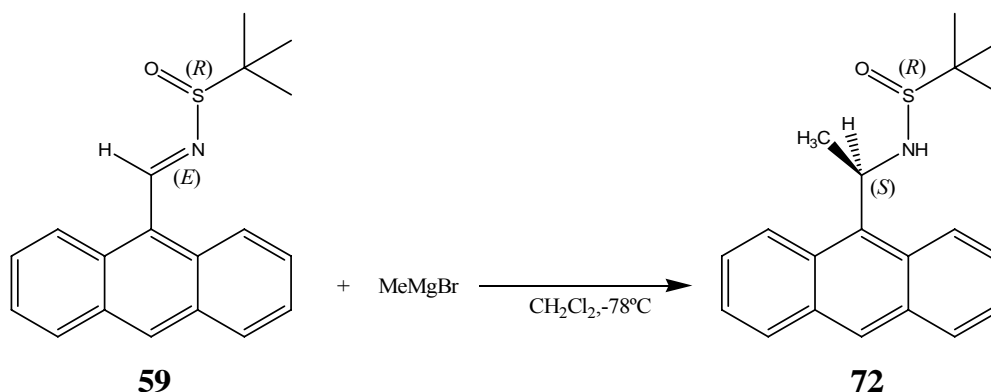


17 SÍNTESI DE 1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 73

17.1 SÍNTESI DE N-[1-(9-ANTRIL)ETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 72



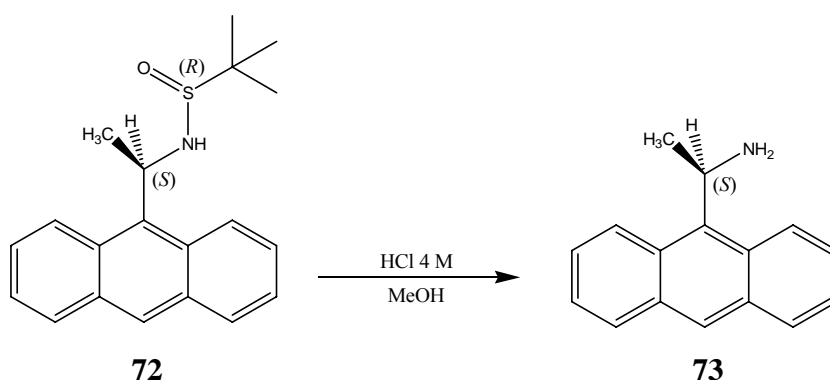
La reacció de metilació sobre la imina **59** es va realitzar seguint les descripcions descrites a la bibliografia per a substrats similars.^{129,145}

El reactiu es va dissoldre en clorur de metilè i es va refredar a -78°C . Sobre ella es van afegir 2 equivalent de MeMgBr 3M en éter i es va mantenir la temperatura baixa durant 12h. Després de deixar la mescla a temperatura ambient durant 5 dies i veient que no hi havia més evolució, es va aturar la reacció afegint clorur amònic. Després del tractament i separació dels productes per cromatografia, s'obtingué el producte desitjat [S(R)]-N-[(1S)-1-(9-antril)etil]-2-metil-2-propansulfinamida **72** en un 10% de rendiment.

Diverses variacions de les condicions de reacció, com el temps, els equivalents de reactiu o la concentració de la mescla, no ens van aportar millors resultats.

La puresa estereomèrica es va comprovar amb els diferents experiments de RMN que es van fer durant el seguiment de les reaccions.

17.2 SÍNTESI DE 1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 73

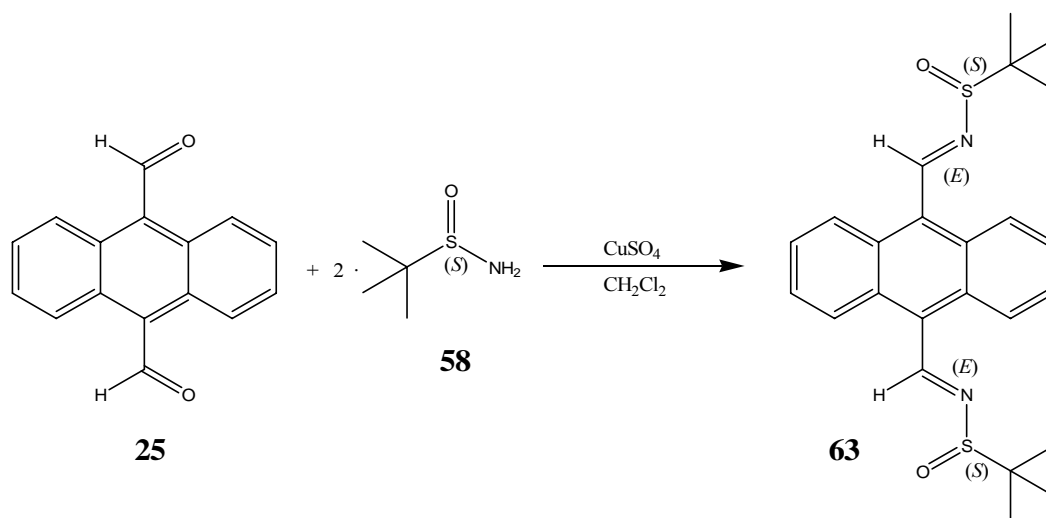


L'alcohòlisi àcida es duu a terme de forma anàloga a la que es descriu a l'apartat 16.5. El tractament de **72** amb MeOH en presència de HCl 4 M (en 1,4-dioxà) ens permet obtenir l'amina **73** en aproximadament un 87% de rendiment.

18 SÍNTESI DE α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANAMINA, ABTA (68)

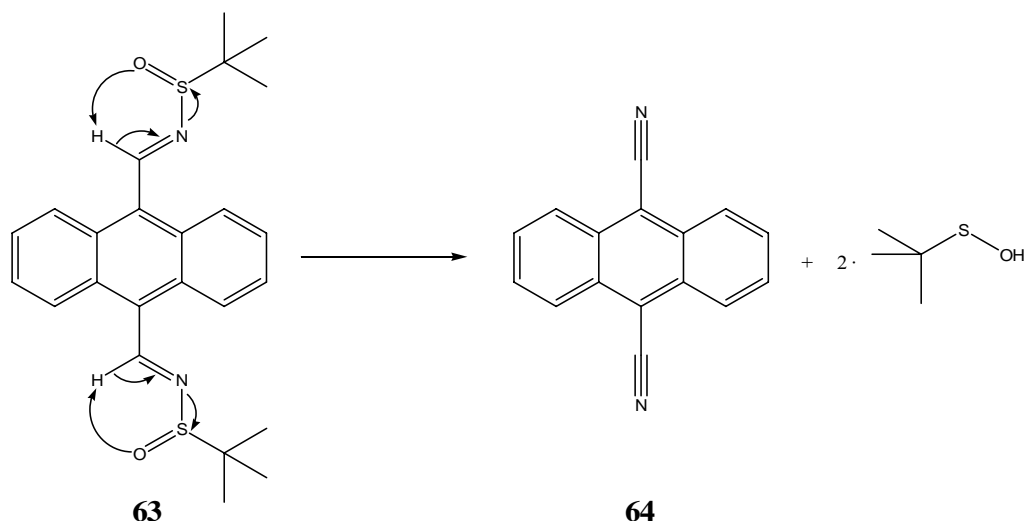
18.1 SÍNTESI DE 9,10-ANTRACENBIS-N,N'-(METILEN)-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 63

18.1.1 Condensació amb CuSO_4



La reacció de condensació de 9,10-antracendialdehid **25** amb la sulfinamida quiral s'experimenta inicialment amb l'àcid de Lewis i dessecant CuSO_4 , de forma anàloga a com es va fer amb el substrat monofuncional (veure apartat 16.1.2). Tot i que a la bibliografia no hi ha precedents en reaccions de doble condensació, es segueixen les condicions descrites¹³⁵ duplicant la quantitat de sulfinamida i d'àcid de Lewis.

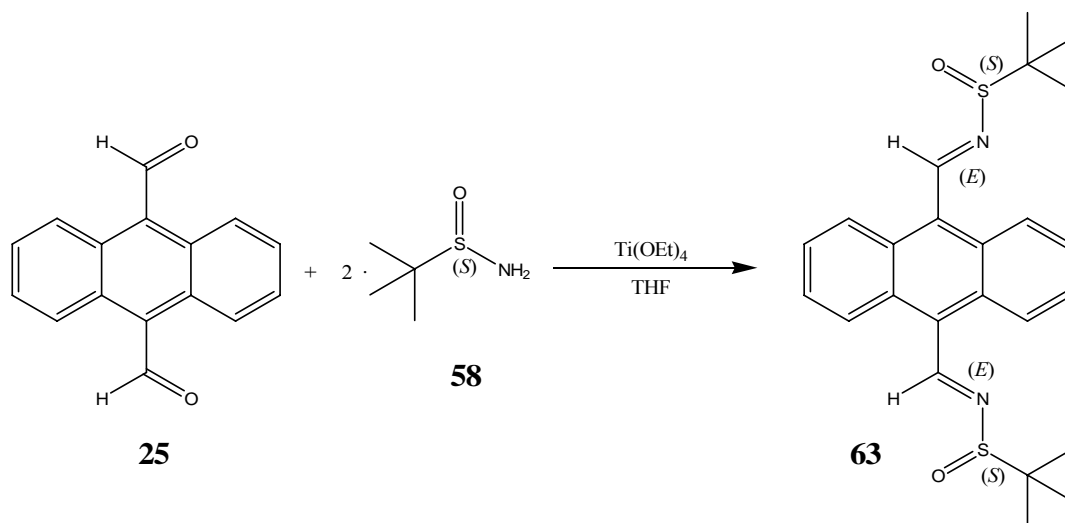
De forma similar a la condensació del derivat monofuncional, vam observar una reacció amb una evolució molt lenta: a temperatura ambient es va arribar fins a un 50% del producte desitjat i augmentant la concentració de la mescla es va aconseguir aquest resultat al cap de 3 mesos. Es va intentar accelerar la reacció amb un augment de temperatura, però, de forma anàloga al derivat monofuncional, degrada el producte per donar el dicianoderivat **64**.



Esquema 18-1 Reacció de degradació tèrmica de **63**.

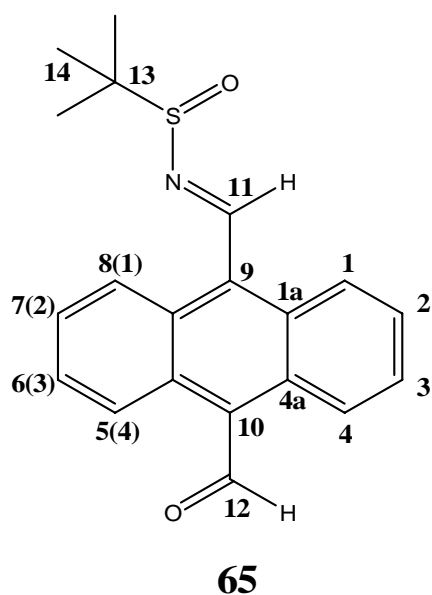
Es recupera la resta de matèria amb un 30% del substrat de partida **25** i un 15% del producte condensat en un dels grups funcional, és a dir N-[9-(10-formil)-antrilmetilen]-2-metil-2-propansulfinamida **65**.

18.1.2 Condensació amb $\text{Ti}(\text{OEt})_4$

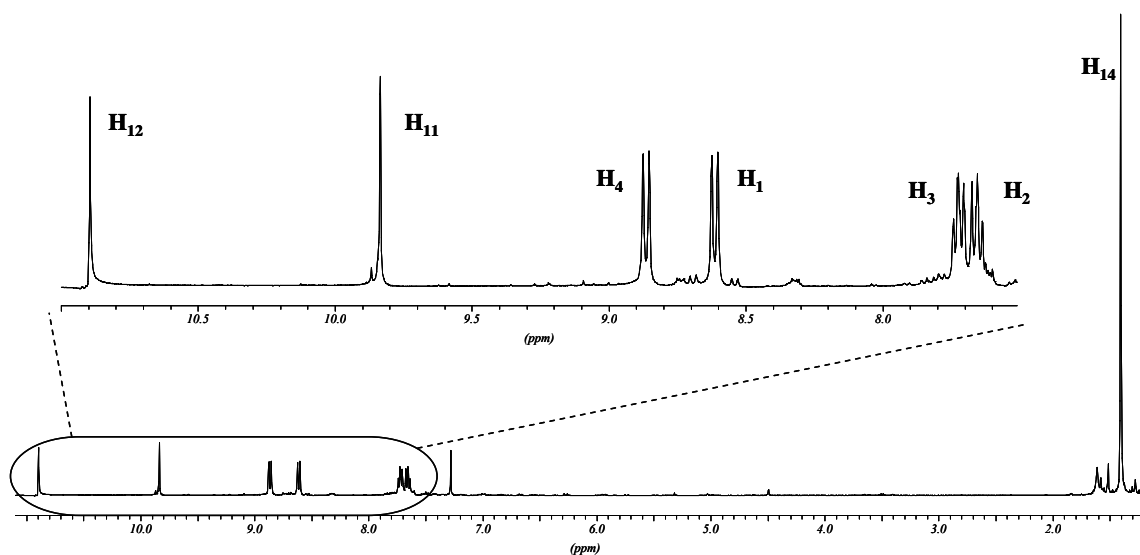


La condensació amb el $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ com a àcid de Lewis es va assajar de forma anàloga a com es va fer amb el substrat monofuncional (veure apartat 16.1.3),^{142a} duplicant la quantitat de sulfinamida (2 eq) i d'àcid de Lewis (8 eq.) per cada 1.1 eq. de reactiu **25**. Tan els rendiments com els temps de reacció van ser millors, ja que amb 15 hores de reacció s'obtingué el producte en un interval d'entre el 85-90% de rendiment. La resta de matèria es podia recuperar en el substrat intermedi **65**.

18.2 ESTUDI ESTRUCTURAL DE 65



18.2.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN de 65



Espectre 18-1 Espectre de protó de **65** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K).

El substrat **65** és una molècula amb un pla de simetria que conté els dos grups funcionals i passa pels C_9 i C_{10} . Aquesta simetria interconverteix els protons de l'anell aromàtic 2 a 2, tal com s'observa a la numeració de la molècula. Per ressonància confirmem aquesta simetria.

Es poden assignar els H_1 i H_4 gràcies als càlculs per taules i per la informació que s'extreu d'elucidacions com les de les molècules **63**, **59** i del **29**. Amb la informació que s'extreu del COSY (inclòs a l'apartat A3.5 de l'Annex, Espectre A3-9), podem

assignar els valors dels desplaçaments químics de H₂ i H₃, que estan acoblats als dos primers protons.

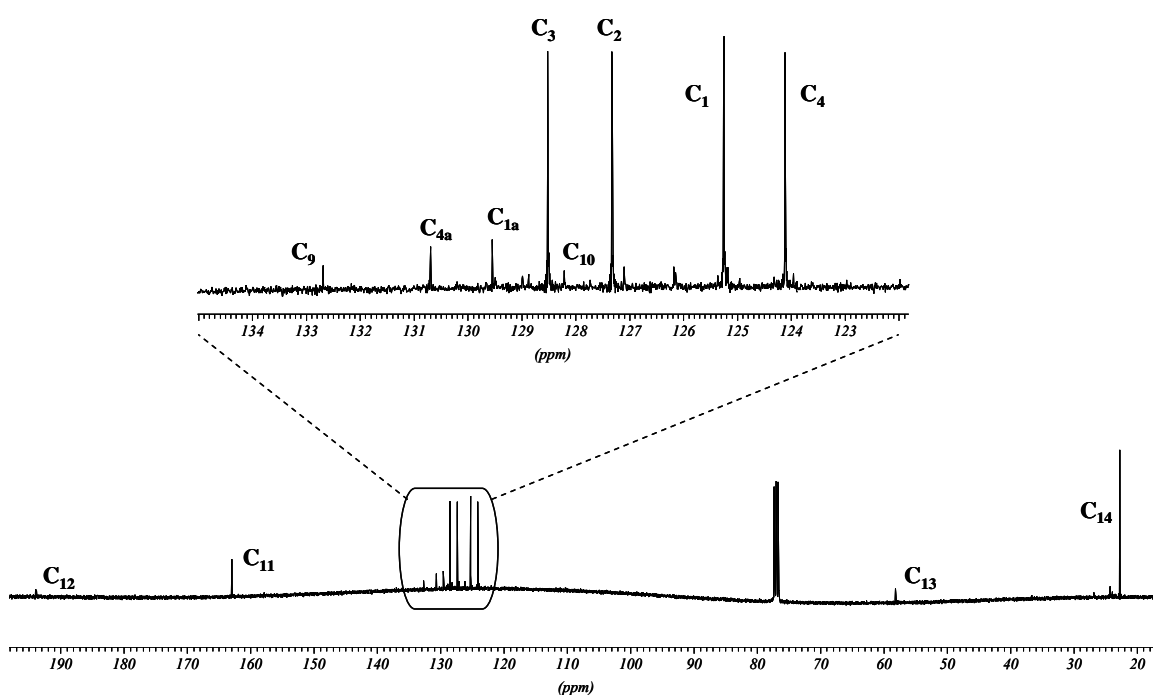
Protó	H ₁₂	H ₁₁	H ₄	H ₁	H ₃	H ₂	H ₁₄
δ (ppm)	10.90	9.83	8.86	8.61	7.72	7.65	1.40
Multiplicitat	s	s	d	d	m	m	s

Taula 18-1 Desplaçaments químics assignats als protons de **65**.

J (Hz)	H ₄	H ₁	H ₃	H ₂
H ₄	-	-	8.9	1.3
H ₁	-	-	1.3	8.6
H ₃	8.9	1.3	-	6.6
H ₂	1.3	8.6	6.6	-

Taula 18-2 Valors dels acoblaments H-H en la molècula **65**.

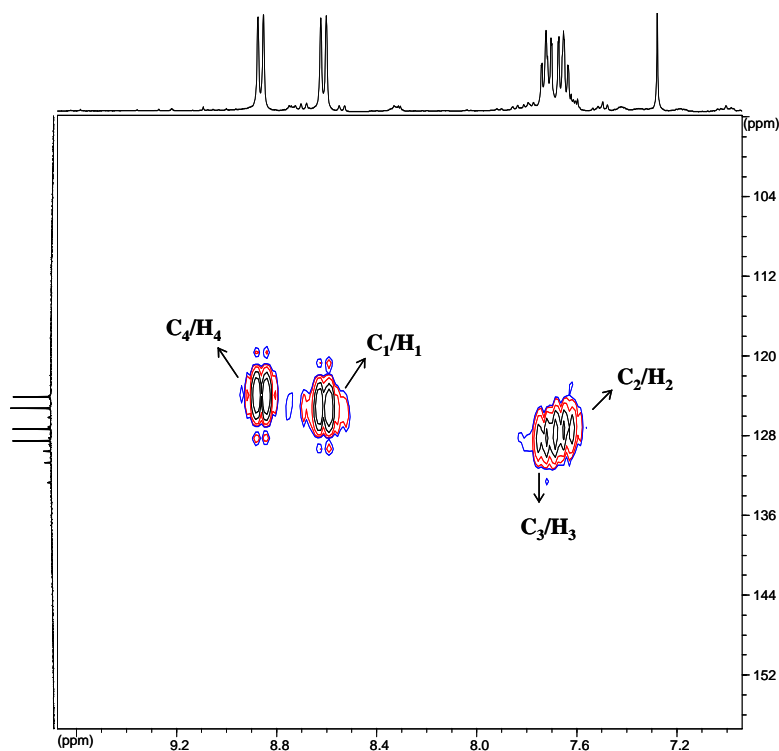
18.2.2 Assignació de l'espectre de ¹³C-RMN de **65**



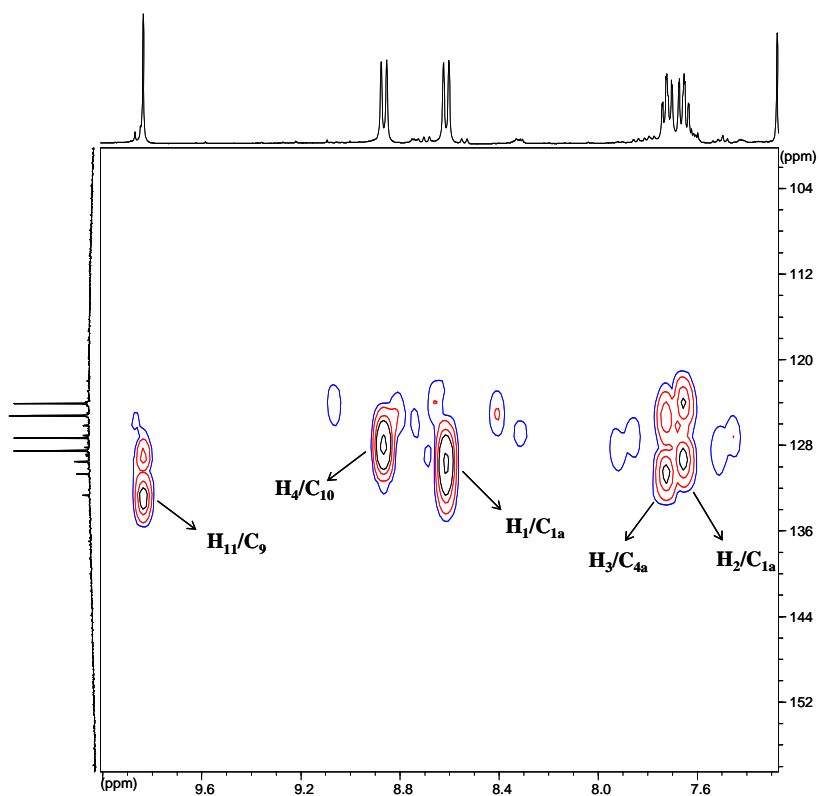
Espectre 18-2 Espectre de ¹³C-RMN de **65** (100 MHz, CDCl₃, 298 K).

Amb l'Espectre 18-2 podem assignar, directament els C₁₁, C₁₂, C₁₃ i C₁₄. Per descriure els carbonis aromàtics es recorre als experiments bidimensionals. En el primer d'ells, l'HMQC (Espectre 18-3), podem conèixer quins són els senyals dels carbonis terciaris, C₁, C₂, C₃ i C₄. Tal com es mostra a l'Espectre 18-4, l'experiment

bidimensional HMBC ens permet assignar els senyals dels carbonis quaternaris, C_{1a} , C_{4a} , C_9 i C_{10} .



Espetre 18-3 Ampliació de l'espectre HMQC de **65** ($CDCl_3$, 298 K).



Espetre 18-4 Ampliació de l'espectre HMBC de **65** ($CDCl_3$, 298 K).

Carboni	C ₁₂	C ₁₁	C ₉	C _{4a}	C _{1a}
δ (ppm)	193.9	163.0	132.7	130.7	129.5

C ₃	C ₁₀	C ₂	C ₁	C ₄	C ₁₃	C ₁₄
128.5	128.2	127.3	125.2	124.1	58.2	22.8

Taula 18-3 Desplaçaments químics assignats als carbonis de **65**.

18.3 ESTUDI ESTRUCTURAL DE **63**

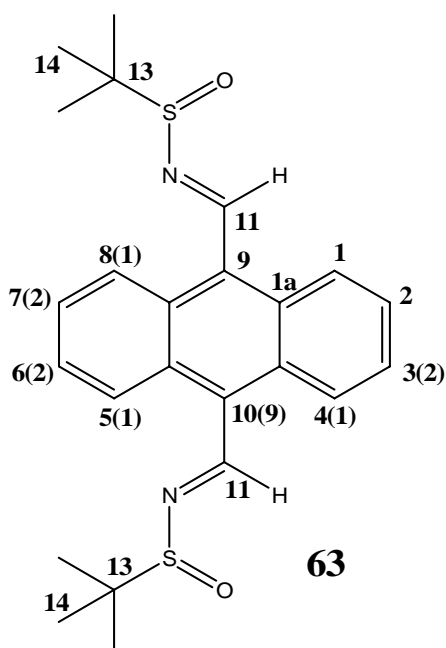
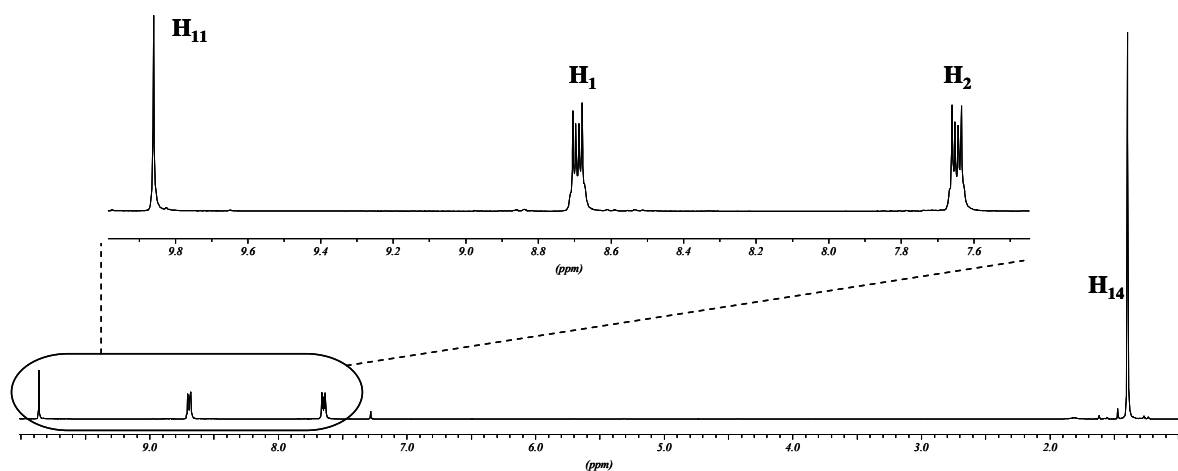


Figura 18-1 Estructura numerada de **63**.

18.3.1 Assignació de l'espectre de ¹H-RMN de **63**



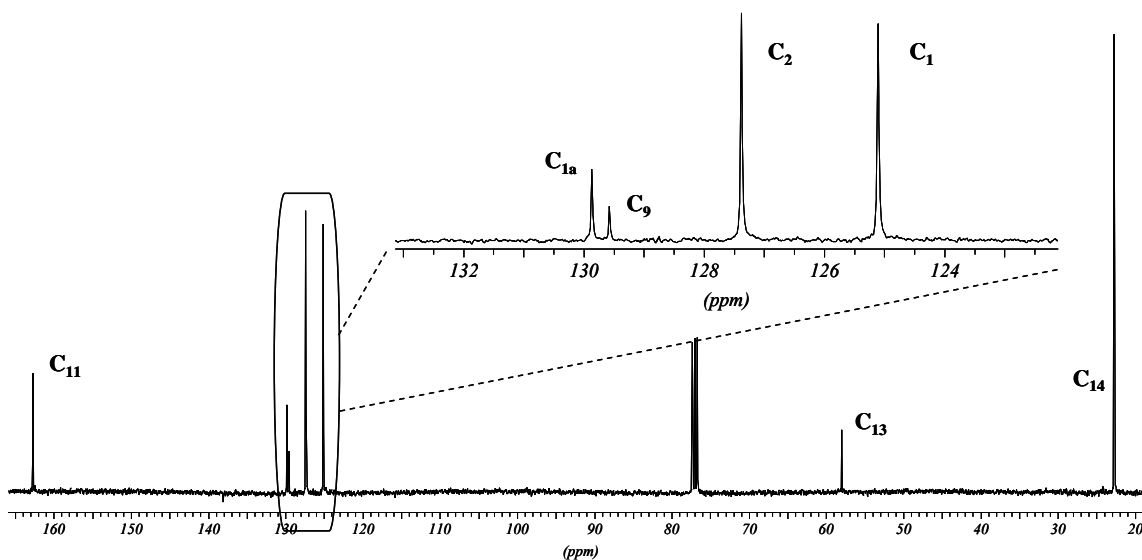
Espectre 18-5 Espectre de protó de **63** (400 MHz, CDCl₃, 298 K).

L'Espectre 18-5 mostra un ^1H -RMN senzill de la molècula **63**, donada la seva simetria. L'assignació, que es mostra a la Taula 18-4, es confirma per taules i per la informació que ens aporta l'assignació de la molècula **59**.

Protó	H ₁₁	H ₁	H ₂	H ₁₄
δ (ppm)	9.86	8.69	7.65	1.40
Multiplicitat	s	dd	dd	s

Taula 18-4 Desplaçaments químics assignats als protons de **63**.

18.3.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN de **63**



Espectre 18-6 Espectre de ^{13}C -RMN de **63** (100 MHz, CDCl_3 , 298 K).

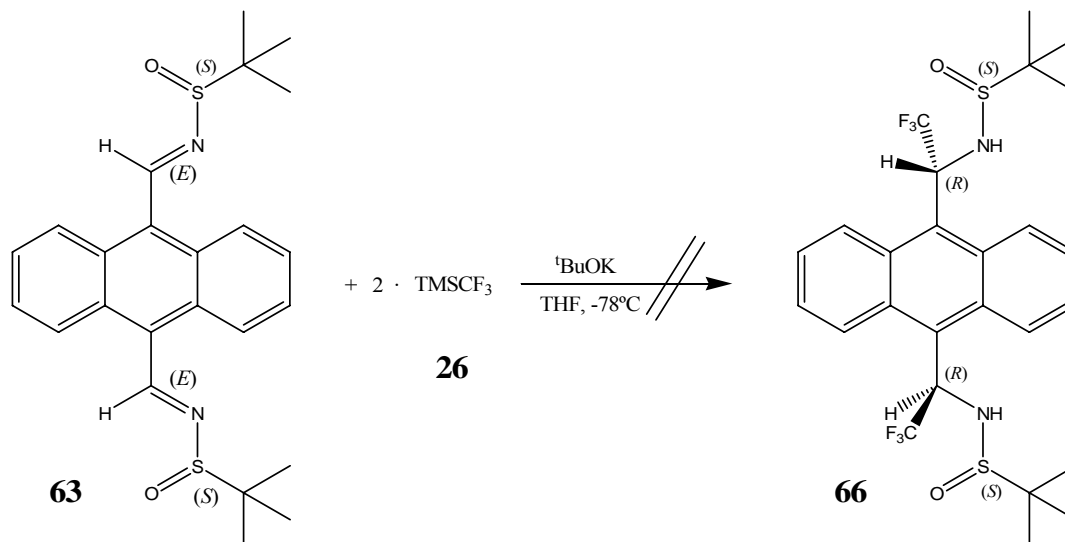
A l'espectre de carboni (Espectre 18-6), podem assignar directament, els senyals corresponents als C₁₁, C₁₃ i C₁₄. Els quatre senyals corresponents als carbonis aromàtics, s'assignen amb la informació que s'extreu dels experiments de correlació HMQC i HMBC (ampliacions incloses a l'apartat A3.5 de l'Annex, Espectre A3-10, A3-11 i A3-12).

Carboni	C ₁₁	C _{1a}	C ₉	C ₂	C ₁	C ₁₃	C ₁₄
δ (ppm)	162.7	129.9	129.6	127.4	125.1	58.0	22.7

Taula 18-5 Desplaçaments químics assignats als carbonis de **63**.

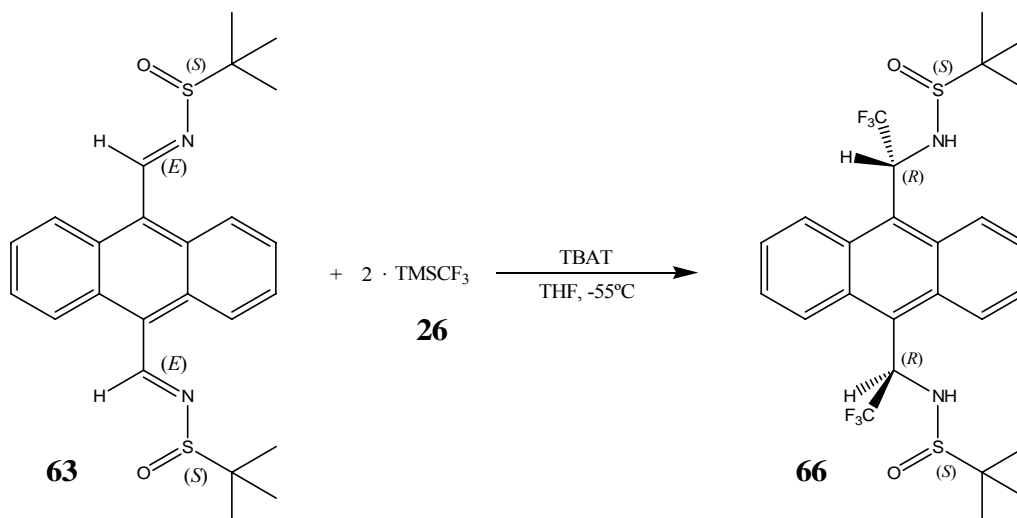
18.4 SÍNTESI DE α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENBIS-N,N'-(METIL)-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 66

18.4.1 Trifluorometilació amb t BuOK



La doble trifluorometilació del substrat **63** es va intentar realitzar, primerament, amb t BuOK com a iniciador. Seguint el mètode utilitzat en el substrat monofuncional, es va fer reaccionar 1 eq. de **63** amb 4.4 eq. de t BuOK i 4.4 eq. de TMSCF_3 , en THF a -78°C .¹³⁹ Malauradament s'observà una completa degradació del reactiu al dicianoderivat **64** (Esquema 18-1), degut, segurament, al caràcter massa bàsic del t BuOK. A la reacció amb el substrat monofuncional **59** no era tan evident la degradació del reactiu, però en aquest cas és molt més favorable.

18.4.2 Trifluorometilació amb TBAT



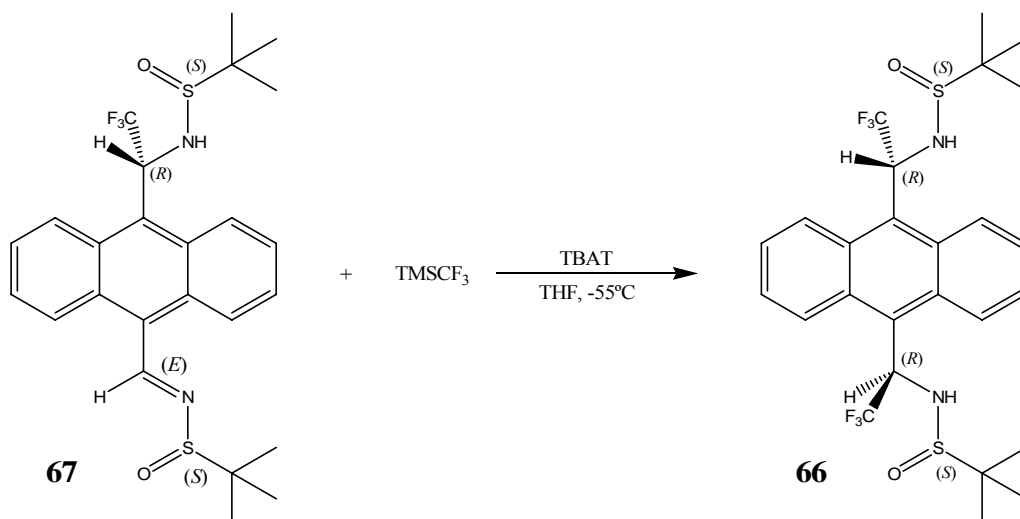
Encara que la trifluorometilació de **59** amb TBAT (substrat monofuncional) no va evolucionar (en contra als resultats publicats per Prakash), s'intenta aplicar igualment el mètode per fer la doble trifluorometilació de **63**. Amb aquest iniciador, que és menys nucleòfil però també és menys bàsic, podríem evitar els problemes de degradació que es van tenir amb el ^tBuOK.

Atenent les condicions descrites a la bibliografia i les reaccions assajades amb el substrat monofuncional **59**,¹⁴¹ el reactiu **63** (1 eq.) es mescla amb TBAT (3 eq.) i TMSCF₃ (8 eq.) en THF. A aquestes condicions inicials la reacció ja evoluciona, contràriament al què esperàvem segons els resultats de la trifluorometilació de **59**. Tanmateix, l'evolució només és fins a, aproximadament, una formació del 40% del reactiu intermedi **67**, després de 3 hores de reacció a -55°C. També es confirma per RMN, la presència del producte desitjat **66**, i encara que es pot recuperar, és costosa la seva purificació de traces de TBAT.

L'augment a 6 eq. de TBAT, fa millorar els resultats fins obtenir, al cap d'unes 5 hores a -55°C, el substrat intermedi **67**, amb un rendiment d'entre el 80 i el 90% i traces de **66** (entre un 5 i un 15%), que s'han de repurificar d'impureses de TBAT, difícils d'extreure.

A aquestes últimes condicions, també es va deixar evolucionar la reacció a temperatura ambient, però es va tornar a observar, com passava amb el ^tBuOK a -78°C, la degradació del substrat de partida **63** al dicianoderivat **64**.

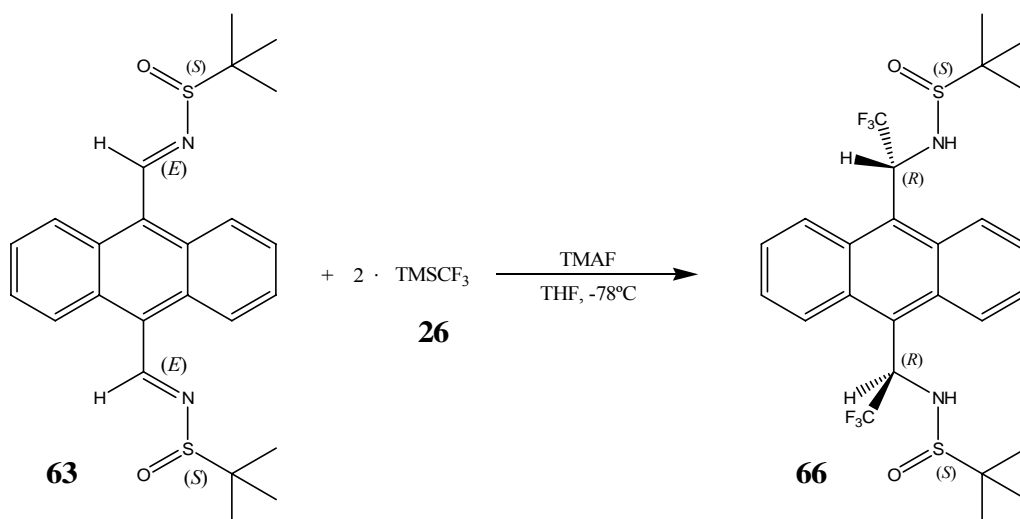
La parcial evolució de la doble trifluorometilació en presència de TBAT, juntament amb la degradació total del substrat de partida, en el medi de la reacció a temperatura ambient, ens evidencien la major reactivitat del substrat difuncional **63** respecte el monofuncional **59**. S'evidencia, per una banda, un caràcter més electrofílic davant l'atac del grup trifluorometil, i, per altra banda, més sensibilitat a degradar en medi bàsic.



També es va aplicar aquest mecanisme de trifluorometilació, sobre l'intermedi **67**. 1 eq. es va fer reaccionar amb 5 eq. de TBAT i 5 eq. de TMSCF₃, en THF a -55°C. En cap cas es va observar evolució.

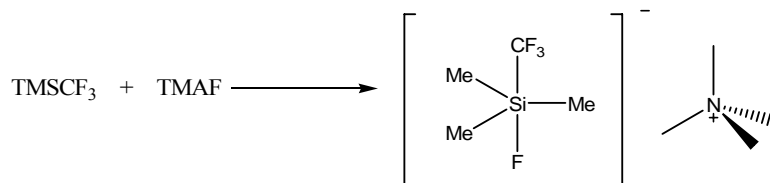
Aquests resultats ens certifiquen que la doble trifluorometilació de **63**, no deixa d'evolucionar fins a **66** degut a una falta de reactius. En tot cas, ens permet associar el no avenç de la segona trifluorometilació a un problema de reactivitat del substrat intermedi **67**.

18.4.3 Trifluorometilació amb TMAF



Descartats, a l'apartat anterior, possibles problemes d'electrofilia de la imina, es va intentar una nova ruta de síntesi amb un iniciador igualment bàsic i nucleofilic que TBAT, però menys voluminós. En moltes publicacions s'associa el nivell de reactivitat, a part de l'electrofilia/nucleofilia, als impediments estèrics que es donen entre la imina i el complex pentacoordinat que conté el grup trifluorometil.¹⁴² Donat que és molt

probable que hi hagi un problema estèric amb el gran volum de **63** i de **67**, la intenció, amb aquesta nova ruta és utilitzar un iniciador fluorat menys voluminós, com el TMAF, fluorur de tetrametilamoni, el qual forma l'intermedi amb TMSCF_3 que es mostra a l'Esquema 18-2, menys voluminós que el que es formava amb el TBAT (Esquema 15-6)



Esquema 18-2 Formació del complex entre TMSCF_3 i l'iniciador TMAF.

La reacció es va preparar segons les condicions determinades amb TBAT. Així, 1 eq. de **63** es mesclà amb 6 eq. de TMAF i 8 eq. de TMSCF_3 , en THF a -78°C . Amb 3.5 hores es va obtenir el substrat desitjat **66** amb rendiments d'aproximadament el 90%. I la seva recuperació, a diferència de la contaminació que provoca TBAT, és de forma molt pura.

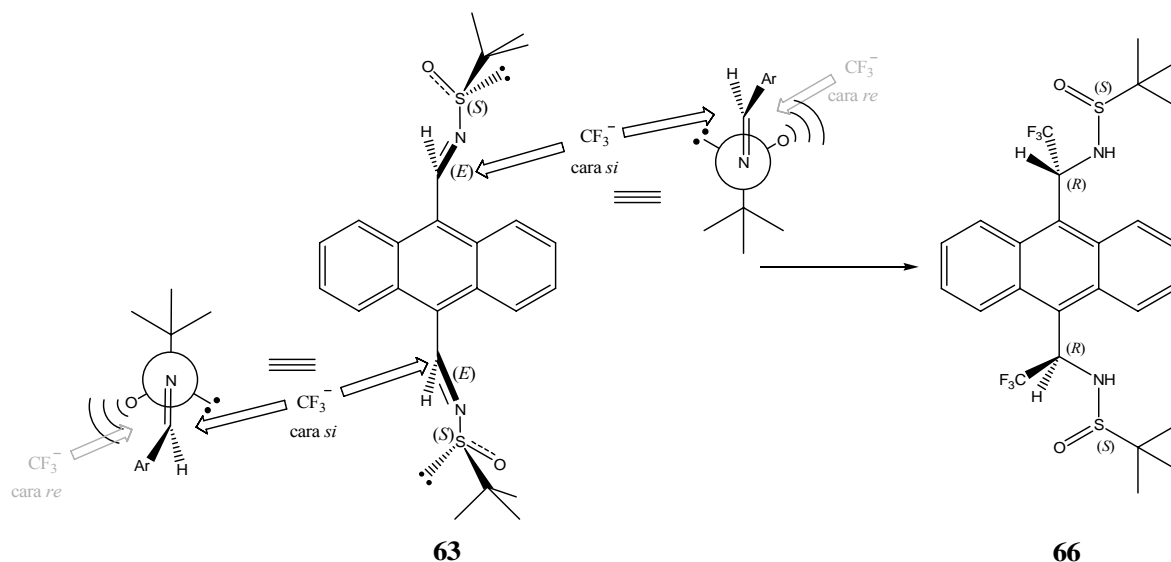
Resulta evident, per tant, que els impediments estèrics eren els que no ens permetien un major rendiment, quan s'utilitzava TBAT.

18.4.4 Determinació del centre estereogènic

RESULTATS MECANÍSTICS

Ens plantegem el mecanisme de la trifluorometilació aplicat al substrat **63**, 9,10-antracénbis-N,N'-(metilén)-2-metil-2-propansulfinamida. El mecanisme teòric es planteja de forma anàloga, com si hi haguessin dos atacs independents, com si estiguéssim tractant amb la molècula **59**. Tot i així, l'estructura **63** ens determinarà, amb les seves propietats estructurals, els resultats experimentals, i, al final, la puresa estereomèrica obtinguda.

Tal com es mostra a l'Esquema 18-3, la trifluorometilació sobre l'estereoisòmer $[\text{N}(E), \text{N}'(E), \text{S}(S), \text{S}'(S)]$ -9,10-antracénbis-N,N'-(metilén)-2-metil-2-propansulfinamida **63** es produeix per les cares *si* de cada una de les imines, ja que són les menys impedides. Com a resultat, s'obtidria el diastereòmer $[\text{S}(S), \text{S}'(S), \alpha(R), \alpha'(R)]$ - α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracénbis-N,N'-(metil)-2-metil-2-propansulfinamida **66**.



Esquema 18-3 Mecanisme de la doble trifluorometilació sobre **63**.

Una baixa diastereoselectivitat de la trifluorometilació ens comportaria una disminució considerable de la pureza diastereomèrica, ja que depèn de dos atacs. El diastereòmer que es formaria amb més probabilitats seria el que correspondria a que un dels atacs entrés per la cara re, i correspondria al diastereoisòmer [S(S), S'(S), α(S), α'(R)]-**66**.

Si es partís de l'estereoisòmer [N(E), N'(E), S(R), S'(R)]-**63**, que és enantiòmer del primer, s'obtindria el diastereòmer [S(R), S'(R), α(S), α'(S)]-**66**, que també és enantiòmer del substrat que hem dit que obtindriem en el primer cas.

DETERMINACIÓ PER DIFRACCIÓ DE RAIG X

Per confirmar aquests hipotètics resultats, és a dir, per determinar la configuració absoluta de l'estereoisòmer que s'obté amb cada un dels diastereòmers de **63**, i s'hi s'obté de forma enantiopura, es va recórrer a la tècnica de difracció de RaigX.

Es va aconseguir aïllar un monocristall del producte **66** obtingut de la trifluorometilació de l'enantiòmer [N(E), N'(E), S(S), S'(S)]-**63** amb TBAT. Es va determinar la seva cel·la unitària, vam poder comprovar que era enantiopur i es va confirmar que els dos centres estereogènics nous tenien configuració R. És a dir, que s'obtenia [S(S), S'(S), α(R), α'(R)]-**66** de forma enantiopura.

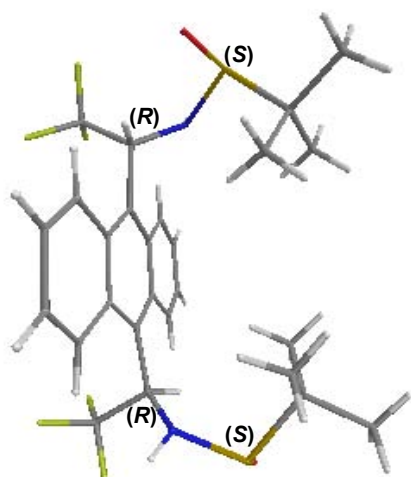


Figura 18-2 Estat conformacional de [S(S), S'(S), α (R), α' (R)]-66 en estat sòlid cristal·lí.

Tal com es mostra a la Figura 18-2, la conformació adoptada per **66** en estat sòlid disposa els grups trifluorometil perpendiculars a l'anell i cap al mateix costat. L'altre costat de l'anell és totalment diferent, hi estan disposats els dos grups tert-butilsulfinamida.

En quant a l'empaquetament, es mostra una fracció a la Figura 18-3. El grup de simetria és $P2_12_12_1$, les dades de la cel·la unitària són de $(\alpha, \beta, \gamma) = (90, 90, 90)$ i $(a, b, c) = (9.020, 17.153, 18.474)$, i es troben distàncies intermoleculars curtes bàsicament entre oxígens i hidrògens de l'amina (coordenades dels àtoms a l'Annex, apartat A3.6).

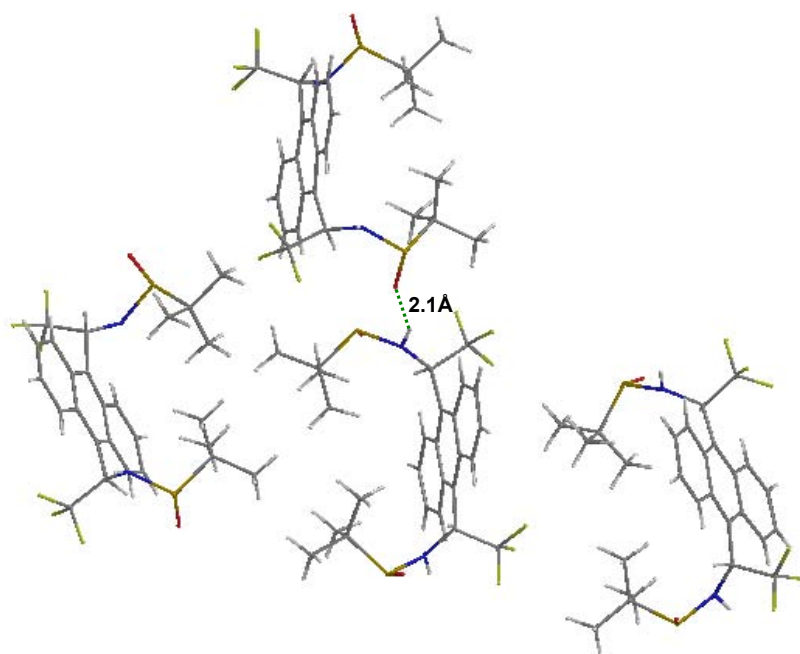


Figura 18-3 Fracció de l'empaquetament de [S(S), S'(S), α (R), α' (R)]-66 en un monocristall.

18.4.5 Determinació de la puresa diastereomèrica. Comparació entre els substrats amb TBAT i TMAF.

EL PODER ROTATORI

El poder rotatori, encara que en són ben conegudes les seves limitacions, com la seva sensibilitat a la presència d'impureses, la precisió en la que s'ha de preparar la mostra, el coneixement previ del valor de la mostra pura, etc... ens aporta uns primers resultats sobre la puresa esteriomèrica de mostra.

En aquest cas, determinarem el valor $[\alpha]$ dels dos enantiòmers suposadament purs que s'obtenen d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracenis-N,N'-(metil)-2-metil-2-propansulfonamida **66**, i també per les dues vies de síntesi aplicables, la trifluorometilació amb TBAT i la trifluorometilació amb TMAF. Com que els valors de cada un dels enantiòmers purs d'aquesta substància, que és nova, no es coneixen, els nostres resultats no ens diran el nivell de puresa esteriomèrica de les mostres. Per tant, inicialment compararem els resultats de les dues vies i seguidament recorrerem a una altra tècnica per determinar la puresa esteriomèrica.

Per fer la mesura, s'apliquen les condicions utilitzades en el cas dels derivats monofuncionals (Taula 18-6).

Concentració	Dissolvent	Long. cubeta
3 g/ml	MeOH	0.05 dm

Taula 18-6 Condicions de treball per a la determinació del poder rotatori.

$[\alpha]$	TBAT	TMAF
$[S(S),S'(S),\alpha(R),\alpha'(R)]$ - 11	+11.1°	+31.0°
$[S(R),S'(R),\alpha(S),\alpha'(S)]$ - 11	-11.3°	-29.0°

Taula 18-7 Valors de poder rotatori de **66**.

La Taula 18-7 conté els resultats obtinguts per cada estereoisòmer de la sulfonamida utilitzat i per cada iniciador utilitzat en la trifluorometilació. A priori, i sabent, per Raig X, que el que s'obté amb el TBAT és un enantiòmer pur, podríem considerar que els valors obtinguts, $\pm 11^\circ$, correspondrien a aquest enantiòmer pur. Això ens faria pensar que la mostra obtinguda mitjançant TMAF no és enantiopura, que encara que el valor sigui més gran, altres diastereòmers de **66** ens el podrien fer augmentar. També ens hem de plantejar, igualment la situació en la que el valor distorsionat fos el del TBAT degut a la presència d'impureses.

HPLC

Les mostres també van ser analitzades per HPLC quiral, instrumentació que ens permet distingir tant diastereòmers (també es poden distingir sense l'ús d'una columna quiral, encara que comporta més dificultats) com enantiòmers.

Fase mòbil	Flux	λ de detecció
Hexà/2-propanol 85:15	3.5 ml/min	254 nm

Taula 18-8 Condicions de treball per la injecció a l'HPLC.

Es fa una injecció analítica de les mostres de **66** sintetitzades a partir de (*S,S*)-**63** i per les dues vies de trifluorometilació, amb TBAT i TMAF. Es fa servir una columna quiral tipus Welk-O1 i a les condicions de separació mostrades a la Taula 18-8, s'obtenen els cromatogrames següents:

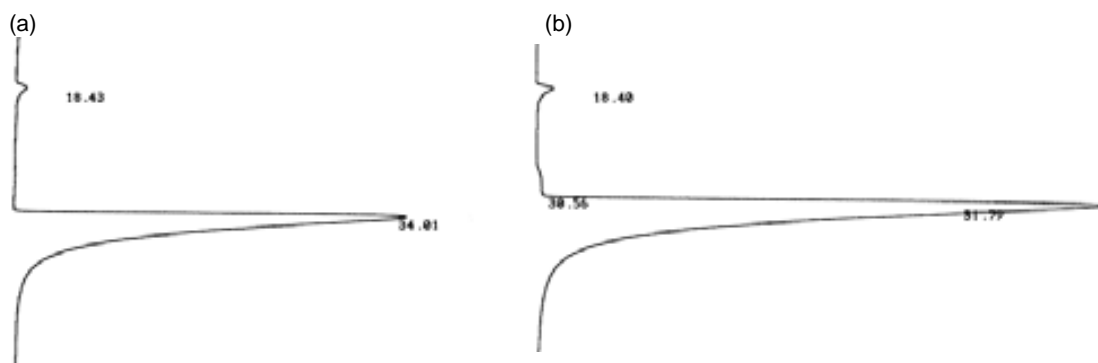


Figura 18-4 Cromatogrames que s'obtenen de la injecció analítica a l'HPLC dels productes **66** que s'obtenen per trifluorometilació de la (*S,S*)-**63** amb (a) TMAF i amb (b) TBAT.

Tal com es mostra a la Figura 18-4, s'obté un únic pic tan si s'utilitza TBAT com TMAF, corresponent al mateix estereoisòmer [*S(S)*, *S'(S)*, $\alpha(R)$, $\alpha'(R)$]-**66**. Així, podem concloure que les dues vies aporten una estereoselectivitat total. Amb aquesta consideració hem de ser, però, prudents, ja que no coneixem el temps de retenció de l'estereoisòmer que més probablement es forma de la trifluorometilació per la cara impedida, el [*S(S)*, *S'(S)*, $\alpha(R)$, $\alpha'(S)$]-**66**

DIFRACCIÓ EN POLS

La difracció en pols es realitza sobre mostres policristal·lines i el seu registre, que es representa com la intensitat de difracció en funció de l'angle, és l'empremta dactilar de la substància.

Pel cas que ens ocupa, és una tècnica que ens afavoreix en el sentit de que el resultat és representatiu de tota una mostra policristal·lina en pols, en contra de la difracció d'un monocristall, que el resultat prové d'un cristall que no té perquè ser representatiu d'una mostra. Igualment, l'empremta serà igual per enantiòmers però no per diastereòmers, per tant, si hi ha mescla de diastereòmers, es produirà la superposició dels dos difractogrames.

Com a referència, es pren el difractograma en pols corresponent al monocristall enantiopur de [S(S), S'(S), $\alpha(R)$, $\alpha'(R)$]-**66** del què es va determinar la cel·la. Com que coneixem la seva enantiopuresa, podem assignar aquest difractograma en pols a aquest estereoisòmer (i serà igual per [S(R), S'(R), $\alpha(S)$, $\alpha'(S)$]-**66**). Tot seguit es van polvoritzar mostres representatives de cada un dels productes **66** obtinguts a partir dels dos enantiòmers de la sulfinimina **63** i per cada una de les dues vies de síntesi, per trifluorometilació amb TBAT i amb TMAF. Es van enregistrar els seus difractogrames de pols.

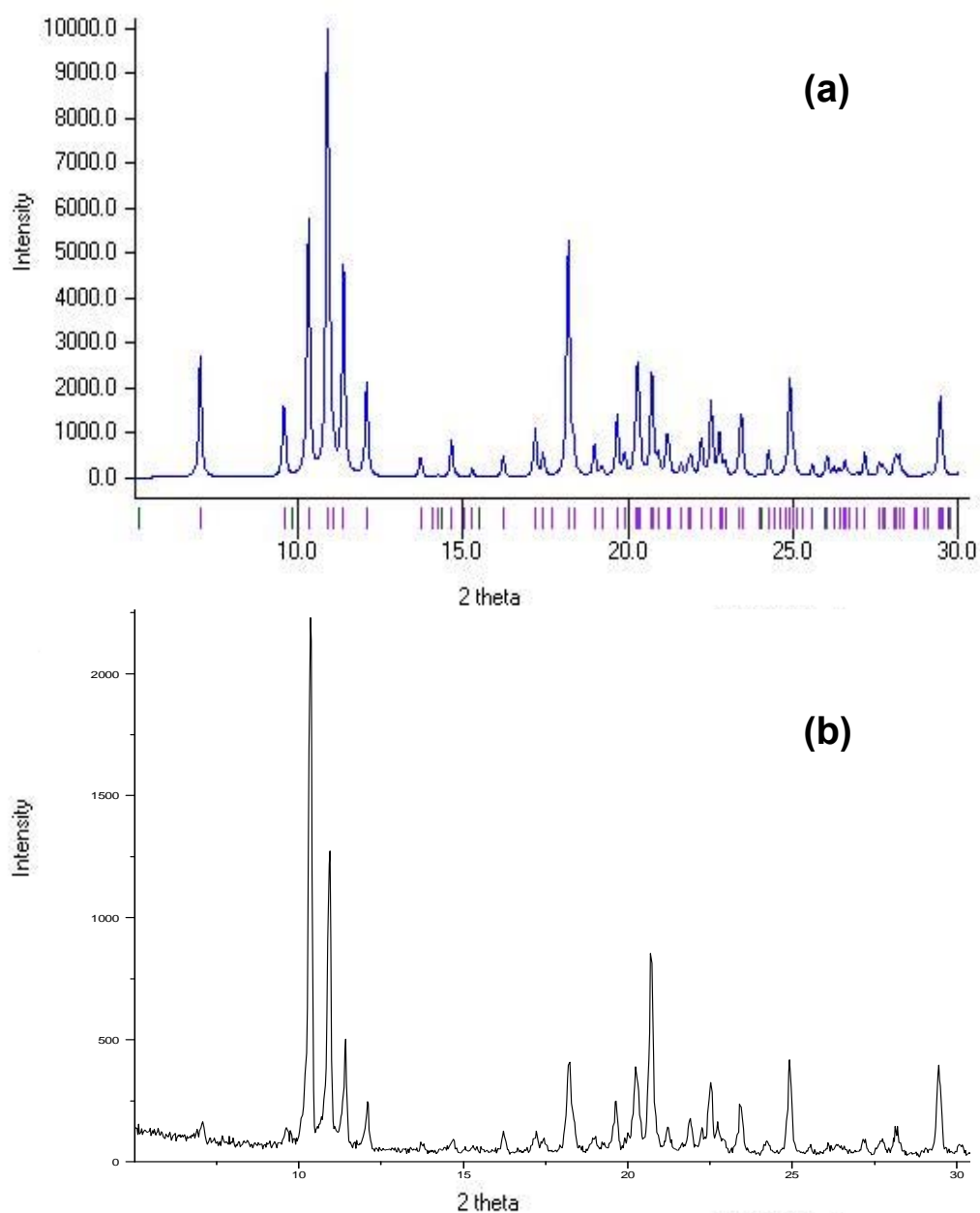


Figura 18-5 (a) Difractograma corresponent al monocristall de l'estereoisòmer pur [S(S), S'(S), α (R), α' (R)]-66. (b) Difractograma de la mostra policristal·lina de **66** quan es trifluorometila (R,R)-**63** amb TMAF per formar l'estereoisòmer [S(R), S'(R), α (S), α' (S)]-66.

Per les mostres de **66** sintetitzades amb TMAF vam obtenir el mateix difractograma (es mostra el de l'estereoisòmer [S(R), S'(R), α (S), α' (S)]-**66** a la Figura 18-5 (b)) que el de referència (Figura 18-5 (a)), comprovant que aquesta via de síntesi és igualment estereoselectiva.

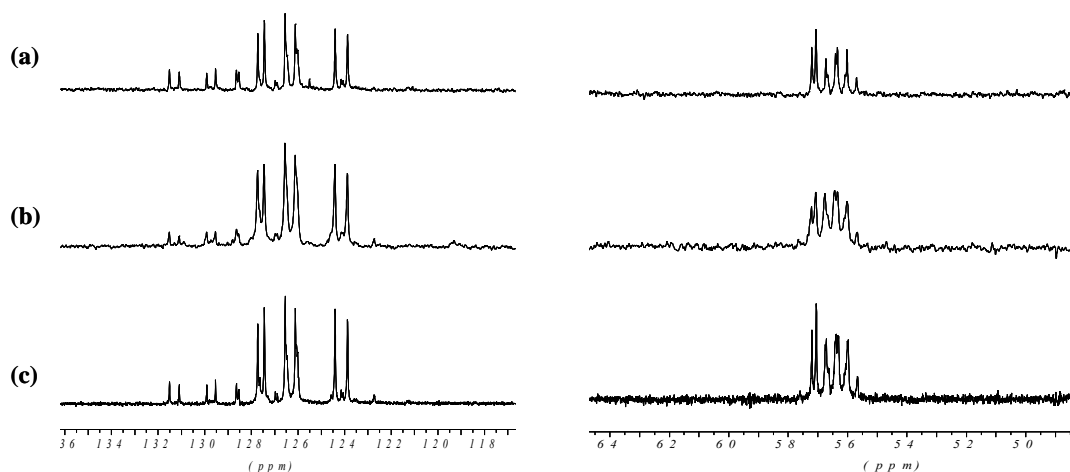
En el cas de les mostres de **66** sintetitzades amb TBAT, tot i ja saber que eren estereoselectives, van resultar ser amorfes.

El resta de difractograms estan inclosos a l'Annex (Apartat A3.7).

RMN

Per Ressonància Magnètica Nuclear podrem distingir els senyals dels dos enantiòmers que obtenim segons el model Cram-Davis, dels isòmers que més probablement es poden formar per falta de diastereoselectivitat, ja que són diastereòmers dels primers, i per tant, amb senyals anisocrons.

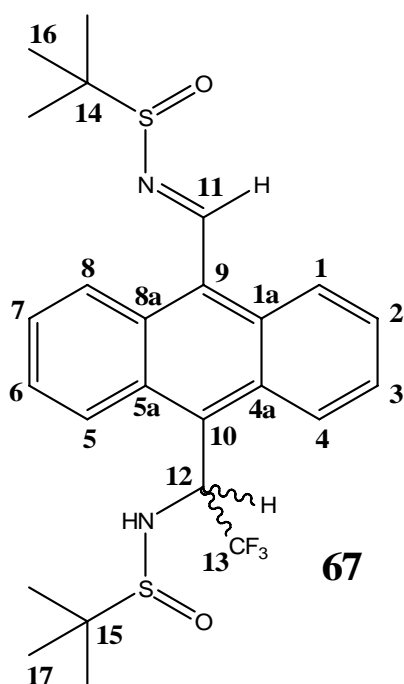
La ^1H -RMN de **66**, que, a causa dels diferents estats conformacionals intercanviables, mostra bandes lleugerament amples, no és un bon espectre d'observar. Però el ^{13}C -RMN, a on es poden observar, fins i tot, bandes separades pels diferents estats conformacionals, les diferències espectrals entre diastereòmers també s'observaria.



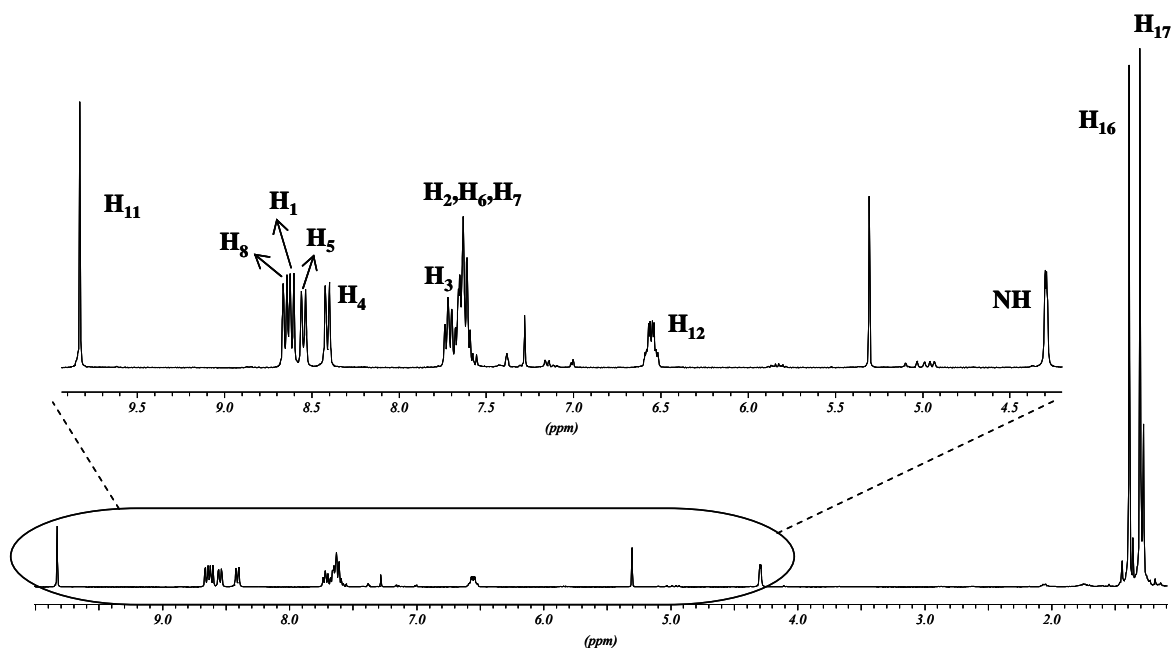
Espectre 18-7 Dues ampliacions de l'espectre de ^{13}C -RMN de (a) $[\text{S}(\text{S}), \text{S}'(\text{S}), \alpha(\text{R}), \alpha'(\text{R})]$ -**66** (TBAT), (b) $[\text{S}(\text{S}), \text{S}'(\text{S}), \alpha(\text{R}), \alpha'(\text{R})]$ -**66** (TMAF), (c) $[\text{S}(\text{R}), \text{S}'(\text{R}), \alpha(\text{S}), \alpha'(\text{S})]$ -**66** (TMAF).

Es van enregistrar i comparar els espectres de ^{13}C -RMN de $[\text{S}(\text{S}), \text{S}'(\text{S}), \alpha(\text{R}), \alpha'(\text{R})]$ -**66** enantiopur sintetitzat amb TBAT, i els dos enantiòmers sintetitzats amb TMAF. Els resultats es mostren a l'Espectre 18-7, a on es comprova que els tres espectres són idèntics i que, per tant, totes les mostres són estereomèricament pures.

18.5 ESTUDI ESTRUCTURAL DE 67



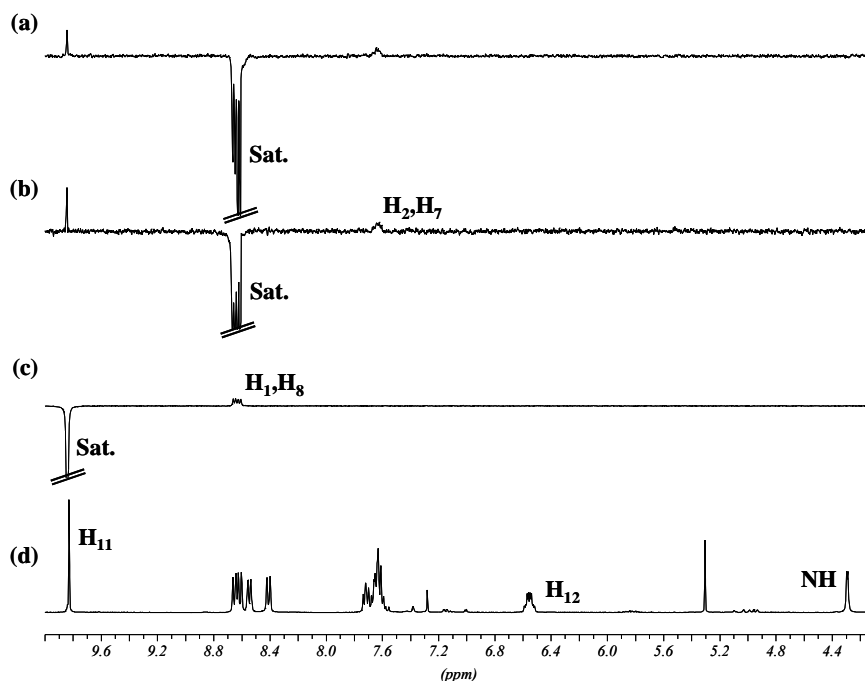
18.5.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN DE 67



Espectre 18-8 Espectre de protó de **67** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K).

L'experiment ^1H -RMN ens reflexa una estructura sense cap mena de simetria. A més, el gran volum del grup funcional que està a la posició 10 antracènica, impedeix una rotació ràpida de l'enllaç C_{10} (sp^2)- C_{12} (sp^3). La seva orientació més o menys fixa respecte l'antracè, llavors, genera entorns diferents a cada un dels costats de l'anell.

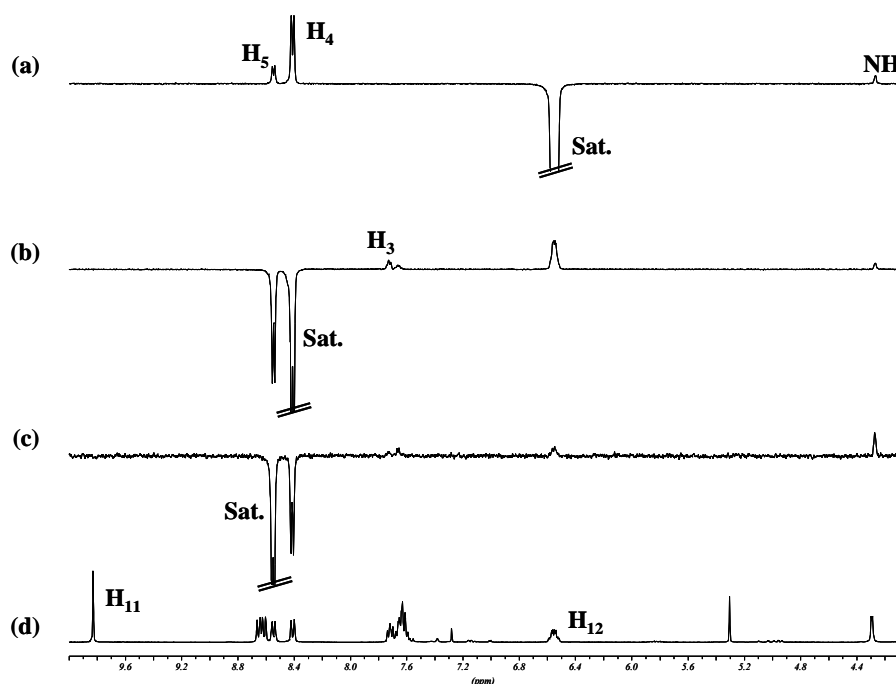
Així doncs, podem assignar, inicialment, a l'Espectre 18-8, els protons següents: H_{11} , H_{12} , NH, H_{16} i H_{17} . Per conèixer la posició dels senyals dels protons aromàtics, comencem per completar l'elucidació amb una sèrie d'experiments nOe sobre diferents protons.



Espectre 18-9 (a,b,c) Experiments nOe sobre diferents protons de l'espècie **67** i (d) espectre de protó (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K).

Si s'observa l'Espectre 18-9, a l'experiment (a) es satura H_{11} i s'observa nOe, amb la mateixa intensitat, sobre els dos doblats que es situen entre els 8.6 i 8.7 ppm, per tant, correspondran als protons espacialment més pròxims a H_{11} , que són H_1 i H_8 . Si es poden distingir o no entre ells, és el que s'ha intentat veure amb la saturació d'aquests protons als experiments (b) i (c). En ells observem efecte nOe sobre el multiplet situat a 7.6 ppm, per tant, conté H_2 i H_7 . Sobre el H_{11} també s'observa nOe per proximitat espacial en els dos casos, però les intensitats no ens indiquen diferències.

La posició dels H_1 i H_8 s'esbrinarà en experiments posteriors.



Espectre 18-10 (a,b,c) Experiments nOe sobre diferents protons de l'espècie **67**. (d) Espectre de protó.

A l'experiment (a) de l'Espectre 18-10 es satura el senyal H_{12} i s'observa efecte nOe al protó de l'amina i també sobre els dos doblets situats a 8.41 i 8.55 ppm. La diferent intensitat en la que es veuen afectats, ens permet deduir que el senyal de 8.41 és el més pròxim a H_{12} , segons la nostra numeració, l' H_4 . Coherentment, observem com, irradiant H_4 (b) o H_5 (c), la relació d'intensitats ente H_{12} i NH varia substancialment, degut a la diferent proximitat. En aquests dos experiments observem com la saturació de H_4 es transfereix a H_5 i viceversa, per l'intercanvi conformacional que es produeix amb la rotació de l'enllaç $C_{10}-C_{12}$.

Saturant H_4 , a l'experiment (b), coneixem també la posició de H_3 . H_7 , segons el nOe (c), està contingut al multiplet de 7.6 ppm.

Les assignacions del protons aromàtics es confirmen amb l'experiment COSY (ampliació de la zona aromàtica inclosa a l'apartat A3.5 de l'Annex, Espectre A3-13).

Protó	H_{11}	H_8	H_1	H_5	H_4
δ (ppm)	9.83	8.65	8.61	8.55	8.41
Multiplicitat	s	d	d	d	d

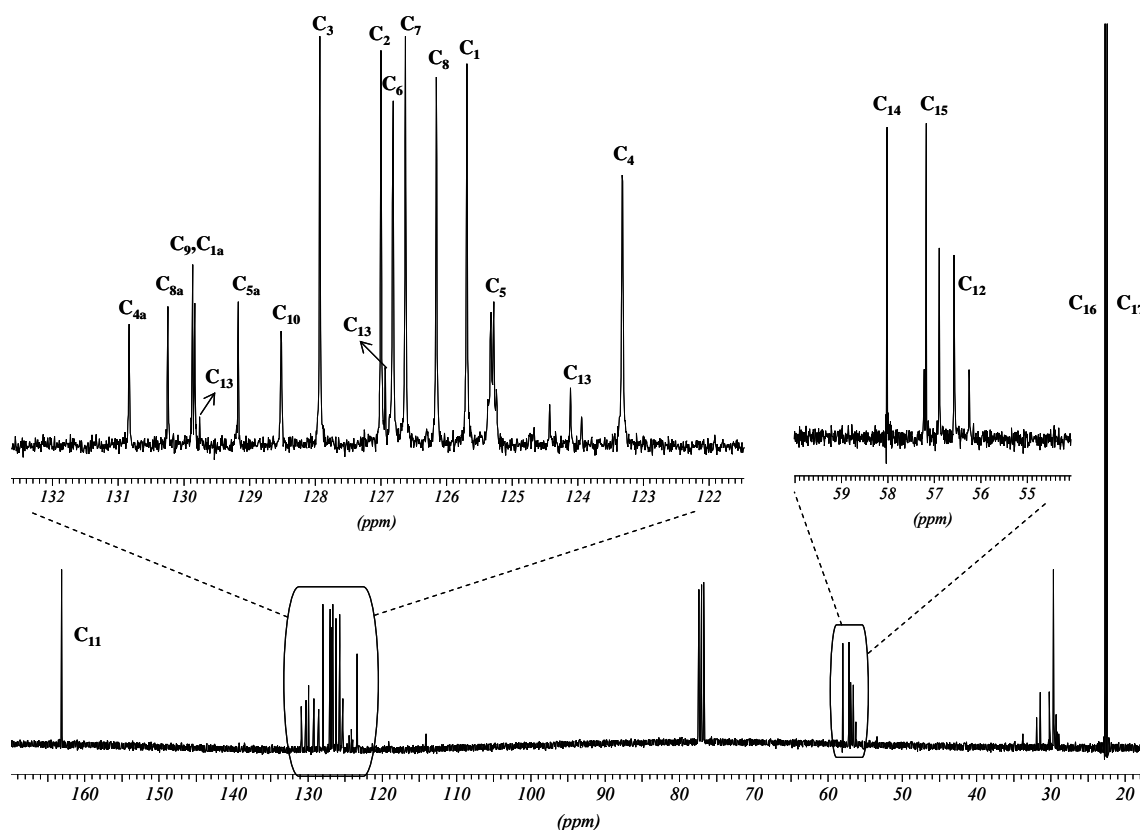
H ₃	H ₂ ,H ₆ ,H ₇	H ₁₂	NH	H ₁₆	H ₁₇
7.72	7.63	6.55	4.29	1.39	1.30
m	m	dq	d	s	s

Taula 18-9 Desplaçaments químics assignats als protons de **67**.

J (Hz)	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₁₂	NH
H ₁	-	8.8	-	-	-	-	-	-	-	-
H ₂	8.8	-	6.5	-	-	-	-	-	-	-
H ₃	-	6.5	-	9.1	-	-	-	-	-	-
H ₄	-	-	9.1	-	-	-	-	-	-	-
H ₅	-	-	-	-	-	9.1	-	-	-	-
H ₆	-	-	-	-	9.1	-	-	-	-	-
H ₇	-	-	-	-	-	-	-	8.8	-	-
H ₈	-	-	-	-	-	-	8.8	-	-	-
H ₁₂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.8
NH	-	-	-	-	-	-	-	-	3.8	-
CF ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	8.1	-

Taula 18-10 Valors dels acoblaments H-H i H-F en la molècula **67**.

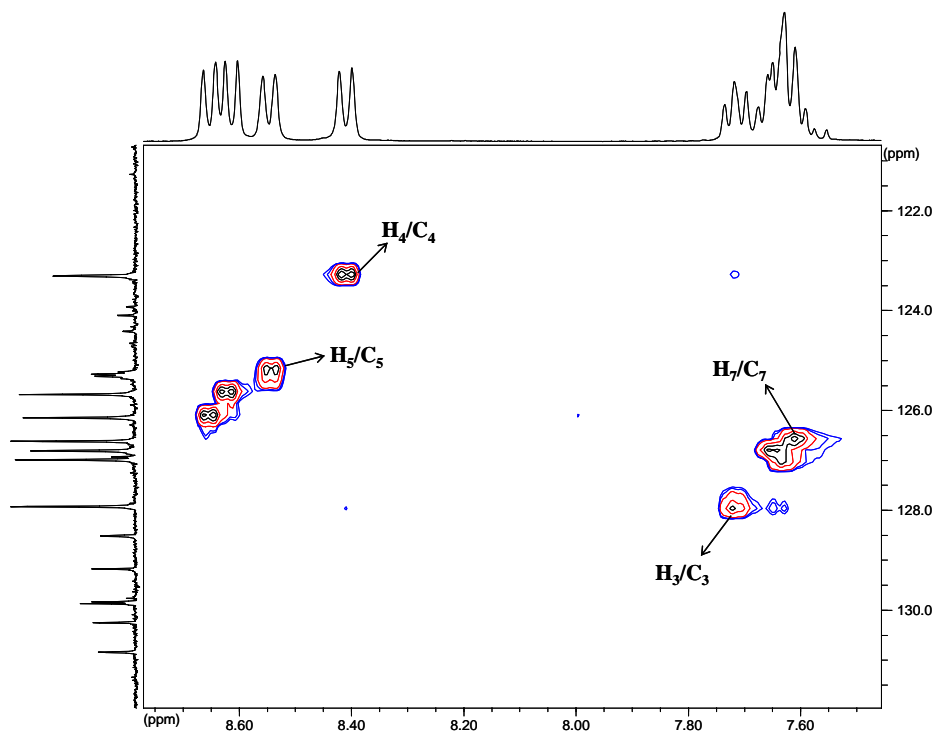
18.5.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN DE 67



Espectre 18-11 Espectre de ^{13}C -RMN de **67** (100 MHz, CDCl_3 , 298 K).

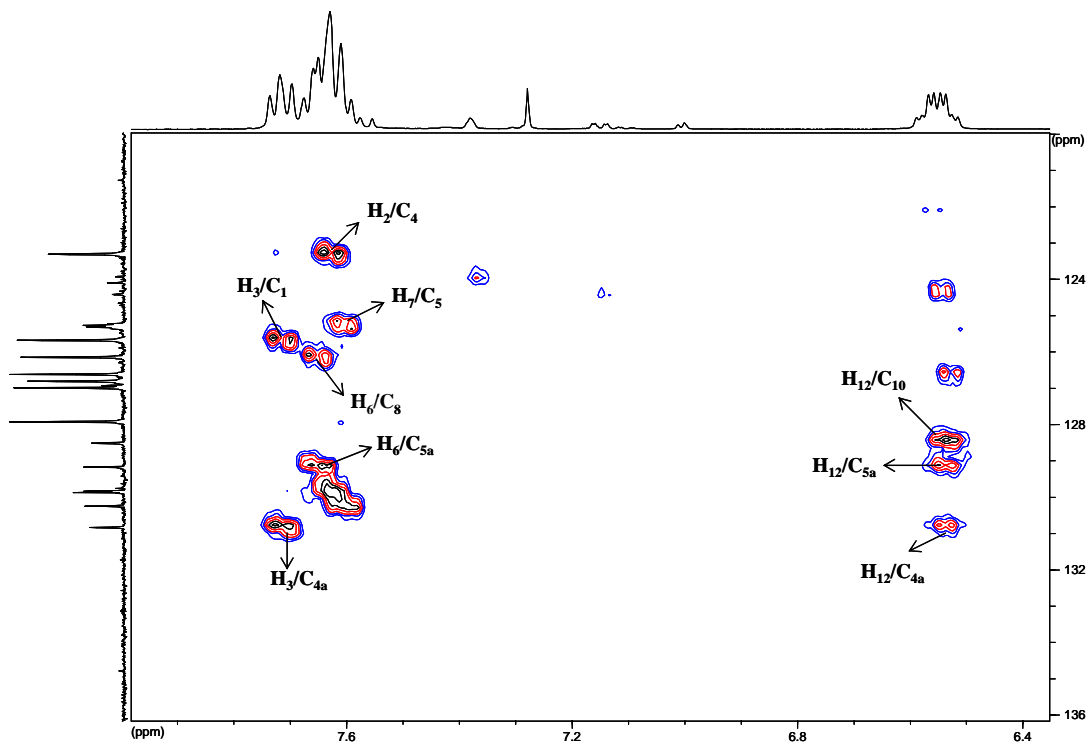
De l'espectre de ^{13}C -RMN podem assignar, inicialment els C₁₁, C₁₂ (acoblat amb els tres fluors a dos enllaços), C₁₄, C₁₅ i C₁₆ i C₁₇, encara que aquests dos últims també es poden confirmar amb la correlació HSQC (ampliació es mostra a l'apartat A3.5 de l'Annex, Espectre A3-14).

L'assignació dels carbonis que estan continguts a la zona aromàtica es completa amb tot el conjunt d'informació que s'extreu dels experiments HSQC i HMBC.



Espectre 18-12 Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre HSQC de **67** (CDCl₃, 298 K).

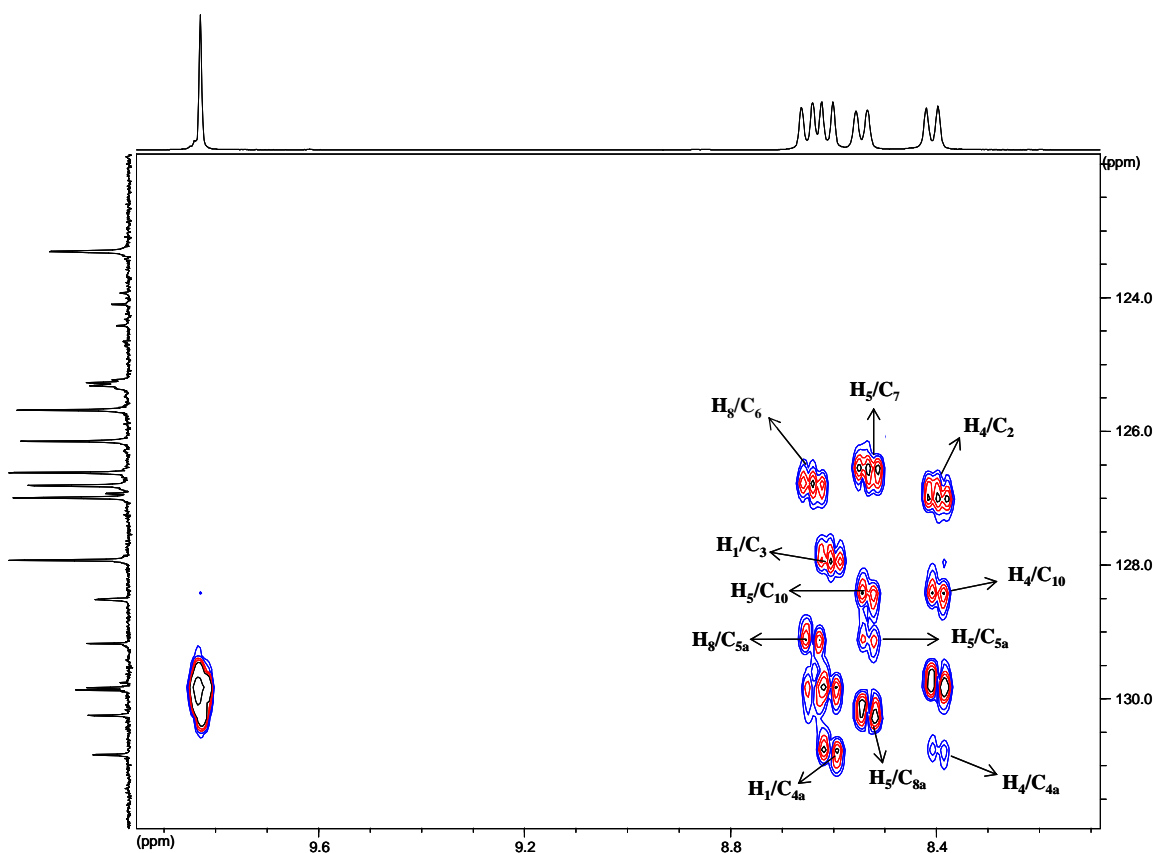
A l'Espectre 18-12 s'assigna el C₃, el C₄ i el C₅, aquest últim com a quartet perquè està acoblat als tres fluors a 5 enllaços. Els C₁ i C₈ s'associen globalment a dos senyals i el pic creuat del multiplet de H₂,H₆ i H₇ ens correlaciona amb tres senyals, sense poder-los associar, específicament, a cap dels tres carbonis.



Espectre 18-13 Ampliació de l'espectre HMBC de **67** (CDCl₃, 298 K).

A l'Espectre 18-13 s'enregistren les correlacions a 2 i 3 enllaços. Si ens fixem amb la zona dels carbonis terciaris, observem una correlació del H₃ amb un dels senyals dels C₁ i C₈. Deduïm, aquí, que el que està situat a camps més alts, correspon a C₁ (i el H₁ a 8.61 ppm). El multiplet de H₂, H₆ i H₇ correlaciona amb tres carbonis terciaris, el C₄, el C₅ i el C₈. Dels tres pics creuats, que ens marquen els tres desplaçaments químics dels protons, l'únic conegut és H₂/C₄.

A la segona ampliació de l'HMBC, l'Espectre 18-14, el ara ja conegut H₁ correlaciona amb C₃, el H₄ amb un dels tres senyals C₂, C₆ o C₇. Com que només pot ser C₂, ja podem assignar-lo al de desplaçament més gran. H₅ i H₈ correlacionen amb C₆ o C₇.



Espectre 18-14 Ampliació de l'espectre HMBC de **67** (CDCl₃, 298 K).

Si les correlacions observades en el sistema CH₁-CH₃ són exclusivament a tres enllaços (les que s'observen a la Figura 18-6), també serà així a l'altre costat de l'anell. O sigui que, si tirem enrere, a l'Espectre 18-13, és H₇ qui correlaciona amb C₅ i H₆ amb C₈. El pic creuat H₇/C₅ ens situa H₇ a la part més baixa del multiplet i amb l'Espectre 18-12 podem assignar el seu C₇ (126.6 ppm). A l'Espectre 18-14 observem els pics

creuats dels ara ja deduïts H₅/C₇ i H₈/C₆, els quals també confirmen la correlació a tres enllaços.

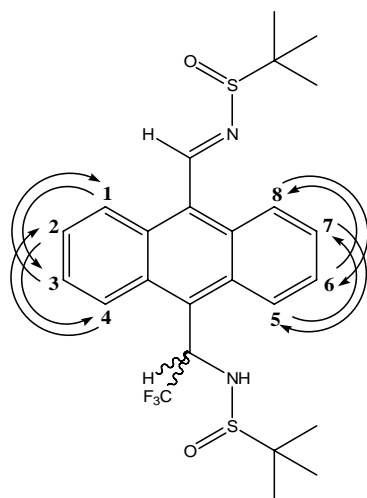


Figura 18-6 Correlacions observades a l'HMBC.

En quant als carbonis quaternaris, a l'Espectre 18-13 veiem que tres dels sis senyals tenen pic creuat amb H₁₂. Aquests tres seran C_{4a}, C_{5a} i C₁₀. C₁₀ l'associem al senyal de 128.5 ppm perquè correlaciona tant amb H₄ com amb H₅ (Espectre 18-14). C_{4a} correlaciona amb H₁, H₄ i H₃. Amb C_{5a} observem, de forma anàloga a C_{4a}, correlació amb H₈, H₅ i H₆. Dels altres tres senyals quaternaris, podem assignar C_{8a} perquè correlaciona amb H₅.

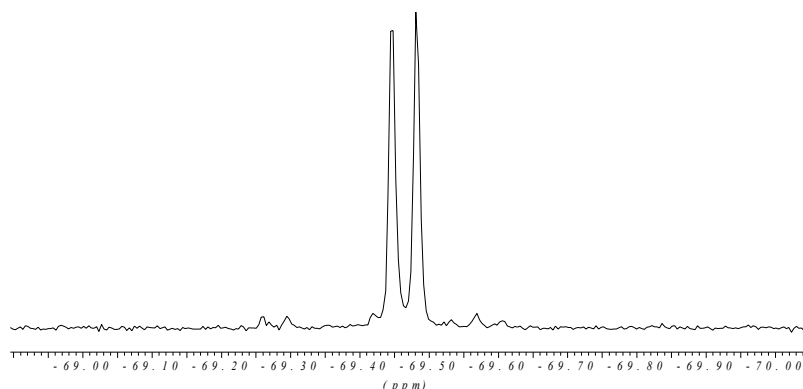
Carboni	C ₁₁	C _{4a}	C _{8a}	C _{1a} i C ₉	C _{5a}	C ₁₀
δ (ppm)	163.1	130.8	130.2	129.9 i 129.8	129.2	128.5

C ₃	C ₂	C ₆	C ₇	C ₈	C ₁	C ₁₃
127.9	127.0	126.8	126.6	126.1	125.7	125.5 (q, ¹ J _{C-F} =284.4 Hz)

C ₅	C ₄	C ₁₄	C ₁₅	C ₁₂	C ₁₆	C ₁₇
125.3 (q, ⁵ J _{C-F} =4.2 Hz)	123.3	58.0	57.2	56.7 (q, ² J _{C-F} =32.6 Hz)	22.7	22.4

Taula 18-11 Desplaçaments químics assignats als carbonis de **67**.

18.5.3 Espectre de ^{19}F -NMR de 67

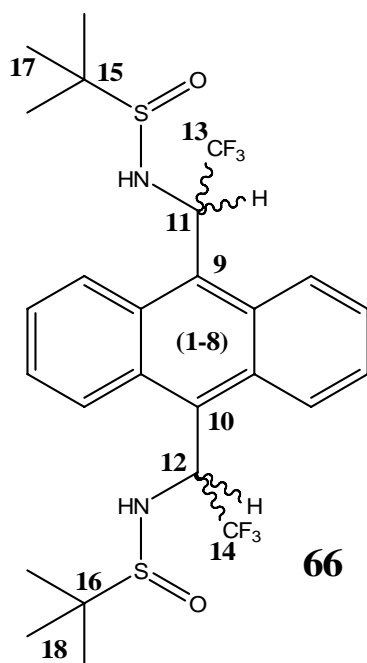


Espectre 18-15 Espectre de ^{19}F -NMR de la molècula 67 (400 MHz, CDCl_3 , 298 K).

δ (ppm)	-69.46
Multiplicitat	d
$^3J_{\text{F-H12}}$ (Hz)	8.1

Taula 18-12 Descripció de l'espectre ^{19}F -NMR de 67..

18.6 ESTUDI ESTRUCTURAL DE 66



18.6.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN DE 66

Tal com s'ha anat observant a tota la mateixa família de substàncies, la lenta rotació de l'enllaç C_9 (sp^2)- C_{11} (sp^3) produeix un espectre de protó amb les parelles de protons que s'intercanviarien amb la rotació ràpida (H_1 - H_8 , H_2 - H_7 ,...) anisocrones, que

es posicionaran en camps magnètics segons l'entorn que els hi produeixen els substituents units al C₁₁.

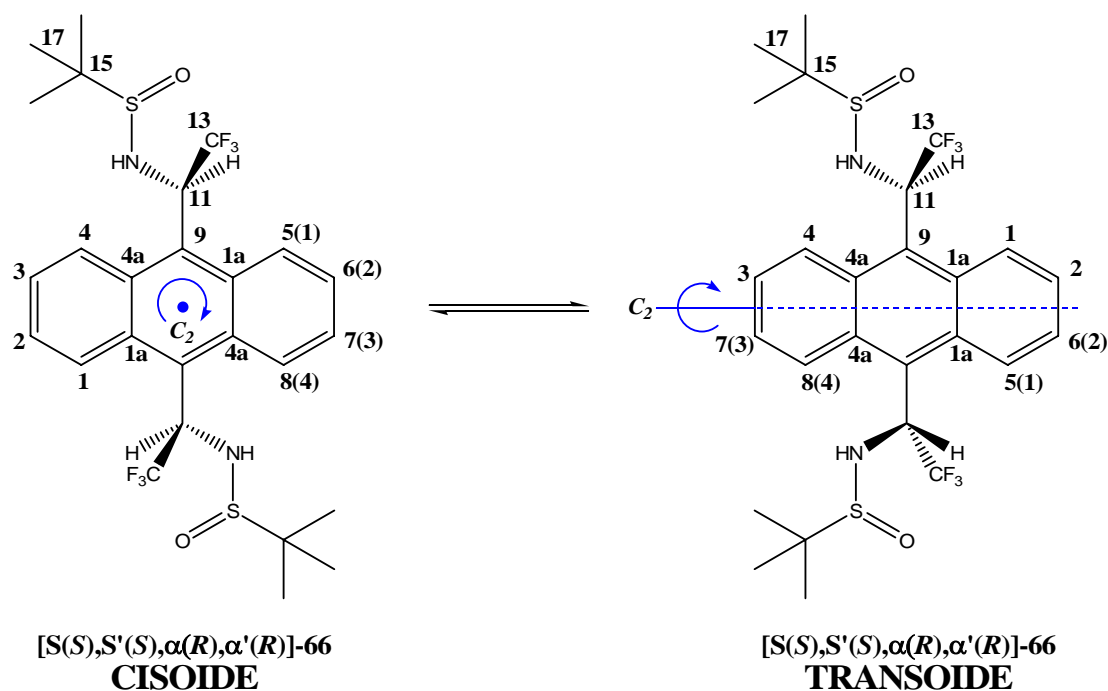


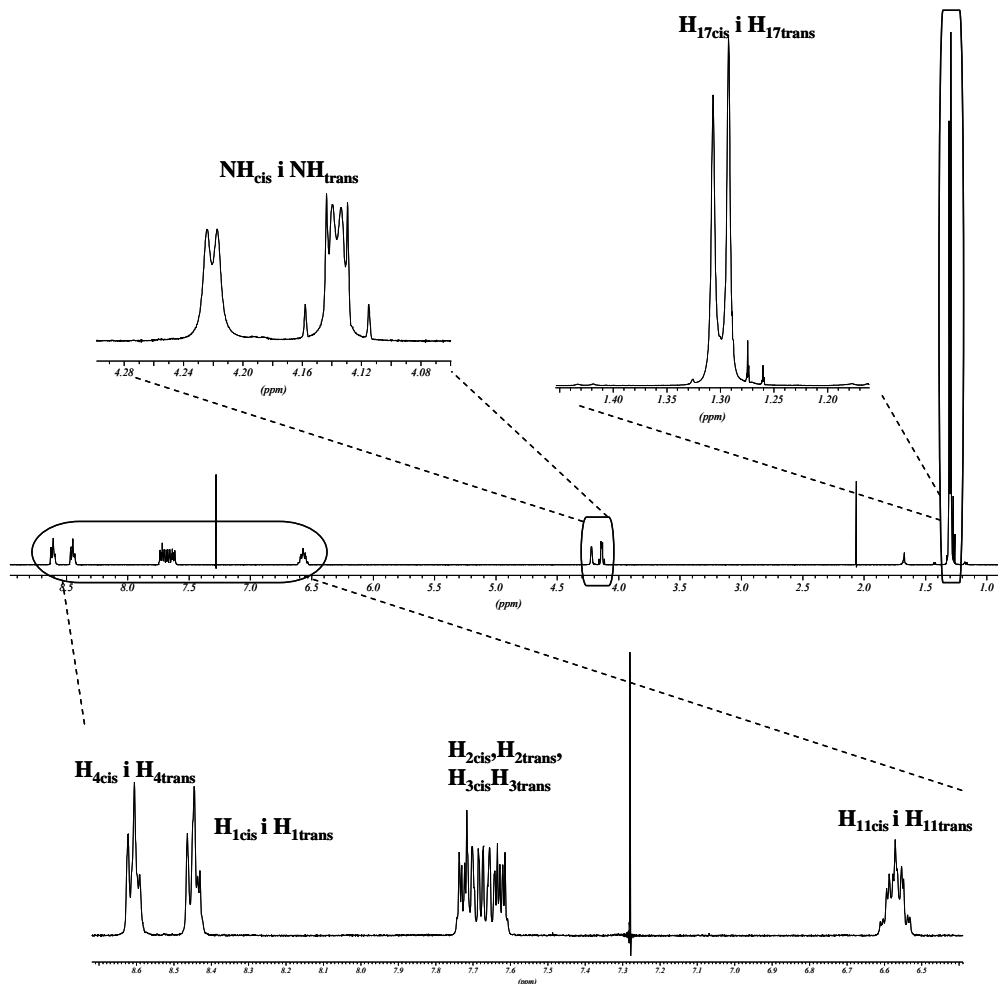
Figura 18-7 Representació dels dos confòrmers de l'enantiòmer [S(S),S'(S),α(R),α'(R)]-11 amb els corresponents elements de simetria.

Però en aquesta molècula s'afegeix el fet de l'existència de dues conformacions diferenciades per la RMN a temperatura ambient, per tant cada protó s'observa com dues senyals anisocrones. Les poblacions són diferents, per tant són dues conformacions amb diferent estabilitat. Aquestes conformacions, que també s'han fet palès a altres CSAs com ara l'alcohol de Pirkle¹⁴⁹ o l'ABTE,¹⁵⁰ corresponen als rotàmers amb els grups voluminosos (CF₃) en perpendicular respecte l'anell antracènic. Les dues possibles conformacions, que es mostren a la Figura 18-7 (exemplificat amb un dels enantiòmers), s'han anomenat *Cisoide* per la que els dos grups trifluorometil es situen cap al mateix pla de l'anell, i *Transoide* per la que es situen en els plans oposats de l'antracè. Els dos rotàmers contenen un eix de simetria C₂, que converteix en enantiotòpics protons de l'antracè de dos a dos i també els dos substituents del C₉. La numeració dels anells de cada un dels confòrmers és diferent perquè donem prioritat a la numeració segons l'entorn del àtom, adjudicant sempre la posició 1 al que té el H₁₁ al

¹⁴⁹ Jaime, C.; Virgili, A.; Claramunt, R. M.; López, C.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6521.

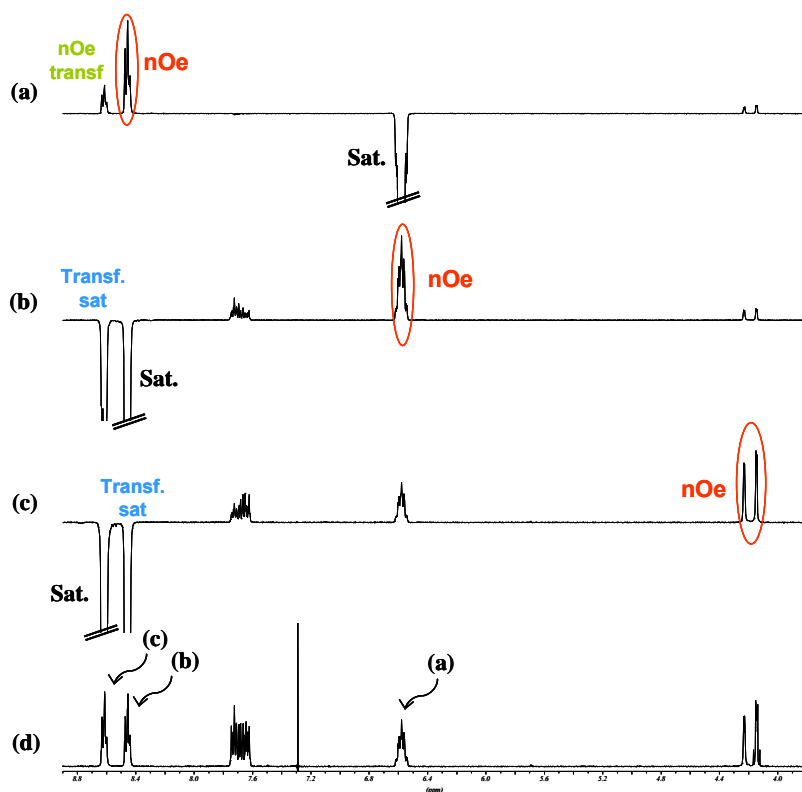
¹⁵⁰ Pomares, M.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 753.

costat i la posició 4 al que té pròxim el grup NHR. S'ha de recordar, però, que pel fet de formar part de confòrmers diferents (com si fóssin dues molècules diferents), el H_1 del confòrmer *Cisoid* (que l'anomenarem H_1^{cis}) serà diferent al H_1 del confòrmer *Transoid* (que l'anomenarem H_1^{trans}), i així amb tots els àtoms.



Espectre 18-16 Espectre de protó de **66** (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K).

A l'espectre de protó (Espectre 18-16), el multiplet situat a desplaçaments químics majors, correspon als H_4^{cis} i H_4^{trans} , influenciats per la proximitat del grup NHR, mentre que el de 8.4 ppm conté els H_1^{cis} i H_1^{trans} . Aquesta assignació es confirma amb els experiments nOe realitzats (Espectre 18-17), a on observem com, al saturar els H_4 o els H_1 , la relació d'intensitats de l'efecte nOe sobre els H_{11} i els NHR s'inverteix segons la proximitat espacial. També, en irradiar els H_{11} constatem clarament una major intensitat d'efecte nOe sobre el multiplet dels H_1 .



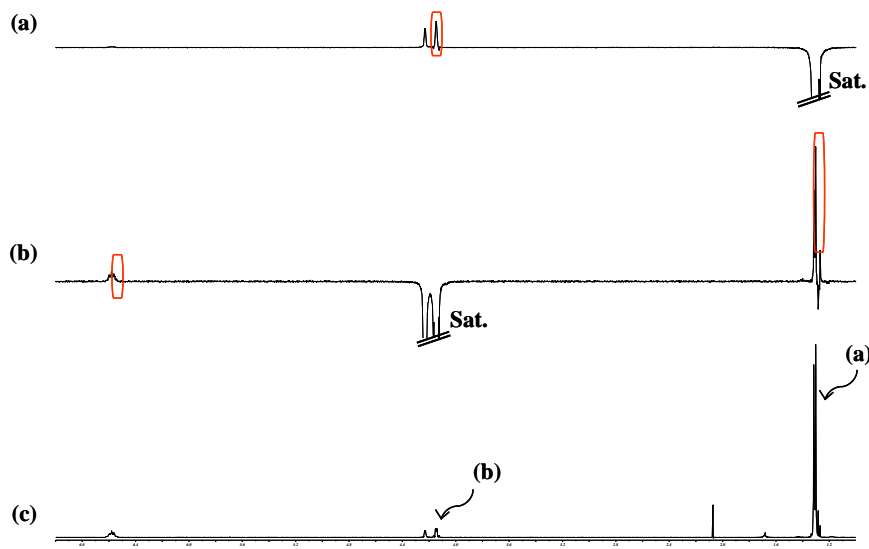
Espectre 18-17 (a) Experiment nOe per saturació del senyal de 6.5 ppm (ampliació). (b) Experiment nOe per saturació del senyal de 8.4 ppm (ampliació). (c) Experiment nOe per saturació del senyal de 8.6 ppm (ampliació). En tots ells s'indica, en vermell, els senyals amb intensitat per efecte nOe major. (d) Experiment ^1H -RMN (ampliació).

El multiplet de 7.7 ppm conté els H_2^{cis} , $\text{H}_2^{\text{trans}}$, H_3^{cis} i $\text{H}_3^{\text{trans}}$, a 6.5 ppm es solapen els dos dobles quartets de $\text{H}_{11}^{\text{cis}}$ i $\text{H}_{11}^{\text{trans}}$, a 4.2 ppm els dos dobles del NH^{cis} i NH^{trans} es distingeixen clarament, i també podem veure bona separació dels senyals $\text{H}_{17}^{\text{cis}}$ i $\text{H}_{17}^{\text{trans}}$ a 1.3 ppm.

L'assignació prossegueix amb l'associació del protons a cada un dels confórners.

Primerament, en quan als senyals corresponents als protons del substituïent, el senyal de 4.13, correspon a un NH amb una constant d'acoblament d'aproximadament 3.0 Hz amb el H_{11} . Aquesta constant d'acoblament es pot trobar al doble quartet de desplaçaments químics més baixos en el multiplet de 6.5 ppm. És a dir que aquests dos senyals es poden associar a un mateix confórner, la qual cosa també hem confirmat per experiments nOe. En saturar el senyal de 4.13 ppm (Espectre 18-18), es veu un major efecte nOe sobre la part dreta del multiplet de 6.5 ppm i també el senyal de la dreta de la

zona de H_{17} pateix més efecte nOe, o sigui que aquest també correspon al mateix confórmer.



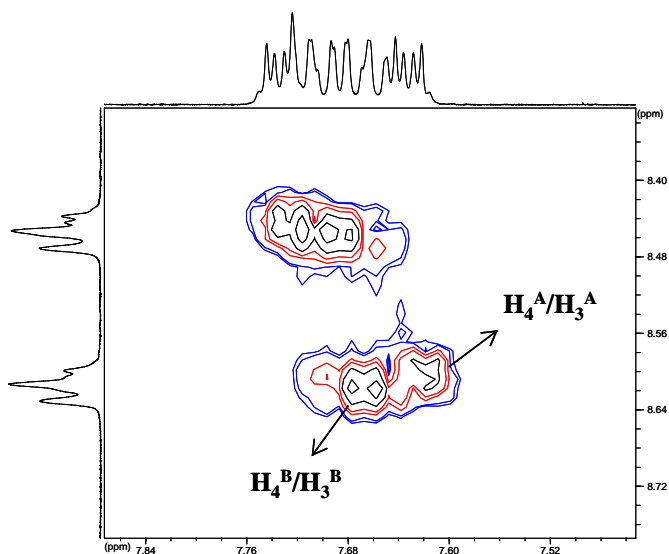
Espectre 18-18 (a) Experiment nOe per saturació del senyal de 1.30 ppm (ampliació). (b) Experiment nOe per saturació del senyal de 4.13 ppm (ampliació). (c) Experiment ^1H -RMN (ampliació).

Per assignar els protons del sistema aromàtic de la molècula, es fa conjuntament amb l'assignació dels carbonis.

18.6.2 Assignació conjunta de protons i carbonis de la zona aromàtica de 66

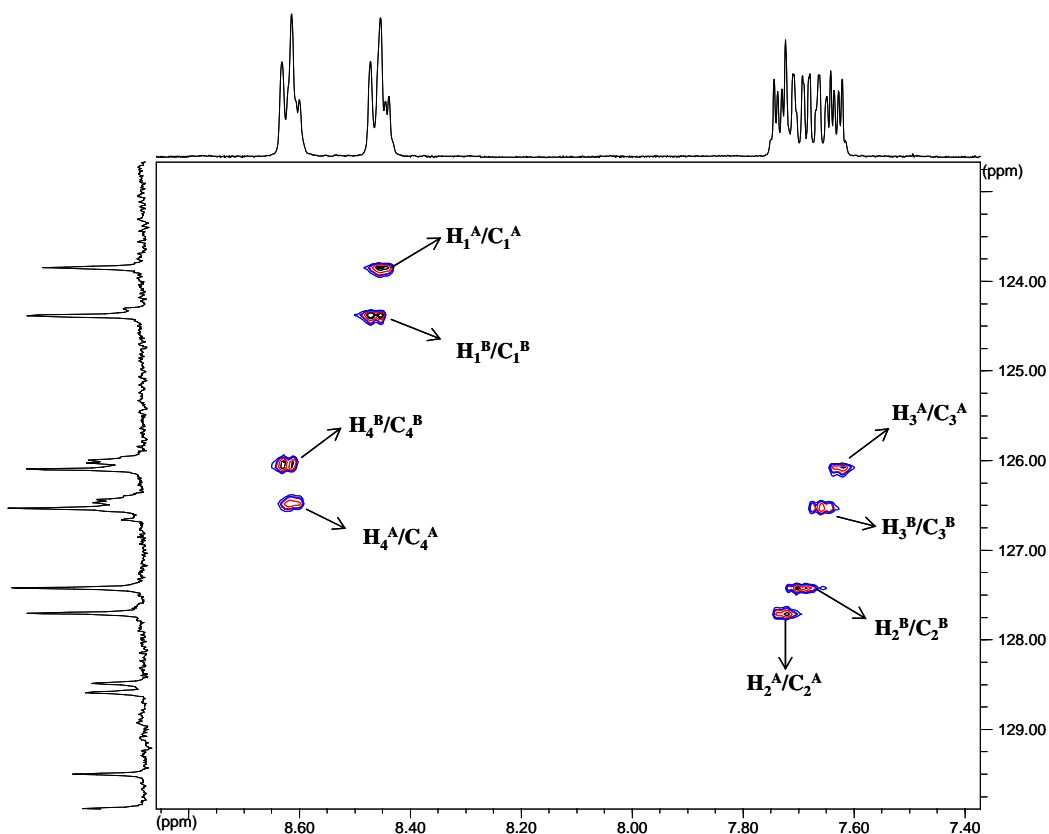
Pel sistema aromàtic de la molècula 66, torna a ser la nostra fita, l'assignació i associació del protons i dels carbonis de cada un dels dos confòrmers. Finalment cada grup de senyals se li podrà adjudicar un dels dos confòrmers reals, el *Cisoide* o el *Transoide*.

A priori, no podem relacionar els senyals de diferents confòrmers a un dels dos, o sigui que, per fer l'elucidació, adjudiquem a cada grup, un confórmer hipotètic A o B. Com a punt de partida, assignem H_4^A al senyal de 8.60 ppm i H_4^B a 8.62 ppm. El resta de senyals vindran determinats per aquesta premissa.



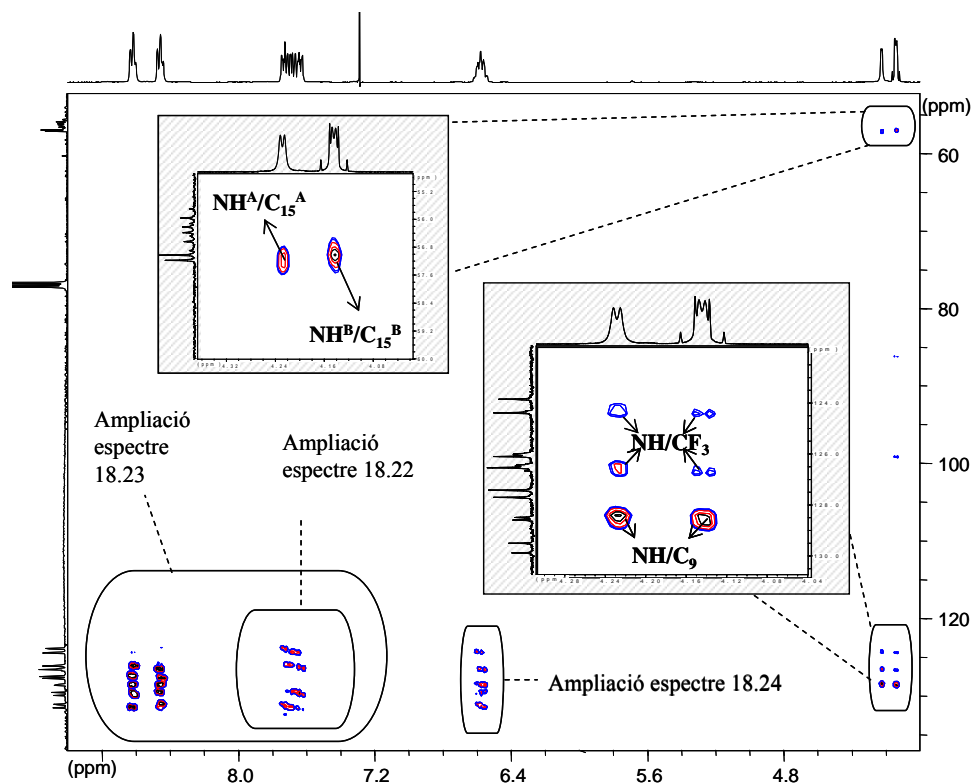
Espectre 18-19 Ampliació de l'experiment bidimensional COSY de **66**.

Amb l'experiment bidimensional COSY, observem, a l'ampliació que es mostra a l'Espectre 18-19, els pics creuats de H_4^A i H_4^B , deguts al seu acoblament escalar amb H_3^A i H_3^B , respectivament, els quals ens permeten assignar aquests dos protons.



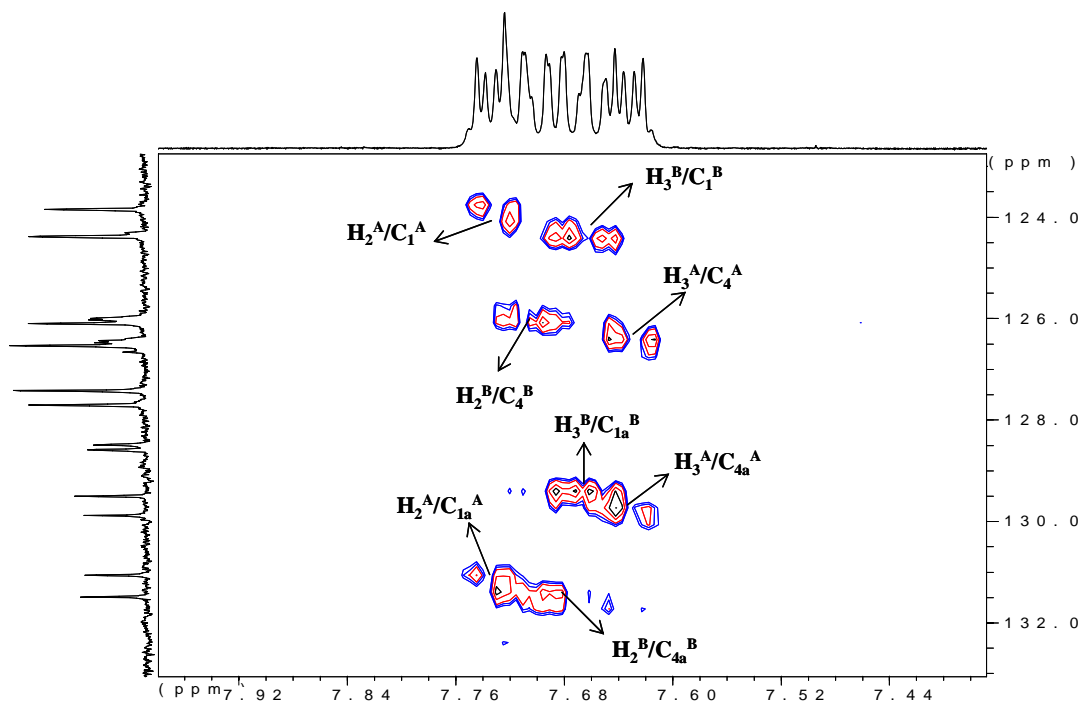
Espectre 18-20 Ampliació de la zona aromàtica de l'experiment bidimensional HSQC de **66**.

Amb l'HSQC (Espectre 18-20) podem assignar fàcilment els carbonis terciaris C_4^A , C_4^B , C_3^A i C_3^B . Recorrem a l'HMBC per seguir elucidant la zona aromàtica. L'experiment és el que es mostra a l'Espectre 18-21, del que en farem les ampliacions indicades per poder entrar més en detall.



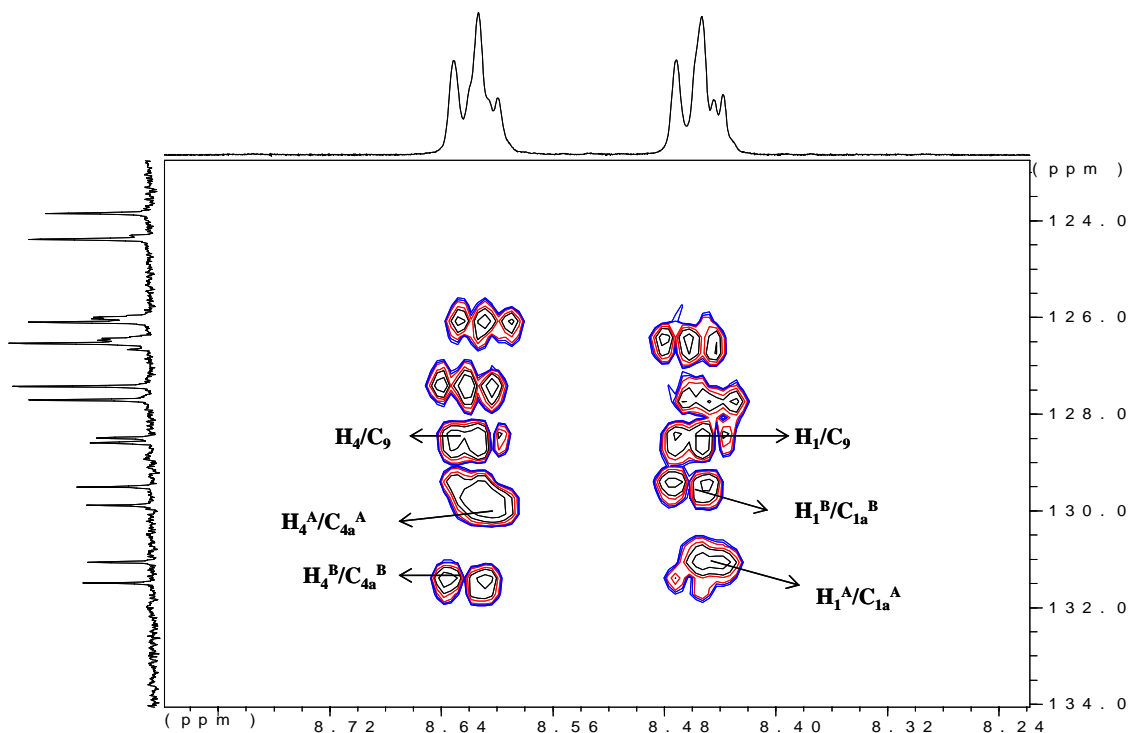
Espectre 18-21 Experiment bidimensional HMBC de **66**.

A l'ampliació de l'Espectre 18-22 confirmo, a partir del pic creuat H_3^A/C_4^A les posicions de C_4^A i C_4^B . La transferència de magnetització entre H_3^B i C_1^B ens permet assignar C_1^A i C_1^B . De forma encadenada, puc assignar els pics creuats H_2^B/C_4^B i H_2^A/C_4^A , deduint les posicions de H_2^A i H_2^B . Retorno a l'HSQC, a on ara ja puc assignar C_2^A i C_2^B amb l'observació dels pics creuats amb H_2^A i H_2^B , respectivament. En aquest experiment també podem assignar H_1^A i H_1^B amb els pics creuats que s'observen amb els coneguts C_1^A i C_1^B .



Espectre 18-22 Ampliació de l'experiment bidimensional HMBC de **66**.

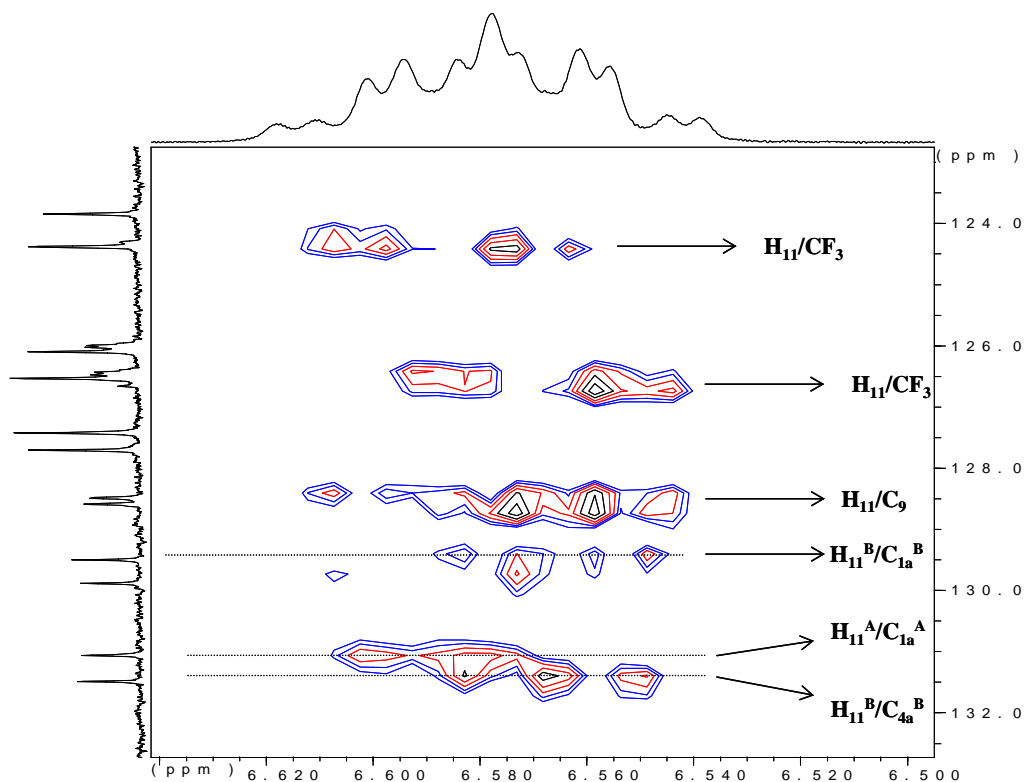
Per elucidar la zona dels carbonis quaternaris es recorre a l'experiment HMBC. A l'ampliació de l'Espectre 18-23, observem pics creuats entre H_4 *Cisoide* (i H_4 *Transoide* de forma anàloga) i dos carbonis quaternaris, corresponents als que estan a 2 i 3 enllaços, C_9 i C_4 *Cisoide*. De la mateixa manera, s'observen dos pics creuats de H_1 (igualment el *Cisoide* com el *Transoide*) amb carbonis quaternaris, C_9 i C_1 *Cisoide* i *Transoide*.



Espectre 18-23 Ampliació de l'experiment bidimensional HMBC de **66**.

Amb l'ampliació de l'Espectre 18-22 es confirmen els resultats. En ella, observem que cada un dels protons transmet magnetització a un senyal quaternari. Podem assignar els pics creuats a les transferències entre H_2^A/C_{1a}^A , H_2^B/C_{4a}^B , H_3^A/C_{4a}^A i H_3^B/C_{1a}^B . Els senyals dels carbonis quaternaris situats a 128.5 ppm corresponen als C_9^A i C_9^B , i encara que veiem transferència de magnetització a partir dels H_1 i H_4 , no es poden distingir.

A la zona aromàtica també es poden observar els petits senyals (només dos d'ells) corresponents al quadreplet del C_{13} (sense distinció de confòrmers), que es poden assignar gràcies als pics creuats que s'observen a l'HMBC, d'aquests senyals amb els NH (ampliació inclosa a l'Espectre 18-21).



Espectre 18-24 Ampliació de l'experiment bidimensional HMBC de **66**.

En el cas dels H_{11} , observem a l'experiment HMBC (Espectre 18-24), transferència de magnetització al ja conegut CF_3 però, el més important és la transferència que s'observa amb C_{1a}^A , C_{1a}^B i C_{4a}^B . Aquests pics creuats ens permeten relacionar els protons aromàtics de cada un dels confòrmers amb els protons corresponents, del grup funcionalitzat, a partir de l'assignació de H_{11}^A i H_{11}^B .

Finalment es poden assignar els C_{15} específicament a cada un dels confòrmers (ampliació inclosa a l'Espectre 18-21). Els C_{11}^A i C_{11}^B són dos quartets excessivament solapats com per poder-los assignar als confòrmers corresponents i els C_{17}^A i C_{17}^B formen un sol singlet.

18.6.3 Assignació dels confòrmers *Cisoide* i *Transoide*

Un cop assignats els protons i els carbonis als confòrmers hipotètics A i B, només ens cal observar o, millor, expressar gràficament les transferències de magnetitzacions que hem observat als experiments bidimensionals HSQC i HMBC, per adjudicar aquests confòrmers als confòrmers reals *Cisoide* i *Transoide*. A la Figura 18-8 es representen en blau les que correspondrien al confòrmer B i en vermell les del confòrmer A. De l'associació del confòrmer *Transoide* i B s'obtenen unes transferències no factibles, per tant, podem deduir que *Transoide* = A i *Cisoide* = B.

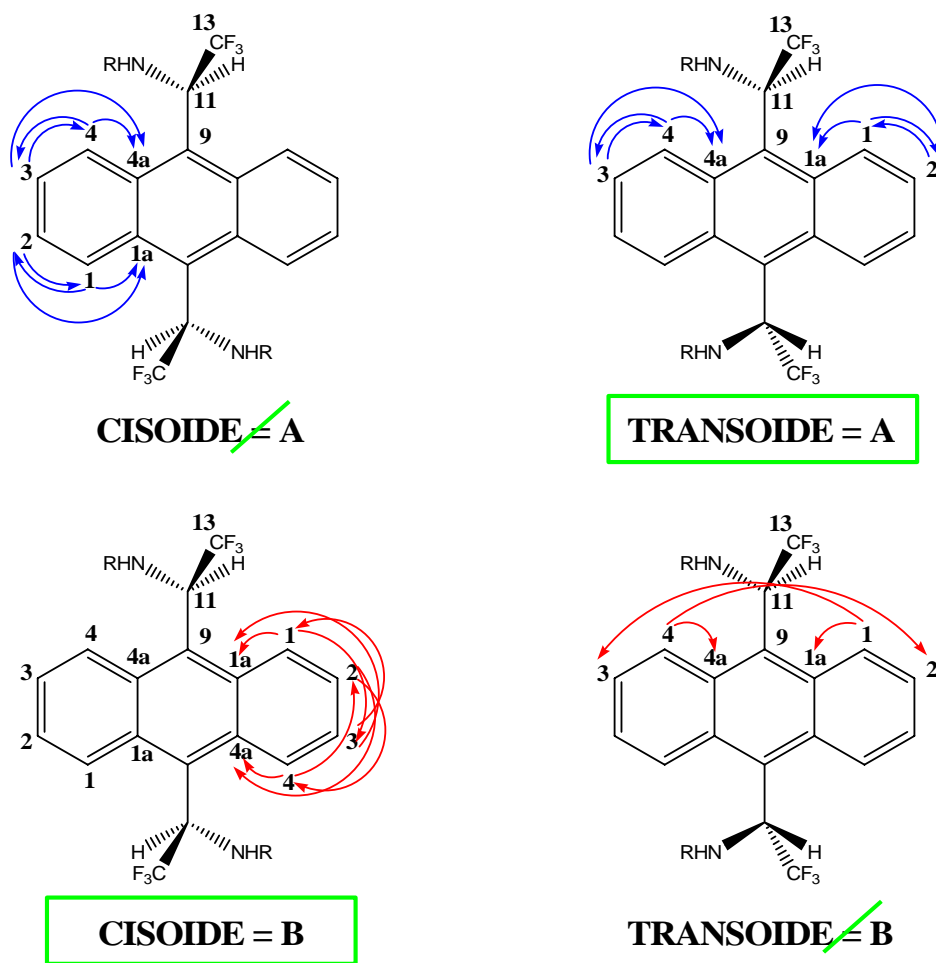
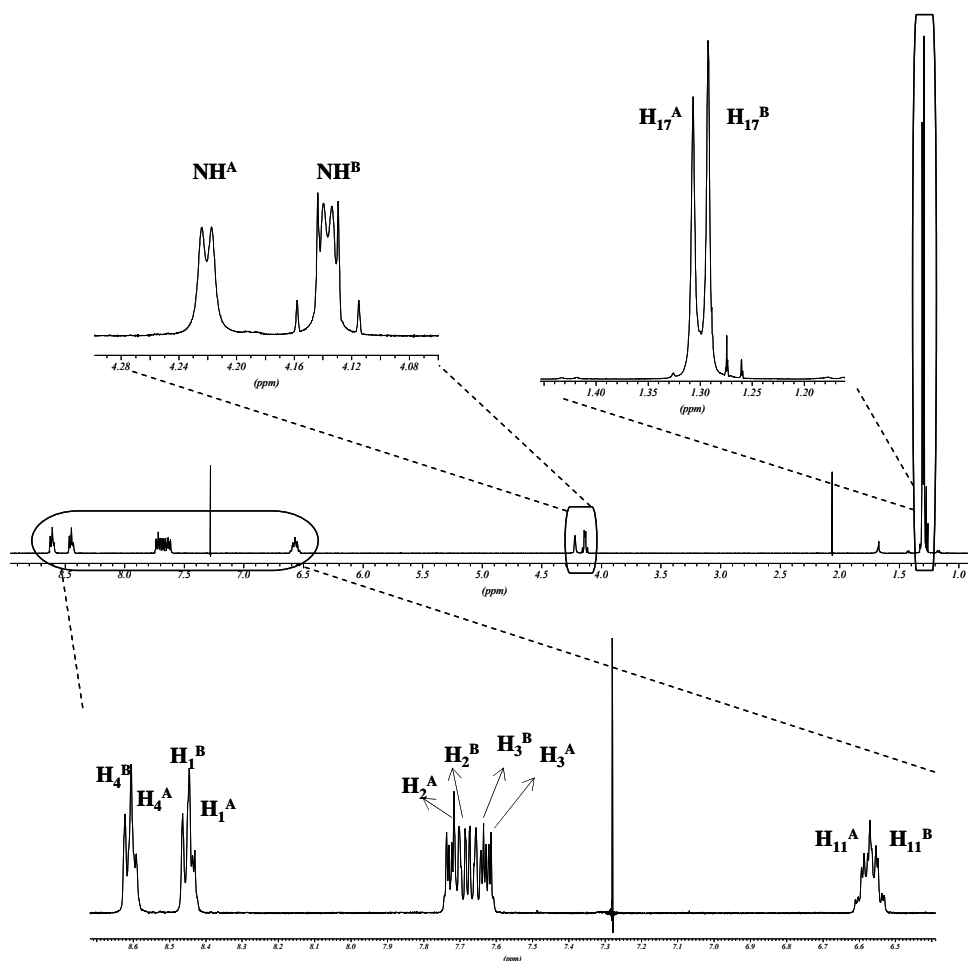


Figura 18-8 Representació de les possibles associacions de les conformacions *Cisoide* i *Transoide* amb les conformacions hipotètiques A i B.

18.6.4 Assignació completa de la molècula 66



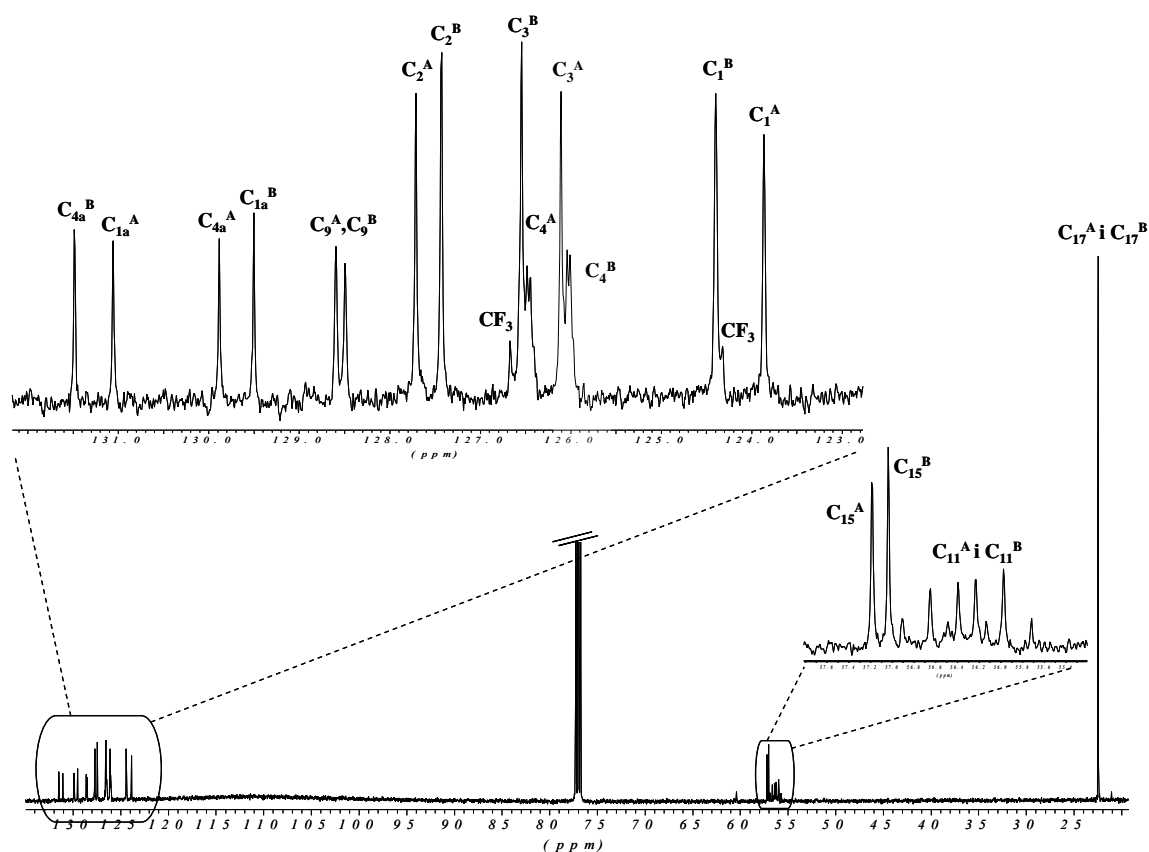
Espectre 18-25 Espectre de ¹H-NMR de **66** (500 MHz, CDCl₃, 298 K).

Protó δ (ppm)	H ₄	H ₁	H ₂	H ₃	H ₁₁	NH	H ₁₇
Transoide (A)	8.60	8.43	7.72	7.63	6.58	4.22	1.31
Cisoide (B)	8.62	8.45	7.69	7.67	6.55	4.14	1.29
Multiplicitat	m	m	m	m	dq	d	s

Taula 18-13 Desplaçaments químics assignats als protons de **66-Cisoide** i **66-Transoide**.

J (Hz)	H ₁₁ ^A /H ₁₁ ^B	NH ^A /NH ^B	F ^A /F ^B
H ₁₁ ^A /H ₁₁ ^B	-	3.67/2.98	9.5/8.60
NH ^A /NH ^B	3.67/2.98	-	-
F ^A /F ^B	9.50/8.60	-	-

Taula 18-14 Valors del acoblaments H-H i H-F en la molècula **66**.



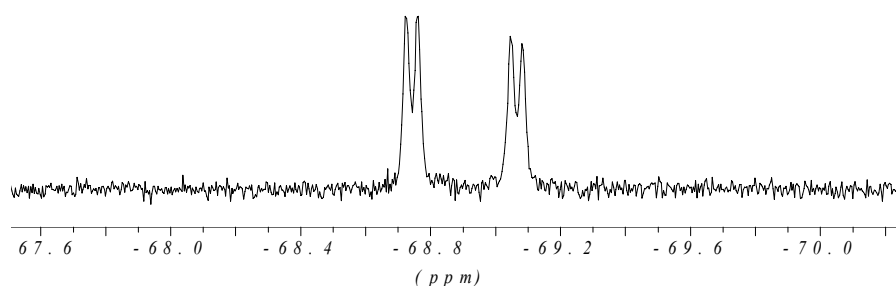
Espectre 18-26 Espectre de ^{13}C -NMR de **66** (125 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Carboni δ (ppm)	C_{4a}	C_{1a}	C_9	C_2
Transoide (A)	129.9	131.1	128.6	127.7
Cisoide (B)	131.5	129.5	128.5	127.4

Carboni δ (ppm)	C_3	C_4	C_{13}	C_1
Transoide (A)	126.1	126.4	125.5 (q,	123.9
Cisoide (B)	126.5	126.0	$^1\text{J}_{\text{C-F}}=295.6$ Hz)	124.4

Carboni δ (ppm)	C_{15}	C_{11}	C_{17}
Transoide (A)	57.2	56.1 (q, $^2\text{J}_{\text{C-F}}=32.6$ Hz) i	22.4
Cisoide (B)	57.0	56.2 (q, $^2\text{J}_{\text{C-F}}=32.6$ Hz)	22.4

Taula 18-15 Desplaçaments químics assignats als carbonis de **66-Cisoide** i **66-Transoide**.



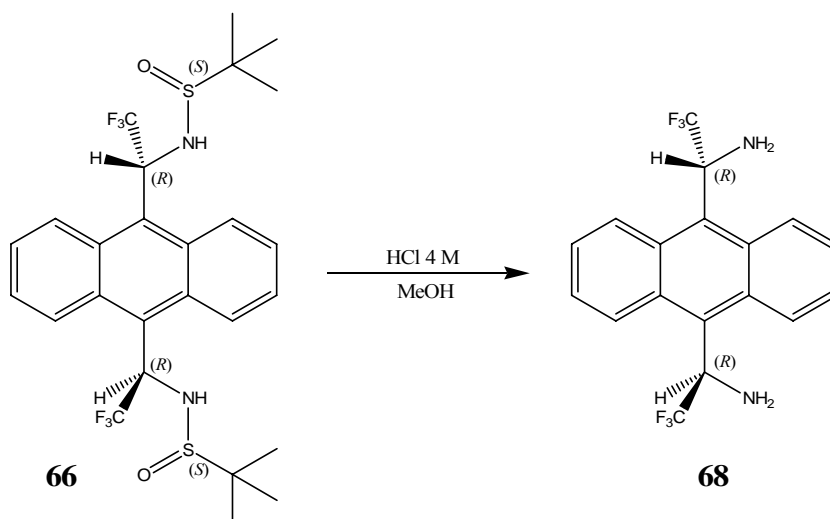
Espectre 18-27 Espectre ^{19}F -NMR de **66** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K).

L'espectre mostra dos doblets, corresponents a cada un dels confòrmers. Es podem assignar mitjançant els valors de l'acoblament amb H_{11} .

Fluor	Transoide (A)	Cisoide (B)
δ (ppm)	-68.79	-69.11
Multiplicitat	d	d
$^3J_{\text{F-H}_{11}}$ (Hz)	9.5	8.6
Integració	1	0.84

Taula 18-16 Descripció de l'espectre ^{19}F -RMN de la molècula **66**.

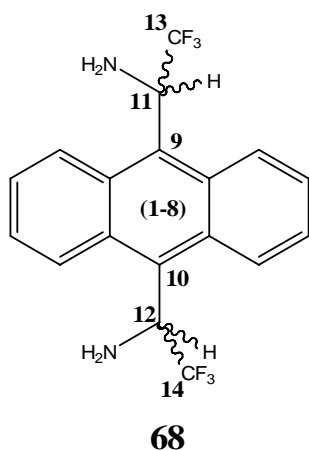
18.7 SÍNTESI D' α, α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANAMINA **68**



L'alcoholisi àcida es realitza de forma anàloga al cas del substrat monofuncional (apartat 16.5).¹²⁹ En aquest cas, el tractament de **66** amb MeOH en presència de HCl 4 M (en 1,4-dioxà) ens permet obtenir l'amina **68** en aproximadament un 70% de rendiment.

18.8 ESTUDI ESTRUCTURAL DE 68

18.8.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN de 68



De forma anàloga a totes les molècules de la família, aquesta diamina mostra una dinàmica lenta (a escala de la RMN) de la rotació dels enllaços C_9 (sp^2)- C_{11} (sp^3). I s'observa, en els experiments de ressonància, l'existència de dues conformacions majoritàries que es van intercanviant. En realitat són dos rotàmers, en el que es disposen, com passa a la molècula **66**, els grups trifluorometil en perpendicular respecte l'anell antracènic. El rotàmer *Cisoide* disposa els dos grups cap al mateix costat mentre que al *Transoide* estan direccionats en sentits contraris.

I de forma paral·lela a la molècula **66**, els dos rotàmers es consideraran com si fossin dues molècules diferents, amb la seva pròpia numeració, i atenent com a referència que H_4 correspon al costat de l'anell antracènic a on l'amina és més pròxima. Encara que la dinàmica lenta ens mostri diferències en els dos costats de l'antracè, la simetria C_2 dels dos confòrmers intercanvia protons dos a dos (veure Figura 18-9).

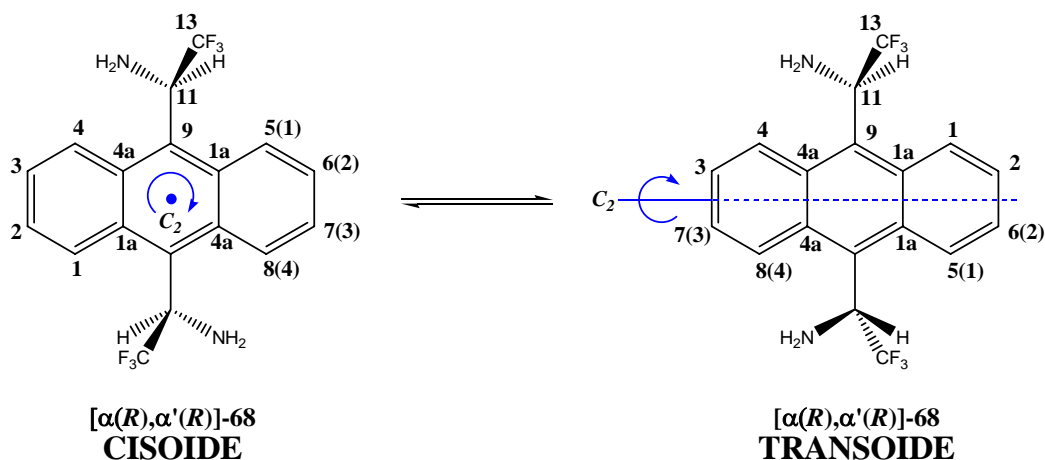
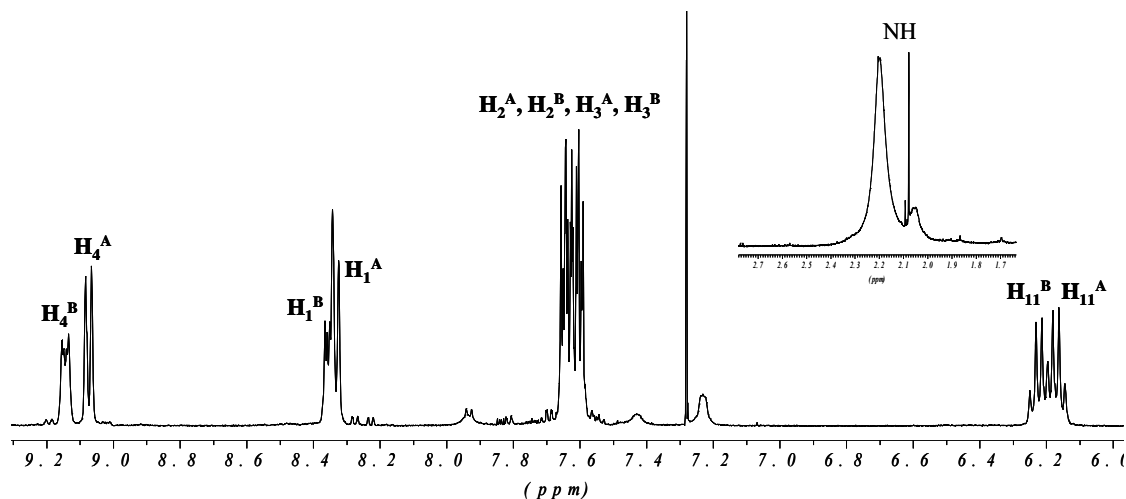


Figura 18-9 Representació dels dos confòrmers de l'enantiòmer (*R,R*)-**68** amb els corresponents elements de simetria.

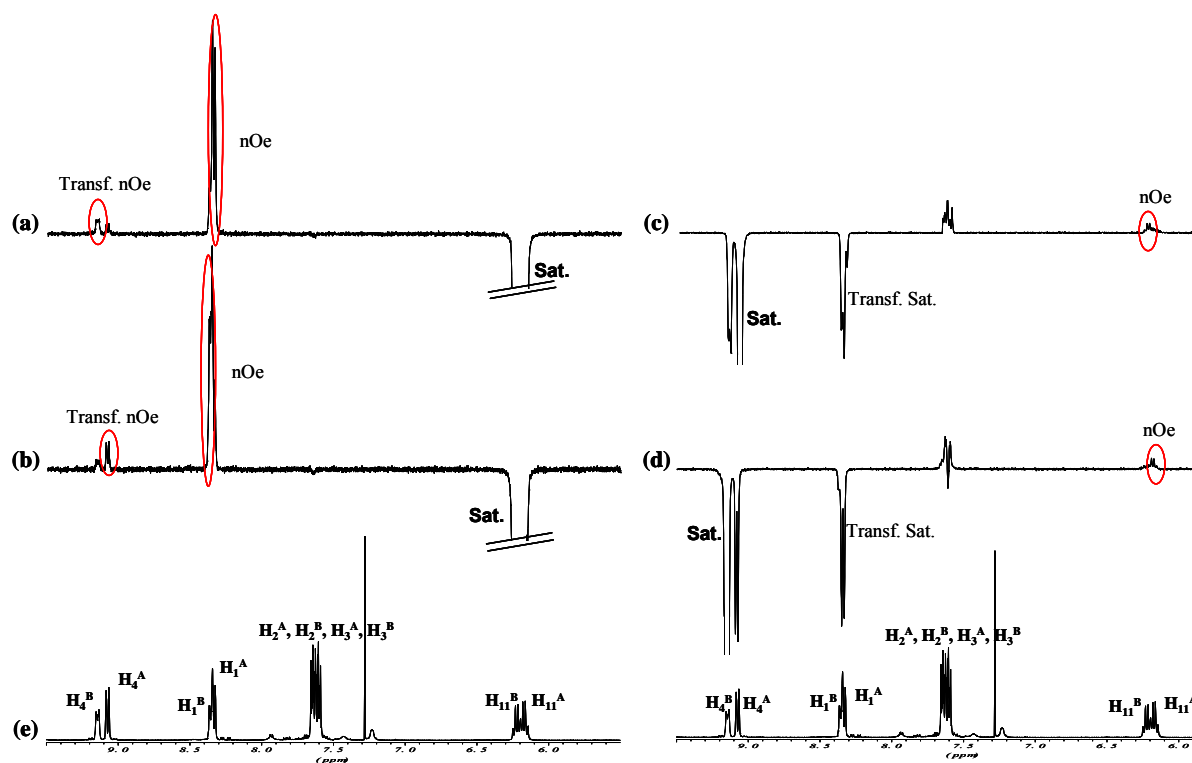
Tanmateix, la velocitat d'intercanvi rotacional de **68** és crítica a temperatura ambient, doncs a aquestes condicions no és suficientment lenta com perquè la tècnica de RMN pugui discernir entre els dos confòrmers, i els espectres mostren bandes amples com a mitjana dels protons que s'intercanvien. És per això que tots els experiments de RMN es realitzaran a una temperatura més baixa, provocant un alentiment de la dinàmica i així, poder observar els protons per separat.



Espectre 18-28 Ampliació de l'espectre de ^1H -RMN de **68** (500 MHz, 250 K, CDCl_3).

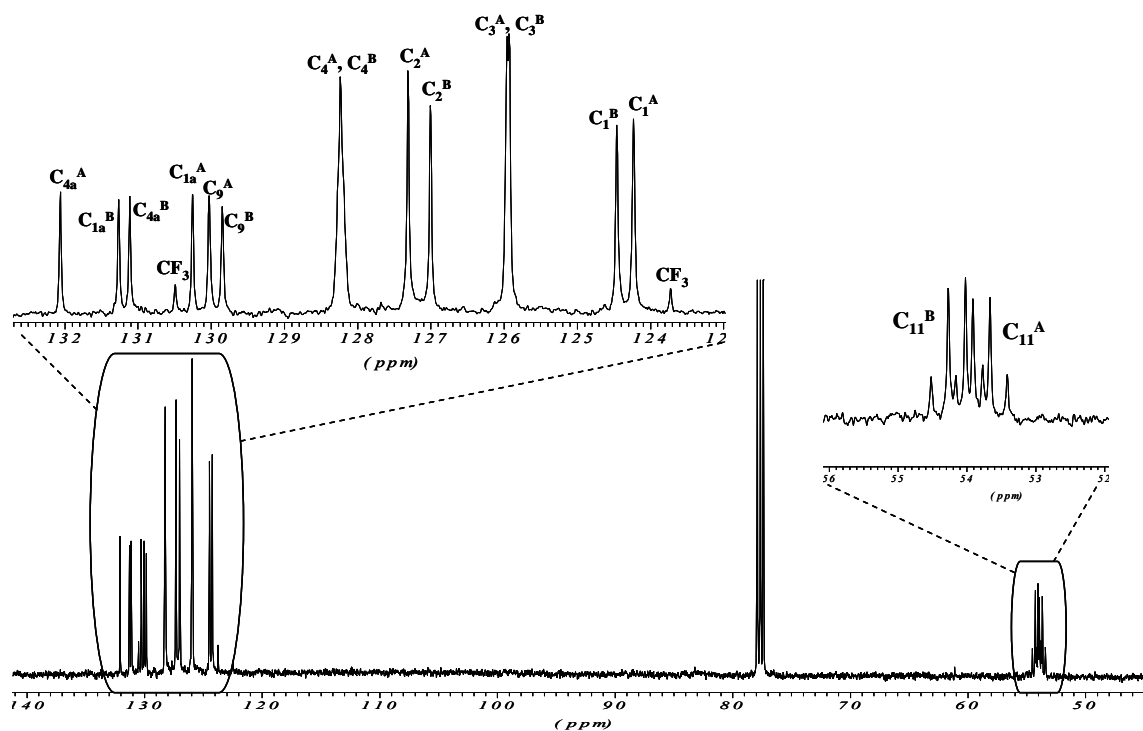
A l'Espectre 18-28 mostrem l'espectre de protó a temperatura baixa de la molècula **68**. A aquestes condicions les bandes estan perfectament definides i podem veure les diferències entre els dos confòrmers coexistents. A priori no podem assignar el grup de protons d'un confòrmer a un dels dos, per això etiquetem com confòrmers A i B. Posteriorment s'intentaran associar. Per començar l'assignació li adjudiquem al senyal de 6.17 ppm, el H_{11}^{A} .

Es designen els protons a través de la informació extreta dels experiments nOe (Espectre 18-29). S'irradien selectivament els H_{11}^{A} i H_{11}^{B} , els quals provoquen efecte nOe als propers H_1^{A} i H_1^{B} , respectivament. Durant l'efecte nOe provocat a aquests protons, el canvi conformacional fa el seu curs, i observem com l'efecte nOe es transfereix als protons amb els que s'interconverteixen. Així, H_1^{A} s'interconverteix en H_4^{B} , que correspon a l'altre confòrmer, mentre que H_1^{B} s'interconverteix amb H_4^{A} .



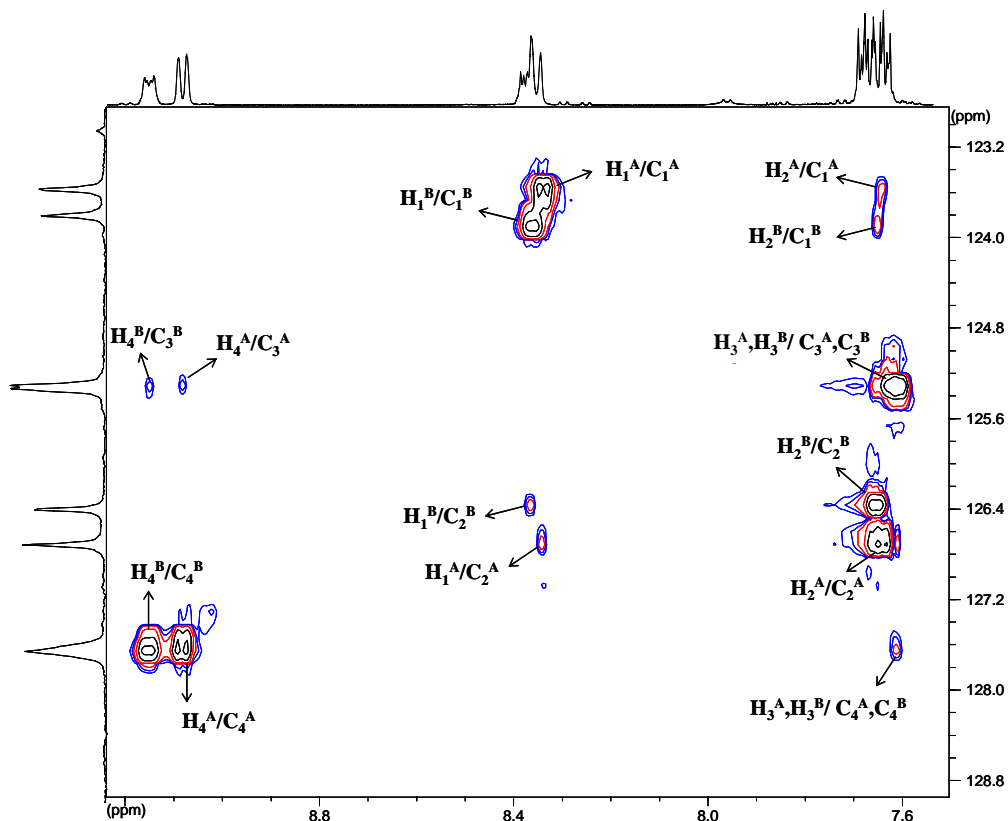
Espectre 18-29 (a) Experiment nOe per saturació del senyal de 6.17 ppm (ampliació). (b) Experiment nOe per saturació del senyal de 6.22 ppm (ampliació). (c) Experiment nOe per saturació del senyal de 9.07 ppm (ampliació). (d) Experiment nOe per saturació del senyal de 9.14 ppm (ampliació). En cercles vermell, els protons amb efecte o transferència nOe. (e) Experiment ^1H -RMN (ampliació).

18.8.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN de 68



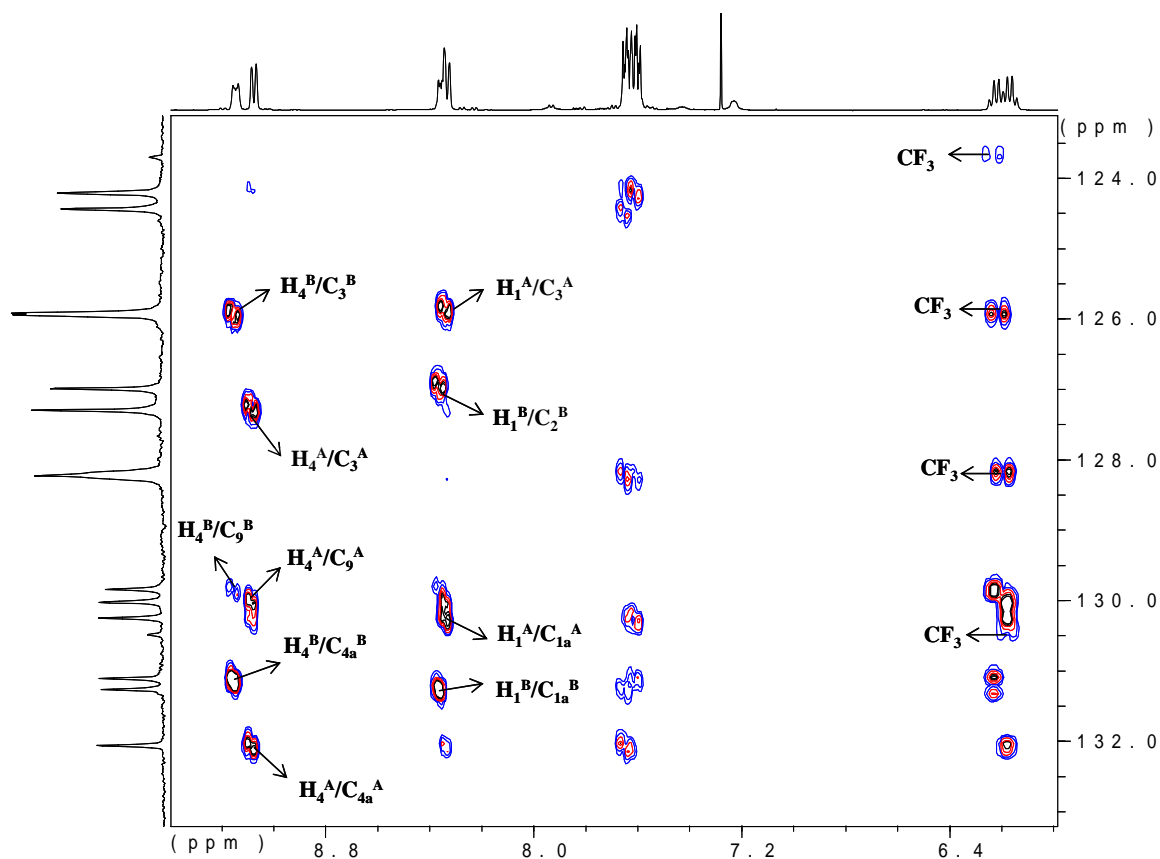
Espectre 18-30 Espectre de ^{13}C -NMR de 68 (125 MHz, CDCl_3 , 250 K).

Per assignar els carbonis aromàtics terciaris de **68**, es recorre a l'experiment bidimensional HSQC. De l'experiment obtingut, s'obtenen, a part dels senyals HSQC, també senyals tipus HSQC-COSY, que són artefactes propis de la versió utilitzada, la manifestació dels quals depèn de la molècula i de la concentració. Tot i així, ens servirà, igualment, per extreure informació.



Espectre 18-31 Ampliació de l'experiment bidimensional HSQC de **68** (CDCl₃, 250K).

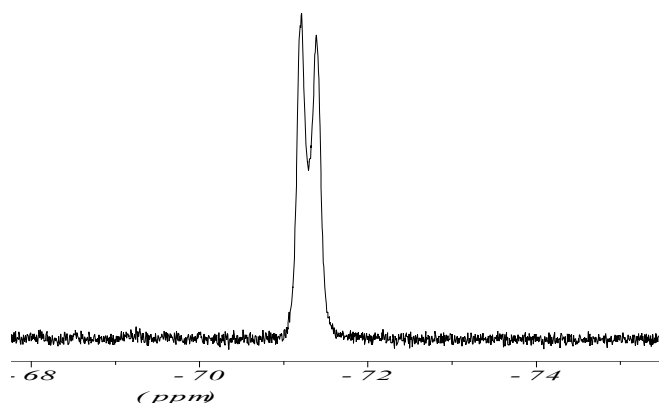
A l'espectre bidimensional (Espectre 18-31) observem pics creuat intensos de l' H_1^A , H_1^B , H_4^A i H_4^B amb C_1^A , C_1^B , C_4^A i C_4^B , respectivament, els carbonis directament units, els quals ja podem assignar. Amb aquests mateixos protons també observem senyals HSQC-COSY que provenen de la transferència de magnetització a través de l'acoblament dipolar amb el protó amb qui s'acobla, i tot seguit aquest ho transfereix al carboni directament unit. Així, els H_4^A i H_4^B s'acoblen amb els H_3^A i H_3^B , respectivament, els que transfereixen la magnetització a C_3^A i C_3^B , respectivament. Igualment, l'acoblament dels H_1^A i H_1^B amb H_2^A i H_2^B , respectivament, produeixen els pics amb C_2^A i C_2^B , respectivament. Del mateix experiment podem assignar, també, els C_{11}^A i C_{11}^B .



Espectre 18-32 Ampliació de l'experiment bidimensional HMBC de **68** (CDCl_3 , 250K).

Amb l'experiment bidimensional a llarga distància, l'HMBC, assignem els carbonis quaternaris (Espectre 18-32). Observem pics creuats dels H_4^A i H_4^B amb els carbonis quaternaris a dos i tres enllaços, C_{4a}^A i C_9^A , i C_{4a}^B i C_9^B , respectivament. Es poden distingir per la intensitat o perquè els senyals situats a aproximadament 130 ppm no tenen pic creuat amb els senyals d' H_2^A , H_2^B , H_3^A i H_3^B , que són massa llunyans. Els C_{1a}^A i C_{1a}^B es poden assignar gràcies als intensos pics creuats amb H_1^A i H_1^B , respectivament. Finalment, es pot localitzar el quartet del carboni del CF_3 gràcies als quatre pics amb els H_{11} (els C del CF_3^A i CF_3^B són indistingibles).

18.8.3 Assignació de l'espectre ^{19}F -RMN de **68**



Espectre 18-33 Espectre ^{19}F -NMR de **68** (250 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Fluor	Cisoide (B) i Transoide (A)	
δ (ppm)	-71.2	-71.4
Multiplicitat	ample	ample

Taula 18-17 Descripció de l'espectre ^{19}F -RMN de la molècula **68**.

18.8.4 Assignació dels confòrmers *Cisoide* i *Transoide* de **68**

Tal com fèiem amb la molècula **66**, una representació esquemàtica de les transferències de magnetització que s'observen a l'experiment HSQC (a la zona dels carbonis terciaris) ens clarifica quins són els confòrmers. A la Figura 18-10, a on representem transferències observades pels protons dels confòrmers A (blau) i B (vermell) sobre cada un dels confòrmers reals, trobem transferències no factibles si es considerés A com el confòrmer *Transoide*. Així que deduïm que *Cisoide* = A i *Transoide* = B.

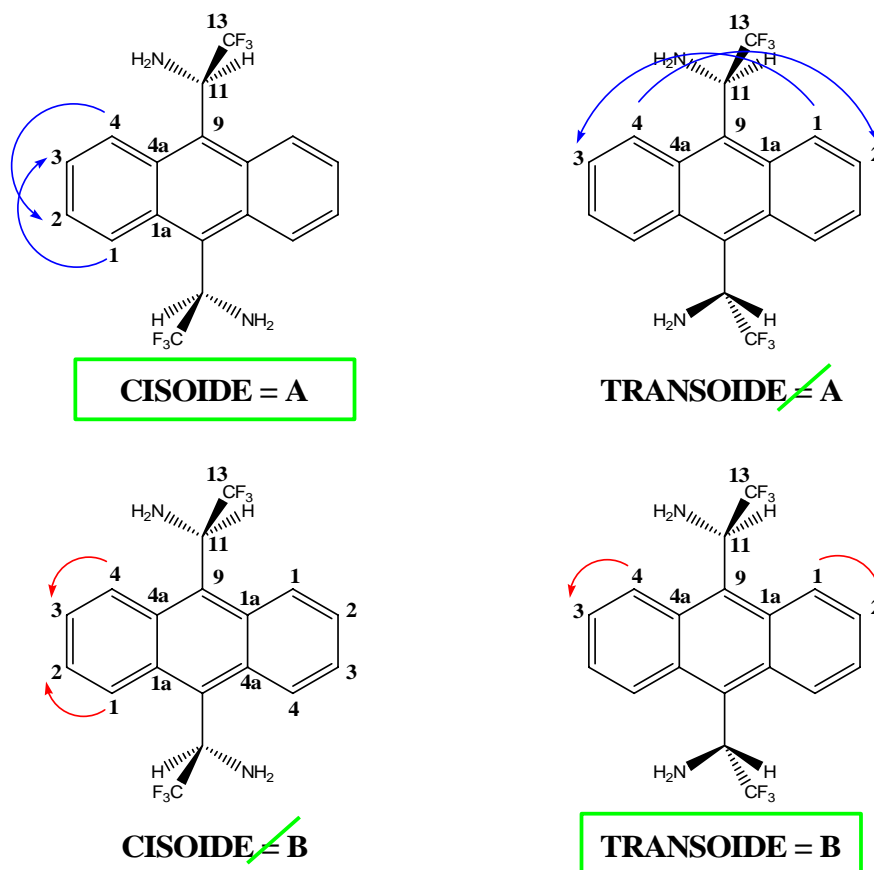


Figura 18-10 Representació de les possibles associacions de les conformacions *Cisoide* i *Transoide* de **68** amb les conformacions hipotètiques A i B.

18.8.5 Assignació completa de la molècula **68**

Protó δ (ppm)	H ₄	H ₁	H ₂ , H ₃	H ₁₁	NH ₂
Cisoide (A)	9.07 (d)	8.33 (d)	7.62 (m)	6.17 (q)	2.20 (s)
Transoide (B)	9.14 (m)	8.35 (m)	7.62 (m)	6.22 (q)	2.20 (s)

Taula 18-18 Desplaçaments químics assignats als protons de **68-Cisoide** i **68-Transoide**.

J (Hz)	H ₁ ^A /H ₁ ^B	H ₂ ^A /H ₂ ^B	H ₃ ^A /H ₃ ^B	H ₄ ^A /H ₄ ^B	H ₁₁ ^A /H ₁₁ ^B	F ^A /F ^B
H ₁ ^A /H ₁ ^B	-	9.89/-	-	-	-	-
H ₂ ^A /H ₂ ^B	9.89/-	-	-	-	-	-
H ₃ ^A /H ₃ ^B	-	-	-	8.64/-	-	-
H ₄ ^A /H ₄ ^B	-	-	8.64/-	-	-	-
H ₁₁ ^A /H ₁₁ ^B	-	-	-	-	-	9.13/9.13
F ^A /F ^B	-	-	-	-	9.13/9.13	-

Taula 18-19 Valors dels acoblaments H-H i H-F en la molècula **68**.

Carboni δ (ppm)	C _{4a}	C _{1a}	C ₉	C ₄	C ₂
Cisoide (A)	132.1	130.3	130.0	128.2	127.3
Transoide (B)	131.1	131.3	129.8		127.0

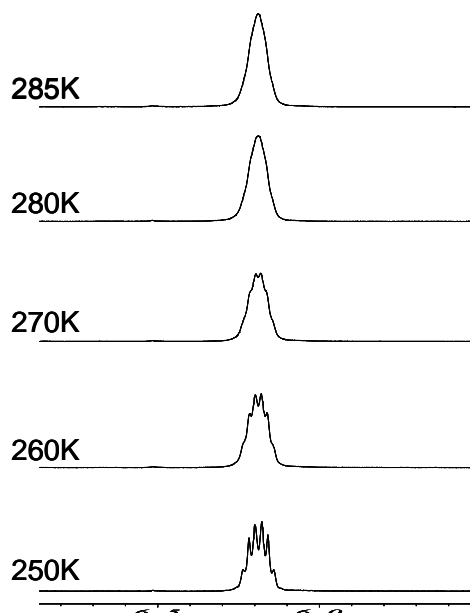
Carboni δ (ppm)	C ₁₃	C ₃	C ₁	C ₁₁
Cisoide (A)	127.1 (q, 1JC- F=283.7Hz)	125.9	124.2	53.8(q,2JC- F=31.7 Hz)
Transoide (B)			124.5	54.1(q,2JC- F=30.7 Hz)

Taula 18-20 Desplaçaments químics assignats als carbonis de *Cisoide-68* i *Transoide-68*.

18.8.6 Barrera de rotació de 68

Aplicuem, novament, l'anàlisi del perfil de línia (CLSA) per determinar la velocitat de rotació dels enllaços C₉-C₁₁ de **68** i poder comparar els resultats amb els obtinguts pel CSA **62**.

Seguint amb la metodologia descrita a l'apartat 7 de la teoriaa, enregistrem espectres de ¹H-RMN de la mostra en un rang de temperatures en el que observem desde la separació resolta dels senyals anisocrons dels dos confòrmers, fins al col·lapse d'aquests senyals en senyals isocrons.



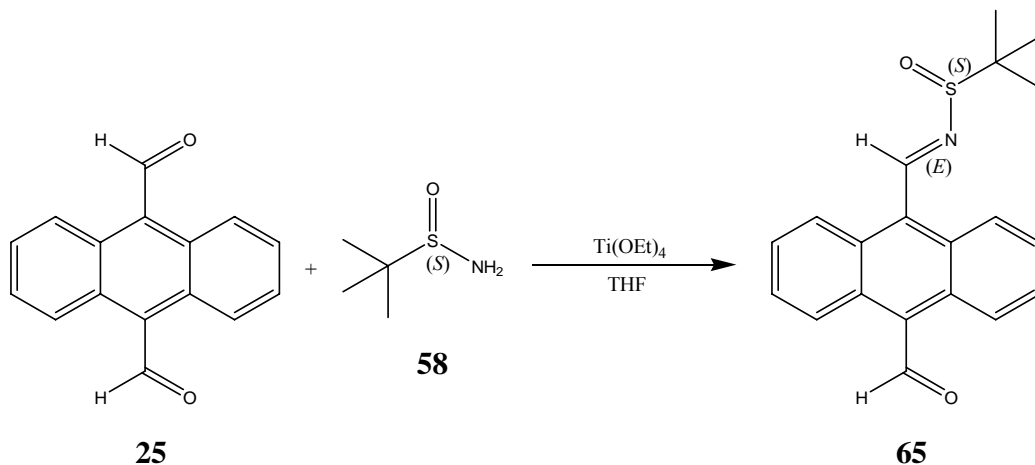
Espectre 18-34 Ampliació de l'espectre de ¹H-RMN al senyal dels H₁₁^c i H₁₁^t de **68**, enregistrat a diferents temperatures (500 MHz, CDCl₃).

Per la suficientment bona separació entre ells, observarem com col·lapsen els senyals dels protons H_{11}^c i H_{11}^t . Inicialment els dos quartets estan separats 21 Hz i a 280 K col·lapsen en un de sol, aquesta és la temperatura de coalescència. Per substitució a les equacions descrites a la teoria, obtenim els següents resultats:

Tc (K)	k (s ⁻¹)	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
280	47.0	14.2

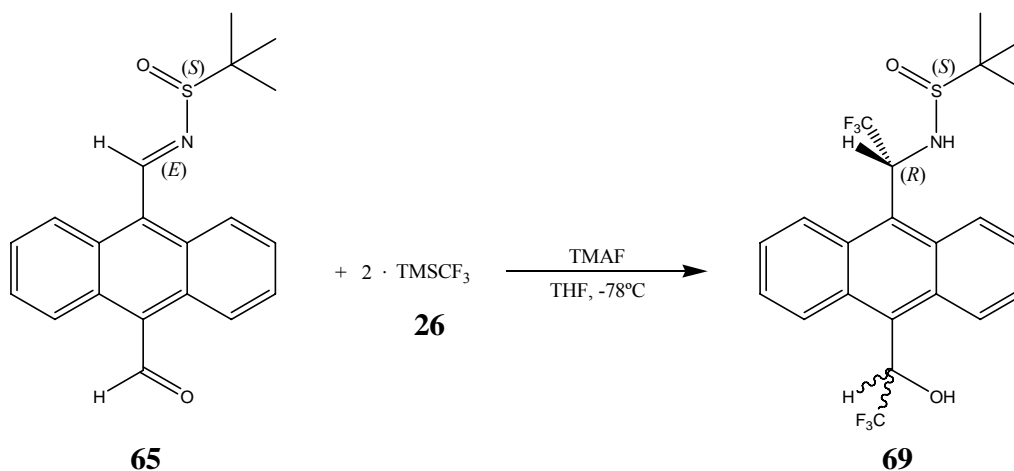
19 APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DE α -TRIFLUOROMETIL-9-[10-(2,2,2-TRIFLUOROETANAMINO)]ANTRACENMETANOL 78

19.1 SÍNTESI DE N-[9-(10-FORMIL)ANTRILMETILEN]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 65



La síntesi de la condensació a un dels grups carbonílics de **25** es fa mitjançant la ruta de síntesi que utilitza el $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ com a àcid de Lewis i dessecant,^{142a} via que es va fer servir per sintetitzar el substrat monofuncional **59** (veure apartat 16.1.3) i el difuncional **63** (veure apartat 18.1.2). En aquest cas, però, s'han de modificar les proporcions de les substàncies en relació a les condicions de síntesi utilitzades per a la síntesi de **63**, ja que la ruta és la mateixa però la substància d'interès és el substrat intermedi **65**. Així doncs es van fer reaccionar 1 eq. de 9,10-antracendialdehid amb 1.2 eq. de sulfinamida i 7.8 eq. de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$. Es va parar la reacció al cap de 2 hores, obtenint quantitats del producte desitjat en rendiments d'aproximadament un 60%. La resta de matèria es recuperava totalment, amb substrat de partida **25** o substrat doblement condensat **66**.

19.2 SÍNTESI DE N-[α -TRIFLUOROMETIL-9-(10-(2,2,2-TRIFLUORO)HIDROXIETIL)ANTRILMETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA (69)



Per fer la doble trifluorometilació de **65**, s'aplica la via òptima per a la síntesi del derivat **66** i amb condicions similars (veure apartat 18.4.3).¹⁴² És a dir que el reactiu **65** (1 eq.) es fa reaccionar amb TMSCF_3 (8 eq.) com a agent trifluorometilant i TMAF (6 eq.) com a activador de la reacció. L'evolució, a -78°C , transcorre durant 2.5 hores i seguidament, el cru, s'ha de tractar amb HCl 1 M durant 3 hores perquè s'ha d'eliminar la forma sililada en la que es forma el nostre producte desitjat (Figura 19-1),¹⁵¹ per tenir definitivament **69**. S'obté en, aproximadament un 60% de rendiment.

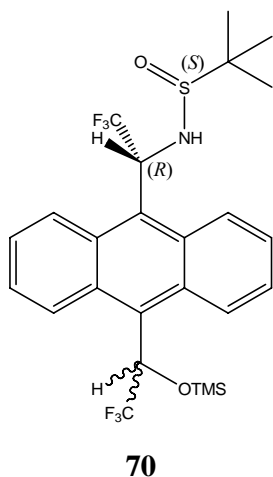


Figura 19-1 Complex que s'obté després de la trifluorometilació.

¹⁵¹ (a) Kocienski, P. J. (1994): *Protecting groups: Thieme foundations of organic chemistry series*. New York: Thieme Medical Publishers. (b) Greene, T. W., Wuts, P. G. M. (1981): *Protective groups in organic synthesis*. New York; John Wiley and Sons, 349 p.

19.2.1 Anàlisi esteriomèrica per HPLC

En aquesta reacció tenim, per una banda, la trifluorometilació de la imina, que a l'apartat 18.4.5 hem comprovat que és enantioselectiva gràcies a la presència de l'auxiliar quiral. L'altra part de la reacció és la trifluorometilació de l'aldehid, que no es realitza mitjançant cap mecanisme estereoselectiu. Encara que l'estereogènia que conté el substrat en el que es trifluorometila podria provocar alguna influència, és molt improbable per la seva llunyania.

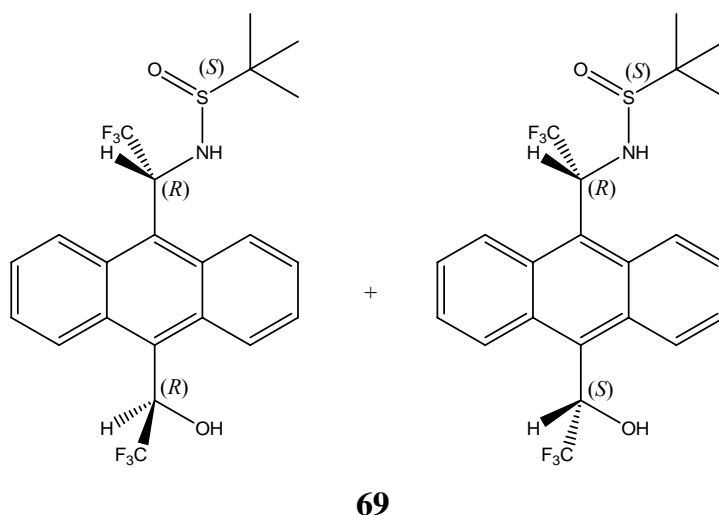


Figura 19-2 Dos diastereoisòmers que s'obtenen.

En el cas exemplificat, s'obtidrien, llavors, els dos diastereoisòmers de **69** que es mostren a la Figura 19-2. Aquesta mescla s'injecta a l'HPLC analític per confirmar la seva composició. Es fa servir una columna quiral tipus Welch-O1 perquè, encara que són diastereòmers, la quiralitat de la fase estacionària ens facilitarà una millor separació. S'injecta a les condicions que es mostren a la Taula 19-1.

Fase mòbil	Flux	λ de detecció
Hexà/2-propanol 85:15	3.0 ml/min	254 nm

Taula 19-1 Dades de treball per a la injecció a l'HPLC.

En els resultats de la injecció (que es mostra a la Figura 19-3), es confirma l'existència de dos únics diastereòmers, que estan en una proporció de:

$$t = 19.42, \% = 49.3$$

$$t = 22.25, \% = 50.7$$

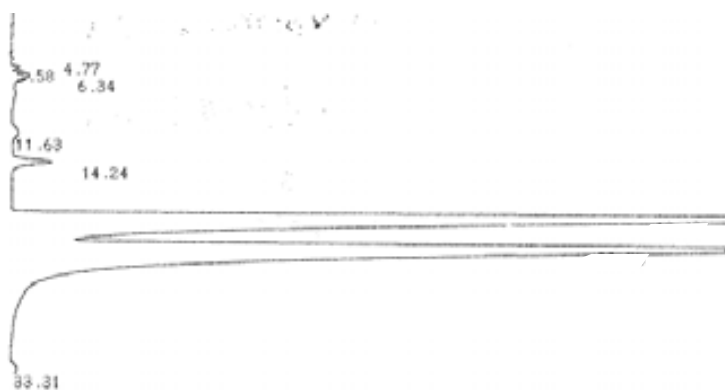
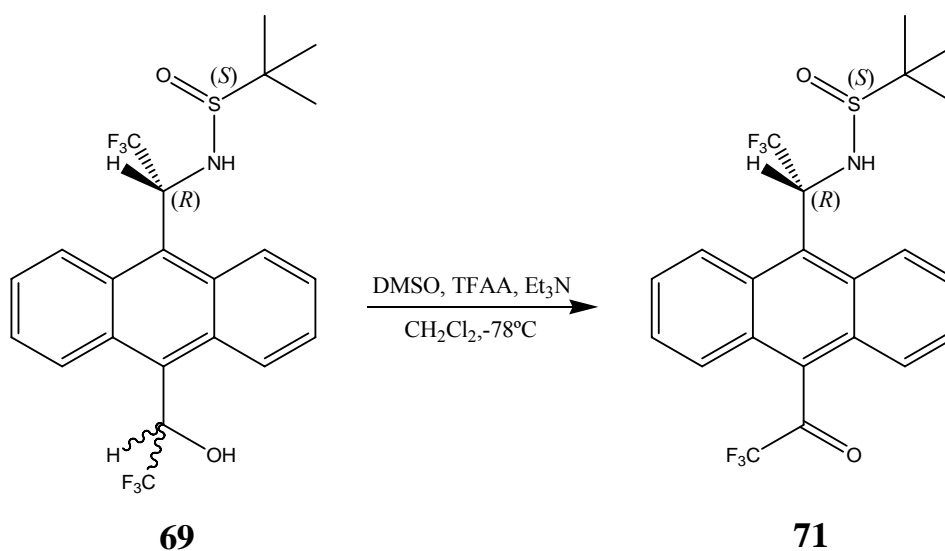


Figura 19-3 Cromatograma de la injecció a l'HPLC analític de **69** (mescla de diastereïmers).

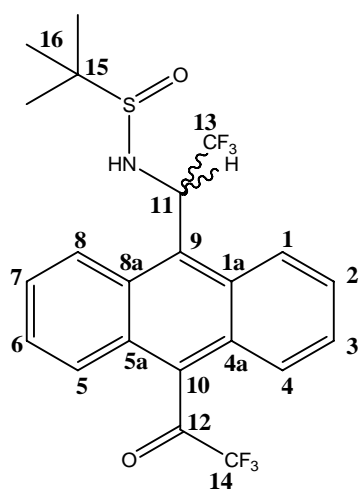
19.3 SÍNTESI DE N-[α -TRIFLUOROMETIL-9-(10-TRIFLUOROACETIL)ANTRILMETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA (**71**)



L'etapa d'oxidació es realitza amb un via suau com és l'oxidació de Swern. Les condicions de treball¹⁵² ens permeten sintetitzar el producte desitjat **71** en aproximadament un 30% de rendiment.

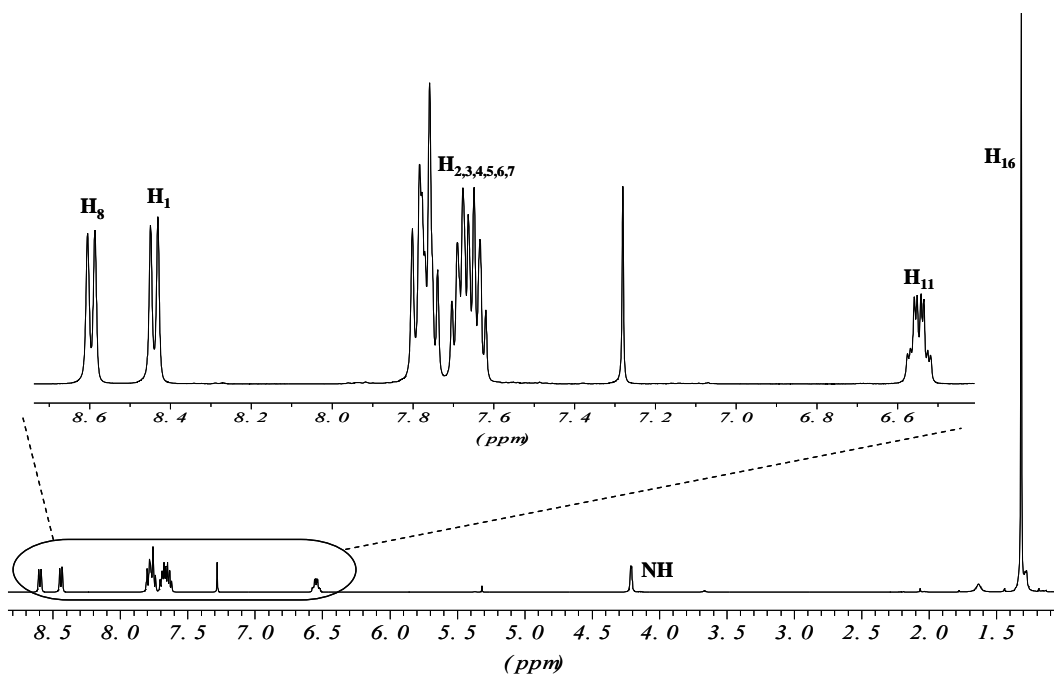
¹⁵² Pérez, M. *Síntesi i estudi de nous agents de solvatació quiral: 9-antrilpentafluorofenilmetanol i α, α' -bis(trifluorometil)-1,8-antracendialdehid*. Director de Tesi: Albert Virgili. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Química Orgànica. Desembre 2004.

19.4 ESTUDI ESTRUCTURAL DE 71



71

19.4.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN de 71



Espectre 19-1 Espectre, amb una ampliació de la zona aromàtica, de ^1H -RMN de **71** (500 MHz, 250 K, CDCl_3).

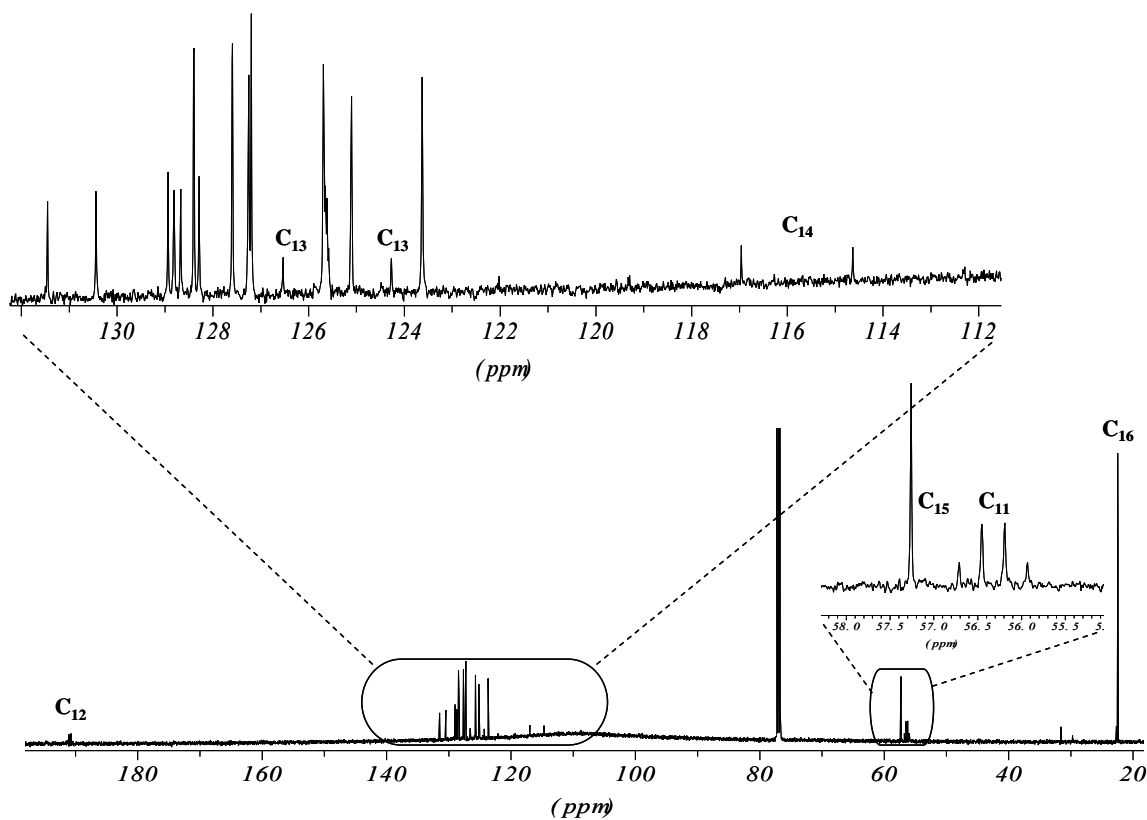
Protó	H ₈	H ₁	H _{2,3,4,5,6,7}	H ₁₁	NH	H ₁₆
δ (ppm)	8.60	8.44	7.77 i 7.66	6.55	4.21	1.31
Multiplicitat	d	d	m	dq	d	s

Taula 19-2 Desplaçaments químics assignats als protons de **71**.

J (Hz)	H ₁	H ₂	H ₇	H ₈	H ₁₁	CF ₃	NH
H ₁	-	8.9	-	-	-	-	-
H ₂	8.9	-	-	-	-	-	-
H ₇	-	-	-	9.1	-	-	-
H ₈	-	-	9.1	-	-	-	-
H ₁₁	-	-	-	-	-	8.4	3.5
CF ₃	-	-	-	-	8.4	-	-
NH	-	-	-	-	3.5	-	-

Taula 19-3 Acoblaments entre els protons del substrat 71.

19.4.2 Assignació de l'espectre de ¹³C-RMN de 71



Espectre 19-2 Espectre de ¹³C-RMN de 71 (125 MHz, CDCl₃, 298 K).

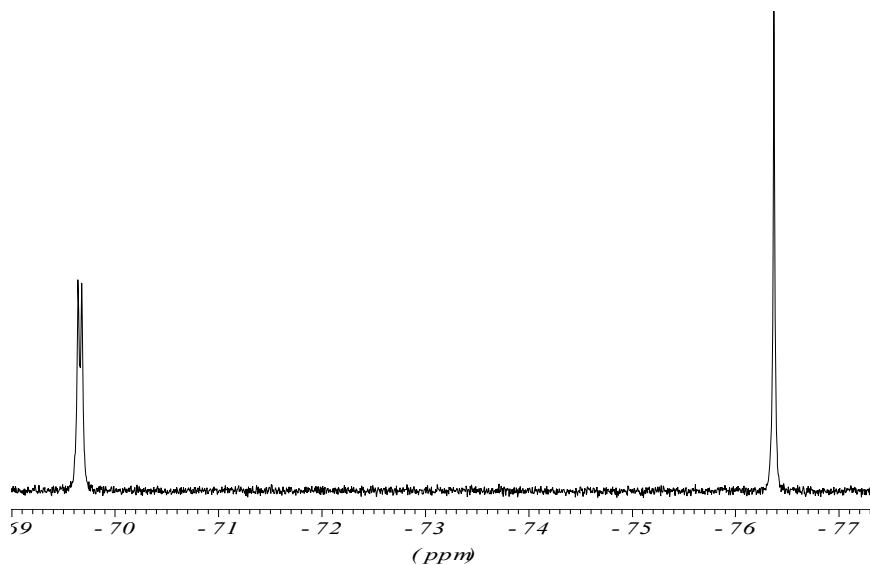
Carboni	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅	C ₁₁
δ (ppm)	190.7	125.4 (q, 1JC-F=284.1 Hz)	115.8 (q, 1JC-F=293.6 Hz)	57.3	56.3 (q, 2JC-F=32.6 Hz)

Carbonis aromàtics	C quaternaris	C terciaris
δ (ppm)	131.4	128.4
	130.4	127.6
	128.9	127.3
	128.8	127.2
	128.7	125.7
	128.3	125.1
		123.6

Taula 19-4 Desplaçaments químics assignats als carbonis de **71**.

19.4.3 Espectre de fluor de **71**

A l'espectre de fluor, podem distingir els dos grups trifluorometil clarament diferenciats.

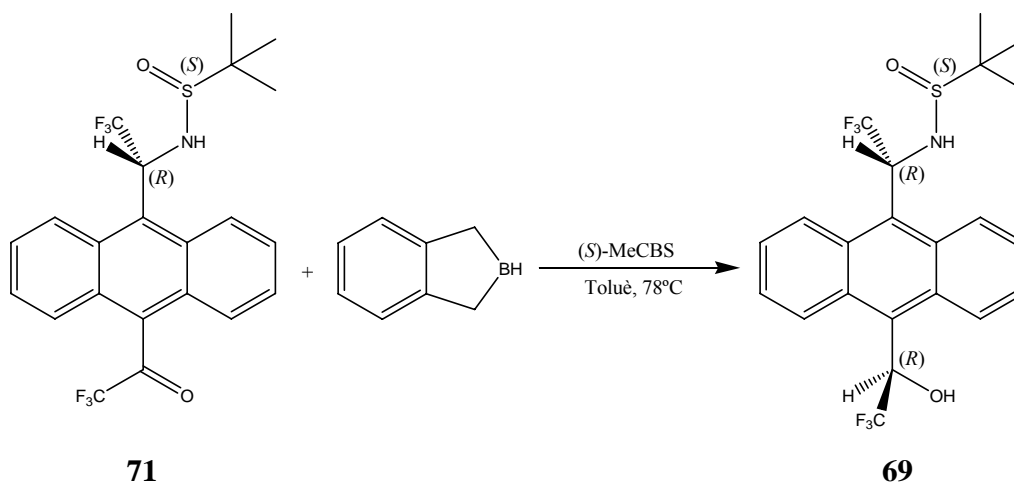


Espectre 19-3 Espectre ^{19}F -RMN de la molècula **71** (250 MHz, CDCl_3 , 298 K)

^{19}F	$(\text{CF}_3)_{14}$	$(\text{CF}_3)_{13}$
δ (ppm)	-76.37	-69.66
Multiplicitat	s	d
$^3J_{\text{F-H11}}$ (Hz)	-	8.4

Taula 19-5 Desplaçaments químics assignats als fluors de **71**.

19.5 SÍNTESI ENANTIOSELECTIVA DE *N*-[α -TRIFLUOROMETIL-9-(10-(2,2,2-TRIFLUORO)HIDROXIETIL)ANTRILMETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA (**69**)



La reducció enantioselectiva de **71** (1 eq.) es realitza, tot seguint les condicions descrites a l'apartat 11, amb catecolborà (4 eq.), en presència de Me-CBS **31** (0.6 eq) com a catalitzador quiral. L'evolució màxima de la reacció s'observa al cap de 2 hores a -78°C , amb la formació d'aproximadament un 15% de **69**. Si la reacció es deixa evolucionar durant més temps a temperatura ambient, la reacció retrocedeix. S'aconsegueix un major rendiment del producte desitjat, si la mescla es posa en el medi de reacció, dues vegades consecutives.

19.5.1 Anàlisi esteriomèrica per HPLC

El més important d'aquesta reacció, és comprovar la seva estereoselectivitat. Es determina la composició de diastereòmers mitjançant HPLC quiral, a les mateixes condicions a les que es va analitzar la mescla racèmica (apartat 19.2.1) i s'obtenen, pel cas de partir de l'enantiòmer [S(S), α (R)]-**71** i (S)-MeCBS, els següents resultats:

$$t = 19.42, \% = 8.0$$

$$t = 22.25, \% = 92.0$$

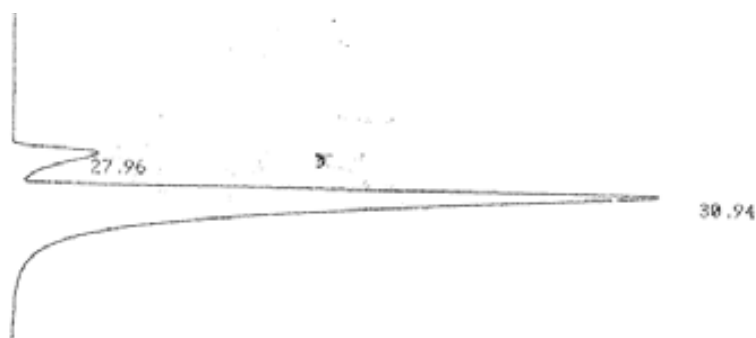
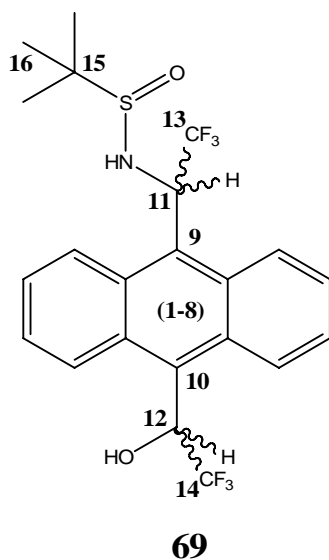


Figura 19-4 Cromatograma de la injecció a l'HPLC analític de **69**. Estereoisòmer majoritari ($t=30.94$): [S(S), α (R),1R]-**69**. Estereoisòmer minoritari ($t=27.96$): [S(S), α (R),1S]-**69**.

Podem assignar, llavors, que el segon eluït correspon, segons el que es preveu del mecanisme de la reacció, a l'estereoisòmer [S(S), α (R)]-N-[α -trifluorometil-9-(10-(1R)-(2,2,2-trifluoro)hidroxietil)antrilmetil]-2-metil-2-propansulfonamida **69**.

19.6 ESTUDI ESTRUCTURAL DE **69**



19.6.1 Consideracions estructurals prèvies

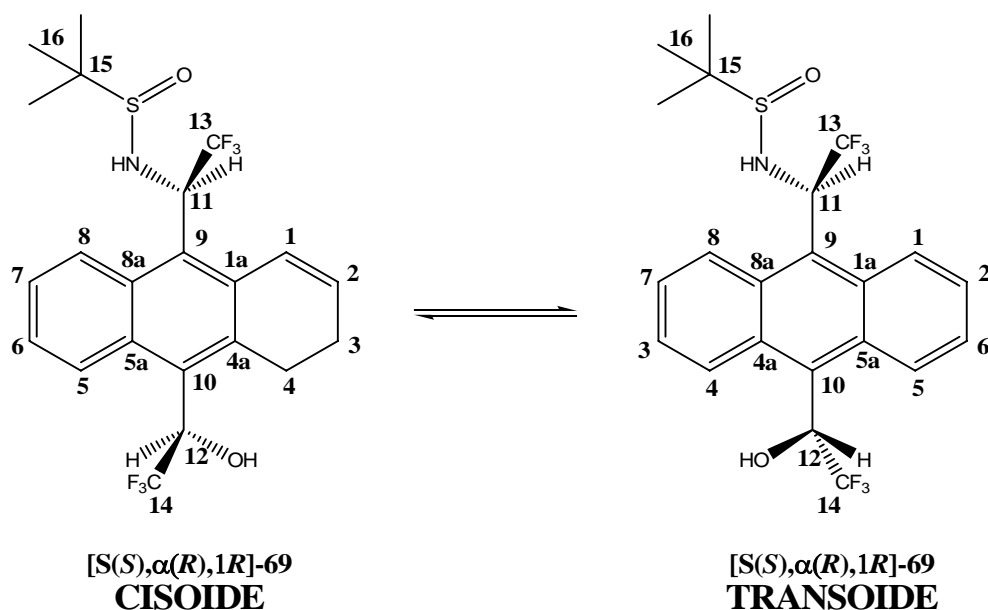


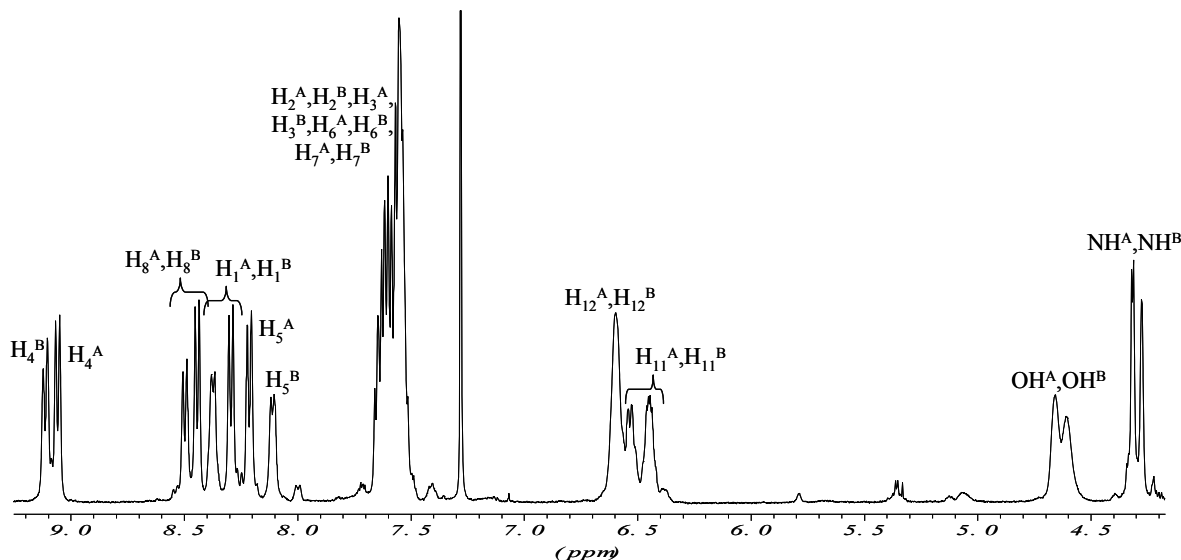
Figura 19-5 Representació dels dos conformers de l'enantiòmer [S(S),α(R),1R]-69.

Segons les característiques estructurals prèviament observades a altres molècules de la present tesi i també en treballs anteriors del nostre grup de recerca, es preveu una lenta rotació de l'enllaç C₉ (sp²)-C₁₁ (sp³), comparable a la molècula **66**, que està descrita a l'apartat 18.6. Igualment la rotació de l'enllaç C₁₀ (sp²)-C₁₂ (sp²) serà lenta com ho feia al CSA ABTE. La lenta rotació dels enllaços (respecte la velocitat de detecció de la RMN) impedirà la interconversió ràpida dels protons aromàtics, i podrem observar en els espectres de RMN tots els senyals anisocrons.

De les molècules difuncionals com són l'ABTE, la molècula **66** o el CSA **68** ABTA (descrita a l'apartat 18.8) també s'estén el fet d'existir dues conformacions majoritàries diferenciables per la RMN, observant dos tipus diferents de cada protó. Aquestes conformacions tenen diferent estabilitat, la qual es farà patent amb la població relativa observable als espectres. La disposició estructural correspon a dos rotàmers amb els grups voluminosos (CF₃) en perpendicular respecte l'anell antracènic. Tal com es mostra a la Figura 19-5 (exemple d'un estereoisòmer), es poden posar cap a un mateix costat, que correspon al que hem anomenat conformer *Cisoide*, o cap a costats oposats, corresponent al conformer *Transoide*. A diferència dels models difuncionals anteriorment estudiats, la molècula **69** és asimètrica i per tant, no hi ha cap element de simetria que interconverteixi els protons en un mateix conformer rotacional. Si s'observa a la figura, la numeració s'ordena prioritzant l'entorn dels àtoms, adjudicant les posicions 1 i 5 les pròximes als H₁₁ i H₁₂, i les posicions 4 i 8 a les pròximes als

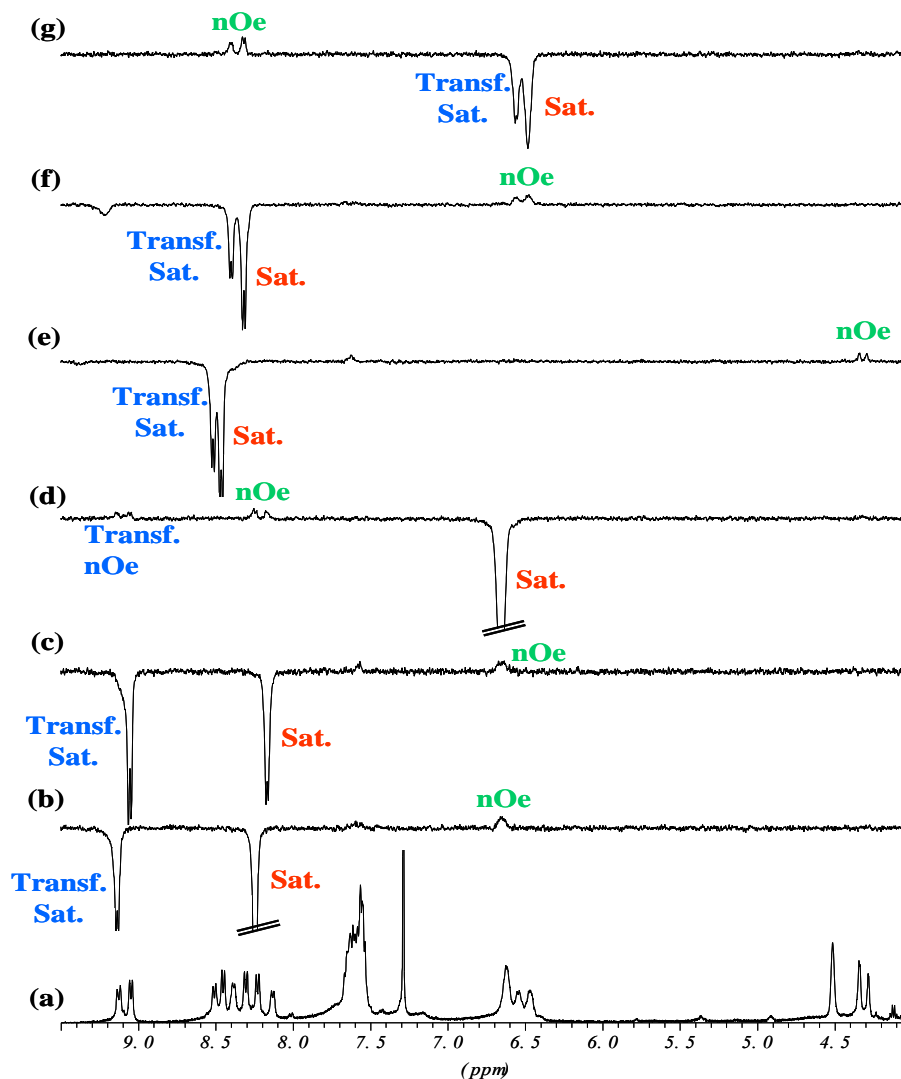
grups amina i hidroxil. Recordem, però que els protons d'un rotàmer seran diferents a l'altre, per exemple per la posició 1 existiran els H_1^{cis} i H_1^{trans} .

19.6.2 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN de **69**



Espectre 19-4 Ampliació de l'espectre de protó de **69** (500 MHz, CDCl_3 , 250 K).

Coneixent que en l'ABTE **17**, el protó aromàtic pròxim a l'hidroxil es posicionava al voltant de 9.10 ppm, podem assignar els dos doblets situats a 9.11 i 9.06 als protons dels dos rotàmers situats a la posició 4. Inicialment, no podem saber a quin confòrmer correspon cada un, per tant etiquetem els confòrmeres com A i B i adjudiquem, de forma aleatòria el senyal de 9.11 a H_4^{B} i el de 9.06 a H_4^{A} . Seguidament els experiments nOe que es mostren a l'Espectre 19-5 ens permetran seguir amb l'elucidació.



Espectre 19-5 Experiments nOe dels protons de **69** (CDCl_3 , 250 K). (a) Espectre ^1H -RMN (500 MHz), (b) saturació del senyal de 8.21 ppm, (c) saturació a 8.11 ppm, (d) saturació a 6.60 ppm, (e) saturació a 8.44 ppm, (f) saturació a 8.29 ppm i (g) saturació a 6.49 ppm.

Per assignar cada un dels 6 doblets situats al voltant de 8.3 ppm observem els experiments nOe per saturació de cada un d'ells. Si saturem els dos situats a menor desplaçament químic (experiments (b) i (c)), observem que es transfereix la saturació als ja assignats H_4^{A} i H_4^{B} degut a l'intercanvi conformacional durant la pertorbació del nucli. Ja que el canvi observat es dona de A a B i viceversa, podem assignar el doblet de 8.21 a l' H_5^{A} , que amb la rotació es transforma en l' H_4^{B} . De la mateixa manera la saturació de l' H_5^{B} , a 8.11 ppm, es transfereix a l' H_4^{A} . La interconversió d'aquests protons prové de la rotació de l'enllaç $\text{C}_{10}\text{-C}_{12}$, mentre que no s'observen intercanvis que provocarien la rotació de l'enllaç $\text{C}_9\text{-C}_{11}$, com seria, en els experiments (b) i (c), l'intercanvi entre H_5^{A} i H_5^{B} (observat amb la transferència de saturació). A l'experiment

(d), els nOe observats en els dos protons H_5^A i H_5^B en saturar el senyal de 6.60 ens indica que en aquest senyals estan continguts els H_{12}^A i H_{12}^B .

A l'experiment (e) observem com la saturació del senyal a 8.44 ppm es transfereix al doblet de 8.50 ppm, a causa de l'intercanvi conformacional per rotació de l'enllaç C_{10} - C_{12} . El nOe només s'observa als dos protons de l'amina (4.32 i 4.27 ppm), per tant els dos protons corresponen als pròxims H_8^A i H_8^B . Es pot finalitzar l'elucidació amb els experiments (f) i (g), a on s'assignen els H_1^A , H_1^B , H_{11}^A i H_{11}^B .

Protó δ (ppm)	H_4	H_8	H_1	H_5	H_{12}
Confórmer A	9.06 (d)	8.50 (d) i	8.37 (d) i	8.21 (d)	6.60
Confórmer B	9.11 (d)	8.44 (d)	8.29 (d)	8.11 (d)	(ample)

Protó δ (ppm)	H_{11}	OH	NH	H_{16}
Confórmer A	6.53 (a) i	4.66 (a) i	4.32 (a) i	1.28 (s) i
Confórmer B	6.45 (a)	4.61 (a)	4.27 (a)	1.25 (s)

Taula 19-6 Desplaçaments químics assignats als protons de **69**.

J (Hz)	H_1^A i H_1^B		H_2^A i H_2^B		H_3^A	H_3^B	H_4^A	H_4^B
H_1^A	-	-	7.35	-	-	-	-	-
H_1^B	-	-	-	9.10	-	-	-	-
H_2^A	7.35	-	-	-	-	-	-	-
H_2^B	-	9.10	-	-	-	-	-	-
H_3^A	-	-	-	-	-	-	9.10	-
H_3^B	-	-	-	-	-	-	-	9.10
H_4^A	-	-	-	-	9.10	-	-	-
H_4^B	-	-	-	-	-	9.10	-	-

J (Hz)	H ₅ ^A	H ₅ ^B	H ₆ ^A	H ₆ ^B	H ₇ ^A i H ₇ ^B		H ₈ ^A i H ₈ ^B	
H ₅ ^A	-	-	8.93	-	-	-	-	-
H ₅ ^B	-	-	-	7.35	-	-	-	-
H ₆ ^A	8.93	-	-	-	-	-	-	-
H ₆ ^B	-	7.35	-	-	-	-	-	-
H ₇ ^A	-	-	-	-	-	-	8.93	-
H ₇ ^B	-	-	-	-	-	-	-	8.75
H ₈ ^A	-	-	-	-	8.93	-	-	-
H ₈ ^B	-	-	-	-	-	8.75	-	-

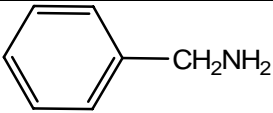
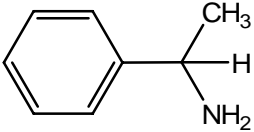
Taula 19-7 Acoblaments entre els protons del substrat **69**.

20 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DELS NOUS CSAS AMB DIFERENTS SOLUTS

20.1 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ AMB LA 2,2,2-TRIFLURO-1-(9-ANTRIL)ETILAMINA **62**

20.1.1 Introducció

El nou agent de solvatació quiral sintetitzat **62**, es va enfrontar a diferents substrats quirals, per avaluar la seva capacitat enantiodiferenciadora que es produiria amb la formació de complexos d'associació diastereomèrics del CSA enantiopur amb cada un dels enantiòmers del substrat. Els substrats es van escollir per l'interès científic en conèixer la seva puresa òptica, per la impossibilitat, en un passat, d'haver-los separat amb un altre CSA, i amb unes característiques funcionals que s'adaptin bé al model de solvatació amb agents de tipus amina (veure apartat 5.2). Encara que no es coneix el pK_b de l'amina, segons dades publicades a la bibliografia¹⁵³ es consideraria com una molècula de caràcter bàsic però debilitada pel grup trifluorometil, que és electronegatiu. Coneixent els valors que es mostren a la Taula 20-1, podem esperar que el pK_a del seu àcid conjugat tindrà un valor aproximat a 6.

Amina	pKa (àcid conjugat) (mol/l)
	9.37
	9.68
CF ₃ CH ₂ NH ₂	5.70
CH ₃ CH ₂ NH ₂	10.63

Taula 20-1 Valors tabulats d'amines.

Per tant, es pot enfrontar amb molècules més àcides com poden ser alcohols o àcids, i s'associaran gràcies a la interacció àcid-base entre els grups funcionals. En general i gràcies al caràcter dèbilment bàsic del CSA, no esperarem la formació de la sal

¹⁵³ pKa Data compiled by R. Williams

quan interaccioni amb els substrats àcids, la qual ja hem comentat anteriorment que seria un inconvenient.

En tots els experiments, es va estudiar la complexació mitjançant l'observació de l'espectre ^1H -RMN de les mescles associatives, ja que la seva integració ens dóna, directament, la proporció del substrat. Totes les mostres es van preparar amb cloroform deuterat com el dissolvent de la mescla. Inicialment es dissolia el racemat del substrat sol, a una concentració de 0.05 M, del que s'enregistrava l'espectre ^1H -RMN. Tot seguit s'afegiren quantitats progressives del CSA, enregistrant, cada vegada, l'espectre.

20.1.2 Assaig de solvatació entre l'amina R-62 i l'ibuprofen 74

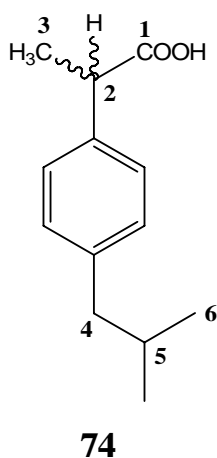
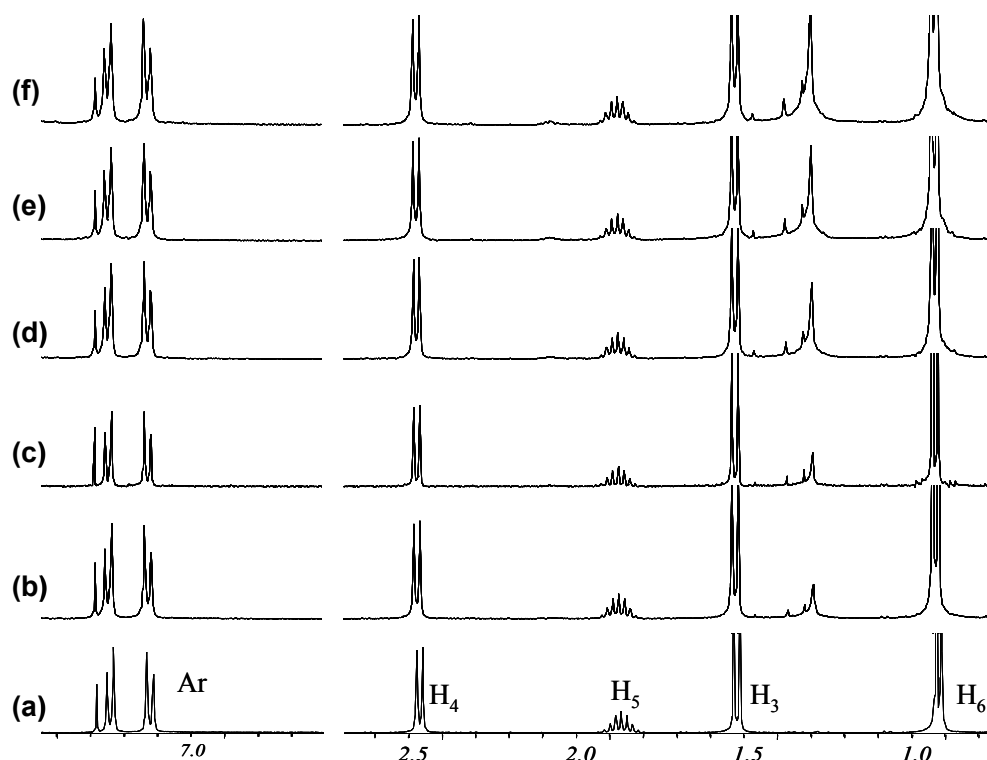


Figura 20-1 Estructura numerada de l'ibuprofen.

L'ibuprofen és un agent antiinflamatori que només és actiu en la seva forma *S*, per això és bàsic conèixer la puresa òptica. En el nostre grup de recerca s'ha intentat analitzar mitjançant la solvatació amb diversos agents de solvatació propis, però no se n'ha pogut observar un reconeixement quiral.

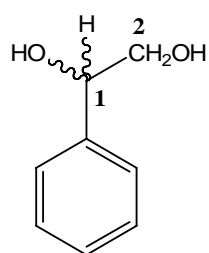
Ens plantegem fer la solvatació amb el nou CSA **62**, doncs la naturalesa àcida del substrat és, a priori, un patró adequat per complexar amb l'amina, que enfrontada amb el substrat actuaria com a base.

Dels espectres de la mescla associativa, que es mostren a l'Espectre 20-1, observem que els senyals dels protons de cada un dels enantiòmers de **74** no es separen, i tampoc observem cap variació en el desplaçament químic, el que ens indicaria l'existència d'associació.



Espectre 20-1 Ampliacions dels senyals del substrat **74** a l'espectre ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) en l'estat pur (a) i després d'afegir diferents quantitats de CSA **R-62** (b) 0.65 eq., (c) 0.95 eq., (d) 1.15 eq., (e) 1.40 eq. i (f) 1.60 eq.

20.1.3 Assaig de solvatació entre l'amina **R-62** i l'(*RS*)-1-fenil-1,2-etandiol **75**

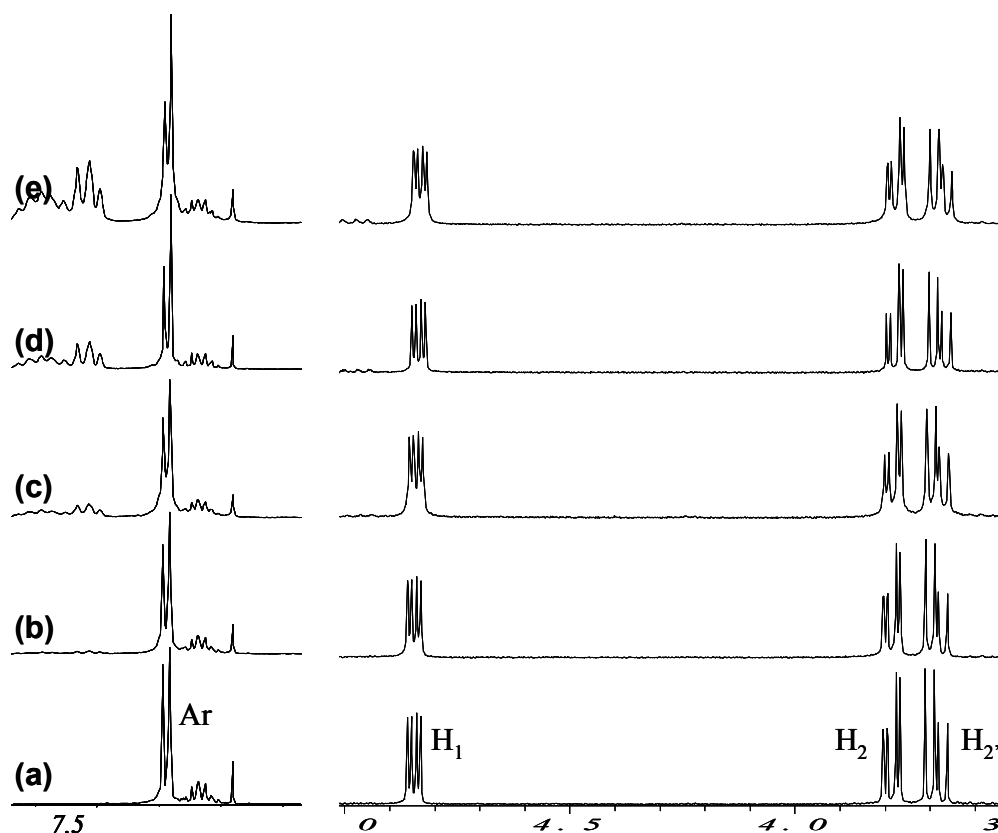


75

Figura 20-2 Estructura numerada de l'1-fenil-1,2-etandiol.

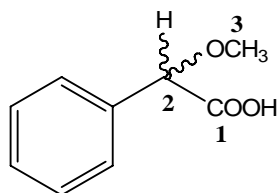
L'1-fenil-1,2-etandiol és utilitzat com a precursor quiral d'antidepressius. La seva estructura conté dos grups alcohol, que poden actuar com a àcid dèbil i produir l'associació amb **62** per una interacció àcid-base amb l'amina del CSA. L'efecte anisotròpic originat per les zones aromàtiques dels dos components, que haurien d'interaccionar per π -stacking, hauria de crear diferents entorns magnètics per cada un dels enantiòmers del substrat **75**, observant, per RMN, la separació dels senyals.

A la solució del substrat es van afegir fins a 1.5 equivalents del CSA **62**, però no es va observar ni tan sols un desplaçament de les bandes de **75**, que ens indicarien una variació de l'entorn per influències magnètiques.



Espectre 20-2 Ampliacions dels senyals del substrat **75** a l'espectre ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) en l'estat pur (a) i després d'afegir diferents quantitats de CSA *R-62* (b) 0.10 eq., (c) 0.45 eq., (d) 1.05 eq. i (e) 1.45 eq.

20.1.4 Assaig de solvatació entre l'amina *R-62* i l'àcid (*RS*)- α -metoxifenilacètic **76**

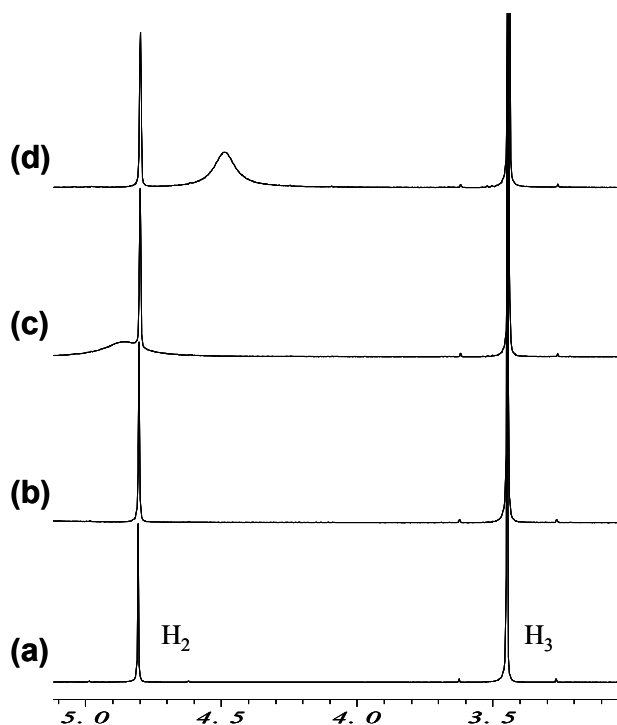


76

Figura 20-3 Estructura numerada de l'àcid α -metoxifenilacètic.

Tot seguit es va fer l'assaig amb un substrat amb caràcter més àcid, com és **76**. Es va assajar la solvatació del racemat afegint fins a 0.8 equivalents del CSA **62**,

deixant-ho en aquest punt en veure que el primer símptoma de solvatació, que seria la variació dels desplaçaments químics dels protons del substrat, no es manifestava.



Espectre 20-3 Ampliacions dels senyals del substrat **76** a l'espectre ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) en l'estat pur (a) i després d'addicionar diferents quantitats de CSA **R-62** (b) 0.20 eq., (c) 0.50 eq., i (d) 0.80 eq.

20.1.5 Assaig de solvatació entre l'amina **R-62** i l'-1-((*RS*)-1-aminoetil)naftalè **77**

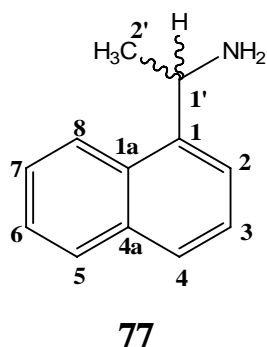
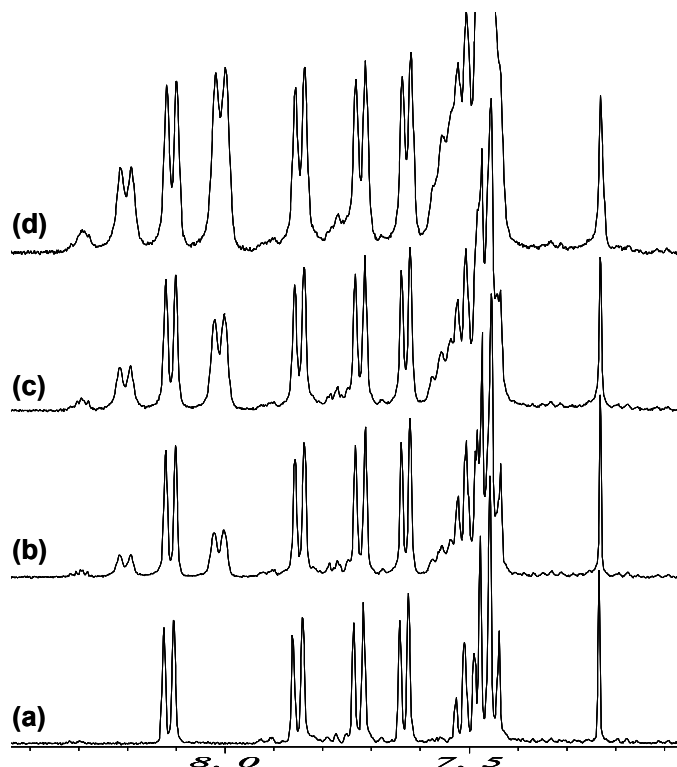


Figura 20-4 Estructura numerada de l'1-(1-aminoetil)naftalè.

Dels resultats dels anteriors experiments deduïm que la debilitat de l'amina del CSA com a base impedeix la formació d'interaccions àcid-base amb els substrats àcids assajats.

En aquest punt ens plantegem invertir la interacció àcid-base de la complexació, utilitzant un substrat més bàsic i enfrontant-lo al CSA **62**, l'amina del qual actuaria com a àcid. Tot i així l'acidesa correspondria al de l'equilibri $\text{NH}_2 \leftrightarrow \text{NH}^-$, diferent que en els experiments anteriors, per tant tampoc coneixem el valor.

La solvatació del substrat **77** es fa fins l'addició de 0.65 equivalents de CSA però s'atura perquè tampoc s'observa cap variació dels desplaçaments químics dels senyals dels protons del substrat.



Espectre 20-4 Ampliacions dels senyals del substrat **77** a l'espectre ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) en l'estat pur (a) i després d'addicionar diferents quantitats de CSA **R-62** (b) 0.20 eq., (c) 0.45 eq., i (d) 0.65 eq.

20.2 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ AMB LA 1-(9-ANTRIL)ETILAMINA **63**

20.2.1 Introducció

El nul reconeixement quiral del CSA **62** com a un complexant bàsic amb substrats àcids, l'atribuïm a l'excessiva acidesa del grup trifluorometil, que debilita l'amina com a donadora en una interacció àcid-base. Per valorar aquest factor, decidim examinar la solvatació dels mateixos substrats amb el CSA 1-(9-antril)etilamina **63**.

Tan el CSA **63** com els anàlegs fenil i naftil derivats han estat descrits a la bibliografia, pel reconeixement quiral d'àcids carboxílics mitjançant la formació de les sals.¹¹³

Els experiments es van realitzar de la mateixa forma que en els casos anteriors. Es dissolia el racemat del substrat amb CDCl_3 a una concentració de 0.05 M, del que se'n registrava l'espectre ^1H -RMN. Tot seguit s'afegiren quantitats progressives del CSA **63** enantiopur i de cada addició també es s'enregistrava l'espectre ^1H -RMN.

20.2.2 Resultats dels assaigs de solvatació amb el CSA (S)-63

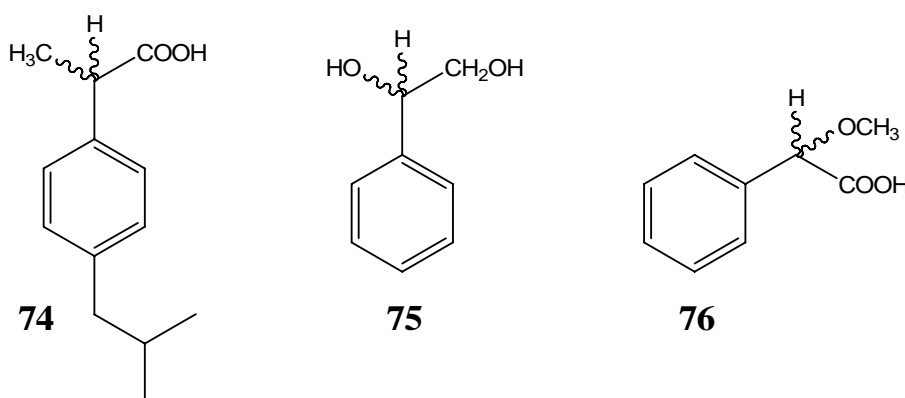


Figura 20-5 Substrats amb els que es va assajar la solvatació amb el CSA **63**.

Es van fer els assaigs de solvatació amb els substrats àcids que es mostren a la Figura 20-5 afegint, per cada un d'ells, fins a 1 equivalent de **63** (experiments a l'apartat A3.8 de l'Annex).

Malauradament, en cap d'ells vam observar ni reconeixement quiral ni tampoc la variació dels desplaçaments químics del protons.

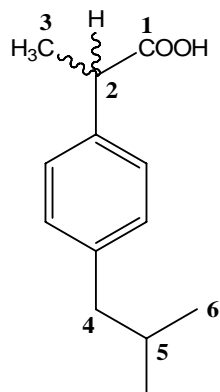
20.3 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ AMB L' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANAMINA **68** (ABTA)

Els assaigs de solvatació ja realitzats es van repetir amb el nou CSA difuncional α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina **68**, per comprovar si l'augment de funcionalitat millora els resultats d'enantioselectivitat.

Experimentalment es va procedir de la mateixa manera. Primer, es va dissoldre el substrat (en la forma racèmica) en CDCl_3 , a una concentració de 0.05 M. Després d'enregistrar el seu espectre de ^1H -RMN, es van anar afegint quantitats successives de l'ABTA **68**, anant registrant l'espectre de ^1H -RMN cada vegada.

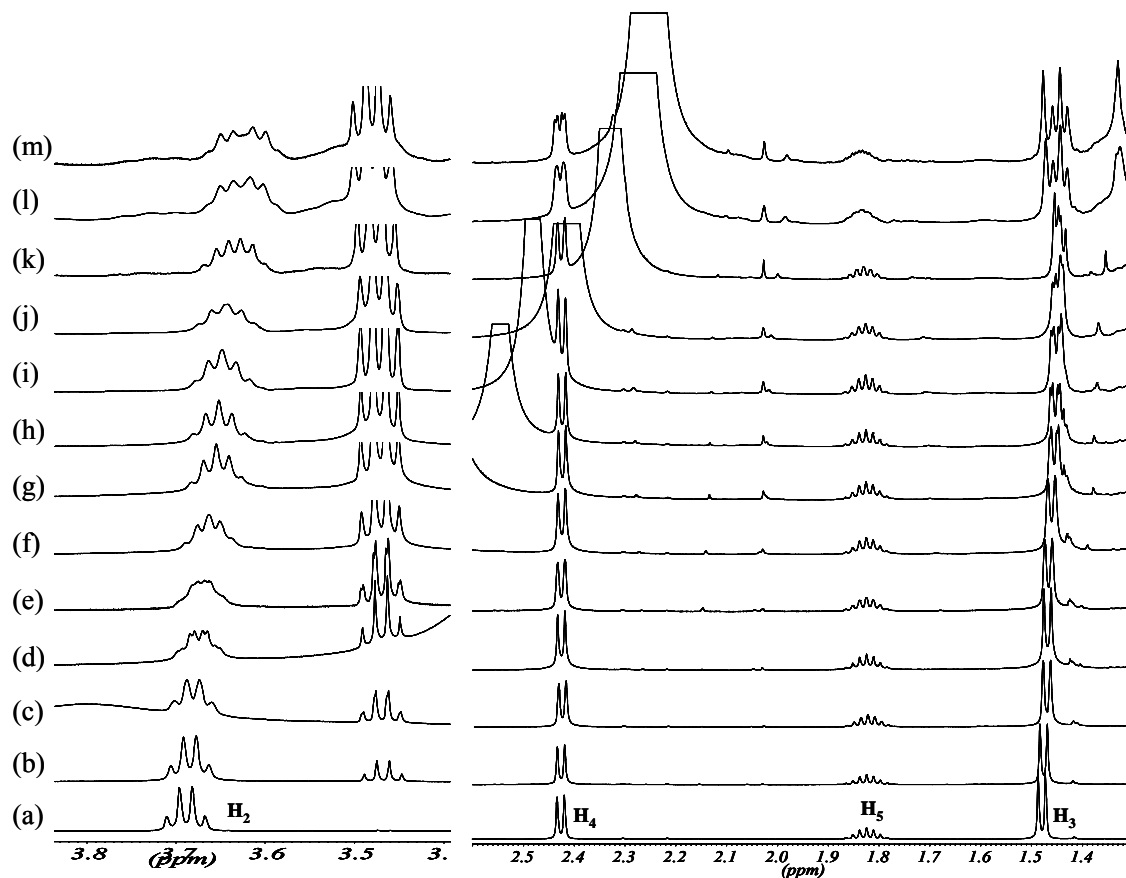
20.3.1 Assaig de solvatació entre l'amina (*R,R*)-68 i l'ibuprofen

74



74

Figura 20-6 Estructura numerada de l'ibuprofen.



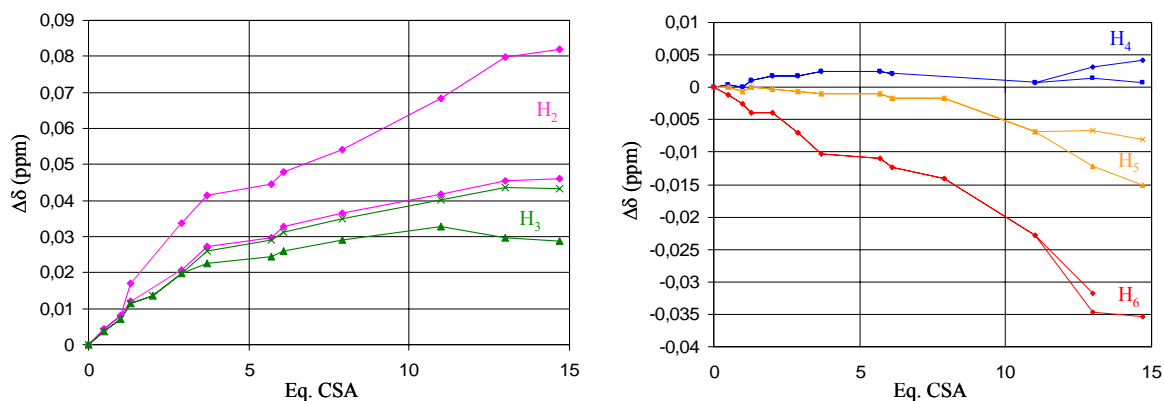
Espectre 20-5 Ampliacions dels senyals del substrat **74** a l'espectre ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 300 K) en l'estat pur (a) i després d'addicionar fins a 15 equivalents del CSA (*R,R*)-68 (m).

Per observar la solvatació del substrat **74** es van fer diverses addicions del CSA **68**, enregistrant cada vegada l'espectre ^1H -RMN (els que es mostren a l'Espectre 20-5) per observar a cada moment, si hi havia enantiodiscriminació. A les primeres addicions

ja observarem un lleu però patent moviment de les bandes del substrat, i amb 1.3 equivalents de CSA (espectre (d)) ja es va observar la separació dels quartets corresponents als H₂ dels dos enantiòmers, protó directament enllaçat al centre quiral. Donat que la solubilitat del CSA **68** en CDCl₃ ens ho permetia, vam seguir amb l'addició per intentar trobar la màxima separació, que correspondria a la saturació del medi. La separació dels H₂ va arribar a ser de fins a 0.036 ppm, quan havíem afegit 14.7 equivalents de CSA. Tot i així, tampoc corresponia a l'estat de saturació, la qual cosa es pot observar més fàcilment a la Gràfica 20-1. Després d'afegir 3.7 equivalents de **68**, també es van començar a separar els doblets dels H₃ dels dos enantiòmers, i van arribar a discriminar-se 0.015 ppm amb 14.7 equivalents de CSA (sense arribar a la saturació). Amb aquesta última addició, la separació dels H₄ i H₅ també començà a ser patent.

[68]/[74]	$\Delta\Delta\delta$ H ₂ (ppm)	$\Delta\Delta\delta$ H ₃ (ppm)
0	0	0
0,5	0	0
1	0	0
1,3	0,0049	0
2	0	0
2,9	0,013	0
3,7	0,0142	0,0035
5,7	0,0147	0,0045
6,1	0,015	0,0052
7,9	0,0178	0,006
11	0,0268	0,0073
13	0,0343	0,014
14,7	0,0357	0,0147

Taula 20-2 Enantiodiferenciació dels protons H₂ i H₃ dels dos enantiòmers del substrat **74**.



Gràfica 20-1 Representació del desplaçament químic dels protons del substrat en funció dels equivalents de CSA **68** afegits. La bifurcació de cada un correspon a la separació dels senyals dels enantiòmers de **74**.

A la Gràfica 20-1 podem veure que els protons pròxims al centre quiral, H_2 i H_3 , es desplacen cap a camps més alts mentre que els H_5 i H_6 ho fan al revés.

20.3.2 Estudi de l'estabilitat del complex format entre (*R,R*)-**68** i l'(*S*)-*ibuprofen* **74**

Si comparem els resultats de la solvatació del racemat de l'*ibuprofen* **74** amb anteriors experiments realitzats en el nostre grup de recerca,¹¹⁴ el desplaçament dels senyals dels protons del substrat són menors, l'enantiodiferenciació es produeix amb més equivalents de CSA i no s'observa saturació del sistema complexant. Tots aquests símptomes provenen d'una menor estabilitat dels complexos diastereomèrics o d'unes diferències geomètriques petites.

En aquest apartat calcularem, mitjançant el mètode equimolar (descripció teòrica a l'apartat 6.2), l'energia lliure de l'associació, amb la que podrem entendre els resultats de la solvatació. Seguint el protocol del mètode, es prepara una mescla que conté una relació molar 1 a 1 entre el CSA (*R,R*)-**68** i l'(*S*)-*ibuprofen* **74**, a una concentració de 0.75 M. Es dissolen 113.7 mg d'ABTA i 62.1 mg d'*ibuprofen* en 0.4 ml de $CDCl_3$ i d'aquesta dissolució s'enregistra l'espectre 1H -RMN. De forma repetitiva es fan 4 addicions de 0.1 ml de $CDCl_3$ i de cada dilució s'enregistra l'espectre. El procés es realitza a quatre temperatures diferents, per observar la variació de l'estabilitat termodinàmica. Dels espectres obtinguts s'anoten les variacions dels desplaçaments químics ($\Delta\delta = \delta - \delta_0$) amb la dilució, dels protons H_2 , H_3 i H_6 del substrat **74**, els quals es mostren a la Taula 20-3.

Mostra	S ₀	H ₃		H ₆		H ₂	
293 K		$\Delta\delta$	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta$	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta$	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$
1	0.75	0.0174	0.1523	0.0594	0.2814	0.0125	0.1291
2	0.6	0.0136	0.1505	0.0539	0.2997	0.0094	0.1252
3	0.5	0.0143	0.1691	0.0524	0.3237	0.0233	0.2159
4	0.43	0.0105	0.1563	0.0483	0.3352	0.0042	0.0988
5	0.33	0.0053	0.1267	0.0409	0.3521	0.0003	0.0301
270 K							
1	0.75	0.0205	0.1653	0.0653	0.2951	0.0155	0.1438
2	0.6	0.0147	0.1565	0.0577	0.3101	0.0112	0.1366
3	0.5	0.0154	0.1755	0.0560	0.3347	0.0105	0.1449
4	0.43	0.0095	0.1486	0.0500	0.3410	0.0045	0.1023
5	0.33	0.0070	0.1456	0.0448	0.3684	0.0017	0.0718
255 K							
1	0.75	0.0161	0.1465	0.0650	0.2944	0.0258	0.1855
2	0.6	0.0143	0.1544	0.0601	0.3165	0.0098	0.1278
3	0.5	0.0115	0.1517	0.0559	0.3344	0.0073	0.1208
4	0.43	0.0080	0.1364	0.0510	0.3444	0.0028	0.0806
5	0.33	0.0052	0.1255	0.0451	0.3697	0	0
240 K							
1	0.75	0.0087	0.1077	0.0647	0.2937		
2	0.6	0.0080	0.1155	0.0605	0.3175		
3	0.5	0.0052	0.1020	0.0556	0.3335		
4	0.43	0.0017	0.0629	0.0504	0.3423		
5	0.33	0	0	0.0452	0.3701		

Taula 20-3 Valors de les variacions dels desplaçaments químics de H₂, H₃ i H₆ del substrat **74** a 5 concentracions diferents (S₀) i a 4 temperatures diferents.

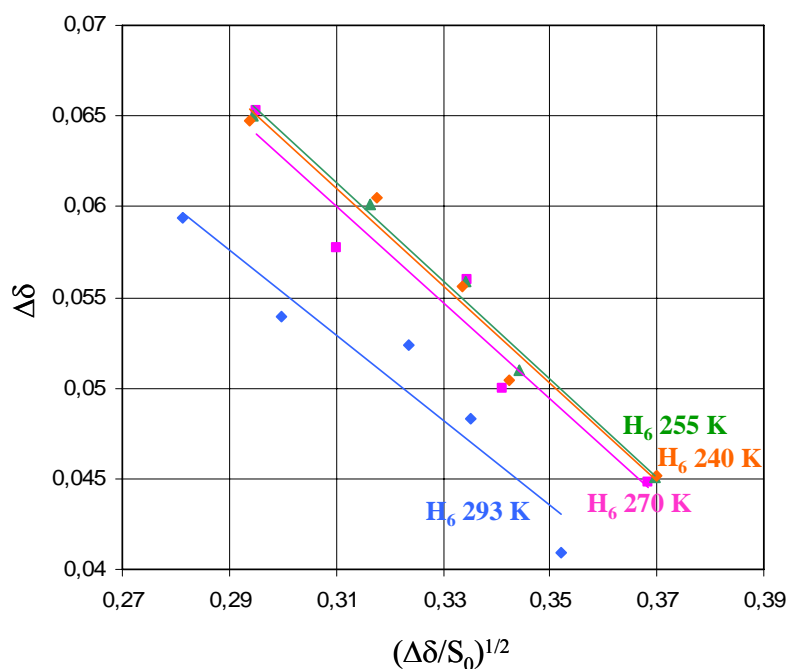
Es tracten les dades per tal d'aplicar l'equació simplificada de Bouquant i Chucho, en la que la representació de $\Delta\delta$ versus $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$, ha de correspondre a una recta, expressada per l'

Equació 12-1.

$$\Delta\delta \approx \delta_c - \sqrt{\frac{\delta_c}{K_1}} \sqrt{\frac{\Delta\delta}{S_0}}$$

Equació 20-1 Equació simplificada de Bouquant i Chuche.

De la representació gràfica dels valors englobats a la Taula 20-3, només s'obté un comportament lineal del H₆ a les 4 temperatures, els quals es mostren a la Gràfica 20-2.



Gràfica 20-2 Regressions lineals obtingudes per H₆ del substrat **74** a quatre temperatures diferents, en aplicar el mètode equimolar amb el CSA **68**.

T (K)	δ_c	$(\Delta\delta/K)^{1/2}$	K (M ⁻¹)	ΔG^0 (kJ/mol)
293	0,1258±0,0130	-0,2351±0,0407	2,28±0,79	-2,00±0,36
270	0,1420±0,0137	-0,2645±0,0414	2,03±0,64	-1,59±0,25
255	0,1452±0,0058	-0,2707±0,0176	1,98±0,26	-1,45±0,04
240	0,1445±0,0091	-0,2691±0,0275	1,99±0,41	-1,38±0,08

Taula 20-4 Dades termodinàmiques que s'extreuen de les regressions lineals obtingudes amb el H₆ del substrat **74** en aplicar el mètode equimolar amb el CSA **68**.

De les regressions lineals obtingudes per H₆ a les 4 temperatures, s'extreuen les dades termodinàmiques que es mostren a la Taula 20-4. δ_c correspon al desplaçament químic del protó H₆ en el complex hipotèticament aïllat. També es detalla el pendent de la recta $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$, de la que es pot aïllar el valor de la constant d'equilibri del complex a cada temperatura (K (M⁻¹)), que s'associa també, a una energia lliure d'associació ΔG^0 .

Amb els resultats obtinguts confirmem les previsions extremes de l'assaig de solvatació: La constant de formació del complex és baixa si la comparem amb resultats obtinguts en el nostre grup de recerca o més concretament en aquesta tesi, amb la solvatació estudiada amb l'ABTE **17** a l'apartat 12.3. La baixa concentració de complex a l'equilibri aporta una proporció baixa en els senyals mitjans, fent que els desplaçaments químics variïn molt poc amb l'addició de CSA i la separació dels senyals dels dos enantiòmers del substrat **74** se separin amb molts equivalents de CSA **68**.

20.3.3 Assaig de solvatació entre l'amina (*R,R*)-**68** i l'(*RS*)-1-fenil-1,2-etandiol **75**

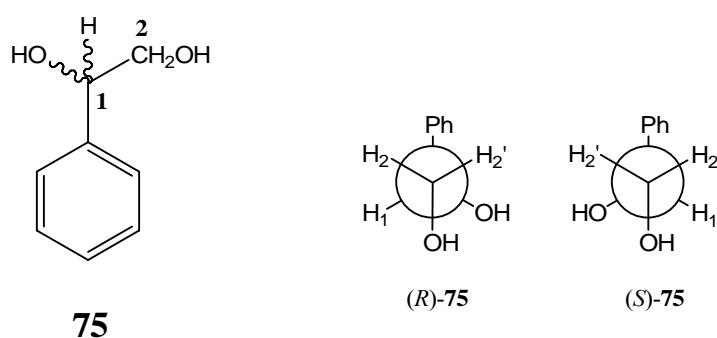
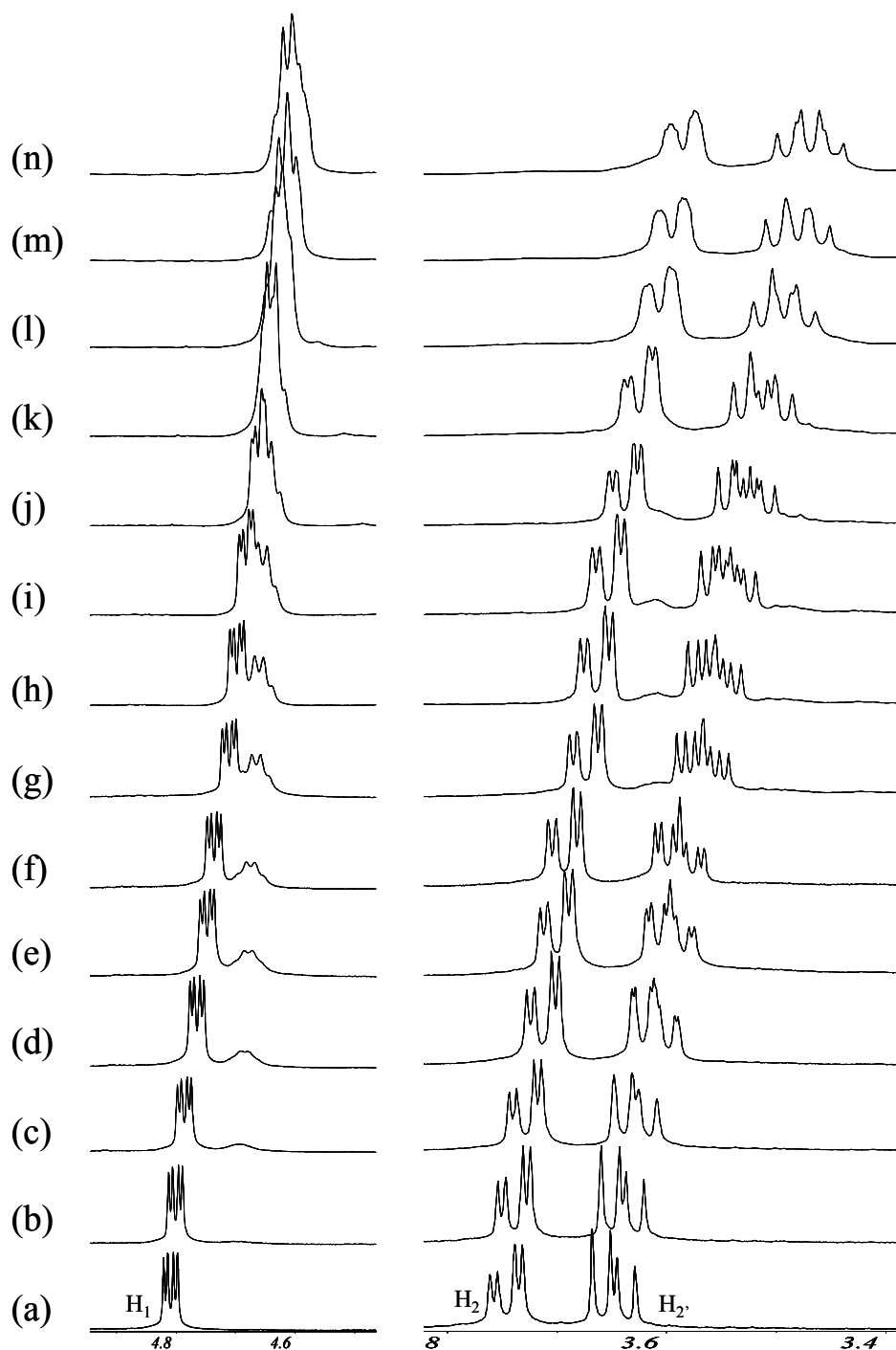


Figura 20-7 Estructura numerada de l'1-fenil-1,2-etandiol i projecció de Newman de la conformació més favorable dels dos enantiòmers



Espectre 20-6 Ampliacions dels senyals del substrat **75** a l'espectre ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 300 K) en l'estat pur (a) i després d'addicionar fins a 10 equivalents del CSA (*R,R*)-**68** (n).

A l'Espectre 20-6 s'observa que l'addició de **68** provoca l'enantiodiferenciació dels H_2 ' dels dos enantiòmers del substrat **75** quan hi ha 1.9 equivalents del CSA. La separació s'incrementa fins a 0.019 ppm amb 9.7 equivalents (espectre (n)), encara que no correspon a la saturació del medi. Tan aquest protó com H_2 i H_1 es desplacen cap a camps magnètics més alts però aquests últims no es separen.

[68]/[75]	$\Delta\Delta\delta$ H ₂ (ppm)
0	0
0,3	0
1	0
1,9	0,0028
2	0,0046
3,7	0,006
4,8	0,0081
5	0,0091
6,3	0,0108
8,1	0,0126
8,6	0,0147
9,1	0,0174
9,7	0,0189

Taula 20-5 Valors d'enantiodiferenciació dels protons H₂ dels dos enantiòmers del substrat **75**.

21 RESUM I CONCLUSIONS

PRIMERA PART

Dels diversos intents de síntesi del CSA α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol podem extreure que:

- La síntesi per substitució electròfila aromàtica a l'antracè no ens permet assolir la nostra fita.
- La síntesi per la doble trifluorometilació del 9,10-antracendialdehid **25** ens permet sintetitzar el racemat del producte desitjat **17** quantitativament.

En abordar la síntesi de l'ABTE **17** de forma estereoselectiva, s'aconsegueix que la reducció tipus CBS del 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè ens permeti obtenir l'ABTE **17** en aproximadament un 65% de rendiment i amb una proporció estereomèrica de 89:11:00. Aquesta ruta es va dur a escala més gran, per tal de sintetitzar **17** per a la seva comercialització (ACRÔS).

Amb l'ABTE **17** es fa un estudi espectroscòpic de les possibles associacions bidentades entre el confórmer *Cisoides* d'aquest CSA i els substrats 1,2-benzendimetanol **44** i 1,3-benzendimetol **45**. Amb cada un d'ells s'observa per ^1H -RMN la variació dels desplaçaments químics amb la complexació i també s'ha fet ús de la RMN per determinar l'estequiometria dels complexos i les constants de formació. Igualment, s'ha completat amb un estudi teòric per mecànica molecular. Hem trobat que:

- Tan en la solvatació de l'ABTE **17** amb el substrat **44** com amb el **45**, s'evidencia, amb diversos experiments, l'existència de la complexació bidentada.
- Amb l'associació entre l'ABTE **17** i els substrat **44**, es troba que la complexació bidentada és molt favorable perquè altres tipus d'associacions són menyspreables.
- Dels resultats de l'associació entre l'ABTE **17** i els substrat **45**, deduïm que l'associació bidentada no és exclusiva.

També hem estudiat profundament les associacions de l'ABTE **17** amb l'1-aminoindà **47** i l'1-amino-2-indanol **48**, amb els que els assaigs de solvatació que es van fer anteriorment, es va observar una separació important de les bandes dels enantiòmers.

Hem comparat, per RMN, els efectes estructurals i les dades termodinàmiques de l'associació de l'ABTE **17** amb cada un dels enantiòmers dels dos substrats. Trobem que:

- S'evidencia l'existència de l'associació bidentada amb ambdós substrats.
- L'associació de l'ABTE **17** amb el substrat **47** és més estable que amb el substrat **48** degut, segurament a un factor entròpic més petit.
- Però l'associació amb el **48** produeix una variació dels desplaçaments químics dels senyals del substrat, més important, degut, probablement a una associació bidentada més íntima.

Els estudis estructurals de l'associació de l'isòmer *meso*-ABTE amb l'1-amino-2-indanol **48** ens mostren la formació de dues associacions diferents per cada confórmer (*Cisoide* i *Transoide*) de l'ABTE **17**, bidentades en el cas del *Cisoide*. També s'observa una major influència estructural, observat amb un major desplaçament de les bandes, sobre el substrat que el que ho feia l'enantiòmer de l'ABTE. Això és gràcies a la disposició diferent dels hidroxils de l'ABTE.

SEGONA PART

Hem desenvolupat la síntesi enantioselectiva, per trifluorometilació o metilació d'una imina quirals, dels següents CSAs:

- la 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina **62**, que s'obté amb un rendiment global (tres etapes de síntesi) del 23%, aproximadament i de forma enantiopura. S'ha fet la descripció estructural dels intermedis, i la descripció estructural, Raig X del monocristall (determinació del centre estereogènic creat) i barrera de rotació de l'amina final.
- la 1-(9-antril)etilamina **73**, que s'obté de forma enantiopura però amb un baix rendiment químic.
- la α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina (ABTA) **68** que s'obté amb un rendiment global (tres etapes) d'aproximadament un 57% i de forma enantiopura. S'ha fet la descripció estructural de tots els intermedis,

s'han pogut determinar per Raig X de l'intermedi **66** els dos centres estereogènics nous i s'ha pogut comprovar l'enantiopuresa. De l'amina final també se n'ha descrit la barrera de rotació.

- l'aproximació a l' α -trifluorometil-9-[10-(2,2,2-trifluoroetanamino)]antracenmetanol (ABTEA) **78**. S'ha arribat a sintetitzar fins al derivat **69** (derivat de **78** sense hidrolitzar l'amina) després de quatre etapes, dues d'elles enantioselectives. El rendiment global és baix però la relació diastereomèrica és del 92:8.

Dels nous CSAs tipus arilalquilamines es va examinar la solvatació amb diversos substrats quirals i vam observar:

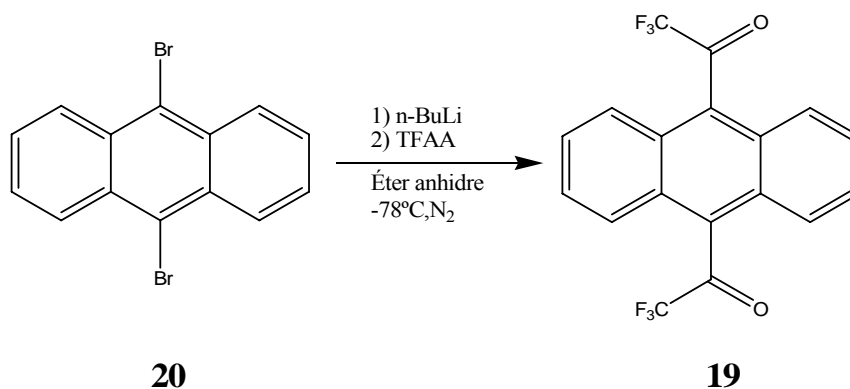
- Amb la 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina **62** es van intentar reconèixer els enantiòmers de diversos substrats però, al cap d'afegir fins 1.5 eq. de CSA no vam observar ni separació ni moviment de les bandes dels substrats.
- Amb la 1-(9-antril)etilamina **73** vam obtenir els mateixos resultats.
- De la solvatació de diversos substrats amb l' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina (ABTA) **68** es va observar la separació de les bandes dels enantiòmers després d'afegir fins a 15 eq. de CSA. L'estudi termodinàmic que també es va realitzar per RMN, ens va indicar la baixa constant d'associació d'aquests complexos.

D'aquests resultats podem extreure que la basicitat de l'amina no és gens favorable per interaccionar amb substrats àcids. En realitat l'efecte electroatracent del grup trifluorometil en α deu provocar una basicitat aproximada a la neutralitat. En posteriors treballs es determinarà la k_b , que no es coneix però, segons valors de molècules similars, s'aproximarà a 6.

22 PART EXPERIMENTAL

22.1 SÍNTESI DE 17 PER DIACILACIÓ I POSTERIOR REDUCCIÓ

22.1.1 Síntesi de 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè 19



En un baló de 50 ml afegim 1 g (2,98 mmols) de 9,10-dibromoantracè **20**, i acoblem el sistema al corrent de N_2 . A continuació addicionem 25 ml d'èter anhidre i agitem magnèticament la solució (no es dissol tot el sòlid groc). Llavors ja podem afegir lentament, 5,8 ml de n-BuLi 1,6 M (3,1 equivalents) al sistema, que es deixa reaccionar durant 20 minuts a temperatura ambient. Apareix un precipitat taronja. Quan, per cromatografia gasosa, comprovem la desaparició del substrat de partida, procedim al segon pas de la reacció.

Addicionem la mescla sobre un baló de 100 ml al que hi hem preparat, prèviament i sota N_2 , una solució de 6,3 ml d'anhidrid trifluoroacètic (15 equivalents) amb 10 ml d'èter anhidre, condicionada a -78°C . Deixem evolucionar la reacció unes 2 hores comprovant, per cromatografia gasosa, el seu acabament.

Seguidament es tracta el cru de la reacció. Es fan rentats amb NH_4Cl saturat (2×50 ml), NaOH 10% (2×50 ml) i H_2O (2×50 ml), s'asseca la fase orgànica amb Na_2SO_4 anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

Es purifica el cru per cromatografia en columna de gravetat, utilitzant gel de sílice com a fase estacionària i hexà com a eluent.

S'obté, finalment, un sòlid groc que pesa 0.325, que correspon a un 30% de rendiment.

El procés s'ha estès a escala de 100 g de dibromoderivat, amb bons resultats.

Dades físiques i espectroscòpiques de 19:

Punt de fusió: 160-161°C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3085 (st arC-H, d), 1750 (st C=O, i), 1152-1216-1279 (st C-F, i), 1215 (st C-O, i).

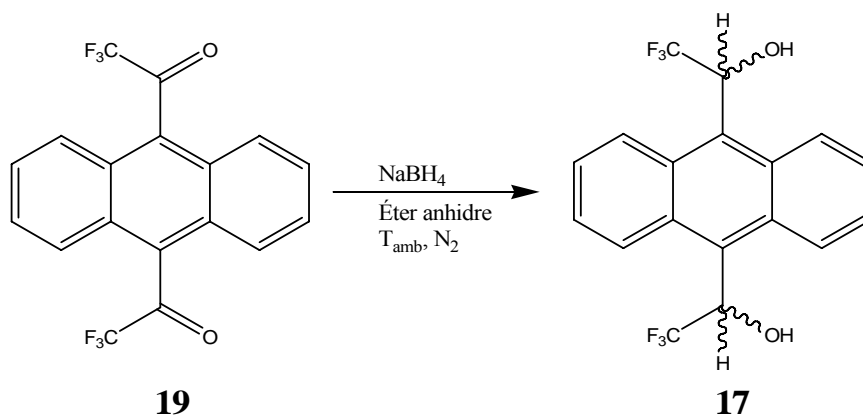
EM (IE) m/z (%): 370 (M^+ , 31), 301 ($M^+ - \text{CF}_3$, 90), 204 ($M^+ - \text{CF}_3 - \text{F}_3\text{CCO}$, 100), 176 ($\text{C}_{14}\text{H}_8^+$, 96), 88 (CF_4 , 94).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3COCD_3) \square (ppm): 7.79 (H1,2,5,8, dd, $J=6.7$ Hz, $J=3.2$ Hz, 4H), 7.72 (H2,3,6,7, dd, $J=6.7$ Hz, $J=3.2$ Hz, 4H).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) \square (ppm): 201.30 (C=O), 136.0 (C1a,4a,5a,8a), 129.4 (C2,3,6,7), 127.9 (C9,10), 124.9 (C1,4,5,8).

22.1.2 Síntesi d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol

17



En un baló de 50 ml es dissolen 300 mg (0,81 mmols) de 9,10-bis(trifluoroacetyl)antracè **13** en 20 ml d'èter anhidre. Agitem magnèticament, afegim 58,2 mg de NaBH_4 (1,9 equivalents) i tirem, lentament, gotes de MeOH fins que observem que la reacció comença (amb la formació de bombolles a causa de l' H_2 generat). Llavors, la deixem evolucionar durant 1 hora, comprovant el seu acabament per cromatografia gasosa.

Tractem el cru de la reacció rentant amb aigua. S'asseca la fase orgànica amb Na_2SO_4 anhidre i s'evapora al rotavapor. Purifiquem el producte per columna de gravetat. Utilitzem gel de sílice com a fase estacionària i una mescla d'hexà/ CH_2Cl_2 1:1 com a eluent. S'obté un sòlid groguenc que pesa 200 mg (70% de rendiment).

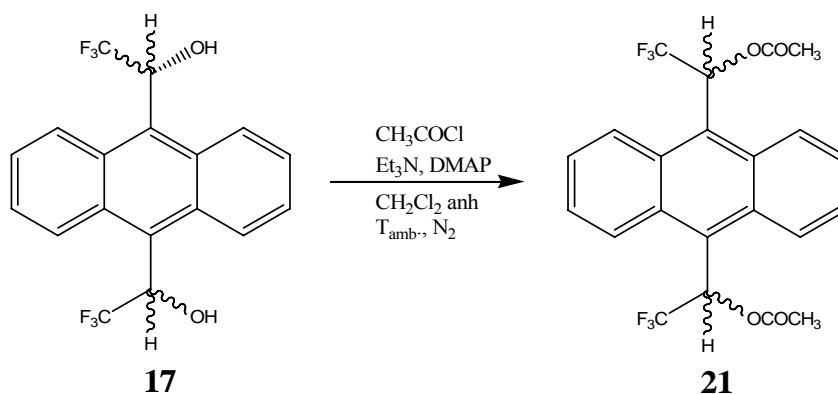
Dades físiques i espectroscòpiques de 17:

IR (KBr) cm^{-1} : 3472-3388 (st O-H, i), 2924 (st C-H, m), 1264 (st C-F, i), 1173-1124 (st C-O, i).

EM (IE) m/z (%): 374 (M^+ , 75), 305 ($M^+ - \text{CF}_3$, 80), 259 ($\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_3^+$, 83), 178 ($\text{C}_{14}\text{H}_8^+$, 100).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 250 K) δ (ppm): 9.10 (H₈, m, 2H), 8.22 (H₁, m, 2H), 7.63 (H_{2,3,6,7}, m, 4H), 6.65 (H_{11,12}, m, 2H), 3.40 (OH, m, 2H).

22.1.3 Derivatització i resolució dels estereoisòmers d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17**



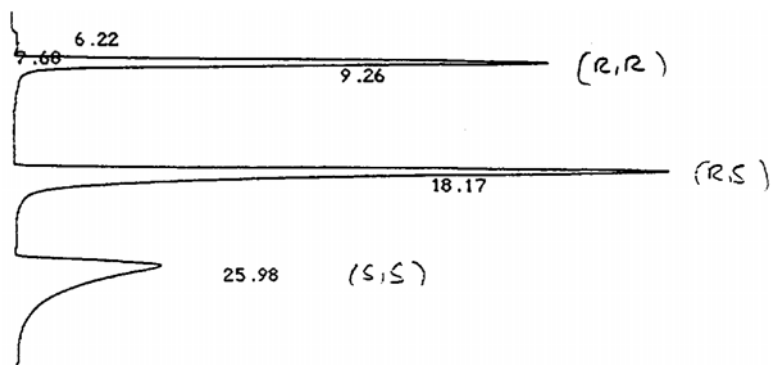
La obtenció dels estereoisòmers en la màxima puresa enantiomèrica possible, és imprescindible per la seva aplicació com a CSA.

El procés de separació, dissenyat al nostre grup de recerca, consisteix en un primer pas, en la derivatització del producte. Per efectuar aquest experiment, s'afegeixen 200 mg (0,53 mmols) de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17** i 26 mg de DMAP (0,4 equivalents) en un baló de 50 ml, es proveeix d'agitació magnètica i es condiona el sistema amb atmosfera de N₂. Es dissol amb clorur de metilè anhidre. Tot seguit s'afegeixen 1,04 ml de trietilamina (14 equivalents) i 0,38 ml de clorur d'acetil (10 equivalents) i es deixa progressar la reacció durant 2 hores, determinant la seva fi per cromatografia gasosa.

El tractament del cru de la reacció consisteix en una sèrie de rentats amb aigua (2×50 ml), HCl 1M (2×50 ml), NaHCO₃ saturat (2×50 ml) i finalment NaCl saturat (2×50 ml). Seguidament es purifica el diacetat d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **21** mitjançant una columna de gravetat. S'utilitza gel de sílice com a fase estacionària i Hexà/CH₂Cl₂ 50:50 com a eluent. El rendiment final és, aproximadament d'un 90% (245 mg).

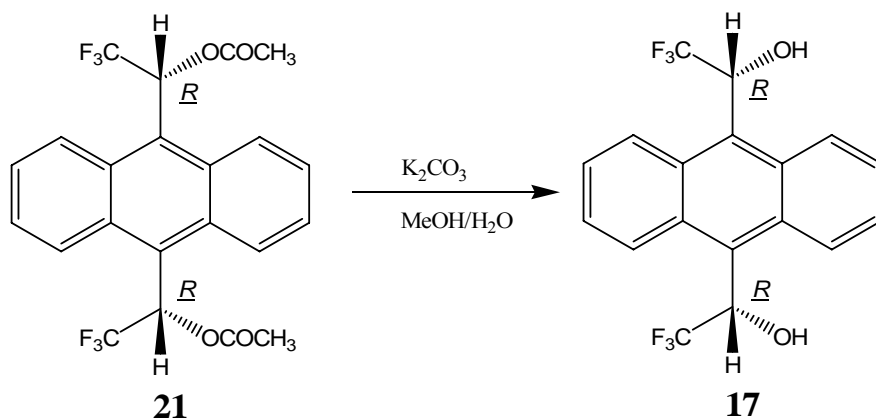
La separació dels isòmers del diacetat **21** es realitza mitjançant cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) en fase estacionària quiral. S'utilitza una columna quiral Welch-02 i les condicions optimitzades pel nostre grup de recerca són les que es mostren a la Taula 12-1.

Separació HPLC ($\lambda=254\text{nm}$)	Fase mòbil (hexà/ 2-propanol)	Flux (ml/min)	Conc. Màx. (mg/ml)
Analítica	98:2	3	15
Preparativa	90:10	12	70



Taula 22-1 Condicions de l'HPLC per la injecció i separació de la mescla racèmica de **21** i, a sota, el cromatograma que s-obté.

La injecció a la columna preparativa permet obtenir l'enantiòmer (*R,R*) amb una puresa del 100% (15 mg).



Finalment, s'obté el producte desitjat **17** enantiopur, després de la hidròlisi del derivat **21**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 21:

Punt de fusió: 160-162°C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3022 (st C-H, d), 1764 (st C=O, i), 1271 (st C-F, m), 1215-1124 (st C-O, i).

EM (IE) m/z (%): 458 (M^+ , 4), 259 ($\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3^+$, 16), 178 ($\text{C}_{14}\text{H}_8^+$, 5), 43 ($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$, 100).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.78 (H_8 , s ample, 2H), 8.42 (H_1 , s ample, 2H), 7.88 ($\text{H}_{11,12}$, s ample, 2H), 7.60 ($\text{H}_{2,3,6,7}$, m, 4H), 2.18 (CH_3 , s, 6H).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.1 (C=O), 149.1 ($\text{C}_{1,5}$), 125.9, 122.3 (senyals amples), 69.3 (C_9 , q, $J=33.6$ Hz), 20.9 (CH_3).

Dades físiques i espectroscòpiques de (RR,SS)-17:

Punt de fusió: 172-173°C.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OCD_3 , 220 K) δ (ppm): *Cisoide*: 9.23 ($\text{H}_{8,4}$, s, 2H), 8.57 ($\text{H}_{1,5}$, d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.59 ($\text{H}_{2,3,6,7}$, m, 4H), 7.23 (OH, d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.04 ($\text{H}_{11,12}$, q, $J=7.6$ Hz, 2H). *Transoide*: 9.25 ($\text{H}_{8,4}$, s, 2H), 8.65 ($\text{H}_{1,5}$, dd, $J=7.0$ Hz, $J=2.9$ Hz, 2H), 7.66 ($\text{H}_{2,3,6,7}$, m, 4H), 7.18 (OH, d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.04 ($\text{H}_{11,12}$, q, $J=7.6$ Hz, 2H).

^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OCD_3 , 210 K) δ (ppm): *Cisoide*: 131.5 (C_{1a}), 131.2 (C_{8a}), 129.6 ($\text{C}_{8,4,9,10}$), 128.3 (CF_3), 127.2 ($\text{C}_{3,7}$), 125.2 ($\text{C}_{2,6}$), 124.1 ($\text{C}_{1,5}$), 69.5 ($\text{C}_{11,12}$, q, $J=32.1$ Hz). *Transoide*: 131.8 (C_{1a}), 130.8 (C_{8a}), 129.6 ($\text{C}_{9,10}$), 128.8 ($\text{C}_{4,8}$), 128.3 (CF_3), 126.9 ($\text{C}_{2,6}$), 125.4 ($\text{C}_{3,7}$), 124.8 (C_1), 69.5 ($\text{C}_{11,12}$, q, $J=32.1$ Hz).

Poder rotatori: (R,R)- (-)-10: $[\alpha]^{20} = -72^\circ$ ($c=2,00$, Etanol).

(S,S)- (+)-10: $[\alpha]^{20} = 72^\circ$ ($c=2,00$, Etanol).

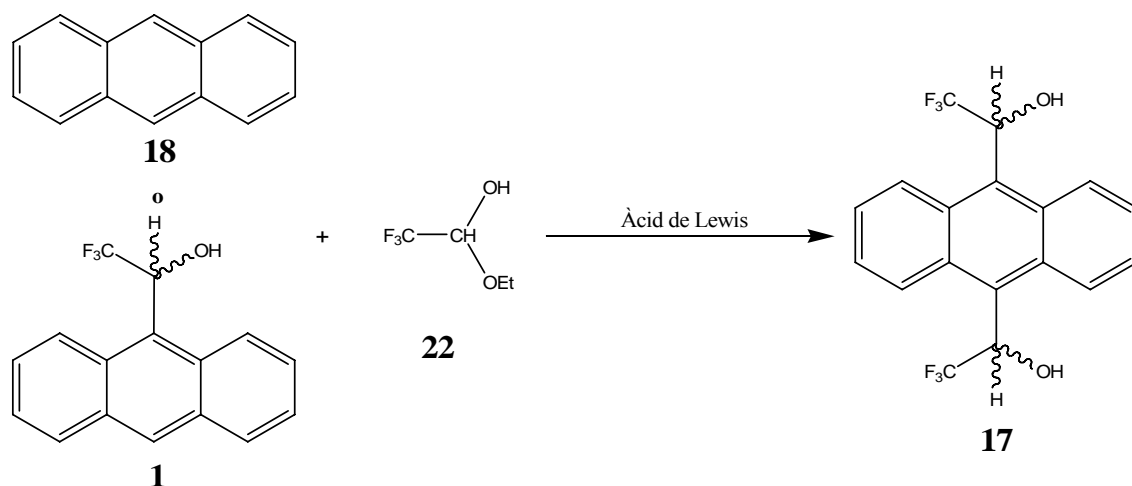
Dades físiques i espectroscòpiques de (RS,SR)-17:

Punt de fusió: 171-172°C.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OCD_3 , 240 K) δ (ppm): *Cisoide*: 9.27 ($\text{H}_{8,5}$, d, $J=9.1$ Hz, 2H), 8.62 ($\text{H}_{1,4}$, s, 2H), 7.62 ($\text{H}_{2,3,6,7}$, m, 4H), 6.95 (OH, d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.06 ($\text{H}_{11,12}$, q, $J=7.6$ Hz, 2H). *Transoide*: 9.20 ($\text{H}_{8,5}$, s ample, 2H), 8.60 ($\text{H}_{1,4}$, s ample, 2H), 7.58 ($\text{H}_{2,3,6,7}$, m, 4H), 6.95 (OH, d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.06 ($\text{H}_{11,12}$, q, $J=7.6$ Hz, 2H).

^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OCD_3 , 240 K) δ (ppm): *Cisoide*: 131.5 (C_{1a}), 131.0 (C_{8a}), 129.6 ($\text{C}_{8,5}$), 129.2 ($\text{C}_{9,10}$), 127.2 ($\text{C}_{6,7}$), 126.8 (CF_3 , q, $J=284.8$ Hz), 125.1 ($\text{C}_{2,3}$), 123.9 ($\text{C}_{1,4}$), 69.0 ($\text{C}_{11,12}$, q, $J=31.8$ Hz). *Transoide*: 131.8 (C_{1a}), 130.7 (C_{8a}), 129.2 ($\text{C}_{9,10}$), 128.9 ($\text{C}_{8,5}$), 126.9 (CF_3), 126.9 ($\text{C}_{2,3}$), 125.3 ($\text{C}_{6,7}$), 124.7 ($\text{C}_{1,4}$), 69.1 ($\text{C}_{11,12}$, q, $J=32.2$ Hz).

22.2 SÍNTESI DE 17 PER SUBSTITUCIÓ ELECTRÒFILA AROMÀTICA



Entrada	Substrat	Reactiu 22	Àcid Lewis	CH ₂ Cl ₂	T	t	Producte
1	150mg 18 (0,84mmols)	0,1ml (1eq.)	AlCl ₃ 110mg (1eq.)	10ml	Amb.	20h	1 (5%)
2	50mg 18 (0,28 eq.)	0,16ml (5eq.)	AlCl ₃ 450mg (12eq.)	10ml	Amb.	3 dies	1 (70%) 23 (30%)
3	50mg 18 (0,28 eq.)	0,13ml (4eq.)	Et ₂ AlCl ₂ 1,2ml sol. 1M (4eq.)	10ml	40°C	6h	No evoluciona
4	50mg 18 (0,28 mg)	0,13ml (4eq.)	BF ₃ ·Me ₂ S 0,17ml (5,7eq.)	8ml	-78°C	3 dies	18 (90%) 1 (10%)
5	50mg 18 (0,28 eq.)	0,13ml (4eq.)	BF ₃ ·Et ₂ O 0,9ml (24eq.)	10ml	40°C	3 dies	24 (100%)
6	5 mg 18 (0,28mg)	0,13ml (4eq.)	BF ₃ ·Et ₂ O 1ml (28eq.)	10ml	Amb.	9h	1 (80%)
7	1,5g 18 (8,4mmols)	3ml (3eq.)	BF ₃ ·Et ₂ O 25ml (23,5eq.)	75ml	Amb.	3,5h	1 (80%)
8	50mg 1 (0,18 eq.)	0,084ml (4eq.)	BF ₃ ·Et ₂ O 0,11ml (5eq.)	10ml	Amb.	1 dia	No evoluciona
9	50mg 1 (0,18 eq.)	0,084ml (4eq.)	TiCl ₄ 0,1ml (5,8eq.)	10ml	Amb.	10h	23 (100%)

Taula 22-2 Condicions de la reacció de substitució de l'antracè 18 o de l'alcohol de Pirkle 1 amb l'hemiacetal 22.

Les reaccions de substitució electròfila aromàtica sobre l'antracè **18** o sobre l'alcohol de Pirkle **1** que estan especificades a la Taula 22-2, es van realitzar amb un procediment generalitzat que es descriu a continuació.

En un baló de volum adequat s'addiciona la quantitat de substrat inicial (**18** o **1**), corresponent al de cada una de les reaccions. En aquelles en què l'àcid de Lewis és un sòlid, s'addiciona en aquest punt. Es proveeix el sistema d'agitació magnètica, es tapa amb un sèptum i es connecta, per una de les boques, al corrent de N₂, i per una altra boca s'acobla una trampa de gasos. Tot agitant, dissolem amb CH₂Cl₂ anhidre, i en els casos pertinents la dissolució es porta a la temperatura de reacció. En el medi ja es pot afegir, l'àcid de Lewis en les reaccions en què aquest producte és líquid, i seguidament l'hemiacetal etílic del trifluoroacetaldehid **22** (líquid).

Transcorregut el temps corresponent a cada reacció assajada, aquelles en les que s'obtenen productes no desitjats (determinats per diferents mètodes d'anàlisi) es menyspreen. Les reaccions en les que s'obté el producte **1** es tracten abocant-les sobre una mescla de gel (25 g) i HCl concentrat (5 ml). Després es fan diversos rentants amb H₂O, s'asseca la fase orgànica amb Na₂SO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

La purificació del producte **1** es realitza mitjançant cromatografia en columna de gravetat amb gel de sílice com a fase estacionària i amb una mescla d' hexà/CH₂Cl₂ 60:40.

Dades físiques i espectroscòpiques dels productes obtinguts:

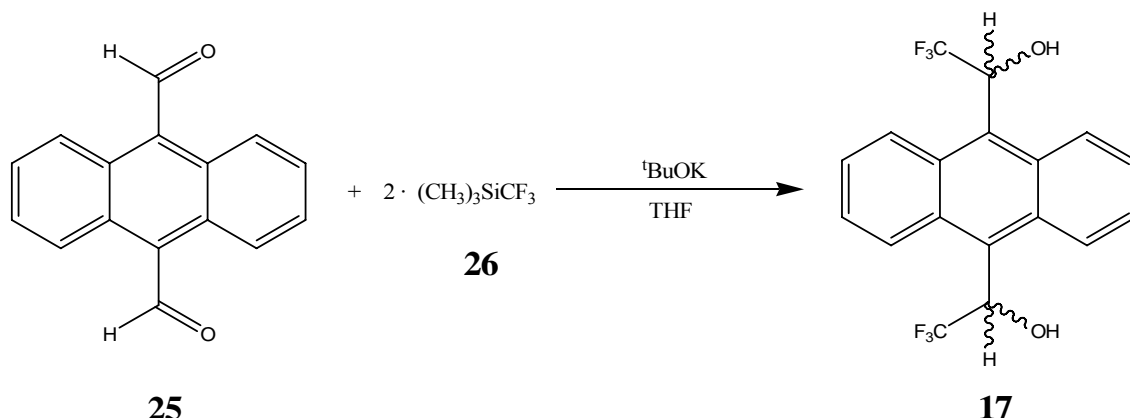
1-(9-antril)-1-cloro-2,2,2-trifluoroetà **23**

EM (IE) m/z (%): 294 (M⁺, 35), 259 (M⁺-Cl⁻, 100), 189 (C₁₅H₉⁺, 28).

1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetà **24**

EM (IE) m/z (%): 260 (M⁺, 56), 191 (M⁺-CF₃⁻, 100), 189 (C₁₅H₉⁺, 28).

22.3 SÍNTESI DE L'ABTE 17 PER TRIFLUOROMETILACIÓ DEL 9,10-ANTRACENDIALDEHID



En un baló de 500 ml de capacitat s'addicionen 5 g de 9,10-antracendialdehid **25**. El sistema es disposa d'agitació magnètica, es protegeix amb atmosfera de N₂ i seguidament es dissol el solut amb 350 ml de THF anhidre. Després d'addicionar, amb una xeringa, 10 ml (3 eq.) del reactiu TMSCF₃, es refreda la mescla a 0°C amb un bany de gel.

Es prepara un segon baló en el que s'hi afegeix 1 g (0.4 eq.) de ^tBuOK i es dissol amb 40 ml de THF anhidre. Quan el primer baló assoleix la temperatura desitjada, s'hi aboca el segon baló i seguidament traiem el bany de gel, deixant evolucionar la reacció a temperatura ambient.

El control de la reacció es realitza amb cromatografia gasosa. Al cap de 17 h. de reacció ja s'ha finalitzat. Llavors, sobre el reactor, s'addicionen 100 ml de HCl 1 M, s'acobla un refrigerant de reflux al baló de reacció, i s'escalfa a temperatura de reflux. Es controla la hidròlisi per cromatografia gasosa, i al cap d'1 hora s'ha completat. Seguidament es retira la fase aquosa i la fase orgànica es renta amb diverses fraccions d'H₂O, es separa, s'asseca amb Na₂SO₄, es filtra i s'evapora el dissolvent amb el rotavapor.

El producte obtingut **17** es purifica per cromatografia en columna de gravetat, en la que s'utilitza gel de sílice com a fase estacionària i hexà/CH₂Cl₂ 50:50 com a eluent.

S'obté α,α'-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17** en un 70% (5.6 g).

Dades físiques i espectroscòpiques dels productes obtinguts:

10-(2,2,2-trifluoro-1-trimetilsililoxietil)antracèn-9-carbaldehid

EM (IE) m/z (%). 376 (M⁺, 32), 307 (M⁺-CF₃, 72), 73 (Si(CH₃)₃⁺, 100).

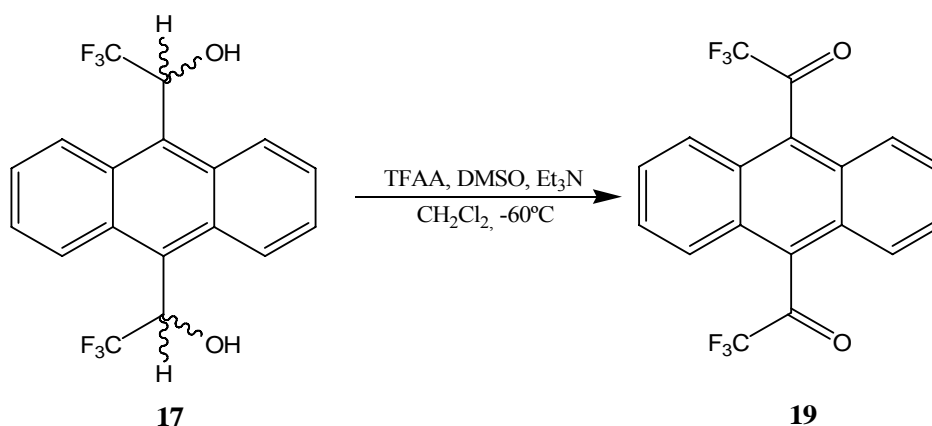
9,10-bis-(2,2,2-trifluoro-1-trimetilsilanoxietil)antracè

EM (IE) m/z (%): 449 (M^+ , 35), 73 ($(\text{Si}(\text{CH}_3)_3^+$, 100).

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.12 (H_{18} , m, 2H), 8.21 (H_5 , m, 2H), 7.55 ($\text{H}_{2,3,6,7}$, m, 4H), 6.58 ($\text{H}_{11,12}$, m, 2H), -0.08, -0.4 (SiMe_3 , s, 18H).

22.4 SÍNTESI DE 17 PER REDUCCIÓ ASSIMÈTRICA

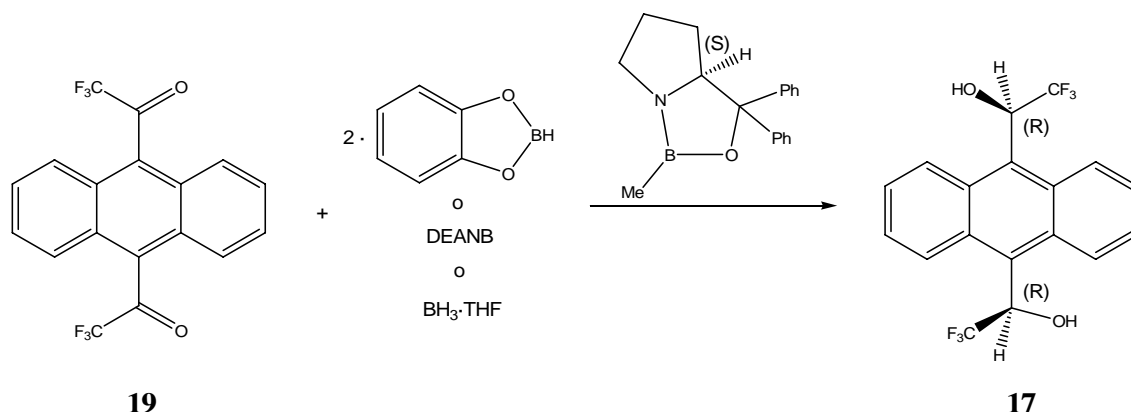
22.4.1 Oxidació de l' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 17



En un baló de dues boques proveït d'atmosfera inert i agitació magnètica, es prepara una solució de DMSO (0.57 ml, 10 eq.) en CH_2Cl_2 anhidre (12 ml) i es refreda a -60°C . A continuació s'addiciona l'anhidrid trifluoroacètic (1.14 ml, 10 eq.) mantenint la temperatura a -60°C i després es deixa agitar durant 15 minuts. Seguidament s'addiciona gota a gota, mitjançant un embut d'addició, una solució de l'alcohol **17** (300 mg, 0.8 mmols, 1 eq.) amb DMSO (4 ml) i CH_2Cl_2 anhidre (4 ml), procurant que la temperatura no superi els -60°C . Acabada l'addició, la mescla es manté en agitació a baixa temperatura durant 2 hores. Passat aquest temps s'afegeix trietilamina (2.6 ml, 18.4 mmols) i es deixa en agitació i a temperatura baixa durant 90 minuts. Finalment es deixa temperar la solució, s'addiciona CH_2Cl_2 i la fase orgànica es renta amb 3 fraccions (de 10 ml) de HCl 1 M i amb 3 fraccions (de 10 ml) de NaCl saturat. S'asseca la fase orgànica amb Na_2SO_4 anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent amb el rotavapor. Es purifica el producte **19** mitjançant cromatografia en columna de gravetat. S'utilitza gel de sílice com a fase estacionària i hexà com a fase mòbil. S'obté el producte en un 80% de rendiment.

22.4.2 Reducció asimètrica del 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè

19



Entrada	Dicetona	Reductor	Oxazaborolidina 31	T	Rendiment
1	150mg (0,4mmols) 5mg/ml (toluè)	Catecolborà 4eq.	0,2eq.	-78°C	42 (50%)
2	150mg (0,4mmols) 5mg/ml (toluè)	Catecolborà 4eq.	0,2eq.	-78°C	42 (50%)
3	150mg (0,4mmols) 5mg/ml (toluè)	Catecolborà 4eq.	0,2eq.	-20°C	42 (30%)
4	150mg (0,4mmols) 5mg/ml (toluè)	Catecolborà 4eq.	0,4eq.	-78°C	42 (80%)
5	50mg (0,15mmols) 2,5mg/ml (toluè)	Catecolborà 4eq.	1eq.	-78°C	42 (70%)
9	50mg (0,15mmols) 5mg/ml (THF)	BH ₃ ·THF 2eq.	0,4eq.	T. amb	17 (55%) 42 (45%)
10	700mg (1,9mmols) 9mg/ml (toluè)	Catecolborà 4eq.	0,6eq.	-78°C	17 (80%) 42 (20%)
11	700mg (1,9mmols) 9mg/ml (toluè)	Catecolborà 4eq.	0,6eq.	-78°C	17 (60%) 42 (40%)

Taula 22-3 Descripció de les condicions de les reaccions assajades, i els rendiments.

Aquest procediment engloba una sèrie de reaccions (descrites a la Taula 22-3) que es duen a terme de la mateixa manera.

En un baló de capacitat adequada s'addiciona el substrat inicial **19** (sòlid), es tapa el recipient amb un tap de goma, es connecta al corrent de N₂ i s'habilita d'agitació

magnètica. S'addiciona, al sistema, el volum corresponent de dissolvent anhidre i, quan s'ha dissolt el sòlid, s'agrega el catalitzador **31** amb una xeringa. Refredem el baló a -78°C , mitjançant un bany de neu carbònica-acetona, i quan la solució ja està ben ambientada a aquesta temperatura, s'addiciona, gota a gota, el reductor (catecolborà, $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ o DEANB). Un cop finalitzada l'addició es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient, tot controlant-la per cromatografia de gasos.

El tractament de la reacció, un cop ja s'ha finalitzat, consisteix en fer rentats amb volums adequats de: 1 fracció d' H_2O , 5 fraccions de NaOH 10% (fins que aquesta fase ja no es torna marró), 2 fraccions de HCl 1 M i 2 fraccions d' H_2O . Seguidament es recull la fase orgànica, s'asseca amb Na_2SO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent amb el rotavapor.

La purificació dels productes **42** i **17** es duu a terme mitjançant cromatografia en columna de gravetat. S'utilitza gel de sílice com a fase estacionària i s'elueix amb hexà/ CH_2Cl_2 70:30 pel primer i 50:50 pel segon. Amb aquestes últimes condicions també es poden separar mescles dels dos productes.

Dades físiques i espectroscòpiques de (R)-(-)-42:

Punt de fusió: $186\text{-}188^{\circ}\text{C}$.

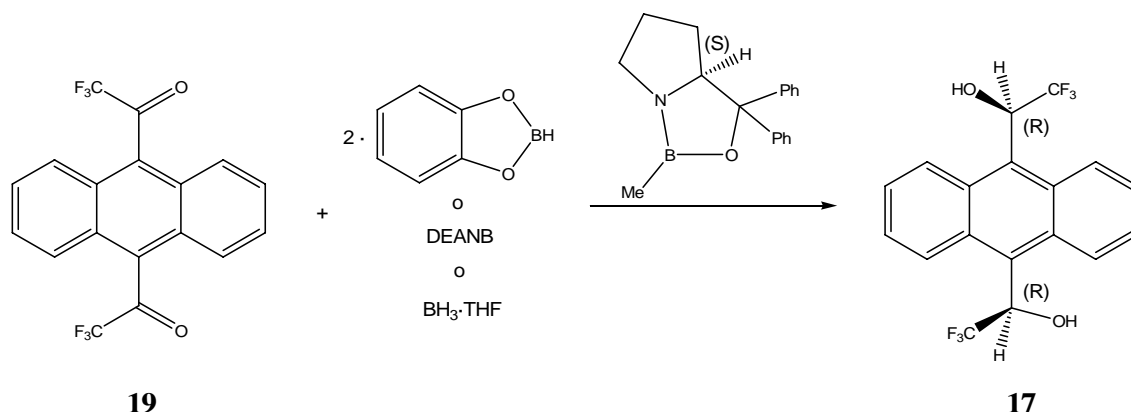
Poder rotatori: (R)- (-)-40: $[\alpha]^{20} = -30.5^{\circ}$ ($c=1.00$, Etanol).

EM (IE) m/z (%): 371 (M^+ , 39), 302 ($\text{M}^+ - \text{CF}_3$, 94), 206 ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{CO}^+$, 55), 178 ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}^+$, 100).

IR (KBr) cm^{-1} : 3528 (st O-H, a), 3058 (st arC-H, d), 2957, 2924, 2854 (st C-H, m), 1733 (st C=O, i), 1599 (st ArC-C, d).

^1H -RMN (400 MHz, CD_3COCD_3 , 270 K) δ (ppm): 9.32 (H_8 , d, $J=8.09\text{Hz}$, 1H), 8.65 (H_1 , d, $J=6.99\text{Hz}$, 1H), 7.75 ($\text{H}_{2,3,4,6,7}$, m, 6H), 7.24 (OH, d, $J=5.88\text{Hz}$), 7.00 (H_{11} , m, 1H).

22.4.3 Reducció asimètrica del 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè 19 per addició inversa



Entrada	Dicetona	Reductor	Oxazaborolidina 31	T	Rendiment
6	100mg (0,27mmols) 2,5mg/ml (toluè) Addició inversa	Catecolborà 4eq.	0,4eq.	-78°C	42 (30%)
7	100 mg (0,27mmols) 3mg/ml (toluè) Addició inversa	Catecolborà 4eq.	0,4eq.	-78°C	42 (90%)
8	100mg (0,27mmols) 3.3mg/ml (toluè) Addició inversa	DEANB 2eq.	0,2eq.	T. amb	17 (60%) 42 (40%)

Taula 22-4 Descripció de les condicions de les reaccions assajades, i els rendiments.

Les reduccions descrites a la Taula 22-4 es duen a terme segons el procediment global següent:

Es disposa d'un baló de 3 boques ja ambientat sota atmosfera de N₂ i amb agitació magnètica. S'hi addiciona el catalitzador **31**, el reductor i el dissolvent anhidre (toluè).

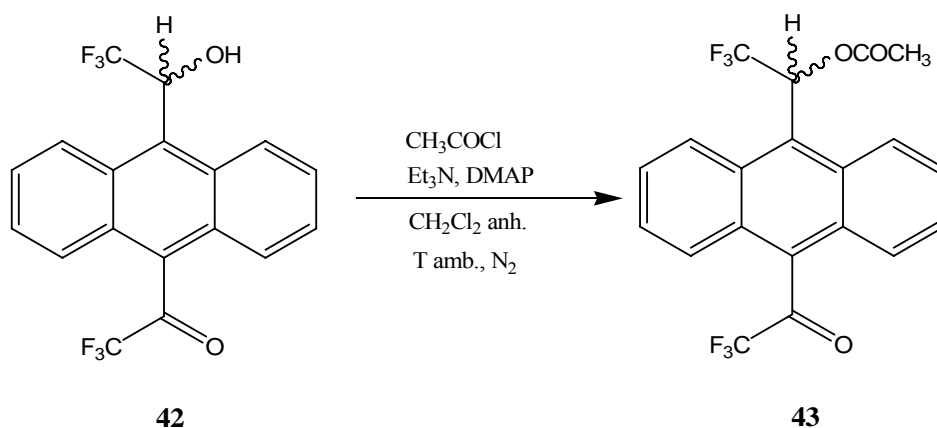
S'addiciona, amb un embut d'addició de pressió compensada, la solució del substrat de partida a sobre de la solució del baló. Durant la lenta addició, es fan controls de la reacció per cromatografia de gasos i posteriorment es fa el seguiment per detectar el final de la reacció.

Quan ja no hi ha evolució, es tracta el cru amb una sèrie de rentats de volums adequats. En primer lloc es renta amb una fracció d'H₂O, després amb 5 fraccions de

NaOH 10% (fins que la solució aquosa no es torna marró), amb dues fraccions de HCl 1 M i amb una última fracció d'H₂O.

Es purifiquen els productes **42** i **17** amb cromatografia en columna de gravetat. S'utilitza gel de sílice com a fase estacionària i s'elueix amb hexà/CH₂Cl₂ 70:30 pel primer i 50:50 pel segon.

22.4.4 Derivatització del producte **42**



La derivatització del producte **42** es realitza de forma anàloga al procediment descrit a l'apartat 22.1.3. Després de la reacció, la purificació del producte **43** es realitza per cromatografia en columna amb hexà/CH₂Cl₂ 80:20 com a fase mòbil.

Dades físiques i espectroscòpiques de (R)-43:

Punt de fusió: 118-120°C.

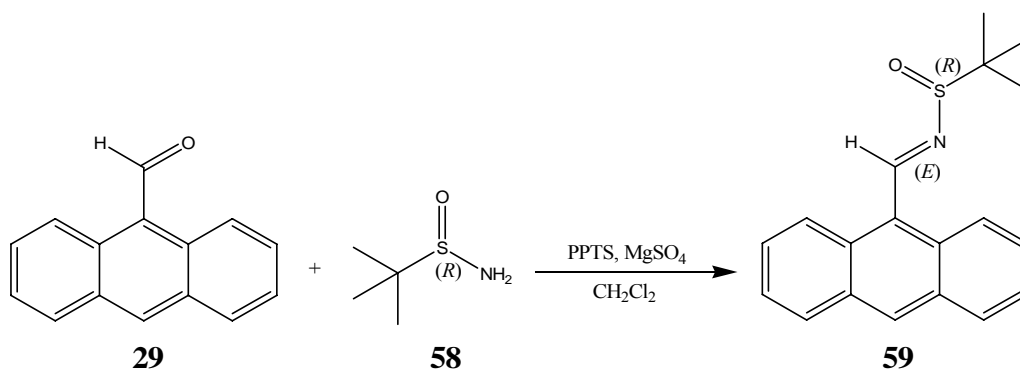
EM (IE) m/z (%): 414 (M⁺, 10), 344 (M⁺ - CF₃[·], 30), 206 (C₁₄H₁₀CO⁺, 12), 178 (C₁₄H₁₀⁺, 14), 43 (CH₃CO⁺, 100).

IR (KBr) cm⁻¹: 2962, 2924, 2853 (st C-H, m), 1761 (st C=O éster, i), 1742 (st C=O cetona, i), 1529 (st ArC-C, d), 1342, 1262, 1217 (st CF₃, i).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.82 (H₈, d, J=8.20Hz, 1H), 8.45 (H₁, d, J=8.48Hz, 1H), 7.84 (H₁₁, q, J=7.92Hz, 1H), 7.65 (H_{2,3,4,6,7}, m, 6H), 2.20 (CH₃, s, 3H).

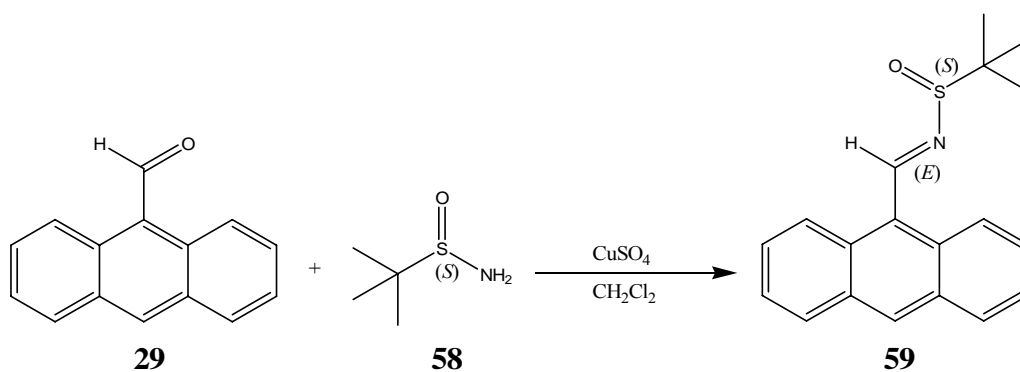
22.5 SÍNTESI DE N-(9-ANTRILMETILEN)-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 59

22.5.1 CONDENSACIÓ REALITZADA AMB SULFAT DE MAGNESI



En un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 400 mg de (R)-(+)-2-metil-2-propansulfinamida (3.30 mmols) en 10 ml de diclorometà anhidre. Seguidament s'hi afegeixen 41 mg de p-toluensulfonat de piridini (PPTS) (0.16 mmols), 2.0 g de sulfat de magnesi (16.6 mmols) i finalment 2.0 g de 9-antraldehid **29** (9.70 mmols). Es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient i controlant-la per cromatografia de gasos. Al cap de 72 hores, la mescla es filtra amb Celite, el sòlid es renta bé amb diclorometà i s'evapora el dissolvent del filtrat fins a sequedat. El cru obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna, utilitzant gel de sílice com a fase estacionària i una mescla d'hexà/CH₂Cl₂ 40:60 com a fase mòbil. S'obtenen 160 mg de [N(E),S(R)]-N-(9-antrailmetilen)-2-metil-2-propansulfinamida **59** (rendiment d'un 16%).

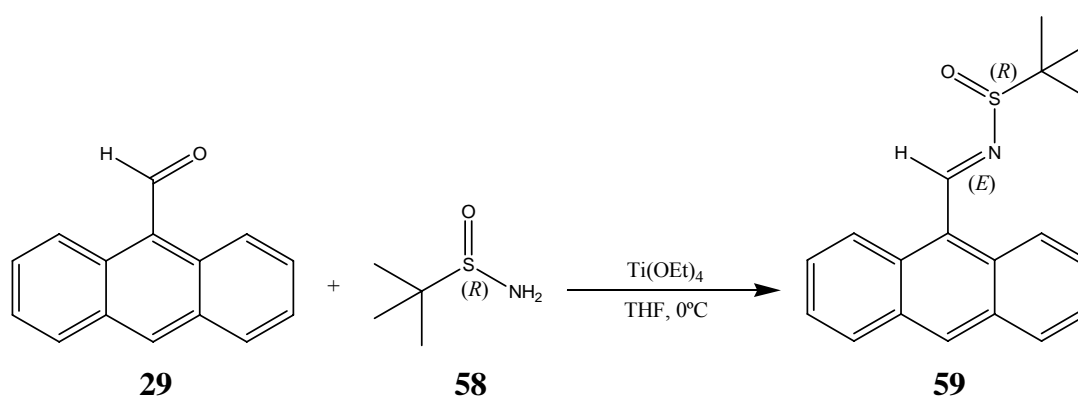
22.5.2 Condensació realitzada amb sulfat de coure (II)



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, el que es proveeix d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, s'afegeixen 500 mg de (S)-(-)-2-metil-2-

propansulfinamida (4.13 mmols) i es disolen en 15 ml de diclorometà anhidre. Seguidament s'hi addicionen 1.45 g de CuSO_4 (9.10 mmols) i 936 mg de 9-antraldehid (4.54 mmols). Es deixa que transcorri la reacció durant 34 dies, controlant l'evolució per cromatografia de gasos, i a continuació, la mescla es filtra amb Celite, rentant bé el sòlid amb diclorometà. Es redueix el filtrat al rotavapor fins a sequedat i el cru obtingut es purifica per cromatografia en columna amb gel de sílice, utilitzant una mescla d'hexà/AcOEt 95:5 com a fase estacionaria. S'obtenen 1.01 g de [N(E),S(S)]-N-(9-antrilmetilen)-2-metil-2-propansulfinamida **59**, corresponents a un 79% de rendiment.

22.5.3 Condensació realitzada amb $\text{Ti}(\text{OEt})_4$



En un baló de 100 ml de capacitat, disposat d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, s'addicionen 500 mg de (*R*)-(+)-2-metil-2-propansulfinamida (4.13 mmols), 1 g de 9-antraldehid (4.54 mmols) i es dissolen en 17 ml de THF anhidre. En un segon baló de 100 ml de capacitat i sota atmosfera de nitrogen, s'afegeixen 3.5 ml de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ i 33 ml de THF. El contingut del segon baló s'addiciona sobre el primer, el que ha estat prèviament refredat a 0°C amb gel. La mescla es deixa evolucionar durant 25 hores, mentre que la temperatura es recupera lentament fins a la temperatura ambient al cap de les primeres 5 hores de la reacció. Es pot seguir l'evolució mitjançant cromatografia de gasos. Un cop completada, s'aboca la mescla sobre 50 ml de NaCl saturat i es filtra el sòlid format amb Celite, rentant-lo bé amb AcOEt. El filtrat es transfereix a un embut de decantació i es recupera la fase orgànica. La fase aquosa restant es torna a rentar amb AcOEt i s'ajunten les dues fases orgàniques. Aquesta dissolució s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El producte es purifica per cromatografia en columna amb gel de sílice i amb una mescla d'hexà/AcOEt 95:5 com a fase estacionaria. S'obtenen 817 mg de [N(*E*),S(*R*)]-N-(9-antrilmetilen)-2-metil-2-propansulfinamida **59**, corresponents a un 64% de rendiment.

Dades físiques i espectroscòpiques de 59:

IR (cm⁻¹): 3047 (f), 2956 (m), 2923 (m), 2855 (m), 1620 (f), 1579 (m), 1517 (m), 1442 (m), 1360 (m), 1249 (f), 1172 (m), 1076 (i), 731 (i).

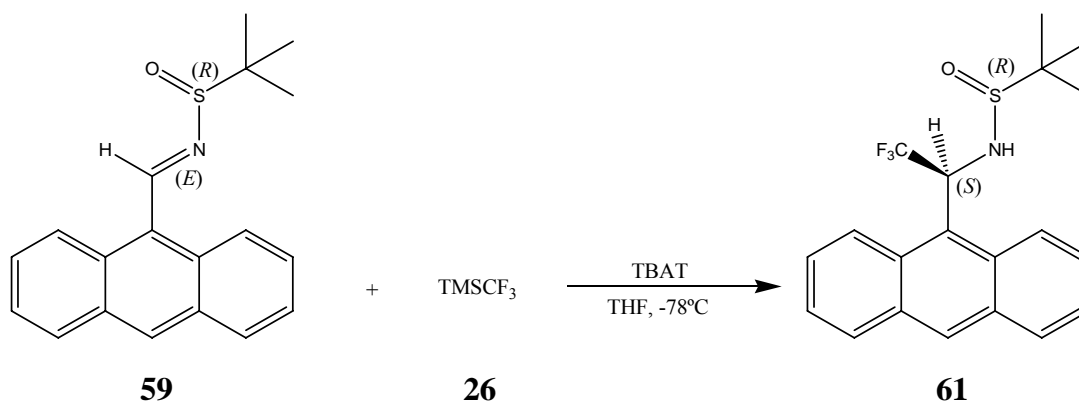
EM (IE) m/z (%): degradat

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.93 (H₁₁, s, 1H), 8.89 (H_{1,8}, d, J=8.9Hz, 2H), 8.58 (H₁₀, s, 1H), 8.04 (H_{4,5}, d, J=8.6Hz, 2H), 7.63 (H_{2,7}, m, J=8.9, 6.5, 1.1Hz, 2H), 7.54 (H_{3,6}, m, J=8.6, 6.5, 0.7Hz, 2H), 1.40 (H₁₃, s, 9H).

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃): 161.8(C₁₁), 132.5 (C₁₀), 131.1-131.2 (C_{1a,8a} i C_{4a,5a}), 129.1 (C_{4,5}), 127.9 (C_{2,7}), 125.5 (C_{3,6}), 124.4 (C_{1,8}), 124.1 (C₉), 57.5 (C₁₂), 22.6 (C₁₃).

22.6 SÍNTESI DE N-[1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 61

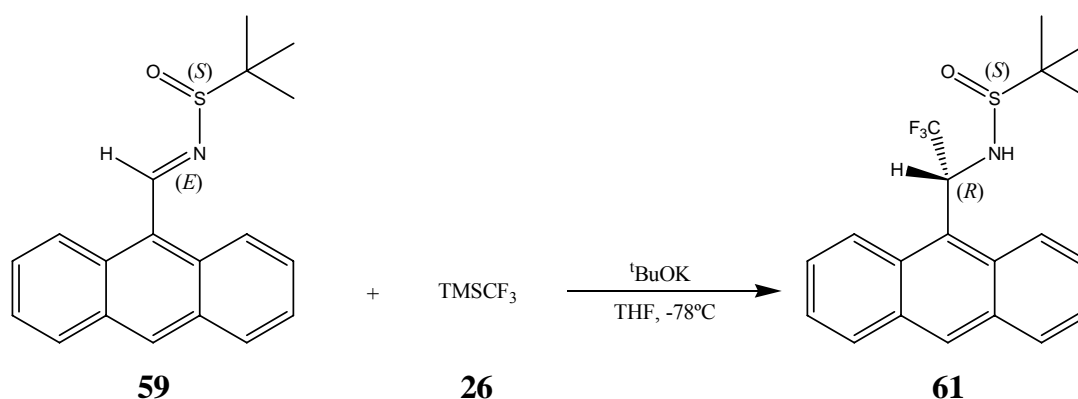
22.6.1 Trifluorometilació nucleofílica amb (trifenilsilil)-difluorosilicat de tetrabutilamoni (TBAT)



En un baló de 25 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, s'afegeixen 166 mg de [N(E),S(R)]-N-(9-antrilmetil)-2-metil-2-propansulfinamida **59** (0.54 mmols) i 320 mg de TBAT (0.59 mmols) en 8 ml de THF anhidre. En un segon baló de 10 ml de capacitat, que està sota atmosfera de nitrogen, es prepara una mescla de 0.12 ml (0.81 mmols) de trifluorometiltrimetilsilil (TMSCF₃) amb 2 ml de THF anhidre. Un cop hem refredat el primer baló a -78°C, amb un bany de neu carbònica i acetona, hi afegim el segon baló. La reacció es controla per cromatografia de gasos, per cromatografia per capa fina i també per Ressonància Magnètica Nuclear. Malauradament no s'observa evolució ni en el pas de fins a 5 hores a temperatura baixa ni amb 12 hores més a temperatura ambient. S'atura la reacció abocant 25 ml de NH₄Cl saturat i es traspassa a un embut de decantació. S'aparta la fase

orgànica i la fase aquosa es renta amb dues fraccions més d'AcOEt. Les fases orgàniques s'ajunten, s'asseca amb MgSO₄, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor. Es recupera el reactiu **59** mitjançant una columna cromatogràfica amb gel de sílice com a fase estacionària i una mescla d'hexà/AcOEt 90:10. Es recuperen 112 mg (67%).

22.6.2 Trifluorometilació nucleofílica amb tert-butòxid de potassi



En un baló de 500 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 1.01 g de [N(E),S(S)]-N-(9-antrilmetil)-2-metil-2-propansulfínamida **59** (3.27 mmols) en 40 ml de THF anhidre. Seguidament s'hi addiciona 1.06 ml de TMSCF₃ (7.20 mmols) i es refreda la mescla a -78°C amb un bany de neu carbònic i acetona. Un cop fred, s'hi addiciona el contingut del segon baló, el qual conté 810 mg (7.20 mmols) de tBuOK en 15 ml de THF anhidre sota atmosfera de nitrogen. La mescla es deixa evolucionar a -78°C durant 5 hores, tot controlant-la per cromatografia de gasos i aleshores s'hi aboquen 100 ml de NH₄Cl saturat. Es traspassa la mescla a un embut de decantació i d'ell se'n reserva la fase orgànica. La fase aquosa es renta dues vegades més amb fraccions d'acetat d'etil i les tres fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'extreu el dissolvent amb el rotavapor. El sòlid obtingut es purifica mitjançant una columna de gel de sílice i eluint amb una mescla d'hexà/AcOEt 90:10. S'obté el producte desitjat **61**, [S(S)]-N-[(1R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metil-2-propansulfínamida en un 46% de rendiment (570 mg).

Dades físiques i espectroscòpiques de 61:

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.59 (H₁₀, s, 1H), 8.51 (H₈, d, J=8.9Hz, 1H), 8.34 (H₁, d, J=8.9Hz, 1H), 8.10 (H₅, dd, J=9.6Hz, 1.4Hz, 1H), 8.08 (H₄, dd, J=9.9,

1.4Hz, 1H), 7.67 (H₂, m, J=8.9, 6.5, 1.4Hz, 1H), 7.61 (H₇, m, J=8.9, 6.9, 1.4Hz, 1H), 7.52 (H₃, m, J=9.9, 6.5Hz, 1H), 7.52 (H₆, m, J=9.6, 6.9Hz, 1H), 6.50 (H₁₁, dq, J=8.6, 3.4Hz, 1H), 4.26 (N-H, d, J=3.4Hz, 1H), 1.31 (H₁₄, s, 9H).

¹⁹F-RMN (250MHz, CFCl₃) δ (ppm): -70.18 (CF₃, d, J=8.6Hz, 3F).

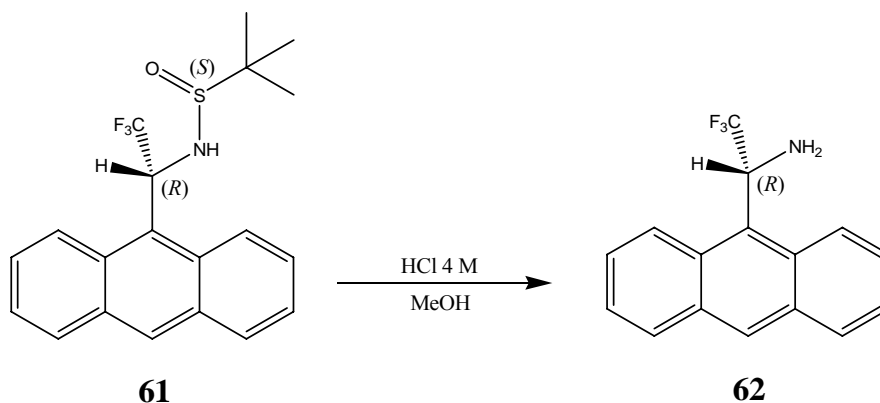
¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃): 132.0 (C_{8a}), 131.5 (C_{1a}), 131.3 (C_{4a}), 131.1 (C₁₀), 130.3 (C₅), 129.7 (C_{5a}), 129.6 (C₄), 128.0 (C₂), 126.9 (C₇), 125.8 (C₁₂, ¹J=280Hz), 125.3 i 124.9 (C₃ i C₆), 124.9 (C₉), 124.9 (C₈), 122.9 (C₁), 57.1 (C₁₃), 56.5 (C₁₁, ²J=32.6Hz), 22.7 (C₁₄).

Poder rotatori:

(+)-(R, S(S))-**61**: [α]₂₅₄²⁵ = +61.0°

(-)-(S, S(R))-**61**: [α]₂₅₄²⁵ = -59.3°

22.7 SÍNTESI DE 2,2,2-TRIFLUORO-1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 62



En un baló de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 519 mg (1.37 mmols) de [S(S)]-N-[(1R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil]-2-metil-2-propansulfonamida **61** en 10 ml de metanol i s'hi addicionen 2 ml d'HCl 4 M en 1,4-dioxà. S'agita la mescla durant 3.5 hores, quan, per cromatografia en capa fina s'observa la desaparició de la taca del reactiu. Tot seguit s'hi afegixen 100 ml d'aigua i 100 ml d'èter, i la mescla, que no es deixa d'agitar, es basifica amb NaHCO₃ fins a pH entre 7 i 8. Es traspassa a un embut de decantació, s'agita bé la mescla i després, un cop separades les fases, es retira la fase orgànica. La fase aquosa es renta amb 3 fraccions d'èter, que s'ajuntaran amb la primera fase orgànica. Aquesta dissolució s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra, i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna amb gel de sílice i eluint amb hexà/CH₂Cl₂ 60:40. S'extreuen 297 mg de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina **62**, que correspon al 79% de rendiment.

Dades físiques i espectroscòpiques de 62:

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.06 (H₈, d, J=8.9Hz, 1H), 8.54 (H₁₀, s, 1H), 8.25 (H₁, d, J=9.1Hz, 1H), 8.06 (H₄, d, J=6.6Hz, 1H), 8.06 (H₅, d, J=6.6Hz, 1H), 7.59 (H₂ i H₇, m, 2H), 7.51 (H₃ i H₆, m, 2H), 6.13 (H₁₁, q, J=8.9Hz, 1H), 2.15 (N-H, s, 1H).

¹⁹F-RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): -72.36 (CF₃, d, J=9.5 Hz, 3F).

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) δ (ppm): 130.2 (C₁₀), 129.6 i 129.4 (C₄ i C₅), 127.1 (C₈), 127.1 i 125.9 (C₂ i C₇), 125.0 i 124.8 (C₃ i C₆), 123.0 (C₁), 134.1, 132.1, 131.2, 130.4 i 126.3 (C_{8a}, C_{1a}, C_{4a}, C_{5a} i C₁₀), 126.8 (C₁₂, ¹J_{C-F}= 283.6 Hz), 53.5 (C₁₁, ²J_{C-F}= 31.4 Hz).

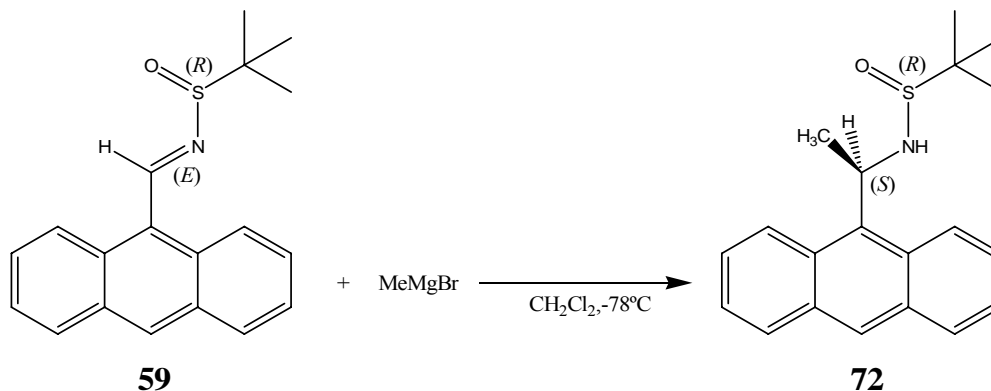
Poder rotatori:

(+)-(R)-**62**: [α]₂₅₄²⁵= -22.7°

(-)-(S)-**62**: [α]₂₅₄²⁵= +24.0°

EM (IE) m/z (%): 275 (M⁺, 28), 206 (M⁺-CF₃[·], 100), 178 (C₁₄H₁₀⁺, 40)

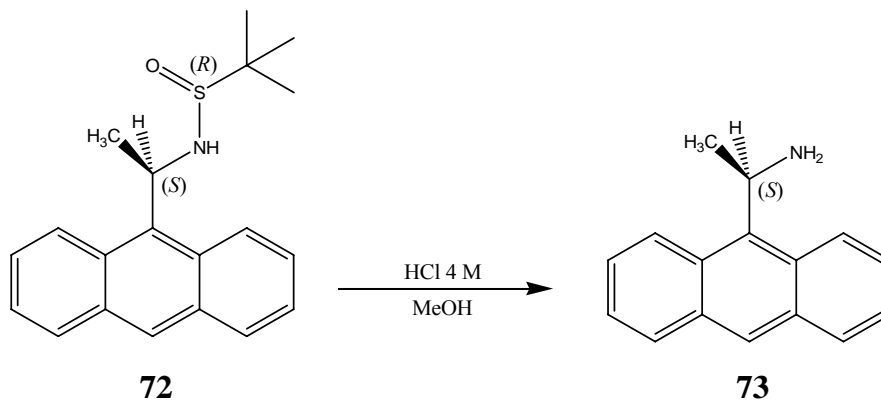
22.8 SÍNTESI DE N-[1-(9-ANTRIL)ETIL]-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA **72**



En un baló de 100 ml de capacitat, el qual disposa d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, s'afegeixen 770 mg de [N(E),S(R)]-N-(9-antrilmetil)-2-metil-2-propansulfinamida **59** (2.49 mmols) i 15 ml de diclorometà anhidre. La mescla es refreda a -78°C i, seguidament s'hi addicionen 1.70 ml de MeMgBr 3 M en èter (4.98 mmols) i es controla l'evolució de la reacció per cromatografia de gasos. Al cap de 12 hores es deixa que la mescla assoleixi la temperatura ambient i es deixa 5 dies més. Llavors, s'aboquen 50 ml de NH₄Cl saturat i la mescla es traspassa en un embut de decantació. Es reserva la fase orgànica i la fase aquosa es renta amb dues fraccions de diclorometà, que s'ajuntaran a la primera fracció orgànica. La fase orgànica global

s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra, i s'elimina el dissolvent al rotavapor. El cru obtingut es purifica per cromatografia, en una columna de gel de sílice i hexà/ CH_2Cl_2 60:40 com a fase mòbil. S'obtenen 82 mg de $[\text{S}(\text{R})]$ -N-[(1S)-1-(9-antril)etil]-2-metil-2-propansulfonamida **72** (10% de rendiment).

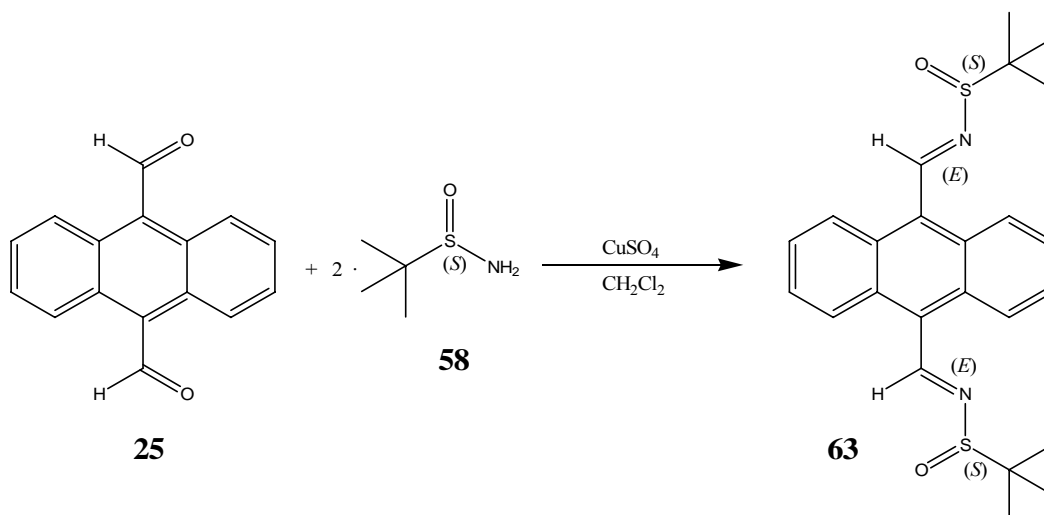
22.9 SÍNTESI DE 1-(9-ANTRIL)ETILAMINA **73**



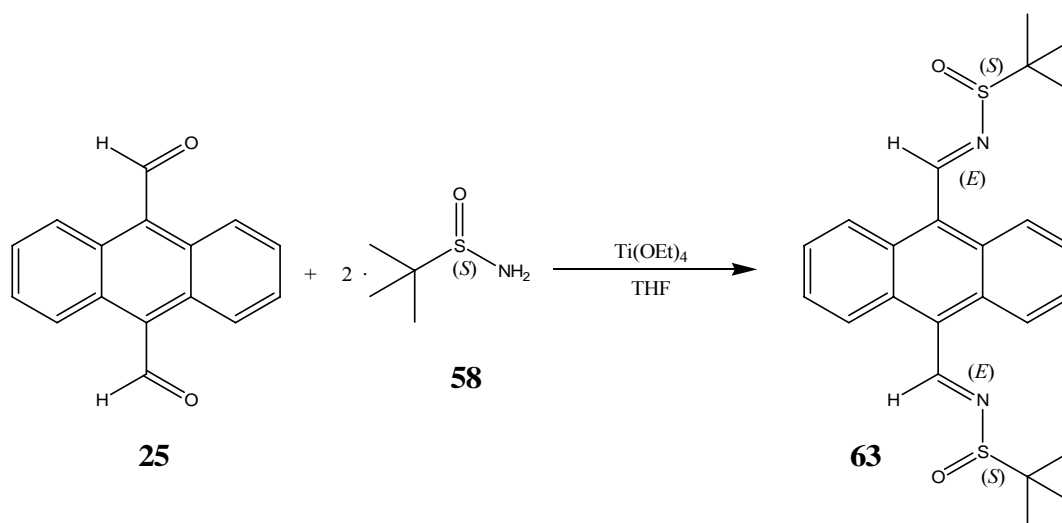
En un baló de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 82 mg (0.25 mmols) de $[\text{S}(\text{R})]$ -N-[(1S)-1-(9-antril)etil]-2-metil-2-propansulfonamida **72** en 5 ml de metanol i s'hi addicionen 2 ml d'HCl 4 M en 1,4-dioxà. S'agita la mescla durant 3.5 hores, quan, per cromatografia en capa fina s'observa la desaparició de la taca del reactiu. Tot seguit s'hi afegeixen 50 ml d'aigua i 50 ml d'èter, i la mescla, que no es deixa d'agitar, es basifica amb NaHCO_3 fins a pH entre 7 i 8. Es traspassa a un embut de decantació, s'agita bé la mescla i després, un cop separades les fases, es retira la fase orgànica. La fase aquosa es renta amb 3 fraccions d'èter, que s'apartaran juntament amb la primera fracció orgànica. La fase orgànica s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra, i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia en una columna de gel de sílice i eluint amb hexà/ CH_2Cl_2 80:20. S'extreuen 49 mg de (S)-1-(9-antril)etilamina **73**, que correspon al 87% de rendiment.

22.10 SÍNTESI DE 9,10-ANTRACENBIS-N,N'-(METILEN)-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 63

22.10.1 Condensació realitzada amb sulfat de coure (II)



En un baló de 50 ml de capacitat disposat amb agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució de 750 mg de (S)-(-)-2-metil-2-propansulfinamida (6.20 mmols) en 12 ml de diclorometà anhidre. A continuació s'hi addicionen 2.31 g de CuSO_4 (14.26 mmols) i 870 mg de 9,10-antracendialdehid 5 (3.72 mmols) i la mescla es deixa agitant durant 3 mesos, quan, per cromatografia de gasos, ja no observem més evolució. En aquest moment, el cru es filtra amb Celite i es sòlid es renta bé amb diclorometà. S'evapora el dissolvent del filtrat al rotavapor. La purificació del residu es realitza mitjançant cromatografia, amb una columna de gel de sílice i amb hexà/ CH_2Cl_2 50:50. S'obté el producte desitjat [N(E),N'(E),S(S),S'(S)]-9,10-antracenis-N,N'-(metilen)-2-metil-2-propansulfinamida **63** en un 50% de rendiment (679 mg).

22.10.2 Condensació realitzada amb $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 

En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució de 705 mg de (S)-(-)-2-metil-2-propansulfonamida (5.83 mmols) i 750 mg de 9,10-antracendialdehid (3.20 mmols) en 15 ml de THF anhidre (dissolució 0.5 M). La mescla es refreda a 0°C i, en aquestes condicions s'hi addiciona una solució 0.5 M de 4.90 ml de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (23.38 mmols) en 40 ml de THF. Després de l'addició, es recupera la temperatura ambient i es controla el progrés de la reacció mitjançant cromatografia de gasos o per capa fina. Al cap de 15 hores, quan el procés s'ha completat, s'aboca la mescla sobre 100 ml de NaCl saturat i gel i s'agita bé. Un cop temperada, la barreja es filtra amb Celite i es renta el sòlid amb AcOEt. El filtrat es traspasa a un embut de decantació i la fase orgànica es decanta. La fase aquosa s'extreu amb dues fraccions d'AcOEt, que s'ajuntaran amb la primera extracció orgànica. Aquesta dissolució s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra, i s'elimina el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es purifica amb una cromatografia en columna de gel de sílice, i s'elueix amb hexà/AcOEt 95:5. S'obtenen 1.10 g del producte desitjat [N(E),N'(E),S(S),S'(S)]-9,10-antracénbis-N,N'-(metilén)-2-metil-2-propansulfonamida **63**, que correspon a un 86% de rendiment.

Dades físiques i espectroscòpiques de [N(E),N'(E),S(S),S'(S)]-63:

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.86 (H_{11} , s, 2H), 8.69 (H_1 , dd, 4H), 7.65 (H_2 , dd, 4H), 1.40 (H_{14} , s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.7 (C_{11}), 129.9 (C_{1a}), 129.6 (C_9), 127.4 (C_2), 125.1 (C_1), 58.0 (C_{13}), 22.7 (C_{14}).

EM (trampa d'ions) m/z (%): 465 (MNa^{+2} , 11), 464 (MNa^{+1} , 27), 463 (MNa^+ , 100), 441.1 (MH^+ , 6).

Punt de fusió: degrada

IR (cm⁻¹): 2961 (m), 2926 (m), 2865 (m), 1584 (m), 1523 (m), 1444 (m), 1361 (m), 1177 (m), 1074 (i), 758 (i), 736 (i).

Dades físiques i espectroscòpiques de [N(E),S(S)]-65:

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.9 (H₁₂, s, 1H), 9.83 (H₁₁, s, 1H), 8.86 (H₄, d, 2H), 8.61 (H₁, d, 2H), 7.72 (H₃, m, 2H), 7.65 (H₂, m, 2H), 1.40 (H₁₄, s, 9H).

¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.9 (C₁₂), 163.0 (C₁₁), 132.7 (C₉), 130.7 (C_{4a}), 129.5 (C_{1a}), 128.5 (C₃), 128.2 (C₁₀), 127.3 (C₂), 125.2 (C₁), 124.1 (C₄), 58.2 (C₁₃), 22.8 (C₁₄).

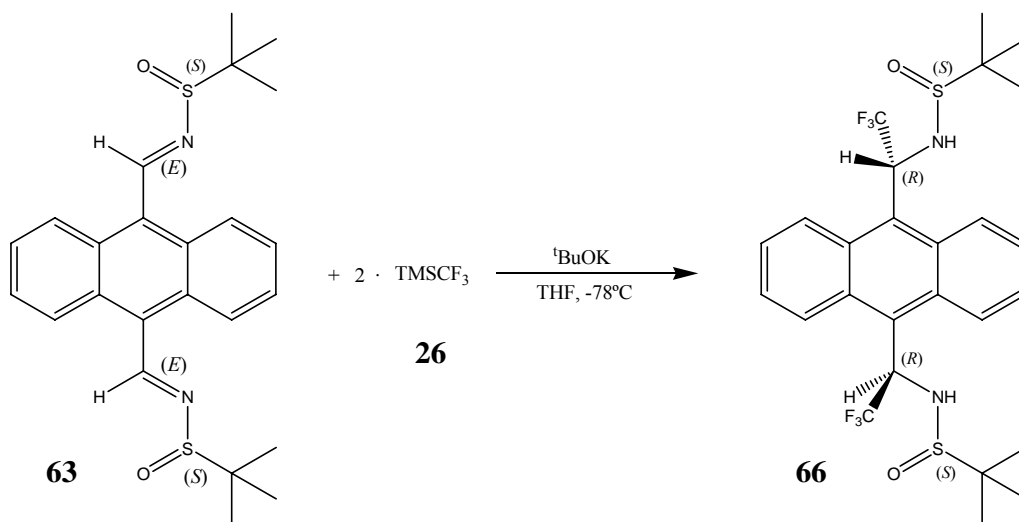
EM (trampa d'ions) m/z (%): 362 (MNa⁺+2, 7), 361 (MNa⁺+1, 22), 360 (MNa⁺, 100), 441.1 (MH⁺, 6).

Punt de fusió: degrada

IR (cm⁻¹): 2920 (f), 1676.8 (i), 1593.1, (m), 1531.1 (m), 1441.8 (m), 1362.2 (m), 1261.7 (f), 1176.5 (m), 1086.4 (i), 1070.5 (i), 1033.2 (m), 815.9 (f), 748.7 (i).

22.11 SÍNTESI DE α,α'-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENBIS-N,N'-(METIL)-2-METIL-2-PROPANSULFINAMIDA 66

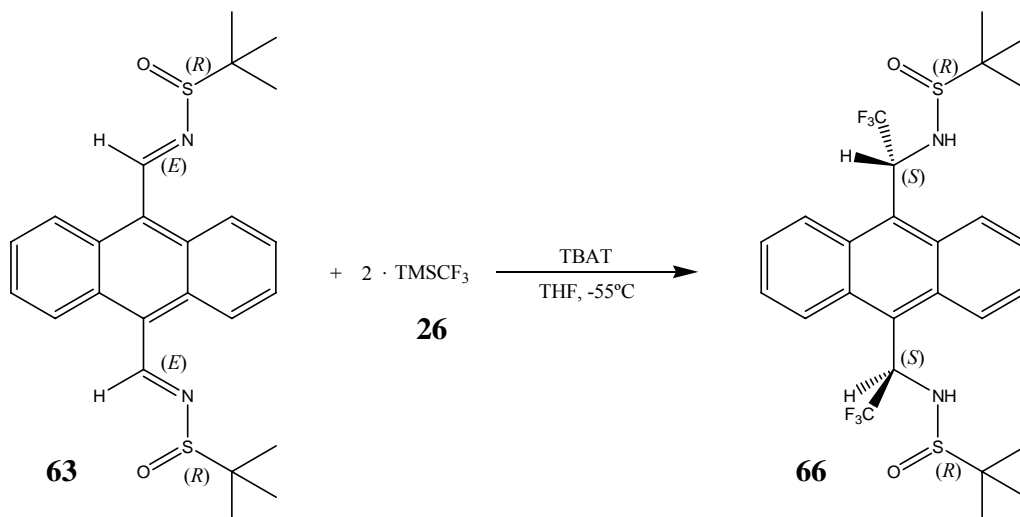
22.11.1 Trifluorometilació nucleofílica amb tert-butòxid de potassi



En un baló de 50 ml de capacitat s'addicionen 155 mg de [N(E),N'(E),S(S),S'(S)]-9,10-antracenebis-N,N'-(metil)-2-metil-2-propansulfinamida **63** (0.35 mmols) i es dissolen amb 15 ml de THF anhidre. Tot seguit s'hi agreguen 0.24 ml (1.59 mmols) de TMSCF₃ i la mescla es refreda a -78°C, amb un bany de neu carbònica i acetona. Quan ha assolit la temperatura desitjada, s'afegeix el contingut del

segon baló, que conté 178 mg de ^tBuOK (1.59 mmols) en 3 ml de THF anhidre. La reacció es manté a temperatura baixa i es controla per cromatografia de gasos però, malauradament, s'observa que amb 2 hores s'ha degradat completament el substrat inicial **63** a 9,10-dicianoantracè **64**.

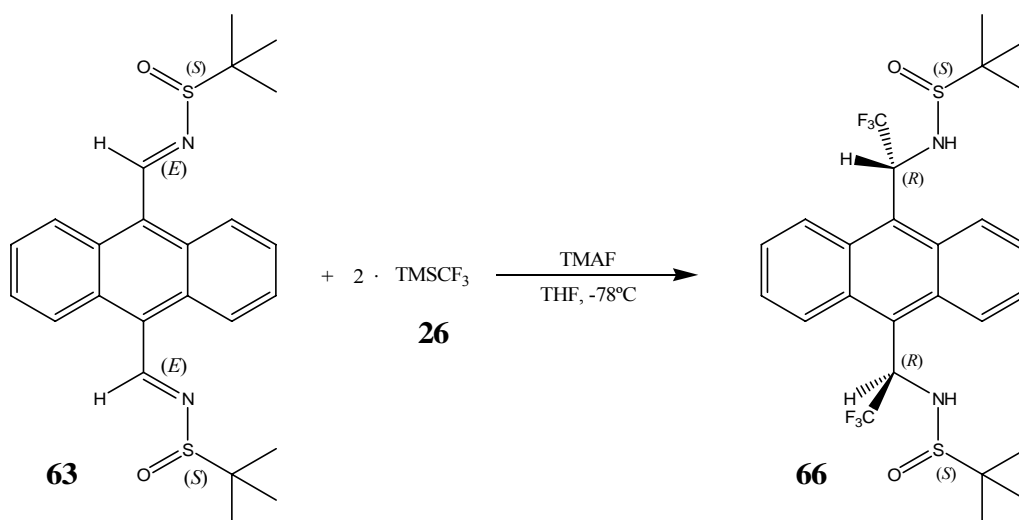
22.11.2 Trifluorometilació nucleofílica amb (trifenilsilil)-difluorosilicat de tetrabutilamoni (TBAT)



En una solució de 300 mg de [N(*E*),N'(*E*),S(*R*),S'(*R*)]-9,10-antracenebis-N,N'-(metil)-2-metil-2-propansulfonamida **63** (0.68 mmols) en 25 ml de THF anhidre, preparat en un baló de 100 ml de capacitat, amb agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, s'addicionen 2.21 g de TBAT (4.10 mmols) i tota la mescla es refreda a -55°C amb un bany de neu carbònica i acetona. En un segon baló, de 25 ml de capacitat, s'afegeixen 0.8 ml de TMSCF₃ (5.41 mmols) en 20 ml de THF anhidre i aquest contingut s'addiciona sobre el primer baló. La mescla de reacció es manté en agitació i a -55°C durant 5 hores, tot controlant-la per cromatografia en capa fina. A continuació s'aboca sobre 40 ml de NH₄Cl saturat i es deixa temperar la mescla. Es traspassa a un embut de decantació, es decanta la fase orgànica, i la fase aquosa s'extreu amb dues fraccions més d'AcOEt. Les fraccions orgàniques s'ajunten i s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es purifica mitjançant una columna cromatogràfica de gel de sílice i s'elueix amb Hexà/AcOEt 80:20 inicialment per recuperar el reactiu **63**, fins a hexà/AcOEt 65:35 per eluir el producte **66**. S'obtenen fraccions minoritàries de **63** (75 mg) i de [S(*R*),S'(*R*),α(*S*),α'(*S*)]-α,α'-bis(trifluorometil)-9,10-antracenebis-N,N'-(metil)-2-metil-2-propansulfonamida **66** (67 mg), les quals es troben impurificades de catalitzador. La

fracció majoritària correspon al producte intermedi de la reacció, el producte [N(*E*),S(*R*)]-N-{9-[10-((1*S*)-1-tert-butil-(*R*)-sulfinamido-2,2,2-trifluoroetil)]-antrilmetilen}-2-metil-2-propansulfinamida **67**, que es troba en un 80% de rendiment (280 mg).

22.11.3 Trifluorometilació nucleofílica amb fluorur de tetrametilamoni (TMAF)



En un baló de 250 ml de capacitat, que disposa d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 686 mg de [N(*E*),N'(*E*),S(*S*),S'(*S*)]-9,10-antracenis-N,N'-(metil)-2-metil-2-propansulfinamida **63** (1.56 mmols) en 45 ml de THF anhidre, i tot seguit s'hi addicionen 872 mg de TMAF (9.36 mmols). Es refreda la mescla a -78°C amb un bany de neu carbònica i acetona i quan s'ha assolit aquesta temperatura, s'agreguen els 1.85 ml de TMSCF_3 (12.51 mmols) en 35 ml de THF anhidre que s'han preparat prèviament. Es deixa que la reacció evolucioni a -78°C durant 4 hores, tot controlant-la per cromatografia en capa fina. S'atura la reacció abocant 100 ml de NH_4Cl . Un cop s'ha assolit la temperatura ambient es traspasa la mescla a un embut de decantació i es separa la fase orgànica. La fase aquosa es renta amb dues fraccions més d'AcOEt, les fases orgàniques s'ajunten, i aquesta fracció global s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El residu es purifica mitjançant una columna cromatogràfica de gel de sílice, i s'elueix amb hexà/AcOEt 70:30. S'obté el producte desitjat **66**, [S(*S*),S'(*S*), α (*R*), α' (*R*)]- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracenis-N,N'-(metil)-2-metil-2-propansulfinamida en un 88% de rendiment (796 mg).

Dades físiques i espectroscòpiques de [N(E),S(R)]-67:

¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.83 (H₁₁, s, 1H), 8.65 (H₈, d, J=8.8 Hz, 1H), 8.61 (H₁, d, J=8.8 Hz, 1H), 8.55 (H₅, d, J=9.1 Hz, 1H), 8.41 (H₄, d, J=9.1 Hz, 1H), 7.72 (H₃, m, J=9.1 Hz; 6.5 Hz, 1H), 7.63 (H₂, H₆ i H₇, m, 3H), 6.55 (H₁₂, dq, J=8.5 Hz; 3.8 Hz, 1H), 4.29 (NH, d, J=3.8 Hz, 1H), 1.39 (H₁₆, s, 9H), 1.30 (H₁₇, s, 9H).

¹⁹F-RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): -69.46 (CF₃, d, J=7.7 Hz, 3F).

¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.1 (C₁₁), 130.8 (C_{4a}), 130.2 (C_{8a}), 129.8-129.9 (C_{1a} i C₉), 129.2 (C_{5a}), 128.5 (C₁₀), 127.9 (C₃), 127.0 (C₂), 126.8 (C₆), 126.6 (C₇), 126.1 (C₈), 125.7 (C₁), 125.5 (C₁₃, q, J=284.4 Hz), 125.3 (C₅), 123.3 (C₄), 58.0 (C₁₄), 57.2 (C₁₅), 56.7 (C₁₂), 22.7 (C₁₆), 22.4 (C₁₇).

EM (trampa d'ions) m/z (%): 535 (MNa⁺+2, 14), 534 (MNa⁺+1, 29), 533 (MNa⁺, 100), 511 (MH⁺, 7).

Punt de fusió: 163-165°C

IR (cm⁻¹): 3361 (f), 2922 (m), 2852 (m), 1596 (m), 1457 (m), 1362 (m), 1254 (m), 1160 (m), 1116 (m), 1080 (i), 772 (f), 726 (f).

Dades físiques i espectroscòpiques de [S(R),S'(R),α(S),α'(S)]-66 i [S(S),S'(S),α(R),α'(R)]-66 :

¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): *Cisoide*: 8.62 (H₄, m, 2H), 8.45 (H₁, m, 2H), 7.69 (H₂, m, 2H), 7.67 (H₃, m, 2H), 6.55 (H₁₁, dq, J= 8.31 Hz; 2.97 Hz, 2H), 4.14 (NH, d, J= 2.98 Hz, 2H), 1.29 (H₁₇, s, 18H). *Transoide*: 8.60 (H₄, m, 2H), 8.43 (H₁, m, 2H), 7.72 (H₂, m, 2H), 7.63 (H₃, m, 2H), 6.58 (H₁₁, dq, J= 8.58 Hz; 3.94 Hz, 2H), 4.22 (NH, d, J= 3.41 Hz, 2H), 1.31 (H₁₇, s, 18H).

¹⁹F-RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): *Cisoide*: -69.11 (CF₃, d, J= 8.6 Hz, 6F). *Transoide*: -68.79 (CF₃, d, J= 9.5 Hz, 6F).

¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃) δ (ppm): *Cisoide*: 131.5 (C_{4a}), 129.5 (C_{1a}), 128.5-128.6 (C₉), 127.4 (C₂), 126.5 (C₃), 126.0 (C₄), 125.5 (C₁₃, q, J= 295.6 Hz), 124.4 (C₁), 57.0 (C₁₅), 56.1-56.2 (C₁₁, q, J= 32.63 Hz), 22.4 (C₁₇). *Transoide*: 129.9 (C_{4a}), 131.1 (C_{1a}), 128.5-128.6 (C₉), 127.7 (C₂), 126.1 (C₃), 126.4 (C₄), 125.5 (C₁₃, q, J= 295.6 Hz), 123.9 (C₁), 57.2 (C₁₅), 56.1-56.2 (C₁₁, q, J= 32.63 Hz), 22.4 (C₁₇).

Poder rotatori:

(+)-[S(S),S'(S),α(R),α'(R)]-66: $[\alpha]_{254}^{25} = +31.0^\circ$

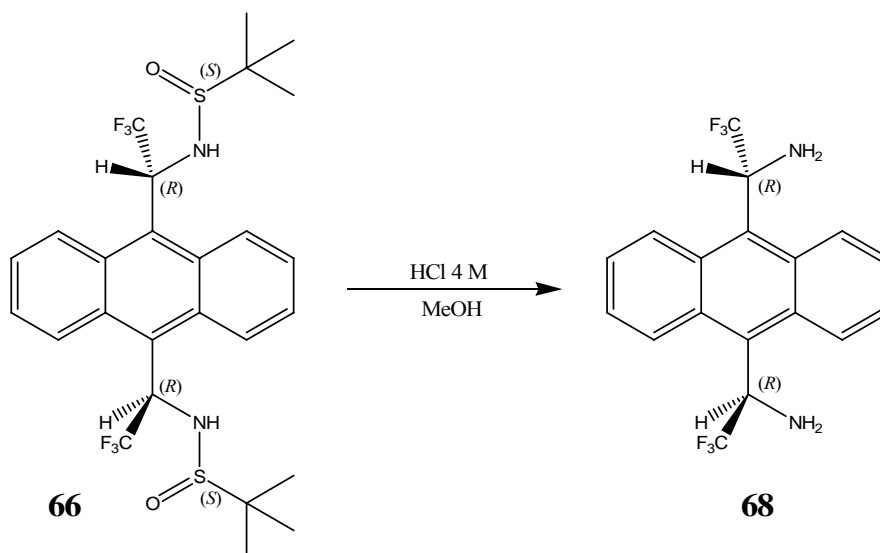
(-)-[S(R),S'(R),α(S),α'(S)]-66: $[\alpha]_{254}^{25} = -29.0^\circ$

EM (trampa d'ions) m/z (%): 605 (MNa⁺+2, 14), 604 (MNa⁺+1, 29), 603 (MNa⁺, 100), 581 (MH⁺, 7).

Punt de fusió: degrada

IR (cm⁻¹): 3267 (f), 2960 (m), 2922 (m), 2851 (m), 1457 (m), 1363 (m), 1331 (m), 1255 (i), 1164 (i), 1096 (i), 1054 (i), 1008 (i), 794 (m), 765 (i), 739 (i).

22.12 Síntesi d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina **68**



En un baló de 250 ml de capacitat es dissolen 796 mg de **11** (1.37 mmols) en 60 ml de MeOH i s'hi afegeixen 15 ml d'HCl 4 M en 1,4-dioxà. La mescla reactiva s'agita magnèticament durant 3.5 hores i, aleshores es neutralitza a pH entre 7 i 8 amb una solució de NaHCO₃. S'hi afegeix AcOEt i es traspassa tot a un embut de decantació. Es separa la fase orgànica i la fase aquosa es renta amb 4 fraccions més d'AcOEt. Totes les fraccions orgàniques s'ajunten, i aquest global s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent amb el rotavapor. El residu es purifica amb una columna cromatogràfica de gel de sílice i s'elueix amb hexà/AcOEt 85:15. S'obtenen 354 mg de (R,R)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina **68** (69% de rendiment).

Dades físiques i espectroscòpiques de [$\alpha(R),\alpha'(R)$]-68:

¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): *Cisoides*: 9.07 (H₄, d, 2H), 8.33 (H₁, d, 2H), 7.62 (H₂, H₃, m, 4H), 6.17 (H₁₁, q, 2H), 2.20 (NH₂, s, 4H). *Transoides*: 9.14 (H₄, m, 2H), 8.35 (H₁, m, 2H), 7.62 (H₂, H₃, m, 4H), 6.22 (H₁₁, q, 2H), 2.20 (NH₂, s, 4H).

¹⁹F-RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): -71.2 (CF₃, ample, 6F), -71.4 (CF₃, ample, 6F).

¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃) δ (ppm): *Cisoides*: 132.1 (C_{4a}), 130.3 (C_{1a}), 130.0 (C₉), 128.2 (C₄), 127.3 (C₂), 127.1 (C₁₃, q, J=283.7Hz), 125.9 (C₃), 124.2 (C₁), 53.8 (C₁₁, q, J=31.7 Hz). *Transoides*: 131.1 (C_{4a}), 131.3 (C_{1a}), 129.8 (C₉), 128.2 (C₄), 127.0 (C₂), 127.1 (C₁₃, q, J=283.7Hz), 125.9 (C₃), 124.5 (C₁), 54.1 (C₁₁, q, J=30.7 Hz).

Poder rotatori:

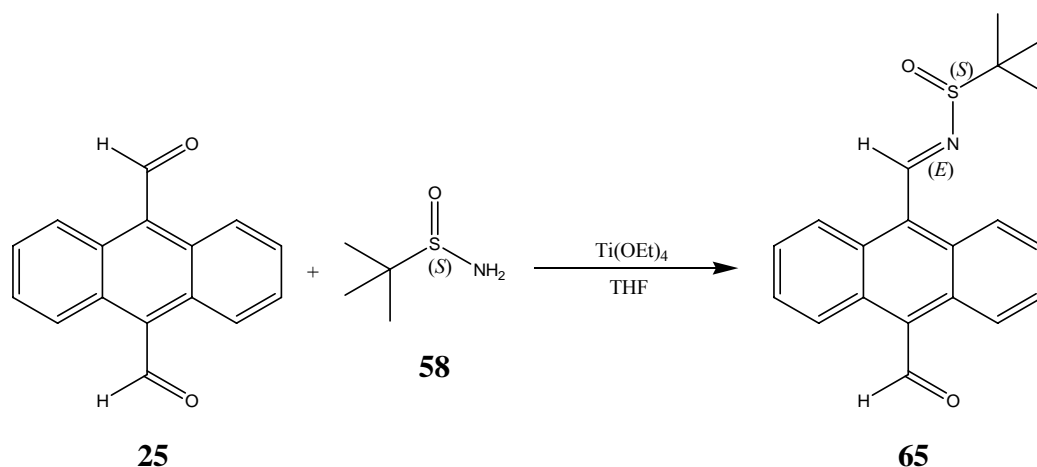
(+)-[α(R),α'(R)]-68: [α]₂₅²⁵ = -37°

EM (trampa d'ions) m/z (%): 396 (MNa⁺+1, 9), 395 (MNa⁺, 43).

Punt de fusió: 114-116°C

IR (cm⁻¹): 3346 (f), 1255 (m), 1155 (i), 1107 (i), 882 (m), 756 (i).

22.13 Síntesi de N-[9-(10-formil)-antrilmetilen]-2-metil-2-propansulfinamida 65



En un baló de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució de 311 mg de (S)-(-)-2-metil-2-propansulfinamida (2.57 mmols) i 500 mg de 9,10-antracendialdehid **25** (2.14 mmols) en 9 ml de THF anhidre (dissolució 0.5 M). La mescla es refreda a 0°C i en aquestes condicions, s'hi addiciona una solució 0.5 M de 3.50 ml de Ti(OEt)₄ (16.70 mmols) en 36 ml de THF. Al cap d'1 hora de reacció a 0°C, es recupera la temperatura ambient i es deixa que la reacció evolucioni 2 hores més, tot controlant-la per cromatografia de gasos o per capa fina. Quan el procés s'ha completat, s'aboca la mescla sobre 100 ml de NaCl saturat i gel i s'agita bé. Un cop temperada, la barreja es filtra amb Celite i es renta el sòlid amb AcOEt. El filtrat es traspassa a un embut de decantació i la fase orgànica es decanta. La fase aquosa s'extreu amb dues fraccions d'AcOEt. Les fraccions orgàniques ajuntades, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren, i s'elimina el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es purifica per cromatografia en columna de gel de sílice, i s'elueix amb

hexà/AcOEt 95:5. S'obtenen 425 mg del producte desitjat **65**, [N(*E*),S(*S*)]-N-[9-(10-formil)-antrilmetilen]-2-metil-2-propansulfinamida (59% de rendiment).

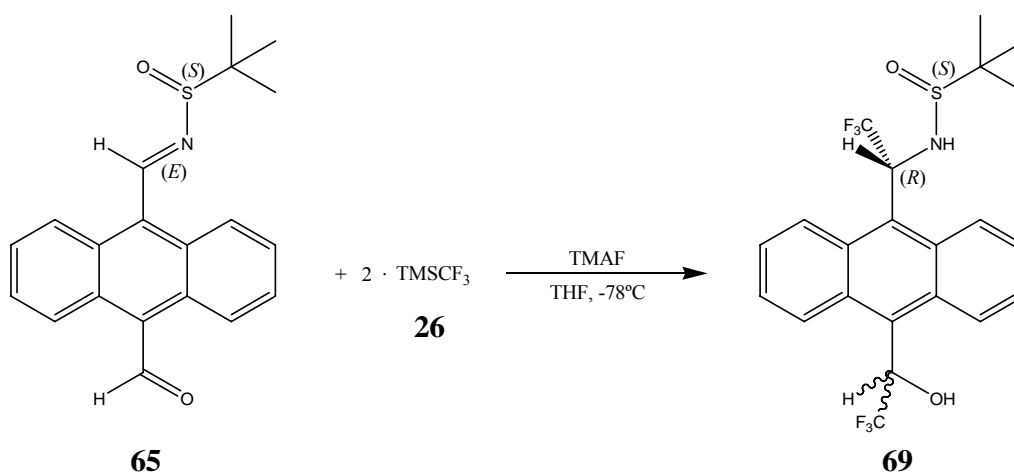
22.14 SÍNTESI

DE-N-[α -TRIFLUOROMETIL-9-(10-(2,2,2-

TRIFLUORO)HIDROXIETIL)ANTRILMETIL]-2-METIL-2-

PROPANSULFINAMIDA **69**

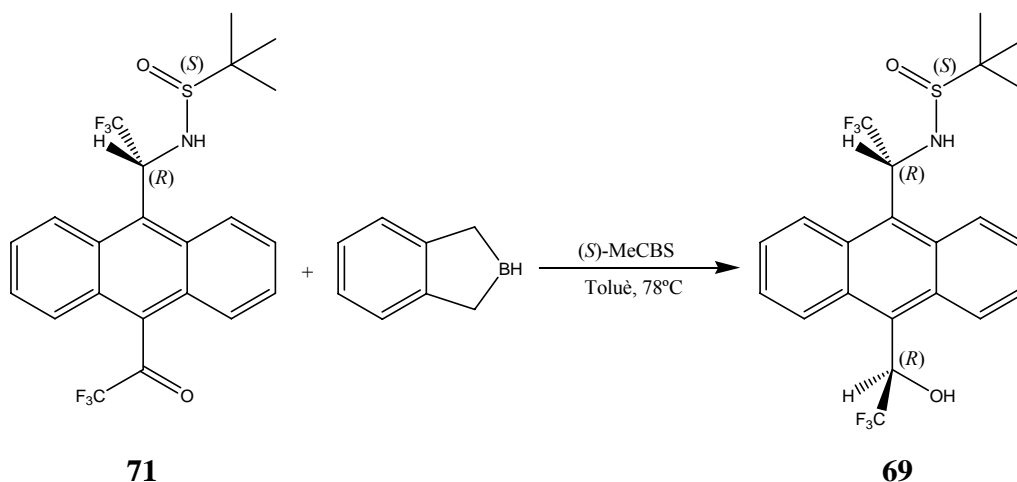
22.14.1 Trifluorometilació nucleofílica de N-[10-formil)antrilmetilen]-2-metil-2-propansulfinamida **65**



En un baló de 250 ml de capacitat, el qual disposa d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es prepara una dissolució de 425 mg de [N(*E*),S(*S*)]-N-[9-(10-formil)-antrilmetilen]-2-metil-2-propansulfinamida **65** (1.26 mmols) en 35 ml de THF anhidre i, tot seguit, s'hi agreguen 710 mg de TMAF (7.62 mmols). Es refreda el baló a -78°C i, a aquestes condicions, s'hi addiciona el contingut del segon baló, al que hem afegit 1.50 ml de TMSCF_3 (10.15 mmols) en 15 ml de THF anhidre. La mescla de reacció es manté en agitació i a temperatura baixa durant 2.5 hores. Passat aquest temps, s'aboca sobre 50 ml de NH_4Cl saturat, es traspassa la mescla a un embut de decantació i es separa la fase orgànica. La fase aquosa es renta amb dues fraccions d'AcOEt, s'ajunten les fraccions orgàniques i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es dissol amb 10 ml de THF i s'hi afegeixen 5 ml d'HCl 1 M. S'agita la mescla amb agitació magnètica durant 2.5 hores i finalment es basifica amb una solució NaHCO_3 saturat fins a pH entre 7 i 8. La mescla, a la que se li afegeix AcOEt, es passa a un embut de decantació, i, després d'agitar bé, es decanta la fase orgànica. Es retira la fase aquosa, i l'orgànica es torna a extreure amb una solució de NaCl saturada. Es decanta la fase orgànica, s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent

al rotavapor. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia, en una columna de gel de sílice amb una mescla d'hexà/AcOEt 85:15 com a fase mòbil. S'obtenen 380 mg de [S(S), α (R)]-N-[α -trifluorometil-9-(10-(2,2,2-trifluoro)hidroxietil)antrilmetil]-2-metil-2-propansulfinamida **69**, que corresponen a un 63% de rendiment.

22.14.2 Reducció enantioselectiva de N-[α -trifluorometil-9-(10-trifluoroacetil)antrilmetil]-2-metil-2-propansulfinamida **71**



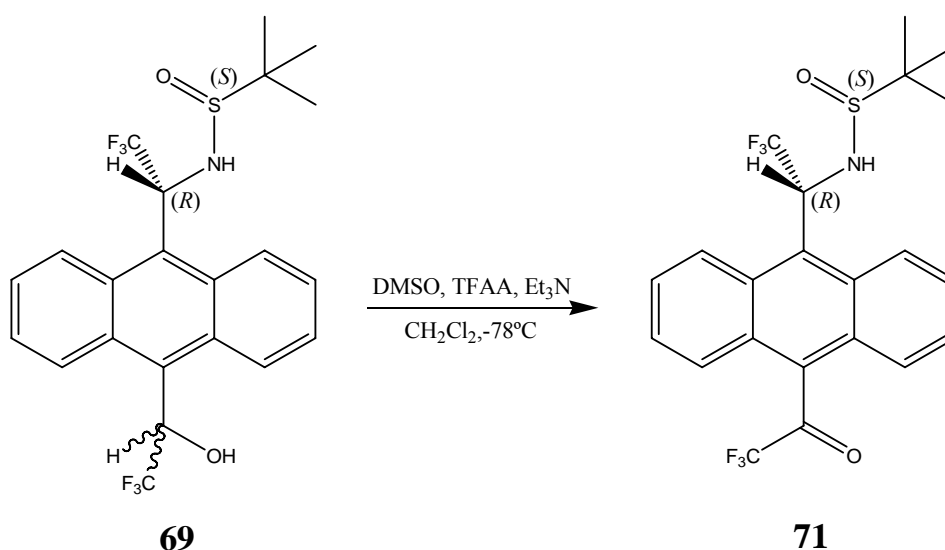
En un baló de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 85 mg de [S(S), α (R)]-N-[α -trifluorometil-9-(10-trifluoroacetil)antrilmetil]-2-metil-2-propansulfinamida **71** (0.18 mmols) en 10 ml de toluè anhidre i, després s'hi agreguen 0.12 ml de (S)-MeCBS 1 M (0.12 mmols). La solució es refreda a -78°C amb un bany de neu carbònica i acetona i, quan s'han assolit, s'addicionen 0.75 ml de catecolborà 1 M (0.75 mmols). La mescla es deixa en agitació a temperatura baixa durant 2 hores. Tot seguit s'atura la reacció abocant-la sobre 25 ml d'aigua i es traspasa a un embut de decantació. Es decanta la fase aquosa i la fase orgànica s'extreu amb NaOH 10% (3 x 20 ml), seguit de HCl 1 M (1 x 20 ml) i d'aigua (3 x 20 ml). Es recupera la fase orgànica, que s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es posa, una altra vegada, en condicions de reacció. Es proveeix el baló d'agitació magnètica i d'atmosfera de nitrogen i el cru es dissol amb 10 ml de toluè. S'hi agreguen 0.12 ml de (S)-MeCBS (0.12 mmols) i es refreda la solució a -78°C . En aquestes condicions s'addicionen 0.75 ml de catecolborà 1 M (0.75 mmols) i es deixa que evolucioni la reacció, a baixa temperatura, durant 2 h. En aquest moment s'atura la reacció abocant-la sobre 25 ml d'aigua i es traspasa a un embut de decantació. La fase orgànica s'extreu amb NaOH 10% (3 x 20 ml), seguit de HCl 1 M (1 x 20 ml) i d'aigua (3 x 20 ml). Es recupera la

fase orgànica, s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna, amb gel de sílice com a fase estacionària i una mescla d'hexà/AcOEt 85:15. S'obté [S(S),α(R)]-N-[α-trifluorometil-9-(10-(1R)-(2,2,2-trifluoro)hidroxietil)antrilmetil]-2-metil-2-propansulfinamida **69** en un 33% de rendiment químic(28 mg) i amb un rendiment estereomèric del 92%

Dades físiques i espectroscòpiques de [S(S),α(R),1(R)]-69:

¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.11 (H₄^B, d, 1H), 9.06 (H₄^A, d, 1H), 8.50 i 8.44 (H₈^A i H₈^B, d i d, 2H), 8.37 i 8.29 (H₁^A i H₁^B, d i d, 2H), 8.21 (H₅^A, d, 1H), 8.11 (H₅^B, d, 1H), 6.60 (H₁₂^A i H₁₂^B, a, 2H), 6.53 i 6.45 (H₁₁^A i H₁₁^B, a i a, 2H), 4.66 i 4.61 (OH^A i OH^B, a i a, 2H), 4.32 i 4.27 (NH^A i NH^B, a i a, 2H), 1.28 i 1.25 (H₁₆^A i H₁₆^B, s i s, 18H).

22.15 Síntes de N-[α-trifluorometil-9-(10-trifluoroacetil)antrilmetil]-2-metil-2-propansulfinamida **71**



En un baló de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es prepara una mescla de 0.60 ml de DMSO (8.45 mmols) en 7 ml de diclormetà anhidre i es refreda a -78°C, amb un bany de neu carbònica i acetona. A aquestes condicions s'hi addicionen 1.10 ml d'anhídrid trifluoroacètic (7.91 mmols). En un segon baló, el que també disposa d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, es dissolen 352 mg de [S(S),α(R)]-N-[α-trifluorometil-9-(10-(2,2,2-trifluoro)hidroxietil)antrilmetil]-2-metil-2-propansulfinamida **69** (0.74 mmols) i 1.10 ml de DMSO (15.49 mmols) en 10 ml de diclormetà. Aquesta segona mescla s'addiciona,

al cap de 15 minuts, sobre el primer baló. Tot mantenint la temperatura a -78°C es deixa que la reacció evolucioni durant 1.5 hores i, aleshores s'hi addicionen 2.20 ml de trietilamina (15.76 mmols). Es deixa en agitació i a temperatura baixa 1 hora més. S'atura la reacció afegint 50 ml d'aigua i es traspasa a un embut de decantació. El cru es renta amb dues fraccions d'aigua i dues amb una solució saturada de NaCl. La fase orgànica s'asseca amb MgSO_4 anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es purifica amb una cromatografia en columna, amb gel de sílice com a fase estacionària i una mescla d'hexà/AcOEt 85:15 com a fase mòbil. S'obtenen 124 mg de $[\text{S}(\text{S}),\alpha(\text{R})]\text{-N-}[\alpha\text{-trifluorometil-9-(10-trifluoracetil)antrilmetil}]\text{-2-metil-2-propansulfínamida } \mathbf{71}$, que corresponen a un 35% de rendiment.

Dades físiques i espectroscòpiques de $[\text{S}(\text{S}),\alpha(\text{R})]\text{-71}$:

$^1\text{H-RMN}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.60 (H_8 , d, 1H), 8.44 (H_1 , d, 1H), 7.77 i 7.66 ($\text{H}_{2,3,4,5,6,7}$, m, 6H), 6.55 (H_{11} , dq, 1H), 4.21 (NH, d, 1H), 1.31 (H_{16} , s, 9H).

$^{19}\text{F-RMN}$ (250MHz, CDCl_3) δ (ppm): -69.66 ($(\text{CF}_3)_{13}$, d, $J=8.4$ Hz, 3F), -76.37 ($(\text{CF}_3)_{14}$, s, 3F).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3) δ (ppm): 190.7 (C_{12}), 131.4, 130.4, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 127.6, 127.3, 127.2, 125.7, 125.4 (C_{13} , q, $J=284.1$ Hz), 125.1, 123.6, 115.8 (C_{14} , q, $J=293.6$ Hz), 57.3 (C_{15}), 56.3 (q, $J=32.6$ Hz).

EM (trampa d'ions) m/z (%): 500 (MNa^{++2} , 8), 499 (MNa^{++1} , 26), 498 (MNa^+ , 100).

Punt de fusió: degrada

IR (cm^{-1}): 3300 (f), 2960 (f), 2922 (m), 2852 (m), 1744 (f), 1493 (f), 1458 (f), 1360 (f), 1257 (m), 1157 (m), 1074 (i), 965 (m), 799 (m).

A1 CARACTERÍSTIQUES DE LES EINES D'ANÀLISI

Espectres de RMN: Els aparells que s'han utilitzat són *Bruker Avance 500 MHz*, *Bruker ARX400* i *Bruker Avance 250*, del Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona. Els espectres estan expressats en ppm, utilitzant com a referència interna per ^1H -RMN i ^{13}C -RMN el propi dissolvent i en els espectres de ^{19}F -RMN, el CFCl_3 . La descripció de la multiplicitat dels senyals de protó s'abreuen amb: s (singlet), d (doblet), dd (doble doblet), t (triplet), q (quartet), dq (doblet de quartets) i m (multiplet).

Els espectres de masses (EM) s'han realitzat al Servei d'Anàlisi Química de la UAB. Per gasos masses: GC6890-EM5973MSD (quadropol). Trampa d'ions: Squire 3000 Bruker.

Els espectres d'infrarroig (IR) s'han enregistrat amb un espectrofòtometre *Tensor 27 Bruker* amb un mòdul ATR. S'han abreviat la descripció de les intensitat de les absorcions amb: i (intensa), m (mitja) i f (feble).

Els anàlisis per cromatografia de gasos (CG) 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 0.33 μm .

Els anàlisis o separació per HPLC s'han realitzat en un cromatògraf *Waters600 controller* connectat a un detector *Waters489*.

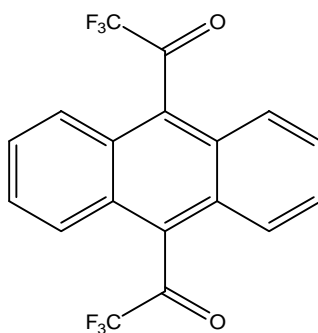
Els punts de fusió han estat determinats en un bloc Kofler de la marca Reichert i s'han corregit segons una recta de calibrat realitzada amb mostres patró.

Els poders rotatoris s'han determinat en un polarímetre Propol Automatisches model Dr. Kermchen, amb una cubeta de 0.05 dm de longitud.

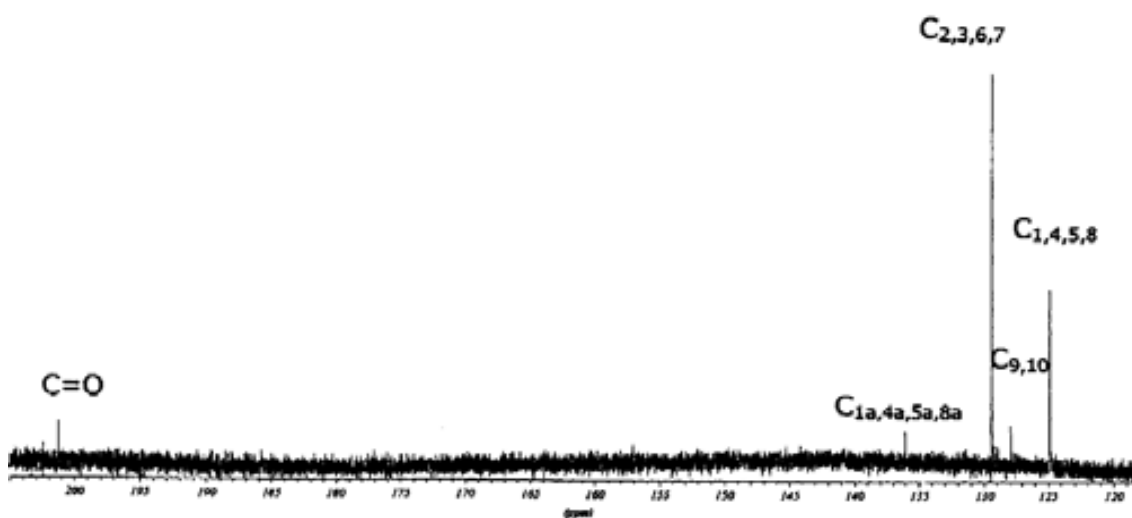
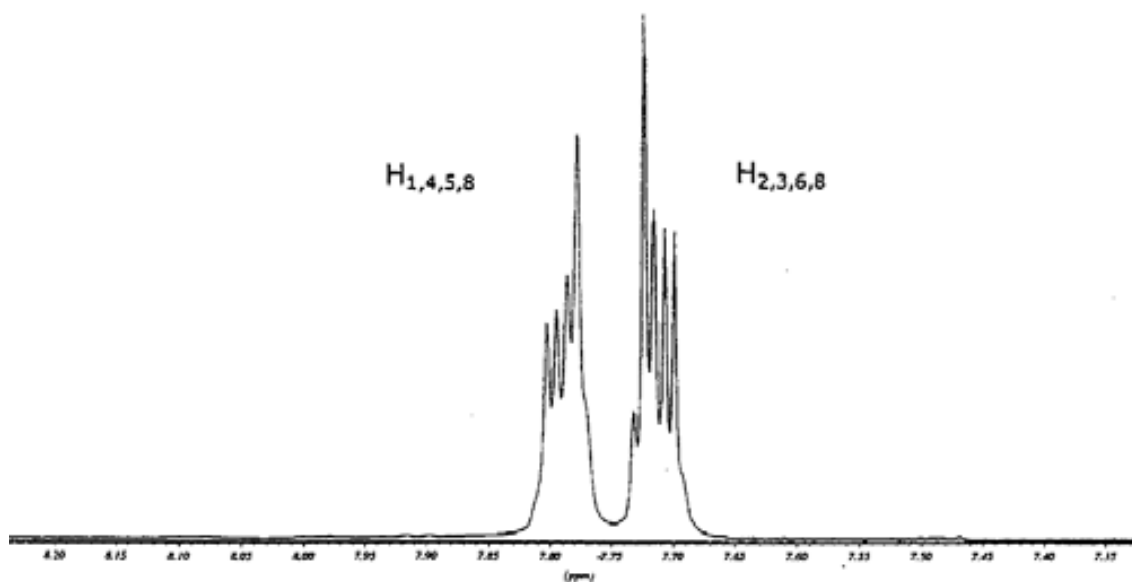
Els anàlisis de difracció de Raig X de pols han estat realitzats al Servei de Difracció de Raig X de la UAB en un difractòmetre XPert ($\lambda_{\text{K}\alpha\text{Cu}}=1.5419 \text{ \AA}$).

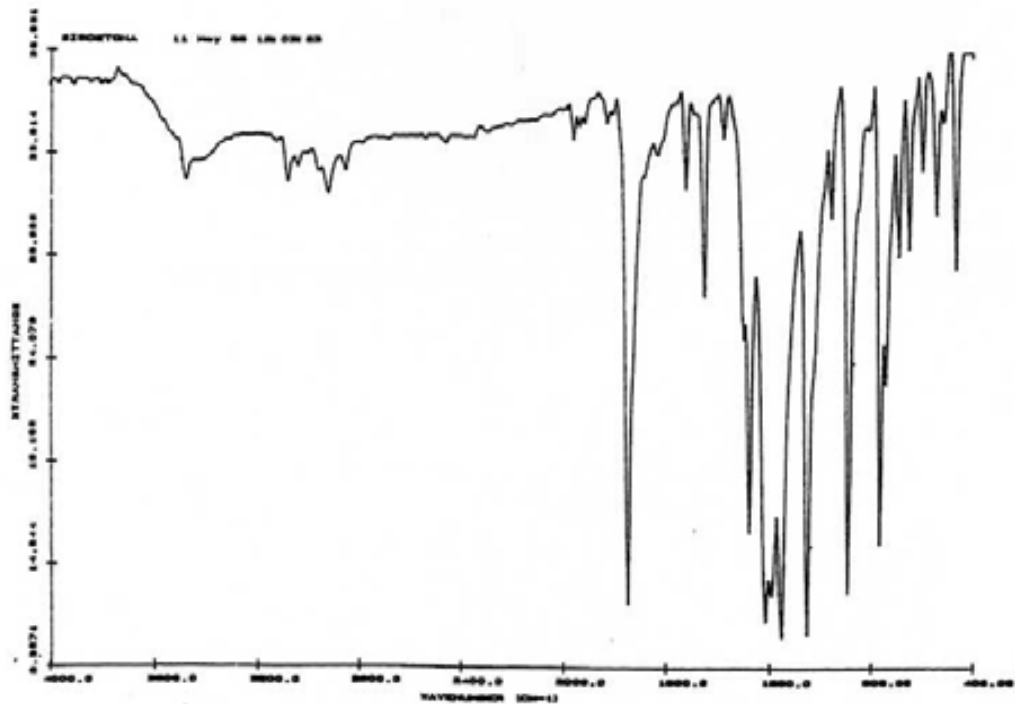
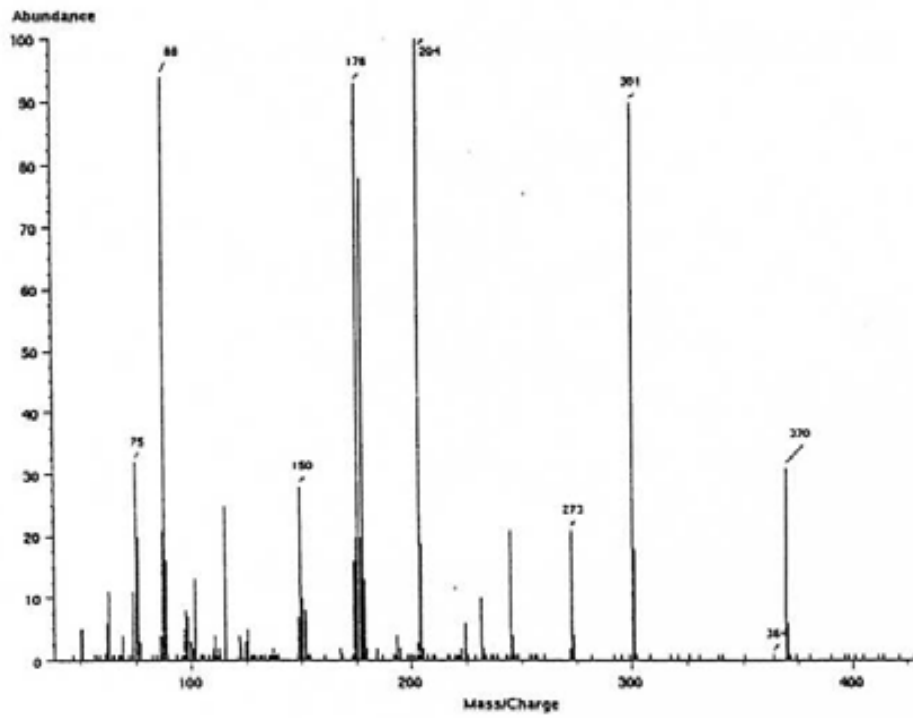
Els anàlisis de difracció de Raig X de monocristall han estat realitzats al Servei de Difracció de Raig X de la UAB en un difractòmetre CAD4 ($\lambda_{\text{K}\alpha\text{Mo}}=0.71069 \text{ \AA}$) i en un SMART-APEX Bruker (Detector CCD, $\lambda_{\text{K}\alpha\text{Mo}}=0.71069 \text{ \AA}$).

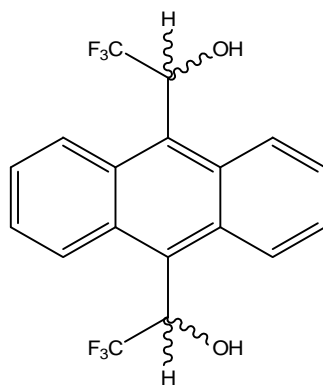
A2 ESPECTRES EM I IR DELS COMPOSTOS SINTETITZATS



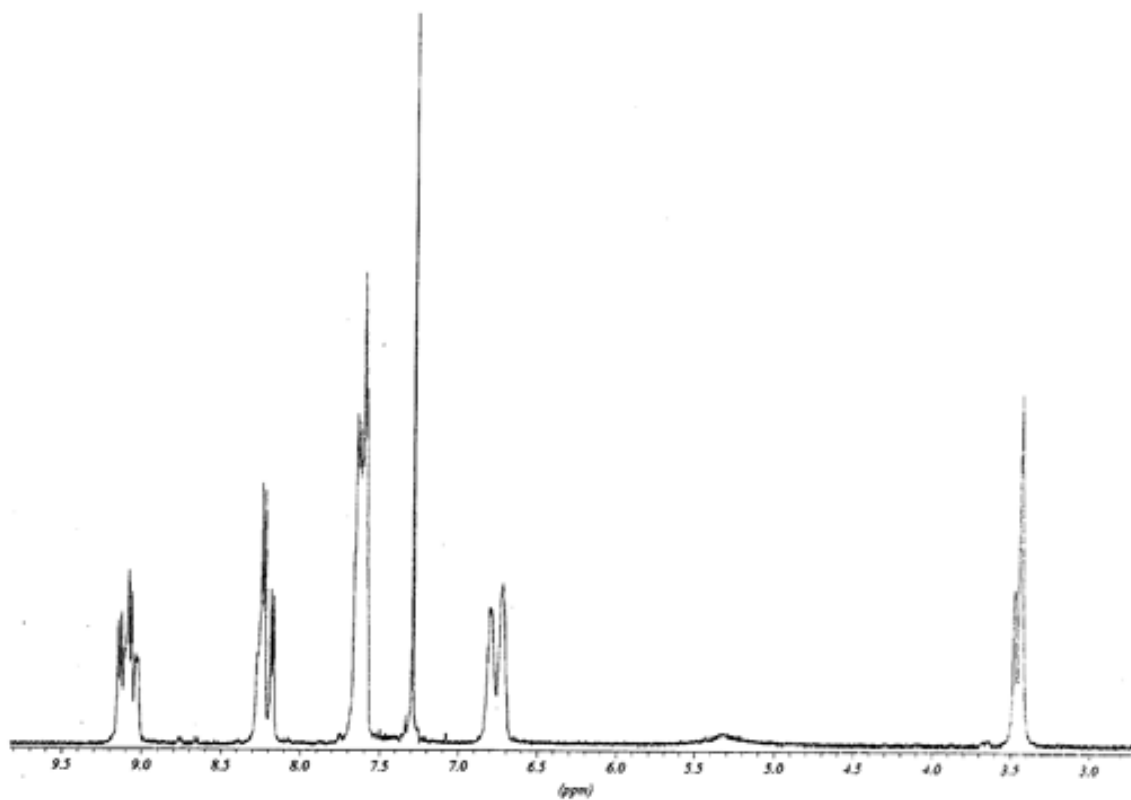
9,10-bis(trifluoroacetyl)antracè **19**

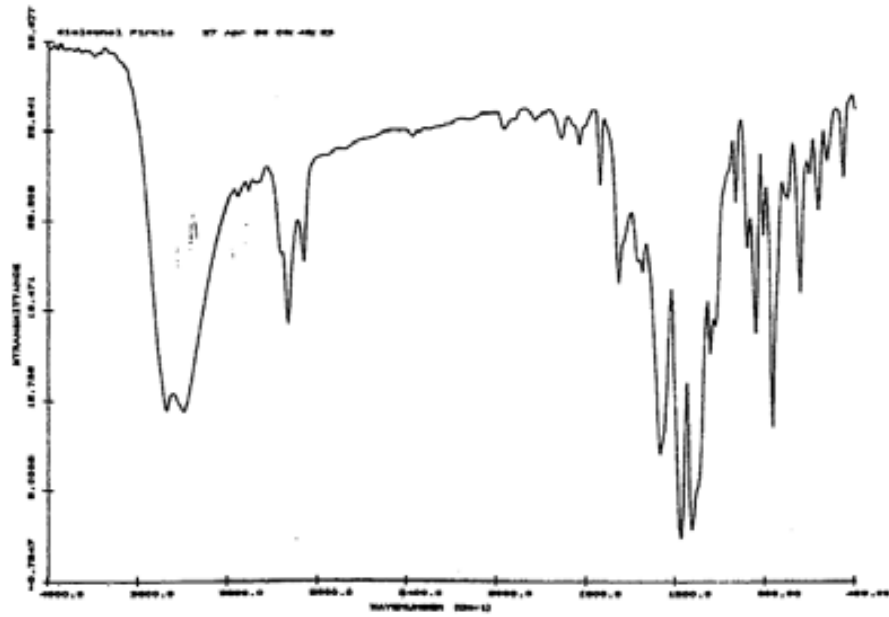
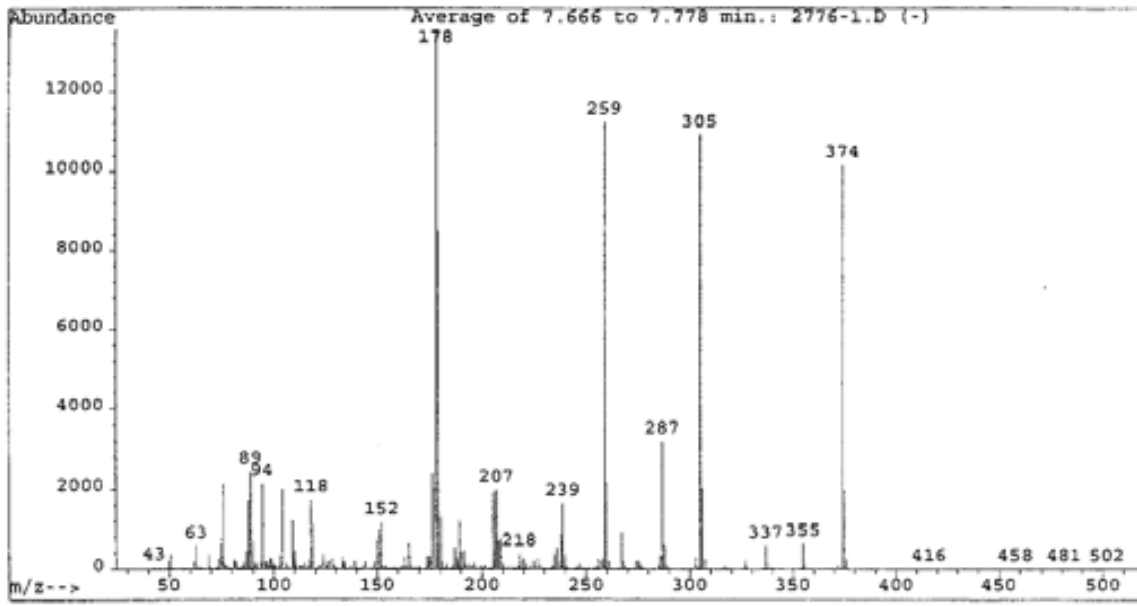


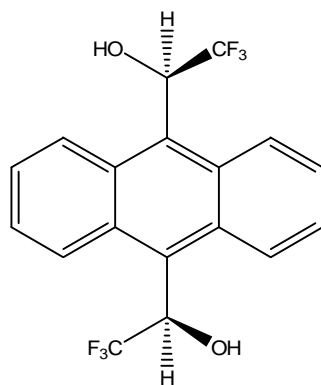




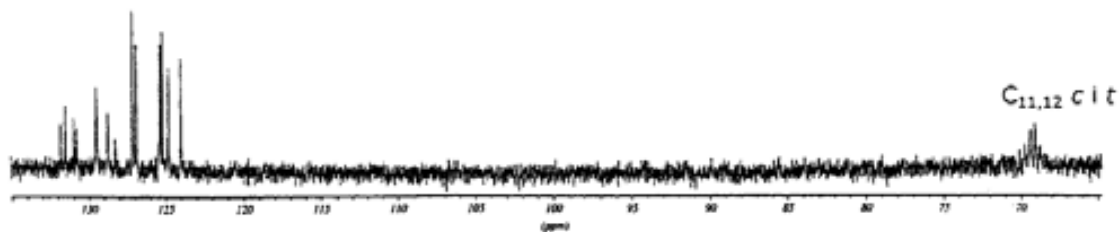
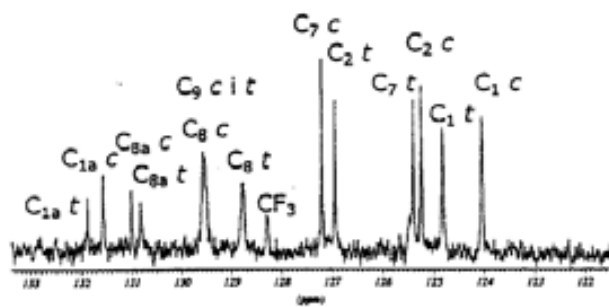
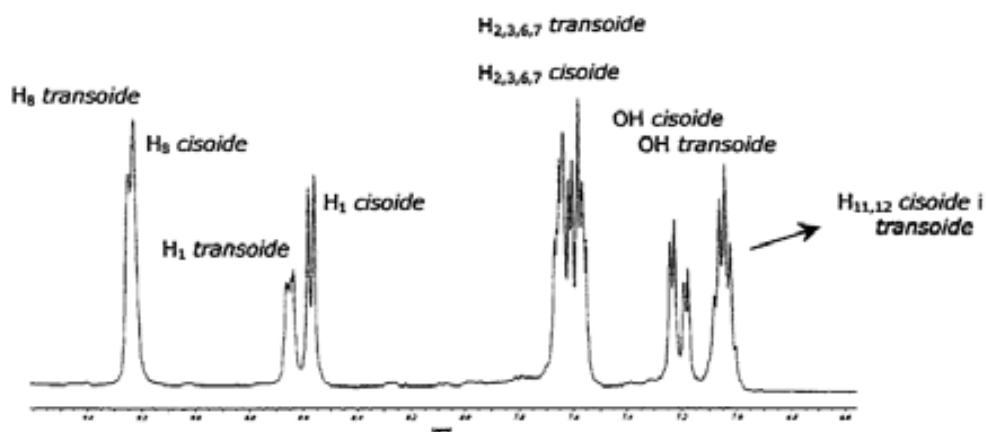
α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17**

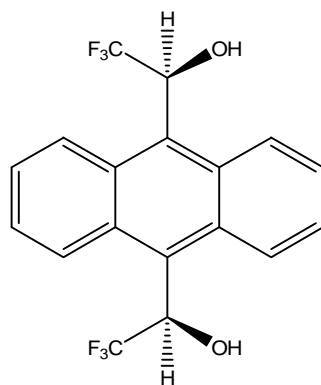




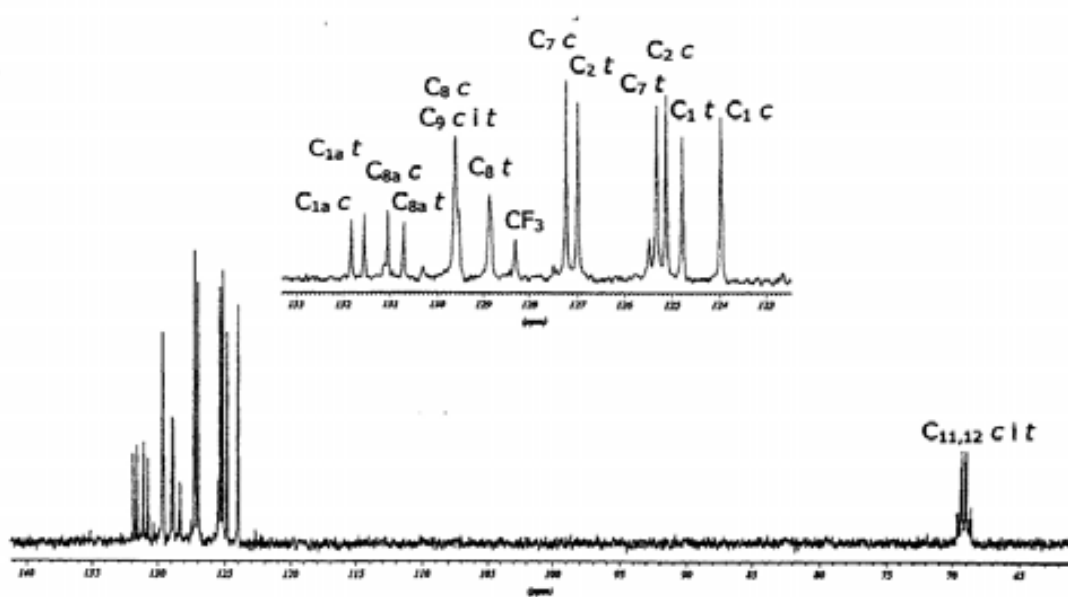
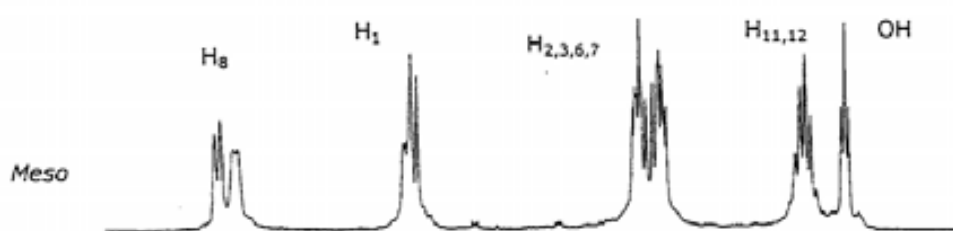


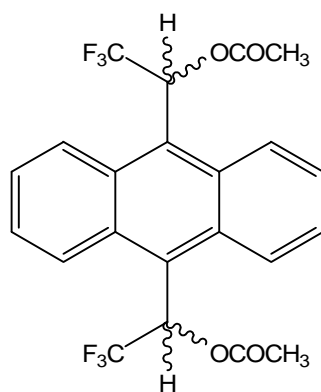
(*R,R*)-(-)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **17**



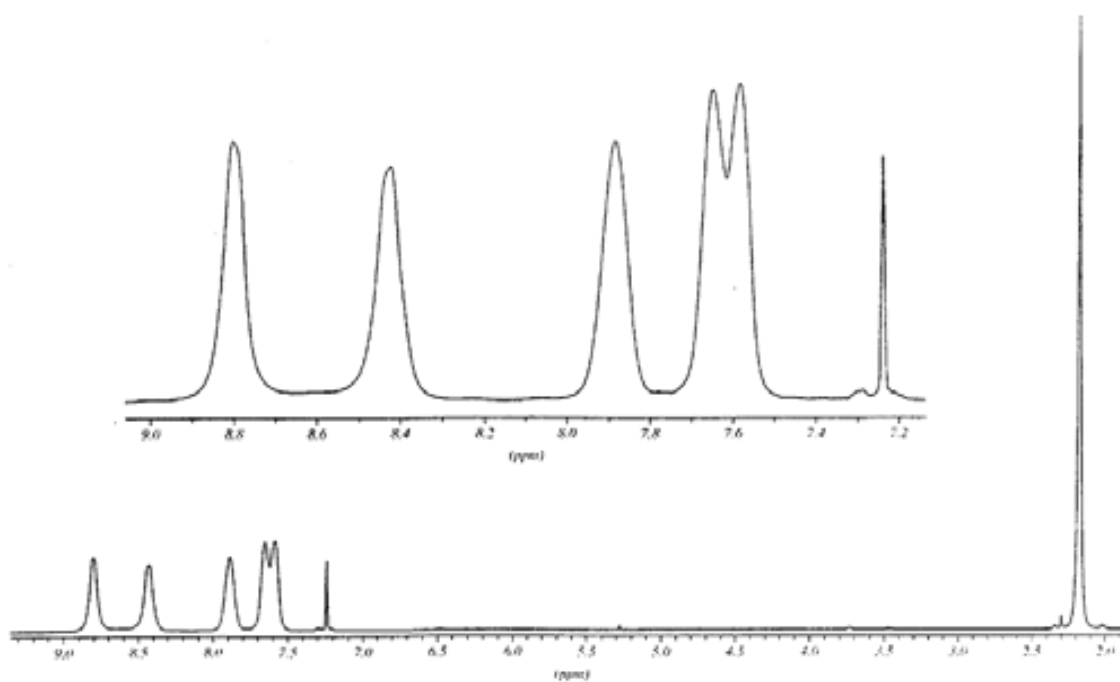


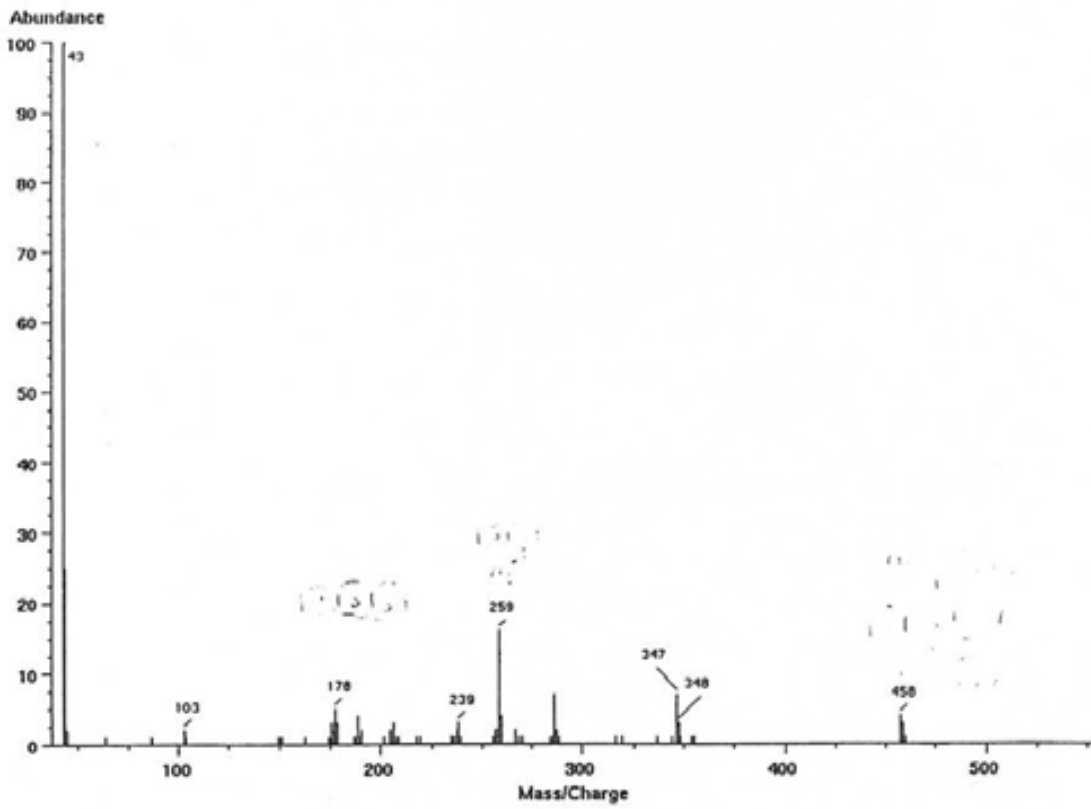
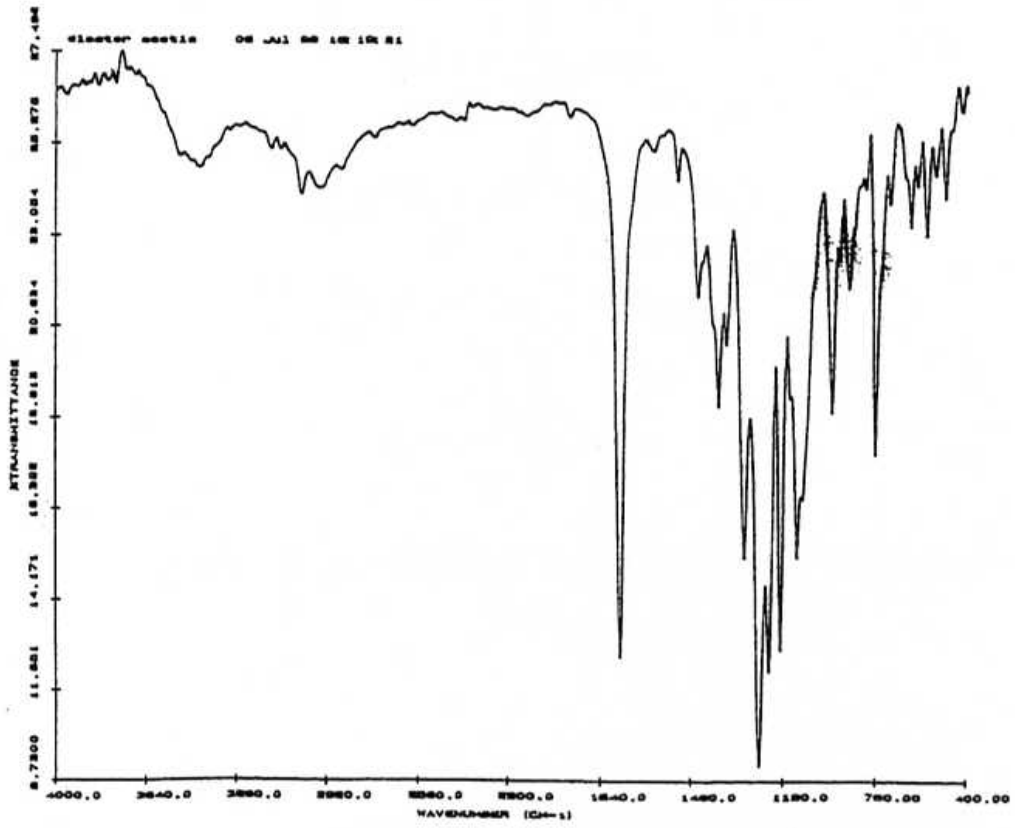
(*R,S*)- α,α' -bis(trifluoromethyl)-9,10-anthracenedimethanol **17**

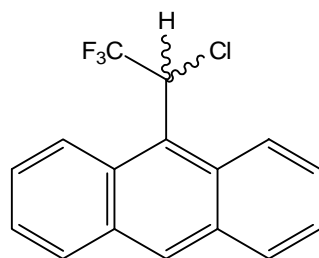
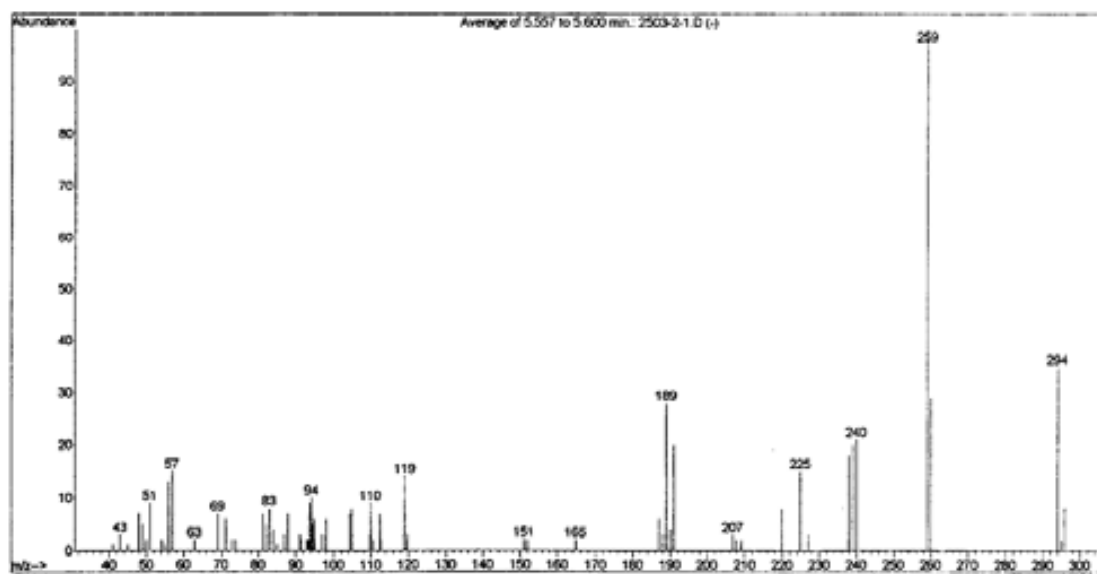


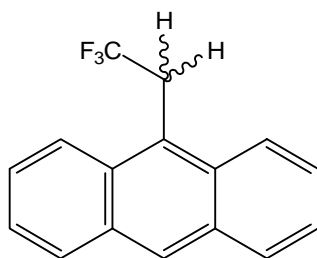
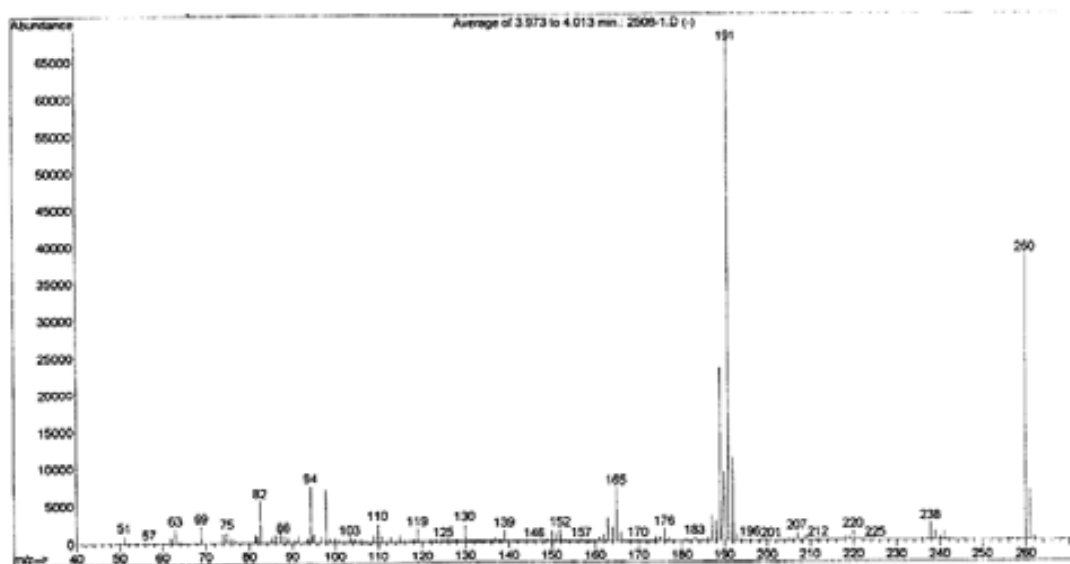


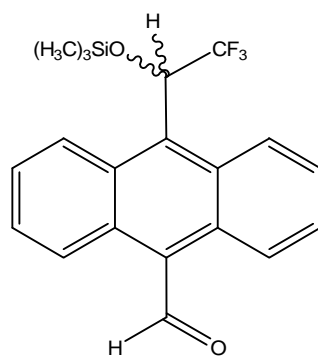
Diacetat d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **21**



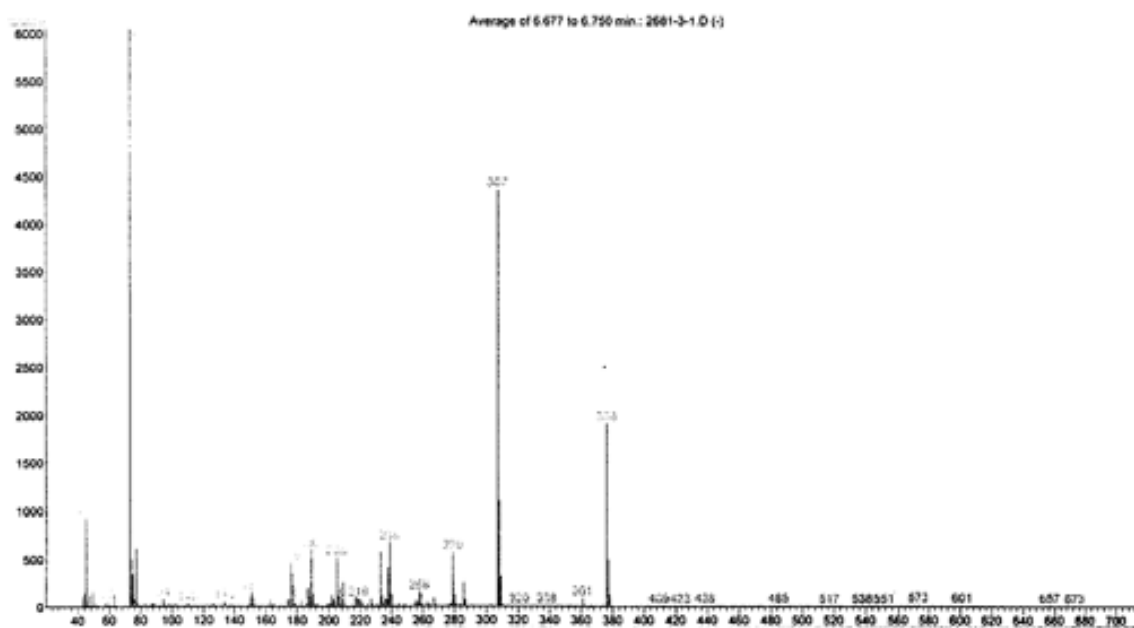


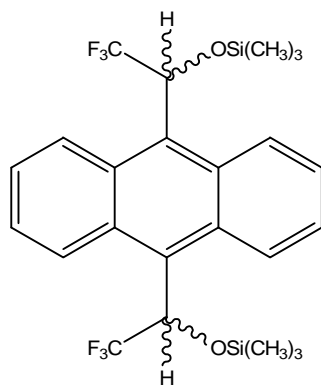
1-(9-antril)-1-cloro-2,2,2-trifluoroetà **23**

1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroethà **24**

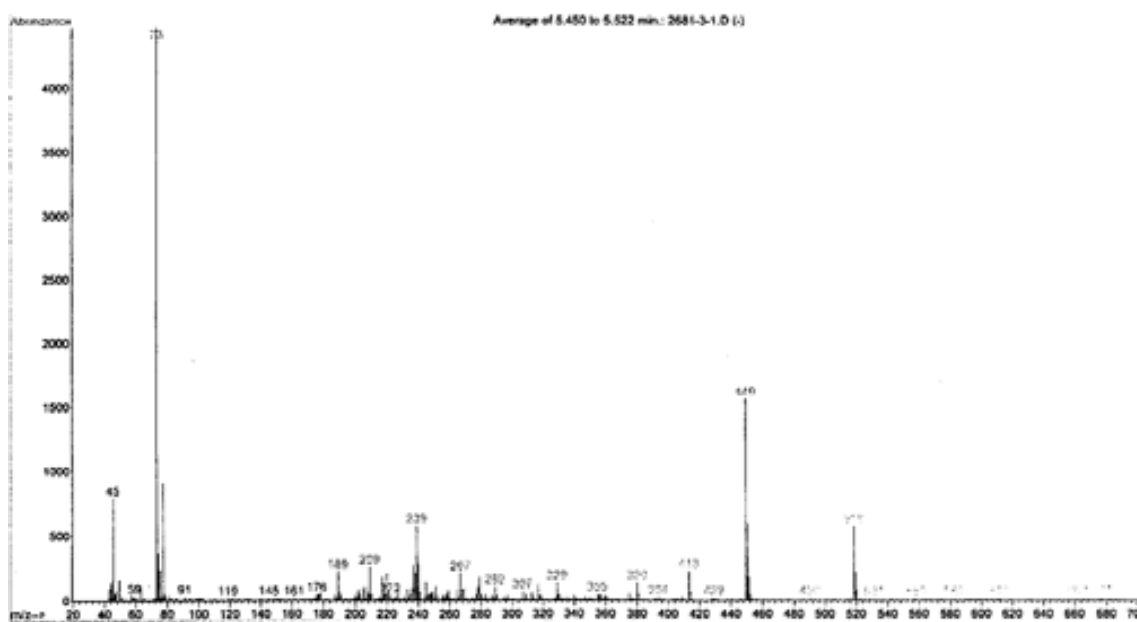
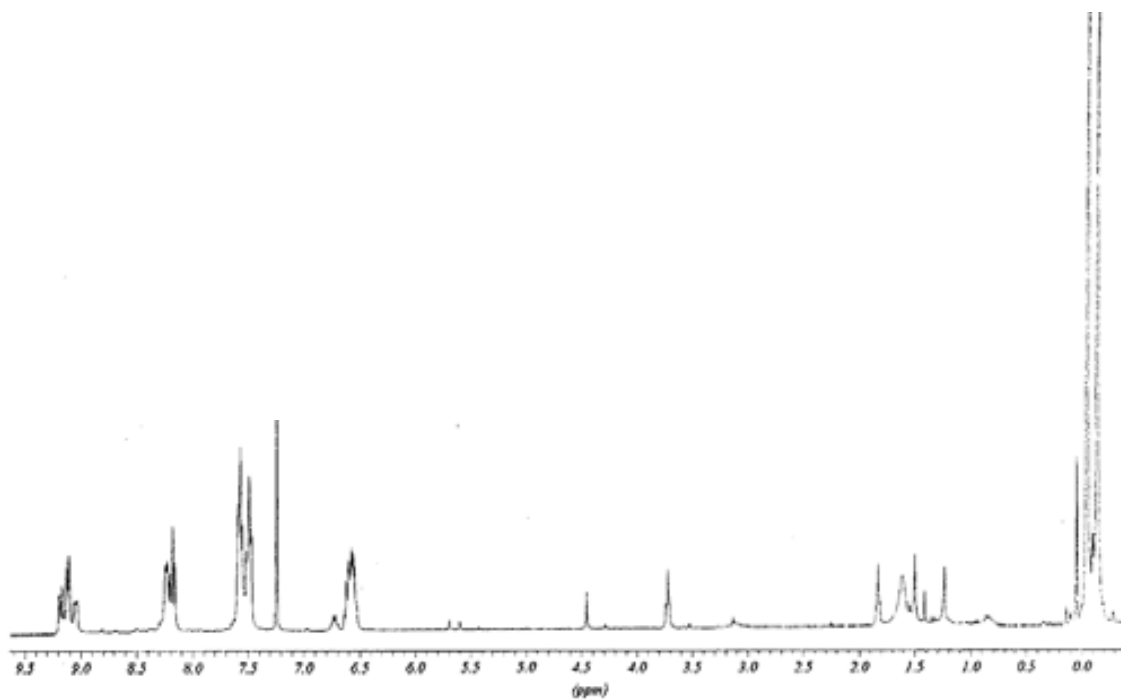


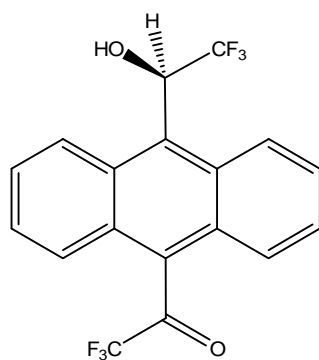
10-(2,2,2-trifluoro-1-trimethylsilyloxyethyl)anthracen-9-carbaldehyd



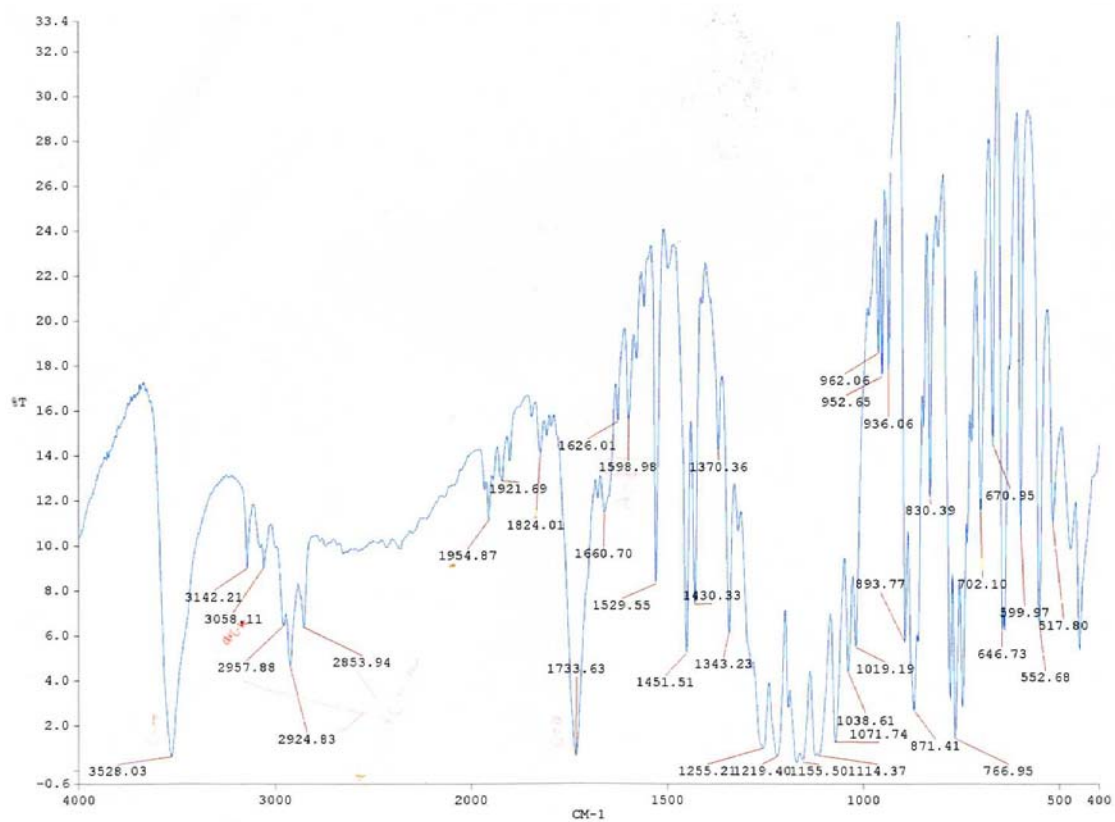


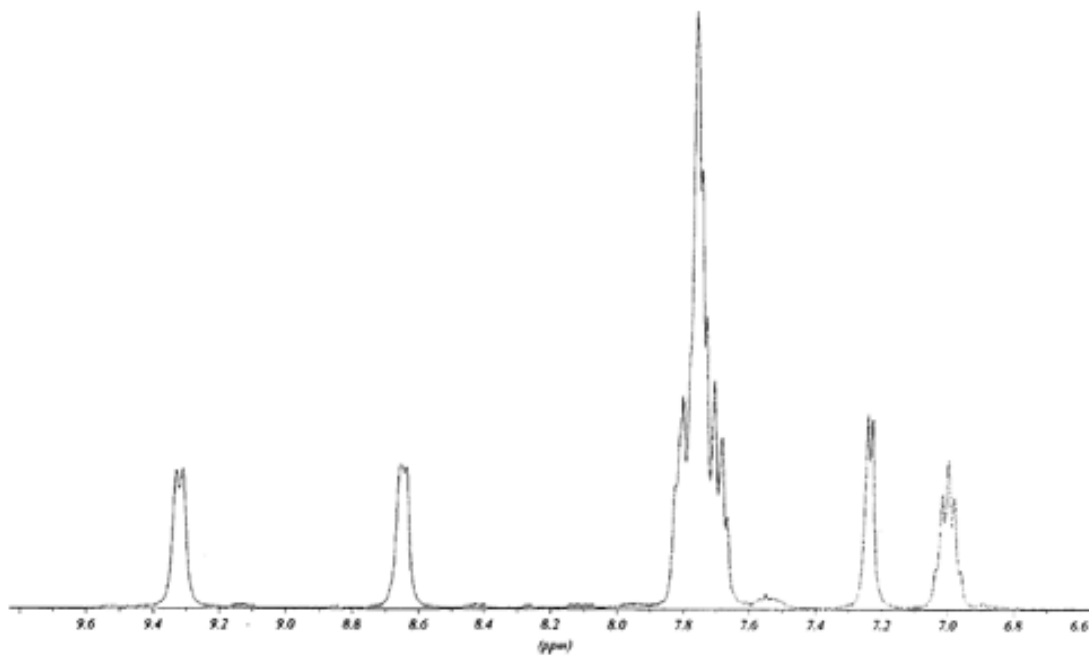
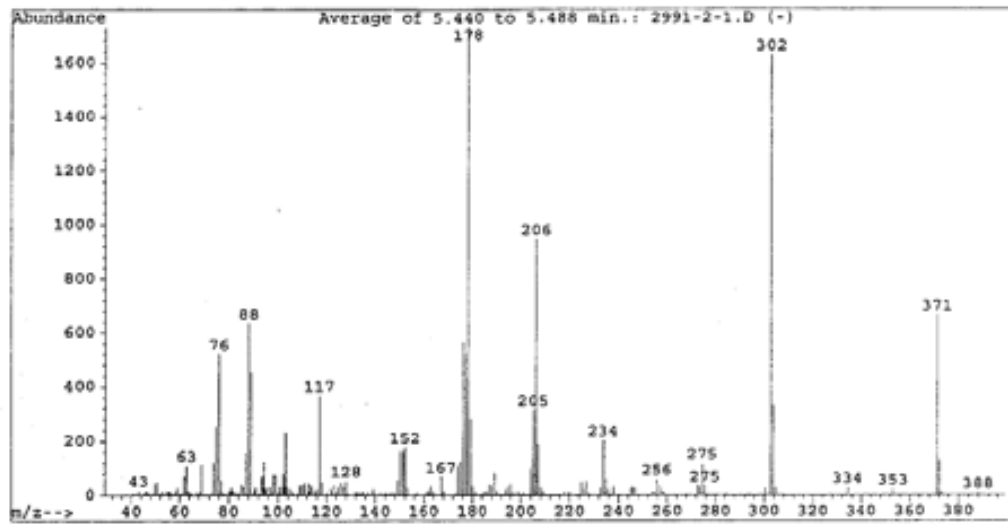
9,10-bis-(2,2,2-trifluoro-1-trimethylsilanoxyetil)antracè

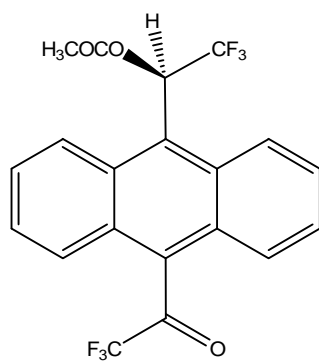
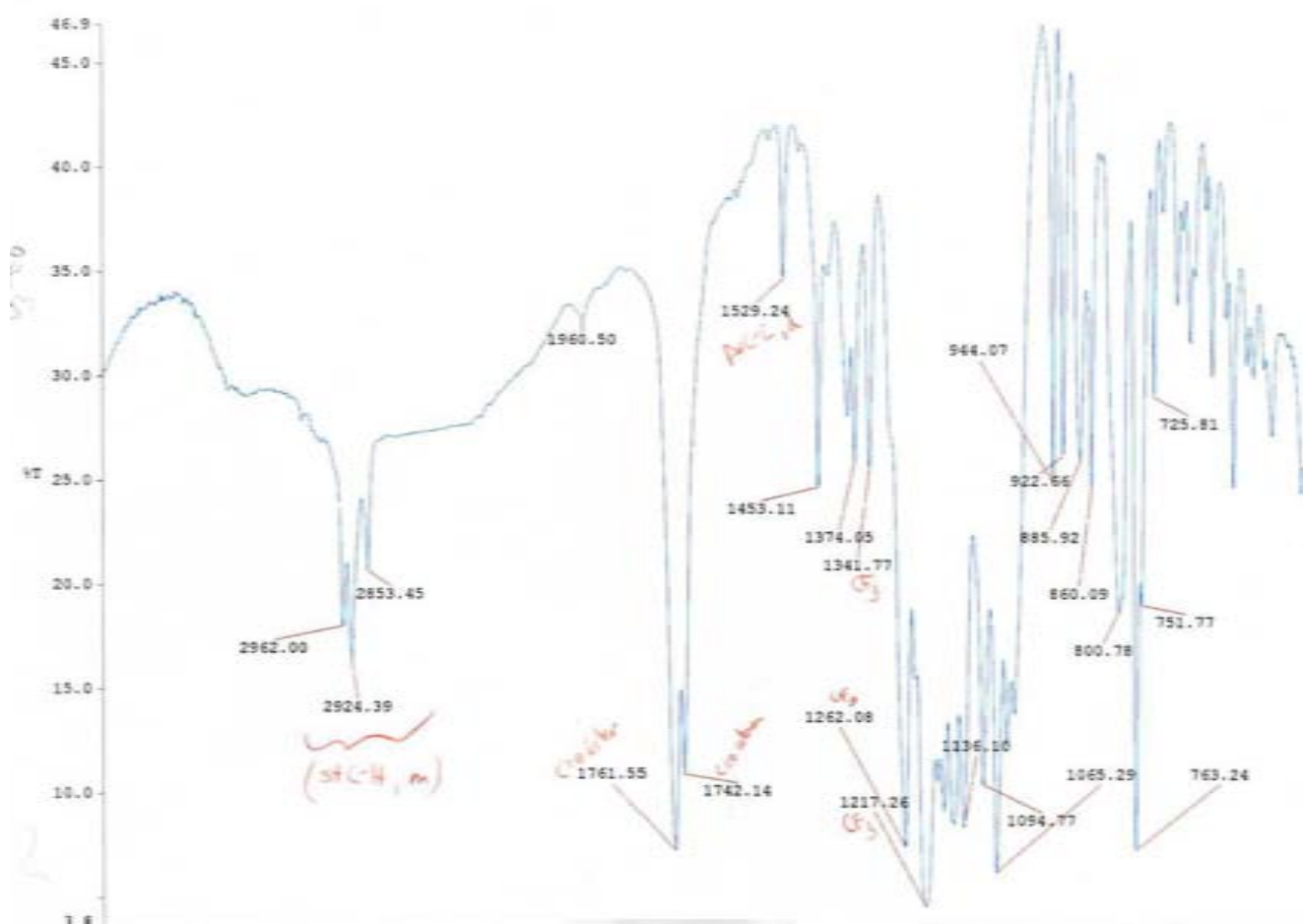


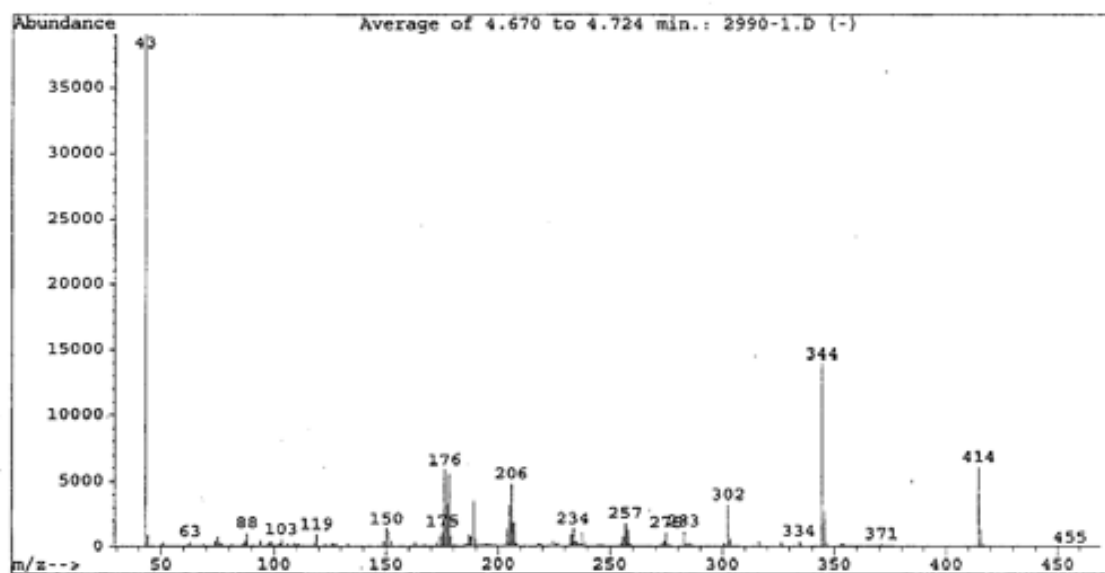
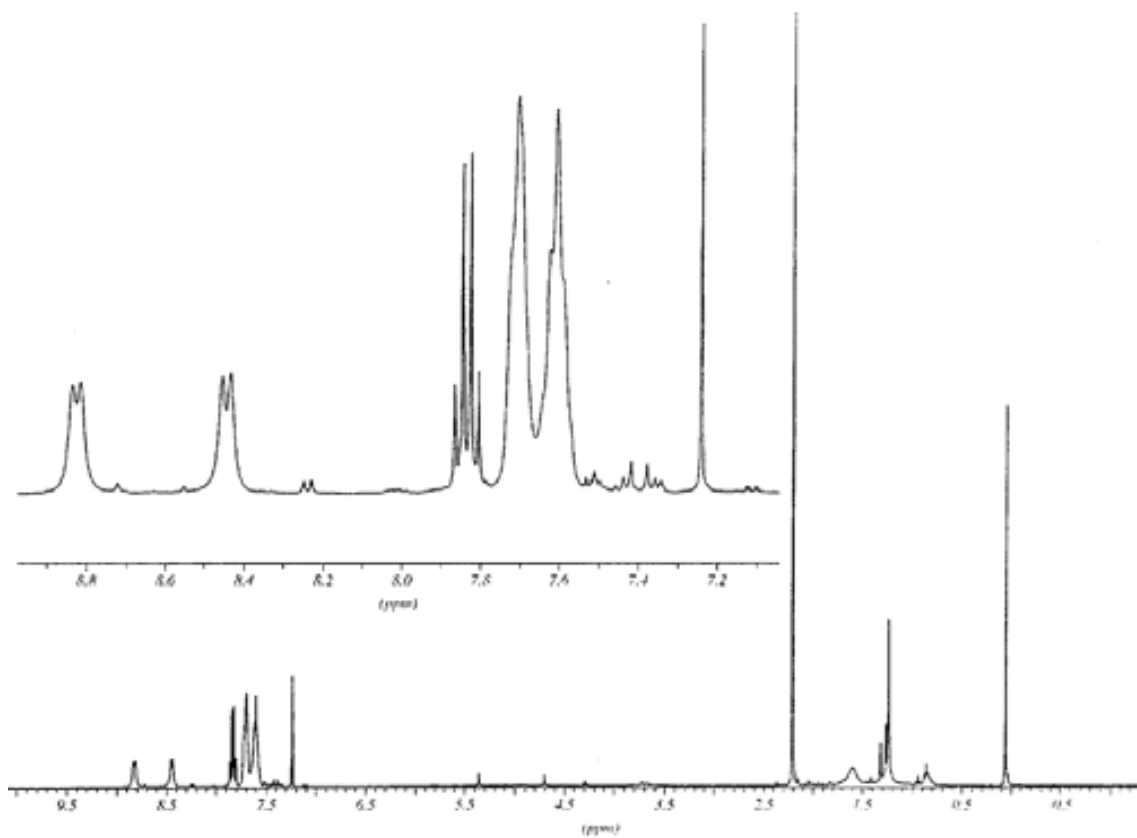


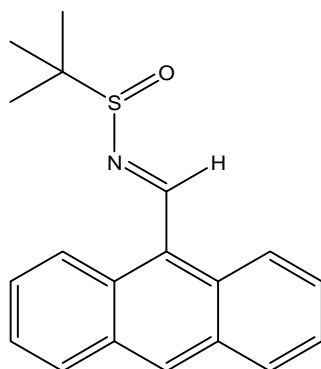
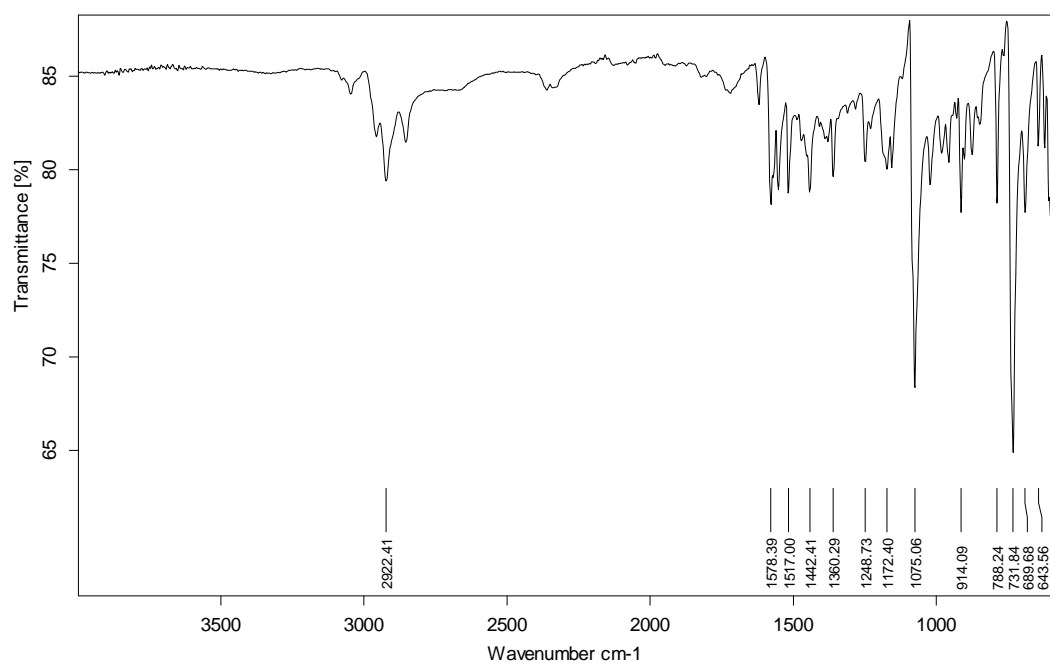
(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-[10-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietyl)-9-antril]etanona **42**

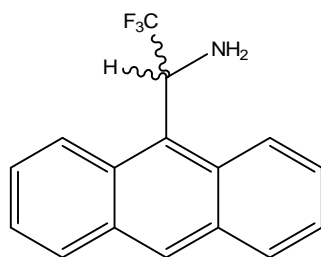
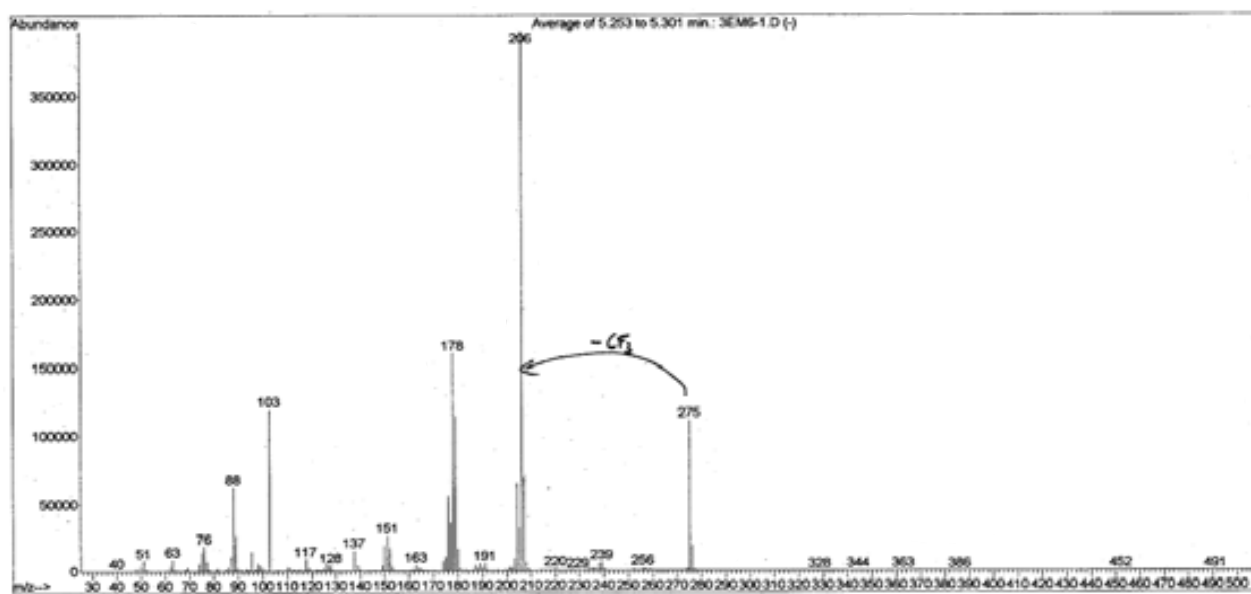


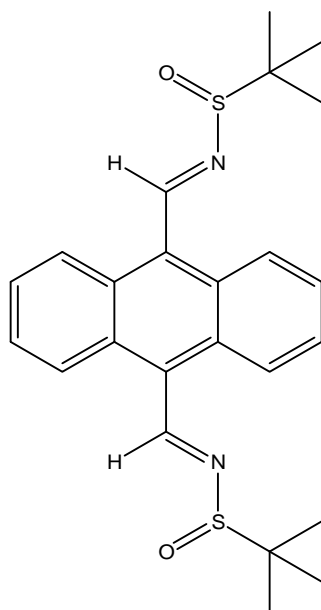


Acetat de 2,2,2-trifluoro-1-[10-(2,2,2-trifluoroacetil)-9-antril]etil **43**

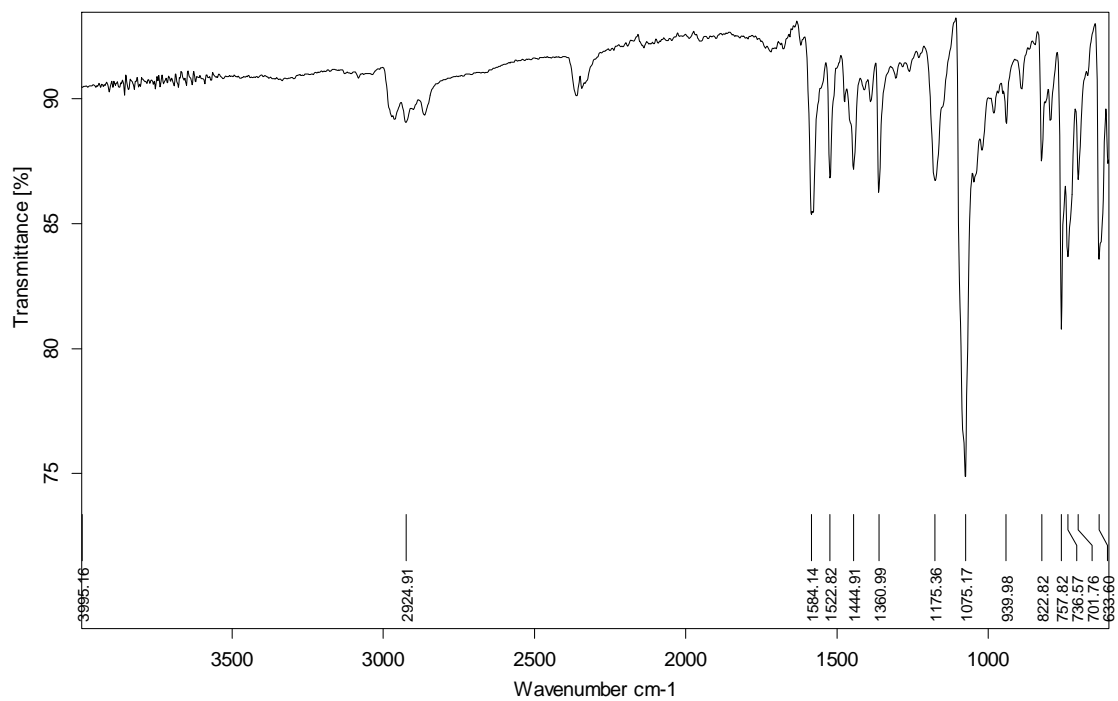


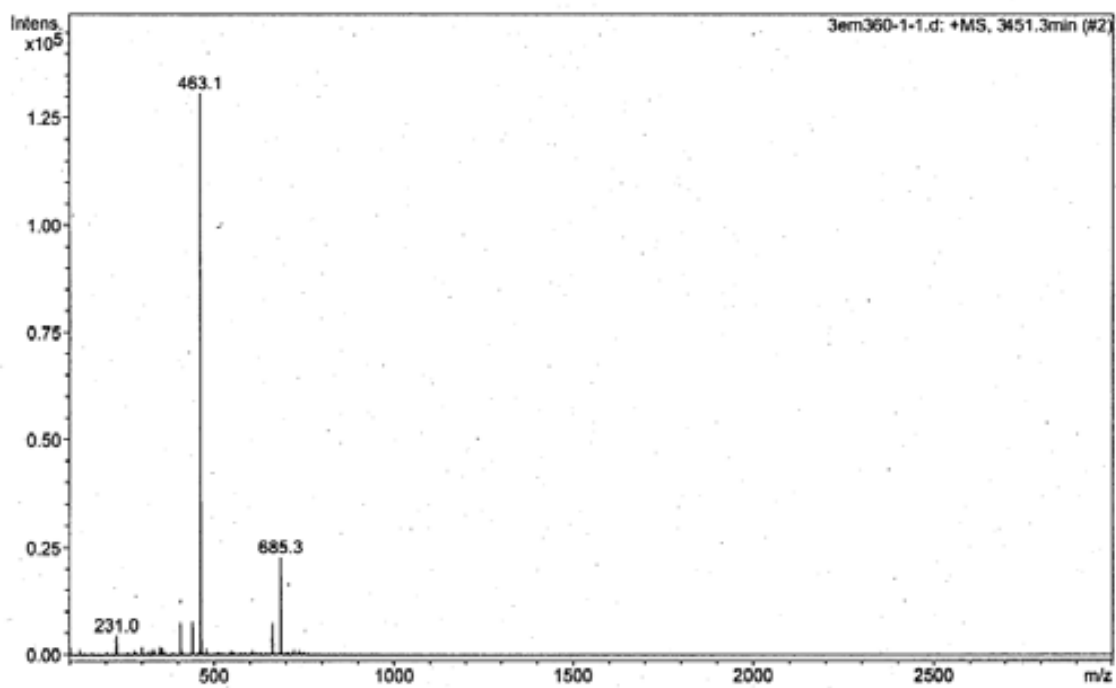
N-(9-antrilmetilen)-2-metil-2-propansulfonamida **59**

2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina **62**

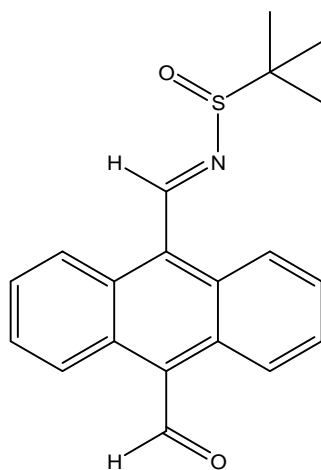
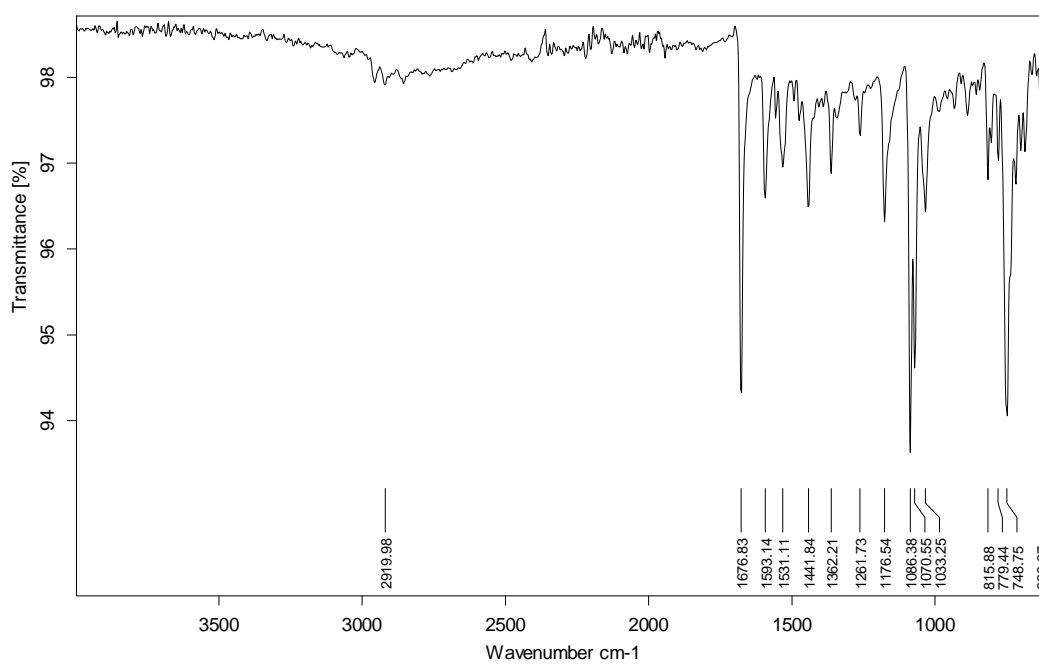


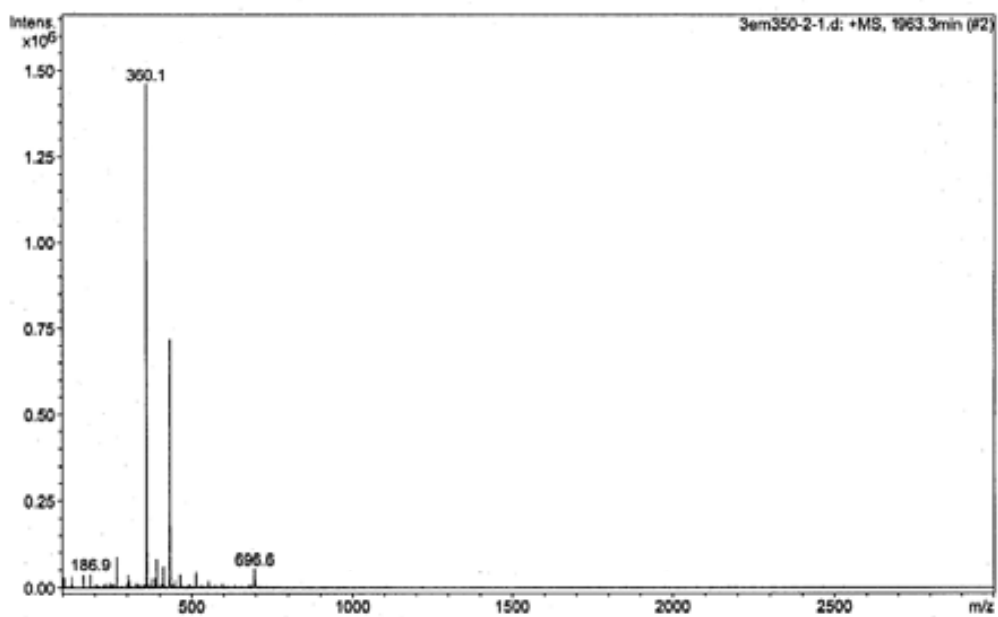
9,10-antracenis-N,N'-(metilen)-2-metil-2-propansulfonamida **63**



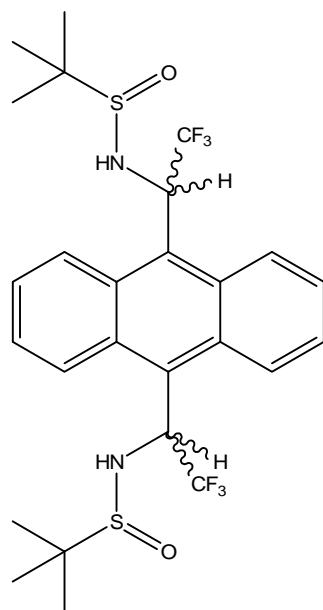


#	m/z	I	I%
1	230.0	3419	3
2	231.0	4427	3
3	407.0	7362	6
4	441.1	7552	6
5	463.1	130585	100
6	464.0	35577	27
7	465.0	14878	11
8	466.0	3208	2
9	663.4	7292	6
10	664.3	3447	3
11	685.3	22807	17
12	686.3	10335	8

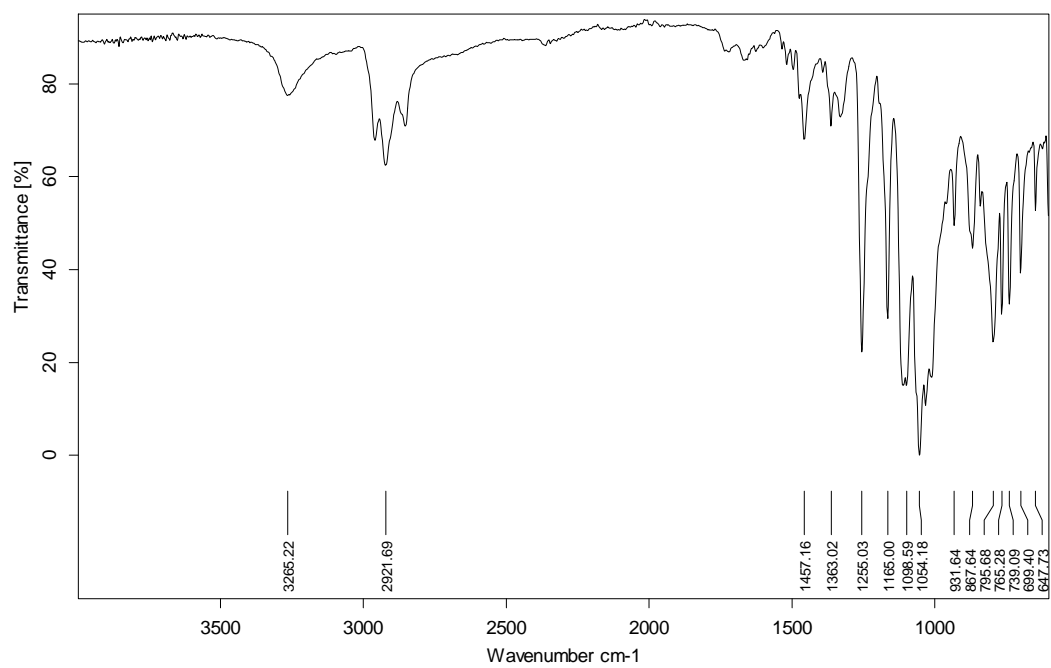
N-[9-(10-formil)-antrilmetilen]-2-metil-2-propansulfonamida **65**

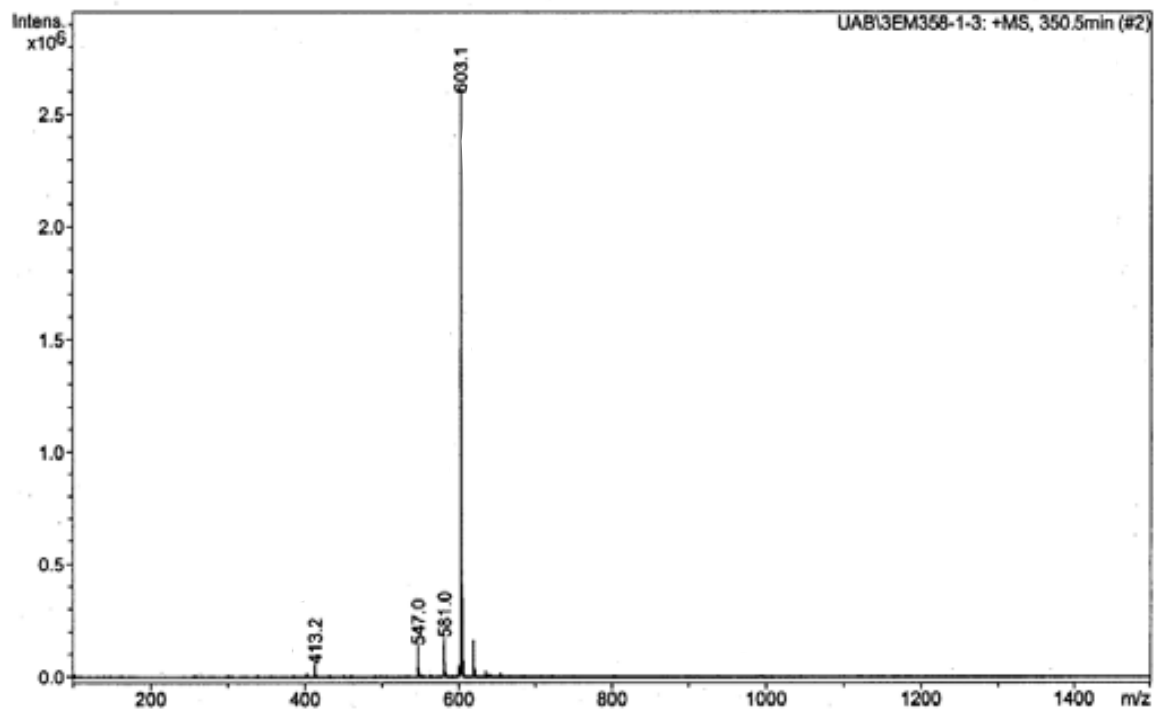


#	m/z	I	I%
1	129.0	33176	2
2	154.0	38022	3
3	186.9	39315	3
4	268.9	89304	6
5	304.0	37989	3
6	360.1	1459328	100
7	381.1	317425	22
8	382.1	102757	7
9	392.1	82387	6
10	413.2	61726	4
11	433.1	718845	49
12	434.1	178863	12
13	435.1	51528	4
14	485.1	39233	3
15	514.9	44634	3
16	696.6	53896	4

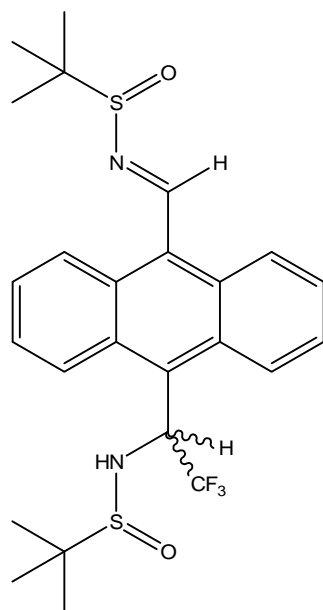


α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracenbis-N,N'-(metil)-2-metil-2-propansulfinaida **66**

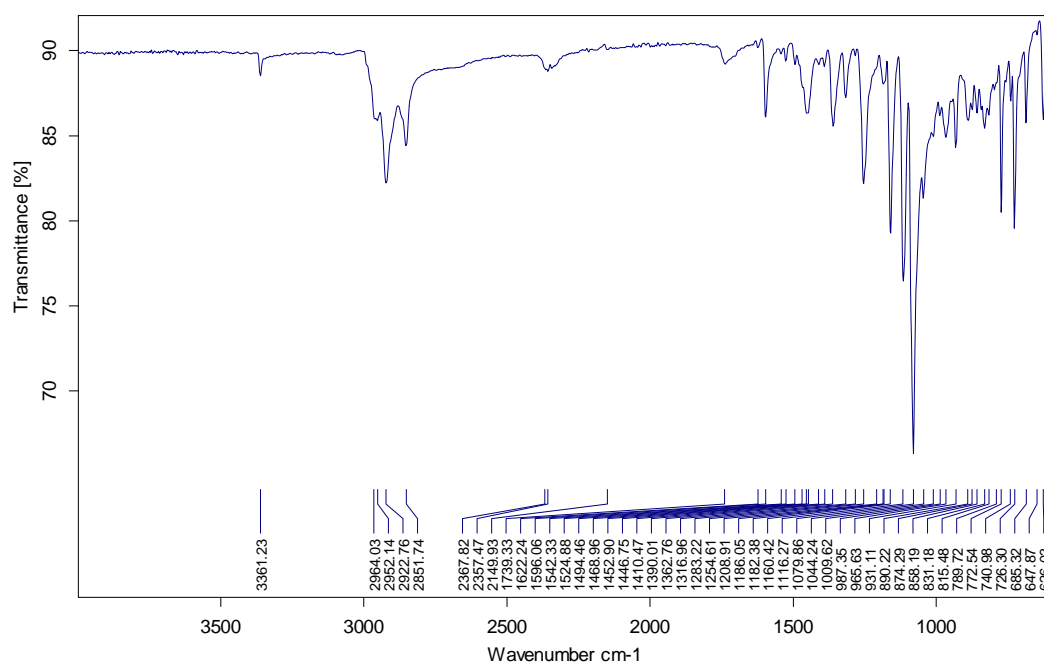


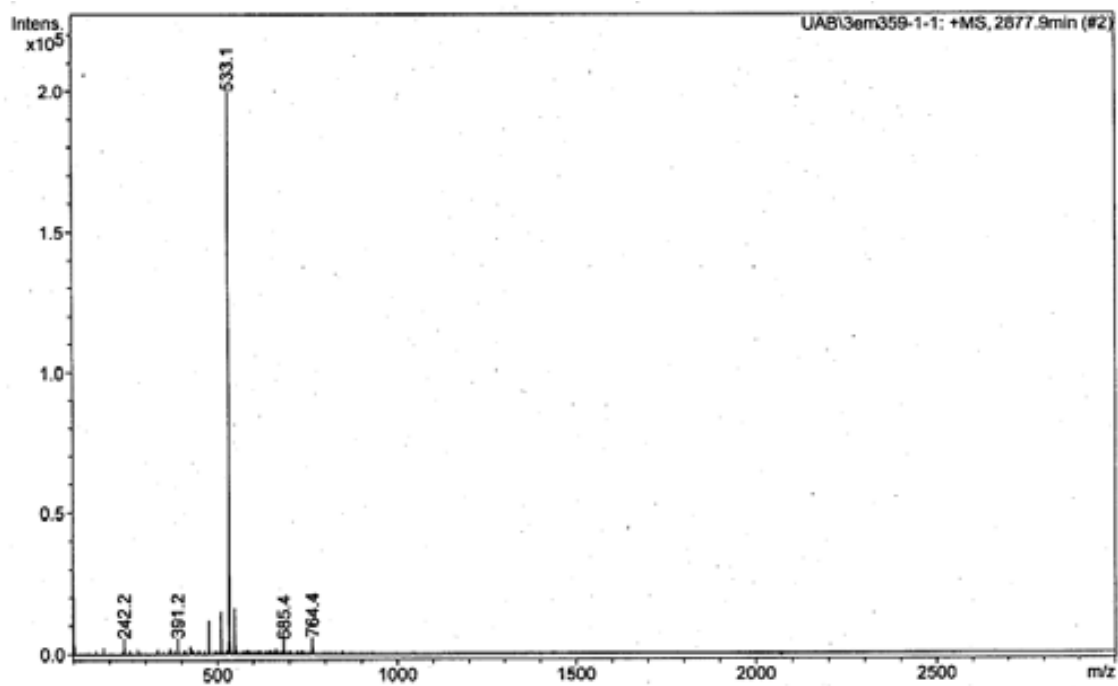


#	m/z	I	I%
1	413.2	57509	2
2	547.0	139797	5
3	581.0	173253	7
4	582.0	61999	2
5	600.0	52183	2
6	603.1	2591400	100
7	604.0	761288	29
8	605.0	351580	14
9	606.0	73787	3
10	619.0	165842	6

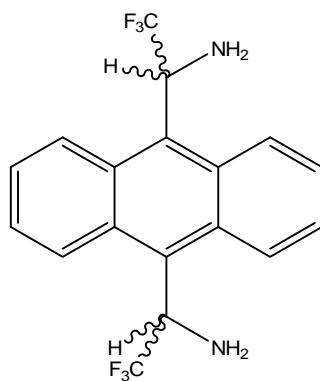


N-{9-[10-((1S)-1-tert-butyl-(R)-sulfinamido-2,2,2-trifluoroetil)]-antrilmetilen}-2-metil-2-propansulfinamida **67**

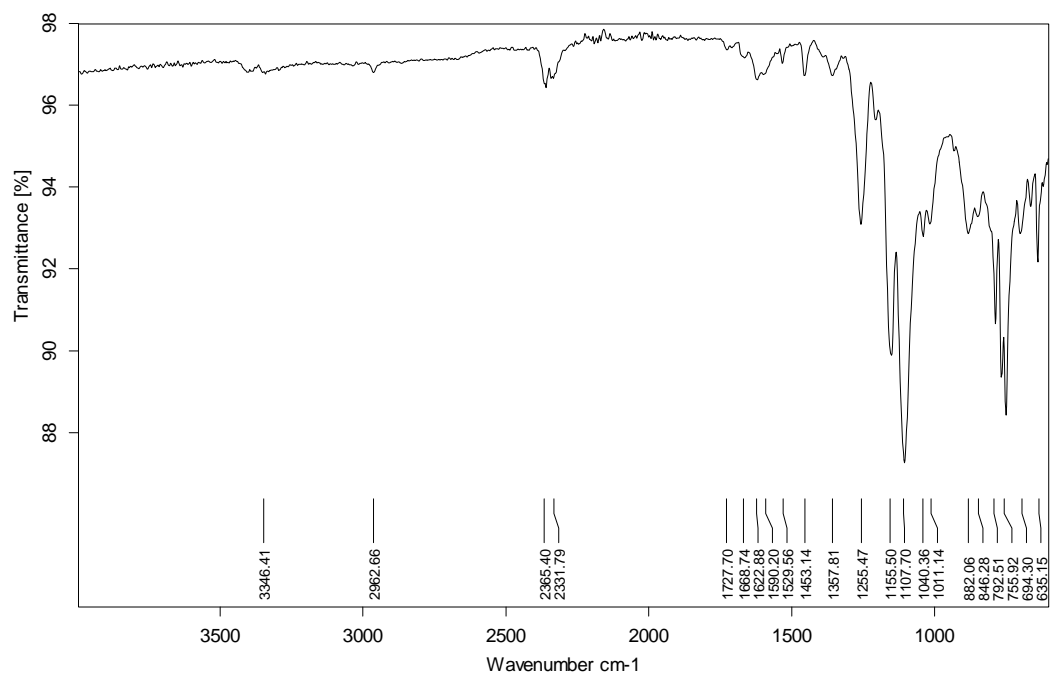


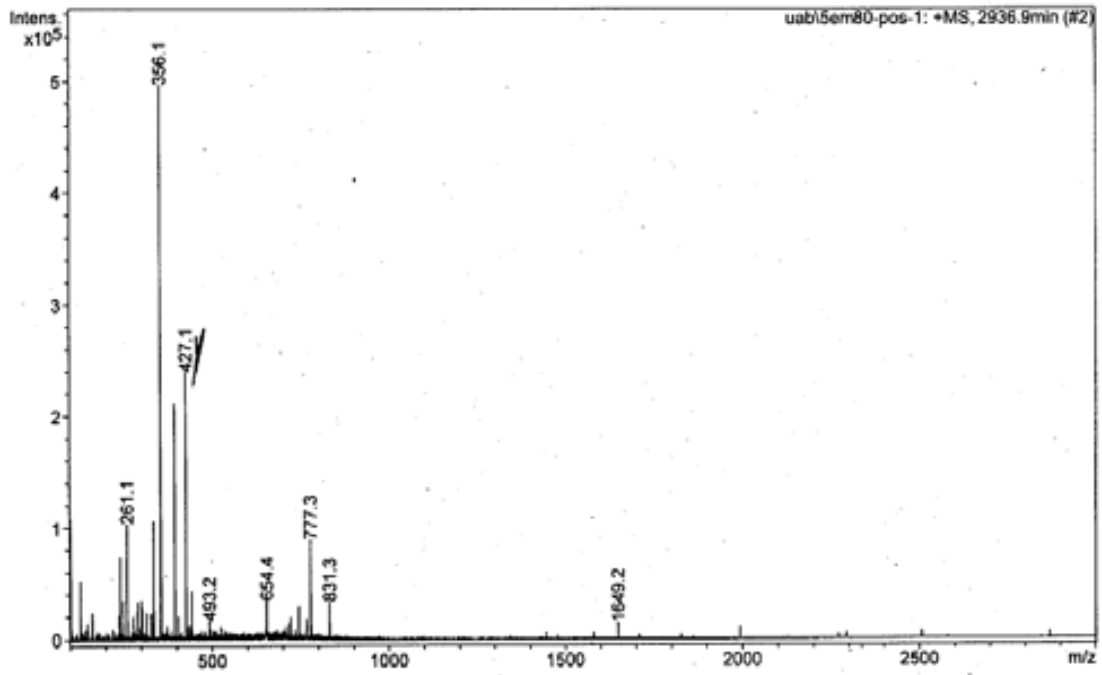


#	m/z	I	I%
1	102.2	20283	10
2	242.2	5467	3
3	391.2	5514	3
4	477.1	11804	6
5	511.1	14836	7
6	512.1	4477	2
7	533.1	199646	100
8	534.1	57419	29
9	535.1	27875	14
10	536.1	6549	3
11	549.1	16291	8
12	550.1	4918	2
13	685.4	4990	2
14	764.1	5030	3
15	764.4	5829	3

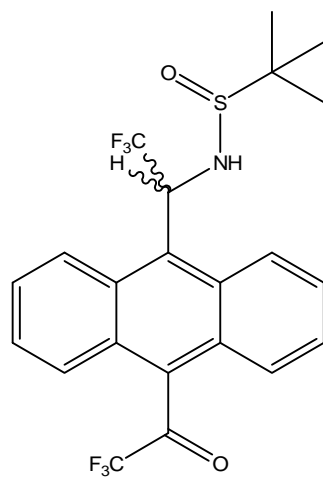
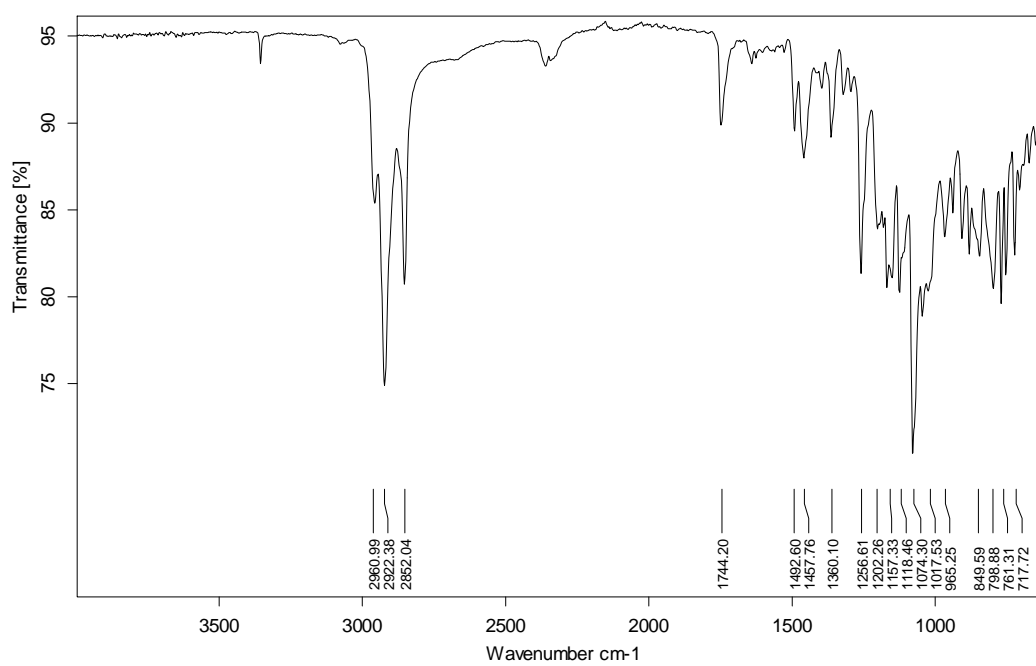


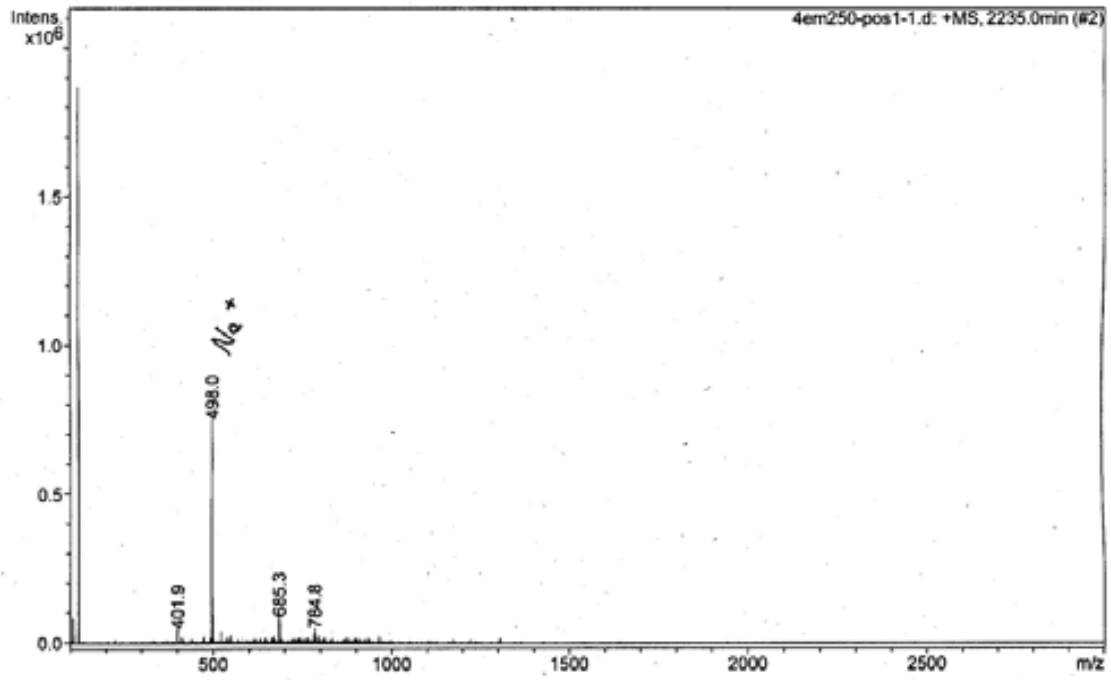
α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanamina **68**





#	m/z	I	I%
1	102.2	107993	22
2	103.2	11748	2
3	130.2	52649	11
4	149.0	13588	3
5	163.1	23415	5
6	238.0	21789	4
7	242.3	74060	15
8	243.3	10060	2
9	250.1	35089	7
10	251.1	12568	3
11	261.1	103733	21
12	262.1	17530	4
13	279.1	20027	4
14	290.1	26196	5
15	291.1	33397	7
16	295.2	10727	2
17	301.2	34778	7
18	302.3	11219	2
19	304.3	28264	6
20	316.1	23918	5
21	329.2	23029	5
22	330.1	14854	3
23	332.2	15024	3
24	336.1	105704	21

N-[9-(19-trifluoroacetyl)-antrilmetil]2-metil-2-propansulfonamida **71**



#	m/z	I	I%
1	107.1	83144	4
2	108.2	46340	2
3	123.1	1867472	100
4	124.1	138816	7
5	401.9	47362	3
6	498.0	749873	40
7	499.0	153292	8
8	500.0	57828	3
9	522.6	39202	2
10	685.3	88155	5
11	784.8	50001	3
12	785.3	38569	2

A3 TAULES I ESPECTRES ADDICIONALS

A3.1 ASPECTES MATEMÀTICS DEL MÈTODE EQUIMOLAR

A3.1.1 Deducció de l'equació simplificada del mètode equimolar

Per un equilibri de complexació 1 a 1:



La seva constant d'equilibri es defineix com:

$$K_1 = \frac{[SL]}{[S][L]} = \frac{[SL]}{(S_0 - [SL])(L_0 - [SL])} \quad \text{Equació A3-1}$$

on L_0 és la concentració inicial de CSA i S_0 la concentració inicial de solut.

La diferència del desplaçament químic es defineix com:

$$\Delta\delta = \delta_{\text{obs}} - \delta_f = \frac{[SL]}{S_0} \delta_c \quad \text{Equació A3-2}$$

on δ_c és el desplaçament químic del complex i δ_f de l'espècie lliure.

A l'equació de la constant d'equilibri es substitueix $L_0=S_0$, que són les condicions de treball establertes, i es substitueix $[SL]$ per l'expressió que surt de l'Equació A3-2.

S'obté:

$$K_1 = \frac{[SL]}{(S_0 - [SL])^2} = \frac{S_0 \frac{\Delta\delta}{\delta_c}}{\left(S_0 - S_0 \frac{\Delta\delta}{\delta_c}\right)^2}$$

$$\sqrt{K_1} \left(S_0 - S_0 \frac{\Delta\delta}{\delta_c}\right) = \sqrt{S_0} \sqrt{\frac{\Delta\delta}{\delta_c}}$$

$$1 - \frac{\Delta\delta}{\delta_c} = \frac{\sqrt{\Delta\delta}}{\sqrt{S_0 K_1} \delta_c}$$

$$\delta_c - \Delta\delta = \frac{\sqrt{\delta_c \Delta\delta}}{\sqrt{S_0 K_1}}$$

$$\Delta\delta = \delta_c - \sqrt{\frac{\delta_c}{K_1}} \sqrt{\frac{\Delta\delta}{S_0}}$$

Equació A3-3

A3.1.2 Regressió lineal i errors

De les dades experimentals obtingudes es pot representar $\Delta\delta$ versus $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$, que s'aproxima a una regressió lineal tipus $y = a + bx$ que compleix amb l'Equació A3-3.

De l'ordenada a l'origen (a) obtenim δ_c ($a = \delta_c$) i del pendent (b), la K_1 , segons:

$$K_1 = \frac{a}{b^2}$$

Tan la regressió lineal com els errors de les variables s'obtenen amb les eines d'anàlisi de Microsoft Excel. La propagació de l'error de la recta a la constant d'equilibri es calcula segons:

$$\sigma_{K_1}^2 = \left(\frac{\partial K_1}{\partial a}\right)^2 \cdot \sigma_a^2 + \left(\frac{\partial K_1}{\partial b}\right)^2 \cdot \sigma_b^2$$

$$\sigma_{K_1}^2 = \frac{\sigma_a^2}{b^4} + 4 \cdot \frac{a^2 \cdot \sigma_b^2}{b^6}$$

A partir de l'expressió $\Delta G^\circ = -RT \ln K_1$ calculem l'energia lliure d'associació, que també contindrà un error:

$$\sigma_{\Delta G^\circ}^2 = \left(\frac{\partial \Delta G^\circ}{\partial K_1}\right)^2 \cdot \sigma_{K_1}^2$$

$$\sigma_{\Delta G^\circ}^2 = \left(\frac{RT}{1000}\right)^2 \cdot \left(\frac{1}{K}\right)^2 \cdot \sigma_{K_1}^2$$

**A3.2 DETERMINACIÓ DE L'ESTEQUIOMETRIA DELS
COMPLEXOS ENTRE L'ABTE 17 I ELS BENZENDIMETANOLS
44 I 45. MÈTODE DE JOB**

Mostra	V (R,R)- 17 (ml)	V (ml) 44 (ml)	[R,R- 17]-0.62 (M)	[44] (M)	[R,R- 17]-0.62/ C _t	[44]/C _t
1	0,50	0,00	0,0181	0,0000	1,0	0,0
2	0,45	0,05	0,0163	0,0018	0,9	0,1
3	0,40	0,10	0,0145	0,0036	0,8	0,2
4	0,35	0,15	0,0127	0,0054	0,7	0,3
5	0,30	0,20	0,0108	0,0072	0,6	0,4
6	0,25	0,25	0,0090	0,0090	0,5	0,5
7	0,20	0,30	0,0072	0,0108	0,4	0,6
8	0,15	0,35	0,0054	0,0126	0,3	0,7
9	0,10	0,40	0,0036	0,0144	0,2	0,8
10	0,05	0,45	0,0018	0,0162	0,1	0,9
11	0,00	0,50	0,0000	0,0180	0,0	1,0

Taula A3-1 Valors corresponents a les mostres preparades de (R,R)-ABTE+**44**: volum afegit de cada una de les dissolucions inicials, concentracions del confómer *Cisoides* del CSA i del substrat **44** i fraccions molars.

Mostra	[R,R-17]/C _t	$\Delta\delta H_{11}^c$	$\Delta\delta H_{11}^c \cdot [R,R-17] \cdot 0.62 / C_t \cdot 10^{-3}$
1	1,0	0,0000	0,00
2	0,9	0,0123	11,12
3	0,8	0,0277	22,26
4	0,7	0,0392	27,56
5	0,6	0,0476	28,69
6	0,5	0,0494	24,81
7	0,4	0,0627	25,19
8	0,3	0,0672	20,25
9	0,2	0,0599	12,03
10	0,1	0,0588	5,91

Mostra	[R,R-17]/C _t	$\Delta\delta H_1^c$	$\Delta\delta H_1^c \cdot [R,R-17] \cdot 0.62 / C_t \cdot 10^{-3}$
1	1,0	0,0000	0,00
2	0,9	0,0071	6,46
3	0,8	0,0180	14,46
4	0,7	0,0246	17,33
5	0,6	0,0299	18,02
6	0,5	0,0311	15,62
7	0,4	0,0385	15,47
8	0,3	0,0399	12,02
9	0,2	0,0348	6,99
10	0,1	0,0323	3,25

Mostra	[Substrat]/C _t	$\Delta\delta H_7'$	$\Delta\delta H_7' \cdot [\text{sub s}]/C_t \cdot 10^{-3}$
2	0,1	0,3023	30,23
3	0,2	0,2953	59,06
4	0,3	0,2711	81,34
5	0,4	0,2337	93,48
6	0,5	0,1963	98,15
7	0,6	0,1788	107,28
8	0,7	0,1389	97,23
9	0,8	0,0892	71,36
10	0,9	0,0455	40,95
11	1,0	0,0000	0,00

Mostra	[R,R-17]/C _t	$\Delta\delta OH^c$	$\Delta\delta OH^c \cdot [R,R-17] \cdot 0.62 / C_t \cdot 10^{-3}$
1	1,0	0,0000	0
2	0,9	0,1771	160,09
3	0,8	0,2995	240,65
4	0,7	0,4286	301,34
5	0,6	0,5647	340,31
6	0,5	0,6763	339,64
7	0,4	0,8247	331,33
8	0,3	0,9650	290,77
9	0,2	1,0993	220,83
10	0,1	1,2400	124,55

Taula A3-2 Valors dels desplaçaments químics de H₁₁^c, H₁^c i OH^c de 17, i de H₇' del substrat 44.

A3.3 ASSOCIACIÓ DE L'ABTE 17 AMB 1-AMINOINDÀ 47. DETERMINACIÓ DE LA CONSTANT D'EQUILIBRI

Mostra	$\Delta\delta H_1$ 268K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta H_1$ 298K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$
1	0,1914	1,9565	0,1721	1,8553
2	0,1795	2,0673	-	
3	0,1606	2,3372	0,1417	2,1954
4	0,154	2,4198	0,1334	2,2522
5	0,1463	2,4793	0,1294	2,3317
6	0,1444	2,5796	0,1231	2,3818

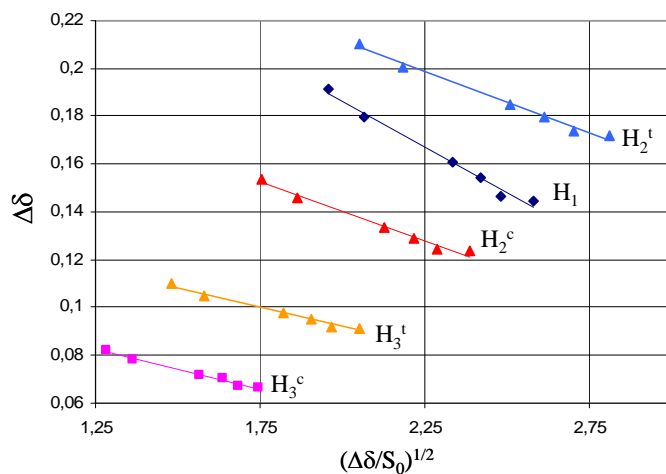
Mostra	$\Delta\delta H_3^t$ 268K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta H_3^t$ 298K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$
1	0,1099	1,4826	0,1125	1,500
2	0,1050	1,5811	-	-
3	0,0977	1,8229	0,0999	1,8433
4	0,0953	1,9036	0,0964	1,9145
5	0,0921	1,9672	0,0957	2,0052
6	0,0913	2,0512	0,0922	2,0613

Mostra	$\Delta\delta H_3^c$ 268K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta H_3^c$ 298K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$
1	0,0820	1,2810	0,0951	1,3791
2	0,0780	1,3628	-	-
3	0,0719	1,5638	0,08445	1,6948
4	0,0706	1,6384	0,0818	1,7636
5	0,0673	1,6822	0,0813	1,8482
6	0,0662	1,7466	0,07815	1,8977

Mostra	$\Delta\delta H_2^t$ 268K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta H_2^t$ 298K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$
1	0,2103	2,0508	0,1975	1,9875
2	0,2005	2,1849	-	-
3	0,1851	2,5092	0,1713	2,4138
4	0,1799	2,6154	0,1632	2,4910
5	0,1739	2,7031	0,1615	2,6049
6	0,1717	2,8129	0,1548	2,6709

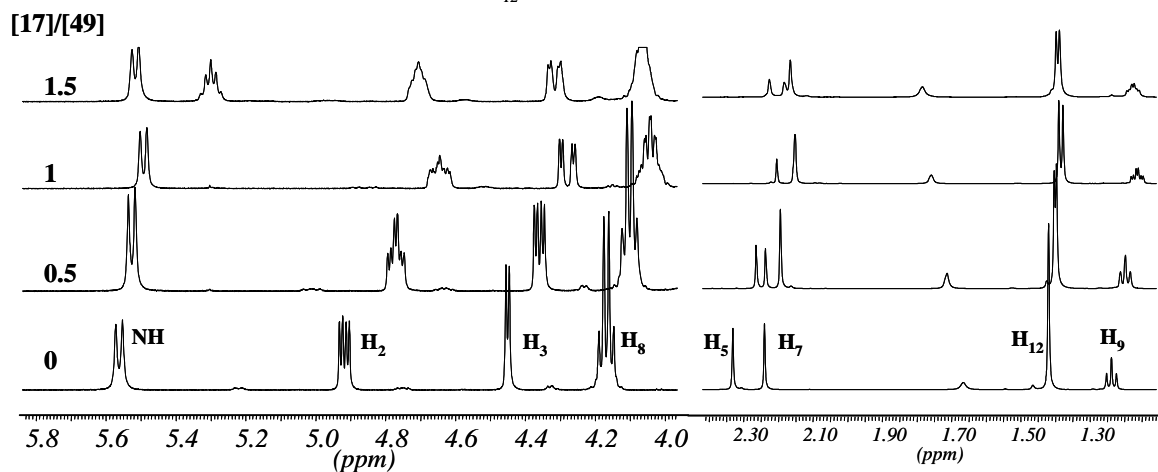
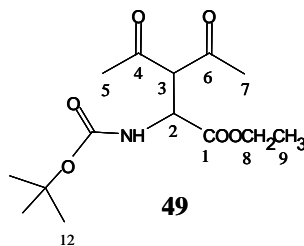
Mostra	$\Delta\delta \text{ H}_2^c$ 268K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$	$\Delta\delta \text{ H}_2^c$ 298K	$(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$
1	0,1539	1,7547	0,1532	1,7507
2	0,1458	1,8635	-	-
3	0,1332	2,1289	0,1329	2,1265
4	0,1290	2,2147	0,1275	2,2014
5	0,1246	2,2881	0,1253	2,2949
6	0,1238	2,3885	0,1208	2,3599

Taula A3-3 Variació dels desplaçaments químics de H_1 , H_2^c , H_2^t , H_3^c i H_3^t del substrat *S-47* amb la dilució d'una dissolució que està 1 a 1 amb (*R,R*)-ABTE. Tractament matemàtic d'aquestes dades per poder aplicar el mètode Equimolar.

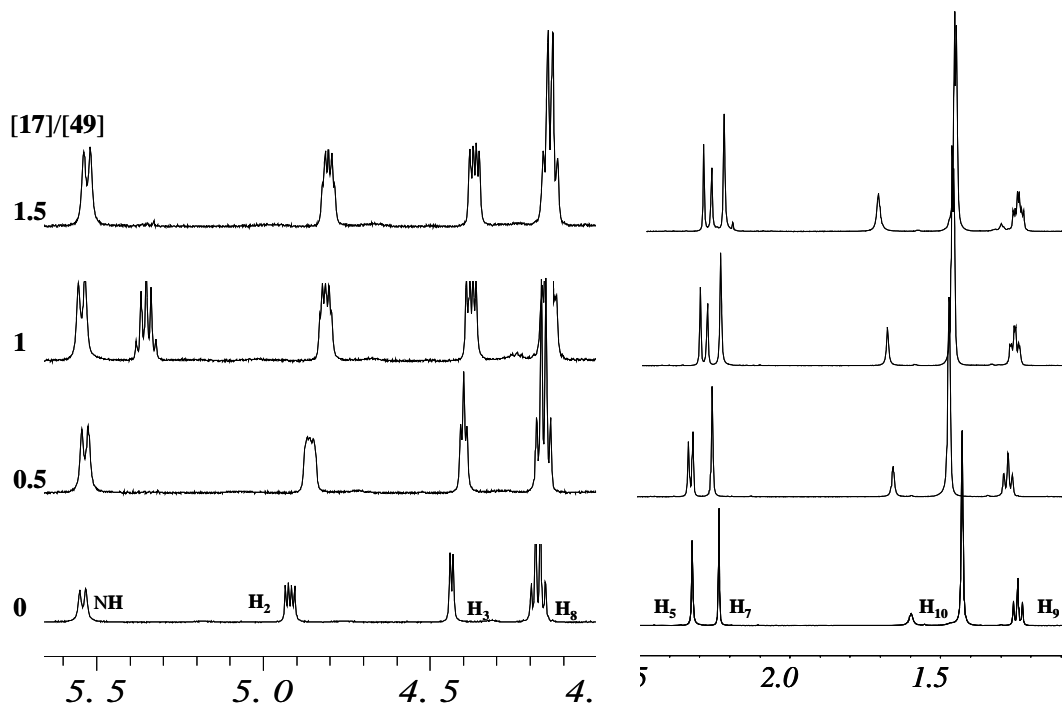


Gràfica A3-1 Representació de $\Delta\delta$ vs $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ dels protons del substrat, que per l'equació del mètode equimolar compleix amb una regressió lineal.

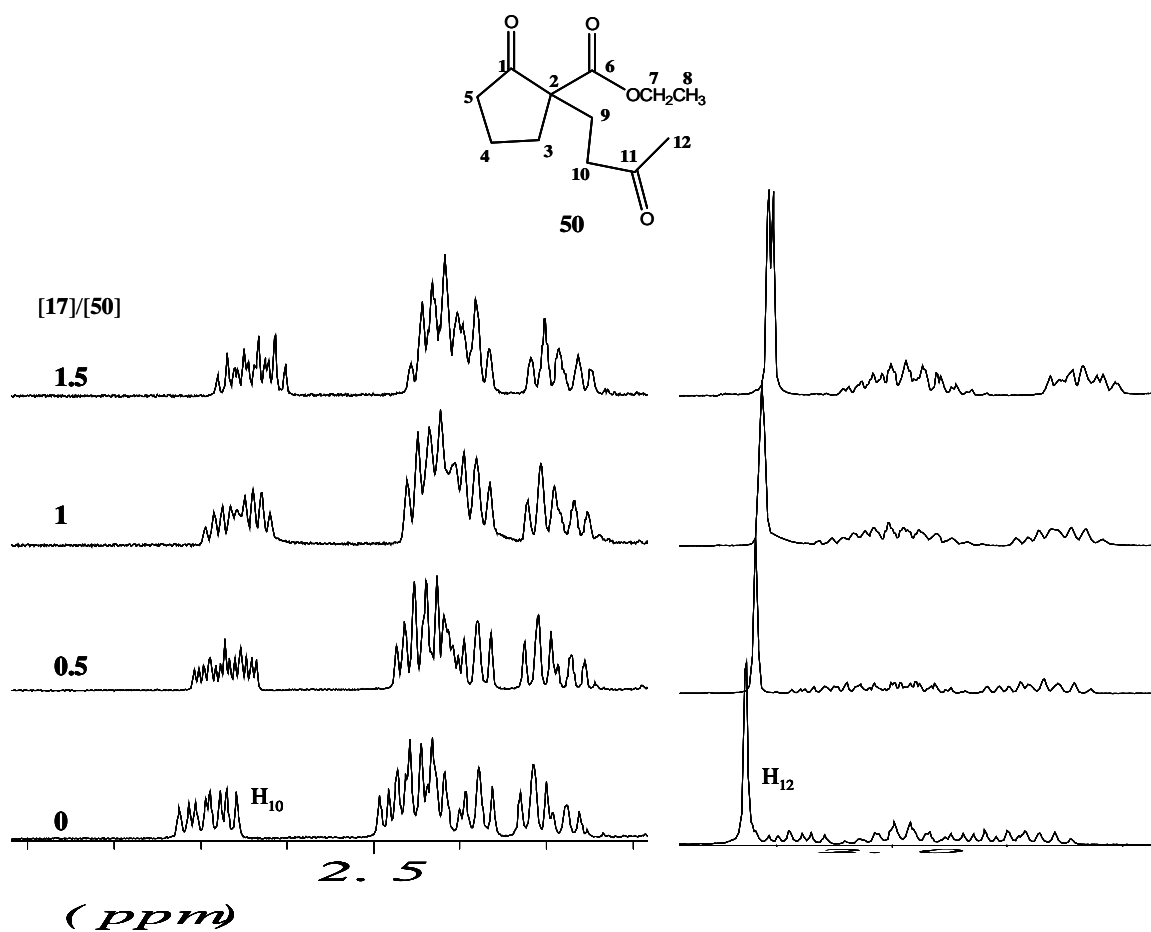
A3.4 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L'(R,R)-ABTE AMB COMPOSTOS β -DICARBONÍLICS

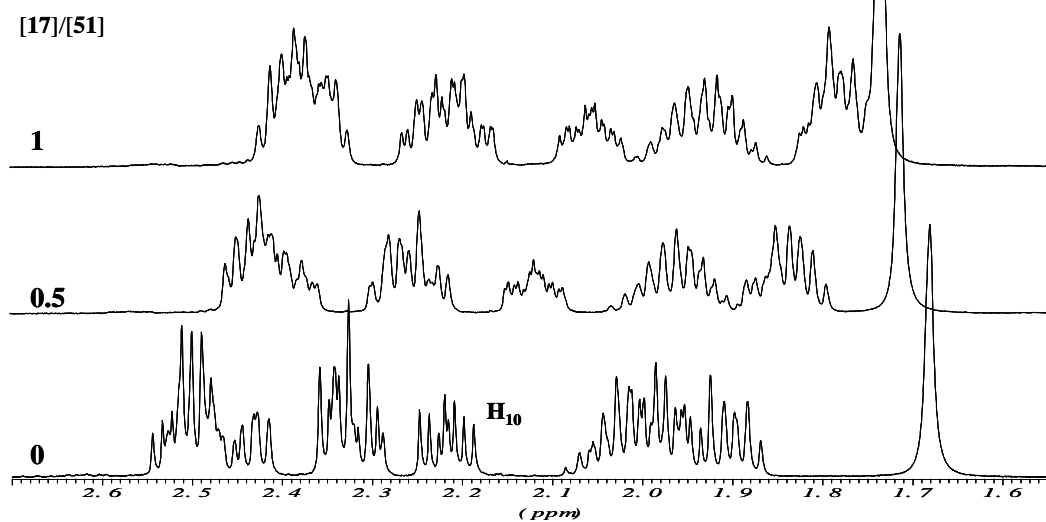
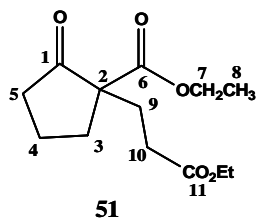


Espectre A3-1 Associació de **49** amb **17** (500 MHz, CDCl_3 , 265 K).

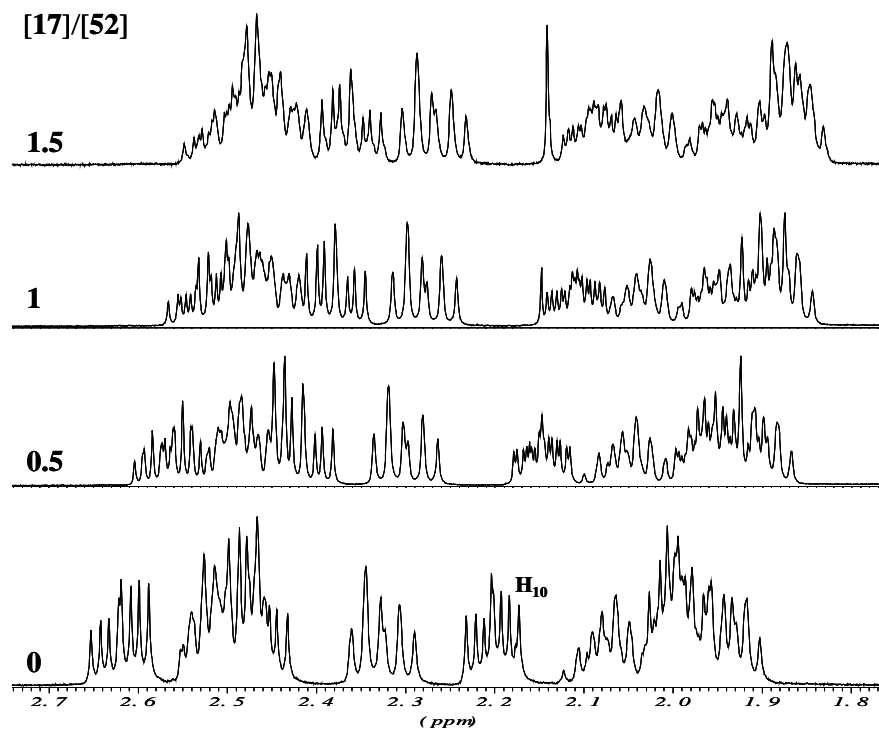
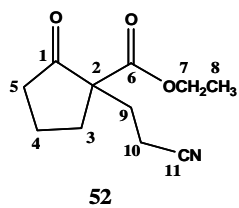


Espectre A3-2 Associació de **49** amb **17** (500 MHz, CDCl_3 , 300 K).

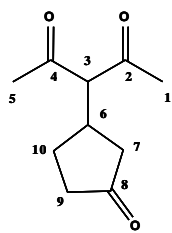
Espectre A3-3 Associació de **50** amb **17** (500 MHz, CDCl_3 , 300 K).



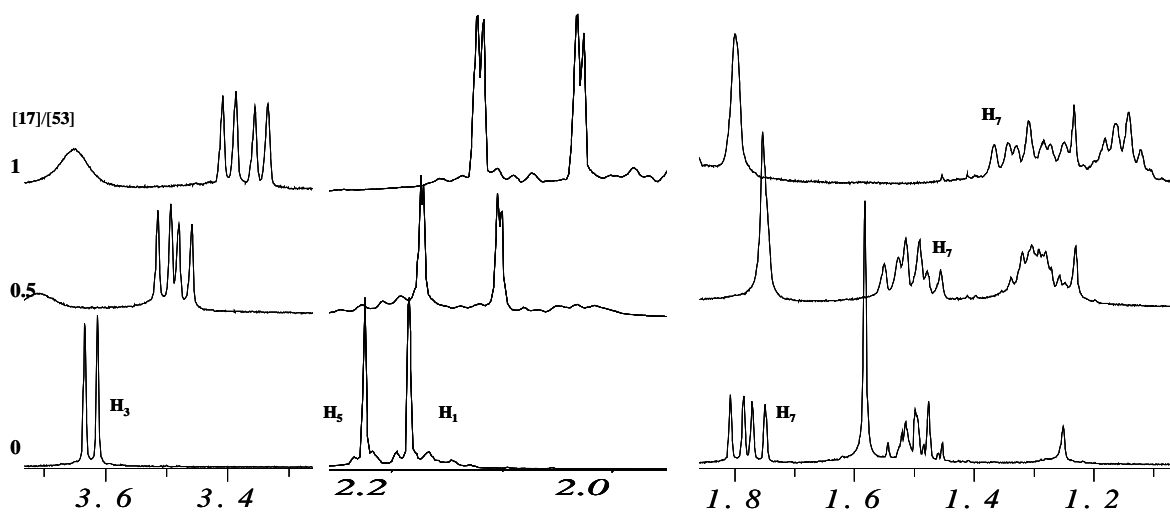
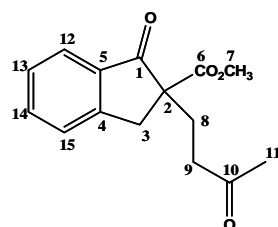
Espectre A3-4 Associació de 51 amb 17 (500 MHz, CDCl₃, 265 K).



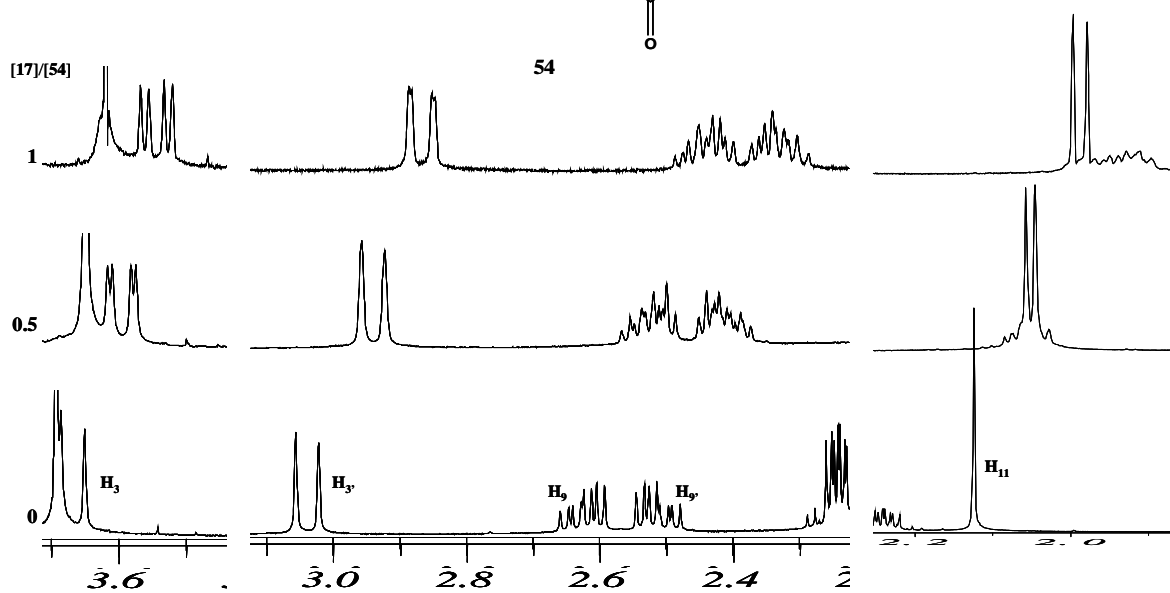
Espectre A3-5 Associació de 52 amb 17 (500 MHz, CDCl₃, 280 K).



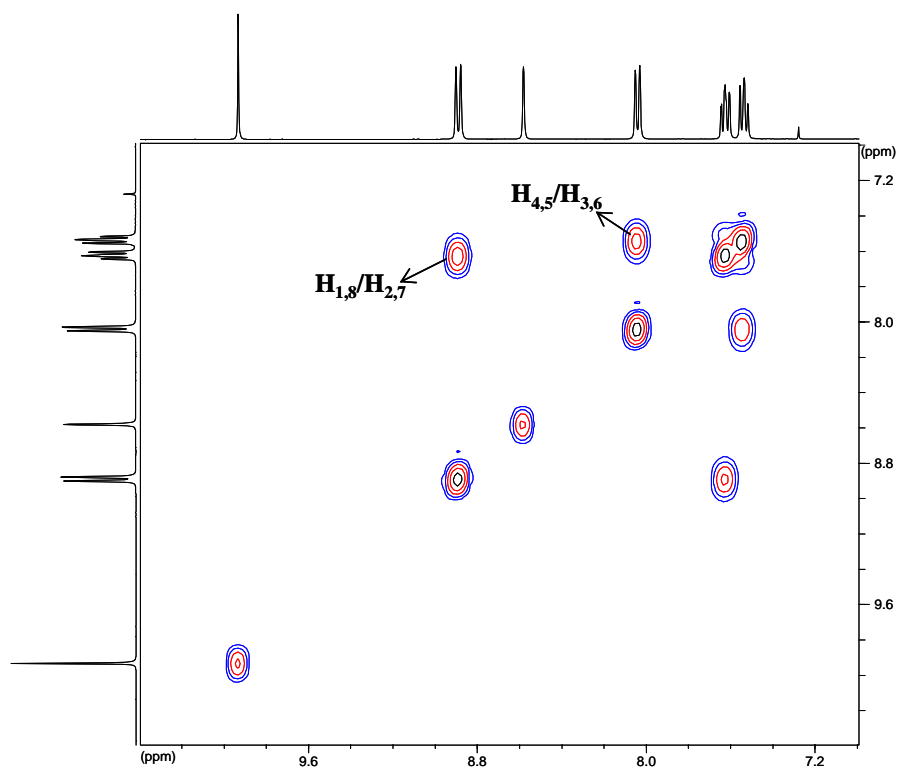
53

Espectre A3-6 Associació de 53 amb 17 (500 MHz, CDCl₃, 265 K).

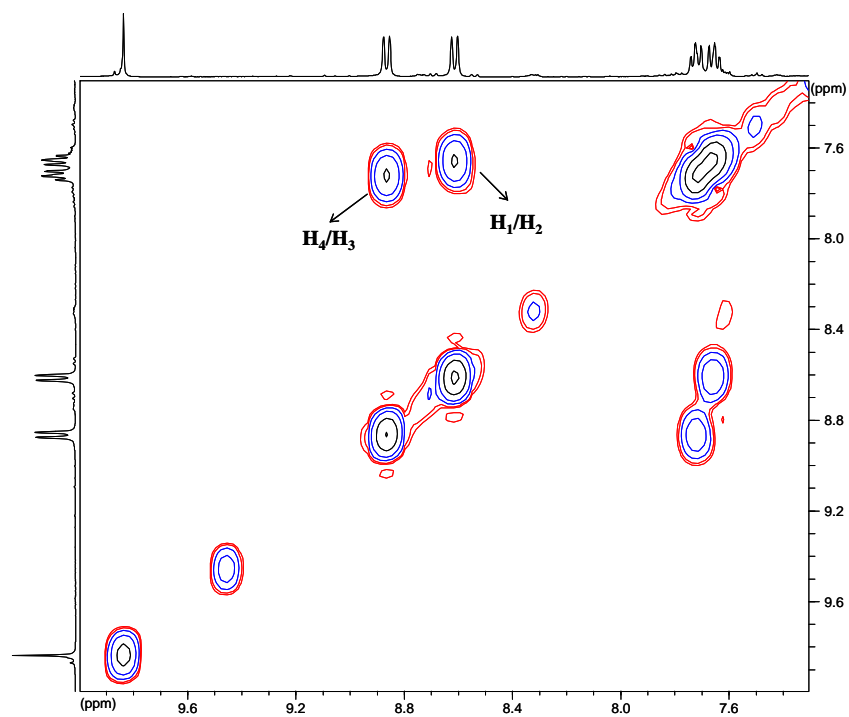
54

Espectre A3-7 Associació de 54 amb 17 (500 MHz, CDCl₃, 265 K).

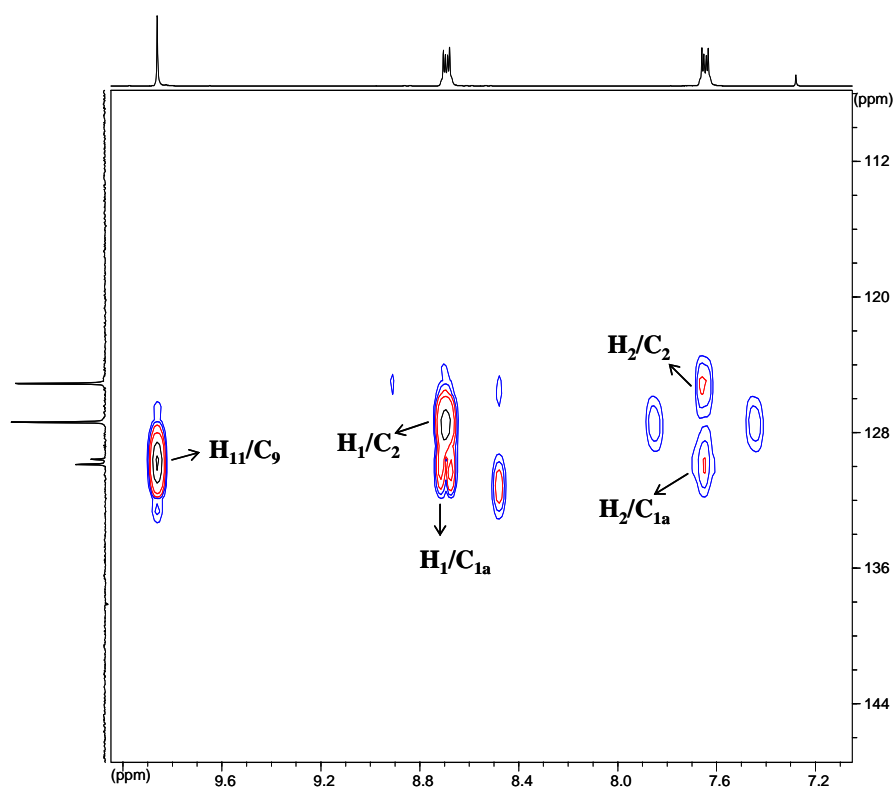
A3.5 ESPECTRES ADDICIONALS DE LA CARACTERITZACIÓ DELS SUBSTRATS I INTERMEDIS



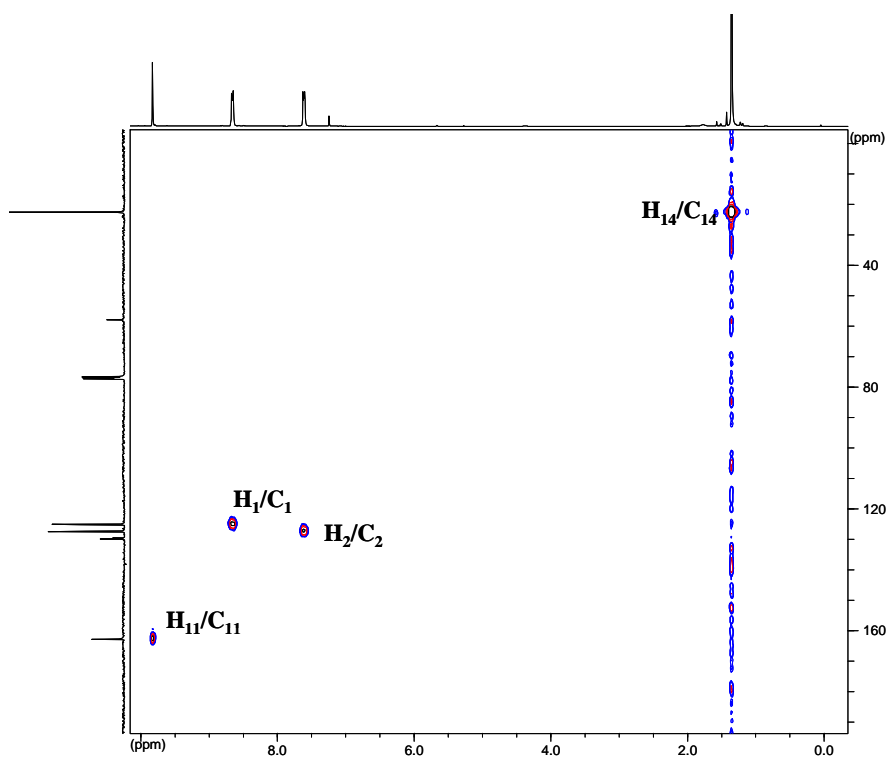
Espectre A3-8 Ampliació de la correlació protó-protó (COSY) de **59** (CDCl₃, 298 K).



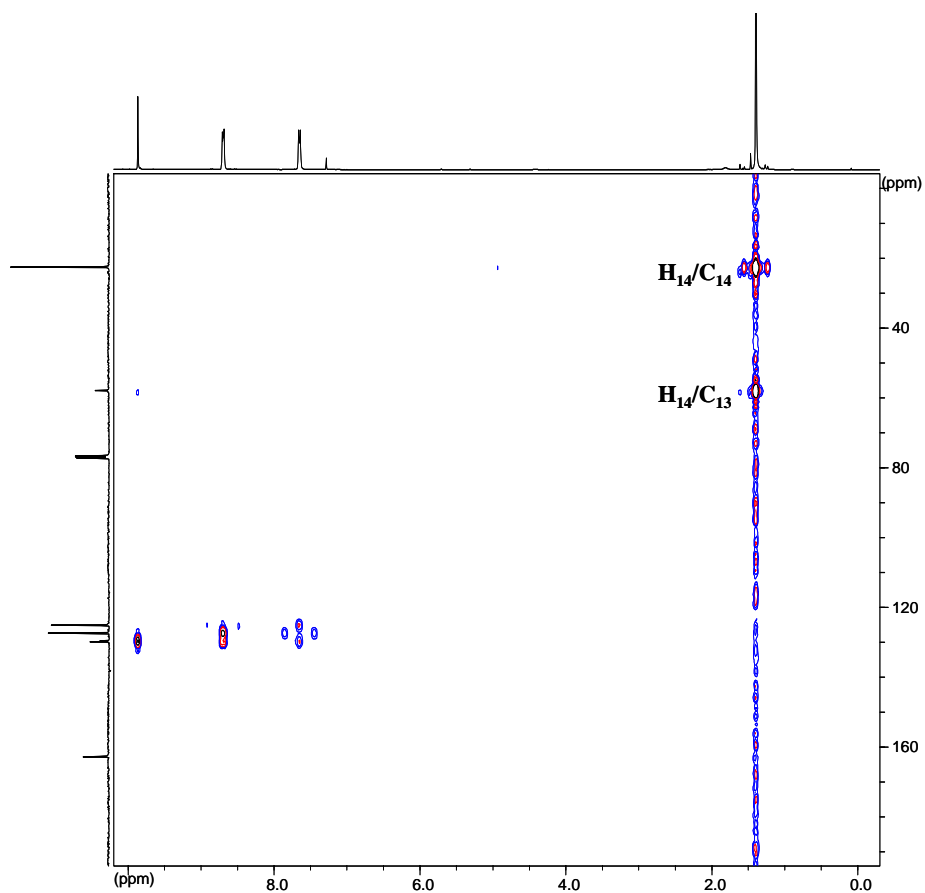
Espectre A3-9 Ampliació de la correlació protó-protó (COSY) de **65** (CDCl₃, 298 K).



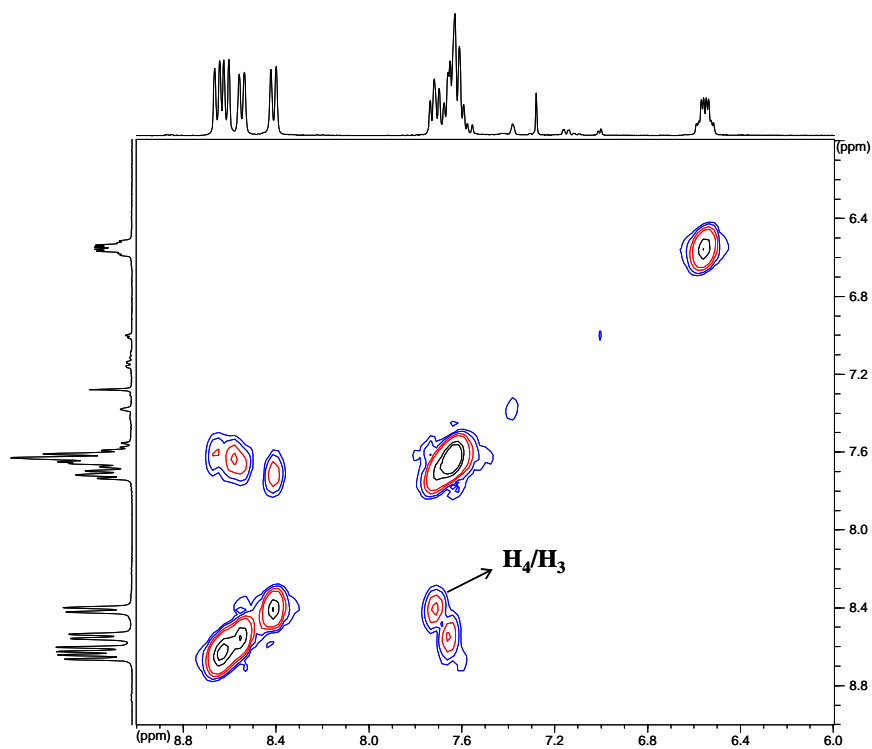
Espectre A3-10 Ampliació de l'espectre HMBC de **63** ($CDCl_3$, 298 K).



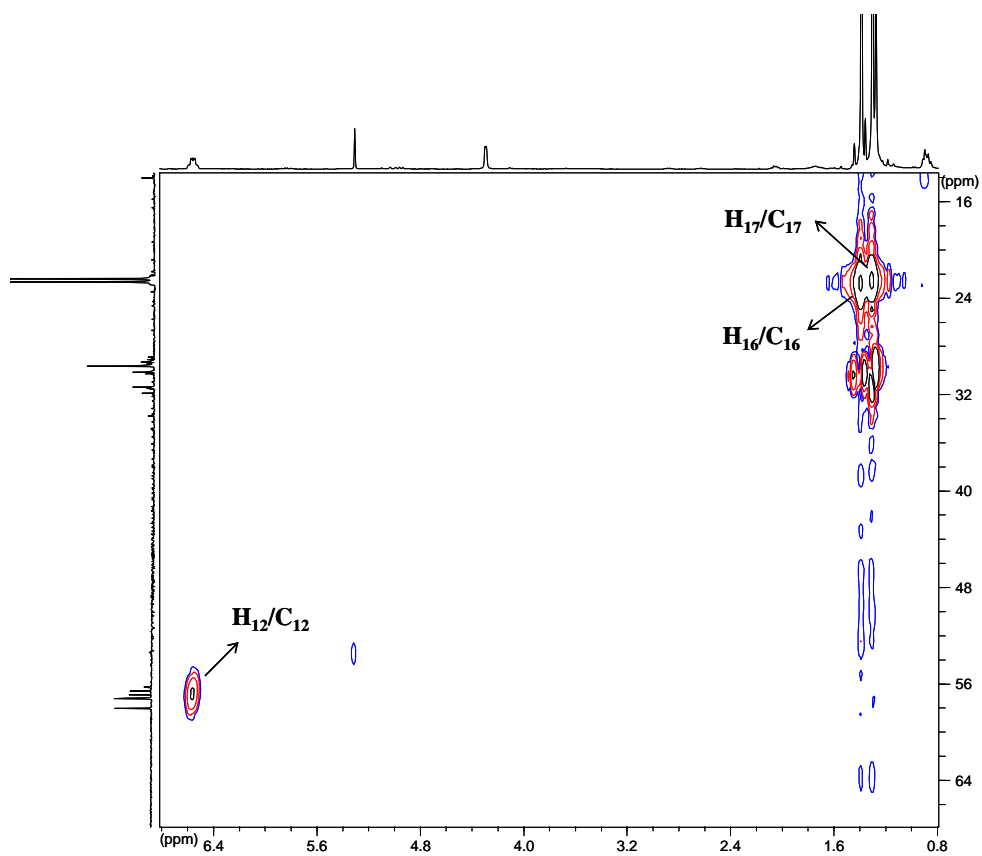
Espectre A3-11 Espectre HMQC de **63** ($CDCl_3$, 298 K).



Espectre A3-12 Espectre HMBC de **63** ($CDCl_3$, 298 K).



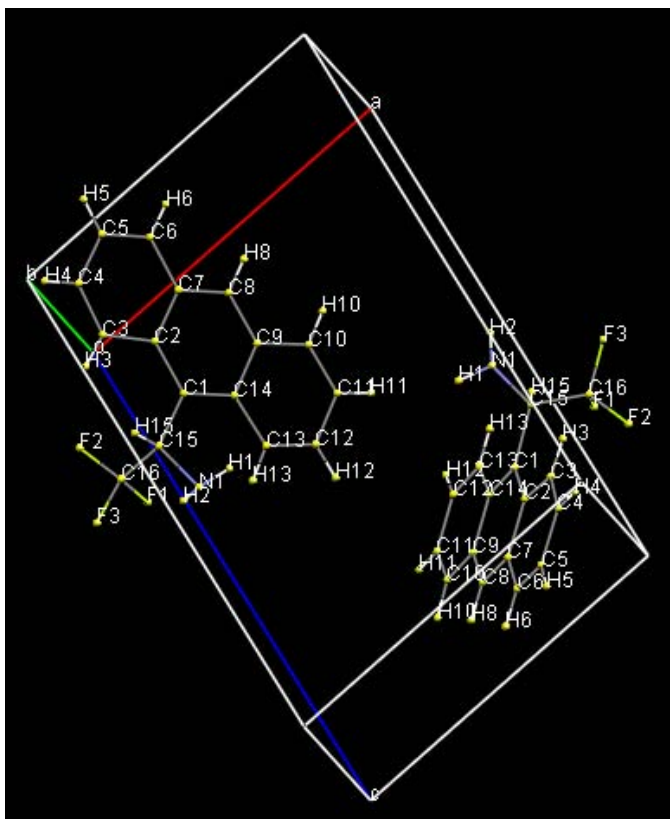
Espectre A3-13 Ampliació de la correlació protó-protó (COSY) de **67** ($CDCl_3$, 298 K).



Espectre A3-14 Ampliació de l'espectre HSQC de **67** (CDCl_3 , 298 K).

A3.6 DADES CRISTAL·LOGRÀFIQUES DELS MONOCRISTALLS

A3.6.12,2-trifluoro-1-(9-antril)etilamina 62



Number/ Label/ Charge/ SybylType/ Xfrac/ Yfrac/ Zfrac/ "Symm. op."

```

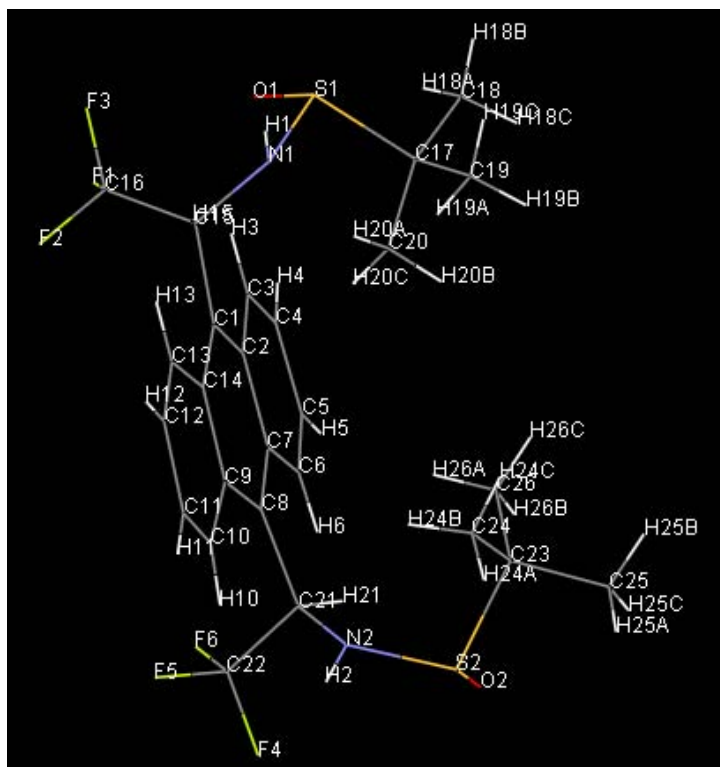
1 C1 0 C.2 0.1800 0.5755 0.2837 x,y,z
2 C2 0 C.2 0.1947 0.7150 0.1984 x,y,z
3 C3 0 C.2 0.0924 0.9097 0.1601 x,y,z
4 H3 0 H 0.0078 0.9472 0.1917 x,y,z
5 C4 0 C.2 0.1151 1.0406 0.0796 x,y,z
6 H4 0 H 0.0465 1.1668 0.0576 x,y,z
7 C5 0 C.2 0.2387 0.9910 0.0287 x,y,z
8 H5 0 H 0.2521 1.0830 -0.0266 x,y,z
9 C6 0 C.2 0.3384 0.8095 0.0601 x,y,z
10 H6 0 H 0.4207 0.7769 0.0259 x,y,z
11 C7 0 C.2 0.3208 0.6653 0.1448 x,y,z
12 C8 0 C.2 0.4253 0.4797 0.1770 x,y,z
13 H8 0 H 0.5072 0.4493 0.1422 x,y,z
14 C9 0 C.2 0.4115 0.3383 0.2591 x,y,z
15 C10 0 C.2 0.5204 0.1454 0.2897 x,y,z
16 H10 0 H 0.6000 0.1142 0.2530 x,y,z
17 C11 0 C.2 0.5099 0.0090 0.3700 x,y,z

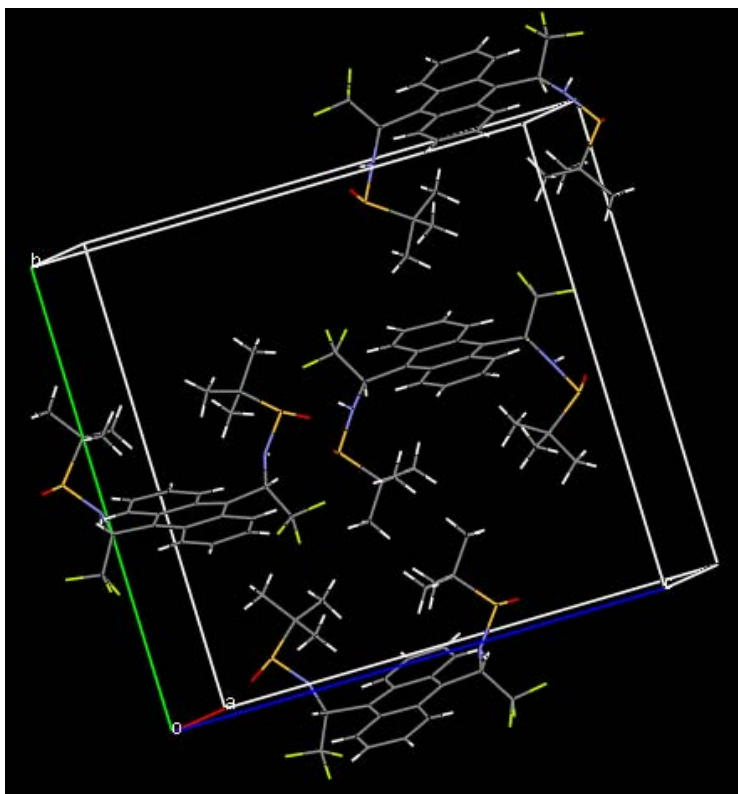
```

18 H11 0 H 0.5835 -0.1122 0.3896 x,y,z
19 C12 0 C.2 0.3883 0.0490 0.4243 x,y,z
20 H12 0 H 0.3817 -0.0469 0.4797 x,y,z
21 C13 0 C.2 0.2793 0.2258 0.3974 x,y,z
22 H13 0 H 0.1986 0.2454 0.4343 x,y,z
23 C14 0 C.2 0.2856 0.3821 0.3141 x,y,z
24 C15 0 C.3 0.0486 0.6425 0.3412 x,y,z
25 H15 0 H 0.0201 0.8136 0.3243 x,y,z
26 N1 0 N.3 0.0829 0.6305 0.4490 x,y,z
27 H1 0 H 0.1821 0.6528 0.4655 x,y,z
28 H2 0 H 0.0334 0.7584 0.4736 x,y,z
29 C16 0 C.3 -0.0948 0.4891 0.3111 x,y,z
30 F1 0 F -0.0772 0.2471 0.3322 x,y,z
31 F2 0 F -0.1453 0.4999 0.2152 x,y,z
32 F3 0 F -0.2107 0.5627 0.3576 x,y,z
33 C1 0 C.2 0.8200 0.0755 0.7163 1-x,-1/2+y,1-z
34 C2 0 C.2 0.8053 0.2150 0.8016 1-x,-1/2+y,1-z
35 C3 0 C.2 0.9076 0.4097 0.8399 1-x,-1/2+y,1-z
36 H3 0 H 0.9922 0.4472 0.8083 1-x,-1/2+y,1-z
37 C4 0 C.2 0.8849 0.5406 0.9204 1-x,-1/2+y,1-z
38 H4 0 H 0.9535 0.6668 0.9424 1-x,-1/2+y,1-z
39 C5 0 C.2 0.7613 0.4910 0.9713 1-x,-1/2+y,1-z
40 H5 0 H 0.7479 0.5830 1.0266 1-x,-1/2+y,1-z
41 C6 0 C.2 0.6616 0.3095 0.9399 1-x,-1/2+y,1-z
42 H6 0 H 0.5793 0.2769 0.9741 1-x,-1/2+y,1-z
43 C7 0 C.2 0.6792 0.1653 0.8552 1-x,-1/2+y,1-z
44 C8 0 C.2 0.5747 -0.0203 0.8230 1-x,-1/2+y,1-z
45 H8 0 H 0.4928 -0.0507 0.8578 1-x,-1/2+y,1-z
46 C9 0 C.2 0.5885 -0.1617 0.7409 1-x,-1/2+y,1-z
47 C10 0 C.2 0.4796 -0.3546 0.7103 1-x,-1/2+y,1-z
48 H10 0 H 0.4000 -0.3858 0.7470 1-x,-1/2+y,1-z
49 C11 0 C.2 0.4901 -0.4910 0.6300 1-x,-1/2+y,1-z
50 H11 0 H 0.4165 -0.6122 0.6104 1-x,-1/2+y,1-z
51 C12 0 C.2 0.6117 -0.4510 0.5757 1-x,-1/2+y,1-z
52 H12 0 H 0.6183 -0.5469 0.5203 1-x,-1/2+y,1-z
53 C13 0 C.2 0.7207 -0.2742 0.6026 1-x,-1/2+y,1-z
54 H13 0 H 0.8014 -0.2546 0.5657 1-x,-1/2+y,1-z
55 C14 0 C.2 0.7144 -0.1179 0.6859 1-x,-1/2+y,1-z
56 C15 0 C.3 0.9514 0.1425 0.6588 1-x,-1/2+y,1-z
57 H15 0 H 0.9799 0.3136 0.6757 1-x,-1/2+y,1-z
58 N1 0 N.3 0.9171 0.1305 0.5510 1-x,-1/2+y,1-z

59 H1 0 H 0.8179 0.1528 0.5345 $1-x, -1/2+y, 1-z$
60 H2 0 H 0.9666 0.2584 0.5264 $1-x, -1/2+y, 1-z$
61 C16 0 C.3 1.0948 -0.0109 0.6889 $1-x, -1/2+y, 1-z$
62 F1 0 F 1.0772 -0.2529 0.6678 $1-x, -1/2+y, 1-z$
63 F2 0 F 1.1453 -0.0001 0.7848 $1-x, -1/2+y, 1-z$
64 F3 0 F 1.2107 0.0627 0.6424 $1-x, -1/2+y, 1-z$

A3.6.2 α, α -bis(trifluorometil)-9,10-antracenbis-N,N'-(metil)-2-metil-2-propansulfinaida 66





```
Number Label Charge SybylType Xfrac Yfrac Zfrac "Symm. op."
1 S1 0 S.o 0.9008 0.0496 0.5761 x,y,z
2 S2 0 S.o 1.0541 0.0715 0.1096 x,y,z
3 C7 0 C.2 0.9171 -0.1027 0.2943 x,y,z
4 F2 0 F 1.1424 -0.1855 0.5189 x,y,z
5 N1 0 N.3 0.8742 -0.0279 0.5224 x,y,z
6 C10 0 C.2 1.3165 -0.0386 0.2788 x,y,z
7 H10 0 H 1.3330 -0.0421 0.2292 x,y,z
8 F4 0 F 1.1227 -0.1313 0.0712 x,y,z
9 C21 0 C.3 1.0585 -0.0678 0.1803 x,y,z
10 H21 0 H 0.9556 -0.0603 0.1647 x,y,z
11 F5 0 F 1.2450 -0.1653 0.1646 x,y,z
12 C11 0 C.2 1.4272 -0.0144 0.3224 x,y,z
13 H11 0 H 1.5169 0.0009 0.3020 x,y,z
14 C6 0 C.2 0.7929 -0.1269 0.2520 x,y,z
15 H6 0 H 0.7996 -0.1240 0.2018 x,y,z
16 C15 0 C.3 1.0020 -0.0732 0.4985 x,y,z
17 H15 0 H 1.0874 -0.0420 0.5138 x,y,z
18 C4 0 C.2 0.6522 -0.1569 0.3575 x,y,z
19 H4 0 H 0.5650 -0.1756 0.3781 x,y,z
20 C1 0 C.2 1.0198 -0.0797 0.4158 x,y,z
21 C22 0 C.3 1.1113 -0.1407 0.1423 x,y,z
22 C9 0 C.2 1.1734 -0.0591 0.3072 x,y,z
23 C5 0 C.2 0.6666 -0.1537 0.2818 x,y,z
24 H5 0 H 0.5890 -0.1700 0.2523 x,y,z
25 F6 0 F 1.0196 -0.2003 0.1534 x,y,z
26 F1 0 F 0.9111 -0.1994 0.5307 x,y,z
27 C13 0 C.2 1.2804 -0.0346 0.4270 x,y,z
```

28 H13 0 H 1.2717 -0.0348 0.4771 x,y,z
29 C16 0 C.3 1.0196 -0.1480 0.5389 x,y,z
30 C20 0 C.3 1.0309 0.1265 0.4599 x,y,z
31 H20A 0 H 1.1216 0.1298 0.4870 x,y,z
32 H20B 0 H 1.0264 0.1686 0.4258 x,y,z
33 H20C 0 H 1.0275 0.0777 0.4345 x,y,z
34 C3 0 C.2 0.7653 -0.1329 0.4005 x,y,z
35 H3 0 H 0.7534 -0.1353 0.4505 x,y,z
36 C8 0 C.2 1.0523 -0.0776 0.2629 x,y,z
37 O1 0 O.2 1.0548 0.0459 0.6033 x,y,z
38 C14 0 C.2 1.1558 -0.0586 0.3848 x,y,z
39 F3 0 F 1.0319 -0.1366 0.6100 x,y,z
40 C2 0 C.2 0.9019 -0.1042 0.3718 x,y,z
41 C18 0 C.3 0.9129 0.2036 0.5597 x,y,z
42 H18A 0 H 1.0066 0.2027 0.5843 x,y,z
43 H18B 0 H 0.8341 0.2037 0.5946 x,y,z
44 H18C 0 H 0.9066 0.2498 0.5304 x,y,z
45 N2 0 N.3 1.1383 -0.0004 0.1545 x,y,z
46 C12 0 C.2 1.4097 -0.0119 0.3975 x,y,z
47 H12 0 H 1.4867 0.0054 0.4269 x,y,z
48 C17 0 C.3 0.8995 0.1318 0.5116 x,y,z
49 C19 0 C.3 0.7536 0.1270 0.4705 x,y,z
50 H19A 0 H 0.7514 0.0799 0.4424 x,y,z
51 H19B 0 H 0.7448 0.1712 0.4388 x,y,z
52 H19C 0 H 0.6727 0.1269 0.5042 x,y,z
53 C24 0 C.3 1.1190 0.1554 0.2292 x,y,z
54 H24A 0 H 1.1919 0.1808 0.1995 x,y,z
55 H24B 0 H 1.1607 0.1088 0.2496 x,y,z
56 H24C 0 H 1.0891 0.1899 0.2674 x,y,z
57 C23 0 C.3 0.9838 0.1342 0.1829 x,y,z
58 C25 0 C.3 0.9261 0.2042 0.1420 x,y,z
59 H25A 0 H 1.0057 0.2278 0.1153 x,y,z
60 H25B 0 H 0.8861 0.2413 0.1756 x,y,z
61 H25C 0 H 0.8498 0.1879 0.1090 x,y,z
62 C26 0 C.3 0.8617 0.0948 0.2249 x,y,z
63 H26A 0 H 0.9015 0.0509 0.2506 x,y,z
64 H26B 0 H 0.7861 0.0774 0.1921 x,y,z
65 H26C 0 H 0.8197 0.1310 0.2588 x,y,z
66 O2 0 O.2 0.9211 0.0397 0.0734 x,y,z
67 H2 0 H 1.2149 -0.0038 0.1372 x,y,z
68 H1 0 H 0.7991 -0.0507 0.5374 x,y,z
69 S1 0 S.o 0.5992 0.9504 1.0761 1.5-x,1-y,1/2+z
70 S2 0 S.o 0.4459 0.9285 0.6096 1.5-x,1-y,1/2+z
71 C7 0 C.2 0.5829 1.1027 0.7943 1.5-x,1-y,1/2+z
72 F2 0 F 0.3576 1.1855 1.0189 1.5-x,1-y,1/2+z
73 N1 0 N.3 0.6258 1.0279 1.0224 1.5-x,1-y,1/2+z
74 C10 0 C.2 0.1835 1.0386 0.7788 1.5-x,1-y,1/2+z
75 H10 0 H 0.1670 1.0421 0.7292 1.5-x,1-y,1/2+z
76 F4 0 F 0.3773 1.1313 0.5712 1.5-x,1-y,1/2+z
77 C21 0 C.3 0.4415 1.0678 0.6803 1.5-x,1-y,1/2+z
78 H21 0 H 0.5444 1.0603 0.6647 1.5-x,1-y,1/2+z

79 F5 0 F 0.2550 1.1653 0.6646 1.5-x,1-y,1/2+z
80 C11 0 C.2 0.0728 1.0144 0.8224 1.5-x,1-y,1/2+z
81 H11 0 H -0.0169 0.9991 0.8020 1.5-x,1-y,1/2+z
82 C6 0 C.2 0.7071 1.1269 0.7520 1.5-x,1-y,1/2+z
83 H6 0 H 0.7004 1.1240 0.7018 1.5-x,1-y,1/2+z
84 C15 0 C.3 0.4980 1.0732 0.9985 1.5-x,1-y,1/2+z
85 H15 0 H 0.4126 1.0420 1.0138 1.5-x,1-y,1/2+z
86 C4 0 C.2 0.8478 1.1569 0.8575 1.5-x,1-y,1/2+z
87 H4 0 H 0.9350 1.1756 0.8781 1.5-x,1-y,1/2+z
88 C1 0 C.2 0.4802 1.0797 0.9158 1.5-x,1-y,1/2+z
89 C22 0 C.3 0.3887 1.1407 0.6423 1.5-x,1-y,1/2+z
90 C9 0 C.2 0.3266 1.0591 0.8072 1.5-x,1-y,1/2+z
91 C5 0 C.2 0.8334 1.1537 0.7818 1.5-x,1-y,1/2+z
92 H5 0 H 0.9110 1.1700 0.7523 1.5-x,1-y,1/2+z
93 F6 0 F 0.4804 1.2003 0.6534 1.5-x,1-y,1/2+z
94 F1 0 F 0.5889 1.1994 1.0307 1.5-x,1-y,1/2+z
95 C13 0 C.2 0.2196 1.0346 0.9270 1.5-x,1-y,1/2+z
96 H13 0 H 0.2283 1.0348 0.9771 1.5-x,1-y,1/2+z
97 C16 0 C.3 0.4804 1.1480 1.0389 1.5-x,1-y,1/2+z
98 C20 0 C.3 0.4691 0.8735 0.9599 1.5-x,1-y,1/2+z
99 H20A 0 H 0.3784 0.8702 0.9870 1.5-x,1-y,1/2+z
100 H20B 0 H 0.4736 0.8314 0.9258 1.5-x,1-y,1/2+z
101 H20C 0 H 0.4725 0.9223 0.9345 1.5-x,1-y,1/2+z
102 C3 0 C.2 0.7347 1.1329 0.9005 1.5-x,1-y,1/2+z
103 H3 0 H 0.7466 1.1353 0.9505 1.5-x,1-y,1/2+z
104 C8 0 C.2 0.4477 1.0776 0.7629 1.5-x,1-y,1/2+z
105 O1 0 O.2 0.4452 0.9541 1.1033 1.5-x,1-y,1/2+z
106 C14 0 C.2 0.3442 1.0586 0.8848 1.5-x,1-y,1/2+z
107 F3 0 F 0.4681 1.1366 1.1100 1.5-x,1-y,1/2+z
108 C2 0 C.2 0.5981 1.1042 0.8718 1.5-x,1-y,1/2+z
109 C18 0 C.3 0.5871 0.7964 1.0597 1.5-x,1-y,1/2+z
110 H18A 0 H 0.4934 0.7973 1.0843 1.5-x,1-y,1/2+z
111 H18B 0 H 0.6659 0.7963 1.0946 1.5-x,1-y,1/2+z
112 H18C 0 H 0.5934 0.7502 1.0304 1.5-x,1-y,1/2+z
113 N2 0 N.3 0.3617 1.0004 0.6545 1.5-x,1-y,1/2+z
114 C12 0 C.2 0.0903 1.0119 0.8975 1.5-x,1-y,1/2+z
115 H12 0 H 0.0133 0.9946 0.9269 1.5-x,1-y,1/2+z
116 C17 0 C.3 0.6005 0.8682 1.0116 1.5-x,1-y,1/2+z
117 C19 0 C.3 0.7464 0.8730 0.9705 1.5-x,1-y,1/2+z
118 H19A 0 H 0.7486 0.9201 0.9424 1.5-x,1-y,1/2+z
119 H19B 0 H 0.7552 0.8288 0.9388 1.5-x,1-y,1/2+z
120 H19C 0 H 0.8273 0.8731 1.0042 1.5-x,1-y,1/2+z
121 C24 0 C.3 0.3810 0.8446 0.7292 1.5-x,1-y,1/2+z
122 H24A 0 H 0.3081 0.8192 0.6995 1.5-x,1-y,1/2+z
123 H24B 0 H 0.3393 0.8912 0.7496 1.5-x,1-y,1/2+z
124 H24C 0 H 0.4109 0.8101 0.7674 1.5-x,1-y,1/2+z
125 C23 0 C.3 0.5162 0.8658 0.6829 1.5-x,1-y,1/2+z
126 C25 0 C.3 0.5739 0.7958 0.6420 1.5-x,1-y,1/2+z
127 H25A 0 H 0.4943 0.7722 0.6153 1.5-x,1-y,1/2+z
128 H25B 0 H 0.6139 0.7587 0.6756 1.5-x,1-y,1/2+z
129 H25C 0 H 0.6502 0.8121 0.6090 1.5-x,1-y,1/2+z

130 C26 0 C.3 0.6383 0.9052 0.7249 1.5-x,1-y,1/2+z
131 H26A 0 H 0.5985 0.9491 0.7506 1.5-x,1-y,1/2+z
132 H26B 0 H 0.7139 0.9226 0.6921 1.5-x,1-y,1/2+z
133 H26C 0 H 0.6803 0.8690 0.7588 1.5-x,1-y,1/2+z
134 O2 0 O.2 0.5789 0.9603 0.5734 1.5-x,1-y,1/2+z
135 H2 0 H 0.2851 1.0038 0.6372 1.5-x,1-y,1/2+z
136 H1 0 H 0.7009 1.0507 1.0374 1.5-x,1-y,1/2+z
137 S1 0 S.o 0.0992 0.5496 -0.0761 1-x,1/2+y,1/2-z
138 S2 0 S.o -0.0541 0.5715 0.3904 1-x,1/2+y,1/2-z
139 C7 0 C.2 0.0829 0.3973 0.2057 1-x,1/2+y,1/2-z
140 F2 0 F -0.1424 0.3145 -0.0189 1-x,1/2+y,1/2-z
141 N1 0 N.3 0.1258 0.4721 -0.0224 1-x,1/2+y,1/2-z
142 C10 0 C.2 -0.3165 0.4614 0.2212 1-x,1/2+y,1/2-z
143 H10 0 H -0.3330 0.4579 0.2708 1-x,1/2+y,1/2-z
144 F4 0 F -0.1227 0.3687 0.4288 1-x,1/2+y,1/2-z
145 C21 0 C.3 -0.0585 0.4322 0.3197 1-x,1/2+y,1/2-z
146 H21 0 H 0.0444 0.4397 0.3353 1-x,1/2+y,1/2-z
147 F5 0 F -0.2450 0.3347 0.3354 1-x,1/2+y,1/2-z
148 C11 0 C.2 -0.4272 0.4856 0.1776 1-x,1/2+y,1/2-z
149 H11 0 H -0.5169 0.5009 0.1980 1-x,1/2+y,1/2-z
150 C6 0 C.2 0.2071 0.3731 0.2480 1-x,1/2+y,1/2-z
151 H6 0 H 0.2004 0.3760 0.2982 1-x,1/2+y,1/2-z
152 C15 0 C.3 -0.0020 0.4268 0.0015 1-x,1/2+y,1/2-z
153 H15 0 H -0.0874 0.4580 -0.0138 1-x,1/2+y,1/2-z
154 C4 0 C.2 0.3478 0.3431 0.1425 1-x,1/2+y,1/2-z
155 H4 0 H 0.4350 0.3244 0.1219 1-x,1/2+y,1/2-z
156 C1 0 C.2 -0.0198 0.4203 0.0842 1-x,1/2+y,1/2-z
157 C22 0 C.3 -0.1113 0.3593 0.3577 1-x,1/2+y,1/2-z
158 C9 0 C.2 -0.1734 0.4409 0.1928 1-x,1/2+y,1/2-z
159 C5 0 C.2 0.3334 0.3463 0.2182 1-x,1/2+y,1/2-z
160 H5 0 H 0.4110 0.3300 0.2477 1-x,1/2+y,1/2-z
161 F6 0 F -0.0196 0.2997 0.3466 1-x,1/2+y,1/2-z
162 F1 0 F 0.0889 0.3006 -0.0307 1-x,1/2+y,1/2-z
163 C13 0 C.2 -0.2804 0.4654 0.0730 1-x,1/2+y,1/2-z
164 H13 0 H -0.2717 0.4652 0.0229 1-x,1/2+y,1/2-z
165 C16 0 C.3 -0.0196 0.3520 -0.0389 1-x,1/2+y,1/2-z
166 C20 0 C.3 -0.0309 0.6265 0.0401 1-x,1/2+y,1/2-z
167 H20A 0 H -0.1216 0.6298 0.0130 1-x,1/2+y,1/2-z
168 H20B 0 H -0.0264 0.6686 0.0742 1-x,1/2+y,1/2-z
169 H20C 0 H -0.0275 0.5777 0.0655 1-x,1/2+y,1/2-z
170 C3 0 C.2 0.2347 0.3671 0.0995 1-x,1/2+y,1/2-z
171 H3 0 H 0.2466 0.3647 0.0495 1-x,1/2+y,1/2-z
172 C8 0 C.2 -0.0523 0.4224 0.2371 1-x,1/2+y,1/2-z
173 O1 0 O.2 -0.0548 0.5459 -0.1033 1-x,1/2+y,1/2-z
174 C14 0 C.2 -0.1558 0.4414 0.1152 1-x,1/2+y,1/2-z
175 F3 0 F -0.0319 0.3634 -0.1100 1-x,1/2+y,1/2-z
176 C2 0 C.2 0.0981 0.3958 0.1282 1-x,1/2+y,1/2-z
177 C18 0 C.3 0.0871 0.7036 -0.0597 1-x,1/2+y,1/2-z
178 H18A 0 H -0.0066 0.7027 -0.0843 1-x,1/2+y,1/2-z
179 H18B 0 H 0.1659 0.7037 -0.0946 1-x,1/2+y,1/2-z
180 H18C 0 H 0.0934 0.7498 -0.0304 1-x,1/2+y,1/2-z

181 N2 0 N.3 -0.1383 0.4996 0.3455 1-x,1/2+y,1/2-z
182 C12 0 C.2 -0.4097 0.4881 0.1025 1-x,1/2+y,1/2-z
183 H12 0 H -0.4867 0.5054 0.0731 1-x,1/2+y,1/2-z
184 C17 0 C.3 0.1005 0.6318 -0.0116 1-x,1/2+y,1/2-z
185 C19 0 C.3 0.2464 0.6270 0.0295 1-x,1/2+y,1/2-z
186 H19A 0 H 0.2486 0.5799 0.0576 1-x,1/2+y,1/2-z
187 H19B 0 H 0.2552 0.6712 0.0612 1-x,1/2+y,1/2-z
188 H19C 0 H 0.3273 0.6269 -0.0042 1-x,1/2+y,1/2-z
189 C24 0 C.3 -0.1190 0.6554 0.2708 1-x,1/2+y,1/2-z
190 H24A 0 H -0.1919 0.6808 0.3005 1-x,1/2+y,1/2-z
191 H24B 0 H -0.1607 0.6088 0.2504 1-x,1/2+y,1/2-z
192 H24C 0 H -0.0891 0.6899 0.2326 1-x,1/2+y,1/2-z
193 C23 0 C.3 0.0162 0.6342 0.3171 1-x,1/2+y,1/2-z
194 C25 0 C.3 0.0739 0.7042 0.3580 1-x,1/2+y,1/2-z
195 H25A 0 H -0.0057 0.7278 0.3847 1-x,1/2+y,1/2-z
196 H25B 0 H 0.1139 0.7413 0.3244 1-x,1/2+y,1/2-z
197 H25C 0 H 0.1502 0.6879 0.3910 1-x,1/2+y,1/2-z
198 C26 0 C.3 0.1383 0.5948 0.2751 1-x,1/2+y,1/2-z
199 H26A 0 H 0.0985 0.5509 0.2494 1-x,1/2+y,1/2-z
200 H26B 0 H 0.2139 0.5774 0.3079 1-x,1/2+y,1/2-z
201 H26C 0 H 0.1803 0.6310 0.2412 1-x,1/2+y,1/2-z
202 O2 0 O.2 0.0789 0.5397 0.4266 1-x,1/2+y,1/2-z
203 H2 0 H -0.2149 0.4962 0.3628 1-x,1/2+y,1/2-z
204 H1 0 H 0.2009 0.4493 -0.0374 1-x,1/2+y,1/2-z
205 S1 0 S.o 0.4008 0.4504 0.4239 -1/2+x,1/2-y,1-z
206 S2 0 S.o 0.5541 0.4285 0.8904 -1/2+x,1/2-y,1-z
207 C7 0 C.2 0.4171 0.6027 0.7057 -1/2+x,1/2-y,1-z
208 F2 0 F 0.6424 0.6855 0.4811 -1/2+x,1/2-y,1-z
209 N1 0 N.3 0.3742 0.5279 0.4776 -1/2+x,1/2-y,1-z
210 C10 0 C.2 0.8165 0.5386 0.7212 -1/2+x,1/2-y,1-z
211 H10 0 H 0.8330 0.5421 0.7708 -1/2+x,1/2-y,1-z
212 F4 0 F 0.6227 0.6313 0.9288 -1/2+x,1/2-y,1-z
213 C21 0 C.3 0.5585 0.5678 0.8197 -1/2+x,1/2-y,1-z
214 H21 0 H 0.4556 0.5603 0.8353 -1/2+x,1/2-y,1-z
215 F5 0 F 0.7450 0.6653 0.8354 -1/2+x,1/2-y,1-z
216 C11 0 C.2 0.9272 0.5144 0.6776 -1/2+x,1/2-y,1-z
217 H11 0 H 1.0169 0.4991 0.6980 -1/2+x,1/2-y,1-z
218 C6 0 C.2 0.2929 0.6269 0.7480 -1/2+x,1/2-y,1-z
219 H6 0 H 0.2996 0.6240 0.7982 -1/2+x,1/2-y,1-z
220 C15 0 C.3 0.5020 0.5732 0.5015 -1/2+x,1/2-y,1-z
221 H15 0 H 0.5874 0.5420 0.4862 -1/2+x,1/2-y,1-z
222 C4 0 C.2 0.1522 0.6569 0.6425 -1/2+x,1/2-y,1-z
223 H4 0 H 0.0650 0.6756 0.6219 -1/2+x,1/2-y,1-z
224 C1 0 C.2 0.5198 0.5797 0.5842 -1/2+x,1/2-y,1-z
225 C22 0 C.3 0.6113 0.6407 0.8577 -1/2+x,1/2-y,1-z
226 C9 0 C.2 0.6734 0.5591 0.6928 -1/2+x,1/2-y,1-z
227 C5 0 C.2 0.1666 0.6537 0.7182 -1/2+x,1/2-y,1-z
228 H5 0 H 0.0890 0.6700 0.7477 -1/2+x,1/2-y,1-z
229 F6 0 F 0.5196 0.7003 0.8466 -1/2+x,1/2-y,1-z
230 F1 0 F 0.4111 0.6994 0.4693 -1/2+x,1/2-y,1-z
231 C13 0 C.2 0.7804 0.5346 0.5730 -1/2+x,1/2-y,1-z

232 H13 0 H 0.7717 0.5348 0.5229 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
233 C16 0 C.3 0.5196 0.6480 0.4611 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
234 C20 0 C.3 0.5309 0.3735 0.5401 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
235 H20A 0 H 0.6216 0.3702 0.5130 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
236 H20B 0 H 0.5264 0.3314 0.5742 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
237 H20C 0 H 0.5275 0.4223 0.5655 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
238 C3 0 C.2 0.2653 0.6329 0.5995 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
239 H3 0 H 0.2534 0.6353 0.5495 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
240 C8 0 C.2 0.5523 0.5776 0.7371 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
241 O1 0 O.2 0.5548 0.4541 0.3967 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
242 C14 0 C.2 0.6558 0.5586 0.6152 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
243 F3 0 F 0.5319 0.6366 0.3900 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
244 C2 0 C.2 0.4019 0.6042 0.6282 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
245 C18 0 C.3 0.4129 0.2964 0.4403 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
246 H18A 0 H 0.5066 0.2973 0.4157 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
247 H18B 0 H 0.3341 0.2963 0.4054 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
248 H18C 0 H 0.4066 0.2502 0.4696 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
249 N2 0 N.3 0.6383 0.5004 0.8455 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
250 C12 0 C.2 0.9097 0.5119 0.6025 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
251 H12 0 H 0.9867 0.4946 0.5731 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
252 C17 0 C.3 0.3995 0.3682 0.4884 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
253 C19 0 C.3 0.2536 0.3730 0.5295 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
254 H19A 0 H 0.2514 0.4201 0.5576 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
255 H19B 0 H 0.2448 0.3288 0.5612 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
256 H19C 0 H 0.1727 0.3731 0.4958 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
257 C24 0 C.3 0.6190 0.3446 0.7708 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
258 H24A 0 H 0.6919 0.3192 0.8005 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
259 H24B 0 H 0.6607 0.3912 0.7504 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
260 H24C 0 H 0.5891 0.3101 0.7326 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
261 C23 0 C.3 0.4838 0.3658 0.8171 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
262 C25 0 C.3 0.4261 0.2958 0.8580 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
263 H25A 0 H 0.5057 0.2722 0.8847 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
264 H25B 0 H 0.3861 0.2587 0.8244 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
265 H25C 0 H 0.3498 0.3121 0.8910 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
266 C26 0 C.3 0.3617 0.4052 0.7751 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
267 H26A 0 H 0.4015 0.4491 0.7494 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
268 H26B 0 H 0.2861 0.4226 0.8079 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
269 H26C 0 H 0.3197 0.3690 0.7412 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
270 O2 0 O.2 0.4211 0.4603 0.9266 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
271 H2 0 H 0.7149 0.5038 0.8628 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$
272 H1 0 H 0.2991 0.5507 0.4626 $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$

A3.7 DETERMINACIÓ DE LA PURESA DIASTEREOMÈRICA DE 66. DIFRACTOGRAMES EN POLS

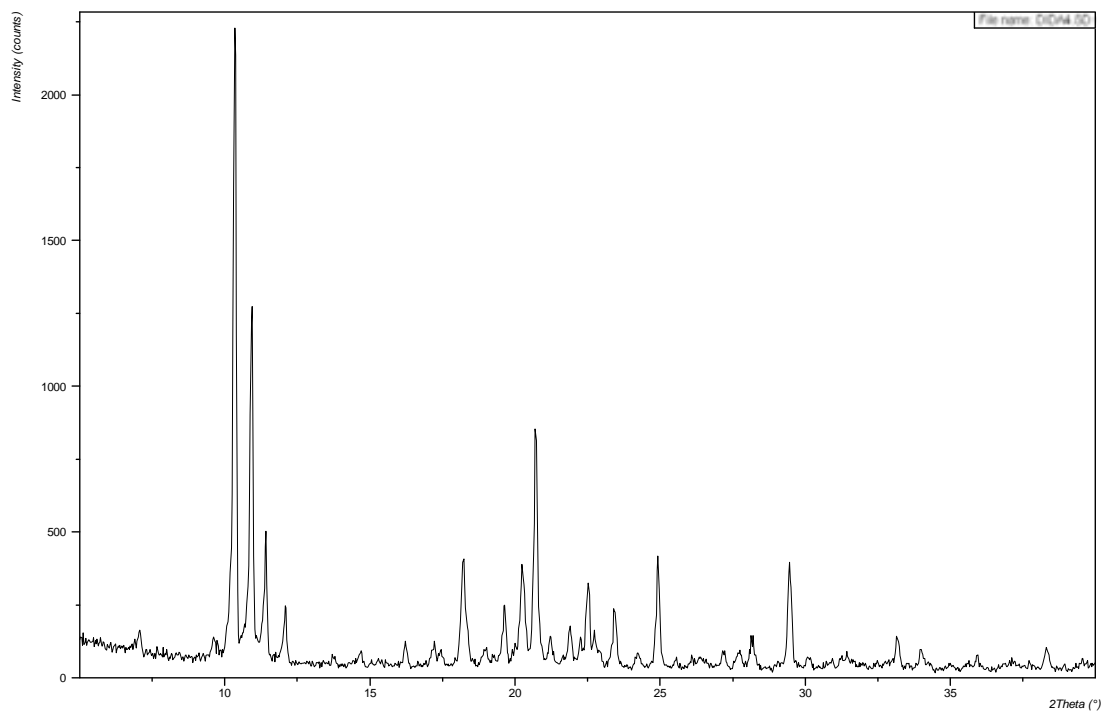


Figura A3-1 Difractograma en pols de [S(R), S'(R), α (S), α' (S)]-66, sintetitzada per trifluorometilació de (R,R)-63 amb TMAF.

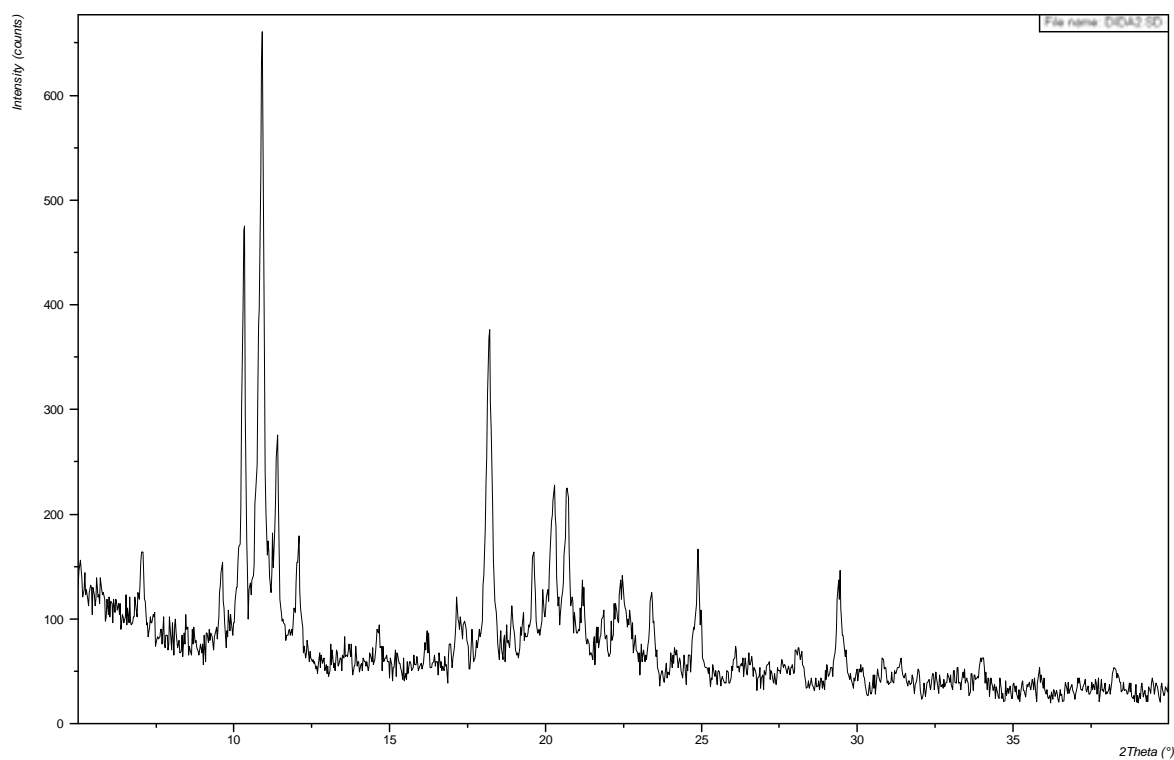


Figura A3-2 Difractograma en pols de [S(S), S'(S), α (R), α' (R)]-66, sintetitzada per trifluorometilació de (S,S)-63 amb TMAF.

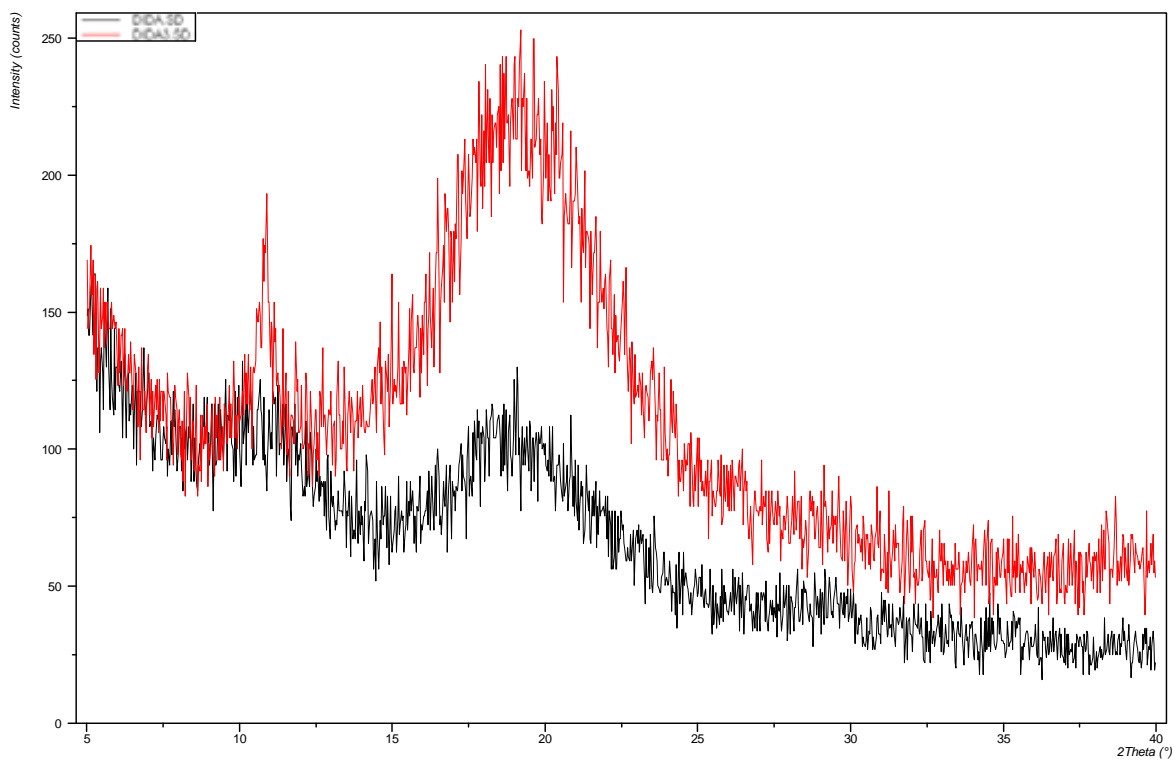
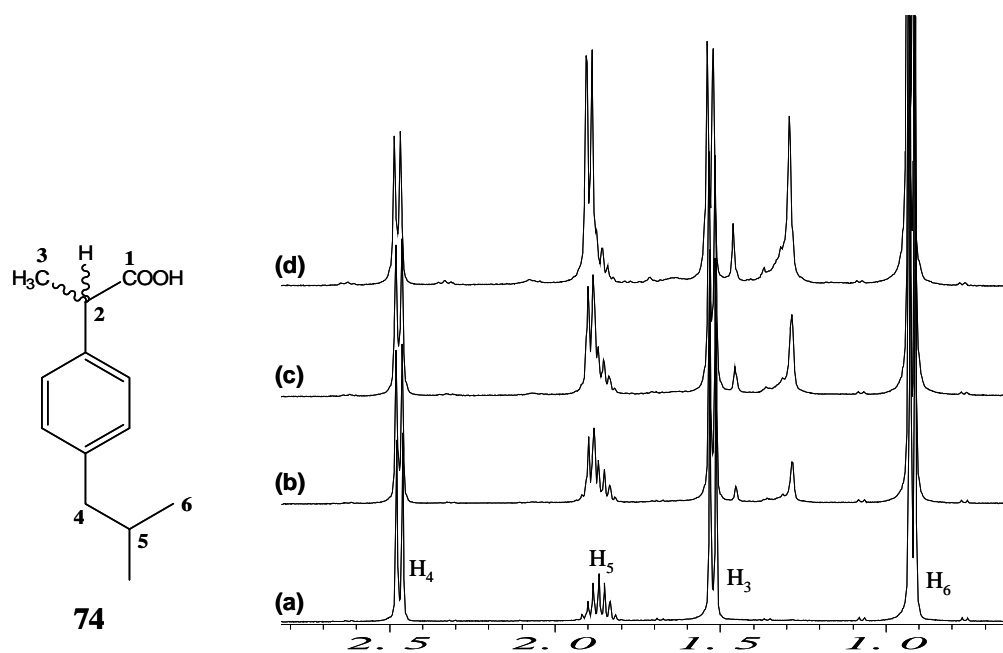
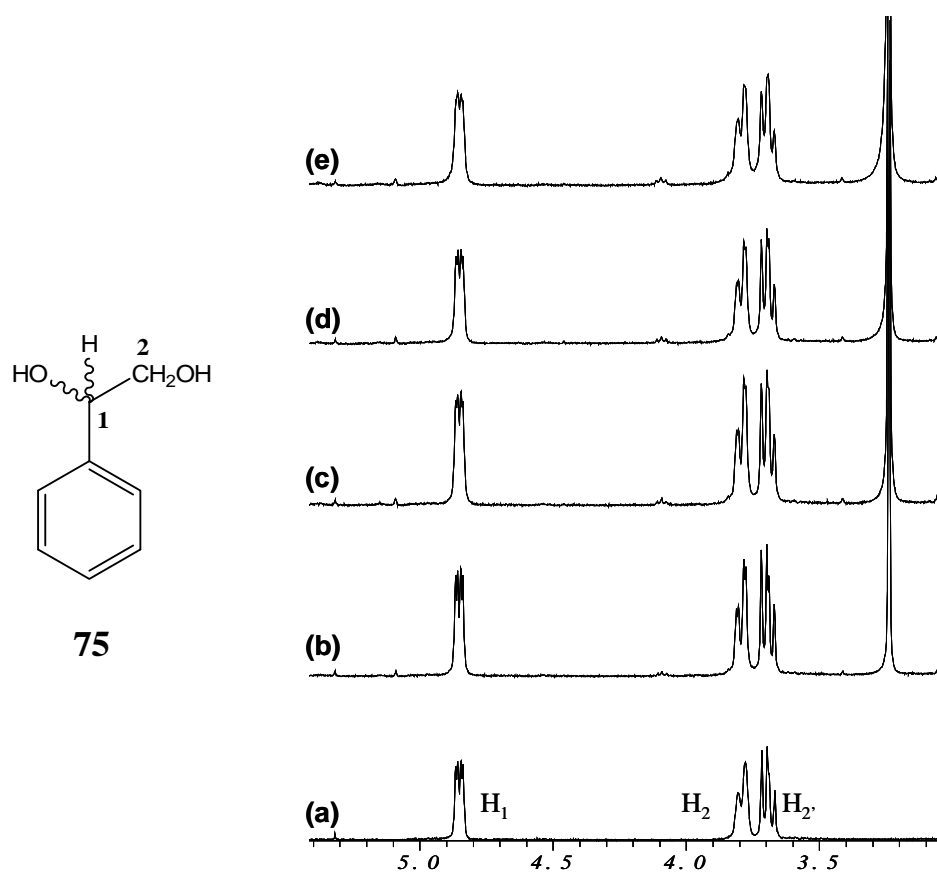


Figura A3-3 Difractogrames en pols de $[S(S), S'(S), \alpha(R), \alpha'(R)]$ -66 i de $[S(R), S'(R), \alpha(S), \alpha'(S)]$ -66, sintetitzades per trifluorometilació amb TBAT. Les mostres són amorfes.

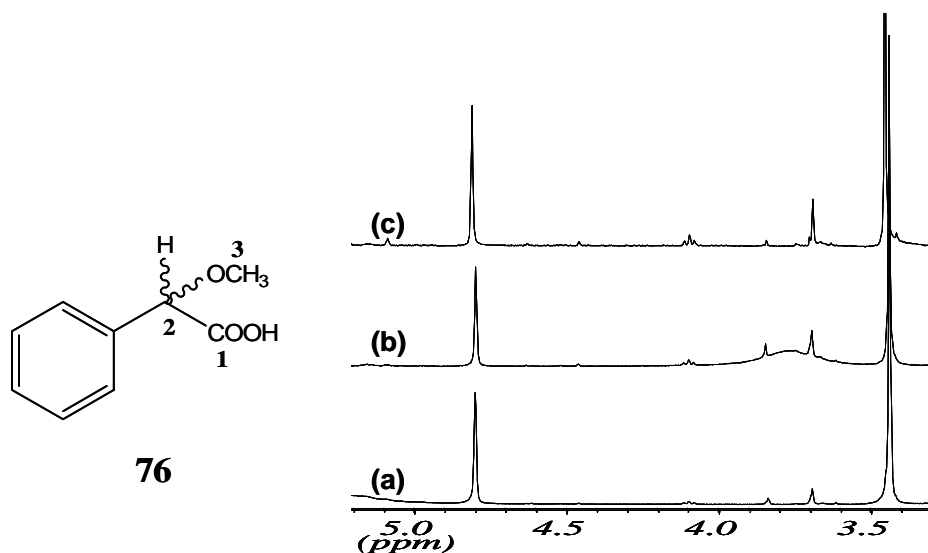
A3.8 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ AMB LA 1-(9-ANTRIL)ETILAMINA 63



Espectre A3-15 Ampliació dels senyals del substrat **74** a l'espectre $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) en l'estat pur (a) i després d'addicionar diferents quantitats de CSA S-63 (b) 0.20 eq., (c) 0.40 eq. i (d) 0.80 eq.



Espectre A3-16 Ampliació dels senyals del substrat **75** a l'espectre $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) en l'estat pur (a) i després d'addicionar diferents quantitats de CSA **S-63** (b) 0.45 eq., (c) 0.70 eq., (d) 0.80 eq. i (e) 1.0 eq.



Espectre A3-17 Ampliació dels senyals del substrat **76** a l'espectre $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) en l'estat pur (a) i després d'addicionar diferents quantitats de CSA **S-63** (b) 1.9 eq. i (c) 2.5 eq.