125.4 (C_{1'c}), 125.4, 125.2, 124.8, 124.7 (C_{1ac}, C_{8ac}, C_{1at} i C_{8at}), 125.2 (C_{16c} i C_{16t}), 125.0 (C_{2c}), 124.6 (C_{2t}), 123.8 (C_{1c}), 69.6 (C_{11c} i C_{11t}), 69.5 (C_{11'c} i C_{11't}).



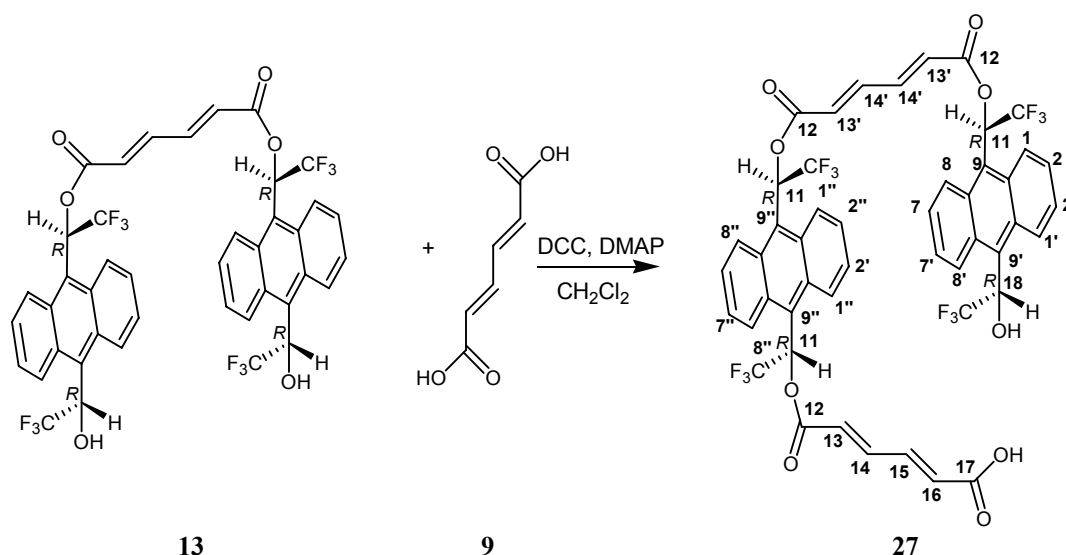
Com a subproducte minoritari s'ha identificat el muconat de (*R,R*)-1-[10-(1-(5-hidroxicarbonil-*E,E*-2,4-pentanoiloxi)-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil **15** amb les següents propietats físiques i espectroscòpiques:

IR (ATR) cm⁻¹: 3321 (OH, f), 2926-2850 (i), 2359 (C=H, f), 1736 (C=O_{èster}, i), 1708 (C=O_{àcid}, m), 1649 (m), 1568 (m), 1537 (m), 1448 (m), 1365 (m), 1345 (m), 1309 (m),

1241 (C-F, i), 1229 (i), 1182 (m), 1128 (m), 1087 (m), 968 (m), 891 (m), 760 (m), 640 (i).

¹H-RMN (Espectre 10-12) (CD₃OCD₃, 250 K, 500 MHz) δ (ppm): 8.93 i 8.81 (2 x d, J_{8,7} = 9.0 Hz, 2H, H_{8c} i H_{8t}), 8.70 i 8.66 (2 x d, J_{1,2} = 9.0 Hz, 1H, H_{1c} i H_{1t}), 8.05 (q, J_{11,F} = 8.1 Hz, 4H, H₁₁), 7.87 7.81 i 7.76 (3 x dd, J_{2,1} = 9.0 Hz, J_{7,8} = 9.0 Hz, 4H, H_{2c}, H_{7c}, H_{2t} i H_{7t}), 7.70 (dd, J_{15,14} = 12.0 Hz, J_{15,16} = 15.0 Hz, 1H, H₁₅), 7.30 (dd, J_{14,15} = 12.0 Hz, J_{14,13} = 15.0 Hz, 1H, H₁₄), 6.78 (d, J_{13,14} = 15.0 Hz, 1H, H₁₃), 6.58 (d, J_{16,15} = 15.0 Hz, 1H, H₁₆).

6.2.8 Síntesi del muconat de (*R,R*)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil i (*R,R*)-1-[10-(1-(5-hidroxicarbonil-*E,E*-2,4-pentanoiloxi)-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil 27¹⁸⁸



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica s'introdueixen CH₂Cl₂ anhidre (150 ml), dièster **13** (400 mg, 0.47 mmol), DCC (97 mg, 0.47 mmol) i DMAP (5 mg, 0,041 mmol). Sobre la solució resultant s'addiciona amb una xeringa de vidre una solució d'àcid mucònic **9** (67 mg, 0.47 mmol) en 25 ml CH₂Cl₂ anhidre. Aquesta addició es realitza amb ajuda d'un perfusor de precisió i a una velocitat d'0,1ml/min. Els controls per capa prima i per RMN demostren que la reacció ja no evoluciona més a partir de les 2 hores de finalitzar l'addició. El cru de reacció es tracta amb HCl 1M (2 x 100 ml), NaHCO₃ al 10 % (2 x 100 ml) i finalment amb una solució de NaCl saturada (2 x 100 ml). La fase orgànica s'asseca amb NaSO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La purificació

¹⁸⁸ Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4475.

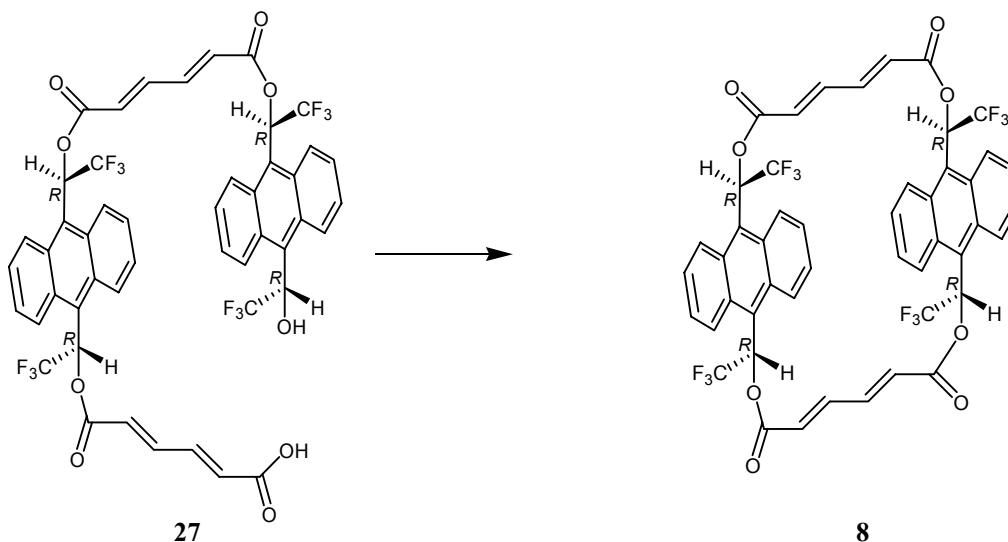
té lloc per cromatografia en columna a través de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil una mescla de hexà/èter (1:1), seguidament per una segona cromatografia amb fase mòbil acetat d'etil/hexà (10:1). S'obté el producte **27** amb un 50 % de rendiment. Les seves dades físiques i espectroscòpiques són:

IR (ATR) cm^{-1} : 3054-2987 (OH, f), 2359-2341 (C=H, f), 1737 (C=O_{èster}, i), 1421 (m), 1366 (m), 1264 (C-F, i), 1229 (m), 1216 (m), 1133 (m), 1060 (m), 895 (f), 733 (i), 704 (i), 668 (m), 629 (i).

¹H-RMN (Espectre 2-14)(CD_3OCD_3 , 250 K, 500 MHz) δ (ppm): 9.29 (d, $J_{8'c,7c} = 9$ Hz, 1H, H_{8'c}), 9.27, $J_{8't,7t} = 9$ Hz, 1H, H_{8't}), 8.98 (d, $J_{8c,7c} = 9$ Hz, 1H, H_{8c}), 8.96, 8.95 (m, 5H, H_{8t}, H_{8''}), 8.80 (m, 4H, H_{1''}), 8.77 (d, $J_{1t,2t} = 9$ Hz, 1H, H_{1t}), 8.69 (d, $J_{1c,2c} = 9$ Hz, 1H, H_{1c}), 8.60 (d, $J_{1't,2't} = 9$ Hz, 1H, H_{1't}), 8.53 (d, $J_{1'c,2'c} = 9$ Hz, 1H, H_{1'c}), 8.09 (m, 3H, H_{11t}), 7.85 (m, 4H, H_{2''}), 7.77 (m, 5H, H_{2t}, H_{2't}, H_{7t}, H_{7c}, H_{2c}), 7.66 (m, 5H, H_{7c}, H_{7t}, H_{2'c}, H_{13'}, H₁₅), 7.57 (m, 1H, H_{7t}), 7.29 (dd, $J_{14,13} = 15$ Hz, $J_{14,15} = 15$ Hz, 1H, H₁₄), 7.0 (m, 1H, H_{11'}), 6.81 (m, 2H, H_{OH}), 6.70 (m, 2H, H_{14'}, H₁₃), 6.54 (d, $J_{16,15} = 15$ Hz, 1H, H₁₆).

¹³C-RMN (CD_3OCD_3 , 250 K, 125 MHz) δ (ppm): 164.1 (C₁₇), 163.7 (C₁₂), 145.5 (C₁₅), 144.0 (C_{13'}), 138.2 (C₁₄), 132.8 (C₁₃), 132.1, 131.7, 131.1, 131.0, 130.43, 130.4, 128.7, 128.2, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, 127.2, 127.1, 126.9, 126.5, 126.4, 126.3, 126.2, 126.0, 125.0, 124.0, 124.6, 123.8, 70.1 (C₁₁).

6.2.9 Intents d'obtenció del (2*R*,11*R*,13*R*,21*R*-2,11,13,21)-tetratrifluorometil-3,10,14,21-tetraoxa-4,9,15,20-tetraoxo-5,7,16,18-tetraè-1(9,10)-9(9,10)-diantracenciclooctadecafà **27**



- **1. Amb DCC**

a)¹⁸⁹ En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica s'introdueixen CH₂Cl₂ anhidre (150 ml), DCC (8 mg, 0.04 mmol) i DMAP (5 mg, 0.04 mmol). Sobre la solució resultant s'addiciona una solució d'hidroxiàcid **27** (40 mg, 0.04 mmol) en 25 ml CH₂Cl₂ anhidre. Aquesta addició es realitza amb ajuda d'un perfusor de precisió i a una velocitat d'0.1ml/min. Després de l'addició es realitzen regularment controls per cromatografia en capa fina i per RMN, en un període de fins a 14 dies, però en cap moment s'observa l'aparició del producte desitjat.

b)¹⁹⁰ Una solució d'hidroxiàcid **27** (208 mg, 0.213 mmol) en THF anhidre s'addiciona amb una perfusor de precisió sota atmosfera de nitrogen a una solució en reflux de DCC (86 mg, 0.4 mmol), DMAP (76 mg, 0.63 mmol) i hidrocloreur de DMAP (66 mg, 0.4 mmol) en cloroform anhidre durant un període de 16 hores. Transcorregut aquest temps, la solució es refreda a T_{amb}, i es renta amb HCl diluït, amb una solució aquosa de NaHCO₃ i solució saturada de NaCl, s'asseca amb MgSO₄ i el dissolvent s'evapora sota pressió reduïda. El cru es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice amb una mescla CH₂Cl₂/hexà 1:1 com a eluent, però cap de les fraccions obtingudes correspon al producte desitjat.

- **2. Amb clorur de triclorobenzoil**

a)¹⁹¹ S'addiciona clorur de 2,4,6-triclorobenzoil (35 mg, 0.14 mmol) sota agitació magnètica i atmosfera de nitrogen a una solució d'hidroxiàcid **27** (129 mg, 0.13 mmol) i DMAP (60 mg, 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) amb tamisos moleculars activats (4Å, pols, 1.5 g) i es deixa la reacció 12 hores. La mescla es filtra, i el filtrat es renta amb HCl diluït, amb una solució aquosa de NaHCO₃ i amb una solució saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ i el dissolvent s'evapora sota pressió reduïda. El cru es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice amb una mescla CH₂Cl₂/hexà 3:1 com a eluent, però cap de les fraccions obtingudes correspon al producte desitjat.

¹⁸⁹ (a) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4475. (b) Evans, D. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7001.

¹⁹⁰ Boden., E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, 59, 2394.

¹⁹¹ (a) Fleming, I.; Gosh, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2733. (b) Critcher, D. J.; Connolly, S.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6638.

b)¹⁹² S'addiciona clorur de 2,4,6-triclorobenzoil (5 mg, 0.022 mmol), DMAP anhidre (27 mg, 0.22 mmol) i trietilamina (183 µl, 1.32 mmol) sota agitació magnètica i atmosfera de nitrogen a una solució d'hidroxiàcid **27** (22 mg, 0.022 mmol) en benzè anhidre (100 ml). Després d'una hora s'addiciona més DMAP (27 mg, 0.22 mmol) i es deixa la reacció 10 hores. A continuació es dilueix la reacció amb 300 ml de CH₂Cl₂ i es renta amb una solució de NaCl saturada. Les fraccions orgàniques s'assequen i s'evapora el dissolvent sota pressió reduïda. El cru es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice amb una mescla CH₂Cl₂/hexà 3:1 com a eluent, però cap de les fraccions obtingudes correspon al producte desitjat.

- **3. Amb iodur de 2-cloro-1-metilpiridini**¹⁹³

Una solució d'hidroxiàcid **27** (208 mg, 0.208 mmol) i trietilamina prèviament destil·lada (300 mg, 3 mmol) en acetonitril anhidre (200 ml) s'addiciona amb un perfusor de precisió sota atmosfera de nitrogen a una solució a reflux de iodur de 2-cloro-1-metilpiridini (250 mg, 1 mmol) en acetonitril anhidre (150 ml) durant un període de 24 hores. La mescla resultant es deixa la mescla a reflux dues hores més. Transcorregut aquest temps, la solució es refreda a T_{amb}, i es renta amb HCl diluït, amb una solució aquosa de NaHCO₃ i amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb MgSO₄ i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda. El cru es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice amb una mescla CH₂Cl₂/hexà 1:1 com a eluent, però cap de les fraccions obtingudes correspon al producte desitjat.

- **4. Amb clorur de 2,6-diclorobenzoil**¹⁹⁴

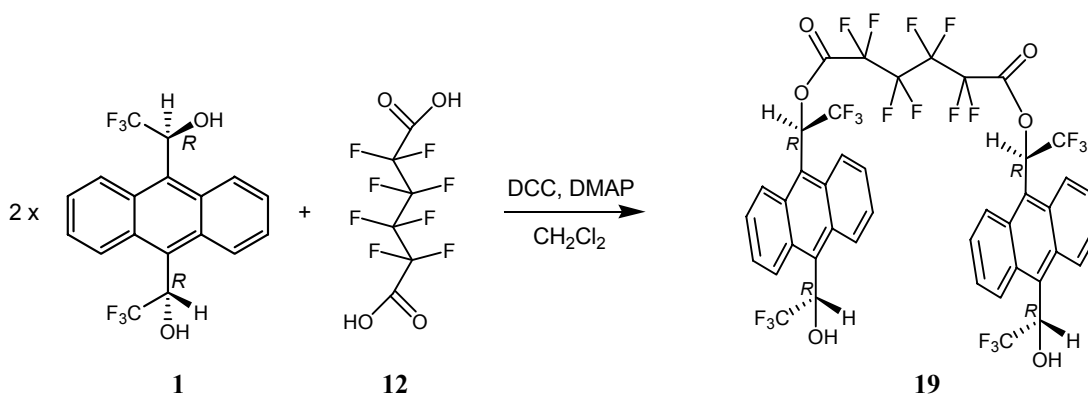
S'addiciona clorur de 2,6-diclorobenzoil (0.028 ml, 0.18 mmol) sota agitació magnètica i atmosfera de nitrogen a una solució d'hidroxiàcid **27** (129 mg, 0.129 mmol) i DMAP (60 mg, 0.5 mmol) en diclorometà (45 ml) amb tamisos moleculars (4Å, pols, 1.5 g) i es deixa reaccionant durant 12 hores. La mescla es filtra, i el filtrat es renta amb HCl diluït, solució aquosa de NaHCO₃ i amb una solució saturada de NaCl, s'asseca amb MgSO₄ i el dissolvent s'evapora sota pressió reduïda. El cru es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice amb una mescla CH₂Cl₂/hexà 3:1 com a eluent, però cap de les fraccions obtingudes correspon al producte desitjat.

¹⁹² Evans, D. A.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446.

¹⁹³ (a) Millar, J. G.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2332. (b) Cooper, J.; Knight, D. W.; Gallagher, P. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 705.

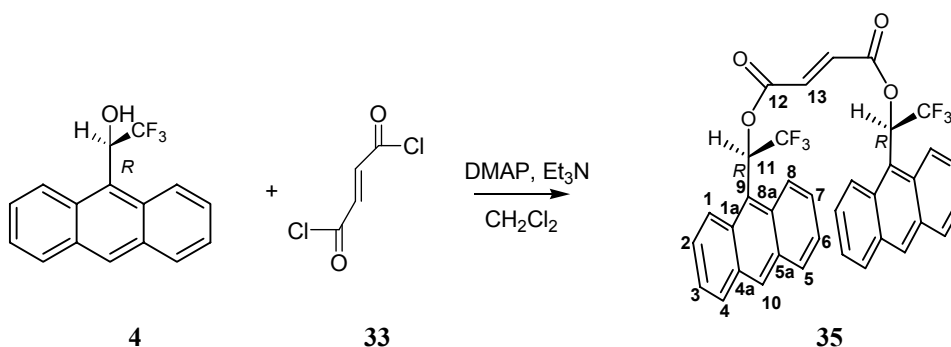
¹⁹⁴ Dommerholt, F. J.; Thies, T.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 11, 1495.

6.2.10 Intent de síntesi del perfluoroadipat de di{(R,R)-1-[10-(1-hidroxí-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil} 19¹⁹⁵



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica s'introdueixen CH_2Cl_2 anhidre (100 ml), (R,R)- α,α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanol **1** (85 mg, 0.23 mmol), DCC (48 mg, 0.23 mmol) i DMAP (5 mg, 0,047 mmol). Sobre la solució resultant s'addiciona amb una xeringa de vidre una solució d'àcid perfluoroadípic **12** (26 mg, 0.12 mmol) en 25 ml CH_2Cl_2 anhidre. Aquesta addició es realitza amb ajuda d'un perfusor de precisió i a una velocitat d'0.1ml/min. Després de l'addició es realitzen regularment controls per capa fina i per RMN, en un període de fins a 56 hores, però en cap moment s'observa l'aparició del producte desitjat.

6.2.11 Obtenció del fumarat de di[(R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 35



En un baló de fons rodó de 500 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissol (R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **4** (2.6 g, 9.42 mmol) en 250 ml de CH_2Cl_2 anhidre. Al baló s'hi afegeix DMAP (574 mg, 4.71 mmol) i trietilamina

¹⁹⁵ Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 4475.

prèviament destil·lada (1313 μ l, 9.42 mmol). Es deixa la mescla durant 15 minuts i a continuació es realitza l'addició lenta, gota a gota, (20 min.) de clorur de fumaril **33** (95%) (509 μ l, 4.71 mmol) amb una microxeringa. La solució es torna negra. La reacció es controla per cromatografia de capa prima.

Un cop la reacció no evoluciona més (aprox. mitja hora), es renta el cru de reacció amb 100 ml d'HCl 1M, seguidament amb 100 ml d'una solució saturada de bicarbonat sòdic i finalment amb 100 ml d'aigua. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El producte es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice, amb una mescla d'eluent hexà/CH₂Cl₂ (8:2). Per obtenir el compost amb puresa analítica, es recristalitza en cloroform. S'obtenen 2 g d'un sòlid cristal·lí groc que s'identifica com a **35**. El rendiment de producte pur de la reacció és del 67%. Les dades físiques i espectroscòpiques de **35** són:

Punt de fusió: 125-127 °C.

R_f = 0.9 (CH₂Cl₂)

IR (ATR) cm⁻¹: 3054-2986 (OH, f), 2305 (C=H, f), 1740 (C=O_{èster}, i), 1421 (m), 1298 (m), 1263 (C-F, i), 1182 (m), 1133 (m), 1072 (m), 896 (f), 730 (i), 703 (i), 633 (f).

EMAR m/z (IE⁺/introducció directa): 632.1409 (δ = -1.2 ppm).

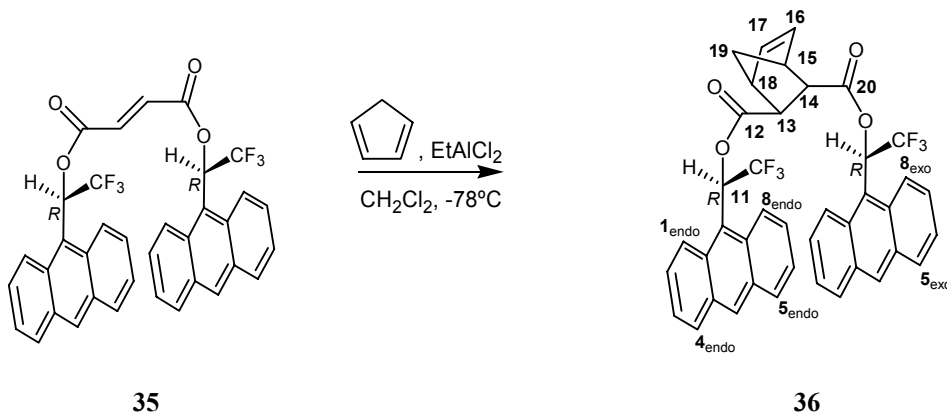
¹H RMN (Espectre 3-1)(500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.69 (d, $J_{8,7}$ = 8.9 Hz, 1H, H₈), 8.59 (s, 1H, H₁₀), 8.39 (d, $J_{1,2}$ = 9.0 Hz, 1H, H₁), 8.07 (d, $J_{4,3}$ = 8.4 Hz, 1H, H₄), 8.04 (d, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1H, H₅), 7.92 (q, $J_{11,F}$ = 7.8, 1H, H₁₁), 7.69 (dd, $J_{2,1}$ = 9.0 Hz, $J_{2,3}$ = 7.3 Hz, 1H, H₂), 7.60 (dd, $J_{7,8}$ = 8.9 Hz, $J_{7,6}$ = 7.3 Hz, 1H, H₇), 7.55 (dd, $J_{3,2}$ = 7.3 Hz, $J_{3,4}$ = 7.5 Hz, 1H, H₃), 7.51 (dd, $J_{6,7}$ = 7.3 Hz, $J_{6,5}$ = 7.5 Hz, 1H, H₆), 7.12 (s, 1H, H₁₃).

¹³C RMN (Espectre 10-23)(125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.5 (C=O, C₁₂), 133.7 (C-H_{ol}, C₁₃), 131.7 (C_{qar}, C_{8a}), 131.6 (C-H_{ar}, C₁₀), 131.5 (C_{qar}, C_{5a}), 131.0 (C_{qar}, C_{4a}), 130.7 (C_{qar}, C_{1a}), 129.6 (C-H_{ar}, C₄), 129.4 (C-H_{ar}, C₅), 128.0 (C-H_{ar}, C₂), 126.8 (C-H_{ar}, C₇), 125.8 (C-H_{ar}, C₈), 125.1 (2C, C-H_{ar}, C₃ i C₆), 124.1 (CF₃, $J_{C,F}$ = 280.5 Hz), 122.3 (C-H, C₁), 120.1 (C-H, C₉), 70.0 (C-H, $J_{C,F}$ = 34.8 Hz, C₁₁).

Poder rotatori (-)-(R,R)-**35**: $[\alpha]^{20} = +80$ (c 1, cloroform).

A la reacció s'obté el fumarat de 1-(4-butoxibutil) i (R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil com a subproducte:

6.2.12 Síntesi del (13*S*,14*S*,15*R*,18*S*)-biciclo[2.2.1]hept-5-è-2,3-dicarboxilat de di[(*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] **36**



En 150 ml de CH₂Cl₂ anhidre es dissol el fumarat de Pirkle **35** (1 g, 1.58 mmol) en un baló de fons rodó de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i amb atmosfera de nitrogen. Es refreda el baló en un bany de neu carbònica amb acetona (-78°C) i se li addiciona gota a gota una solució de EtAlCl₂ 1M en hexà (3.164 ml, 3.16 mmol). La solució es torna de color groc. Al cap de 15 minuts s'hi afegeix el ciclopentadiè (529 µl, 7.91 mmol), prèviament destil·lat del dicitlopentadiè. Els controls per seguir la reacció es fan per cromatografia en capa fina. La reacció finalitza al cap d'una hora. Es renta el cru de reacció amb aigua. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre, es filtra en un filtre de plecs, i s'evapora el dissolvent. Posteriorment, el cru es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice, usant com a eluent una mescla de dissolvents hexà/acetat d'etil 50:1. S'obtenen 1.05 g de diastereoisòmer majoritari (13*S*,14*S*,15*R*,18*S*)-**36**, que implica un 95% de rendiment global. Les dades físiques i espectroscòpiques de **36** són:

R_f = 0.54 (hexà/CH₂Cl₂ 1:1).

IR (ATR) cm⁻¹: 2303 (C=H, f), 1753 (C=O_{ester}, i), 1421 (m), 1263 (C-F, i), 1181 (m), 1134 (m), 1073 (m), 895 (m), 730 (i), 703 (i), 625 (m).

EMAR m/z (IE⁺/introducció directa): 698.1868 (δ = -2.7 ppm).

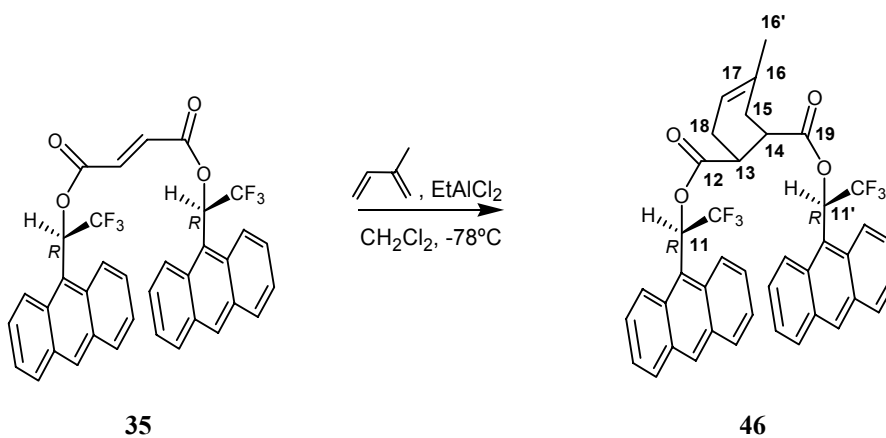
¹H RMN (Espectre 3-5)(500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.79 (d, *J*_{8_{endo},7_{endo}} = 8.9 Hz, 1H, H_{8_{endo}}), 8.77 (d, *J*_{8_{exo},7_{exo}} = 8.9 Hz, 1H, H_{8_{exo}}), 8.60 (s, 2H, H_{10_{endo}} i H_{10_{exo}}), 8.41 (d, *J*_{1_{exo},2_{exo}} = 9 Hz, 1H, H_{1_{exo}}), 8.39 (d, *J*_{1_{endo},2_{endo}} = 9 Hz, 1H, H_{1_{endo}}), 8.08 (d, *J*_{4_{endo},3_{endo}} = *J*_{4_{exo},3_{exo}} = 8.4 Hz, 2H, H_{4_{endo}} i H_{4_{exo}}), 8.05 i 8.04 (d, *J*_{5_{endo},6_{endo}} = *J*_{5_{exo},6_{exo}} = 8.5 Hz, 2H, H_{5_{endo}} i H_{5_{exo}}), 7.87 (q, *J*_{11_{exo},F} = 7.8, 1H, H_{11_{exo}}), 7.80 (q, *J*_{11_{endo},F} = 7.8, 1H, H_{11_{endo}}), 7.69 (m, 2H, H_{2_{exo}} i H_{2_{endo}}), 7.63 (m, 1H, H_{7_{endo}}), 7.60 (m, 2H, H_{7_{exo}}), 7.55 (m, 2H, H_{3_{endo}} i H_{3_{exo}}), 7.53 (m, 2H, H_{6_{endo}} i H_{6_{exo}}), 6.00 (dd, *J*_{16,17} = 5 Hz, *J*_{16,15} = 3 Hz, 1H, H₁₆),

5.15 (dd, $J_{17,16} = 5$ Hz, $J_{17,18} = 2.8$ Hz, 1H, H₁₇), 3.67 (dd, $J_{13,14} = 4.5$ Hz, $J_{13,18} = 4.5$ Hz, 1H, H_{13exo}), 3.30 (s ample, 1H, H₁₈), 2.94 (m, 2H, H_{14endo} i H₁₅), 1.36 (d, $J_{19proS,19proR} = 9.1$ Hz, 1H, H_{19proS}), 1.24 (d, $J_{19proS,19proR} = 9.1$ Hz, 1H, H_{19proR}).

¹³C RMN (Espectre 10-27)(125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.2 (C=O, C₂₀), 171.0 (C=O, C₁₂), 137.3 (C-H_{ol}, C₁₆), 134.6 (C-H_{ol}, C₁₇), 131.7 i 131.6 (2C, C_{qar}, C_{8aendo} i C_{8aexo}), 131.4 (2C, C-H_{ar}, C_{10endo} i C_{10exo}), 131.1 i 131.4 (2C, C_{qar}, C_{5aendo} i C_{5aexo}), 131.1 i 131.0 (2C C_{qar}, C_{4aendo} i C_{4aexo}), 130.6 i 130.5 (2C C_{qar}, C_{1aendo} i C_{1aexo}), 129.6 i 129.5 (2C, C-H_{ar}, C_{4endo} i C_{4exo}), 129.3 (2C, C-H_{ar}, C_{5endo} i C_{5exo}), 127.8 (2C, C-H_{ar}, C_{2endo} i C_{2exo}), 126.5 i 126.4 (2C, C-H_{ar}, C_{7endo} i C_{7exo}), 126.3 i 126.2 (2C, C-H_{ar}, C_{8endo} i C_{8exo}), 125.1 (4C, C-H_{ar}, C_{3endo}, C_{6endo}, C_{3exo} i C_{6exo}), 124.3 (CF₃, J_{C,F} = 280.5 Hz), 122.4 (2C, C-H, C_{1endo} i C_{1exo}), 121.0 i 120.9 (2C, C-H, C_{9endo} i C_{9exo}), 69.5 (1C, C-H, J_{C,F} = 34.8 Hz, C_{11endo}), 69.3 (1C, C-H, J_{C,F} = 34.8 Hz, C_{11exo}), 47.9 (C-H, C_{13exo}), 47.3 (1C, C-H, C₁₉), 47.0 (2C, C-H, C_{14endo} i C₁₅), 45.7 (C-H, C₁₈).

Poder rotatori (-)-36: $[\alpha]^{20} = -62$ (c 2, cloroform).

6.2.13 Síntesi del (13*S*,14*S*)-4-metilciclohex-4-è-1,2-dicarboxilat de di[(*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 46



El procediment experimental per l'obtenció de **46** és idèntic que per l'obtenció de **36**. S'obtenen 1.1 g de (13*S*,14*S*)-**46** (90 % rendiment global) en forma d'oli blanc. Les dades físiques i espectroscòpiques de **46** són:

R_f = 0.54 (hexà/CH₂Cl₂ 1:1)

IR (ATR) cm⁻¹: 2304 (C=H, f), 1753 (C=O_{èster}, i), 1421 (m), 1263 (C-F, i), 1181 (m), 1132 (m), 1073 (m), 895 (m), 731 (i), 703 (i), 625 (m).

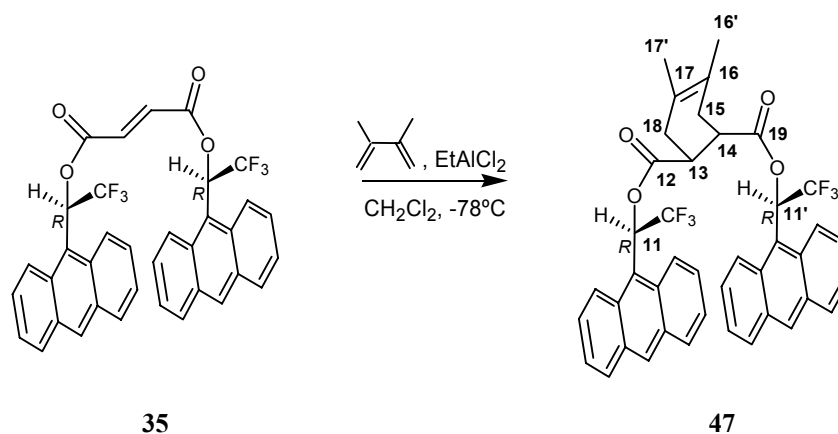
EMAR m/z (IE⁺/introducció directa): 700.2028 (δ = -2.1 ppm).

¹H RMN (Espectre 10-33)(500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.67 i 8.65 (2 x d, $J_{8,7} = J_{8',7'} = 8.9$ Hz, 2H, H₈ i H_{8'}), 8.54 (2 x s, 2H, H₁₀ i H_{10'}), 8.32 i 8.20 (2 x d, $J_{1,2} = J_{1',2'} = 9.0$ Hz, 2H, H₁ i H_{1'}), 8.05 (d, $J_{4,3} = J_{4',3'} = 8.4$ Hz, 2H, H₄ i H_{4'}), 8.00 i 7.99 (d, $J_{5,6} = J_{5',6'} = 8.5$ Hz, 2H, H₅ i H_{5'}), 7.76 i 7.74 (2 x q, $J_{11,F} = J_{11',F} = 7.8$, 2H, H₁₁ i H_{11'}), 7.65 (m, 2H, H₂ i H_{2'}), 7.55 (m, 2H, H₇ i H_{7'}), 7.54 (m, 2H, H₃ i H_{3'}), 7.49 (m, 2H, H₆ i H_{6'}), 5.28 (s ample, 1H, H₁₇), 3.19 (dt, $J_{14,15} = 10$ Hz, $J_{14,13} = 5.8$ Hz, 1H, H_{14endo}), 3.19 (dt, $J_{13,18} = 10$ Hz, $J_{13,14} = 5.8$ Hz, 1H, H_{13exo}), 2.37 (d ample, 1H, $J_{18proS, 18proR} = 17$ Hz, H_{18proS}), 2.27 (dd, 1H, $J_{15proS, 15proR} = 17$ Hz, $J_{15proS, 14endo} = 5$ Hz, H_{15proS}), 1.99 (d ample, 1H, $J_{18proR, 18proS} = 17$ Hz, H_{18proR}), 1.93 (d ample, 1H, $J_{15proR, 15proS} = 17$ Hz, H_{15proR}).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.5 (C=O, C₁₉), 172.34 (C=O, C₁₂), 131.9 (C-H_o, C₁₇), 131.6 (2C, C_{qar}, C_{8a} i C_{8a'}), 131.4 (2C, C_{qar}, C_{5a} i C_{5a'}), 131.2 (2C, C-H_{ar}, C₁₀ i C_{10'}), 131.0 (2C C_{qar}, C_{4a} i C_{4a'}), 130.5 (2C, C_{qar}, C_{1a} i C_{1a'}), 129.5 (2C, C-H_{ar}, C₄ i C_{4'}), 129.2 (2C, C-H_{ar}, C₅ i C_{5'}), 127.7 i 127.6 (2C, C-H_{ar}, C₂ i C_{2'}), 126.3 (2C, C-H_{ar}, C₇ i C_{7'}), 126.2 (2C, C-H_{ar}, C₈ i C_{8'}), 125.0 (2C, C-H_{ar}, C₃ i C_{3'}), 124.9 (2C, C-H_{ar}, C₆ i C_{6'}), 124.2 (CF₃, $J_{C,F} = 280.5$ Hz), 122.6 (2C, C-H, C₁ i C_{1'}), 120.9 (2C, C-H, C₉ i C_{9'}), 69.175 (2C, C-H, $J_{C,F} = 34.8$ Hz, C₁₁), 41.2 (C-H, C_{14endo}), 40.6 (C-H, C_{13exo}), 31.7 (C-H, C₁₅), 27.4 (C-H, C₁₈), 22.8 (C-H, C_{16'}).

Poder rotatori (-)-46: $[\alpha]^{20} = -80$ (*c* 2, cloroform).

6.2.14 Síntesi del (13*S*,14*S*)-4,5-dimetilciclohex-4-è-1,2-dicarboxilat de di[(*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 47



El procediment experimental per l'obtenció de **47** és idèntic que per l'obtenció de **36**. S'obtenen 0.91 g de (13*S*,14*S*)-**47** (95 % rendiment global) en forma d'agulles grogues. Les dades físiques i espectroscòpiques de **47** són:

$R_f = 0.54$ (hexà/CH₂Cl₂ 1:1).

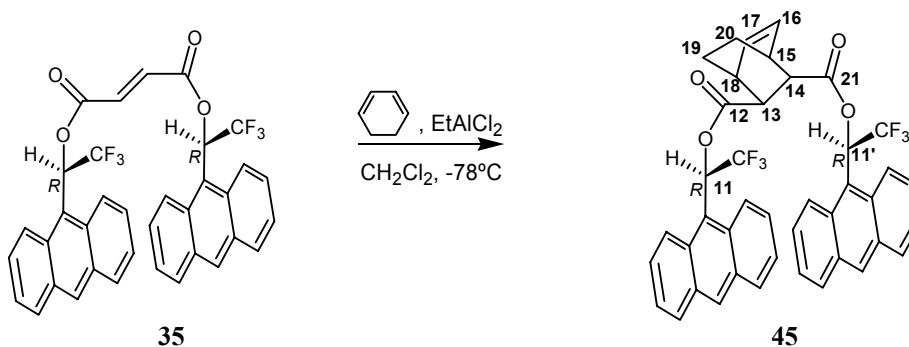
IR (ATR) cm^{-1} : 3055-2994 (OH), 2359 (C=H, f), 1749-1704 (C=O, i), 1625 (f), 1527 (f), 1449 (m), 1353 (m), 1265 (C-F, i), 1176-1149-1126 (i), 1071 (i), 1030-1013 (m), 960 (m), 880 (m), 786 (i), 729 (i), 702 (i), 632 (m).

EM m/z (Maldi-toff, %): 714.1 (M, 100), 715.1 (MH^+ , 43).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.56 (d, $J_{8,7} = 8.9$ Hz, 1H, H_8), 8.47 (s, 1H, H_{10}), 8.24 (d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, 1H, H_1), 8.24 (d, $J_{4,3} = J_{5,6} = 8.4$ Hz, 2H, H_4 i H_5), 7.73 (q, $J_{11,F} = 7.8$, 1H, H_{11}), 7.57 (dd, $J_{2,1} = 8.0$ Hz, $J_{2,3} = 7.3$ Hz, 1H, H_2), 7.47 (m, 1H, H_7), 7.46 (m, 2H, H_3 i H_6), 3.19 (m, 1H, $\text{H}_{13\text{endo}}$), 3.18 (m, 1H, $\text{H}_{14\text{exo}}$), 2.32 (d, $J_{18\text{proS},\text{proR}} = 14.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{18\text{proS}}$ i $\text{H}_{18\text{proR}}$), 2.19 (d, $J_{15\text{proS},\text{proR}} = 16.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{15\text{proS}}$ i $\text{H}_{15\text{proR}}$).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.0 (2C, C=O, C_{12} i C_{20}), 131.6 (2C, C_{qar} , C_{8a} i $\text{C}_{8a'}$), 131.3 (2C, C_{qar} , C_{5a} i $\text{C}_{5a'}$), 131.2 (2C, C- H_{ar} , C_{10} i $\text{C}_{10'}$), 130.9 (2C C_{qar} , C_{4a} i $\text{C}_{4a'}$), 130.7 (2C, C_{qar} , C_{1a} i $\text{C}_{1a'}$), 129.4 (2C, C- H_{ar} , C_4 i C_4'), 129.2 (2C, C- H_{ar} , C_5 i C_5'), 127.5 (2C, C- H_{ar} , C_2 i C_2'), 126.3 (2C, C- H_{ar} , C_7 i C_7'), 126.1 (2C, C- H_{ar} , C_8 i C_8'), 124.8 (4C, C- H_{ar} , C_3 , C_3' , C_6 i C_6'), 124.1 (CF_3 , $J_{\text{C,F}} = 280.5$ Hz), 122.4 (2C, C-H, C_1 i C_1'), 123.8 (2C, C-H, C_{16a} i C_{17a}), 120.7 (2C, C-H, C_9 i C_9'), 68.8 (2C, C-H, $J_{\text{C,F}} = 33.8$ Hz, C_{11}), 41.5 (2C, C-H, $\text{C}_{14\text{endo}}$ i $\text{C}_{13\text{exo}}$), 32.8 (C-H, C_{15} i C_{18}), 18.6 (2C, C-H, C_{16} i C_{17}).

6.2.15 Síntesi del (13*S*,14*S*,15*R*,18*S*)-biciclo[2.2.2]oct-5-è-2,3-dicarboxilat de di[(*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 45



El procediment experimental per l'obtenció de **45** és idèntic que per l'obtenció de **36**. S'obtenen 1.26 g de (13*S*,14*S*,15*R*,18*S*)-**45** (75 % rendiment global) en forma de sòlid blanc. Les dades físiques i espectroscòpiques de **45** són:

$R_f = 0.54$ (hexà/ CH_2Cl_2 1:1)

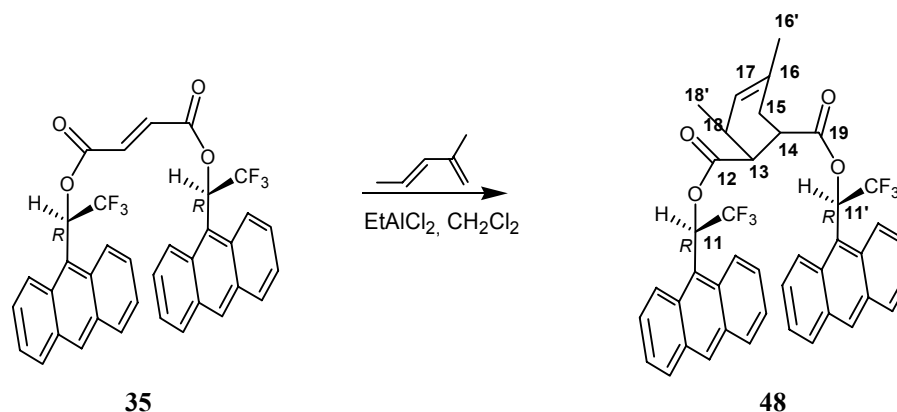
IR (ATR) cm^{-1} : 3054-2985 (OH), 2359 (C=H, f), 1747-1712 (C=O, i), 1625 (f), 1527 (f), 1421 (m), 1353 (m), 1264 (C-F, i), 1180 (m), 1130 (m), 1073 (m), 1019 (m), 895 (m), 731 (i), 703 (i), 625 (m).

EM m/z (Maldi-toff, %): 712.0 (M, 100), 713.0 (MH, 90), 714.0 (30).

^1H RMN (Espectre 10-30)(400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.69 i 8.63 (2 x d, $J_{8,7} = 8.9$ Hz, 2H, H₈), 8.54 (s, 2H, H₁₀), 8.33 i 8.18 (2 x d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, 2H, H₁), 8.05 (d, $J_{4,3} = 8.4$ Hz, 2H, H₄), 8.02 i 7.99 (d, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, 2H, H₅), 7.78 (2 x q, $J_{11,F} = 7.8$, 2H, H₁₁), 7.65 (m, 2H, H₂), 7.55 (m, 2H, H₇), 7.52 (m, 2H), 7.45 (m, 2H, H₆), 4.91 (s ample, 1H, H₁₇), 2.51 (s ample, 1H, H₁₈), 1.93 (t, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, 2H, H₅), 1.84 (d, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, 2H, H₅), 1.60 (d, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, 2H, H₅), 1.36 (d, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, 2H, H₅), 0.82 (d, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, 2H, H₅).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.9 (C=O, C₂₁), 171.9 (C=O, C₁₂), 134.2 (C-H_{ol}, C₁₆), 132.2 (C-H_{ol}, C₁₇), 131.7 (2C, C_{qar}, C_{8a}), 131.4 (2C, C_{qar}, C_{5a}), 131.4 i 131.3 (2C, C-H_{ar}, C_{10endo} i C_{10exo}), 131.1 (2C C_{qar}, C_{4a}), 130.5 (2C C_{qar}, C_{1a}), 129.6 i 129.5 (2C, C-H_{ar}, C_{4endo} i C_{4exo}), 129.2 (2C, C-H_{ar}, C₅), 127.8 i 127.7 (2C, C-H_{ar}, C_{2endo} i C_{2exo}), 126.4 (2C, C-H_{ar}, C₇), 126.2 (2C, C-H_{ar}, C₈), 125.0 (4C, C-H_{ar}, C₃, C₆), 124.3 (CF₃, $J_{C,F} = 112$ Hz), 122.5 (2C, C-H, C₁), 121.0 (2C, C-H, C₉), 70.0 i 69.4 (2C, C-H, $J_{C,F} = 14$ Hz, C₁₁), 45.9 (C-H, C_{14endo}), 45.4 (C-H, C_{13exo}), 32.0 (C-H, C₁₈), 31.9 (C-H, C₁₅), 23.8 (1C, C-H, C₁₉), 19.9 (1C, C-H, C₂₀).

6.2.16 Síntesi del 3,5-dimetilciclohex-4-è-1,2-dicarboxilat de di{(R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil} 48

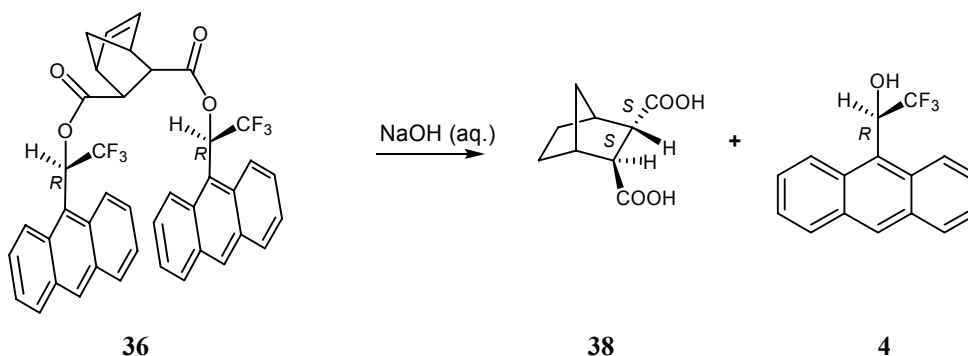


En 50 ml de diclorometà anhidre es dissol el fumarat de Pirkle **35** (250 mg, 0.39 mmol) en un baló de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i amb atmosfera de nitrogen. Se li addiciona gota a gota una solució de EtAlCl_2 1M en hexà (791 μl , 0.80 mmol). Al cap de 15 minuts s'hi afegeix el 1-3-dimetilpentadiè (156 μl , 1.98 mmol). Els controls per seguir la reacció es fan per cromatografia en capa fina. La

reacció no evoluciona més al cap de 12 hores. Es renta el cru de reacció amb aigua. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre, es filtra en un filtre de plecs, i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Posteriorment, el cru s'elueix a través d'una columna de gel de sílice, usant com a eluent una mescla de dissolvents hexà/acetat d'etil 50:1. S'obtenen 30 mg de (1*S*,2*S*,11*R*,11'*R*)-**48**, que implica un 11% de rendiment global. Les dades físiques i espectroscòpiques de **48** són:

¹H RMN (500,13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.67 i 8.65 (2 x d, $J_{8,7} = J_{8',7'} = 8.9$ Hz, 2H, H₈ i H_{8'}), 8.54 (2 x s, 2H, H₁₀ i H_{10'}), 8.32 i 8.20 (2 x d, $J_{1,2} = J_{1',2'} = 9.0$ Hz, 2H, H₁ i H_{1'}), 8.05 (d, $J_{4,3} = J_{4',3'} = 8.4$ Hz, 2H, H₄ i H_{4'}), 8.00 i 7.99 (d, $J_{5,6} = J_{5',6'} = 8.5$ Hz, 2H, H₅ i H_{5'}), 7.76 i 7.74 (2 x q, $J_{11,F} = J_{11',F} = 7.8$, 2H, H₁₁ i H_{11'}), 7.65 (m, 2H, H₂ i H_{2'}), 7.55 (m, 2H, H₇ i H_{7'}), 7.54 (m, 2H, H₃ i H_{3'}), 7.49 (m, 2H, H₆ i H_{6'}), 5.28 (s ample, 1H, H₁₇), 3.19 (dt, $J_{13,18a} = J_{13,18b} = 10$ Hz, $J_{13,14} = 5.8$ Hz, 1H, H_{13exo}), 3.19 (dt, $J_{14,15a} = J_{14,15b} = 10$ Hz, $J_{14,13} = 5.8$ Hz, 1H, H_{13exo}), 2.37 (d ample, 1H, $J_{18b,18a} = 17$ Hz, H_{18b}), 2.27 (dd, 1H, $J_{18b,18a} = 17$ Hz, $J_{18b,17} = 5$ Hz, H_{18b}), 1.99 (d ample, 1H, $J_{15b,15a} = 17$ Hz, H_{15b}), 1.93 (d ample, 1H, $J_{15a,15b} = 17$ Hz, H_{15a}).

6.2.17 Obtenció de l'àcid (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-5-è-2,3-dicarboxílic **38**



En un baló de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es prepara una solució de l'adducte majoritari (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,11*R*,11'*R*)-**36** (90 mg, 0.13 mmol) en 10 ml de THF. Es dissol KOH (70 mg, 1.28 mmol) en la mínima quantitat d'aigua destil·lada i s'afegeix a la solució anterior. La mescla es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 14 hores controlant la seva evolució per cromatografia en capa fina. Passat aquest temps, s'evapora el THF a pressió reduïda, s'addicionen 15 ml d'aigua i es fan diverses extraccions amb CH₂Cl₂. Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen

amb sulfat magnèsic anhidre i finalment s'evapora el dissolvent per obtenir alcohol de Pirkle **4** quantitativament.

La fase aquosa s'acidifica amb HCl concentrat fins a pH=1, i es realitzen diverses extraccions amb èter. Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat magnèsic i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, per obtenir un oli blanquinós que s'identifica com diàcid norbornènic (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-**38**.

Amb el mateix procediment s'ha obtingut l'àcid **52** a partir de l'adducte **48**.

Àcid (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-5-è-2,3-dicarboxílic **38**:

¹H RMN (Espectre 10-28)(250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.30 (dd, J = 3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 3 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 4 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 3 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 10 Hz, 1H), 1.41 (dd, J = 3 Hz, J = 10 Hz, 1H).

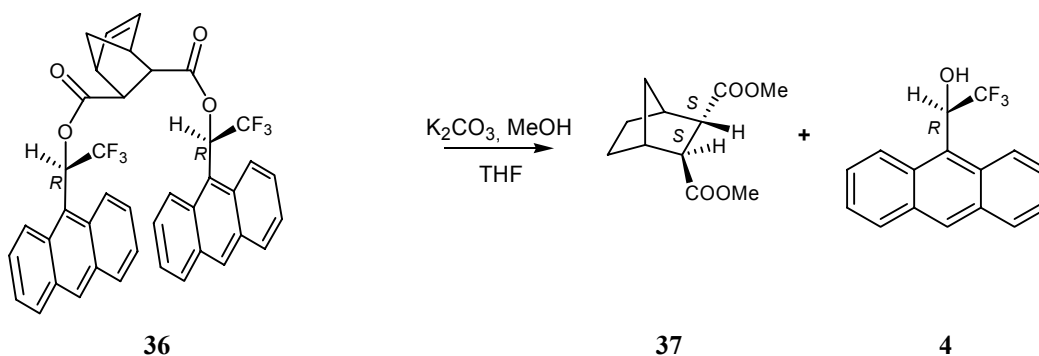
Poder rotatori: $[\alpha]^{20} = +40$ (c 1.0, metanol).

Àcid 3,5-dimetilciclohex-4-è-1,2-dicarboxílic **52**:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.91 (s ample, 1H), 3.00 (s ample, 2H, OH), 2.51 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 0.98 (m, 6H, CH₃).

Poder rotatori: $[\alpha]^{20} = +50$ (c 1.1, acetona).

6.2.18 Obtenció del (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]-hept-5-è-2,3-dicarboxilat de dimetil **37**



En un baló de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es prepara una solució de dièster **36** (200 mg, 0.29 mmol) en 5 ml de THF. S'afegeixen 5 ml de metanol i K₂CO₃ (396 mg, 2.8 mmol). Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 14 hores controlant la seva evolució per capa fina. Passat aquest temps, s'evapora el

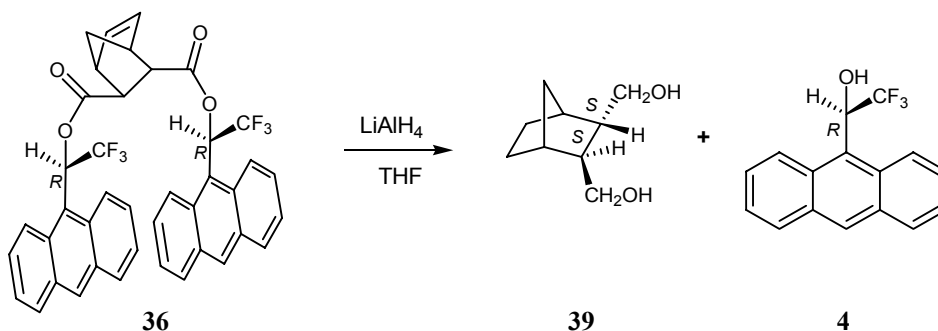
dissolvent a pressió reduïda, s'addicionen 15 ml d'aigua i es fan diverses extraccions amb CH_2Cl_2 i èter. Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent.

El producte es purifica a través d'una columna empaquetada amb gel de sílice, amb una mescla de toluè/ CH_2Cl_2 (1:1). S'obtenen l'alcohol de Pirkle **4** i el dièster metílic **37** quantitativament.

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.30 (dd, $J = 3$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 3$ Hz, 1H), 3.36 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 3$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 1.41 (dd, $J = 3$ Hz, $J = 10$ Hz, 1H).

Poder rotatori: $[\alpha]^{20} = +67$ (c 1.0, Metanol)¹⁹⁶.

6.2.19 Obtenció del (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-Biciclo[2.2.1]hept-5-è-2,3-dimetanol **39**



En un baló de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es prepara una solució de l'adducte majoritari **36** (185 mg, 0.27 mmol) en 12 ml de THF anhidre. S'afegeix LiAlH_4 (45 mg, 1.06 mmol) a 0 °C. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 2 hores controlant la seva evolució per capa prima. Passat aquest temps, s'acidifica amb HCl (10%) fins a $\text{pH} = 1$, i es fan diverses extraccions amb CH_2Cl_2 i èter. Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent.

El producte es purifica a través d'una columna empaquetada amb gel de sílice, amb una mescla toluè: CH_2Cl_2 (1:1). S'obtenen l'alcohol de Pirkle **4** i l'alcohol **39** quantitativament.

El mateix procediment s'aplica per a l'obtenció dels dialcohols **49**, **50** i **51** a partir dels adductes **45**, **46** i **47**.

¹⁹⁶ Van der Eycken, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 5, 306.

(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-5-è -2,3-dimetanol **39**:

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 4 Hz, J = 6 Hz, J = 10 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J = 2 Hz, J = 7 Hz, J = 11 Hz, 2H), 3.00 (s ample, 2H, OH), 1.83 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.25 (m, 2H).

Poder rotatori: $[\alpha]^{20} = -16$ (*c*=1.0, Cloroform)¹⁹⁷.

(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-biciclo[2,2,2]oct-5-è -2,3-dimetanol **49**:

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.10 (m, 2 H), 3.40-3.90 (m, 6 H), 1.10-1.70 (m, 4 H).

Poder rotatori: $[\alpha]^{20} = -90$ (*c* 1.0, Cloroform)¹⁹⁸.

(1*S*,2*S*)-4-metilciclohex-4-è -1,2-dimetanol **50**:

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.43 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.00 (s ample, 2H, OH), 2.18 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.70 (m, 3H).

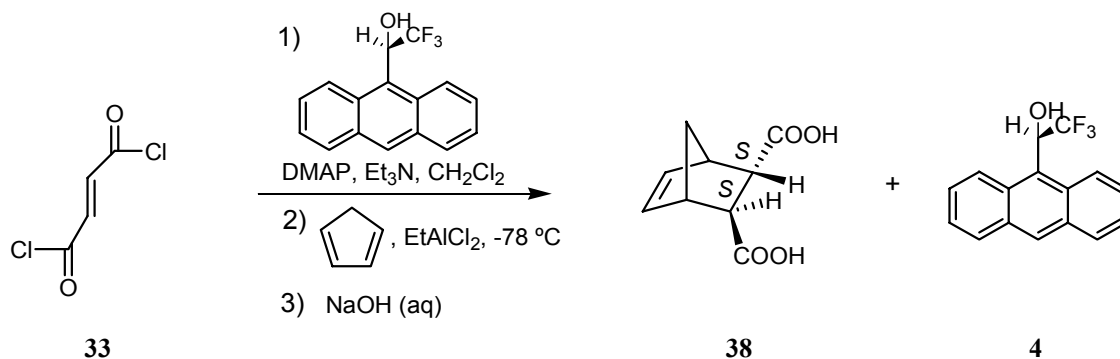
Poder rotatori: $[\alpha]^{20} = +78$ (*c* 1.0, Cloroform)¹⁹⁹.

(1*S*,2*S*)-4,5-dimetilciclo-4-è-1,2-dimetanol **51**:

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.56-3.82 (4H, m, 2CH₂-O), 1.89-2.15 (6H, m, 2CH i 2CH₂), 1.57 (6H, s, 2CH₃).

Poder rotatori: $[\alpha]^{20} = +71$ (*c* 1.0, Cloroform)¹⁹⁹.

6.2.20 Obtenció el diàcid **38** a partir de clorur de fumaril



¹⁹⁷ Piatek, A J. *Phys. Org. Chem.* **2003**, 16, 700.

¹⁹⁸ Ryu, D.H. J. *Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6388.

¹⁹⁹ Bauer, T. *et al. Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 324.

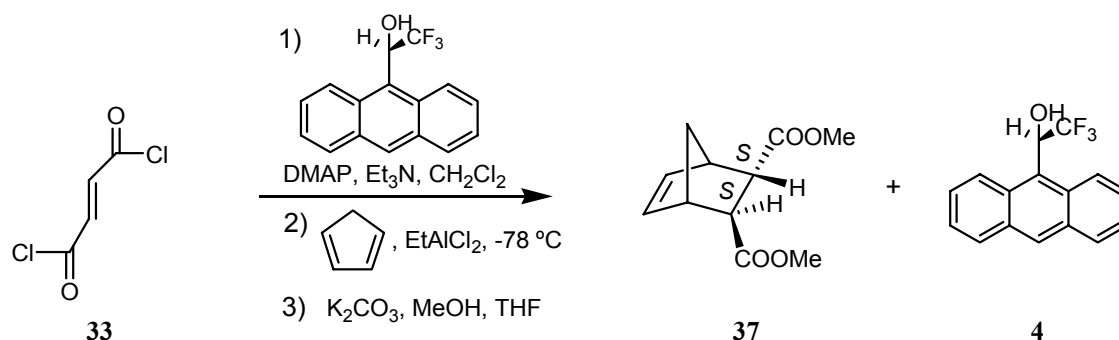
En un baló de fons rodó de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissol (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **4** (300 mg, 1.09 mmol) en 30 ml de diclorometà anhidre. Al baló s'hi afegeix DMAP (33 mg, 0.3 mmol) i trietilamina prèviament destil·lada (190 µl, 1.35 mmol). Es deixa agitant durant 15 minuts i a continuació s'addiciona, gota a gota, el clorur de fumaril **33** (95%) (59 µl, 0.55 mmol) amb una microxeringa. Després de 2 hores s'evapora el dissolvent i es purifica el cru amb una columna de cromatografia de gel de sílice amb CH₂Cl₂ 100% com a eluent.

El producte obtingut es dissol en CH₂Cl₂ anhidre, es refreda el baló en un bany de neu carbònica amb acetona (-78°C) i se li addiciona gota a gota una solució de EtAlCl₂ 1M en hexà (240 µl, 0.24 mmol). Al cap de 15 minuts hi afegim ciclopentadiè (321 µl, 4.75 mmol). Després de 30 min filtrem la solució a través de SiO₂ i evaporem a pressió reduïda. Es dissol l'oli resultant en 10 ml de THF i s'addiciona KOH (67 mg, 1.18 mmol) dissolt en la mínima quantitat d'aigua. Deixem reaccionar durant 12 hores.

Transcorregut aquest temps, s'evapora el THF a pressió reduïda, s'addicionen 15 ml d'aigua i es fan diverses extraccions amb CH₂Cl₂. Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent per obtenir alcohol de Pirkle **4** quantitativament (90%).

La fase aquosa s'acidifica amb HCl concentrat fins a pH=1, i es realitzen diverses extraccions amb èter. Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, per obtenir 75 mg d'un oli blanquinós que s'identifica com diàcid norbornènic **38**. El rendiment global ha estat del 80 %.

6.2.21 Obtenció del dièster **37** a partir de clorur de fumaril



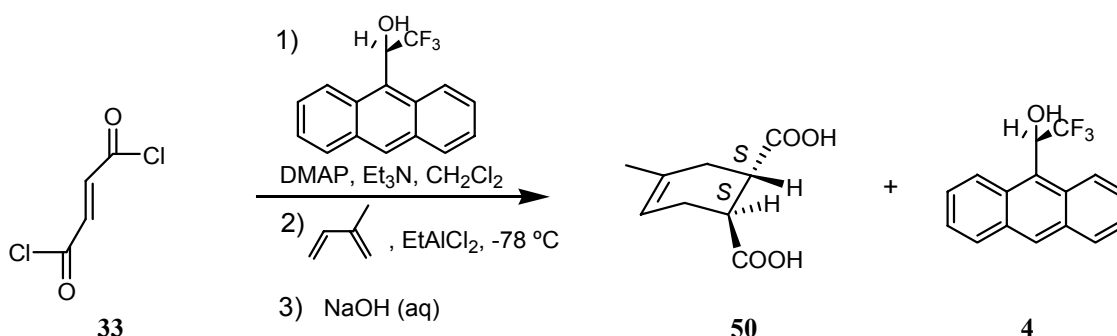
En un baló de fons rodó de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissol (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **4** (300 mg, 1.09 mmol) en 30 ml de diclorometà anhidre. Al baló s'hi afegeix DMAP (33 mg, 0.3 mmol) i trietilamina prèviament destil·lada (190 µl, 1.35 mmol). Es deixa agitant durant 15 minuts i a

continuació es realitza l'addició, gota a gota, de clorur de fumaril **33** (95%) (59 μ l, 0.55 mmol) amb una microxeringa. Després de 2 hores s'evapora el dissolvent i es purifica el cru amb una columna de cromatografia de gel de sílice amb CH_2Cl_2 100% com a eluent.

El producte obtingut es dissol en CH_2Cl_2 anhidre, es refreda el baló en un bany de neu carbònica amb acetona (-78°C) i se li addiciona gota a gota una solució de EtAlCl_2 1M en hexà (240 μ l, 0.24 mmol). Al cap de 15 minuts s'hi afegeix ciclopentadiè (321 μ l, 4.75 mmol). Després de 30 min es filtra la solució a través de SiO_2 i s'evapora a pressió reduïda. Es dissol l'oli resultant en 10 ml de THF i s'hi addiciona K_2CO_3 (148 mg, 1.06 mmol) i 10 ml de metanol. Es deixa reaccionar durant 12 hores.

Passat aquest temps, s'evapora el THF i el metanol a pressió reduïda. El cru de reacció es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice, amb una mescla toluè/ CH_2Cl_2 (1:1) com a eluent. Es recupera el 90% de l'alcohol de Pirkle **4** i 90 mg de dièster metílic del norbornà **37** (rendiment del 79 % en relació al clorur de fumaril).

6.2.22 Obtenció del diàcid **50** a partir de clorur de fumaril:



En un baló de fons rodó de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissol (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **4** (300 mg, 1.09 mmol) en 30 ml de diclorometà anhidre. Al baló s'hi afegeix DMAP (33 mg, 0.3 mmol) i trietilamina prèviament destil·lada (190 μ l, 1.35 mmol). Deixem agitant durant 15 minuts i a continuació realitzem l'addició, gota a gota, de clorur de fumaril **33** (95%) (59 μ l, 0.55 mmol) amb una microxeringa. Després de 2 hores s'evapora el dissolvent i es purifica el cru amb una columna de cromatografia petita de gel de sílice amb CH_2Cl_2 100% com a eluent.

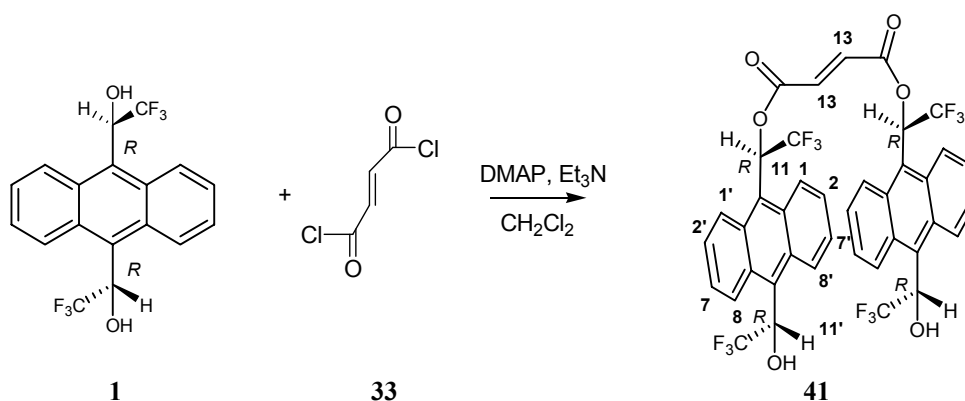
Es refreda el baló en un bany de neu carbònica amb acetona (-78°C) i se li addiciona gota a gota una solució de EtAlCl_2 1M en hexà (475 μ l, 0.48 mmol). Al cap de 15 minuts s'hi afegeix l'isoprè (475 μ l, 4.75 mmol). Després d'una hora es filtra la solució a través de SiO_2 i s'evapora a pressió reduïda. Es dissol l'oli resultant en 10 ml de THF i

s'addiciona KOH (67 mg, 1.18 mmol) dissolt en la mínima quantitat d'aigua. S'escalfa a 80 °C i es deixa reaccionar durant 12 hores.

Transcorregut aquest temps, s'evapora el THF a pressió reduïda, s'addicionen 15 ml d'aigua i es fan diverses extraccions amb CH₂Cl₂. Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent per obtenir alcohol de Pirkle **4** (90%).

La fase aquosa s'acidifica amb HCl concentrat fins a pH=1, i es realitzen diverses extraccions amb èter. Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat magnèsic i s'evapora el dissolvent, per obtenir 95 mg d'un sòlid blanc cristalí que s'identifica com diàcid **50**. El rendiment global respecte del clorur de fumaril ha estat del 90%.

6.2.23 Síntesi del fumarat de di{(R,R)-1-[10-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-9-antril]-2,2,2-trifluoroetil} **41**



En un baló de fons rodó de 500 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es prepara una solució de *R,R*-ABTE **1** (300 mg, 0.80 mmol) en 250 ml de diclorometà anhidre. A continuació s'hi addiciona DMAP (10 mg, 0.08 mmol) i trietilamina prèviament destil·lada (112 µl, 0.80 mmol). Després d'agitar durant 15 minuts es realitza l'addició, gota a gota, de clorur de fumaril **33** (95%) (43 µl, 0.40 mmol) amb una microxeringa. La solució es torna negra. La reacció es controla per cromatografia en capa fina.

Passades 6 hores, tot i que encara queda producte de partida, la reacció ja no evoluciona més. Es renta el cru de reacció amb 100 ml d'HCl 1M, seguidament amb 100 ml d'una solució saturada de bicarbonat sòdic i finalment amb 100 ml de solució saturada de clorur sòdic. La fase orgànica s'asseca amb NaSO₄ anhidre, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru es purifica mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice, amb una mescla d'eluent

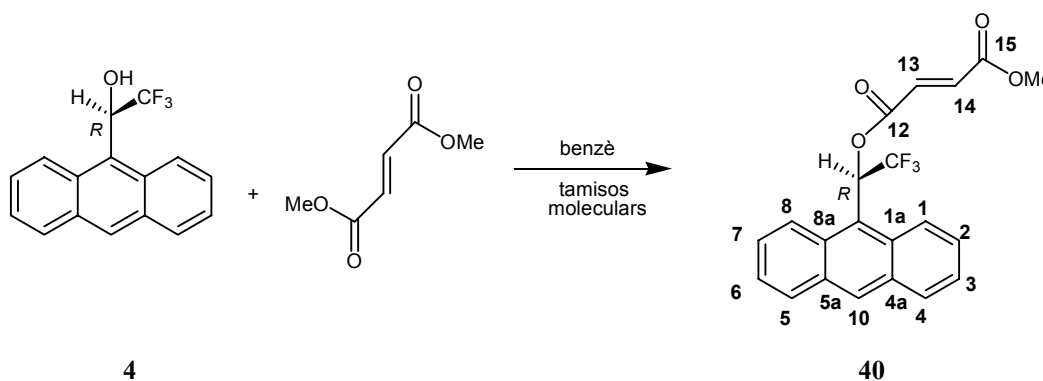
hexà/CH₂Cl₂ (8:2). S'obtenen 10 mg (rendiment 2%) d'un oli groc que s'identifica com a **41**. Les dades físiques i espectroscòpiques de **41** són:

IR (ATR) cm⁻¹: 3054-2987 (OH), 2359 (C=H, f), 1741 (C=O, i), 1421 (m), 1365 (m), 1264 (C-F, i), 1216 (m), 1183 (m), 1137 (m), 1059 (m), 895 (m), 733 (i), 705 (m), 667 (m), 629 (i).

EM m/z (Maldi-toff, %): 826.0 (M²⁺, 100), 827.0 (M⁺, 40), 828.0 (M, 12).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.23 (m, 2H, H₈), 8.73 (m, 2H, H₈), 8.45 (m, 2H, H₁), 8.25 (m, 2H, H₁), 7.95 (m, 2H, H₁₁), 7.56 (m, 10H, H₂, H₂, H₇, H₇ i OH), 7.07 (s, 2H, H₁₃), 6.75 (m, 2H, H₁₁).

6.2.24 Síntesi de fumarat de metil i (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil²⁰⁰:



A una baló de 5 ml es prepara una solució de (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **4** (82 mg, 0.22 mmol) i fumarat de dimetil (158 mg, 1.1 mmol) en 2 ml de benzè anhidre, sota agitació magnètica i atmosfera de nitrogen. S'hi afeixen 200 mg de tamisos moleculars activats (4Å) i s'escalfa a reflux durant 30 min. A continuació es destil·la el benzè molt lentament, s'afegeixen 2 ml més de benzè anhidre i es torna a destil·lar. S'obté un sòlid groguenc que es dissol en CH₂Cl₂. La suspensió resultant es filtra i es renta amb 2 ml d'una solució de HCl al 10 %, 2 ml d'una solució saturada de bicarbonat sòdic i amb 2 ml d'una solució saturada de clorur sòdic. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru es purifica a través d'una columna empaquetada amb gel de sílice, emprant com a eluent una mescla de hexà/CH₂Cl₂ (1:1) i s'obtenen 32 mg d'èster **40** (15 % de rendiment). Les dades físiques i espectroscòpiques de **40** són:

²⁰⁰ Curran, D. P.; Oderatoshi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 57, 5243.

$R_f = 0.33$ (hexà/ CH_2Cl_2 1:1).

IR (ATR) cm^{-1} : 3056-2955-2855 (OH), 2358 (C=H, f), 1729-1711 (C=O, i), 1437 (m), 1359 (m), 1297 (m), 1264 (C-F, i), 1221 (m), 1179 (m), 1147 (m), 1131 (m), 1073 (m), 1031-1015 (m), 732 (i), 701 (i), 669 (m), 625 (i).

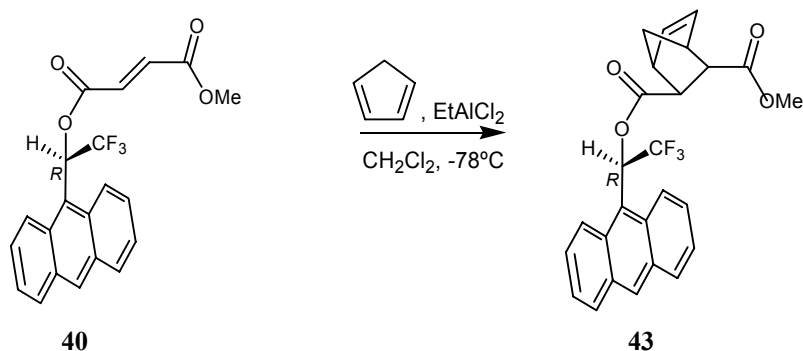
EM m/z (Maldi-toff, %): 472.8 (M^{2+} , 100), 473.8 (M^{3+} , 25).

^1H RMN (Espectre 10-29)(500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (d, $J_{8,7} = 8.5$ Hz, 1H, H_8), 8.59 (s, 1H, H_{10}), 8.37 (d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, 1H, H_1), 8.08 (d, $J_{4,3} = 8.4$ Hz, 1H, H_4), 8.06 (d, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, 1H, H_5), 7.89 (q, $J_{11,\text{F}} = 7.8$, 1H, H_{11}), 7.69 (dd, $J_{2,1} = 9.0$ Hz, $J_{2,3} = 7.3$ Hz, 1H, H_2), 7.62 (dd, $J_{7,8} = 8.9$ Hz, $J_{7,6} = 7.3$ Hz, 1H, H_7), 7.55 (dd, $J_{3,2} = 7.3$ Hz, $J_{3,4} = 7.5$ Hz, 1H, H_3), 7.53 (dd, $J_{6,7} = 7.3$ Hz, $J_{6,5} = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 7.02 (d, $J_{13,14} = 16$ Hz, 1H, H_{14}), 6.97 (d, $J_{13,14} = 16$ Hz, 1H, H_{13}).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.0 (C=O, C_{15}), 162.5 (C=O, C_{12}), 135.5 (C- H_{ol} , C_{14}), 132.0 (C- H_{ol} , C_{13}), 131.7 (C $_{\text{qar}}$, $\text{C}_{8\text{a}}$), 131.3 (C- H_{ar} , C_{10}), 131.2 (C $_{\text{qar}}$, $\text{C}_{5\text{a}}$), 131.1 (C $_{\text{qar}}$, $\text{C}_{4\text{a}}$), 130.9 (C $_{\text{qar}}$, $\text{C}_{1\text{a}}$), 129.8 (C- H_{ar} , C_4), 129.6 (C- H_{ar} , C_5), 128.1 (C- H_{ar} , C_2), 126.6 (C- H_{ar} , C_7), 125.6 (C- H_{ar} , C_8), 125.3 (2C, C- H_{ar} , C_3 i C_6), 124.1 (CF_3 , $J_{\text{C,F}} = 280.5$ Hz), 122.5 (C-H, C_1), 120.7 (C-H, C_9), 70.0 (C-H, $J_{\text{C,F}} = 34.8$ Hz, C_{11}), 52.6 (CH_3 , C_{16}).

Poder rotatori (+)-(R)-40: $[\alpha]^{20} = +60$ (c 0.5, cloroform).

6.2.25 Síntesi del biciclo[2.2.1]hept-5-è-2,3-dicarboxilat de metil i (R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil 43



En 20 ml de diclorometà anhidre es dissol l'èster **40** (75 mg, 0.16 mmol) en un baló de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i amb atmosfera de nitrogen. Es refreda el baló en un bany de neu carbònica amb acetona (-78°C) i se li addiciona gota a gota una solució de EtAlCl_2 1M en hexà (316 μl , 0.32 mmol). La solució es torna de color groc. Al cap de 15 minuts s'hi afegeix el ciclopentadiè (53 μl ,

0.79 mmol), prèviament destil·lat del dicitlopentadiè. Els controls per seguir la reacció es fan per cromatografia en capa fina. La reacció finalitza al cap d'una hora. Es renta el cru de reacció amb aigua. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre, es filtra en un filtre de plecs, i s'evapora el dissolvent. Posteriorment, el cru es purifica mitjançant columna de gel de sílice, usant com a eluent una mescla de hexà/acetat d'etil 50:1. S'obtenen 105 mg de **43**, que implica un 95% de rendiment global. Les dades físiques i espectroscòpiques de **43** són:

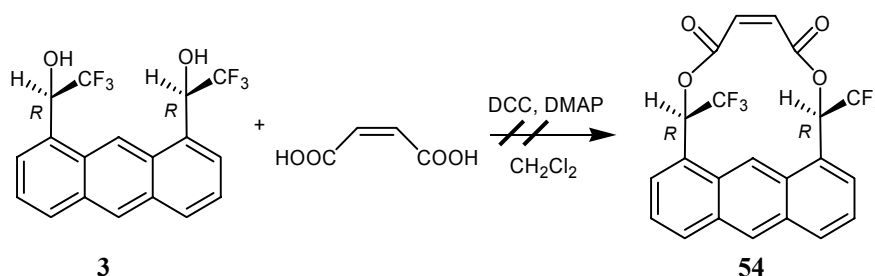
$R_f = 0.3$ (hexà/ CH_2Cl_2 1:1).

IR (ATR) cm^{-1} : 3065.1 (f), 1738.4 (m), 1554.9 (f), 1380.9 (f), 1345.7 (f), 1260.9 (m), 1172.3 (i) 1118.7 (i), 1061.6 (m), 1024.3 (m).

^1H RMN (500,13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.79 i 8.77 (2 x d, $J_{8,7} = 9$ Hz, 1H, H_8), 8.60 (s, 1H, H_{10}), 8.38 i 8.36 (2 x d, $J_{1,2} = 9$ Hz, 1H, H_1), 8.07 (m, 2H, H_4 i H_5), 7.87 (m, H_{11}), 7.65 (m, 2H, H_2), 7.54 (m, 2H, H_6 , H_7 i H_3), 6.00 (dd, $J_{16,17} = 5$ Hz, $J_{16,15} = 3$ Hz, 1H, H_{16}), 6.34, 6.31, 6.28, 6.22, 6.08, 6.03, 5.15, 5.17 (m, 2H, H_{16} i H_{17}), 3.57, 3.51, 3.40, 3.15 (t, $J_{13,14} = 4.5$ Hz, $J_{13,18} = 7$ Hz, 1H, H_{13}), 3.35, 3.24, 3.22, 3.10, 3.01 (5 x s ample, 2H, H_{15} i H_{18}), 2.94, 2.92, 2.71, 2.68 (d, $J_{14,13} = 7$ Hz, 1H, H_{14}), 1.71, 1.65, 1.53, 1.43 (m, 2H, H_{19}), 1.24 (m, 2H, H_{19}).

6.2.26 Intents de síntesi del maleat de α,α' -bis(trifluorometil)-1,8-antracendimetil²⁰¹

6.2.26.1 Amb àcid maleic:

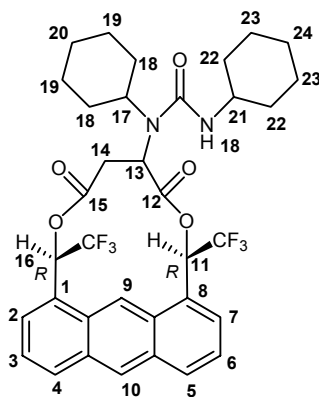


Es dissolen l'ABTE-18 **3** sintetitzat prèviament segons el procediment elaborat per Miriam Pérez²⁰² (20 mg, 0.053 mmol), la DCC (22 mg, 0.16 mmol), l'àcid maleic (6 mg,

²⁰¹ (a) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4475. (b) Evans, D. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001.

²⁰² Pérez, M., *Tesis Doctoral*, UAB **2004**, Procediment experimental.

0.048 mmol) i el DMAP (1 mg, 0.01 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 anhidre, sota agitació magnètica i atmosfera de nitrogen. Es deixa reaccionar durant 12 hores. Per capa prima s'observa l'aparició d'un producte, que s'identifica com N-ciclohexil-N-ciclohexilaminacarbonsuccinat de α,α' -bis(trifluorometil)-1,8-antracenedimetil **55**. S'assaja la reacció amb diverses concentracions de DCC, DMAP i dissolvent, però mai s'obté el producte desitjat **54**.

**55**

Les dades físiques i espectroscòpiques de **55** són:

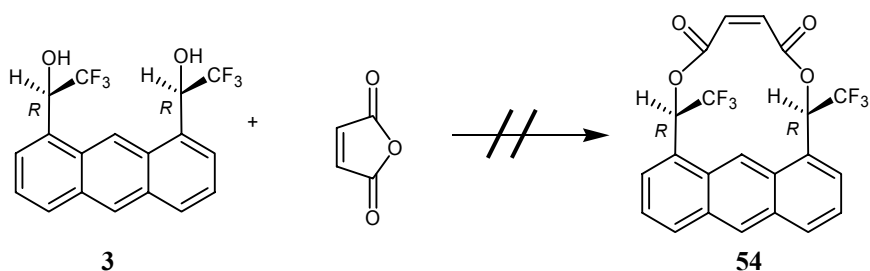
$R_f = 0.08$ (hexà/ CH_2Cl_2 1:1).

IR (ATR) cm^{-1} : 3054-2934-2857 (OH), 2359-2341 (C=H, f), 1758-1760-1704 (C=O, i), 1422 (m), 1364 (m), 1264 (C-F, i), 1181 (m), 1150 (m), 1223 (m), 1184 (m), 1134 (m), 1073 (m), 1041 (m), 895 (m), 732 (i), 704 (i), 666 (f), 629 (m).

EM m/z (Maldi-toff, %): 6.77 (M^+ , 100), 678.1 (M, 71), 679.1 (30).

^1H RMN (Espectre 10-34)(500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.63 (s, 1H, H_9), 8.55 (s, 1H, H_{10}), 8.11 (2 x d, $J_{4,3} = J_{5,6} = 7$ Hz, 2H, H_4 i H_5), 7.77 (d, $J_{7,6} = 7$ Hz, 1H, H_7), 7.58 (d, $J_{2,3} = 7$ Hz, 1H, H_2), 7.51 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 7$ Hz, 1H, H_3), 7.47 (t, $J_{6,5} = J_{6,7} = 7$ Hz, 1H, H_6), 7.38 (d, $J_{7,6} = 7$ Hz, 1H, H_7), 7.20 i 6.80 (2 x q, $J_{11,F} = J_{12,F} = 7$ Hz, 2H, H_{11} i H_{12}), 4.64 (d, $J_{13,14} = 7$ Hz, 1H, H_{13}), 4.29 (d, $J_{18,19} = 7$ Hz, 1H, H_{18}), 3.79 (dd, $J_{14,13} = 7$ Hz, $J_{14,14'} = 18$ Hz, 1H, H_{14}), 3.43 (m, 1H, H_{21}), 3.22 (m, 1H, H_{17}), 2.52 (d, $J_{14',14} = 18$ Hz, 1H, $\text{H}_{14'}$), 2.07, 1.80, 1.66, 1.39, 1.03, 0.85 (m, 10H, H_{18} , H_{19} , H_{20} , H_{22} , H_{23} , H_{24}).

6.2.26.2 Amb anhídrid maleic:



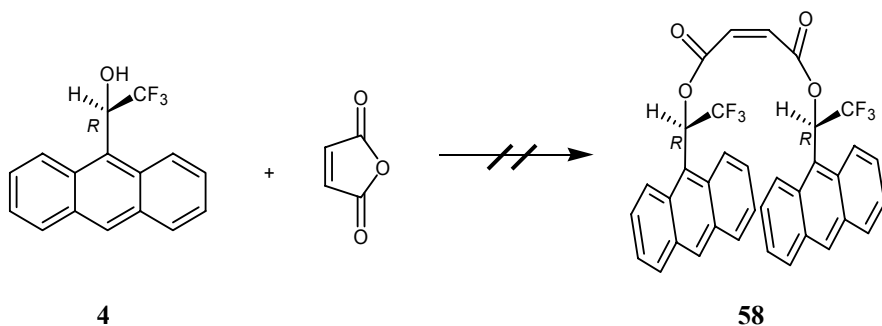
- 1. Amb àcid *p*-toluensulfònic²⁰³

En un baló de dues boques de 100 ml de capacitat proveït d'un Dean Stark amb reflux i d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen ABTE-18 **3** (25 mg, 0.066 mmol), àcid paratoluensulfònic (5 mg, 0.035 mmol) i anhídrid maleic (7 mg, 0.07 mmol) en 50 ml de toluè anhidre. La reacció es deixa a reflux durant 24 hores. L'espectre de protó del cru de reacció mostra que **3** no ha reaccionat.

- 2. Amb triflat de scandi²⁰⁴

Es prepara una suspensió d'ABTE-18 **3** (67 mg, 0.18 mmol), anhídrid *p*-nitrobenzoic (84 mg, 0.27 mmol) i l'anhídrid maleic (23 mg, 0.2 mmol) en 50 ml d'acetonitril anhidre, sota agitació magnètica i atmosfera de nitrogen. S'addiciona lentament un solució de triflat de scandi (100 µl, 0.018 M) prèviament preparada. Es deixa reaccionar durant 24 hores. L'espectre de protó del cru de reacció mostra que **3** no ha reaccionat. S'assaja la reacció amb quantitats més elevades de triflat de scandi, però en cap cas s'observa l'aparició del producte desitjat.

6.2.27 Intents de síntesi del maleat de di[(*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] amb anhídrid maleic:



²⁰³ (a) Yang, Z.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4468-4475. (b) Longbottom, D.A. *et al. Tetrahedron* **2003**, *69*, 6955.

²⁰⁴ Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560.

- **1. Amb àcid *p*-toluensulfònic:**

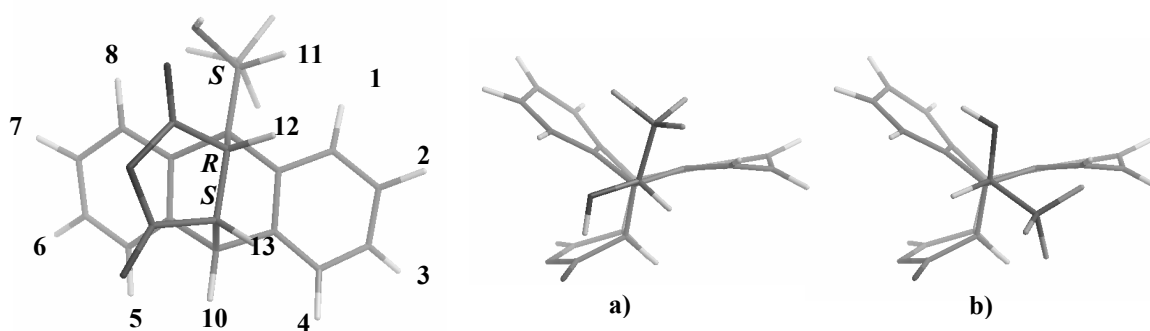
En un baló de dues boques de 100 ml de capacitat proveït d'una aparell Dean Stark i d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **4** (70 mg, 0.26 mmol), àcid *p*-toluensulfònic (6 mg, 0.038 mmol) i anhídrid maleic (13 mg, 0.13 mmol) en 50 ml de toluè anhidre. La reacció es deixa a reflux durant 24 hores, però en cap moment es detecta la presència del producte desitjat.

- **2. A pressió elevada²⁰⁵:**

En un reactor de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **4** (200 mg, 0.73 mmol), anhídrid maleic (143 mg, 1.46 mmol) i 2 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Es tanca el reactor i la solució s'escalfa dins un bany de sorra a 120 °C amb agitació magnètica durant 20 hores. El control per cromatografia de gasos mostra una desaparició completa del producte de partida, i l'aparició d'un producte nou, que per tècniques espectroscòpiques i de difracció de raigs X s'identifica com el compost **59**. Seguidament, es renta el cru de reacció amb 2 ml d'una solució saturada de clorur sòdic. La fase orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El producte es purifica per cromatografia en columna a través de gel de sílice, amb una mescla d'eluent hexà/èter (1:1).

S'ha repetit la reacció a 60°C, 80° C i 100°C, però en cap cas s'ha obtingut el producte desitjat.

Les dades físiques i espectroscòpiques de **59** són:



59

$R_f = 0.78$ (hexà/CH₂Cl₂).

²⁰⁵ Muñoz, A. *Tesi Doctoral*, UAB **2000**, pàg. 154.

IR (ATR) cm^{-1} : 3501 (OH, m), 2359-2341 (C=H, f), 1834-1768 (C=O_{anhidrid}, i), 1471 (m), 1458 (m), 1366 (m), 1263 (C-F, i), 1178 (m), 1142 (m), 1125 (m), 1077 (m), 987 (m), 938-928 (m), 767 (m), 733 (i), 691 (m), 622 (m).

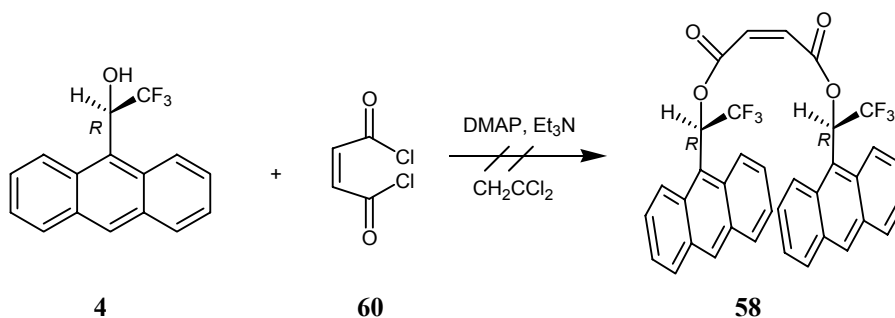
EMAR m/z (ESI, negatiu): 373.0682 ($\delta = -3.02$ ppm)

¹H RMN (Espectre 3-11)(CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 8.19 (d, $J_{8a,7a} = 7$ Hz, 1H, H_{8a}), 7.76 (d, $J_{8b,7b} = 7$ Hz, 1H, H_{8b}), 7.30 (m, 14H, H_{1a}, H_{1b}, H_{2a}, H_{2b}, H_{3a}, H_{3b}, H_{4a}, H_{4b}, H_{5a}, H_{5b}, H_{6a}, H_{6b}, H_{7a}, H_{7b}), 6.00 (q, $J_{11b,F} = J_{11b,OH} = 7$ Hz, 1H, H_{11b}), 5.75 (h, $J_{11a,F} = J_{11b,OH} = J_{11a,12a} = 7$ Hz, 1H, H_{11a}), 5.63 (d, $J_{OHa,11a} = 13$ Hz, 1H, H_{OHa}), 4.84 (d, $J_{10b,13} = 3$ Hz, 1H, H_{10b}), 4.74 (d, $J_{10a,13} = 2$ Hz, 1H, H_{10a}), 3.98 (d, $J_{12b,13b} = 10$ Hz, 1H, H_{12b}), 3.94 (d, $J_{12a,13a} = 10$ Hz, 1H, H_{12a}), 3.75 (dd, $J_{13a,12a} = 10$ Hz, $J_{13a,10a} = 3$ Hz, 1H, H_{13a}), 3.68 (d, $J_{OHb,11b} = 7$ Hz, 1H, H_{OHb}), 3.50 (dd, $J_{13b,12b} = 10$ Hz, $J_{13b,10b} = 3$ Hz, 1H, H_{13b}).

¹³C-RMN (CD₃OCD₃, 250 K, 125 MHz) δ (ppm): 174.0, 170.0, 169.6, 142.5, 140.3, 140.0, 139.6, 137.9, 137.3, 137.2, 136.7, 128.1, 127.7, 127.6, 137.4, 127.2, 126.9, 126.5, 126.1, 125.8, 125.4, 124.9, 124.8, 124.1, 123.1, 123.0, 72.0, 71.6, 52.8, 49.3, 48.7, 48.3, 46.0, 29.7.

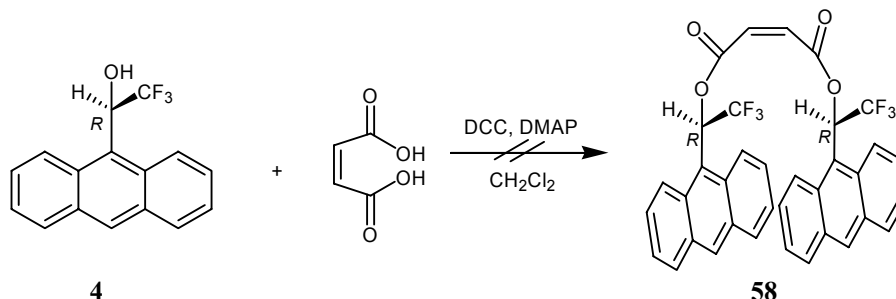
Poder rotatori (-)-(11*S*, 12*R*, 13*S*)-**59**: $[\alpha]^{20} = -22$ (c 0.5, Cloroform).

6.2.28 Intents de síntesi del maleat de di[(*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] **58** a partir de clorur de maleat:



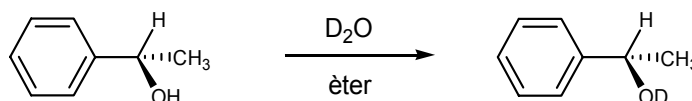
Es prepara una solució de (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **4** (300 mg, 1.09 mmol), clorur de maleat (167 mg, 1.09 mmol) prèviament sintetitzat amb clorur de tionil, DMAP (66 mg, 0.54 mmol) i trietilamina (152 μ l, 1.09 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ anhidre, sota agitació magnètica i atmosfera de nitrogen. Es deixa reaccionar durant 24 hores. Per cromatografia en capa fina s'observa l'aparició d'un producte, que amb les tècniques espectroscòpiques s'identifica com a fumarat de (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **35**.

6.2.29 Intents de síntesi de maleat de di[(*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 58 a partir d'àcid maleic²⁰⁶



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat, proveït d'atmosfera de nitrogen i agitació magnètica s'introdueixen CH₂Cl₂ anhidre (100 ml), (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **4** (100 mg, 0.36 mmol), DCC (148 mg, 0.72 mmol), àcid maleic (38 mg, 0.33 mmol) i DMAP (10 mg, 0.066 mmol). La reacció es deixa evolucionar durant 5 hores. Els controls per cromatografia en capa prima i per RMN demostren que la reacció ja no evoluciona més. El cru de reacció s'hidrolitza amb aigua (1 x 100 ml), HCl 1M (2 x 100 ml), NaHCO₃ al 10 % (2 x 100 ml) i finalment amb una solució de NaCl saturada (2 x 100 ml). La fase orgànica s'asseca amb NaSO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La purificació es du a terme mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil una mescla de hexà/èter (5:1), seguidament per una segona cromatografia amb fase mòbil acetat d'etil/hexà (100:1). S'evapora el dissolvent, obtenint-ne fumarat de (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol amb un 20 % de rendiment.

6.2.30 Síntesi del feniletan[²H]ol **62**



En un matràs de 25 ml, provist d'agitació magnètica i un tub de clorur de calç, s'introdueixen feniletanol (336.5 mg, 3.0 mmol), D₂O (5.4 g, 300 mmol), metan[²H]ol (50 µl) i èter (3ml). La solució resultant s'agita a temperatura ambient durant 12 hores. Tot seguit s'evaporen el metanol i l'èter a pressió reduïda. Al residu resultant s'afegeix una solució de clorur de sodi saturada i s'extrau amb èter (3 x 20 ml). Les fases

²⁰⁶ Brown, H.; Randad, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *46*, 4475.

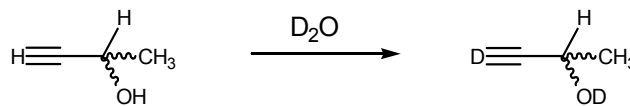
orgàniques s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre, i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda. Obtenim 310.2 mg de producte final amb una taxa de deuteració del 30%. De la mateixa manera s'ha realitzat la síntesi del terpine[²H]ol i de l'oct-1-í-3[²H]ol amb taxes de deuteració del 50% i 52%.

Feniletan[²H]ol **62**: ¹H RMN (Espectre 10-44)(CD₂CCl₂, 400 MHz) δ (ppm): 7.36 (m, 5H), 4.87 (q, 1H, J = 6 Hz), 1.85 (s, 1H, OH, 50 %), 1.45 (d, 3H, J = 7 Hz).

Terpine[²H]ol **65**: ¹H RMN (Espectre 10-42)(CD₂CCl₂, 400 MHz) δ (ppm): 5.25 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.61 (m, 3H), 0.88 (t, 6H, J = 7 Hz).

Oct-1-í-3[²H]ol **69**: ¹H RMN (Espectre 10-41)(CD₂CCl₂, 400 MHz) δ (ppm): 2.45 (d, 1H, J = 2 Hz), 1.95 (s, 1H, OH, 52 %), 1.65 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.88 (t, 3H, J = 7Hz).

6.2.31 Síntesi del but-3-[²H]í-[²H]ol



En un matràs de 25 ml, provist d'agitació magnètica i un tub de clorur de calci, s'introdueixen but-3-í-2-ol (1.093 g, 15.6 mmol) i D₂O (15 ml). La solució resultant s'agita a temperatura ambient durant 12 hores. Tot seguit s'evaporen el metanol i l'èter a pressió reduïda. Al residu resultant s'afegeix una solució de clorur de sodi saturada i s'extrau amb èter (3 x 20 ml). Les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre, i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda a baixa temperatura (per evitar l'evaporació del producte). Obtenim 785.2 mg de producte final amb una taxa de deuteració del 69% per al OH i 97 % per al CD.

But-3-[²H]í-[²H]ol **67**: ¹H RMN (Espectre 10-43)(CD₂CCl₂, 400 MHz) δ (ppm): 4.46 (q, 1H, J = 6 Hz), 2.45 (d, 1H, J = 2 Hz, CD, 0.03 %), 2.11 (s, 1H, OH, 31 %), 1.40 (d, 3H, J = 7 Hz).

V METODOLOGIA EN RMN

7 METODOLOGIA EN RMN

L'anàlisi estructural mitjançant RMN és un factor present al llarg de tot el treball realitzat a la present tesi doctoral. Tot i que la metodologia utilitzada és molt amplia, i es troba descrita detalladament a la literatura, en aquest capítol es resumiran alguns aspectes concrets que es consideren d'especial interès per al treball realitzat.

7.1 DETERMINACIÓ DE LA BARRERA DE ROTACIÓ PER RMND

La part de la ressonància magnètica nuclear que es coneix com RMN Dinàmica, RMND, permet estudiar processos dinàmics moleculars, com poden ser els equilibris conformacionals^{207,208}.

Mitjançant aquesta metodologia, s'analitzen els processos cinètics de bescanvi a partir de la informació que s'obté dels espectres de RMN enregistrats en un rang adequat de temperatures. Alguns d'aquests processos cinètics de bescanvi poden ser la rotació al voltant d'un enllaç, l'intercanvi entre els conformers cadira d'un ciclohexà, el bescanvi intermolecular entre els lligands coordinats a un complex i els que es troben lliures, el bescanvi del protó d'un grup hidroxil amb els protons de l'aigua, etc.²⁰⁹

L'anàlisi del perfil de línia (*Complete Line Shape Analysis*, CLSA) és un dels mètodes RMND més emprats en l'estudi de processos cinètics. Per processos cinètics amb barreres de rotació molt elevades aquesta metodologia pot presentar serioses dificultats, en aquests casos un mètode eficaç és l'estudi de la transferència de nOe^{210, 211}.

En l'estudi conformacional dels arilalquilcarbinols, dissenyats per a que actuïn com a CSA, la determinació de la barrera rotacional de l'enllaç carboni-carboni sp²-sp³ és un experiment habitual, ja que aquest paràmetre proporciona informació sobre la rigidesa de la molècula.

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

L'anàlisi del perfil de línia permet mesurar barreres de rotació compreses entre 8 i 20 kcal/mol. Per a processos més energètics cal realitzar experiments a temperatures molt elevades, esdevenint difícil la seva pràctica.

²⁰⁷ Sandström, J. *Dinamic NMR spectroscopy*, Academic Press: London-New York, **1982**.

²⁰⁸ Gutowsky, H.S. *Dinamic nuclear magnetic resonance spectroscopy*, Jakman, L.M.; Cotton, F.A., Academic Press: New York-San Francisco-London, **1975**.

²⁰⁹ Bain, A.D. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2003**, *43*, 63.

²¹⁰ Jaime, C.; Virgili, A.; Claramunt, R.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6521.

²¹¹ Riggi, I.; Virgili, A.; Moragas, M.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 27.

Aquest mètode es basa en el registre d'una sèrie d'espectres a diferents temperatures²⁰⁷. Suposem un procés dinàmic en el que dos nuclis es bescanvien entre ells amb una determinada constant de velocitat. Si inicialment s'observa un procés de bescanvi lent, en escala de temps de la RMN (és a dir, les ressonàncies dels nuclis que es bescanvien en el procés cinètic es troben suficientment separades i no solapades en l'espectre), en anar augmentant la temperatura els senyals es van ampliant fins que col·lapsen en un pic ample. La temperatura a la que es dona el col·lapse d'ambdós senyals es coneix com temperatura de coalescència, T_c , i el que s'observa en aquesta situació és una mitjana ponderada dels senyals de les espècies individuals. Una vegada passada la T_c s'arriba a una situació de bescanvi ràpid, en el que l'espectre mostra un únic senyal estret corresponent a ambdós nuclis.

La constant de velocitat, k , del procés de bescanvi, a la temperatura de coalescència, es pot expressar d'una manera aproximada segons l'equació següent.

$$k = \frac{\pi \cdot \delta\nu}{(2)^{1/2}} \quad \text{Equació 7-1}$$

on $\delta\nu$ és la diferència de desplaçament químic, en Hz, entre els dos senyals en la situació de bescanvi lent més llunyana del col·lapse.

Aquesta expressió només serà vàlida si el procés dinàmic segueix una cinètica de primer ordre, si ambdues conformacions estan igualment poblades i si els nuclis que es bescanvien no estan acoblats²¹². Malgrat la seva simplicitat, la determinació de barreres de rotació per aquesta aproximació ha donat bons resultats²¹³.

Per situacions més complexes, processos on els que els dos confòrmers no són igualment poblats o quan els nuclis que es bescanvien presenten acoblament, s'utilitzen programes de simulació que, per comparació amb els espectres experimentals, permeten l'obtenció de les constants de velocitat a cada temperatura.

La constant de velocitat del procés de bescanvi està relacionada amb l'energia lliure d'activació ΔG^\ddagger a través de l'equació d'Eyring²¹⁴ (Equació 7-2).

$$k = \frac{K k_B \cdot T \cdot \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{R \cdot T}\right)}{h} \quad \text{Equació 7-2}$$

on K 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.

²¹² Fibrolin, H.P. *Basic one- and two-dimensional NMR spectroscopy*, VHC Publishers Inc., New York, **1991**.

²¹³ Kost, D.; Carlson, E.H.; Raban, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 656.

²¹⁴ Eyring, H. *Chem. Rev.* **1935**, 17, 65.

Per substitució dels paràmetres anteriors pels seus valors i linealització de l'expressió 7-3, s'obté l'equació.

$$\Delta G^\ddagger = 4.575^{-3} \cdot T \left(\log \frac{T}{k} + 10.318 \right) \quad [\text{kcalmol}^{-1}] \quad \text{Equació 7-3}$$

El valor de l'energia lliure d'activació (en unitats de kcal/mol) es determina per substitució de la temperatura de treball (en graus Kelvin) i la constant de velocitat (en unitats de s⁻¹).

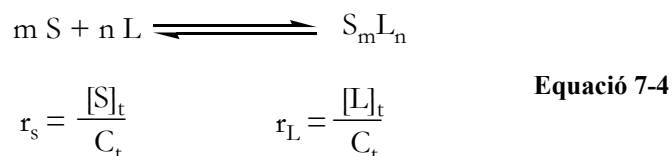
7.2 DETERMINACIÓ DE L'ESTEQUIOMETRIA D'UN COMPLEX PER RMN

Es possible estudiar l'estequiometria d'un complex mitjançant dades obtingudes a partir d'experiments RMN. La metodologia més emprada quan es tracta d'un procés d'intercanvi ràpid en solució és el mètode de la variació continua o mètode de Job,²¹⁵ el qual és capaç de proporcionar la relació n/m per un complex S_mL_n.

El mètode de Job consisteix en preparar un sèrie de solucions que contenen el CSA (L) i el solut (S) en diferents proporcions, tal que l'experiment compregui un rang complet de relacions molars ($0 \leq [L]/([L]+[S]) \leq 1$), i on la concentració total ($[L]+[S]$) per a cada solució sigui constant.

El desplaçament químic induït per la complexació conté una informació estructural molt útil. Serà aquest el paràmetre observat experimentalment i sensible a la formació del complex, que es relacionarà amb l'estequiometria (n/m) de S_mL_n.

Per desenvolupar el mètode quantitativament es considera la formació del complex S_mL_n, entre el solut (S) i el CSA (L), i es defineix la relació de concentracions entre cada molècula i la concentració total (Equació 7-4), on C_t = [S]_t + [L]_t, [S]_t = [S] + m[S_mL_n] i [L]_t = [L] + n[S_mL_n].



El paràmetre observat, δ_{obs}, serà el resultat de la suma de dos termes, un pertanyent a la forma lliure i un altre a la forma complexada (Equació 7-5).

²¹⁵ (a) Job, P. *Ann. Chem.* **1928**, 9, 113. (b) Djedaini, F. *Pharm. Sci.* **1990**, 79, 643. (c) Connors, K.A. *Binding Constants*, John Wiley and Sons, Inc.; New York, 1987; Chapter 2, p.24. (d) Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6151.

$$\delta_{\text{obs}} [\text{S}]_{\text{t}} = \delta_{\text{c}} [\text{S}_m\text{L}_n] + \delta_{\text{f}} [\text{S}]_{\text{f}} \quad \text{Equació 7-5}$$

$$\delta_{\text{obs}} [\text{L}]_{\text{t}} = \delta_{\text{c}} [\text{S}_m\text{L}_n] + \delta_{\text{f}} [\text{L}]_{\text{f}}$$

on δ_{c} i δ_{f} representen els valors del desplaçament químic en les formes complexada i lliure respectivament; $[\text{S}]_{\text{t}}$ i $[\text{L}]_{\text{t}}$ són les concentracions totals del solut (S) i de l'agent de solvatació (L), mentre que $[\text{S}]_{\text{f}}$ i $[\text{L}]_{\text{f}}$ són les concentracions de S i L lliure; $[\text{S}_m\text{L}_n]$ és la concentració del complex.

Al representar $\Delta\delta_{\text{obs}}[\text{S}]_{\text{t}}$ respecte r_{s} o $\Delta\delta_{\text{obs}}[\text{L}]_{\text{t}}$ respecte r_{L} , essent $\Delta\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{f}}$, s'obté una corba parabòlica, el vèrtex de la qual es troba en el punt $r_{\text{màx}} = m/(m+n)$, d'on s'obté directament el valor del coeficient d'estequiometria. Així doncs, en el cas que tinguem un complex 1:1 (SL) aquest màxim es trobaria en el punt $r_{\text{màx}} = 0.5$. Aquest mètode funciona correctament quan es dona el cas de complex 1:1. Quan la corba no és simètrica, és a dir, el màxim es troba desplaçat del punt central d'abscisses, podrà ser degut a la presència d'espècies addicionals amb estequiometria 2:1 i/o 1:2.

7.3 CÀLCUL DE CONSTANTS D'ASSOCIACIÓ PER RMN

Es coneixen una gran varietat de mètodes que permeten determinar el valor de la constant d'associació, K, en sistemes de bescanvi ràpid en el temps d'escala de la RMN. Els més utilitzats són els mètodes gràfics, concretament: *Two-Step*,²¹⁶ *Gradient*²¹⁷ i *Reciprocal* (mètode de Benesi-Hildebrand).²¹⁸ Tots tenen un punt en comú i és que són vàlids per sistemes on únicament es formi un complex i aquest tingui estequiometria 1:1. El mètode *Equimolar*²¹⁹ presenta una avantatge respecte els anteriors, i és que en aquest cas sí que es pot considerar l'existència de dos estequiometries de complexació diferents. Aquest ha estat el mètode utilitzat en el present treball per tal de trobar la constant termodinàmica.

A part dels mètodes gràfics, existeixen altres que també permeten obtenir valors de K com són els d'ajust de corbes²²⁰ i els experiments de difusió per gradients (PGSE)²²¹.

²¹⁶ (a) Johnston, Jr.; Shapiro, B.L.; Shapiro, M.J.; Proulx, T.W.; Godwin, a.D.; Pearce, H.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 542. (b) Inagaki, F.; Tasumi, M.; Miyazawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 1427.

²¹⁷ Hofer, O. *Top. Stereochem.* **1976**, 9, 146.

²¹⁸ (a) Benesi, H.A.; Hildebrand, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2703. (b) Armitage, I.; Dunsmore, G.; Hall, L.D.; Marshall, A.G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1281.

²¹⁹ (a) Bouquant, J.; Chuche, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2337. (b) Koy, C.; Michalik, M.; Döbler, C.; Oheme, G. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 660.

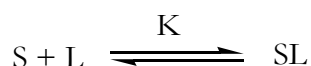
²²⁰ (a) Wilcox, C.S.; Cowart, M.D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5563. (b) Cowart, M.D.; Sucholeiki, I.; Bukownik, R.r.; Wilcox, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6204. (c) Kearney, P.C.; Mizoue, L.S.; Kumpf, R.A.; Forman, J.E.; McCurdy, A.; Dougherty, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9907. (d) Dodziuk, H.; Ejchart, A.; Lukin, O.; Vysotsky, M.O. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1503.

²²¹ (a) Frish, L.; Matthews, S.E.; böhmer, V.; Cohen, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 669. (b) Jayawickrama, D.A.; Larive, C.K. *Anal. Chem.* **1999**, 71, 2117. (c) Chien, W.J.; Cheng, S.F.; Chang, D.K. *Anal. Biochem.* **1998**, 264, 211. (d) Rymden, R.; Carlfors, J.; Stilbs, P. *J. Incl. Phenom.* **1983**, 1, 159.

7.3.1 Mètode Equimolar

El mètode equimolar va ésser desenvolupat al 1972 per Bouquant i Chucho. En ell es considera la simplificació algebraica que es dóna quan la concentració inicial de solut (S_0) i de CSA (L_0) són iguals, és a dir quan $S_0 \equiv L_0$. Permet el tractament quan és un complex 1:1, però també permet l'estudi en el cas de tenir un altre tipus de complex en la solució.

Si es considera únicament la possibilitat de formació del complex 1:1 i que $S_0 \equiv L_0$, llavors,



$$K = \frac{[SL]}{[L][S]} = \frac{[SL]}{(S_0 - [SL])(S_0 - [SL])} \quad \text{Equació 7-6}$$

Si es considera ara la diferència de desplaçament químic observat, expressat en l'equació següent, on δ_c és el desplaçament químic del complex i δ_f el desplaçament químic del solut lliure.

$$\Delta\delta = \delta_{\text{obs}} - \delta_f = \frac{[SL]}{S_0} \delta_c, \quad \text{Equació 7-7}$$

per mitjà de les equacions (Equació 7-6, Equació 7-7) es podrà obtenir la constant termodinàmica, K , en funció del desplaçament químic (Equació 7-8).

$$K = \frac{S_0 \frac{\Delta\delta}{\delta_c}}{\left(S_0 - S_0 \frac{\Delta\delta}{\delta_c}\right)^2} \quad \text{Equació 7-8}$$

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

$$\Delta\delta = \delta_c - \left(\frac{\delta_c}{K}\right)^{1/2} \left(\frac{\Delta\delta}{S_0}\right)^{1/2} \quad \text{Equació 7-9}$$

La representació de $\Delta\delta$ versus $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ dóna una recta d'ordenada a l'origen δ_c i amb un pendent que pren el valor de $(\delta_c/K)^{1/2}$. A partir dels valors de l'ordenada a l'origen i del pendent es podrà determinar el valor de la constant termodinàmica, K .

Una vegada es coneix el valor de K es pot determinar l'energia lliure de formació, ΔG° , associada al procés, segons l'equació,

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad \text{Equació 7-10}$$

En aquest treball, la dada de $\Delta\delta$ (diferència de la posició del senyal en absència i presència de L) s'ha trobat utilitzant el substrat en forma enantiomèricament pura, sempre que s'ha disposat d'algun dels enantiòmers aïllats, ja que l'ús del racemat pot donar lloc a interaccions entre els diferents complexos diastereoisomèrics presents en la solució.

7.4 MESURES DE RELAXACIÓ: NOE, NOESY, I ROESY

Els efectes de relaxació s'utilitzen àmpliament per a la determinació de la geometria de molècules, associacions moleculars o biomolècules. L'efecte nuclear Overhauser es manifesta com un augment d'intensitat dels espins en l'espectre quan un altre proper en l'espai (generalment $< 5 \text{ \AA}$) és pertorbat²²². Aquesta pertorbació es pot realitzar per saturació amb un camp de radiofreqüència dèbil. La saturació elimina les diferències de població entre les transicions del nucli saturat, provocant així l'activació del mecanisme de relaxament dipolar creuat gràcies al qual el sistema recupera l'equilibri. Després de la pertorbació, tot el sistema intenta retornar a l'equilibri tèrmic mitjançant canvis de població de nuclis propers.

La variació d'intensitat del spin del nucli observat (I) en saturar el spin d'un nucli proper en l'espai (S) es representa mitjançant l'equació següent:

$$nOe = \int_I(S) = \frac{(I - I_0)}{I_0} \quad \text{Equació 7-11}$$

on S és el nucli saturat, I la intensitat del nucli observat després de la saturació de S i I_0 : intensitat del nucli observat en absència de saturació. Diverses deduccions²²³ demostren que, de forma aproximativa, es pot relacionar la distància entre dos nuclis A i B, coneguda prèviament, amb la distància del dos nuclis I i S que tenen efecte de relaxació creuada per comparació dels valors de nOe mitjançant la següent equació:

$$nOe_{IS}/nOe_{AB} \cong (r_{IS}/r_{AB})^{-6} \quad \text{Equació 7-12}$$

²²² Keeler, J. in 'Understanding NMR spectroscopy', *Seminari Barcelona* **2004**.

²²³ Brand, T.; Cabrita, E.J.; Berger, S. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2005**, *46*, 159 i referències associades.

És a dir, l'efecte nOe varia a l'espai seguint una funció a la sisena potència. Aquesta equació permet la determinació de distàncies inter i intramoleculares mitjançant efecte nOe, tot i que s'ha de tenir en compte que el valor obtingut és aproximant, ja que el valor de nOe no només depèn de la distància, sinó també d'altre factors com la velocitat de relaxació que poden ser diferents per a cada nucli.

Un aspecte important a tenir en compte és que l'efecte nOe és un fenomen relativament lent en comparació amb la velocitat de canvis conformacionals d'una determinada molècula o la velocitat d'associació/desassociació d'un complex, i per tant, els efectes observats provenen de la contribució mitjana de totes les estructures possibles.

En molts casos s'ha fet ús d'experiments monodimensionals amb selecció de la magnetització per gradients que permeten una excitació selectiva òptima i eviten magnetitzacions no desitjades, com per exemple l'experiment DPFGENOE,²²⁴ 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.

Per molècules més complexes, com sovint és el cas en aquesta tesi, la realització dels experiments anàlegs bidimensionals NOESY (*noesygp*²²⁵) i ROESY (*roesygp*) que poden ajudar a la determinació de la totalitat d'interaccions tipus nOe en un temps raonable. Addicionalment proporcionen informació sobre canvis conformacionals per l'aparició de senyals d'intercanvi químic.

7.5 EXPERIMENTS DE DIFUSIÓ²²³

L'experiment **DOSY** (*Diffusion Ordered Spectroscopy*) permet la mesura de la difusió molecular de forma no invasiva i acurada de mescles químiques. L'espectre bidimensional presenta el desplaçament químic a l'eix F2, i el coeficient al llarg de l'eix F1. La seqüència original PFG (*Pulsed Field Gradient*) va ser desenvolupada per Stejskal i Tanner²²⁶ i es mostra a la figura (Figura 7-1).

Aquesta seqüència consisteix en un primer pols de 90° que passa la magnetització de l'eix z a l'eix y (on es detectable). L'aplicació del gradient G al llarg de l'eix z provoca un desfase, la magnetització I_y comença a girar a diferents freqüències de Larmor, en funció de la seva posició a l'eix z, i el resultat és una absència de component neta al pla xy, i per tant una absència de senyal. Per recuperar el senyals, s'aplica un pols de 180°, que inverteix la rotació dels espins, i un segon gradient de la mateixa duració i intensitat

²²⁴ Stott, K. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4199.

²²⁵ Parella, T. *NMR Guide 4.0*, Topspin 1.3, Bruker Biospin **1998-2004**.

²²⁶ Stejskal, E.O.; Tanner, J.E. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288.

que el primer, que anul·la l'efecte provocat pel primer gradient. El pols de 180° també provoca el reenfocament del desplaçament químic.

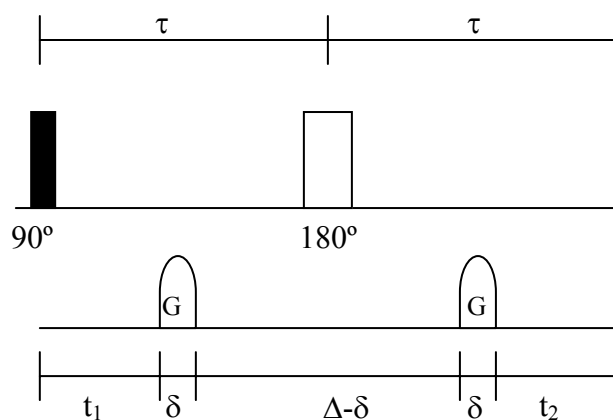


Figura 7-1. Seqüència de RMN PFG (*Pulsed Field Gradient*) desenvolupat per Stejskal i Tanner. Els rectangles negres representen polsos de 90° i els rectangles blancs polsos de 180°.

El punt clau de la seqüència està en aplicar un espai de temps entre els dos gradients ($\Delta\delta$) suficientment llarg per permetre la difusió de la molècula. Si la molècula difon, el segon gradient no reenforçarà completament en senyal, perquè la posició de la molècula ja no serà la mateixa. Com més difusió hi hagi, menys es reenforçarà el senyal. Per tant hi haurà una atenuació del senyal en funció del coeficient de difusió. Per obtenir l'espectre 2D descrit, es realitza una sèrie d'experiments RMN variant el temps entre els dos gradients ($\Delta\delta$).

La seqüència original presenta una sèrie de problemes tècnics, com l'aparició de contracorrents, per això s'han desenvolupat diverses seqüències més complicades, que intenten evitar aquests problemes. Bàsicament podem trobar dos grans grups: les seqüències STE²²⁷ (Stimulated-Echo pulse sequence) que minimitzen els efectes de temps de T2 curts, i les seqüències LED²²⁸, que minimitzen els efectes de les contracorrents.

En els casos dels espectres de difusió d'aquesta tesi, s'ha aplicat la seqüència *ledbpgp2s*²²⁵ (Figura 7-2) que utilitza gradients bipolars. No es comentarà en detall, la base és la mateixa que la seqüència PFG. Els paràmetres clau de la seqüència són els temps p30 (temps de duració del gradient) i d20 (temps entre gradients) i s'han d'optimitzar per a cada mostra. Els valors estàndard són 1 ms (p30) i 150 ms (d20).

²²⁷ (a) Tanner, J.E.; *J. Chem. Phys.* **1970**, *52*, 2523. (b) Burstein, D. *Concepts Magn. Reson.* **1996**, *8*, 269.

²²⁸ Wu, D.; Chen, A.; Johnson, S. *J. Magn. Reson.* **1995**, *115*, 260.

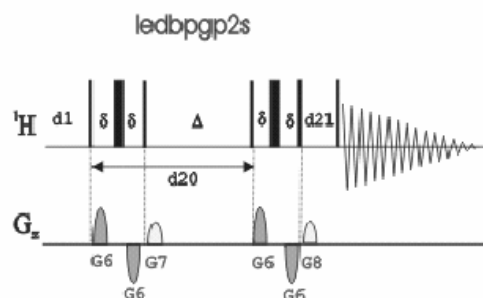


Figura 7-2. Seqüència de pulsos ledbpgp2s.

El coeficient de difusió (D) es mesura quantitativament enregistrant un sèrie d'experiments RMN, on la intensitat global del gradient (g) augmenta progressivament. L'atenuació del senyal segueix la següent equació:

$$I = I_0 \exp(-D\gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)) \quad \text{Equació 7-13}$$

on I és la intensitat del senyal, I_0 és la intensitat inicial, γ és la constant magnetogírica, g és el gradient aplicat, δ és la duració del gradient p30*2 (cal multiplicar per 2 perquè la seqüència t gradients bipolars) i Δ és el temps de difusió $d20$.

Si els valors obtinguts és representen l'equació següent:

$$\ln(I/I_0) = -D\gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad \text{Equació 7-14}$$

obtenim una recta amb pendent de valor D .

El valor del coeficient de difusió és una mesura més fiable del pes molecular aparent o l'estructura terciària d'una molècula que el temps de relaxació en RMN, o la mesura de l'amplada de banda. L'equació de *Stokes-Einstein* relaciona el coeficient de difusió amb la mida de la molècula:

$$D = KT/6\pi\eta R_H \quad \text{Equació 7-15}$$

Altres factors que influeixen al coeficient de difusió són la forma de la molècula, la viscositat del dissolvent, la temperatura, etc. Aquestes propietats del coeficient de difusió en permeten estudiar:

- Radis hidrodinàmics i pesos moleculars
- Estats d'agregació
- Interaccions intramoleculares i intermoleculares
- Separació amb RMN de components múltiples.
- Intercanvi químic

En quant a l'estudi de mescles, les aplicacions són molt diverses, i van de l'estudi mescles de molècules orgàniques petites a la química combinatòria, polímers, extractes de teixits, biofluid, petroli, etc.

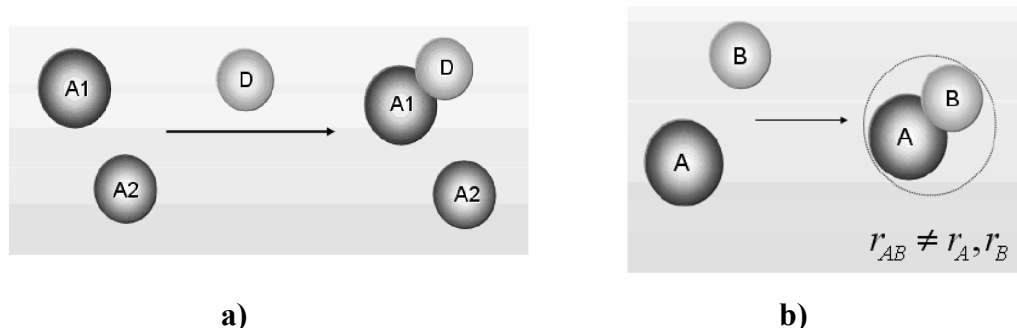


Figura 7-3. Aplicacions dels experiments de difusió: a) estudis d'afinitat b) estudis de constant d'associació.

A la figura precedent s'il·lustren dos aplicacions concretes en relació a l'anàlisi de les reaccions intermoleculares: a) Estudi de complexos proteïna-lligand mitjançant RMN d'afinitat. b) Determinació de les constants d'associació aplicant l'equació següent:

$$D_{\text{obs}} = X_{\text{guest}}D_{\text{guest}} + X_{\text{host}}D_{\text{host}} \quad \text{Equació 7-16}$$

Les constants d'associació de diversos complexos han estat calculades, com per exemple de complexos formats amb ciclodextrines, hemoglobina, polipèptids o calixarens²²⁹.

Un dels majors problemes quan es mesuren coeficients de difusió mitjançant RMN és la presència de convecció. Aquest fenomen, causat per gradients de temperatura a la mostra, proporciona un moviment addicional de les molècules a la difusió, i per tant pot resultar en l'obtenció de valors erronis de difusió.

Aquest problema ha estat estudiat en diferents treballs²³⁰, i es presenten diverses opcions per eliminar els efectes de convecció, com són seqüències compensades, o l'efecte de girar la mostra.

²²⁹ (a) Fielding, L. *Tetrahedron Report* **2000**, 56, 6151. (b) Avram, L.; Cohem, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2639.

²³⁰ (a) Esturau, N. *et al. J. Magn. Reson.* **2001**, 153, 48. (b) Loening, N.M., Keeler, J. *J. Magn. Res.* **1999**, 139, 334.

VI METODOLOGIA DE CÀLCUL

8 METODOLOGIA DE CÀLCUL

L'objectiu principal dels càlculs realitzats en la present tesi doctoral és l'anàlisi conformacional de molècules amb un nombre relativament elevat d'àtoms, per això es va decidir d'utilitzar la mecànica molecular com a metodologia de càlcul. La mecànica molecular²³¹ tracta la molècula com un conjunt d'esferes (àtoms de dimensions definides) unides per molles (forces elàstiques o harmòniques). Aquestes forces es descriuen per funcions d'energia potencial que estan optimitzades mitjançant **paràmetres**. Els paràmetres es desenvolupen amb dades de molècules petites (obtingudes experimentalment o amb càlculs quàntics) i després s'apliquen a l'estudi de molècules més grans.

El conjunt de funcions i paràmetres utilitzats s'anomena **camp de forces** i s'obté generalment de forma empírica. Per tant existeix una gran diversitat de camps de força diferents, cada un dissenyat per predir un cert tipus de propietats i adaptat per un cert tipus de molècules: MM3²³² (Allinger): molècules orgàniques, AMBER²³³ (Kollman): proteïnes i àcids nucleics, CHARMM²³⁴ (Karplus): proteïnes, Glycam²³⁵ (Woods): carbohidrats i glicoproteïnes, etc.

L'energia del sistema resultant s'anomena energia estèrica i es defineix com la suma de funcions potencials que reproduïxen les característiques de la molècula. Inclou, com a mínim, termes que indiquen l'energia de la variació dels angles, dels enllaços, dels angles de torsió i l'energia d'interacció entre àtoms no enllaçats. També s'inclou una expressió de termes creuats on es reflexa la interdependència de les variacions anteriors. Aquesta energia augmenta quan els paràmetres calculats s'allunyen respecte els paràmetres de referència, però també és més gran com més àtoms contingui el sistema. Per tant, quan es treballa amb Mecànica Molecular, només es pot comparar l'energia d'estructures que tinguin el mateix nombre d'àtoms i la mateixa connectivitat.

Quan fem una cerca conformacional, com és el nostre objectiu, volem trobar les conformacions que siguin mínims en la superfície d'energia. Al fer una minimització d'energia simple, apareix el problema que els nous mínims sempre se situen molt a prop de l'estructura de partida.

²³¹ Leach, A.R., Molecular Modelling: Principles and applications; Pearson: Harlow, **2002**.

²³² Allinger, N.L.; Yuh, Y.H.; Li, J.-H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*(23), 8551.

²³³ Weiner, P.K.; Kollman, P.A., *J. Comput. Chem.*, **1981**, *2*(3), 287.

²³⁴ Brooks, B.R. et al. *J. Comput. Chem.*, **1983**, *4*(2), 187.

²³⁵ Woods, R.J.; Dwek, R.A.; Edge, C.J.; Fraser-Reid, B., *J. Phys. Chem.*, **1995**, *99*(11), 3832.

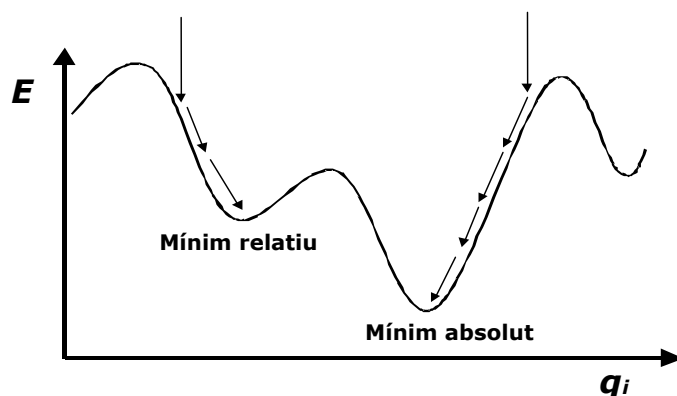


Figura 8-1. Esquema de l'optimització de geometries partint de dos conformers inicials diferents.

Per tant necessitem un algorisme que vagi generant noves estructures de partida que posteriorment es minimitzen. Amb aquest fi es poden utilitzar els mètodes descrits a continuació: mètode de *Monte Carlo*, mètode de **Dinàmica Molecular** i els **Algoritmes Genètics**.

8.1 DINÀMICA MOLECULAR²³⁶

En aquest mètode s'aplica l'equació del moviment de Newton per simular l'evolució de la molècula al llarg del temps a una temperatura determinada. Per això s'aporta energia al sistema escalfant-ho, aquesta es distribueix en forma de velocitat entre tots els àtoms uniformement. L'energia donada al sistema, amb el temps suficient, ajuda a superar petites barreres d'energia potencial i per tant permet escombrar una zona més ampla de la hipersuperfície potencial.

Per resoldre la integral i obtenir la trajectòria del moviment, es parteix el càlcul en espais de temps molt curts (1-10 femtosegons). En cada moment, les forces generades s'apliquen a les posicions i velocitats actuals per generar noves posicions i velocitats.

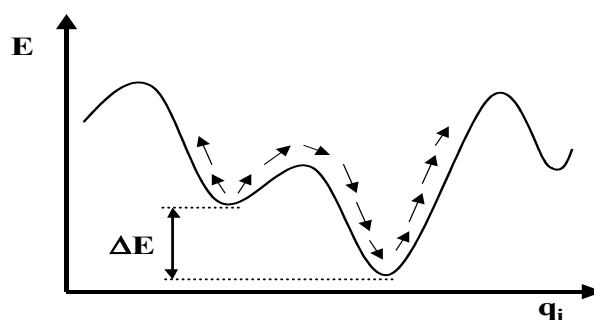


Figura 8-2. Exploració de la hipersuperfície de potencial mitjançant dinàmica molecular.

²³⁶ van Gunsteren, W.F.; Berendsen, H.J.C.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 29, 992.

La definició de la durada dels espais de temps (*timestep*) és molt important: no pot ser gaire petit, perquè aleshores s'explora molt lentament l'espai conformacional ni massa llarg, perquè les partícules podrien col·lapsar en un mateix punt de l'espai. Una bona orientació és considerar que el *timestep* ha de ser aproximadament una desena part del període més curt de moviment. Així doncs, tenint en compte que la freqüència de vibració més elevada és de l'ordre dels enllaços C-H, i que aquesta és aprox. 10 fs, un bon *timestep* seria d'1 fs. No obstant, és habitual que en les simulacions de dinàmica molecular s'utilitzi la metodologia *SHAKE*,²³⁷ la qual restringeix les vibracions dels enllaços aplicant forces addicionals i permet que les distàncies es mantinguin en el seu valor d'equilibri. El *SHAKE* s'aplica habitualment als enllaços de major freqüència de vibració C(sp³)-H, per tant, si s'utilitza aquesta metodologia és possible augmentar el *timestep* a 2 fs.

- La dinàmica molecular s'utilitza extensivament per estudiar les propietats conformacionals de molècules flexibles, però segueix tenint alguns inconvenients:
- Presenta una alta dependència de l'estructura inicial ja que la integració s'efectua agafant-la com a punt de partida.
- Totes les conformacions es troben molt pròximes a l'espai conformacional degut a que l'obtenció de cada una d'elles es fa a partir de d'anterior aplicant un camp de forces.
- Si el temps de la simulació és insuficient, l'exploració de l'espai conformacional és parcial i no s'obtenen els mínims absoluts.

8.2 MÈTODE MONTE CARLO

El mètode de *Monte Carlo*^{238, 239} genera noves estructures anomenades configuracions a l'atzar i utilitza uns criteris especials per decidir si acceptar o no una configuració creada. Les noves configuracions s'obtenen per moviment d'un o varis àtoms o molècules, o la rotació d'un o varis enllaços. Per això es parteix d'una estructura inicial (aleatòria o basada en dades experimentals), però les conformacions obtingudes a partir d'aquí no tenen cap relació amb l'estructura inicial ja que els criteris de modificació de paràmetres son purament estocàstics.

L'energia de la configuració nova es calcula amb la funció d'energia potencial. Si l'energia és inferior a l'estructura anterior, s'accepta. Si l'energia és superior, es calcula

²³⁷ Ryckaert, J.P.; Ciccotti, G.; Berendsen, H.J.C., *J. Comput. Phys.* **1977**, *23*(3), 327.

²³⁸ Chang G.; Guida W.C.; Still W.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379.

²³⁹ Saunders, M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1419.

el factor de Boltzmann i es compara amb un número a l'atzar entre 0 i 1. Si és inferior s'accepta l'estructura, si és superior, no.

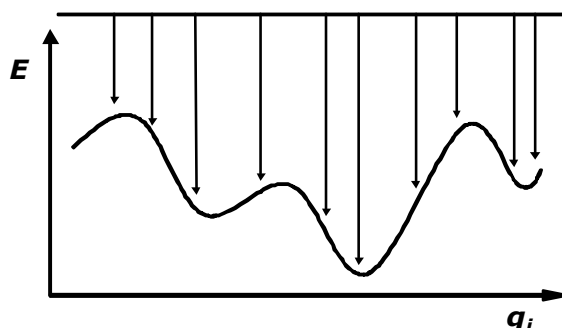


Figura 8-3 Esquema de la generació aleatòria d'estructures amb MC.

En el cas de molècules cícliques es trenca temporalment un enllaç per evitar possibles tensions i es tracta la molècula com una estructura acíclica. Després de realitzar el càlcul i abans de tancar el cicle s'eliminen les estructures que no permetin tancar l'anell i les que presenten valors molt alts a causa de les interaccions internuclears.

La convergència del càlcul es detecta quan apareixen els mateixos conformers repetidament.

Aquesta metodologia realitza una exploració de l'espai conformacional més ampli, consumeix menys temps de càlcul i el conjunt d'estructures emmagatzemades reproduceix una distribució de Maxwell-Boltzman.

A l'annex s'indicanen els detalls dels càlculs realitzats.

8.3 ALGORITMES GENÈTICS

Els algoritmes genètics formen part dels algoritmes estocàstics metaheurístics, que es defineixen com processos o estratègies que optimitzen un procés iteratiu aplicant una sèrie de criteris *intel·ligents*²⁴⁰, equilibrant una màxima exploració de l'espai a estudiar (diversificació) i una màxima *explotació* dels resultats (intensificació).

Els algoritmes metaheurístics es poden dividir en dos grups: Els **mètodes de trajectòria** parteixen d'un estat inicial i descriuen la seva trajectòria en l'espai estudiat. Dins d'aquesta categoria podem englobar el mètode *Tabu Search*, *Iterate Local Search* i *Variable Neighborhood search*. Els **mètodes de població**, en canvi, descriuen l'evolució

²⁴⁰ Blum, C.; Roli, A. *ACM Computing Surveys* **2003**, 35, 268.

d'un conjunt de punts en l'espai explorat, com és el cas de *Ant Colony Optimization*²⁴¹ i dels algoritmes genètics²⁴².

Els algoritmes genètics van ser establerts per Holland²⁴³ i es basen en els principis derivats de l'evolució en poblacions naturals. Es caracteritzen per:

- Una **població** d'estructures (cromosomes) amb uns gens determinats que corresponen a les característiques de l'estructura i amb un valor assignat que correspon a l'adaptabilitat al medi.
- Un mecanisme de **selecció** que afavoreix els individus amb el nivell d'adaptació més alt.
- **Operadors genètics** que modifiquen les estructures seleccionades. Els més usuals són la **combinació** (crossover), que combina dos cromosomes d'alt nivell d'adaptació seleccionats per generar dos cromosomes nous, i la **mutació**, que modifica aleatòriament les posicions de la cadena d'un cromosoma.

Els algoritmes genètics han estat amplament aplicats a la química computacional²⁴⁴, i concretament a la cerca conformacional²⁴⁵. En aquesta tesi l'algoritme utilitzat ha estat el GACK (*Genetic Algorithms for Conformation Knowledge*), desenvolupat per Goodman²⁴⁶ i que funciona en tàndem amb el programa *Macromodel*, essent aquest últim el responsable de minimitzar les estructures obtingudes.

El procediment que segueix aquest algoritme l'il·lustra a la figura (**Figura 8-4**). La cerca conformacional amb GACK s'inicia dibuixant l'estructura de la molècula amb *Macromodel*, minimitzant-la amb el camp de forces apropiat (MM3* en el nostre cas) i senyalant els angles de torsió que es volen modificar (aquests seran els gens de la població estudiada).

L'algoritme comença agafant l'estructura inicial i generant noves conformacions a l'atzar, per tal de completar la primera generació. A aquesta primera generació se li aplica un procés de recombinació per obtenir individus nous. Per seleccionar els cromosomes que es recombinen, s'utilitza un procés tipus *roulette*²⁴⁷ on la probabilitat

²⁴¹ Dorigo, M.; Di Caro, G.; Gambardella, L.M. *Artificial Life* **1999**, 5, 137.

²⁴² (a) Michalewicz, Z. 'Genetic Algorithms + Data Structures = Evolution', Springer **1992**, Berlin. (b) Davis, L. Handbook of Genetic Algorithms, *Van Nostrand Reinhold* **1991**, New York. (c) Michalewicz, Z. 'Proceedings in the 6th International Conference on Genetic Algorithms' San Mateo, **1995**, 151-158. (d) Withley, L.D.; Vose, M.D. *Morgan Kaufman*, San Francisco **1995**. (e) Taylor, R.D.; Jewsbury, P.J.; Essex, J.W. *J. Comput.-Aided Molec. Design*. **2002**, 16, 151.

²⁴³ (a) Holland, J.H. 'Adaptation in Natural and Artificial Systems', *University of Michigan Press*, MI, **1975**. (b) Holland, J.H. *Sci. Am.* **1992**, 44, 66.

²⁴⁴ (a) Dandekar, T.; Argos, P. *J. Mol. Biol.* **1994**, 236, 844. (b) Glen, R.C.; Payne, W.R. *J. Comput.-Aided Mol. Design* **1995**, 9, 181. (c) Clark, D.E.; Westhead, D.R. *J. Comput.-Aided Mol. Design* **1996**, 10, 337.

²⁴⁵ (a) Meza, J.C.; Judson, R.S.; Faulkner, T.R.; Treasurywala, A.M. *J. Comput. Chem.* **1996**, 17, 1142. (b) Herrmann, F.; Suhai, S. *J. Comput. Chem.* **1995**, 16, 1434.

²⁴⁶ (b) Nair, N.; Goodman, J.M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, 38, 317.

²⁴⁷ Venkatasubramanian, V.; Sundaram, A. *Encyclopedia of Computational Chemistry* **1998**, 1115.

d'un determinat cromosoma de ser seleccionat es proporcional al factor de *Boltzman* de la conformació corresponent. Els dos cromosomes seleccionats ara es trenquen i s'ajunten per formar cromosomes nous. Per augmentar la diversitat de la població, després de la recombinació s'aplica la mutació, que varia alguns angles díedres de les conformacions a l'atzar. Les estructures noves obtingudes d'aquesta forma es minimitzen energèticament.

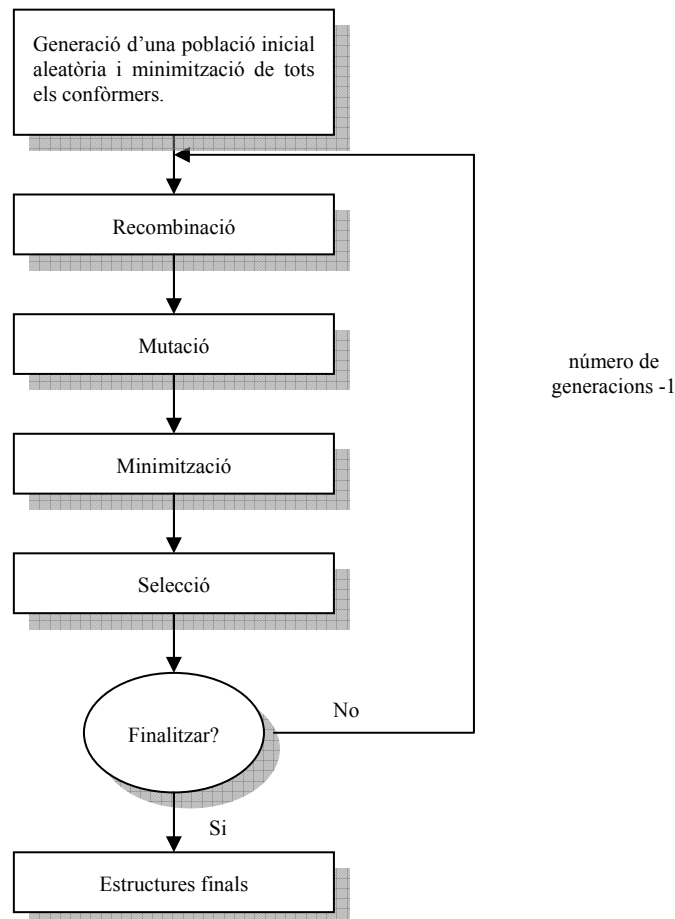


Figura 8-4. El procediment de l'algoritme genètic

Per obtenir la nova generació, ara es fa un segon procés de selecció. En aquest s'escollen cromosomes dels "pares" i dels "fills", aplicant també una probabilitat proporcional al factor de Boltzman.

Aquest procés es repeteix fins a arribar al número de generacions total desitjat, i les estructures finals s'ajunten, ordenades per energia i eliminant les duplicades.

Els paràmetres més importants a optimitzar són els següents:

- Mida de la població (p):
- Nombre de generacions (g)

- Nombre total de passos (t)
- Probabilitat de recombinació (c)
- Probabilitat de mutació (m)
- Temperatura de selecció (s)
- Temperatura de reemplaçament (r)
- Penalització per duplicitat (d)

El nombre total de passos (t) és el número de cromosomes de la població multiplicat pel número de generacions. A partir dels estudis realitzats per *Goodman* i col·laboradors es pot deduir que per obtenir uns bons resultats, p i g no han de ser massa petites (≥ 10) i no massa diferents entre ells.

La probabilitat de recombinació (c) per defecte és 1, això vol dir que el 100% de les estructures seran recombinades. La probabilitat de mutació (m) no pot ser massa alta, perquè sinó es destrueixen una gran part de les estructures favorables generades. Normalment s'agafa un valor al voltant de 0.4 per m.

La temperatura de selecció (s) (durant la recombinació) ha de ser un valor alt (10000 K per defecte) per tenir en compte també estructures de més alta energia i així explorar millor l'espai conformacional. La temperatura de reemplaçament en canvi es més baixa, per desviar la selecció d'estructures d'una generació a la següent cap a estructures de més baixa energia.

Detalls dels programes utilitzats amb explicacions es poden trobar a l'annex.

VII BIBLIOGRAFIA

9 BIBLIOGRAFIA

- Adams, H.; Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Spey, S. E.; Urch, C. J.; Sanderson, J. M. 'A supramolecular system for quantifying aromatic stacking interactions' *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4863-4877.
- Albert, J.; Cadena, J. M.; Granell, J. R.; Solans, X.; Font-Bardia, M. 'Optically active palladacycles containing imines derived from 1-(1-naphthyl)ethylamine: new resolving agents for P-chiral phosphines' *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1943-1955.
- Alder, K. *Experientia* 1955, Suppl. II, 86.
- Alder, K. in *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, New York: Interscience **1948**, p. 381.
- Allenmark, S. G.; *Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications*, Chester: Ellis Horwood **1988**.
- Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. H. 'Molecular mechanics. The MM3 force field for hydrocarbons. 1' *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551-8582.
- Almer, S. 'Aproximacions i estudis a nous CSAs: Adamantil, Fluorenil i altres derivats' *Tesi Doctoral*, Cerdanyola: Universitat Autònoma de Barcelona **2001**.
- Anderson, R. C.; Shapiro, M. J. '2-Chloro-4(R),5(R)-dimethyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholane, a new chiral derivatizing agent' *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1304-1305.
- Antonin, L.; Hansen, P. 'Deuterium isotope effects on ¹⁴N and ¹⁵N nuclear shielding in simple nitrogen-containing compounds' *Magn. Reson. Chem.* **1985**, *23*, 973-976.
- Armitage, I.; Dunsmore, G.; Hall, L. D.; Marshall, A. G. 'Calculation of binding constants and bound chemical shifts for the association of lanthanide shift reagents with organic substrates' *J. Chem. Soc. D, Chem. Commun.* **1971**, 1281-1282.
- Aroulanda, C.; Sarfati, M.; Courtieu, J.; Lesot, P. 'Investigation of the enantioselectivity of three different polypeptide liquid-crystalline solvents using multinuclear NMR spectroscopy' *Enantiomer* **2001**, *6*, 1-7.
- Avram, L.; Cohen, Y. 'Complexation in pseudorotaxanes based on α -cyclodextrin and different α,ω -diaminoalkanes by NMR diffusion measurement' *J. Org. Chem.* **2002**, *67* 2639-2644.
- Bain, A. D. 'Chemical exchange in NMR' *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2003**, *43*, 63-103.
- Ballardini, R.; Balzani, V.; Credi, A.; Gandolfi, M. T.; Marquis, D.; Pérez-García, L.; Stoddart, J. F. 'Molecular meccano, 29 The synthesis and spectroscopic properties of a [2]catenane incorporating an anthracene chromophoric unit'. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1*, 81-89.
- Bang, E.; Jung, J. W.; Lee, W.; Lee, D. W.; Lee, W. 'Chiral recognition of (18-crown-6)-tetracarboxylic acid as a chiral selector determined by NMR spectroscopy' *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1685-1692.
- Bartra, M.; Vilarrasa J. 'Cyclization of 9-substituted decanoic acid derivatives to 9-decanolide and 9-decanolactam' *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5132-5138.
- Bauer, T.; Chapuis, C.; Kucharska, A.; Rzepecki, P.; Jurczak, J. 'Influence of Lewis acids on the [4 + 2] cycloaddition of N,N'-fumaroylbis[(2R)-bornane-10,2-sultam] to cyclopentadiene and application to various dienes' *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 324-329.
- Bayle, J. P.; Courtieu, J.; Gabetty, E.; Loewenstein, A.; Péchiné, J. M. 'Enantiomeric analysis in a polypeptide lyotropic liquid crystal through proton decoupled deuterium NMR' *New J. Chem.* **1992**, *16*, 837-838.
- Beà, I. 'Complexos d'inclusió: enantiodiferenciació, reconeixement molecular i efecte quelat: ciclodextrines gegants; estudis computacionals' *Tesi doctoral*, Cerdanyola: Universitat Autònoma de Barcelona **2001**.
- Bender, M. L.; Komiyama, M. *Cyclodextrine chemistry*, New York: Springer Verlag **1978**.
- Benesi, H. A.; Hildrebrand, J. H. 'A spectrophotometric investigation of the interaction of iodine with aromatic hydrocarbons' *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703-2707.
- Berson, J. A.; Walia, J. S.; Remanick, A.; Suzuki, S.; Reynolds-Warnhoff, P.; Willner, D. 'The absolute configurations of some simple norbornane derivatives. A test of the "conformational asymmetry" model' *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3986-3997.
- Birkofer, L.; Ritter, A. 'The use of silylation in organic syntheses' *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 417-429.
- Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Fickenstshcer, K.; Kohler, F. 'Chromatographic separation of racemic thalidomide and teratogenic activity of its enantiomers' *Arzneim.-Forsch.* **1979**, *29*, 1640-1642.

- Bloodworth, A. J.; Davies, A. G. (Sawyer, A. K.) in *Organotin Compounds*, New York: Marcel Dekker **1971**, Vol. 1, 153.
- Blum, C.; Roli, A. 'Metaheuristics in combinatorial optimization: overview and conceptual comparison' *ACM Computing Surveys* **2003**, *35*, 268-308.
- Boden, E. P.; Keck, G. E. 'Proton-transfer steps in Steglich esterification: a very practical new method for macrolactonization' *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394-2395.
- Boeckman, R. K.; Nelson, S. G.; Gaul, M. D. 'Toward the development of a general chiral auxiliary. 1. Preparation of a new class of camphor lactam imides and their application to the construction of quaternary centers via Diels-Alder cycloaddition' *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2258-2260.
- Bouquant, J.; Chuche, J. 'Reactifs lanthanidiques de déplacement chimique I - Methode simple de détermination de K et Δ' *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2337-2340.
- Brand, T.; Cabrita, E. J.; Berger, S. 'Intermolecular interaction as investigated by NOE and diffusion studies' *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2005**, *46*, 159-196.
- Brooks, B. R.; Bruccoleri, R. E.; Olasfon, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; Karplus, M. 'CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations' *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 187-217.
- Brotin, T.; Lesage, A.; Emsley, L.; Collet, A. ¹²⁹Xe NMR spectroscopy of deuterium-labeled cryptophane-a Xenon complexes: investigation of host-guest complexation dynamics' *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1171-1174.
- Brown, H. C.; Randad, R. S. 'Chiral synthesis VIA organoboranes. 26. An efficient synthesis of isoprenyl derivatives of borane - valuable reagents for the isoprenylboration of aldehydes. A convenient route to both enantiomers of ipnenol and ipsdienol in high optical purity' *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4463-4472.
- Burgess, K. L.; Corbett, M. S.; Eugenio, P.; Lajkiewicz, N. J.; Liu, X.; Sanyal, A.; Yan, W.; Yuan, Q.; Snyder, J. K. 'Chiral anthracene and anthrone templates as stereocontrolling elements in Diels-Alder/retro Diels-Alder sequences' *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5299-5309.
- Burlingame, T.G.; Pirkle, W.H. 'The nonequivalence of physical properties of enantiomers in optically active solvents. Differences in proton magnetic resonance spectra. II' *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4294.
- Burstein, D. 'Stimulated echoes: description, applications, practical hints' *Concepts Magn. Reson.* **1996**, *8*, 269-278.
- Canet, D.; Boubel, J. C.; Canet, E. *La RMN, Concepts et méthodes*, Paris: InterEditions **1991**.
- Carrière, A.; Virgili, A. 'Use of 9-anthrylcarbinol derivatives as chiral auxiliaries in asymmetric Diels-Alder reaction' *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 227-230.
- Carrière, A.; Virgili, A.; Figueredo, M. 'Use of 9-anthrylcarbinol derivatives as chiral auxiliaries. II. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition' *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2793-2796.
- Castellino, S.; Dwight, W. J. 'Diethylaluminum chloride complexes of an N-acyloxazolidinone: NMR investigation' *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2986-2987.
- Chang, G.; Guida, W. C.; Still, W. C. 'An internal-coordinate Monte Carlo method for searching conformational space' *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379-4386.
- Chankvetadze, B.; Burjanadze, N.; Pintore, G.; Strickmann, D.; Bergenthal, D.; Blaschke, G. 'Chiral recognition of verapamil by cyclodextrins studied with capillary electrophoresis, NMR spectroscopy, and electrospray ionization mass spectrometry' *Chirality* **1999**, *11*, 635-644.
- Chapius, C.; Kucharska, A.; Jurczak, J. 'A comparison of two effective chiral auxiliaries—(2R)-bornane-10,2-sultam and (2R)-bornane-10,2-cyclohydrazide—using the [4+2] cycloaddition of cyclopentadiene to their N,N'-fumaroyl derivatives' *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4581-4591.
- Chen, C. W.; Whitlock, H. W. 'Molecular tweezers: a simple model of bifunctional intercalation' *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4921-4922.
- Chien, W. J.; Cheng, S. F.; Chang, D. K. 'Determination of the binding constant of a protein kinase C substrate, NG₍₂₈₋₄₃₎, to sodium dodecyl sulfate via the diffusion coefficient measured by pulsed field gradient nuclear magnetic resonance' *Anal. Biochem.* **1998**, *264*, 211-215.
- Clark, D. E.; Westhead, D. 'Evolutionary algorithms in computer aided molecular design' *R. J. Comput.-Aided Mol. Design* **1996**, *10*, 337-358.
- Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, N.; Wothers, P. *Organic Chemistry* Oxford University Press **2001**.
- Cohen, J.; Lach, J. L. 'Interaction of pharmaceuticals with Schardinger dextrans. I. Interaction with hydroxybenzoic acids and p-hydroxybenzoates' *J. Pharm. Sci.* **1963**, *52*, 132-136.

- Connolly, M. J.; Astridge, P. S.; White, E. G.; Morley, C. A.; Cowan, J. C. 'Torsades de pointes ventricular tachycardia and terodiline' *Lancet* **1991**, 338, 344-345.
- Connors, K. A. 'Binding Constants' in *Binding Constants: The Measurement of Molecular Complex Stability*, New York: John Wiley & Sons **1987**, cap. 2, p. 24.
- Cooper, J.; Knight, D. W.; Gallagher, P. T. 'An approach to chiral trisubstituted pyrrolidines by enolate Claisen rearrangement of azalactones derived from α -amino acids' *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 705-713.
- Corey, E. J. 'Catalytic enantioselective Diels-Alder reactions: methods, mechanistic fundamentals, pathways, and applications' *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1650-1667.
- Corey, E. J.; Bakshi, R. K. 'A new system for catalytic enantioselective reduction of achiral ketones to chiral alcohols. Synthesis of chiral α -hydroxy acids' *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 611-614.
- Cortiso, M.; Roig, A.; Garcia Blanco, E. 'Helix-coil transition in poly(γ -benzyl-L-glutamate) and poly- ϵ -carbobenzoxy-L-lysine' *Biopolymers* **1969**, 7, 315-323.
- Courtieu, J.; Bayle, J. P.; Lafontaine, E. 'High resolution NMR in cholesteric medium: visualization of enantiomers' *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8294-8296.
- Courtieu, J.; Lesot, P.; Meddour, A.; Merlet, D.; Aroulanda, C. 'Chiral liquid crystal NMR: a tool for enantiomeric crystals' (Grant, D. M., Harris, R. K.) in *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*, New York: John Wiley & Sons **2002**, 9, 497-505.
- Cowart, M. D.; Sucholeiki, I.; Bukownik, R. R.; Wilcox, C. S. 'Molecular recognition in aqueous media. Conformationally restricted water-soluble cyclophanes derived from 6H,12H-5,11-methanodibenzo[b,f][1,5]diazocine' *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6204-6210.
- Critcher, D. J.; Connolly, S.; Wills, M. 'Total synthesis of halicholactone and neohalicholactone' *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6638-6657.
- Curran, D. P.; Oderaotshi, Y. 'Thiol additions to acrylates by fluoros mixture synthesis: relative control of elution order in demixing by the fluoros tag and the thiol substituent.' *Tetrahedron* **2001**, 57, 5243-5253.
- Dale, J. A.; Mosher, H. S. 'Nuclear magnetic resonance enantiomer reagents. Configurational correlations via nuclear magnetic resonance chemical shifts of diastereomeric mandelate, O-methylmandelate, and α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters' *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512-519.
- Dandekar, T.; Argos, P. 'Folding the main chain of small proteins with the genetic algorithm' *J. Mol. Biol.* **1994**, 236, 844-861.
- Davis, L. *Handbook of Genetic Algorithms*, New York: Van Nostrand Reinhold **1991**.
- Dawson, B. A.; Mattok, G. L. *Pharmeuropa* **1997**, 9, 347-352.
- De Gennes, P. G. 'Calcul de la distorsion d'une structure cholesterique par un champ magnetique' *Solid State Commun.* **1968**, 6, 163-165.
- De Gennes, P. G. *The Physics of Liquid Crystals*, Oxford: Clarendon Press **1976**.
- Dewar, M. J. S.; Olivella, S.; Stewart, J. J. P. 'Mechanism of the Diels-Alder reaction: reactions of butadiene with ethylene and cyanoethylenes' *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5771-5779.
- Dewar, M. J. S.; Pierini, A. B. J. 'Mechanism of the Diels-Alder reaction. Studies of the addition of maleic anhydride to furan and methylfurans' *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 203-208.
- Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1926**, 450, 237-254.
- Dirk, C. W.; Cox, S. D.; Wellman, D. E.; Wudl, F. 'Isolation and purification of benzene-1,2,4,5-tetrathiol' *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2395-2397.
- Djedaini, F.; Sheng, Z. L.; Perly, B.; Wouessidjewe D. 'High-field nuclear magnetic resonance techniques for the investigation of a β -cyclodextrin:indomethacin inclusion complex' *J. Pharm. Sci.* **1990**, 79, 643-646.
- Dodziuk, H.; Ejchart, A.; Lukin, O.; Vysotsky, M. O. ' ^1H and ^{13}C NMR and molecular dynamics study of chiral recognition of camphor enantiomers by α -cyclodextrin' *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1503-1507.
- Doomerholt, F. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. 'An enantioselective total synthesis of the macrodiolide (-)-(RRR)-colletalol' *Tetrahedron Lett.* **1991** 32, 1495-1498.
- Dorigo, M.; di Caro, G.; Gambardella, L. M. 'Ant algorithms for discrete optimization' *Artificial Life* **1999**, 5, 137-172.
- Dunand, A.; Ferguson, J.; Puza, M.; Robertson, G. B. 'Conformational effects in the fluorescence and photochemistry of [2.n](9,10)anthracenophanes (n = 4,5)' *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3524-3530.

- Emsley, J. W.; Lindon, J. C. "NMR Spectroscopy using Liquid Crystal Solvents", Oxford: Pergamon Press **1975**.
- Enders, D.; Noyori, R.; Trost, B. M. *Protecting groups*, Stuttgart: Thieme Foundations of Organic Chemistry Series **1994**.
- Essa, H. *Recent progress in macrocyclizations*, Harvard University: Evans Group Seminar **1999**.
- Esturau, N.; Sánchez-Ferrando, F.; Gavin, J. A.; Roumestand, C.; Delsuc, M. A.; Parella, T. 'The use of sample rotation for minimizing convection effects in self-diffusion NMR measurements' *J. Magn. Reson.* **2001**, *153*, 48-55.
- Evans, D. A.; Howard, P. Ng., Dale, L. R. 'Total synthesis of the macrolide antibiotic rutamycin B' *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446-11459.
- Evans, D. A.; Kaldor, S. W.; Jones, T. K.; Clardy, J.; Stout, T. J. 'Total synthesis of the macrolide antibiotic cytotaricin' *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001-7031.
- Eyring, H. 'The activated complex and the absolute rate of chemical reactions' *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 65-77.
- Farjon, J.; Merlet, D.; Lesot, P.; Courtieu, J. 'Enantiomeric excess measurements in weakly oriented chiral liquid crystal solvents through 2D¹H selective refocusing experiments' *J. Magn. Reson.* **2002**, *158*, 169-172.
- Fibrolin, H. P. *Basic one- and two-dimensional NMR spectroscopy*, New York: VHC Publishers Inc. 1991.
- Fielding, L. 'Determination of association constants (K_a) from solution NMR data' *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151-6170.
- Fleming, I.; Gosh, S. K. 'Stereocontrol in organic synthesis using silicon-containing compounds. A synthesis of nonactin' *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2733-2748.
- Fraser, R. R. 'Nuclear magnetic resonance using chiral shift reagents' (Morrison, J. D.) in *Asymmetric Synthesis*, New York: Academic Press, **1983**; Vol. 1, Chapter 9, p.173.
- Frish, L.; Matthews, S. E.; Böhmer, V.; Cohen, Y. 'A pulsed gradient spin echo NMR study of guest encapsulation by hydrogen-bonded tetraurea calix[4]arene dimers' *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 669-672.
- Fukushi, Y.; Shigematsu, K.; Mizutani, J.; Tahara, S. 'A new NMR chiral derivatizing reagent for determining the absolute configurations of carboxylic acids' *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4737-4740.
- Fung, B. M. 'Liquid crystalline samples: carbon-13 NMR' (Grant, D. M.; Harris, R. K.) in *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*, Chichester: Wiley Publishers **2002**, *9*, 2744-2751.
- Galardon, E.; Maux, P. L.; Bondon, A.; Simonneaux, G. 'Chiral recognition of amino esters by a ruthenium porphyrin complex: kinetics of the exchange process determined by ¹H NMR' *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4203-4210.
- Galli, C.; Mandolini, L. 'Ring-closure reactions. IV. A quantitative approach to the synthesis of many-membered rings. The lactonization of some *w*-bromo fatty acids' *Gazz. Chim. Ital.* **1975**, *105*, 367-376.
- Gerlach, H.; Zagalak, B. 'Determination of the enantiomeric purity and absolute configuration of α -deuteriated primary alcohols' *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, *8*, 274-275.
- Ghost, A. K.; Liu, W.; Xu, Y.; Chen, Z. 'A convergent, enantioselective total synthesis of Hapalosin: a drug with multidrug-resistance reversing activity' *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 74-76.
- Gil, J.; Virgili, A. 'The first chiral solvating agent (CSA) without ¹H NMR signals: the perdeuterio-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol. Preparation and chiral induction on protonated Pirle alcohol' *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7274-7276.
- Glen, R. C.; Payne, W. R. 'A genetic algorithm for the automated generation of molecules within constraints' *J. Comput.-Aided Mol. Design* **1995**, *9*, 181-202.
- Gray, G. W. *Molecular Structure and Properties of Liquid Crystals*, London: Academic Press **1962**.
- Guo, J.; Wu, J.; Siuzdak, G.; Finn, M. G. 'Measurement of enantiomeric excess by kinetic resolution and mass spectrometry' *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1755-1758.
- Gutowsky, H. S. (Jakman, L. M.; Cotton, F. A.) in *Dinamic nuclear magnetic resonance spectroscopy*, New York-San Francisco-London: Academic Press **1975**.
- Harnata, M. 'Chiral molecular tweezers' *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 862-873.
- Hassner, A.; Alexanian, V. 'Direct room temperature esterification of carboxylic acids' *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4475-4478.

- Herrmann, F.; Suhai, S. 'A comparison of a direct search method and a genetic algorithm for conformational searching' *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1434-1444.
- Hett, R.; Fang, Q. K.; Gao, Y.; Hong, Y.; Butler, H. T.; Nie, X.; Wald, S. A. 'Enantio- and diastereoselective synthesis of all four stereoisomers of formoterol' *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1125-1128.
- Hinschberger, J.; Desvergne, J.-P.; Bouas-Laurent, H.; Marsau, P. 'Synthesis and photophysical properties of fluorescent anthracenophanes incorporating two polyoxadioxalkane chains' *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 993-1000.
- Hirose, K.; Ogasahara, K.; Nishioka, K.; Tobe, Y.; Naemura, K. 'Enantioselective complexation of phenolic crown ethers with chiral aminoethanol derivatives: effects of substituents of aromatic rings of hosts and guests on complexation' *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1984-1993.
- Hofer, O. 'The lanthanide induced shift technique: applications in conformational analysis' *Top. Stereochem.* **1976**, *9*, 111-195.
- Höfle, G.; Steglich, W.; Worbrüngen, A. '4-Dialkylaminopyridines as highly active acylation catalysts. [new synthetic method (25)]' *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569-583.
- Holland, J. H. *Adaptation in Natural and Artificial Systems*, Michigan: University of Michigan Press **1975**.
- Holland, J. H. 'Genetic algorithms' *Sci. Am.* **1992**, *267* (1), 66-73.
- Hou, K. N. 'Generalized frontier orbitals of alkenes and dienes. Regioselectivity in Diels-Alder reactions' *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092-4094.
- Houk, K. N.; González, J.; Li, Y. 'pericyclic reaction transition states: passions and punctilios, 1935-1995' *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81-90.
- Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. 'Highly enantioselective Diels-Alder reactions of 1-amino-3-siloxydienes catalyzed by Cr(III)-salen complexes' *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7843-7844.
- Inagaki, F.; Tasumi, M.; Miyazawa, T. 'Chemical equilibrium between a lanthanide shift reagent and n-hexylamine in chloroform' *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 1427-1430.
- Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. 'Scandium trifluoromethanesulfonate as an extremely active Lewis acid catalyst in acylation of alcohols with acid anhydrides and mixed anhydrides' *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560-4567.
- Iuliano, A.; Bartalucci, D.; Uccello-Barretta, G.; Balzano, F.; Salvadori, P. '3,5-dinitrobenzoylphenylglycine analogues bearing the 1,1'-binaphthalene moiety - synthesis, conformational study, and application as chiral solvating agents' *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2177-2184.
- Jaime, C.; Virgili, A.; Claramunt, R. M.; López, C.; Elguero, J. 'Conformational study of (R)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol (Pirkle's alcohol) by dynamic NMR' *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6521-6523.
- Jakubcova, M.; Meddour, A.; Péchiné, J.-M.; Baklouti, A.; Courtieu, J. 'Measurement of the optical purity of fluorinated compounds using proton decoupled ¹⁹F NMR spectroscopy in a chiral liquid crystal solvent' *J. Fluorine Chem.* **1997**, *86*, 149-153.
- Jayawickrama, D. A.; Larive, C. K. 'Analysis of the (Trimethylsilyl)propionic acid-β (12-28) peptide binding equilibrium with NMR spectroscopy' *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 2117-2122.
- Jencks, W.P. 'pKa data compiled by R. Williams', Department of Chemistry, Eberly College of Science, Pennsylvania State, 2005. El documento es pot consultar a www.research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa_compilation.pdf
- Job, P. 'Formation and stability of inorganic complexes in solution' *Ann. Chem.* **1928**, *9*, 113-203.
- Jochims, J. C.; Taigel, G.; Seeliger, A. 'Protonenresonanzspektren von solvationsdiastereomeren' *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1901-1908.
- Johnston, M. D.; Shapiro, B. L.; Shapiro, M. J.; Proulx, T. W.; Godwin, A. D.; Pearce, H. L. 'Lanthanide-induced shifts in proton nuclear magnetic resonance spectra. XI. Equilibrium constants and bound shifts for cyclohexanones and cyclohexanols' *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 542-554.
- Jorgensen, K. A. 'Hetero-Diels-Alder reactions of ketones - a challenge for chemists' *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2093-2102.
- Kagan, H. B.; Biant, O. 'Catalytic asymmetric Diels-Alder reactions' *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019.
- Kano, K.; Hasegawa, H. 'Interactions with charged cyclodextrins and chiral recognition' *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, *41*, 41-47.
- Kano, K.; Hasegawa, H.; Miyamura, M. 'Chiral recognition of dipeptide methyl esters by an anionic β-cyclodextrin' *Chirality* **2001**, *13*, 474-482.

- Kearney, P. C.; Mizoue, L. S.; Kumpf, R. A.; Forman, J. E.; McCurdy, A.; Dougherty, D. A. 'Molecular recognition in aqueous media. New binding studies provide further insights into the cation- π interaction and related phenomena' *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9907-9919.
- Keeler, J. 'Understanding NMR spectroscopy', Department of Chemistry, Cambridge 233. University-Departament de Química Orgànica, Universitat Autònoma de Barcelona, **2004**. El seminari es pot consultar a www-keeler.ch.cam.ac.uk/lectures/
- Kim, Y. H. 'Dual enantioselective control in asymmetric synthesis' *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 955-962.
- Kitae, T.; Takashima, H.; Kano, K. 'Chiral recognition of phenylacetic acid derivatives by aminated cyclodextrins' *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* **1999**, *33*, 345-359.
- Klärner, F. G.; Kahlert, B. 'Molecular tweezers and clips as synthetic receptors. Molecular recognition and dynamics in receptor-substrate complexes' *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 919-932.
- Kost, D.; Carlson, E. H.; Raban, M. 'The validity of approximate equations for k_c in dynamic nuclear magnetic resonance' *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 656-657.
- Koy, C.; Michalik, M.; Döbler, C.; Oheme, G. 'Chiral recognition of aminoalcohols by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy using binaphthyl derivatives as chiral solvating agents' *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 660-663.
- Kurebayashi, H.; Haino, T.; Usui, S.; Fukazawa, Y. 'Structure of supramolecular complex of flexible molecular tweezers and planar guest in solution' *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8667-8674.
- Kyryl, K.; Kessler, H.; Luy, B. 'Stretched gelatin gels as chiral alignment media for the discrimination of enantiomers by NMR spectroscopy' *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3145-3147.
- Lafon, O.; Lesot, P.; Rivard, M.; Chavarot, M.; Rose-Munch, F.; Rose, E. 'Enantiomeric analysis of planar chiral (η^6 -arene)chromium tricarbonyl complexes using NMR in oriented solvents' *Organometallics* **2005**, *24*, 4021-4028.
- Leach, A. R. *Molecular Modelling: Principles and applications*, Harlow: Pearson **2002**.
- Lehmann, O. *Flüssige Kristalle*, Leipzig: Wilhelm Engelmann **1904**.
- Lesot, P. 'Development and applications of natural-abundance deuterium NMR in chiral liquid crystals. Another approach to analysis in organic chemistry' *Spectra Analyse* **2005**, *34*, 37-42.
- Lesot, P.; Aroulanda, C.; Billault, I. 'Exploring the analytical potential of NMR spectroscopy in chiral anisotropic media for the study of the natural abundance deuterium distribution in organic molecules' *Anal. Chem.* **2004**, *6*, 2827-2835.
- Lesot, P.; Merlet, D.; Meddour, A.; Courtieu, J.; Loewenstein, A. 'Visualization of enantiomers in a polypeptide liquid-crystal solvent through carbon-13 NMR spectroscopy' *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1995**, *91*, 1371-1375.
- Lesot, P.; Sarfati, M.; Courtieu, J. 'Natural abundance deuterium NMR spectroscopy in polypeptide liquid crystals as a new and incisive means for the enantiodifferentiation of chiral hydrocarbons' *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1724-1745.
- Levitt, M. H. *Spin dynamics, basics of nuclear magnetic resonance*, New York: John Wiley & Sons **2001**.
- Liu, T. J.; Chen, Y. J.; Zhang, K. S.; Wang, D.; Guo, D. W.; Yang, X. Z. 'Enantiomeric recognition of chiral 3,3-bridged-1,1'-binaphthol dimer toward α -phenylethylamine and α -amino acid ester' *Chirality* **2001**, *13*, 595-600.
- Loening, N. M.; Keeler, J. 'Measurement of convection and temperature profiles in liquid samples' *J. Magn. Reson.* **1999**, *139*, 334-341.
- Longbottom, D. A.; Morrison, A. J.; Dixon, D. J.; Ley, S. V. 'Total synthesis of the polyenoyltetramic acid polycephalin C' *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6955-6966.
- Maestre, I. 'Cap als macrocicles derivats de l'alcohol de Pirkle : estudi computacional per mètodes *Monte Carlo* i dinàmica molecular' *Treball de Recerca*, Cerdanyola: Universitat Autònoma de Barcelona **2001**.
- Maestre, I. 'Ciclodextrines gegants : ciclodextrines modificades amb grups ancorats: dímers i efecte en sistemes d'interès biològic : estudis computacionals' *Tesi doctoral*, Cerdanyola: Universitat Autònoma de Barcelona **2004**.
- Marquis, D.; Desvergne, J.-P.; Bouas-Laurent, H. 'Photoresponsive Supramolecular Systems: Synthesis and Photophysical and Photochemical Study of Bis-(9,10-anthracenediyl)coronands AAO_nO_n ' *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7984-7996.
- Marshall, E. 'Guilty plea puts Oraflex case to rest' *Science* **1985**, *229*, 1071.
- Maruoka, K.; Akakura, M.; Saito, S.; Ooi, T.; Yamamoto, H. 'Asymmetric Diels-Alder reaction of unsymmetrical maleates. A chemical access to chiral, unsymmetrical cis-cyclohexene-1,2-dicarboxylates' *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6153-6158.

- Mas, T.; Pardo, C.; Salort, F.; Elguero, J.; Torres, M. R. 'A new entry to bis-Tröger's bases' *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1097-1104.
- McMurry, J. E.; Musser, J. H.; Ahmad, M. S.; Blaszczyk, L. C. 'Total synthesis of eremophilone' *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1829-1832.
- Meddour, A.; Berdague, P.; Hedli, A.; Courtieu, J.; Lesot, P. 'Proton-decoupled carbon-13 NMR spectroscopy in a lyotropic chiral nematic solvent as an analytical tool for the measurement of the enantiomeric excess' *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4502-4508.
- Meddour, A.; Canet, I.; Loewenstein, A.; Pechine, J. M.; Courtieu, J. 'Observation of enantiomers, chiral by virtue of isotopic substitution, through deuterium NMR in a polypeptide liquid crystal' *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652-9656.
- Meddour, A.; Canlet, C.; Blanco, L.; Courtieu, J. 'Diastereomeric shape recognition using NMR spectroscopy in a chiral liquid crystalline solvent' *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2391-2393.
- Merlet, D.; Ancian, B.; Courtieu, J.; Lesot, P. 'Two-dimensional deuterium nmr spectroscopy of chiral molecules oriented in a polypeptide liquid crystal: applications for the enantiomeric analysis through natural abundance deuterium NMR' *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5249-5258.
- Merlet, D.; Sarfati, M.; Ancian, B.; Courtieu, J.; Lesot, P. 'Description of natural abundance deuterium 2D-NMR experiments in weakly ordered liquid-crystalline solvents using a tailored cartesian spin-operator formalism' *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 2283-2290.
- Meyer, R. B. 'Distortion of a cholesteric structure by a magnetic field' *Appl. Phys. Lett.* **1969**, *14*, 208-209.
- Meza, J. C.; Judson, R. S.; Faulkner, T. R.; Treasurywala, A. M. 'A comparison of a direct search method and a genetic algorithm for conformational searching' *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 1142-1151.
- Michalewicz, Z. *Genetic Algorithms + Data Structures = Evolution*, Berlin: Springer **1992**.
- Michalewicz, Z. 'Genetic Algorithms, Numerical Optimization and Constraints' *Proceedings in the 6th International Conference on Genetic Algorithms*, Eshelman L. J., Pittsburgh: Morgan Kaufmann **1995**, 151-158.
- Millar, J. G.; Oehlschlager, A. C. 'Synthesis of Z,Z-skipped diene macrolide pheromones for *Cryptolestes* and *Oryzaephilus* grain beetles (Coleoptera Cucujidae)' *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2332-2338.
- Mukaiyama, T.; Usui, M.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1976**, 49-50.
- Mulzer, J.; Kirstein, H. M.; Buschmann, J.; Lehmann, C.; Lugeret, P. 'Total synthesis of 9-dihydroerythronolide B derivatives and of erythronolide B' *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 910-923.
- Muñoz, A. 'Nous agents de solvació quiral, auxiliars deuterats' *Tesi Doctoral*, Cerdanyola: Universitat Autònoma de Barcelona **2000**, p. 154.
- Muñoz, A.; Sánchez, M.; Junk, T.; Virgili, A. 'A new case of chiral recognition between isotopomers. Preparation and study of (R) and (S) perdeuterio 2,2,2-trifluoro-1-(1-pyrenyl)ethanol' *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5069-5071.
- Muñoz, A.; Virgili, A. 'Preparation and behavior of (R)- and (S)-2,2,2-trifluoro-1-(1-pyrenyl)ethanol as chiral solvating agents: study of the diastereomeric association by Job's plots, intermolecular NOE and binding constants' *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1529-1534.
- Muñoz, A.; Virgili, A. 'The use of perdeuterio-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol as chiral solvating agent. Chiral induction observed on ¹H and ¹³C NMR' *Enantiomer* **2001**, *6*, 235-243.
- Nair, N.; Goodman, J. M. 'Genetic algorithms in conformational analysis' *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, *38*, 317-320.
- Neises, B.; Steglich, W. 'Simple method for the esterification of carboxylic acids' *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522-524.
- Nicolau, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. 'The Diels-Alder reaction in total synthesis' *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.
- Nolis, P. 'Síntesi i estudi estructural de (+)-fumarat d' α,α' -bis(trifluorometil)-1,8-antracendimetanol (fumarat d'ABTE-18). Comportament com a auxiliar quiral en la reacció de Diels-Alder' *Treball de Recerca*, Cerdanyola: Universitat Autònoma de Barcelona **2004**.
- Nolis, P.; Roglans, A.; Parella, T. 'IFSERF, an isotope-filtered SERF experiment for the precise measurement of proton-proton coupling constants between chemically equivalent protons' *J. Magn. Reson.* **2005**, *173*, 305-309.
- Northrup, A. B.; MacMilan, D. 'The first general enantioselective catalytic Diels-Alder reaction with simple α,β -unsaturated ketones' *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460.

- Ohno, K.; Fujimoto, K.; Tsujii, Y.; Fukuda, T. 'Synthesis of a well-defined anthracene-labelled polystyrene by atomtransfer radical polymerization' *Polymer* **1999**, *40*, 759-763.
- Okamoto, Y.; Aburatani, R.; Hatada, K. 'Chromatographic chiral resolution : XIV. Cellulose tribenzoate derivatives as chiral stationary phases for high-performance liquid chromatography' *J. Chromatogr. A* **1987**, *389*, 95-102.
- Okamoto, Y.; Kawashima, M.; Hatada, K. 'Chromatographic resolution : XI. Controlled chiral recognition of cellulose triphenylcarbamate derivatives supported on silica gel' *J. Chromatogr. A* **1986**, *363*, 173-186.
- Oppolzer, W. 'Asymmetric Diels-Alder and ene reactions in organic synthesis. New synthetic methods' *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 876-889.
- Otera, J.; Nobuhisa, D.; Nozaki, H. 'Novel template effects of distannoxane catalysts in highly efficient transesterification and esterification' *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5307-5311.
- Otto, S.; Boccaletti, G.; Engberts, J. B. F. N. 'A chiral Lewis-acid-catalyzed Diels-Alder reaction. Water-enhanced enantioselectivity' *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4238-4239.
- Palomino, M. 'Aproximació computacional i experimental a nous agents de solvació quiral macrocíclics derivats del α,α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanol (ABTE)' *Treball de Recerca*, Cerdanyola: Universitat Autònoma de Barcelona **2003**.
- Parella T. NMR Guide 4.0, Topspin 1.3 Bruker Biospin **1998-2004**.
- Parker, D. 'NMR determination of enantiomeric purity' *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457.
- Paterson, I.; Norcross, R. D. 'Total synthesis of bioactive marine macrolides' *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041-2114.
- Pavlin, M. S. *Tesi Doctoral*, University of Illinois, **1977**.
- Pérez, M. 'Síntesi i estudi de nous agents de solvació quiral : 9-antrilpentafluorofenilmetanol i α,α' -bis(trifluorometil)-1,8-antracendimetanol' *Tesi Doctoral*, Cerdanyola: Universitat Autònoma de Barcelona **2004**.
- Pérez-Trujillo, M.; Maestre, I.; Jaime, C.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Virgili, A. 'Enantioselective preparation and structural and conformational analysis of the chiral solvating agent α,α' -bis(trifluoromethyl)-1,8-anthracenedimethanol' *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3084-3093.
- Pérez-Trujillo, M.; Virgili, A.; Molins, E. 'Preparation, conformational analysis and behaviour as chiral solvating agents of 9-anthrylpentafluorophenylmethanol enantiomers: study of the diastereomeric association' *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1615-1621.
- Peters, J. A.; Huskens, J.; Rober, D. J. 'Lanthanide induced shifts and relaxation rate enhancements' *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1996**, *28*, 283-350.
- Piatek, A.; Chapuis, C.; Jurczak, J. 'Influence of solvent polarity on the stereoselectivity of the uncatalyzed [4+2] cycloaddition of cyclopentadiene to an N,N' -fumaroyl bis-(six-membered ring [(2R)-10a-homobornane-10a,2-sultam])' *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 700-708.
- Pirkle, W. H. 'The nonequivalence of physical properties of enantiomers in optically active solvents. Differences in nuclear magnetic resonance spectra. I' *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1837.
- Pirkle, W. H.; Beare, S. D.; Muntz, R. L. 'Assignment of absolute configuration of sulfoxides by NMR. A solvation model' *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2295-2298.
- Pirkle, W. H.; Burlingame, T. G.; Beare, S. D. 'Optically active nmr solvents VI. The determination of optical purity and absolute configuration of amines' *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5849-5852.
- Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. 'NMR Chiral Solvating Agents' *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263-331.
- Pirkle, W. H.; Pochapsky, P. C. 'Considerations of chiral recognition relevant to the liquid chromatography separation of enantiomers' *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347-362.
- Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L. 'The use of chiral solvating agent for nuclear magnetic resonance determination of enantiomeric purity and absolute configuration of lactones. Consequences of three-point interactions' *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1370-1374.
- Pirkle, W. H.; Tsiouras, A. '3,5-dinitrobenzoyl amino acid esters. Broadly applicable chiral solvating agents for NMR determination of enantiomeric purity' *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2989-2992.
- Pomares, M. 'Estudi de nous agents de solvació quiral: [α,α']-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol i altres' *Tesi Doctoral*, Cerdanyola: Universitat Autònoma de Barcelona **2002**.
- Pomares, M.; Sanchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. 'Preparation and structural study of the enantiomers of α,α' -bis(trifluoromethyl)-9,10-anthracenedimethanol and its perdeuterated isotopomer, highly effective chiral solvating agents' *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 753-758.

- Potluri, V. K.; Maitra, U. 'Bile acid-derived molecular tweezers: study of solvent effects in binding, and determination of thermodynamic parameters by an extraction-based protocol' *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7764-7769.
- Pregosin, P. S. 'Transferring chirality in homogeneous catalysis' (Pályi, G.; Zucchi, C.; Caglioti, L) in *Advances in Biochirality*, Amsterdam: Elsevier **1999**.
- Reinitzer, F. 'Beiträge zur Kenntniss des Cholesterins' *Monatsch. Chem.* **1888**, *9*, 421-441.
- Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. 'Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins' *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875-1918.
- Rekharsky, M.; Yamamura, H.; Kawai, M.; Inoue, Y. 'Critical difference in chiral recognition of *N*-Cbz-D/L-aspartic and -glutamic acids by mono- and bis(trimethylammonio)- β -cyclodextrins' *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5360-5361.
- Reyes, A.; Aguilar, R.; Munoz, A. H.; Zwick, J. C.; Rubio, M.; Escobar, J. L.; Soriano, M.; Toscano, R.; Tamariz, J. 'Highly selective Diels-Alder cycloadditions of captodative dienophiles 1-acetylvinyln arene-carboxylates to unsymmetrically substituted butadienes' *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1024-1034.
- Riggi, I.; Virgili, A.; Moragas, M.; Jaime, C. 'Restricted rotation and NOE transfer: A conformational study of some substituted (9-Anthryl)carbinol derivatives' *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 27-31.
- Robinson, C. 'Liquid-crystalline structures in polypeptide solutions' *Tetrahedron* **1961**, *13*, 219-234.
- Rockitt, S.; Duddeck, H.; Omelanczuk, J. 'First direct discrimination of chiral phosphorus thionate (P=S) derivatives by multinuclear magnetic resonance spectroscopy in the presence of a chiral dirhodium complex' *Chirality* **2001**, *13*, 214-223.
- Roelens, S. 'Organotin-mediated synthesis of macrocyclic polyesters: mechanism and selectivity in the reaction of dioxastannolanes with diacyl dichlorides' *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1617-1625.
- Roelens, S.; Torriti, R. 'binding of acetylcholine and quaternary ammonium cations to macrocyclic and acyclic "Phane" esters. Evaluation of the cation- π primary interaction through adaptive aromatic hosts' *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12443-12452.
- Roxburgh, C. J. 'The syntheses of large-ring compounds' *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9767-9822.
- Ryckaert, J. P.; Ciccotti, G.; Berendsen, H. J. C. 'Numerical integration of the cartesian equations of motion of a system with constraints: molecular dynamics of *n*-alkanes' *J. Comput. Phys.* **1977**, *23*, 327-241.
- Rymden, R.; Carlfors, J.; Stilbs, P. 'Substrate binding to cyclodextrins in aqueous solution: A multicomponent self-diffusion study' *J. Incl. Phenom.* **1983**, *1*, 159-167.
- Ryu, D. H.; Corey, E. J. 'Triflimide Activation of a Chiral Oxazaborolidine Leads to a More General Catalytic System for Enantioselective Diels-Alder Addition' *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388-6390.
- Sackmann, E.; Meiboom, S.; Snyder, L. C. 'Nuclear magnetic resonance spectra of enantiomers in optically active liquid crystals' *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2183-2184.
- Salvatierra, D. 'Complexos d'inclusió amb β -ciclodextrina: estudis per ressonància magnètica nuclear i mecànica molecular' *Tesi doctoral*, Cerdanyola: Universitat Autònoma de Barcelona **1995**.
- Saegusa, T.; Imai, H.; Matsumoto, S. 'Polymerization of tetrahydrofuran by $AlEt_3$ - H_2O promoter system: Rate of propagation reaction' *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2003**, *6*, 459-465.
- Samulski, E. T.; Tobolsky, A. V. 'Some unusual properties of poly(γ -benzyl *L*-glutamate) films cast in strong magnetic fields' *Macromolecules* **1968**, *1*, 555-557.
- Sánchez, M. 'Disseny i avanços en nous agents de solvatació quiral (CSA): biantril i altres derivats tipus Pirkle' *Tesi Doctoral*, Cerdanyola: Universitat Autònoma de Barcelona **2001**.
- Sánchez, M., Maestre, I., Jaime, C.; Virgili, A. 'Di[(*S*)-1-(9-anthryl)-2,2,2-trifluoroethyl]sulphite, a case of diastereotopic anthracene groups' *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1737-1740.
- Sanchez-Aris, M.; Estivill, C.; Virgili, A. 'Synthesis and structural study of the enantiomers of α, α' -bis(trifluoromethyl)-10,10'-(9,9'-bianthryl)dimethanol as a chiral solvating agent' *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3129-3135.
- Sandström, J. *Dynamic NMR spectroscopy*, London-New York: Academic Press **1982**.
- Sanyal, A.; Snyder, J. 'Stereoselective Diels-Alder reactions of chiral anthracenes' *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2527-2530.
- Sarfati, M.; Lesot, P.; Merlet, D.; Courtieu, J. 'Theoretical and experimental aspects of enantiomeric differentiation using natural abundance multinuclear nmr spectroscopy in chiral polypeptide liquid crystals' *Chem. Comm.* **2000**, 2069-2081.

- Saunders, M.; Houk, K. N.; Wu, Y. D.; Still, W. C.; Lipton, M.; Chang, G.; Guida W.C. 'Conformations of cycloheptadecane. A comparison of methods for conformational searching' *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1419-1427.
- Saupe, A.; Englert, G. 'High-resolution nuclear magnetic resonance spectra of orientated molecules' *Phys. Rev. Lett.* **1963**, *11*, 462-464.
- Scheweninger, R.; Schlogl, J.; Maynollo, J.; Gruber, K.; Ochsenbein, P.; Burgi, H. B.; Konrat, R.; Krautler, B. 'Metal complexes of a biconcave porphyrin with D4-structure- versatile chiral shift agents' *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2676-2686.
- Schurig, V.; Nowotny, A. P. 'Gas chromatographic separation of enantiomers on cyclodextrin derivatives' *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 939-957.
- Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. 'The assignment of absolute configuration by NMR' *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-118.
- Senanayake, C. H. 'Applications of cis-1-amino-2-indanol in asymmetric synthesis' *Aldrichimica Acta* **1998**, *31*, 3-15.
- Servis, K. L.; Shue, F. 'Deuterium isotope effects on the carbon-13 chemical shifts of carbocations' *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7233-7240.
- Shanzer, A.; Libman, J.; Frolow, F. 'Macrocyclic carbonyl compounds as structural models of natural ion carriers' *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 60-67.
- Shanzer, A.; Libman, J.; Gottlieb, H.; Frolow, F. 'Synthesis with tin templates. A new family of diastereomeric macrocycles' *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4220-4225.
- Siegel, C.; Thornton, E. R. 'Conformational model for asymmetric Diels-Alder reactions with chiral dienes' *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5225-5228.
- Singh, H.; Warmuth, R. 'Chiral recognition by hemicarcerand-like host in aqueous solution' *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1257-1264.
- Smith, A. B. III; Wan, Z. 'Total synthesis of (+)-Thiazinotrienomycin E' *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1491-1494.
- Sobajima, S. 'NMR studies on orientation of liquid crystals of poly- γ -benzyl-L-glutamate in magnetic fields' *J. Phys. Soc. Jpn.* **1967**, *23*, 1070-1078.
- Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. 'Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient' *J. Chem. Phys.* **1965**, *42* 288-292.
- Stott, K.; Stonehaus, J.; Keeler, J.; Hwang, T. L.; Shaka, A. 'Excitation sculpting in high-resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy: application to selective NOE experiments' *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4199-4200.
- Taji, H.; Kasai, Y.; Sugio, A.; Kuwahara, S.; Watanabe, M.; Harada, N.; Ichikawa, A. *et al.* 'Practical enantioresolution of alcohols with 2-methoxy-2-(1-naphthyl)propionic acid and determination of their absolute configurations by the ^1H NMR anisotropy method' *Chirality* **2002**, *14*, 81.
- Taji, H.; Watanabe, M.; Harada, N.; Naoki, H.; Ueda, Y. 'Diastereomer method for determining ee by ^1H NMR and/or MS spectrometry with complete removal of the kinetic resolution effect' *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2699-2702.
- Takahashi, I.; Aoyagi, Y.; Nakamura, I.; Kitagawa, A.; Matsumoto, K.; Kitajima, H.; Isa, K.; Odashima, K.; Koga, K. 'Studies on water-soluble artificial receptors containing chiral side chains derived from carbohydrates. 2. Formation of diastereomeric inclusion complexes between optically active cyclophane TCP44 and chiral aromatic guests in acidic aqueous solutions' *Heterocycles* **1999**, *51*, 1371-1388.
- Takase, M.; Inouye, M. 'Highly efficient recognition of native TpT by artificial ditopic hydrogen-bonding receptors possessing a conformationally well-defined linkage' *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1134-1137.
- Tanner, J. E. 'Use of the stimulated echo in NMR diffusion studies' *J. Chem. Phys.* **1970** *52*, 2523-2526.
- Tavasli, M.; Courtieu, J.; Goss, R. J. M.; Meddour, A.; O'Hagan, D. 'Extreme enantiomeric discrimination of fluoroalkanes using deuterium NMR in chiral liquid crystalline media' *Chem. Comm.* **2002**, 844-845.
- Taylor, R. D.; Jewsbury, P. J.; Essex, J. W. 'A review of protein-small molecule docking methods' *J. Comput.-Aided Mol. Design.* **2002**, *16*, 151-166.
- Thadani, A. N.; Stankovic, A. R.; Rawal, V. H. 'Asymmetric catalysis special feature part II: enantioselective Diels-Alder reactions catalyzed by hydrogen bonding' *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5846-5850.
- Thiele, C. M. 'Simultaneous assignment of all diastereotopic protons in strychnine using RDCs: PELG as alignment medium for organic molecules' *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403-7413.

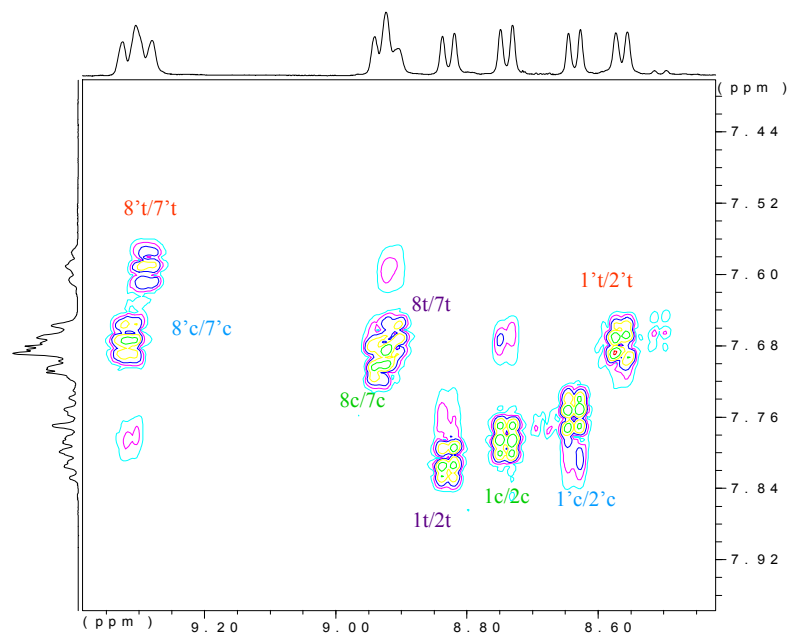
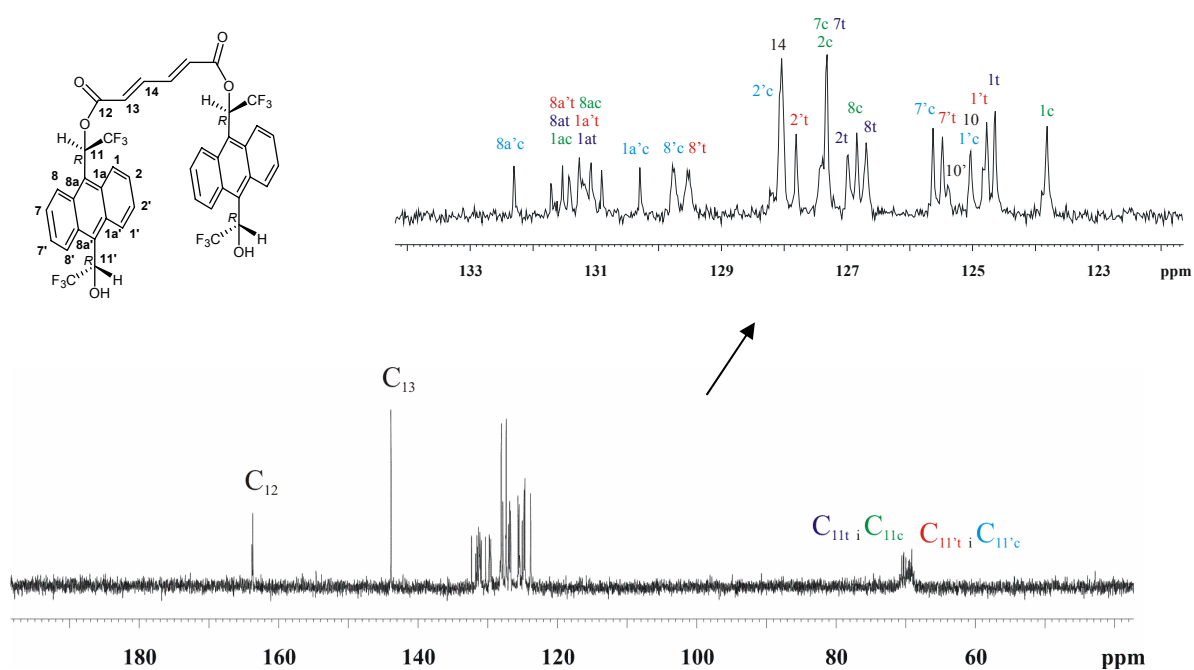
- Tracey, A. S.; Diehl, P. 'The interaction of D and L-alanine with an optically active model membrane system' *FEBS Lett.* **1975**, *59*, 131-132.
- Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. 'On the use of the O-methylmandelate ester for establishment of absolute configuration of secondary alcohols' *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374.
- Uccello-Barretta, G.; Bardoni, S.; Balzano, F.; Salvadori, P. 'Versatile chiral auxiliaries for NMR spectroscopy based on carbamoyl derivatives of dihydroquinine' *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2019-2023.
- Uccello-Barretta, G.; Bernardini, R.; Balzano, F.; Caporusso, A. M.; Salvadori, P. '¹⁹⁵Pt NMR determination of the enantiomeric purity and absolute configuration of trisubstituted allenes by using [PtCl₃(C₂H₄)][(S,S)-(1-NpMeCH)₂NH₂]⁺ as CDA' *Org. Lett.* **2001**, *3*, 205-207.
- Uccello-Barretta, G.; Bernardini, R.; Balzano, F.; Salvadori, P. '[PtCl₃(C₂H₄)][AmH]⁺ complexes containing chiral secondary amines: use as chiral derivatizing agents for the enantiodiscrimination of unsaturated compounds by ¹⁹⁵Pt NMR spectroscopy and NMR stereochemical investigation' *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 123-129.
- Uccello-Barretta, G.; Bernardini, R.; Lazzaroni, R.; Salvadori, P. '[PtCl₃(C₂H₄)][(S,S)-(PhMeCH)₂NH₂]⁺: A new and versatile ionic organometallic chiral derivatizing agent for the determination of the enantiomeric composition of chiral unsaturated compounds by ¹⁹⁵Pt NMR spectroscopy' *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1795-1798.
- Uematsu, Y.; Uematsu, I. 'Polypeptide liquid crystals' *Adv. Polym. Sci.* **1984**, *59*, 37-73.
- Van der Eycken, J.; Vandewalle, M.; Heinemann, G.; Laumen, K.; Schneider, M. P.; Kredel, J.; Sauer, J. 'Enzymatic preparation of optically active bicyclo[2.2.1]heptene derivatives, building blocks for terpenoid natural products. An attractive alternative to enantioselective Diels–Alder syntheses' *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1989**, *5*, 306-308.
- van Gunsteren, W. F.; Berendsen, H. J. C. 'Computer simulation of molecular dynamics: methodology, applications, and perspectives in chemistry' *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *29*, 992-1023.
- Vasconcelos-Augustí, D.; Augustí, R. 'Determination of the enantiomeric composition of ibuprofen solutions via a rapid and sensitive mass spectrometry method' *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1881-1885.
- Venkatasubramanian, V.; Sundaram, A. 'Genetic algorithms: introduction and applications' *Encyclopedia of Computational Chemistry*, New York: Wiley **1998**, 1115-1127.
- Vespalec, R.; Bocek, P. 'Chiral separations in capillary electrophoresis' *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3715-3754.
- Villani, F. J.; Constanzo, M. J.; Inners, R. R.; Mutter, M. S.; McClure, D. E. 'Determination of enantiomeric purity of tertiary amines by proton NMR of α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid complexes' *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3715-3718.
- Waring, M. 'Echinomycin and related quinoxaline antibiotics' in *Molecular Aspects of Anticancer Drug-DNA Interactions* (Neidle, S.; Waring, M.) London: Macmillan Press **1993**, vol 1, 213-242.
- Weber, E.; Vogtle, F. *Topics in Current Chemistry*, Springer Verlag **1992**, *161*, 109.
- Weiner, P. K.; Kollman, P. A. 'AMBER: Assisted model building with energy refinement. A general program for modeling molecules and their interactions' *J. Comput. Chem.* **1981**, *2*, 287-303.
- Wenzel, T.; Wilcox, J. D. 'Chiral reagents for the determination of enantiomeric excess and absolute configuration using NMR spectroscopy' *Chirality* **2003**, *15*, 256-270.
- Wenzel, T.J.; Thurston, J. E.; Sek, D. C.; Joly, J. P. 'Utility of crown ethers derived from methyl β -D-galactopyranoside and their lanthanide couples as chiral NMR discriminating agents' *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1125-1130.
- Wilcox, C.S.; Cowart, M.D. 'New approaches to synthetic receptors. Synthesis and host properties of a water soluble macrocyclic analog of Tröger's base' *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5563-5566.
- Williams, T.; Pitcher, R. G.; Bommer, P.; Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. 'Diastereomeric solute-solute interactions of enantiomers in achiral solvents. Nonequivalence of the nuclear magnetic resonance spectra of racemic and optically active dihydroquinine' *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1871-1872.
- Withley, L. D.; Vose, M. D., San Francisco: Morgan Kaufman **1995**.
- Woods, R. J.; Dwek, R. A.; Edge, C. J.; Fraser-Reid, B. 'Molecular mechanical and molecular dynamical simulations of glycoproteins and oligosaccharides .1. Glycam-93 parameter development' *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 3832-3846.

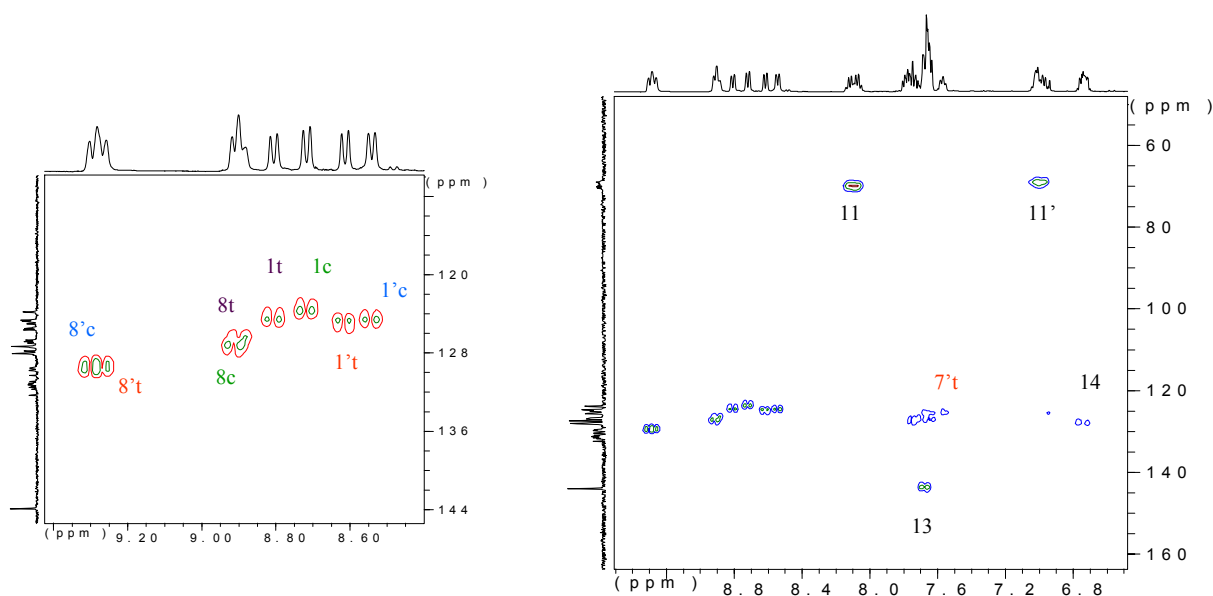
- Woodward, R. B.; Hoffmann, R. J. 'Orbital symmetries and endo-exo relationships in concerted cycloaddition reactions' *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388-4389.
- Wu, D. H.; Chen, A. D.; Johnson, C. S. 'An improved diffusion-ordered spectroscopy experiment incorporating bipolar-gradient pulses' *J. Magn. Reson., Ser. A* **1995**, *115*, 260-264.
- Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- Yan, J.; Kline, A. D.; Mo, H.; Shapiro, M. J.; Zartler, E. R. 'A novel method for the determination of stereochemistry in six-membered chairlike rings using residual dipolar couplings' *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1786-1795.
- Yang, Z.; Ng, D.; Garcia-Garibay, M. A. 'Engineering reactions in crystalline solids: photochemical generation of secondary and tertiary enol radical pairs from crystalline ketodiester' *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4468-4475.
- Yuan, Q.; Fu, E.; Wu, X.; Fang, M.; Xue, P.; Wu, C.; Chen, J. 'A convenient synthesis of chiral dioxocyclens and application as chiral solvating agents' *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3935-3937.
- Zimmerman, S. C. 'Rigid molecular tweezers as hosts for the complexation of neutral guests' *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 71-102.

VIII ANNEX

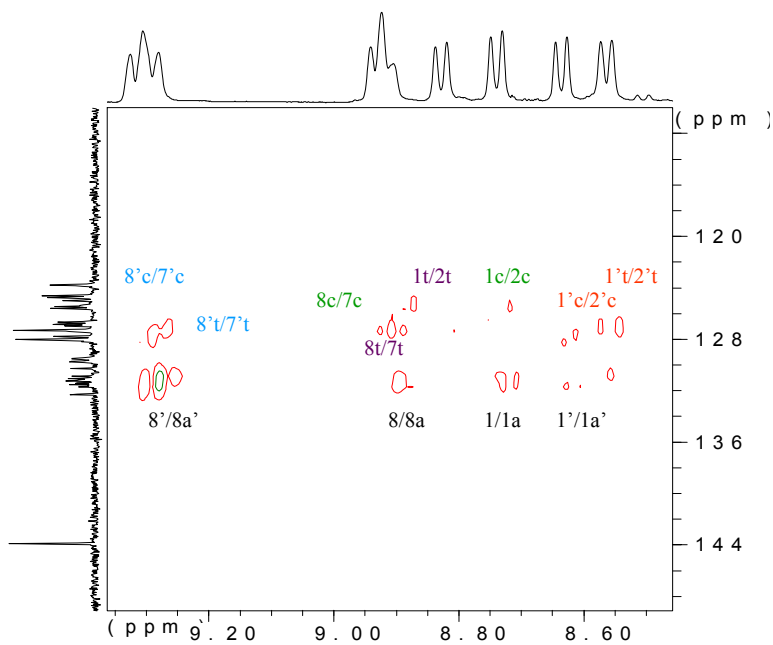
10 ESPECTRES

10.1 DIÈSTER 13

Espectre 10-1. Ampliació de l'espectre COSY del dièster-13 en CD_3OCD_3 a 500 MHz i 250 K.Espectre 10-2. Espectre ^{13}C -RMN del dièster-13 en CD_3OCD_3 a 500 MHz i 250 K.

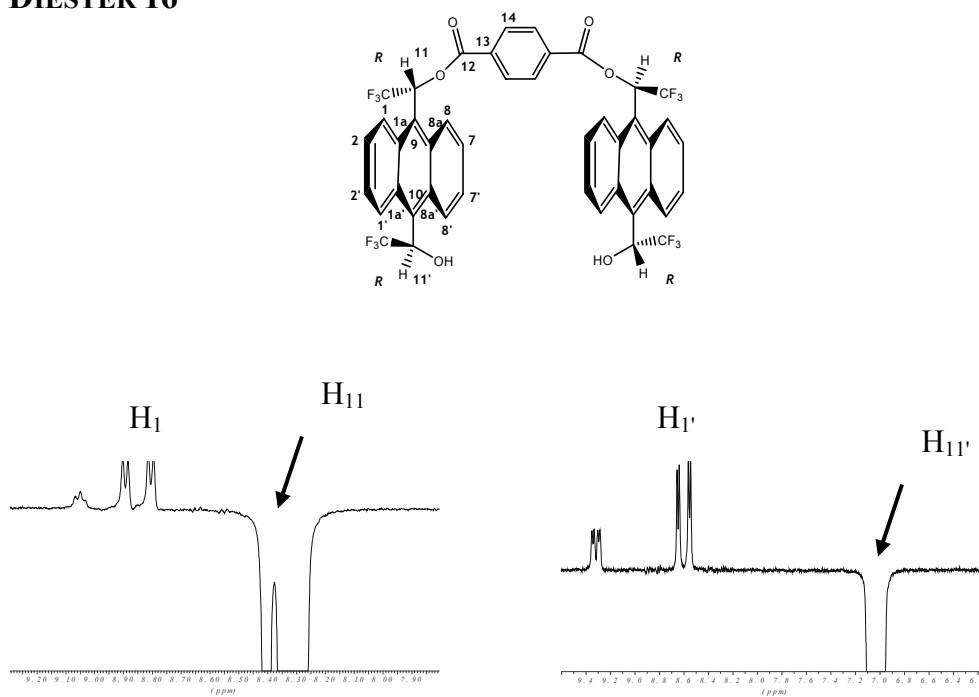


Espectre 10-3. Ampliació de l'espectre HSQC del dièster-13 en CD_3OCD_3 a 500 MHz i 250 K.

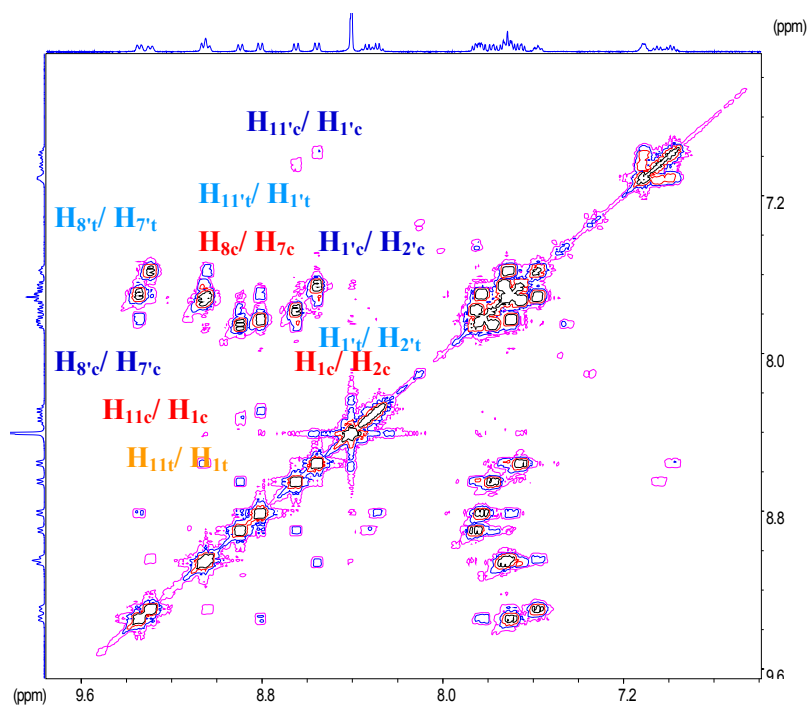


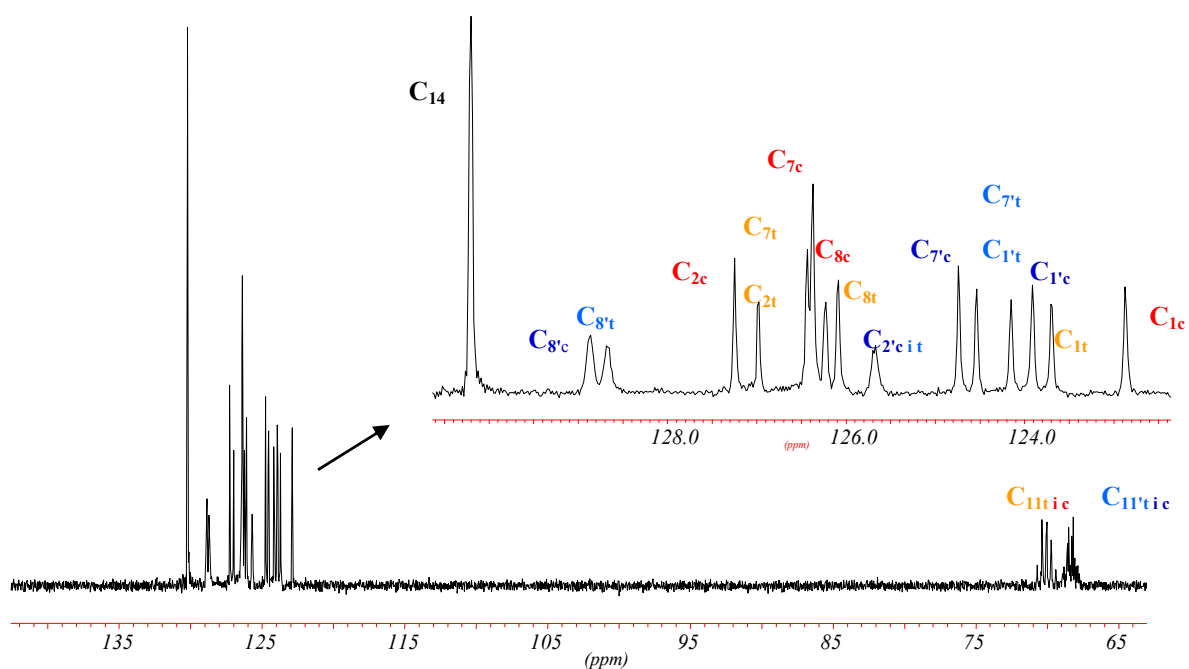
Espectre 10-4. Ampliació de l'espectre HMBC del dièster-13 en CD_3OCD_3 a 500 MHz i 250 K.

10.2 DIÈSTER 16

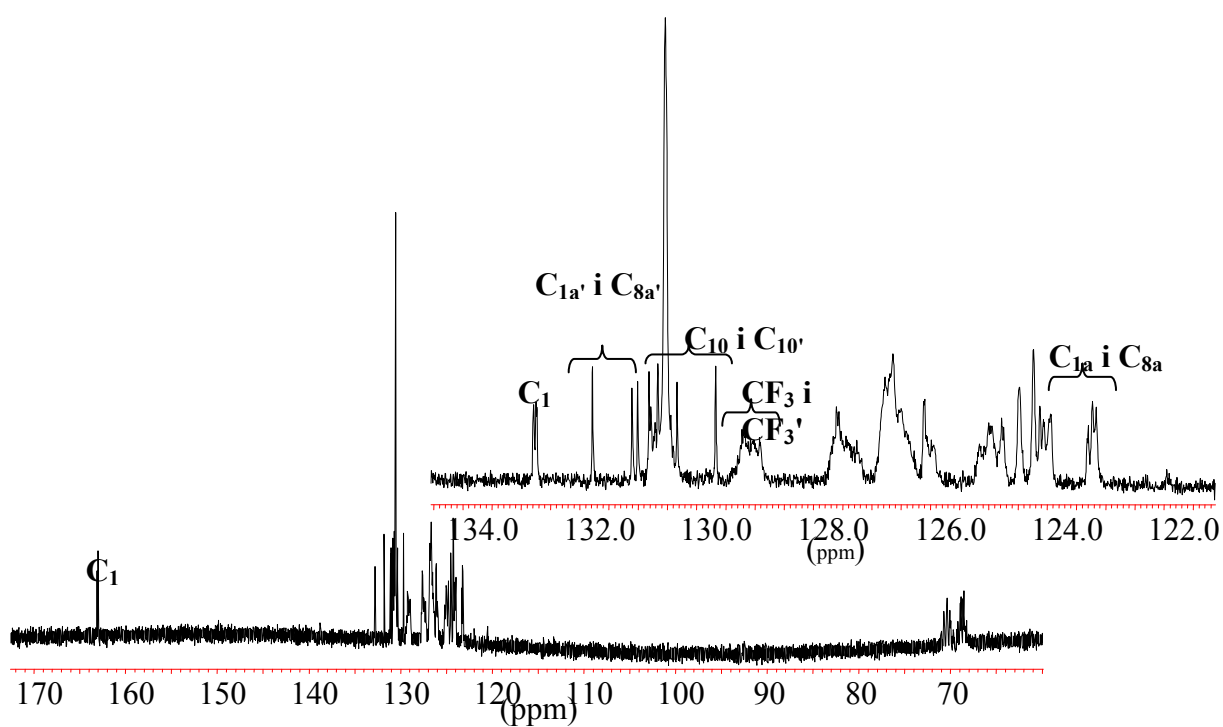


Espectre 10-5. Experiments nOe irradiant a la freqüència dels protons metínic a 500 MHz i 250 K.

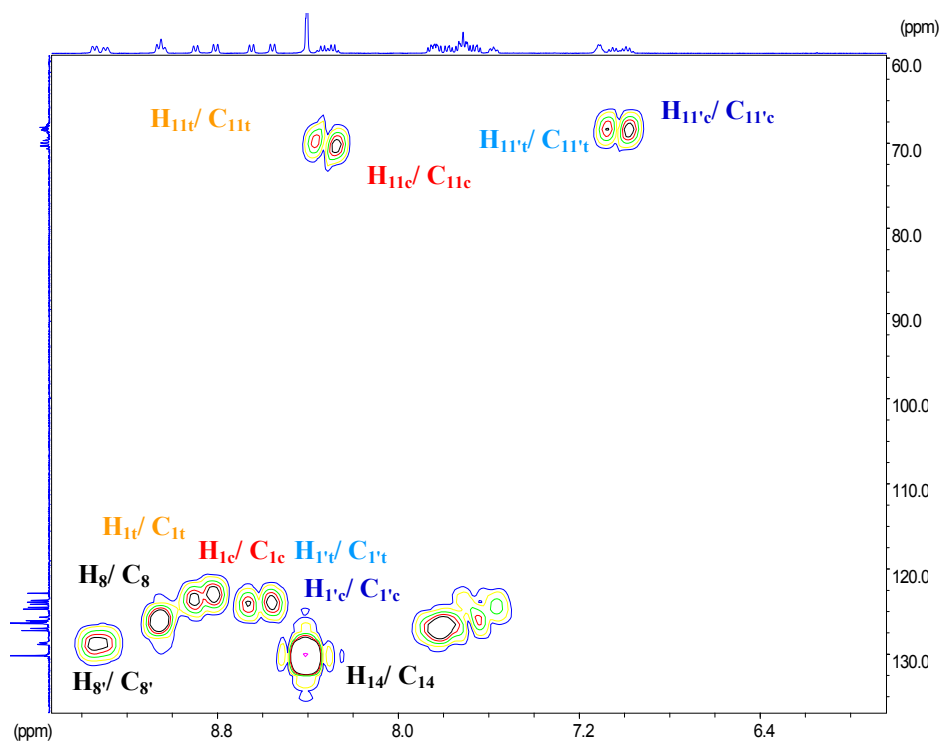
Espectre 10-6. Espectre COSY en CD₃COCD₃ de (R,R,R,R)-16 a 250K i 500 MHz.



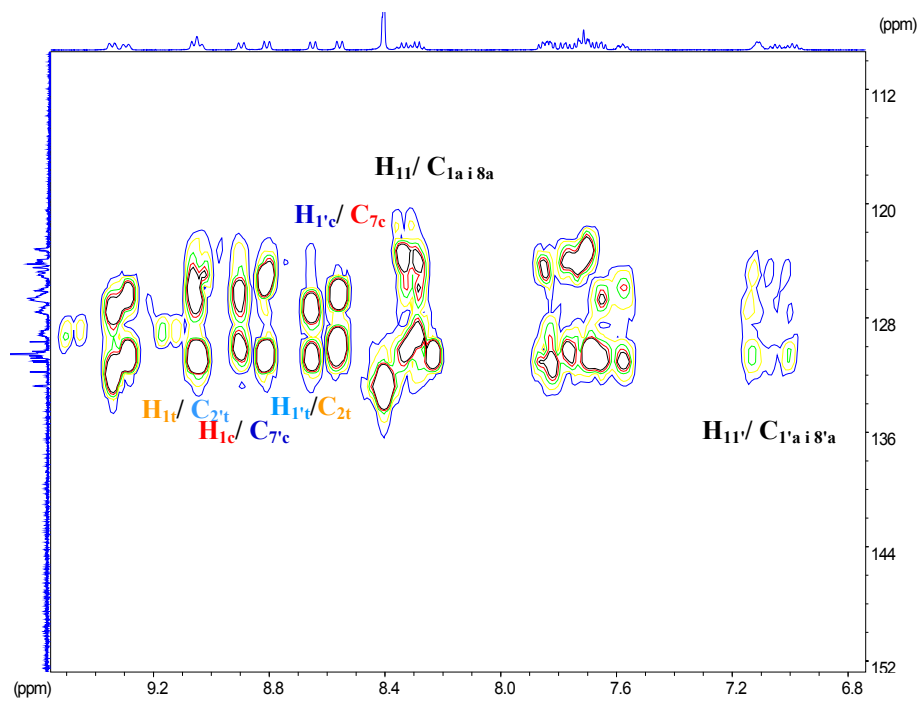
Espectre 10-7. Espectre de ^{13}C -DEPT del dièster (*R,R,R,R*)-**16** en CD_3COCD_3 a temperatura 250K i 500 MHz.



Espectre 10-8. Espectre de ^{13}C -RMN del dièster (*R,R,R,R*)-**16** en CD_3COCD_3 a temperatura 250K i 500 MHz.

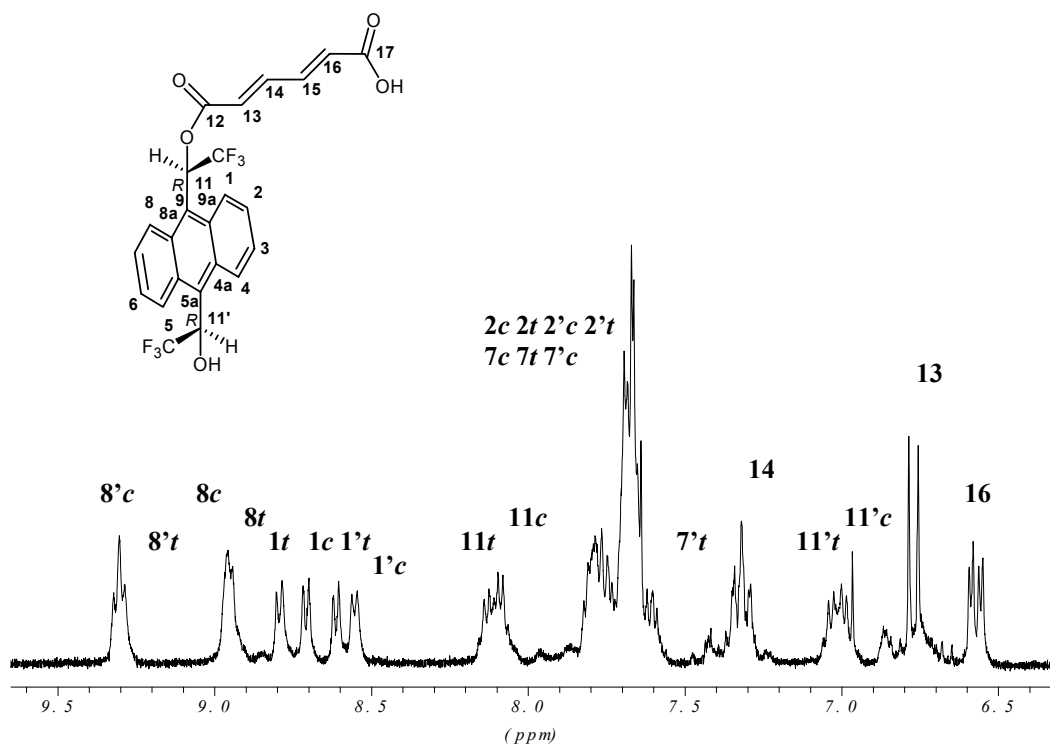


Espectre 10-9. Espectre HSQC en CD_3COCD_3 de (R,R,R,R) -16 a 250K i 500 MHz.

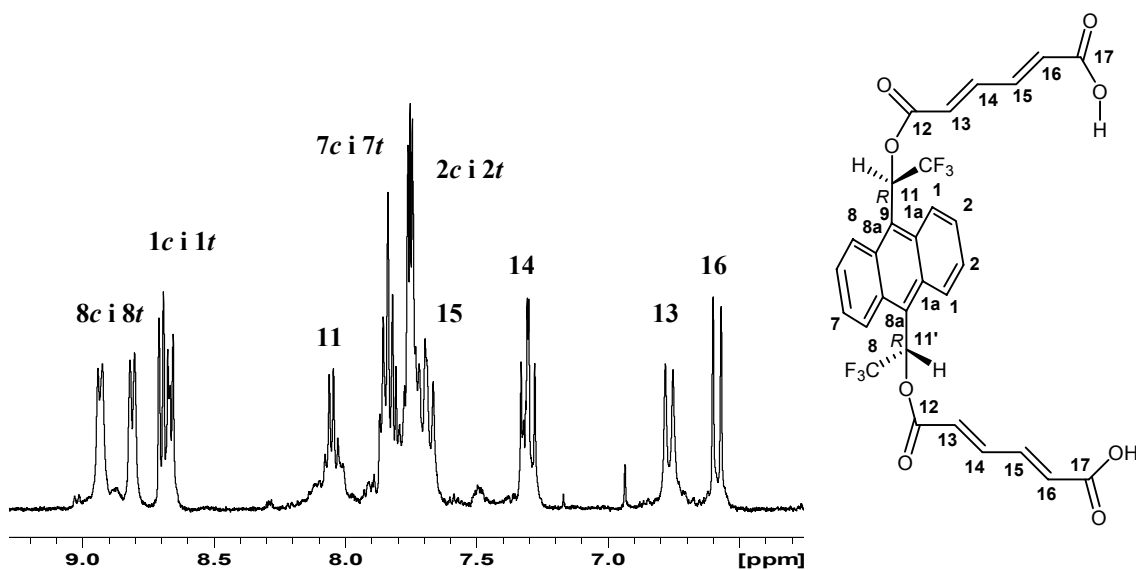


Espectre 10-10. Espectre HMBC en CD_3COCD_3 de (R,R,R,R) -16 a 250K i 500 MHz.

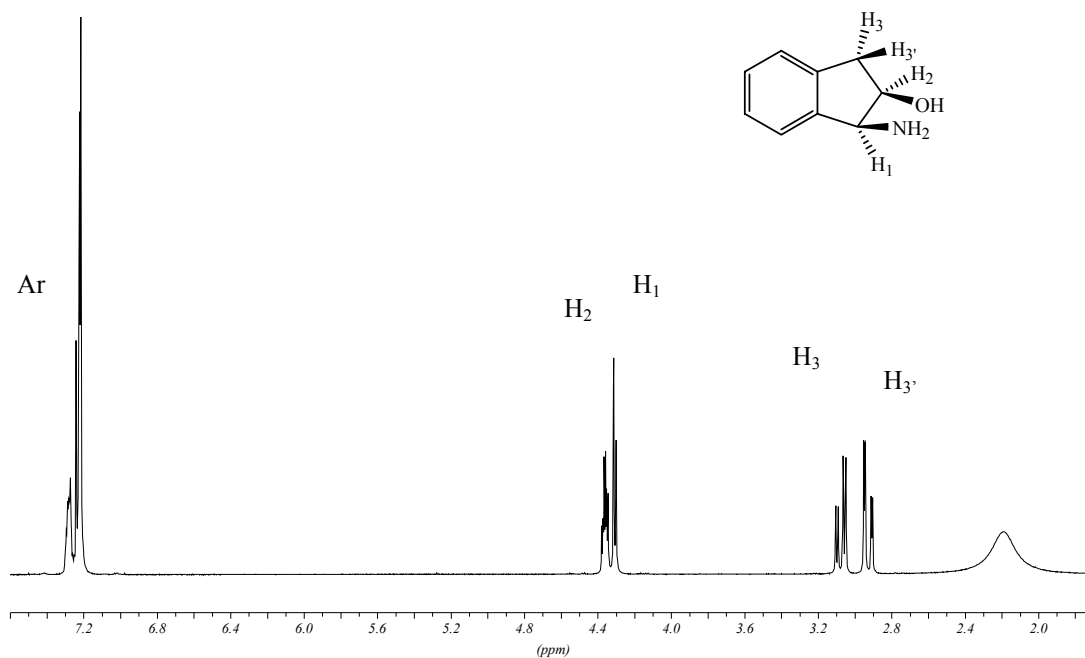
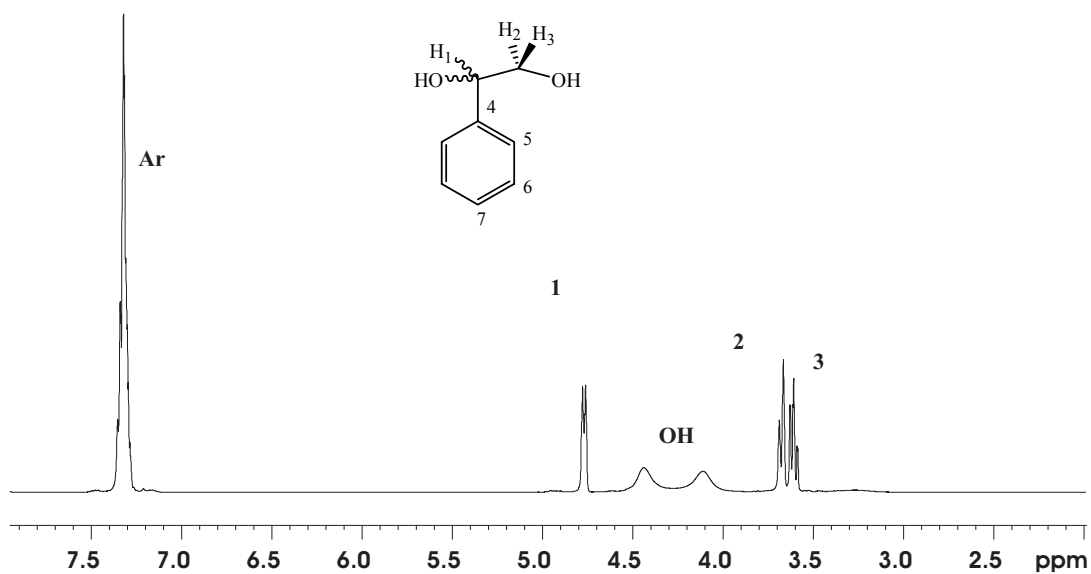
10.3 DIÈSTER 14

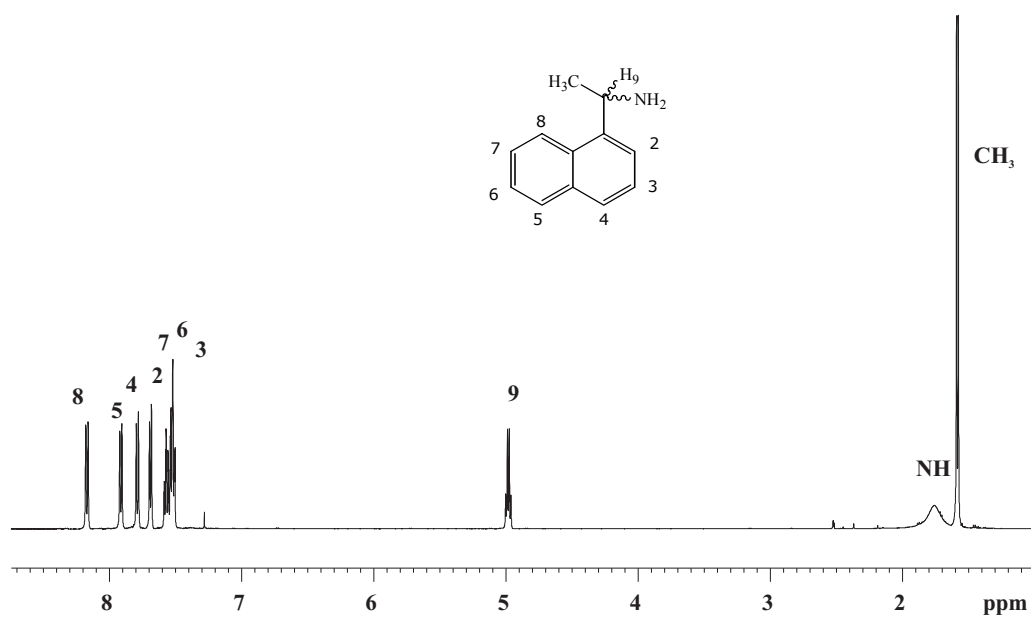
Espectre 10-11. Espectre de ¹H-RMN de l'èster (*R,R*)-14 en CD₃COCD₃ a temperatura 250K i 500 MHz.

10.4 DIÈSTER 15

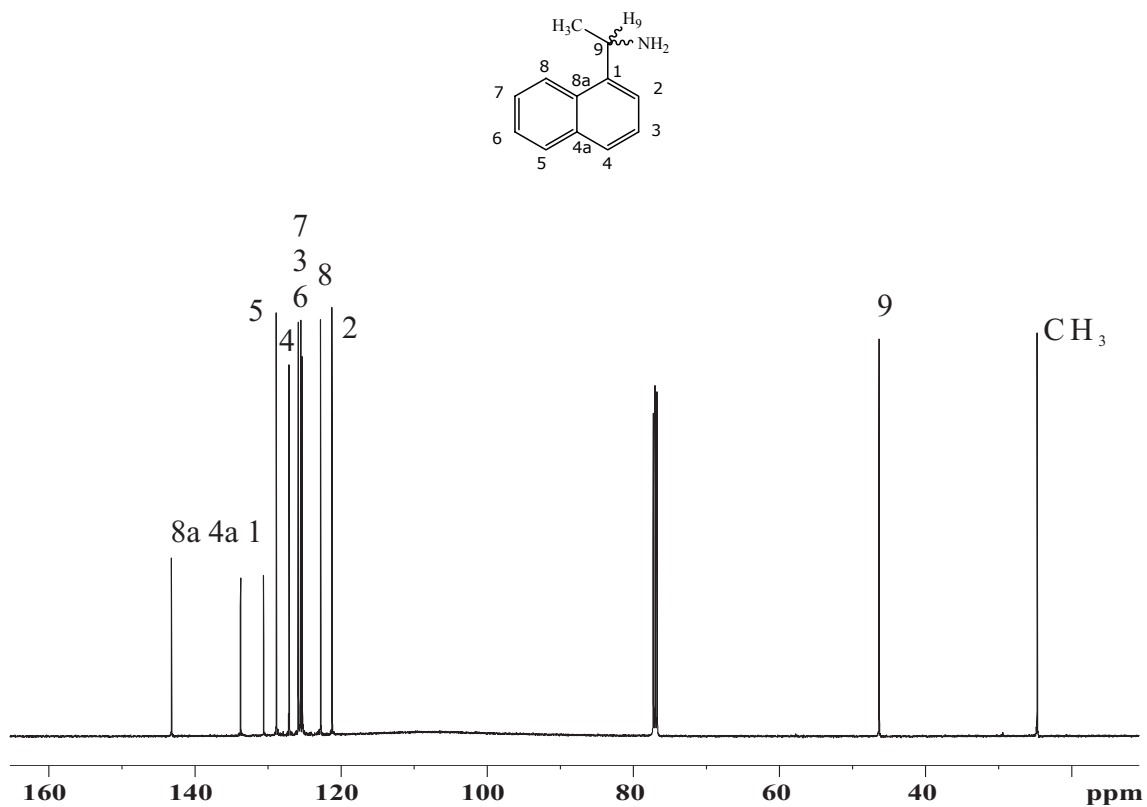
Espectre 10-12. Espectre de ¹H-RMN de l'èster (*R,R*)-15 en CD₃COCD₃ a temperatura 250K i 500 MHz.

10.5 ESPECTRES DELS SOLUTS 2, 20 I 21

Espectre 10-13. Espectre de ^1H -RMN de l'alcohol **21** en CDCl_3 a temperatura 298K i 500 MHz.Espectre 10-14. Espectre de ^1H -RMN de l'alcohol **20** en CDCl_3 a temperatura 298K i 500 MHz.

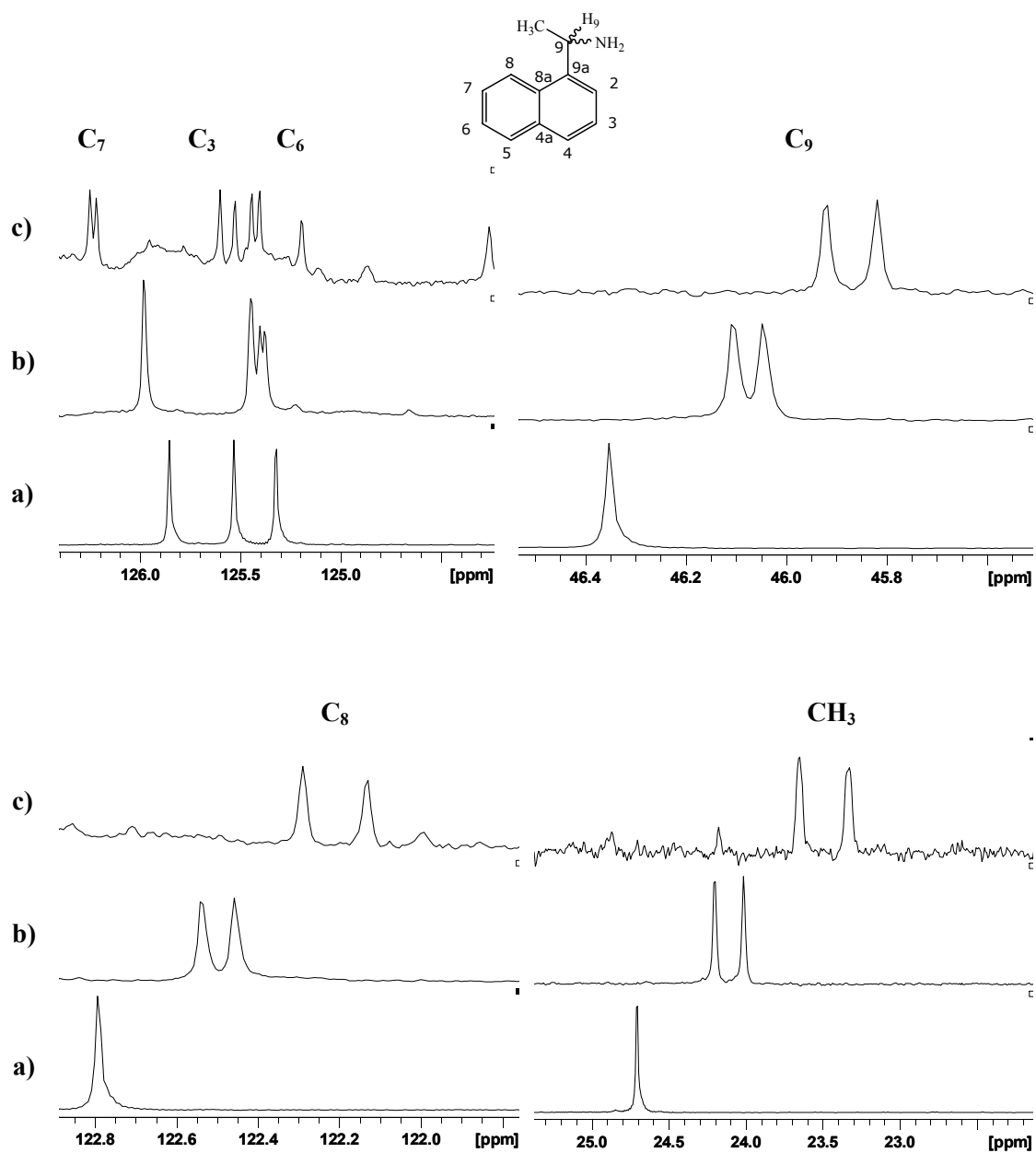


Espectre 10-15. Espectre de $^1\text{H-RMN}$ de l'amina **2** en CDCl_3 a temperatura 298K i 500 MHz.



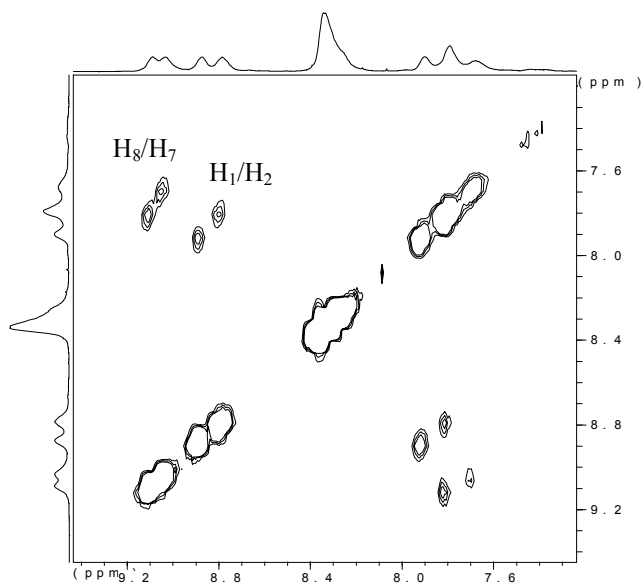
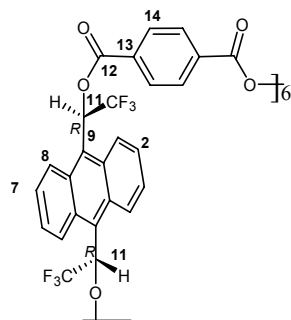
Espectre 10-16. Espectre de $^{13}\text{C-RMN}$ de l'amina **2** en CDCl_3 a temperatura 298K i 500 MHz.

10.6 ESPECTRES DE CARBONI DE L'AMINA 2 AMB CSA 13

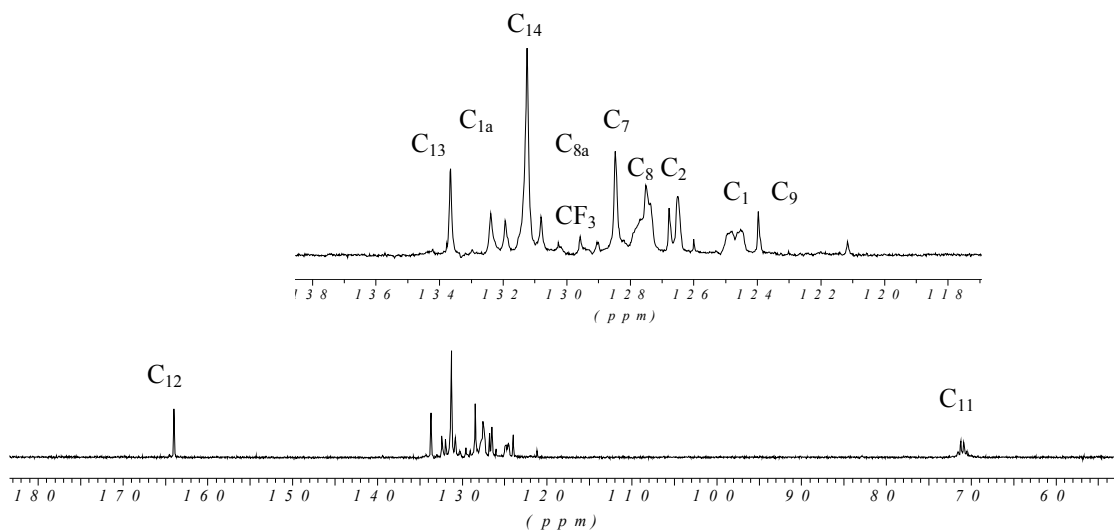


Espectre 10-17. Variació del desplaçament químic de l'amina 2 a l'afegir el CSA 13. a) sola. b) amb 0.3 eq de 13 c) amb 3 eq de 13.

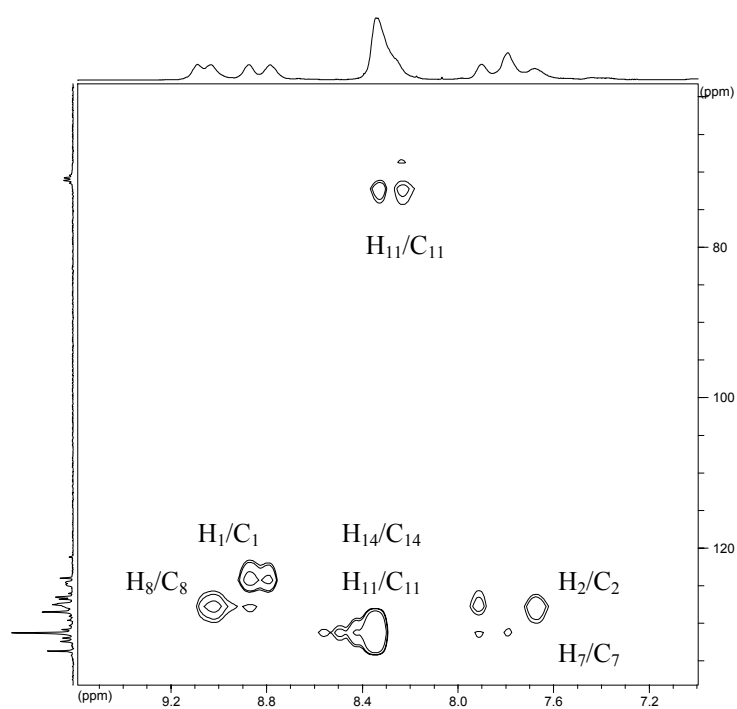
10.7 MACROCICLE 25



Espectre 10-18. Espectre COSY (500 MHz, CD_3ODCD_3) del macrocicle **25** TD = 32 x 1024 , ns = 4.



Espectre 10-19. Espectre ^{13}C -RMN (500 MHz, CD_3ODCD_3) del macrocicle **25** a 500 MHz.



Espectre 10-20. Espectre 2D HMQC (500 MHz, CD₃ODCD₃) del macrocicle **25**. TD = 64 x 512 , ns = 32.

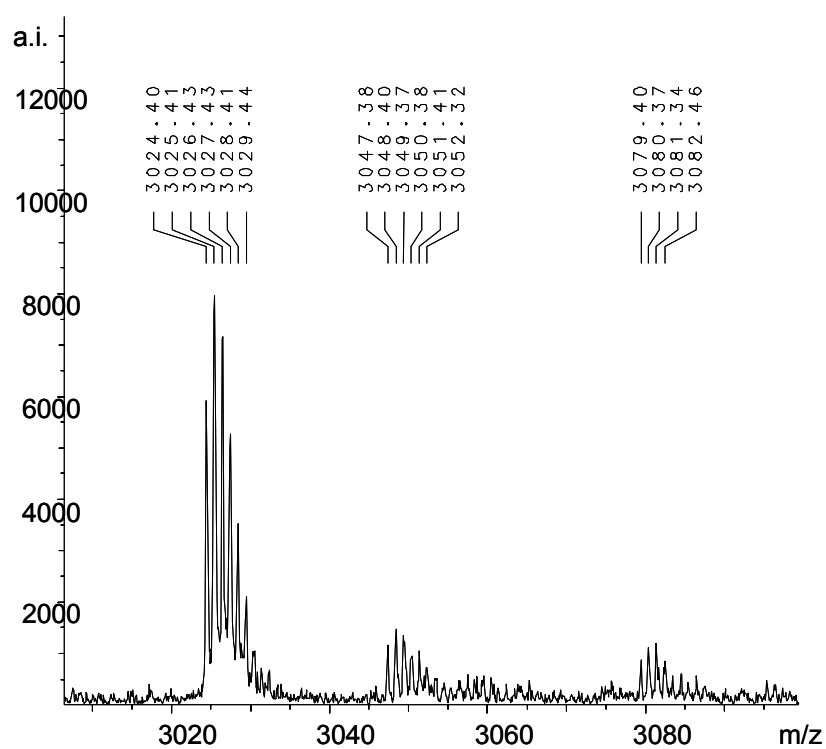
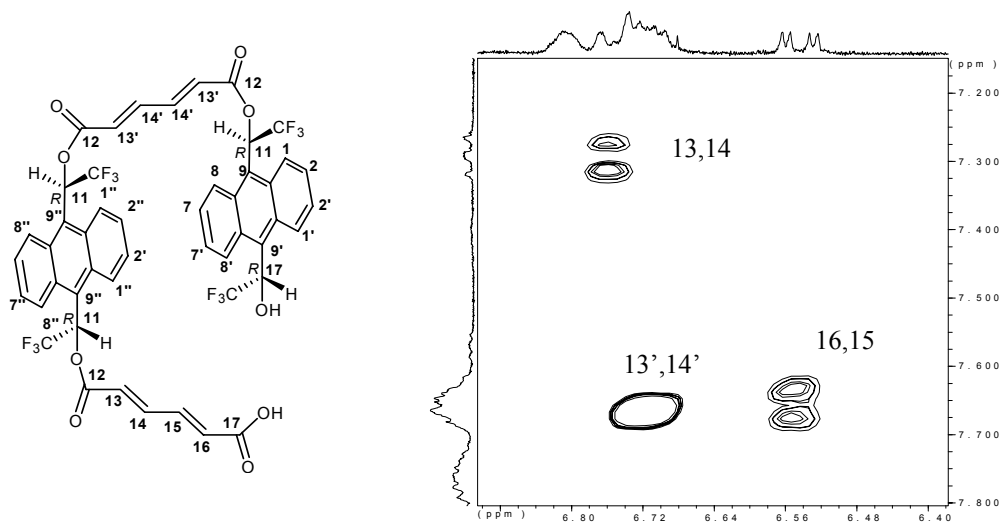
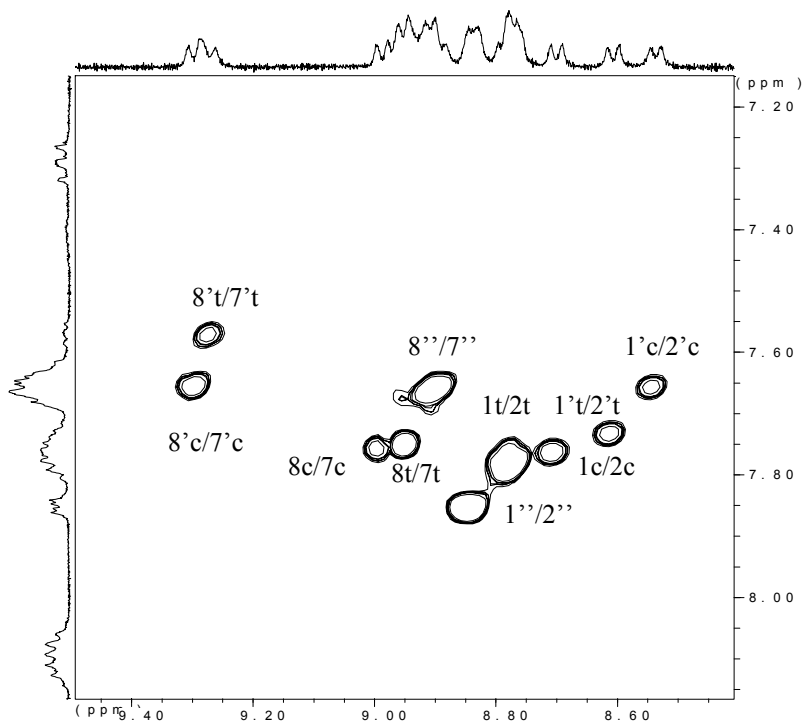


Figura 10-1. Espectre de masses Maldi-Toff del compost **25**.

10.8 DIÈSTER 16

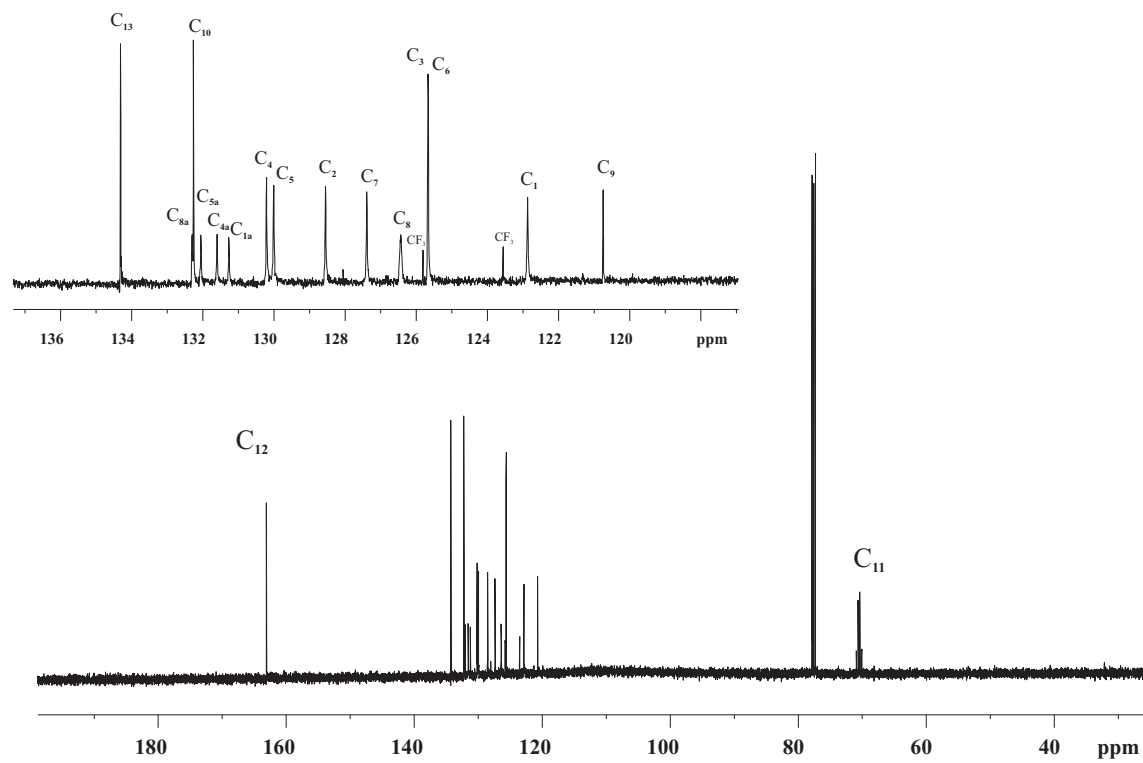


Espectre 10-21. Ampliació de l'espectre COSY (500 MHz, CD₃ODCD₃) de l'èster 27 a 250 K.



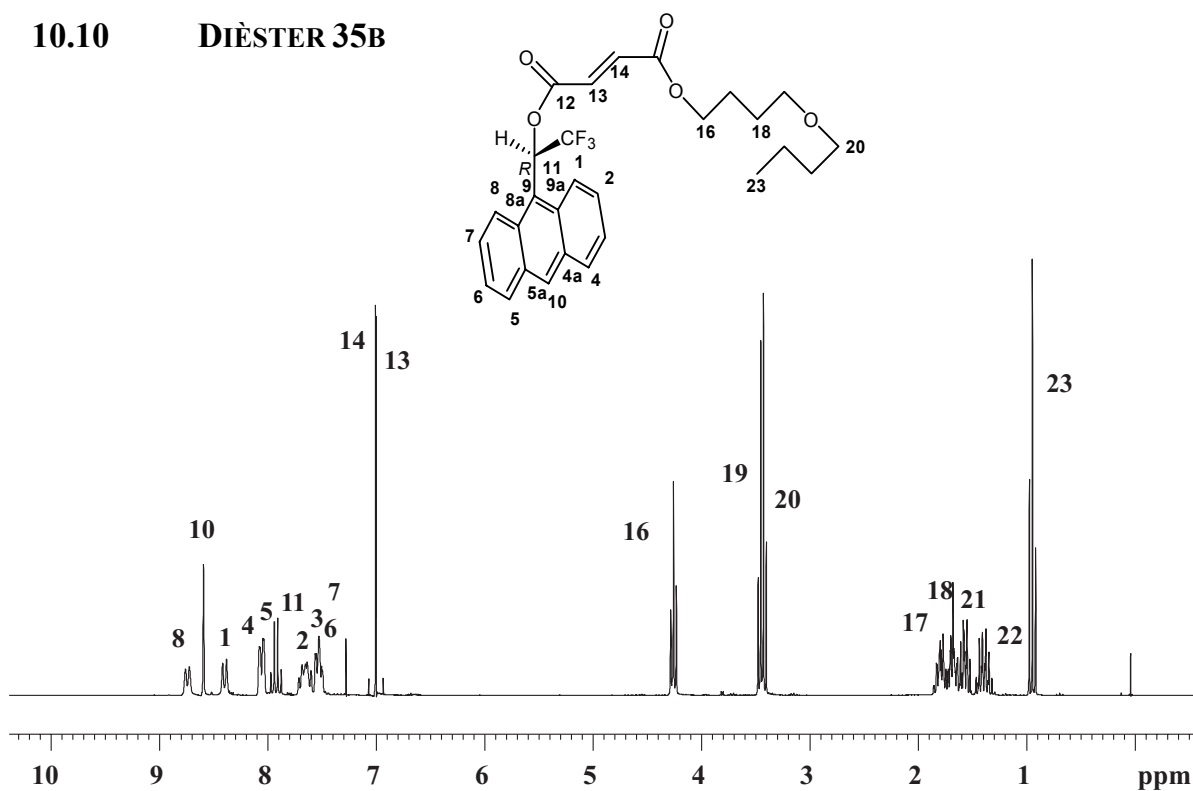
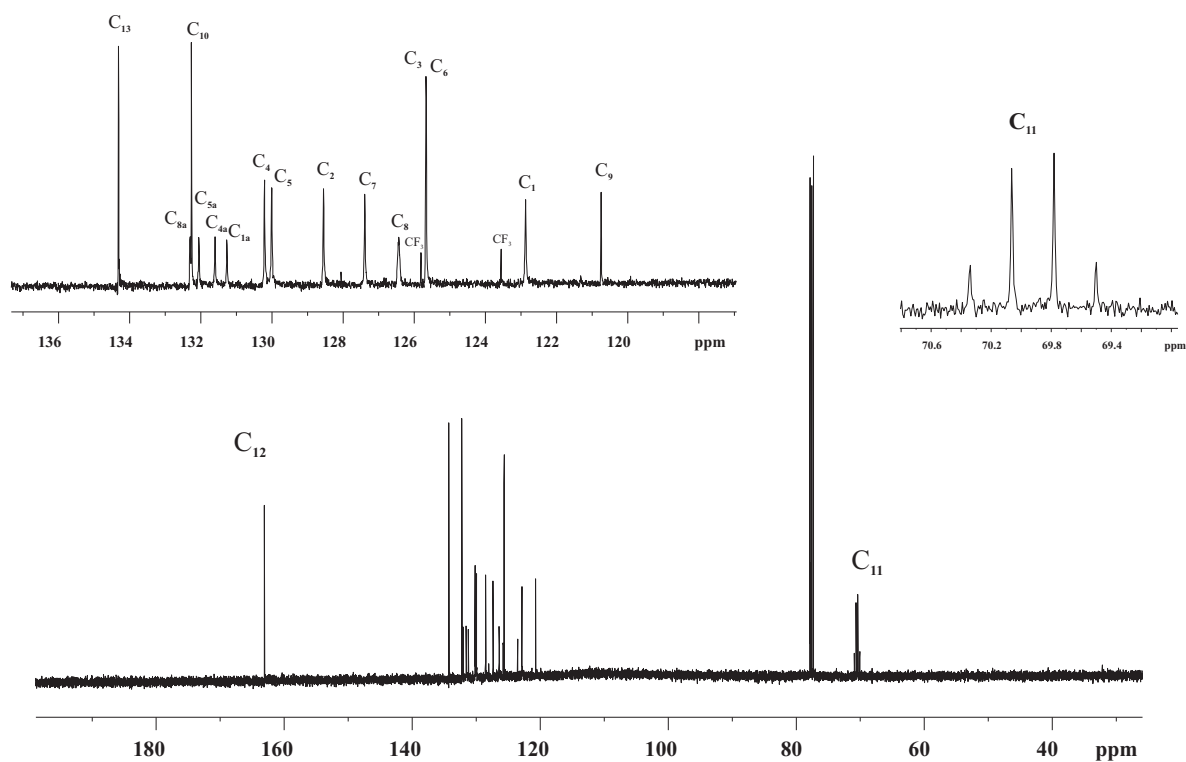
Espectre 10-22. Ampliació de l'espectre COSY (500 MHz, CD₃ODCD₃) de l'èster 27 a 250 K.

10.9 DIENÒFIL 35

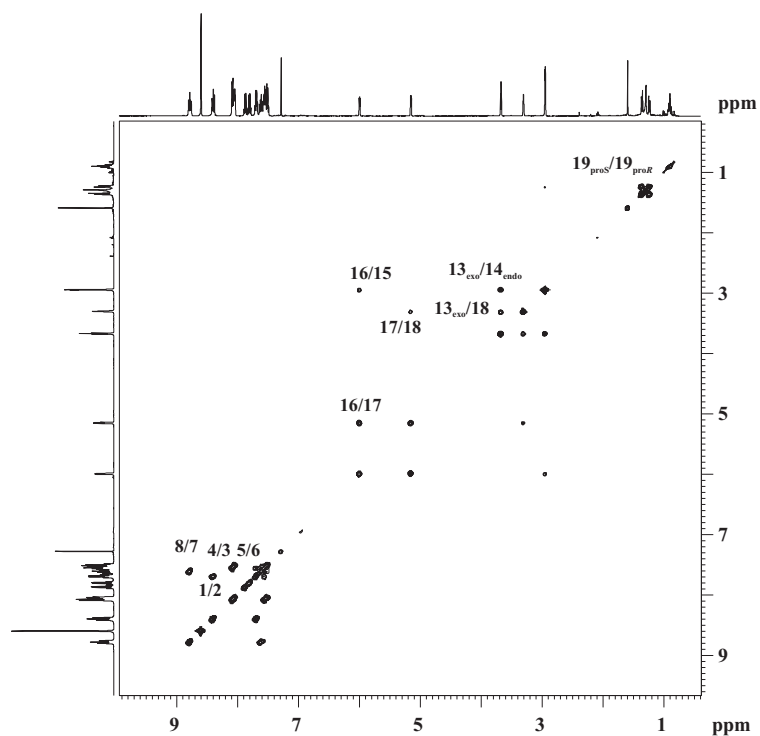
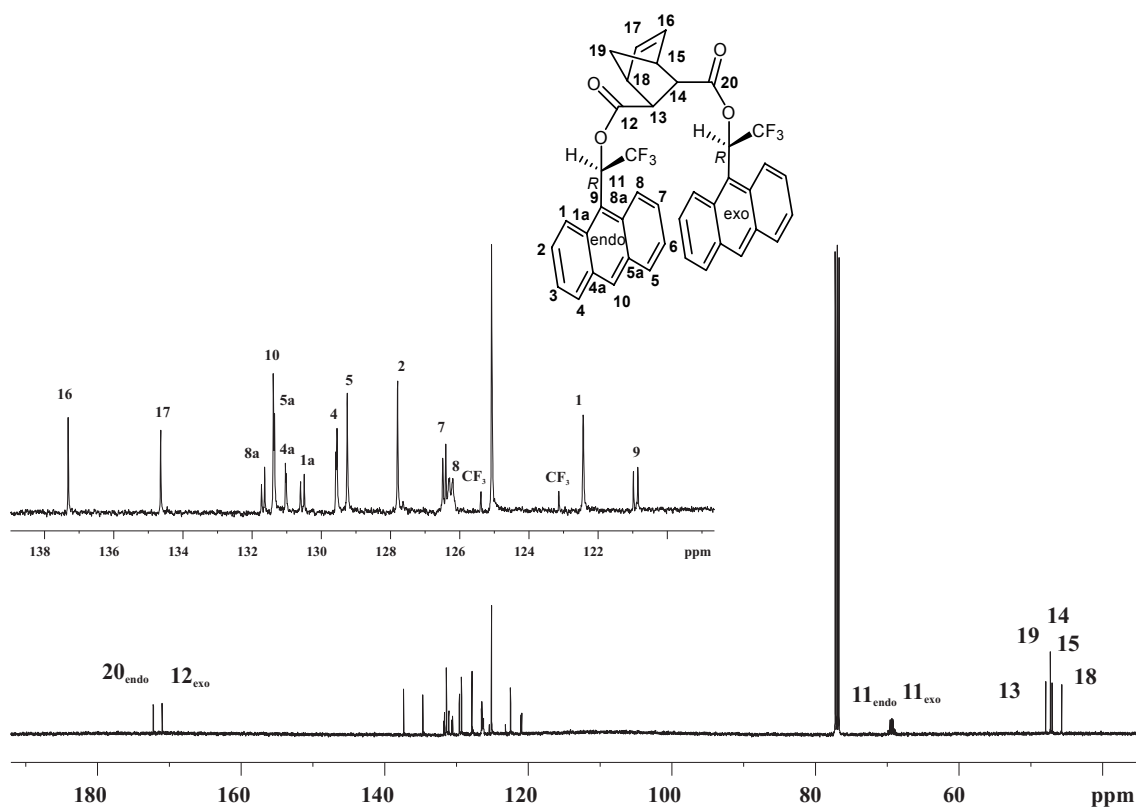


Espectre 10-23. Espectre ^{13}C -RMN del dienòfil 35 en CDCl_3 a 500 MHz i 298 K.

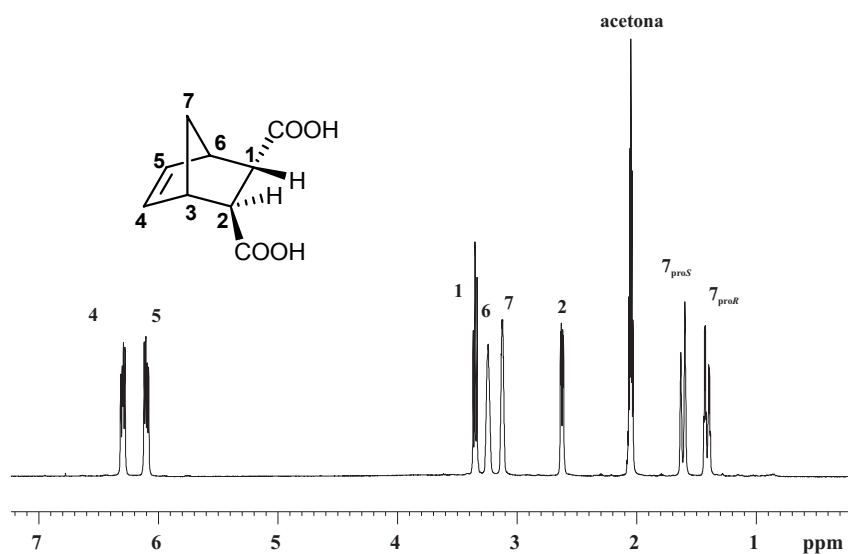
10.10 DIÈSTER 35B

Espectre 10-24. Espectre ^1H -RMN assignat del subproducte **35b** en CDCl_3 a 298 K i 500 MHz.Espectre 10-25. Espectre ^{13}C -RMN del compost **35b** en CDCl_3 a 500 MHz i 298 K.

10.11 ADDUCTE 36

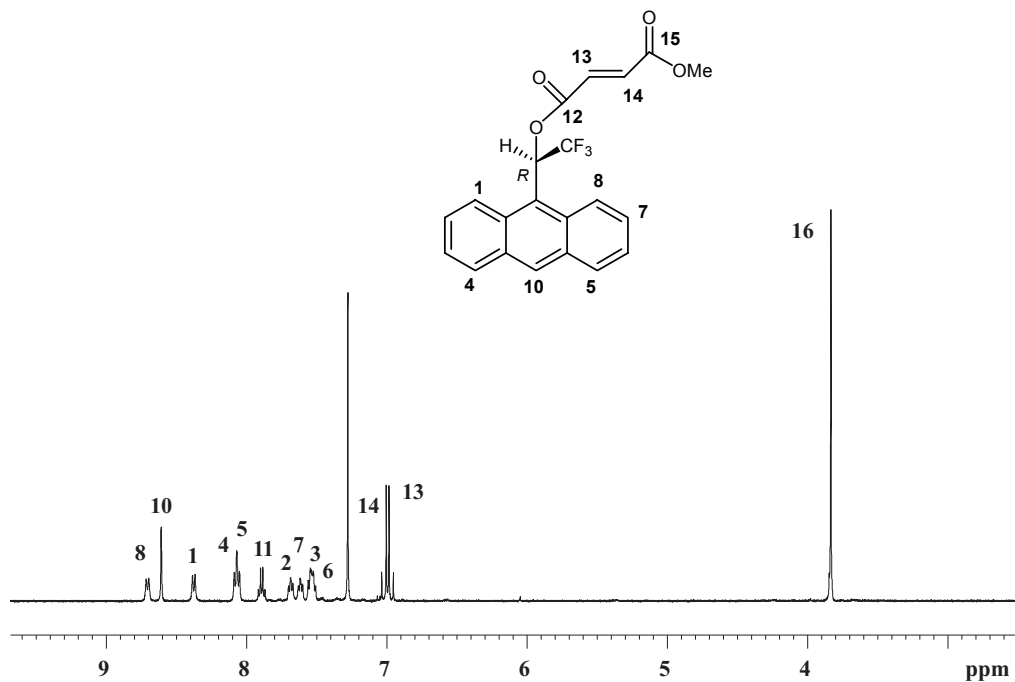
Espectre 10-26. Espectre COSY de l'adducte 36 en CDCl_3 a 298 K i 500 MHz.Espectre 10-27. Espectre ^{13}C -RMN de l'adducte 36 en CDCl_3 a 500 MHz i 298 K.

10.12 DIALCOHOL 38



Espectre 10-28. Espectre de ^1H -RMN del producte **38** obtingut per hidròlisi bàsica en acetona CD_3OCD_3 a 250 MHz.

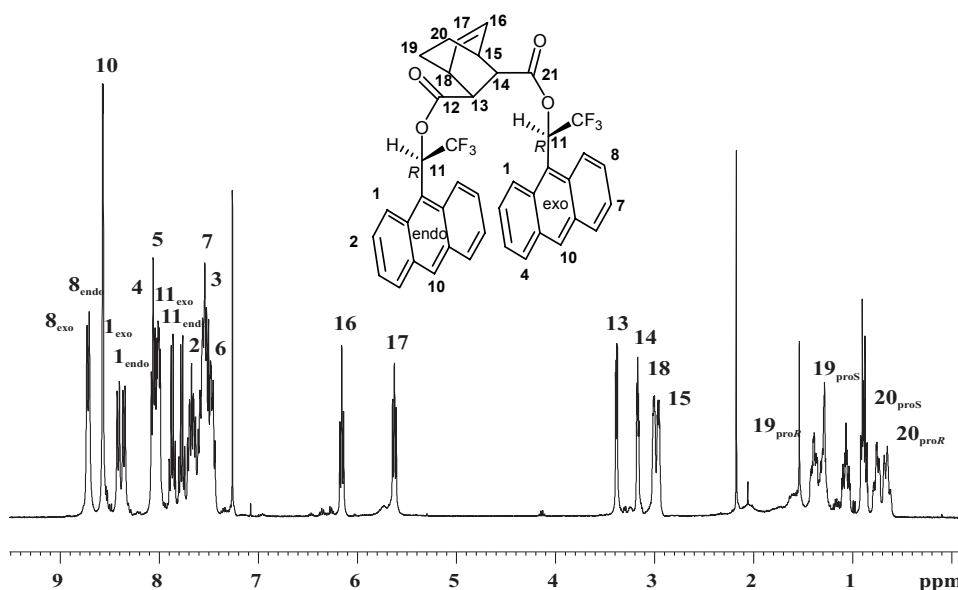
10.13 ÈSTER 40



Espectre 10-29. Espectre de ^1H -RMN de l'èster **40** a 400 MHz en CDCl_3 .

10.14 ADDUCTE 45

L'adducte entre el dienòfil **35** i el ciclohexadié té una estructura complexa. La part central està formada per un biciclo[2.2.2]oct-5-è que s'ha numerat tal com s'indica a la figura. L'assignació de tots els protons s'ha realitzat amb ajuda dels experiments bidimensional COSY i NOESY (**Espectre 10-31**). El protó 17 es diferencia del protó 16 perquè té efecte nOe amb els protons aromàtics en posició *endo*. El protó proquiral 19_{proR} es diferencia del protó 19_{proS} perquè presenta efecte nOe amb el protó 13. El protó 20_{proR} es diferencia del protó 20_{proS} perquè té efecte nOe amb el protó 19_{proS}.



Espectre 10-30. Espectre de ^1H -RMN de l'adducte **45** en CDCl_3 a 400 MHz i 298 K.

La zona aromàtica presenta senyals diferenciats per als protons del grup auxiliar que està en posició *endo* respecte als protons que estan en posició *exo*. L'assignació exacta s'ha pogut realitzar pels efectes de relaxació creuada observats amb els protons 15 i 18 respectivament a l'espectre NOESY (**Espectre 10-31**). Els senyals més separats es detecten per als protons 1, 2, 4 i 11. També es mesura una lleugera diferenciació dels protons 10. Aquestes dades, en comparació amb les dades de l'adducte amb el ciclopentadié, semblen demostrar que en aquest cas els anells antracènics es troben més propers al grup bicicle central, i més separats entre ells.

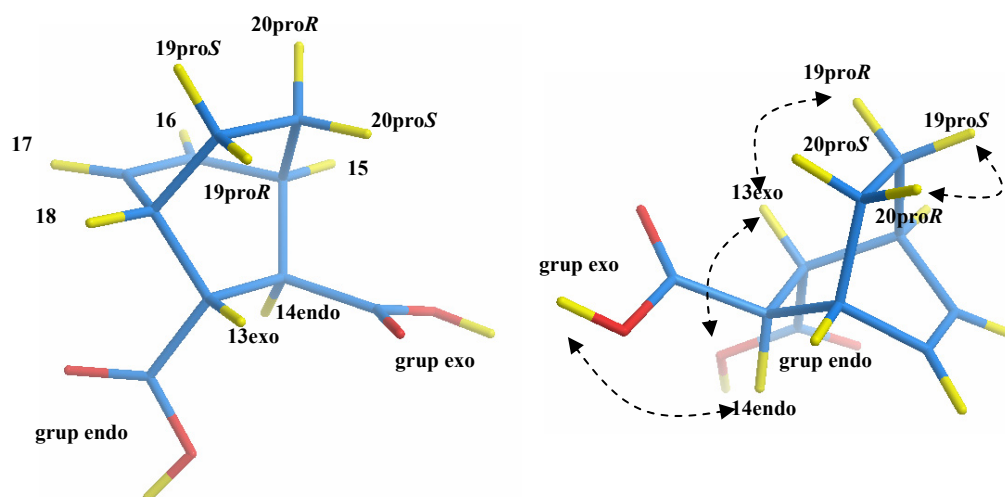
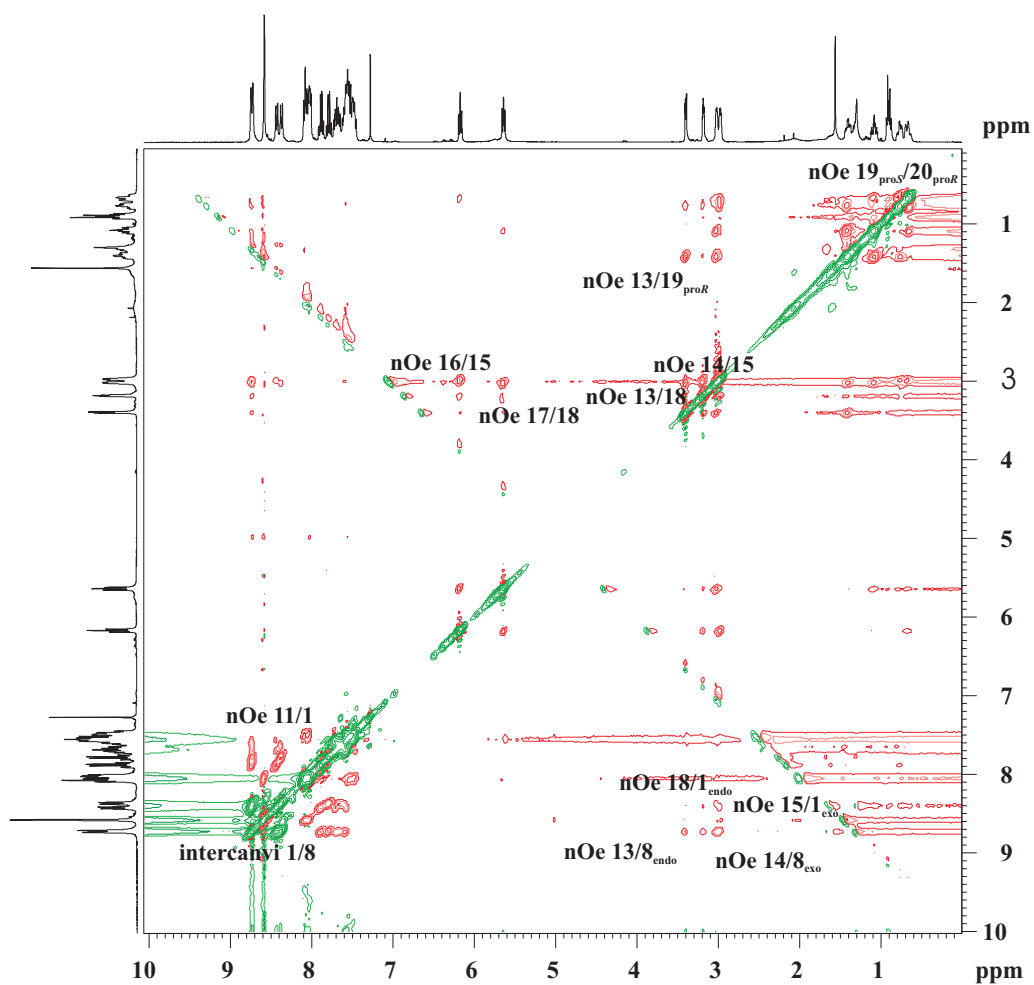


Figura 10-2. Dues visions de la part norbornènica de l'adducte **45**. Amb fletxes es mostren interaccions nOe observades.



Espectre 10-31. Espectre NOESY del l'adducte **45** en CDCl₃ a 298 K i 400 MHz.

10.15 ADDUCTE 46

L'adducte **46** té una estructura central ciclohexènica. La conformació preferent per aquest tipus de compostos i la numeració utilitzada es mostren a la figura (Figura 10-3). Aquesta molècula té 4 protons proquirals: 15_{proR} , 15_{proS} , 18_{proR} i 18_{proS} . També en aquest cas els experiments bidimensionals COSY i NOESY (**Espectre 10-32**) han permès l'assignació de tots els protons.

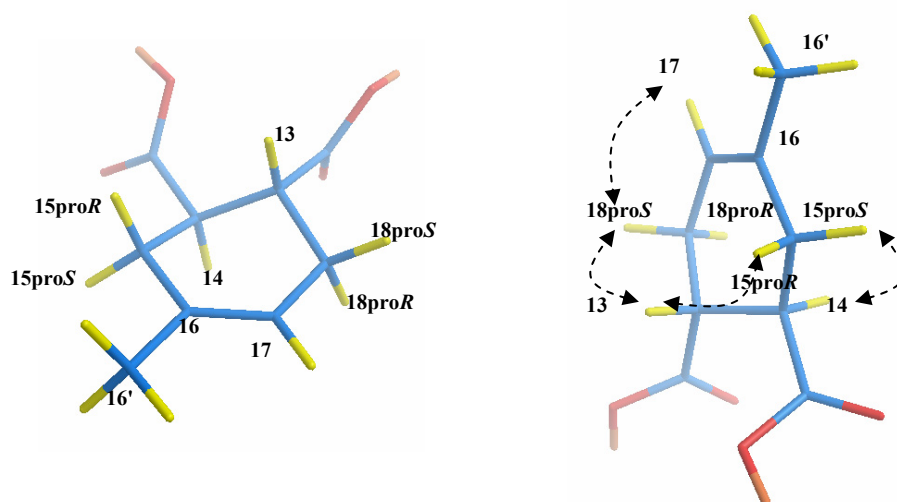
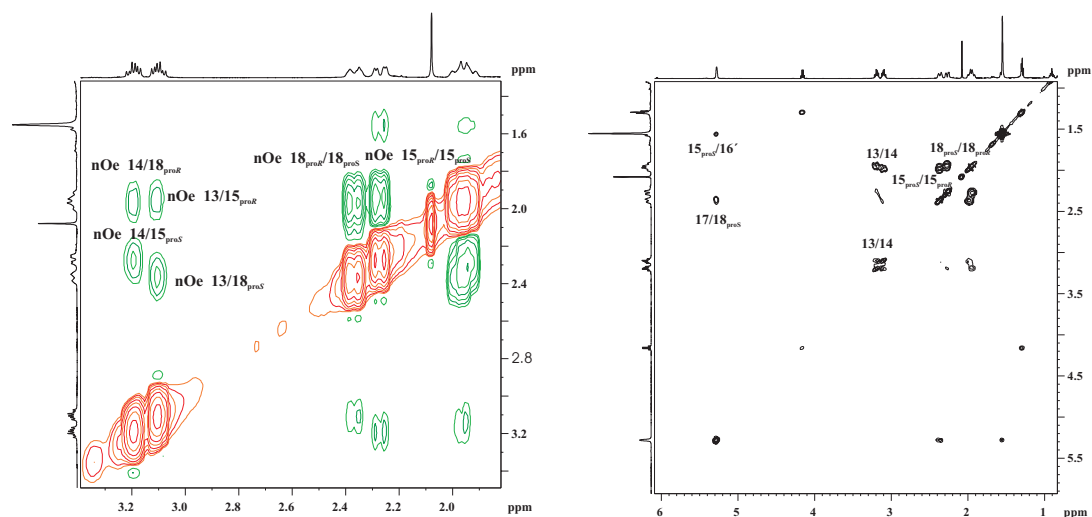


Figura 10-3. Dues visions de la part norbornènica de l'adducte **46**. Amb fletxes es mostren interaccions nOe observades.

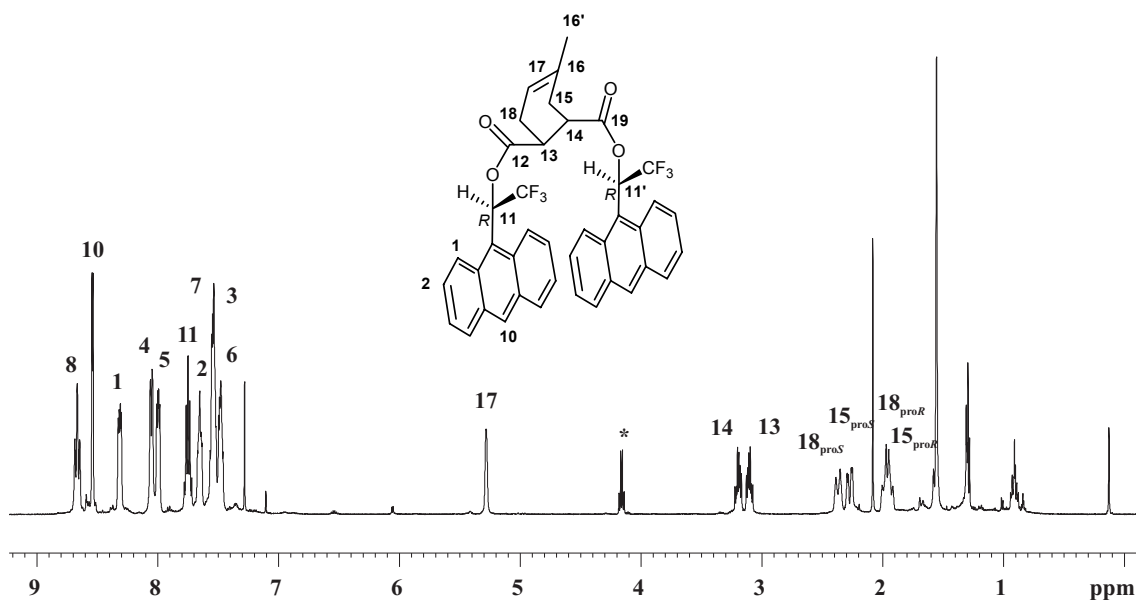


Espectre 10-32. Espectres NOESY i COSY del l'adducte **46** en CDCl_3 a 298 K i 400 MHz.

El protó olefínic **17** s'acobla amb el protó 18_{proS} , amb el que forma un angle aproximat de 30° , però no amb el protó 18_{proR} , amb el que forma un angle de 90° , seguint la regla

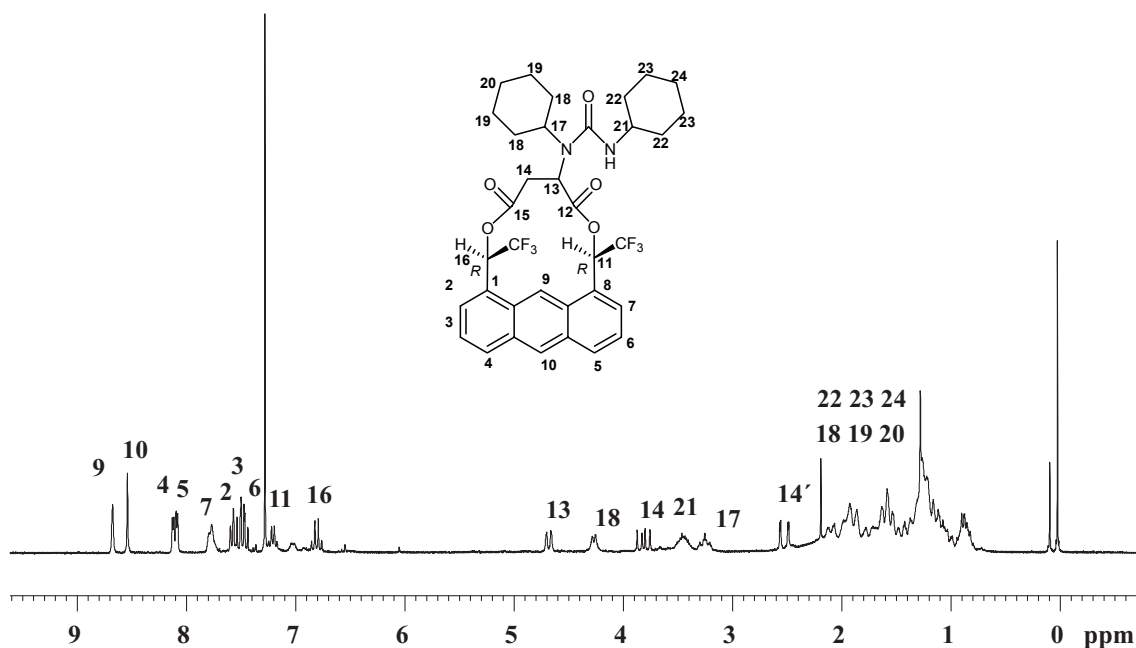
de Karplus. El protó 13 té efecte nOe amb els protons 18_{proS} i 15_{proR}, i el protó 14 té efecte nOe amb els protons 18_{proR} i 15_{proS}.

També hi ha un acoblament a llarga distància entre el protó 17 el metil 16'. També en aquest cas, alguns senyals aromàtics del grup auxiliar que es troba proper al metil es diferencien del grup auxiliar que es troba lluny del metil.



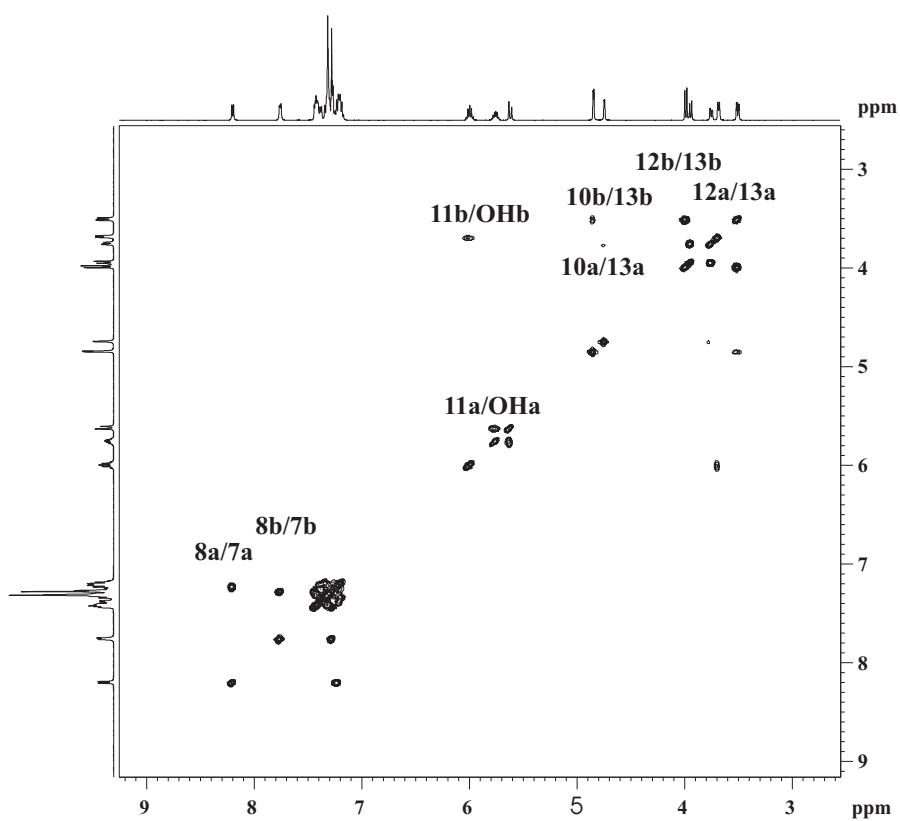
Espectre 10-33. Espectre de ^1H -RMN de l'adducte **46** en CDCl_3 a 500 MHz i 298 K.

10.16 CICLE 55



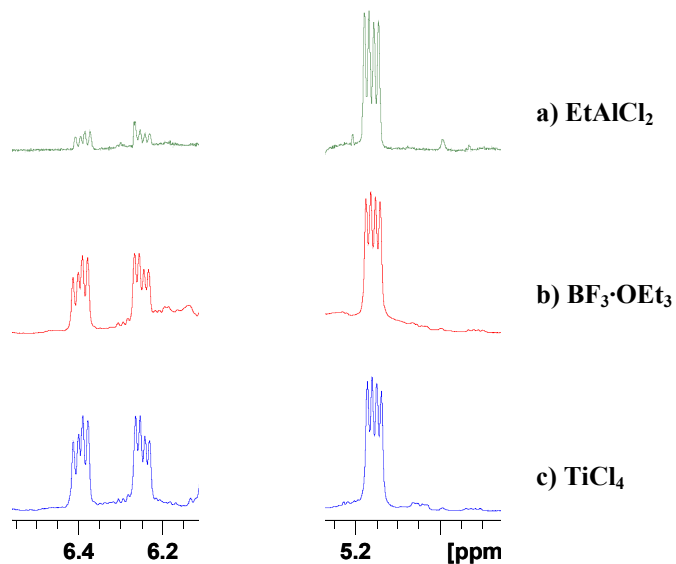
Espectre 10-34. Espectre de ^1H -RMN del producte de **55** en CDCl_3 a 298 K i 250 MHz.

10.17 ADDUCTE 60

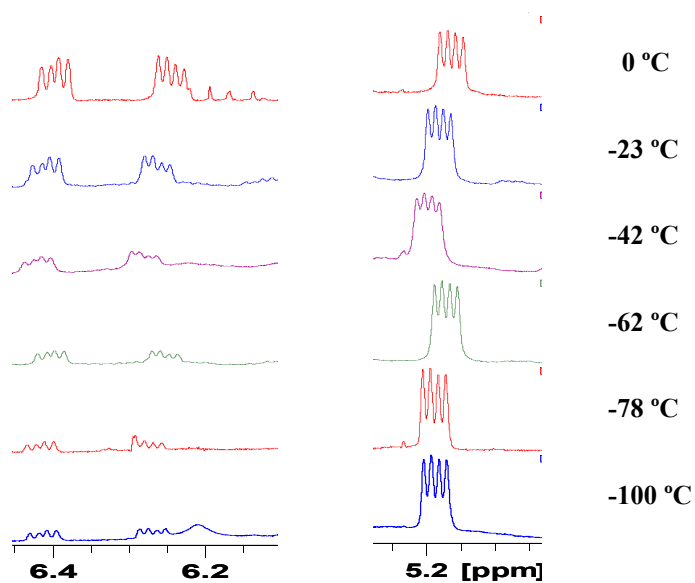


Espectre 10-35. Espectre COSY de l'adducte 60 en CDCl_3 a 298 K i 500 MHz.

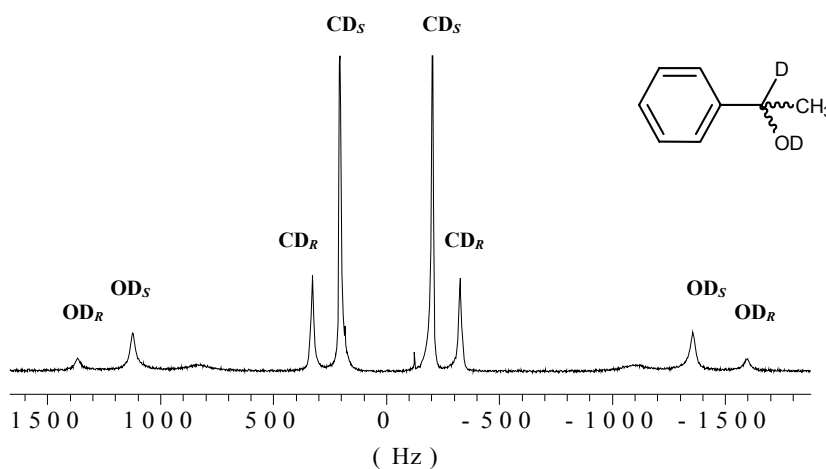
10.18 ADDUCTE 36 A DIFERENTS CONDICIONS I TEMPERATURES



Espectre 10-36. Zona olefínica de l'espectre de ^1H -RMN del cru de l'adducte 36 de reacció on s'ha realitzat la integració per determinar l'excés enantiomèric en presència de dif. catalitzadors de Lewis.



Espectre 10-37. Zona olefínica de l'espectre de protó del cru de l'adducte 36 a diverses temperatures que ha permès determinar la puresa diastereomèrica de 36.

10.19 FENIL[1-²H]ETAN[²H]OL

Espectre 10-38. Espectre ²H desacoblat de protó a 61.4 MHz (ns = 2048) del 1-feniletanol deuterat enriquit en l'enantiòmer *S* (e.e.= 50%) en un cristall líquid PBLG₇₈₂/CH₂Cl₂ (conc. 14 %, 81 mg PBLG₇₈₂) a 260 K.

T(K)	$\Delta v_Q R$ (Hz)	$\Delta v_Q S$ (Hz)	$\Delta\Delta v_Q$ (Hz)	e.e.
270	2500.6	2118.3	382.3	53+/-1
260	2965.8	2480.5	485.3	54+/-1

Figura 10-4. Desdoblaments quadrupolars del OD del 1-feniletanol enriquit en l'enantiòmer *S* (e.e.=50%) en un cristall líquid PBLG₇₈₂/CH₂Cl₂ (conc. 14 %, 81 mg PBLG₇₈₂). La integració s'ha promitjat sobre els dos senyals del doblet.

T(K)	$\Delta v_Q R$ (Hz)	$\Delta v_Q S$ (Hz)	$\Delta\Delta v_Q$ (Hz)	e.e.
270	513.2	378.8	134.4	53.2+/-0.7
260	653.2	411.0	242.2	49.6+/-0.3

Figura 10-5. Desdoblaments quadrupolars del CD del 1-feniletanol enriquit en l'enantiòmer *S* (e.e.=50%) en un cristall líquid PBLG₇₈₂/CH₂Cl₂ (conc. 14 %, 81 mg PBLG₇₈₂). La integració s'ha realitzat per triplicat i s'ha promitjat sobre els dos senyals del doblet.

10.20 FENILETAN[²H]OL *IN SITU*

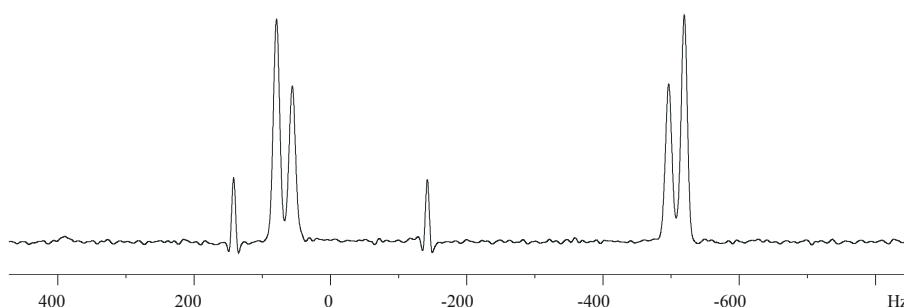
Compost afegit	Eq.	$\Delta v_Q R$ (Hz)	$\Delta v_Q S$ (Hz)	$\Delta\Delta v_Q$ (Hz)
MeOD	1	2701.8	2306.5	395.3
D ₂ O	2	2919.3	2419.8	499.5

Figura 10-6. Desdoblaments quadrupolars dels dos enantiòmers del feniletanol deuterat preparat *in situ* extrets de l'espectre de ²H desacoblat de protó a 61.4 MHz en un cristall líquid PBLG₇₈₂/CH₂Cl₂ (x_m = 12 %) a 260 K.

10.21 TERPINEOL[²H]OL

T (K)	$\Delta\nu_Q R^{248}$ (Hz)	$\Delta\nu_Q S$ (Hz)	$\Delta\Delta\nu_Q$ (Hz)	Quant. solut (mg)
295	390.8	390.8	0	5
280	486.9	486.9	0	5
260	660.2	603.5	56.6	5
260	598.4	552.5	46.0	15

Figura 10-7. Diferències del desdoblament quadrupolar entre els enantiòmers del terpineol racèmic a l'espectre de deuteri desacoblat de protó a 61.4 MHz a diferents temperatures. Es van dissoldre 5 mg d'alcohol en una fase de PBLG/CH₂Cl₂ al 14 % en pes.

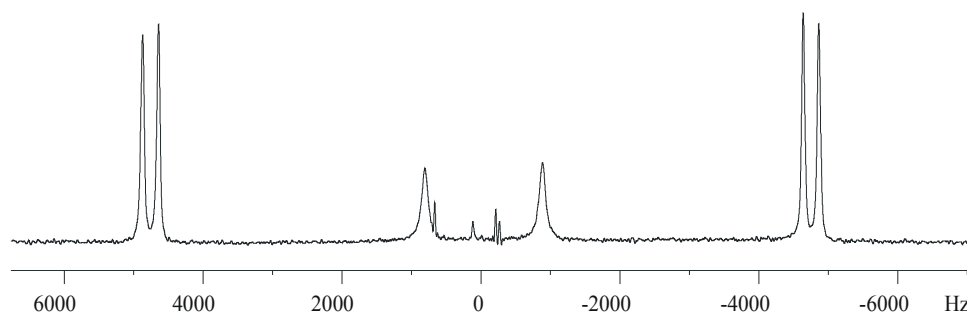


Espectre 10-39. Espectre de deuteri desacoblat de protó a 61.4 MHz del terpinol a 260 K, $n_s = 2$ k. Es van dissoldre 15 mg d'alcohol en una fase de PBLG/CH₂Cl₂ al 14 %.

10.22 OCT-1-*i*-3-[²H]OL

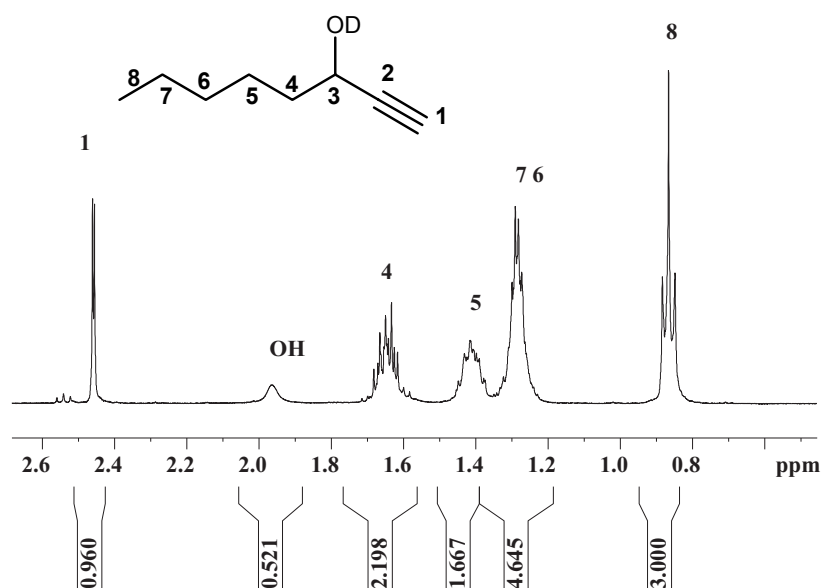
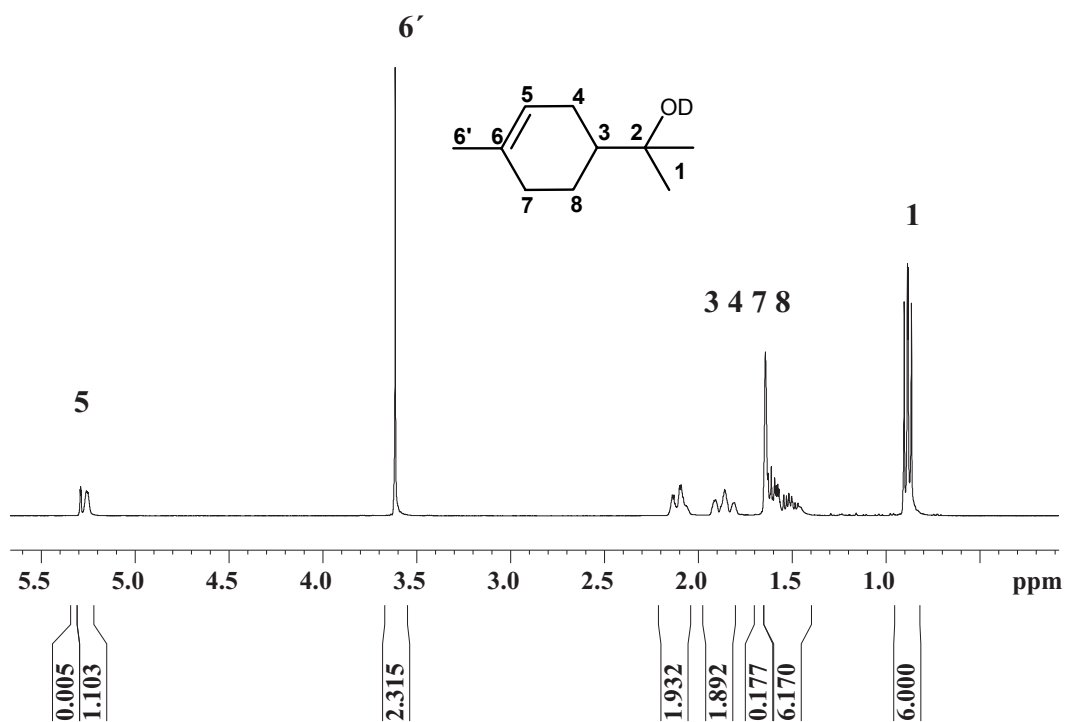
T (K)	$\Delta\nu_Q$ (Hz) R^{248}	$\Delta\nu_Q$ (Hz) S	$\Delta\nu_Q$ (Hz) S/R
280	7116.8	6893.9	222.9
260	9736.0	9282.5	452.5

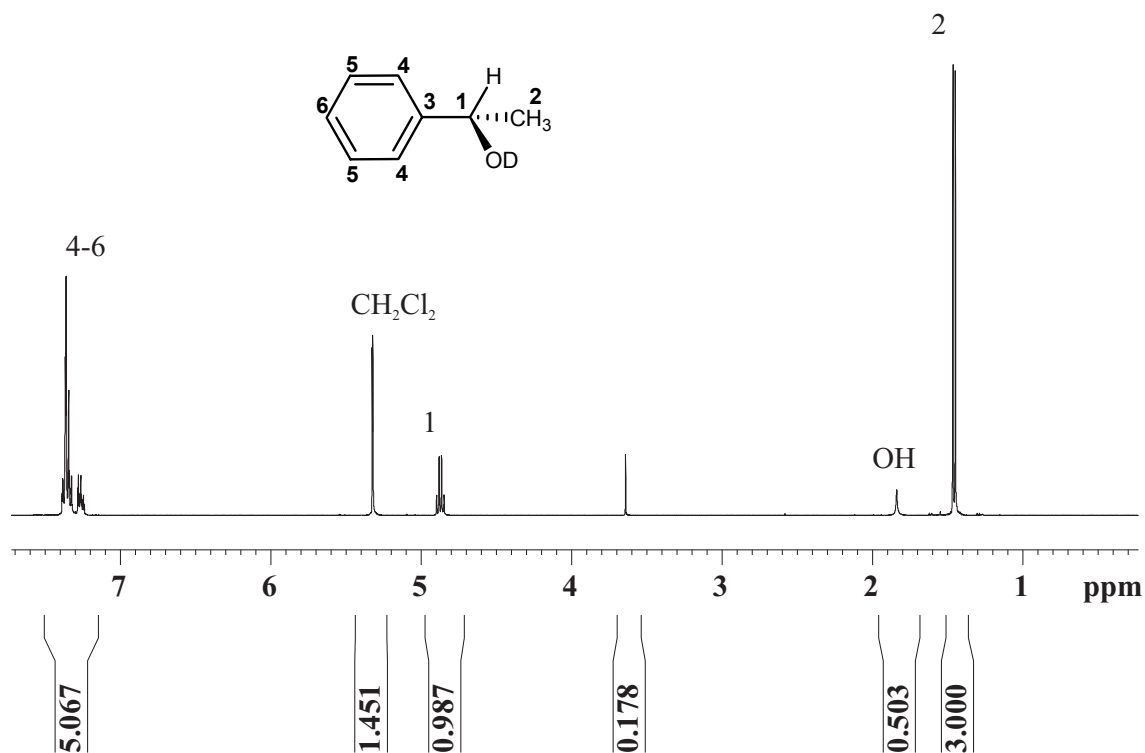
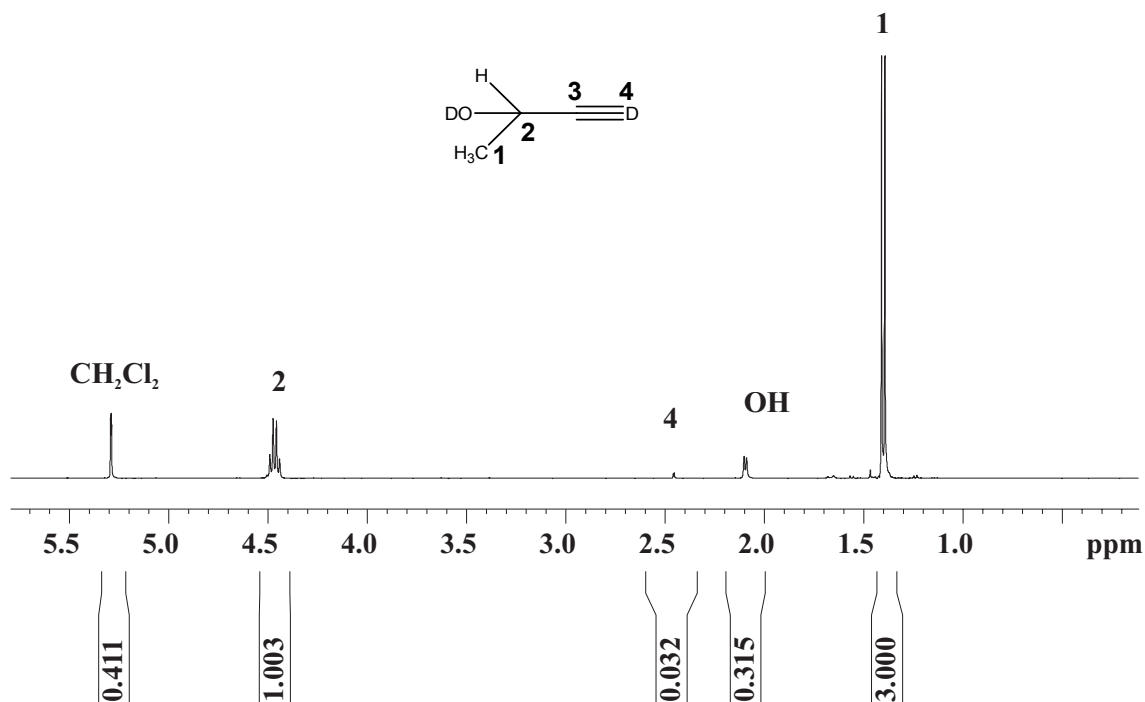
Figura 10-8. Diferències del desdoblament quadrupolar entre els enantiòmers de l'oct-1-*i*-3-ol racèmic a l'espectre de deuteri desacoblat de protó a 61.4 MHz a diferents temperatures. Es van dissoldre 5 mg d'alcohol en una fase de PBLG/CH₂Cl₂ ($x_m = 14$ %).



Espectre 10-40. Espectre de deuteri desacoblat de protó a 61.4 MHz de l'oct-1-*i*-3-ol a 260 K. Es van dissoldre 5 mg d'alcohol en una fase de PBLG₇₈₂/CH₂Cl₂ al 14 %.

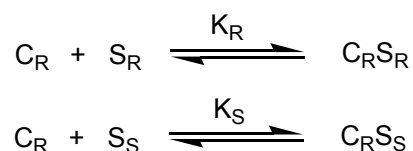
²⁴⁸ S'ha definit l'enantiòmer *R* aleatòriament com el que té el desdoblament quadrupolar més gran.

10.23 ESPECTRES ^1H -RMN DELS ALCOHOLS DEUTERATSEspectre 10-41. Espectre de ^1H -RMN de l'alcohol deuterat **69** en CD_2Cl_2 a 298 K i 400 MHz.Espectre 10-42. Espectre de ^1H -RMN de l'alcohol deuterat **65** en CD_2Cl_2 a 298 K i 400 MHz.



11 PRINCIPIS SOBRE LA COMPLEXACIÓ CSA-SOLUT

La diferenciació de senyals d'enantiòmers en presència d'un CSA es basa en la formació de complexos diastereoisomèrics temporals entre el CSA (C_R o C_S) i cada una de les formes enantiomèriques del solut (S_R i S_S). Si es considera la formació de complexos d'associació binaris ($C_R S_R$ i $C_R S_S$), els equilibris implicats es poden expressar com:



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

Els senyals de RMN observats per a cada enantiòmer, δ_{Robs} i δ_{Sobs} , corresponen a la mitjana de senyals de l'enantiòmer lliure i l'enantiòmer associat. Els desplaçaments químics d'aquestes dues ressonàncies s'expressen segons:

$$\begin{aligned} \delta_{Robs} &= p_R \delta_R + (1-p_R) \delta_{[CRSR]} \\ \delta_{Sobs} &= p_S \delta_S + (1-p_S) \delta_{[CRSS]} \end{aligned}$$

on p_R i p_S són les poblacions relatives dels enantiòmers lliures S_R i S_S .

L'anisocronia observada, $\Delta\delta$, es defineix com:

$$\Delta\delta = |\Delta\delta_{Robs} - \Delta\delta_{Sobs}| = |(\delta_{Robs} - \delta_{rac}) - (\delta_{Sobs} - \delta_{rac})| = |\delta_{Robs} - \delta_{Sobs}|$$

on δ_{rac} és el desplaçament químic que presenta el solut en absència d'un entorn quiral.

Expressant les constants d'equilibri com $K_i = (1-p_i) / p_i$ i substituint δ_{Robs} i δ_{Sobs} per les equacions 3-3 i 3-4 s'obté l'equació següent:

$$\Delta\delta = p_R (\delta_R + K_R \cdot \delta_{[CRSR]}) - p_S (\delta_S + K_S \cdot \delta_{[CRSS]})$$

Així doncs, l'anisocronia observada pot venir donada per una diferència entre les constants d'associació (diferent estabilitat dels complexos) i/o perquè els complexos tinguin un espectre de RMN intrínsecament diferent (diferències entre $\delta_{[CRSR]}$ i $\delta_{[CRSS]}$), degut a un entorn magnètic no equivalent (és a dir, a una geometria dels complexos diferent).

12 DETALLS DELS CÀLCULS

12.1 MÈTODE DE *MONTE CARLO*

L'explicació dels càlculs realitzats amb el mètode de *Monte Carlo* i el programa Macromodel estan descrits detalladament al treball de recerca d'*Itziar Maestre*²⁴⁹. Per aquesta raó en aquest apartat només s'explicaran les modificacions introduïdes.

El principal canvi que s'ha fet respecte els fitxers utilitzats per *Itziar Maestre* és la introducció d'un criteri de comparació de molècules menys estricte. Per aquest fi, s'han reduït en número d'àtoms que es comparen amb el comando COMP (Taula 12-1). Per omissió el programa compara tots els àtoms de carboni, oxigen i fluor, en aquest cas en canvi només es comparen els 10 àtoms escollits. Aquesta opció ajuda a eliminar estructures amb geometria molt semblant. Una altra variació introduïda és la modificació del valor per CRMS: Aquest comando indica la distància màxima permesa que hi pot haver entre una parella d'àtoms de dos estructures abans de que aquestes siguin declarades com a diferents.

/scratch/files/.../estructuraMC.dat						
/scratch/files/.../estructuraMC.out						
MMOD	10	0				
FFLD	2	0	0	0	0.0000	0.0000
MCMM	1000	0	0	0	0.0000	1.0000
MCNV	2	11	0	0		
MCSS	2	0	0	0	25.0000	
MCOP	10	1	10	20		
DEMX	1	2500	0	0	25.0000	50.0000
CRMS	10					
COMP	2	9	19	26		
COMP	34	50	53	61		
COMP	62	63				
READ						
CHIG	19	29	48	53		
TORC	63	1	2	3	90.0000	180.0000
TORC	4	3	59	48	0.0000	90.0000
TORC	26	25	62	24	90.0000	180.0000
TORC	27	26	60	53	90.0000	180.0000
TORS	24	62	25	26	0.0000	180.0000
TORS	29	61	46	53	0.0000	180.0000
TORS	47	48	49	59	0.0000	180.0000
TORS	53	60	0	0	0.0000	180.0000
RCA4	1	2	3	59	0.5000	4.0000
MINI	1	0	5000		0.0000	0.0000

Taula 12-1. Fitxer de càlcul del mètode de *Monte Carlo*.

²⁴⁹ Maestre, I. *Treball de Recerca*, UAB **2001**, pàg. 129.

12.2 SIMULACIONS D'INCLUSIÓ

Les simulacions d'inclusions es van realitzar en 3 passos consecutius, cada pas amb un programa diferent:

12.2.1 Orientació respectiva del *host* i del *guest*

Abans d'iniciar el procés d'inclusió cal que el *host* i el *guest* estiguin orientats respectivament en un mateix sistema de coordenades. El centre de la cavitat del *host* se situa just a l'origen de coordenades, es a dir al punt (0,0,0). El *guest* es situa al punt (0,0,-15), aleatòriament s'ha escollit l'eix z al llarg del que es mou el *guest*. Per orientar, el programa emprat, un simple programa Fortran, situa tres àtoms (o bé punts mitjos entre àtoms) de la molècula respectivament a l'origen de coordenades, a l'eix x i a l'eix y. A la figura 14-1 es mostren els àtoms escollits per cada macrocicle:

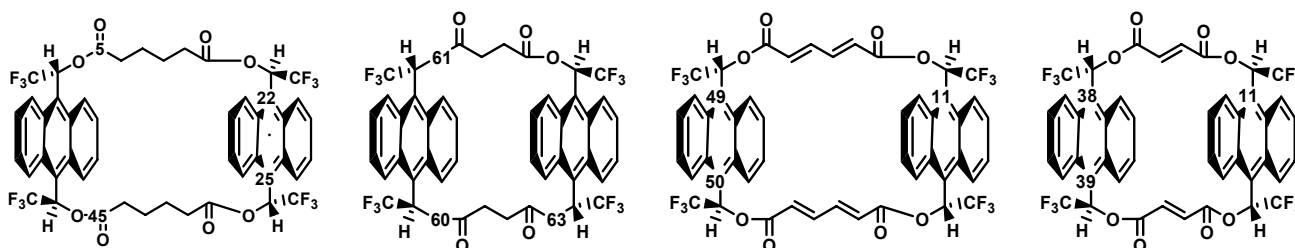


Figura 12-1. Orientació dels macrocicles.

Per a les molècules *guest*, les orientacions escollides van ser diverses:

A la figura 12-2 es mostra l'orientació del ciclohexà, el benzè, el naftalè i el antracè, les molècules més simètriques, a llarg de l'eix z. Per cada molècula es van escollir dues orientacions: en el pla xz i en el pla yz.

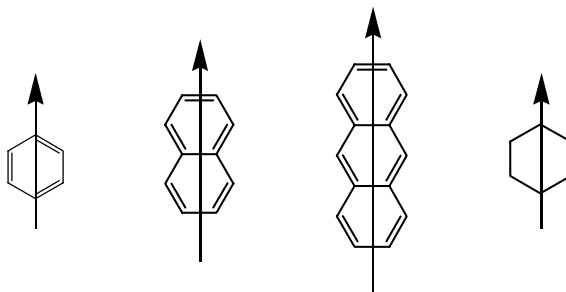


Figura 12-2. Orientació en el pla xz i el pla yz del benzè, el naftalè, l'antracè i el ciclohexà.

L'adamantà, el ciclopentà i el ciclopentadiè, molècules amb menys simetria (Figura 12-3) a més es van orientar en dues direccions al llarg de l'eix z, es a dir en total de 4 formes. En tots el casos es van agafar els resultats de la inclusió més favorable.

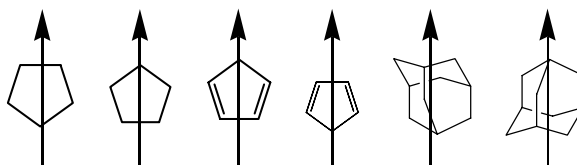


Figura 12-3. Orientació en el pla xz i el pla yz del ciclopentà, del ciclopentadiè i de l'adamantà.

12.2.2 Simulació del procés d'inclusió modificant les coordenades del *guest* respecte el *host*

Aquesta part del càlcul es va portar a terme amb un programa especialment dissenyat: Aquest programa modifica la coordenada z del *guest* en 1 \AA a cada pas, començant a $z = -15 \text{ \AA}$ fins a $z = 15 \text{ \AA}$. Després de la modificació de les coordenades, es minimitzen les estructures a la nova posició. Per aquesta minimització s'han d'aplicar unes restriccions per mantenir la posició relativa del *host* i del *guest* (sinó s'apliquen les restriccions, el *guest* quedaria "immobilitzat" al primer mínim). Per restringir, es fixen tres àtoms del macrocicle (generalment els àtoms que també es van utilitzar per orientar la molècula) i un àtom de la molècula que s'inclou.

12.2.3 Minimització final

Finalment cal minimitzar les estructures obtingudes de la trajectòria d'inclusió sense les restriccions (amb restriccions resulten unes estructures d'energia més elevada).

12.3 MÈTODE DE DINÀMICA MOLECULAR

Els càlculs de dinàmica molecular s'han portat a terme amb els programes estàndard descrits detalladament en anteriors tesis i treballs de recerca del grup.²⁵⁰

12.4 ALGORITMES GENÈTICS

Els algoritmes genètics han estat realitzats amb el programa *RunGack*²⁵¹ desenvolupat per Nair i Goodman del Departament de Química de Cambridge. Aquest programa proporciona uns resultats força complexos, que cal organitzar (per això s'utilitza el programa *multgack*) i minimitzar (amb Macromodel 5.0). Per coordinar aquests passos, s'ha creat un *script*²⁵² específic que es mostra a continuació.

²⁵⁰ (a) Maestre, I. *Tesi Doctoral*, UAB, **2004**. (b) Beà, I. *Tesi Doctoral*, UAB, **2001**.

²⁵¹ (a) Nair, N.; Goodman, M. J. *Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, *38*, 317. (b) El programa es pot baixar del servidor del Cambridge Chemistry Department: <http://www.ch.cam.ac.uk/MMRG/software/>.

²⁵² Creat per Kepa Koldo Burusco Goñi.

El càlcul serà de 1000 passos, concretament 33 generacions amb una població de 33 estructures cadascuna.

```
*****  
#  
#                               I. Genetic Algorithms Calculations: 1000 Steps  
#*****
```

```
foreach dir1 (01 02 03) } Indica el nombre de vegades que es farà el càlcul, en aquest cas 3.  
  cd ${dir1}fps
```

```
  rm -rf gack_fpS  
  rm -rf charts${dir1}  
  rm -rf *mult*.* } Esborra arxius que hi puguin haver de càlculs anteriors.
```

```
  date > fpsGA${dir1}gacklog.txt  
  java RunGack -p 31 -g 32 fpS >> fpsGA${dir1}gacklog.txt  
  date >> fpsGA${dir1}gacklog.txt } Crida el programa RunGack, que és el que realitza el càlcul d'algoritmes genètics.
```

```
  date > fpsGA${dir1}multgacklog.txt  
  multgack fpS >> fpsGA${dir1}multgacklog.txt  
  date >> fpsGA${dir1}multgacklog.txt } Crida el programa mulgack, que reuneix les estructures finals en carpetes.
```

```
  mkdir charts${dir1}  
  cp *.txt charts${dir1} } Crea una carpeta per a cada càlcul on estarà la informació de les estructures (energia, freqüència d'aparició, etc.
```

```
  cd ../  
end
```

```
*****  
#  
#                               II. Full Structures Minimization  
#*****
```

```
cd /disk11/martina/1genetics  
  
foreach dir2 (01 02 03)  
  cd ${dir2}fps  
  
  mv fpSmult.com fpSmult.orig } Reorganitza el fitxer fpSmult.com, que és el responsable de minimitzar les estructures amb Macromodel. Aquesta reorganització és necessària perquè el programa original estava pensat per utilitzar la versió 8.0 de Macromodel, però aquests càlculs s'han realitzat amb la versió 5.0 de Macromodel.
```



```

cat fpSmult.orig | head -2 > fpSmult.com
cat fpSmult.orig | grep FFLD | sort | uniq >> fpSmult.com
cat fpSmult.orig | grep COMP | sort | uniq >> fpSmult.com
cat fpSmult.orig | grep BGIN | sort | uniq >> fpSmult.com
cat fpSmult.orig | grep READ | sort | uniq >> fpSmult.com
cat fpSmult.orig | grep CONV | sort | uniq >> fpSmult.com
cat fpSmult.orig | grep MINI | sort | uniq >> fpSmult.com
cat fpSmult.orig | grep CHIG | sort | uniq >> fpSmult.com
echo ' DEMX      0  1666      0      0  50.0000  1000.0000      0.0000      0.0000' >> fpSmult.com
cat fpSmult.orig | grep END | sort | uniq >> fpSmult.com

```

```

multgackrunbmin fpSmult } Minimització de les estructures.

```

```

cd ../
end

```

```

#*****
#                               III. Renames and organises output.log files
#*****

```

```

cd /disk11/martina/1genetics } Eborra arxius que hi puguin haver de
                               càlculs anteriors.
rm -rf charts_fpsGA1000
mkdir  charts_fpsGA1000

```

```

foreach dir3 (01 02 03) } Crea una carpeta de tots els càlculs, charts,
  cd ${dir3}fps que conté els arxius .log de cada càlcul amb
  cp fpSmult.log fpsGA${dir3}mult.log informació sobre les estructures.
  cp fpsGA${dir3}mult.log charts${dir3}
  cp -r charts${dir3}/*.* /disk11/martina/1genetics/charts_fpsGA1000
cd ..
end

```

```

#*****
#                               IV. Filters output files and gets information
#*****

```

```
cd /disk11/martina/1genetics/charts_fpsGA1000
```

```
foreach dir4 (01 02 03)
```

```
    echo "${dir4}"
    cat fpsGA${dir4}mult.log | grep Global | awk '{print $5}'
    cat fpsGA${dir4}mult.log | grep Global | awk '{print $7}'
    cat fpsGA${dir4}mult.log | grep 'unique conformations found' | awk '{print $1}'
    head -1 fpsGA${dir4}gacklog.txt | awk '{print $4}'
    tail -1 fpsGA${dir4}gacklog.txt | awk '{print $4}'
    tail -1 fpsGA${dir4}mult.log | awk '{print $3}'
```

```
>> 1siml.txt
>> 2enmn.txt
>> 3fqmn.txt
>> 4conf.txt
>> 5rgkt.txt
>> 6rgkt.txt
>> 7mgkt.txt
```

Crea noves carpetes .log, que només contenen la informació més important.

```
end
```

```
date > resumenTotal.txt
echo " " >> resumenTotal.txt
echo "*****" >> resumenTotal.txt
echo "la columna 1 es el numero de simulacion" >> resumenTotal.txt
echo "la columna 2 es la energia del minimo global" >> resumenTotal.txt
echo "la columna 3 es la frecuencia del minimo global" >> resumenTotal.txt
echo "la columna 4 es el numero total de conformaciones" >> resumenTotal.txt
echo "la columna 5 es la hora de comienzo de RunGack" >> resumenTotal.txt
echo "la columna 6 es la hora de finalizacion de RunGack" >> resumenTotal.txt
echo "la columna 7 es el tiempo de ejecucion de MultGack" >> resumenTotal.txt
echo "*****" >> resumenTotal.txt
echo " " >> resumenTotal.txt
```

Crea un arxiu que conté les dades més importants de tots els càlculs junts.

```
paste 1siml.txt 2enmn.txt 3fqmn.txt 4conf.txt 5rgkt.txt 6rgkt.txt 7mgkt.txt >> resumenTotal.txt
```

```
rm 1siml.txt 2enmn.txt 3fqmn.txt 4conf.txt 5rgkt.txt 6rgkt.txt 7mgkt.txt
```

```
*****
#
# V. Copy, gets and transforms minima to .dat and .pdb fileformat
#
*****
```

```
cd /disk11/martina/1genetics

mkdir estructuras_fpsGA1000
cd estructuras_fpsGA1000

foreach dir5 (01 02 03)
  cp ../${dir5}fps/fpSmult.out fpSmult${dir5}.out
end
```

Crea una carpeta de tots els càlculs, *estructuras*, que conté els arxius .out de cada càlcul. Aquests es poden obrir amb la interfase gràfica de Macromodel per veure les geometries de les estructures.

```
foreach dir6 (01 02 03)
  set numAtoms = `head -1 fpSmult${dir6}.out | awk '{print $1}'`
  set numLines = `expr $numAtoms + 1`
  head -"$numLines" fpSmult${dir6}.out > fpS1000m${dir6}.dat
  /usr/local/babel-1.6/babel -imacmod fpS1000m${dir6}.dat -opdb fpS1000m${dir6}.pdb
end
```

Converteix els arxius .out a format pdb.

```
foreach dir7 (01 02 03)
  cat fpS1000m${dir7}.dat >> fpS1000minimos.dat
end
```

Crea un arxiu que conté la estructura mínima de cada càlcul.

```
cd ..
```

```
#*****
```

```
cd /disk11/martina/1genetics
date >> informeErrores.err
echo 'Todo el calculo ha terminado correctamente' >> informeErrores.err
exit
```

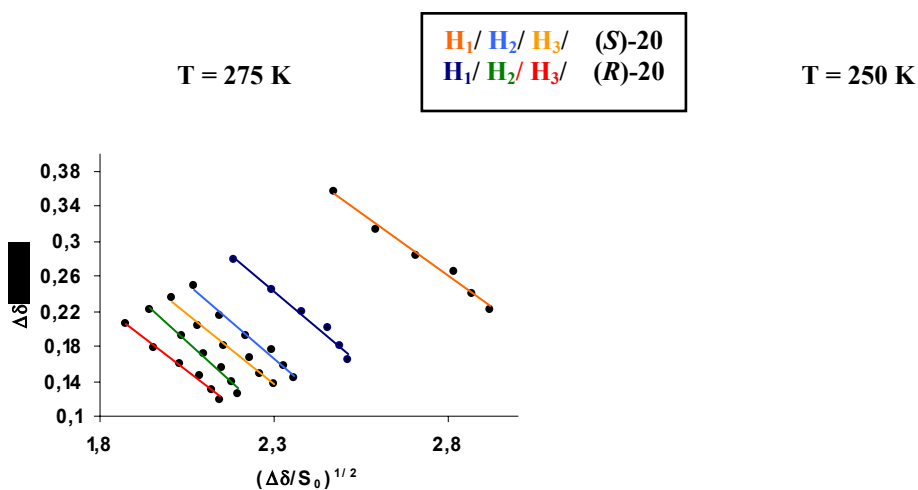
Crea un arxiu que indica si el càlcul ha acabat correctament.

```
#*****
#                               VII. End
#*****
```

13 CONSTANTS D'ASSOCIACIÓ DEL DIÈSTER 13 A 250 K I 275 K

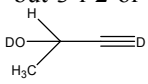
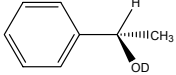
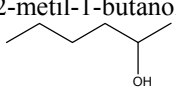
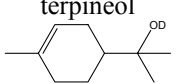
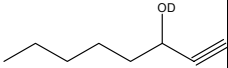
Mostra	δ_{lliure}	S_0 (M)	T = 275 K		T = 250 K	
			$\Delta\delta_R$ (ppm)	$\Delta\delta_S$ (ppm)	$\Delta\delta_R$ (ppm)	$\Delta\delta_S$ (ppm)
H₁	4.6049	0.0583	0.2783	0.3556	-	0.4142
		0.0466	0.2446	0.3138	0.3786	0.4963
		0.0388	0.2197	0.2841	0.3575	-
		0.0333	0.2002	0.2639	0.3385	0.4518
		0.0291	0.1805	0.2397	0.3151	0.4285
		0.0259	0.1638	0.2207	0.2948	0.4047
H₂	3.5972	0.0583	0.22085	0.2495	-	0.3679
		0.0466	0.1927	0.2142	0.3093	0.3512
		0.0388	0.1710	0.1908	-	-
		0.0333	0.1539	0.1748	0.2768	0.3074
		0.0291	0.1384	0.1575	0.2565	0.2862
		0.0259	0.1252	0.1441	-	0.2656
H₃	3.5104	0.0583	0.2048	0.2345	-	0.3152
		0.0466	0.1783	0.2021	0.2851	0.3294
		0.0388	0.1597	0.1803	0.2687	-
		0.0333	0.1449	0.1658	0.2538	-
		0.0291	0.1309	0.1484	0.2360	0.2667
		0.0259	0.1193	0.1372	0.2202	0.2485

Figura 13-1. Variacions dels desplaçaments químics observats dels protons H₁, H₂ i H₃ dels enantiòmers (R)-20 i (S)-20 en presència d'un equivalent de CSA (R,R,R,R)-13 a T = 275 K i T = 250 K.



Gràfic 13-1. Representació de les rectes per als protons H₁, H₂ i H₃ dels enantiòmers (R)-20 i (S)-20 amb 1 equivalent de CSA (R,R,R,R)-13 a T = 275 K i T = 250 K.

14 MOSTRES DE CRISTALL LÍQUID PREPARADES

Solut	Pes solut (mg)	PBLG ₇₈₂ (mg)	Dissolvent	x _m PBLG (%)
but-3-i-2-ol 	7	83	CH ₂ Cl ₂	14.76
feniletilalcohol 	5	81	CH ₂ Cl ₂	14.00
2-metil-1-butanol 	10 (+ 4 mg de MeOD)	78	CH ₂ Cl ₂	12.53
terpineol 	5	80	CH ₂ Cl ₂	13.39
oct-1-i-3-ol 	5	80	CHCl ₃	14.0