



UAB

EDFC

Departament de Química

**Aproximacions i estudis a nous CSAs.
Adamantil, Fluorenil i altres derivats
tipus Pirkle.**

Sandra Almer i Surribas

Juliol 2001

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

**APROXIMACIONS I ESTUDIS A NOUS CSAS.
ADAMANTIL, FLUORENIL I ALTRES DERIVATS**

*Memòria presentada per optar al grau de Doctor dins el programa
de Doctorat de Química del Departament de Química
de la Universitat Autònoma de Barcelona*

A la meva meva mare i germans
En memòria del meu pare

Un cop d'ull al passat em fa recordar el temps en que acabant la llicenciatura un mateix es qüetiona que vol fer després ..., i això em fa pensar en el meu "jefe". Tant sols una xerrada amb ell em va fer decidir quedar-me a la

universitat uns anyets més... que entre unes coses i altre han estat cinc!!! A ell li agraeixo la seva amistat, el recolzament mostrat en tot aquest temps i la seva paciència i optimisme demostrat fins i tot quan la “química” no vol funcionar. I com no, també les paelles amb piscina que tant be van!!! A en Carles J., tot i no ser el meu jefe, voldria agrair-li la seva disponibilitat davant qualsevol dubte o problema que i vulguis plantejar... tot i que això potser li costa més d'un mal de cap.

Pensant en els moments quan vaig començar, no puc oblidar els consells de la Isabel V. Que tant bé anaven... sobretot per que era la memòria entre les noves promocions i les no tant noves.

Voldria agrair de tot cor l'amistat i el recolzament de les “nenes” (Anna, Marta S., Marta P., Núria, Miriam, Itzi i ara també la Carla) que he rebut en tot moment, tant en el dia a dia, que tant necessari és !!!, con durant l'escriptura (molts de vosaltres ja sabeu el qué és això...), segurament sense elles tot això hagués estat molt més feixuc.

Per altra banda hi ha els “nens”, el Xavi G. I l'Enric que ja són fora i el Pascal i l'ivan que estan marxant, els quals han estat bons companys de xerrades dels cafès i els cigarrets en els moments “d'agobio” quan la química o els aparells no funcionen lo be que un voldria.

M'agradaria agrair també els bons consells dels que ja han marxat de la planta, tot i que no es perden cap sopar, (Javi, Jordi, Jaume, Robert)... sobretot per que són la veu de l'experiència més recent.

A la resta de la planta (tant dreta com esquerra) a tots moltes gracies... són moltes les sortides, excursions, masies, sopars, platja... que s'han fet i espero segueixin fent-se per que són sempre bons moments

No voldria oblidar-me de la part de resso., que imposa molt quan estàs començant, però sempre hi ha qui et dona un cop de ma en els moments en que la “màquina” fa, com no, *de les seves*...

No puc oblidar-me de la meua vida fora de la “uni”, on sortosament tinc una família i molt bons amics. A tots ells vull agrair les xerrades, les sortides, els cines, els sopars, les esquiades, les excursions... en definitiva, per pertànyer a la meua vida, tot i que potser no en són del tot conscients, i donar-me consells sense la perspectiva de la química...

... un dia un bon amic em va dir... *“la felicitat és voler allò que tens sense saber si allò que no tens també ho voldries...”* i crec que te molta raó...

Vull agrair a la Universitat Autònoma de Barcelona haver-me ofert un contracte de professor ajudant i la Generalitat de Catalunya la concessió d'una beca per a l'acabament de la tesi doctoral.

Introducció i Objectius

<u>1</u>	<u>Introducció</u>	1
<u>2</u>	<u>Objectius</u>	5

Part Teòrica

<u>3</u>	<u>Determinació de la puresa enantiomèrica</u>	9
<u>3.1</u>	<u>Ressonància magnètica nuclear com a mètode per determinar la puresa enantiomèrica.</u>	13
<u>3.1.1</u>	<u>Agents de derivatització quirals (CDAs)</u>	13
<u>3.1.2</u>	<u>Agents de desplaçament quirals (CSLRs)</u>	14
<u>3.1.3</u>	<u>Agents de solvatació quirals (CSAs)</u>	15
<u>3.1.3.1</u>	<u>Model de solvatació pels ariltrifluorocarbinols</u>	20
<u>3.1.3.2</u>	<u>Factors que interfereixen en la solvatació quirals.</u>	21
<u>4</u>	<u>Determinació de la barrera de rotació: estudi de sistemes en equilibri conformacional.</u>	22
<u>4.1</u>	<u>Principis de la Ressonància Magnètica Nuclear Dinàmica</u>	22
<u>4.1.1</u>	<u>Determinació de la barrera de rotació per l'anàlisi del perfil de línia</u>	23
<u>4.1.2</u>	<u>Mesura de barreres de rotació elevades via transferència d'efecte nOe.</u>	28
<u>4.2</u>	<u>Càlculs teòrics: Mecànica Molecular i la seva aplicació en l'anàlisi conformacional teòric</u>	
<u>4.2.1</u>	<u>L'anàlisi conformacional teòric</u>	34
<u>5</u>	<u>Introducció a l'HPLC en fase quirals</u>	36
<u>5.1</u>	<u>Reconeixement Quiral en les fases estacionàries quirals (CSP)</u>	38
<u>5.2</u>	<u>Paràmetres cromatogràfics</u>	40
<u>6</u>	<u>Primeres aproximacions a cavitats quirals delimitades per antracens.</u>	42
<u>6.1</u>	<u>Síntesi de compostos cíclics amb cavitats quirals.</u>	46

Resultats i Discussió

<u>7</u>	<u>Síntesi de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7. Estudi estructural i conformacional.</u>	51
<u>7.1</u>	<u>Síntesi de la 1-adamantil-9-antrilcetona 29: Precursora de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7</u>	
<u>7.2</u>	<u>Estudi estructural del 1-adamantil-9-antrilcetona 29</u>	52

7.2.1	Assignació de l'espectre de protó	53
7.2.2	Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN	55
7.3	Síntesi de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7: Reducció de la 1-adamantil-9-antrilcetona 29	
7.4	Estudi estructural de l'alcohol 1-adamantil-9-antrilmetanol 7	57
7.4.1	Assignació de l'espectre de ^1H RMN	57
7.4.2	Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN	60
7.5	Estudi conformacional de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7: determinació de la barrera de rotació de l'enllaç $\text{C}_9\text{-C}_{11}$	63
7.5.1	Determinació de la barrera de rotació de l'enllaç $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7 utilitzant el mètode basat en la transferència de nOe	63
7.5.1.1	Experiments NOEDIFF: transferència de nOe	63
7.5.1.2	Experiments de relaxament	65
7.5.1.3	Determinació de les constants de velocitat	66
7.5.2	Càlcul teòric de la barrera de rotació de l'enllaç $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ per Mecànica Molecular	67
8	Resolució de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7 racèmic: obtenció de l'1-adamantil-9-antrilmetanol enantiopur	69
8.1	Mètode de la Resolució Indirecta	69
8.1.1	Resolució indirecta de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7 via l'obtenció dels carbamats diastereomèrics 32	70
8.1.1.1	Obtenció de l'alcohol 1-adamantil-9-antrilmetanol 7 en cada una de les seves formes enantiopures	71
8.1.1.2	Estudi estructural dels carbamats diastereoisomèrics 32 per mitjà de la RMN	73
8.1.1.3	Assignació de l'espectre de protó del primer carbamat 32 eluït en la columna	75
8.1.1.4	Assignació de l'espectre de carboni del primer carbamat 32 eluït en la columna	78
8.1.1.5	Assignació de l'espectre de protó del segon carbamat 32 eluït en la columna	80
8.1.2	Anàlisi conformacional teòrica dels carbamats diastereoisomèrics 32: determinació de la configuració absoluta dels carbamats.	81
8.2	Resolució directa	85
8.2.1	Intent de resolució de la mescla racèmica 7 via triacetat de cel·lulosa	86

8.2.2	<u>Resolució de la mescla racèmica de l'alcohol 7 via injecció en el HPLC semipreparatiu</u>	87
8.2.2.1	<u>Determinació dels enantiòmers eluïts en el HPLC</u>	89
8.3	<u>Experiments d'enantiodiferenciació: estudi per RMN d'interaccions associatives de l'alcohol quiral amb diferents mescles racèmiques</u>	90
8.3.1	<u>Metodologia seguida en els experiments d'enantiodiferenciació</u>	91
8.3.1.1	<u>Soluts racèmics utilitzats</u>	92
8.3.1.2	<u>Estudi de l'addició de l'alcohol (R)-1-adamantil-9-antrilmetanol (R)-7 sobre el racemat del 1-fenil-1,2-etandiol 33</u>	93
8.3.1.3	<u>Estudi de la solvatació de l'alcohol (R)-1-adamantil-9-antrilmetanol (R)-7 i l'àcid α-metoxifenilacètic 34</u>	96
8.3.1.4	<u>Discussió</u>	98
9	<u>Síntesi de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol 14. Estudi estructural i conformational.</u>	100
9.1	<u>Síntesi de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol 14</u>	101
9.2	<u>Estudi espectral de la (9H-9-fluorenil)-<i>tert</i>-butilcetona 35</u>	102
9.2.1	<u>Assignació de l'espectre de ^1H-RMN</u>	102
9.2.2	<u>Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN</u>	104
9.3	<u>Síntesi de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol 14</u>	106
9.4	<u>Estudi espectral de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol 14</u>	107
9.4.1	<u>Assignació de l'espectre de ^1H RMN</u>	107
9.4.2	<u>Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN</u>	110
9.5	<u>Síntesi de l'acetat de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol 36</u>	112
9.6	<u>Experiments d'enantiodiferenciació: estudi per RMN d'interaccions associatives de l'alcohol enantiopur 14 amb diferents mescles racèmiques</u>	114
9.6.1	<u>Soluts racèmics estudiats</u>	114
9.6.2	<u>Estudi de la solvatació entre l'alcohol 1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol enantiopur 14 i el racemat de l'alcohol 1-fenil-1,2-etandiol 33.</u>	116
9.6.3	<u>Estudi de l'addició de l'alcohol 1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol 14 sobre el racemat de la α-metilbenzilamina 26.</u>	117
9.6.4	<u>Estudi de l'addició del (R)-alcohol de Pirkle 1 sobre el racemat de l'alcohol 1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol 14.</u>	119
9.6.5	<u>Discussió dels resultats</u>	120
10	<u>Síntesi de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol 15. Estudi estructural i conformational.</u>	123

10.1	Síntesi de la 1-(9H-9-fluorenil)-trifluorometilcetona 37.	123
10.2	Estudi espectral de la (9H-9-fluorenil)-trifluorometilcetona 37	124
10.2.1	Assignació de l'espectre de ¹H-RMN	124
10.3	Estudi espectral de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol 15	126
10.3.1	Assignació de l'espectre de ¹H-RMN	126
10.3.2	Assignació de l'espectre de ¹³C-RMN	131
10.4	Síntesi de l'acetat de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol 38.	133
10.5	Experiments d'enantiodiferenciació: estudi per RMN d'interaccions associatives de l'alcohol quiral 15 amb diferents mescles racèmiques	137
10.5.1	Soluts racèmics emprats	138
10.5.2	Estudi de l'addició de l'alcohol l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol 15 sobre el racemat de la α-metilbenzilamina 25 (MBA)	138
10.5.3	Estudi de l'addició de l'alcohol l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol 15 sobre el racemat de l'alcohol 1-fenil-1,2-etandiol 33.	140
10.5.4	Discussió dels resultats	142
11	Estudi de derivats antracènics i dibenzoantracènics.	145
11.1	Síntesi de l'1-(5-naftacenil)-2,2,2-trifluoroetanol 16	146
11.2	Estudi espectral de la (5-naftacenil)-trifluorometilcetona 39.	148
11.2.1	Assignació de l'espectre de ¹H RMN	148
11.2.2	Assignació de l'espectre de ¹³C RMN	149
11.3	Estudi espectral de l' 1-(5-naftacenil)-2,2,2-trifluoroetanol 16	151
11.4	Resolució de la mescla racèmica de l'alcohol 1-(5-naftacenil)-2,2,2-trifluoroetanol 16.	152
11.5	Intents de síntesi del derivat trifluoroacetilat del [a,h]-dibenzoantracè.	153
12	Síntesi de compostos aromàtics deuterats.	155
12.1	Deuteració del fluorè	157
12.2	Deuteració de l'1,2-benzoantracè	158
12.3	Intents de preparació del naftacè perdeuterat	160
12.4	Intents de preparació del [a,h]-dibenzoantracè perdeuterat	161
13	Primers estudis previs d'agents de solvatació basats en cavitats quirals.	163
13.1	Síntesi del (R,R)-1,3-adamantandicarboxilat de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol 19	165
13.2	Estudi espectral del (R,R)-1,3-adamantandicarboxilat de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol 19	166
13.2.1	Assignació de l'espectre de protó	167

13.2.2	<u>Assignació de l'espectre de carboni</u>	169
13.3	<u>Síntesi del (R,R)-9,10-antracendicarboxilat de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol 20</u>	171
13.4	<u>Estudi espectral del (R,R)-9,10-antracendicarboxilat de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol 20</u>	
13.4.1	<u>Assignació de l'espectre de protó</u>	172
13.4.2	<u>Assignació de l'espectre de carboni</u>	175
13.5	<u>Estudi de l'1,3-adamantandicarboxilat de α,α'-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 21.</u>	177
13.6	<u>Estudi espectral de l'1,3-adamantandicarboxilat de α,α'-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 21</u>	179
13.6.1	<u>Assignació de l'espectre de protó</u>	179
13.6.2	<u>Assignació de l'espectre de carboni</u>	180
13.7	<u>Estudi del 9,10-antracendicarboxilat de α,α'-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 2</u>	181
13.8	<u>Intents de ciclació del compost 21</u>	183
14	<u>Conclusions</u>	185

Part Experimental

15	<u>Preparació dels reactius quirals de solvatació</u>	183
15.1	<u>Síntesi del 1-adamantil-9-antrilmetanol 7</u>	184
15.1.1	<u>Síntesi del 1-adamantil-9-antrilcetona 29</u>	184
15.1.2	<u>Síntesi del 1-adamantil-9-antrilmetanol 7: Reducció de la 1-adamantil-9-antril-cetona 29</u>	
15.2	<u>Obtenció del (R)-1-adamantil-9antrilmetanol (R)-7 i del (S)-1-adamantil-9-antrilmetanol (S)-7</u>	187
15.2.1	<u>Síntesi del (S,R)-1-(9-antril)-adamantil <i>N</i>-(1-feniletíl) carbamat (S,R)-32 i del (R,R)-1-(9-antril)-adamantil <i>N</i>-(1-feniletíl) carbamat (R,R)-32</u>	187
15.2.1.1	<u>Hidròlisi dels carbamats</u>	188
15.3	<u>Síntesi de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetil-1-propanol 14</u>	189
15.3.1	<u>Síntesi de la 1-(9H-9-fluorenil)- <i>tert</i>-butilcetona 35 a partir del fluorè.</u>	189
15.3.2	<u>Síntesi de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol 14: Reducció de la (9H-9-fluorenil)-<i>tert</i>-butilcetona 35</u>	190

<u>15.4</u>	<u>Acetilació de l' 1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol obtenció de l'acetat de 1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol</u>	36	191	
15.4.1	<u>Intent d'hidròlisi de l'acetat</u>	36 en medi bàsic.	192	
15.4.2	<u>Intent d'hidròlisi de l'acetat</u>	36 en medi àcid.	193	
15.4.3	<u>Hidròlisi de l'acetat</u>	36 enantiopur	193	
<u>15.5</u>	<u>Síntesi del 2,2,2-trifluoro-1-(9H-9-fluorenil)etanol</u>	15	194	
15.5.1	<u>Síntesi de la (9H-9-fluorenil)-trifluorometilcetona</u>	37	194	
15.5.2	<u>Síntesi de l' 1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol</u>	15 : Reducció de la (9H-9-fluorenil)-trifluorometilcetona	37 .	195
<u>15.6</u>	<u>Síntesi de l'acetat de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol</u>	38	196	
15.6.1	<u>Estudi espectral de l'acetat de 1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol</u>	38 .	196	
15.6.1.1	<u>Assignació de l'espectre de ¹H-RMN</u>		197	
15.6.1.2	<u>Assignació de l'espectre de ¹³C RMN</u>		198	
<u>15.7</u>	<u>Hidròlisi de l'acetat</u>	38 enantiopur	200	
<u>15.8</u>	<u>Síntesi de l'1-(5-naftacenil)-2,2,2-trifluoroetanol</u>	16	201	
15.8.1	<u>Intent de síntesi de bromació del naftacè amb triacetat de tal·li com a catalitzador</u>		201	
15.8.2	<u>Intent de bromació del naftacè amb bromur de coure (II).</u>		202	
15.8.3	<u>Síntesi de la 1-(5-naftacenil)-2,2,2-trifluoroetanol</u>	39 .	202	
15.8.4	<u>Síntesi del 1-(5-naftacenil)-2,2,2-trifluoroetanol</u>	16 .	203	
15.8.4.1	<u>Amb hidrur d'alumini i liti com agent reductor.</u>		203	
15.8.4.2	<u>Amb NaBH₄ com agent reductor.</u>		204	
15.8.5	<u>Intent de síntesi de l'acetat de 1-(5-naftacè)-2,2,2-trifluoroetanol</u>	40 amb DMAP	204	
15.8.6	<u>Intent de síntesi de l'acetat de 1-(5-naftacè)-2,2,2-trifluoroetanol</u>	40 amb TFAA	205	
15.8.7	<u>Intent de síntesi de 1-(5-naftacè)-2,2,2-trifluoroetanol</u>	40 per mitjà del derivat sililat.		
<u>15.9</u>	<u>Síntesi del 6-bromo (a,h)-dibenzoantracè</u>		207	
<u>15.10</u>	<u>Síntesi del (R,R)-1,3-adamantandicarboxilat de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol</u>	19	207	
<u>15.11</u>	<u>Síntesi del (R,R)-9,10-antracendicarboxilat de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol</u>	20	208	
<u>15.12</u>	<u>Síntesi de l'1,3-adamantandicarboxilat de α,α'-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol</u>	21	210	

15.13 Síntesi del 9,10-antracendicarboxilat de α,α'-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol 22	211
15.14 Intent de síntesi del cicle 17 per mitjà dels compostos aïllats	212
15.15 Intent de Síntesi del compost 17	213
16 Síntesi del derivats deuterats	229
16.1 Síntesi del fluorè perdeuterat	229
16.1.1 Síntesi del fluorè perdeuterat amb diclorur d'etil alumini	229
16.1.2 Síntesi del fluorè-perdeuterat en condicions supercrítiques bàsiques	230
16.2 Síntesi del 1,2-benzoantracè perdeuterat	231
16.2.1 Intent de síntesi del 1,2-benzoantracè perdeuterat amb CF_3COOD	231
16.2.2 Síntesi del 1,2-benzoantracè perdeuterat amb diclorur d'etil alumini	231
16.2.3 Oxidació del 1,2-(4,5-dideutero)benzoantracè perdeuterat	232
16.2.4 Intent de deuteració del 1,2-benzoantracè en condicions àcides.	232
16.2.4.1 Amb àcid clorhídric deuterat i àcid acètic deuterat com a cosolvent	232
16.2.4.2 Amb àcid clorhídric i àcid pivàlic com a cosolvent en el medi de reacció	234
16.3 Síntesi de l'antracè perdeuterat	235
16.3.1 Síntesi de l'antracè perdeuterat amb CF_3COOD	235
16.4 Síntesi del naftacè-perdeuterat.	236
16.4.1 Intent de síntesi del naftacè perdeuterat amb diclorur d'etilalumini.	236
16.4.2 Intent de síntesi del deutero-naftacè en condicions supercrítiques bàsiques	236
16.4.3 Intent de síntesi del naftacè perdeuterat en condicions àcides	237
16.5 Síntesi del dibenzoantracè perdeuterat	238
16.5.1 Intent de síntesi amb $EtAlCl_2$	238
16.5.2 Intent de síntesi del [a,h]-dibenzoantracè perdeuterat en condicions àcides i amb àcid acètic com a cosolvent.	239
16.6 Síntesi de l'adamantà-perdeuterat	240
16.6.1 Intent de síntesi del perdeutero-adamantà amb Pt com a catalitzador	240
16.6.2 Síntesi de l'adamantà perdeuterat en condicions supercrítiques	241

Introducció i objectius

1 Introducció

Els compostos òpticament actius estan presents en la nostra vida quotidiana. Es troben en medicaments, vitamines, olors i fragàncies, herbicides i pesticides. Fins i tot components essencials del cos humà com ara proteïnes, carbohidrats i ADN estan formats per components òpticament actius. Per tant la natura no és simètrica. Actualment existeixen raons molt diverses per obtenir compostos òpticament purs i conèixer la seva composició enantiomèrica, algunes d'aquestes raons queden recollides tot seguit:

-L'activitat biològica, sovint, recau a un enantiòmer determinat.

-Una mateixa parella enantiòmers pot tenir diferent tipus d'activitat; tots dos poden ser beneficiosos, o bé un dels dos pot ser profitós i l'altre indesitjable.

-El compost òpticament pur pot ser més actiu que el racemat, degut a que l'altre enantiòmer pot inhibir el seu efecte.

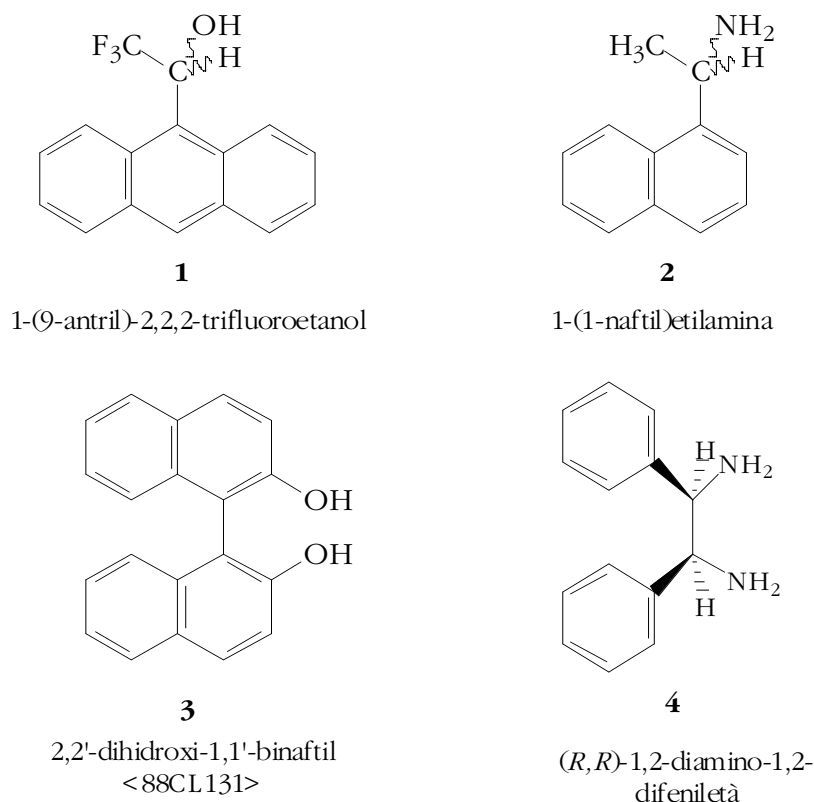
-Actualment el requeriment d'enantiopuresa és tant important per a la indústria que qualsevol proporció obtinguda d'enantiòmer no desitjat es considera una impuresa.

Tots aquests motius són els que han fet augmentar la producció de compostos i materials òpticament actius desenvolupant-se, en els darrers anys, mètodes tant de síntesi com d'anàlisi per tal de determinar i millorar la puresa enantiomèrica.

En el nostre grup de treball s'està realitzant una línia d'investigació per tal de millorar un dels mètodes d'anàlisi de la puresa enantiomèrica. Es busquen nous agents de solvatació quirals (CSAs) que siguin més efectius i més universals per tal de millorar la resolució de les mescles d'enantiòmers en Ressonància Magnètica Nuclear (RMN). Comercialment existeixen diversos CSAs assequibles en les seves dues formes enantiomèriques, l'alcohol de Pirkle **1** (1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol), l'amina 1-(1-naftil)etilamina **2**, els bis-naftol **3** i l'amina de Parker¹ **4** ((*R,R*)-1,2-diamino-1,2-difeniletà) són exemples de compostos que permeten la resolució de gran quantitat de productes quirals².(Figura 1-1).

¹ Fulwood, R.; Parker, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 57.

² a) Pirkle, W.H.; Hoover, D.J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263. b) Health, R.R.; Doolittle, R.E.; Sonnet, P.E.; Tunlinson, J.H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2910. c) Poliniaszek, R.P.; McKee, J.A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4511.

**Figura 1-1**

La línia de recerca en la que estem treballant, consisteix en modificar les molècules en aquests punts per millorar la capacitat solvatant i obtenir un CSA més universal:

- S'ha augmentat el volum del grup unit al carboni quiral per tal de produir una rigidesa més gran en el complex diastereoisomèric format en la solvatació i s'ha observat una modificació en el seu comportament.
- La modificació del grup aromàtic pot donar lloc a un canvi en la geometria del complex o a un augment de les forces d'estabilització (anomenades π - π *stacking*) o bé modificar profundament l'anisotropia dels diferents entorns del complex.
- S'ha incrementat el nombre de grups funcionals quirals dels possibles CSAs pensant en un augment de la quiralitat de la molècula i en la capacitat de formació d'enllaços responsables de l'associació.

Els compostos resultat de fer aquestes modificacions, estudiats en el nostre grup de recerca són els que es mostren en la Figura 1-2:

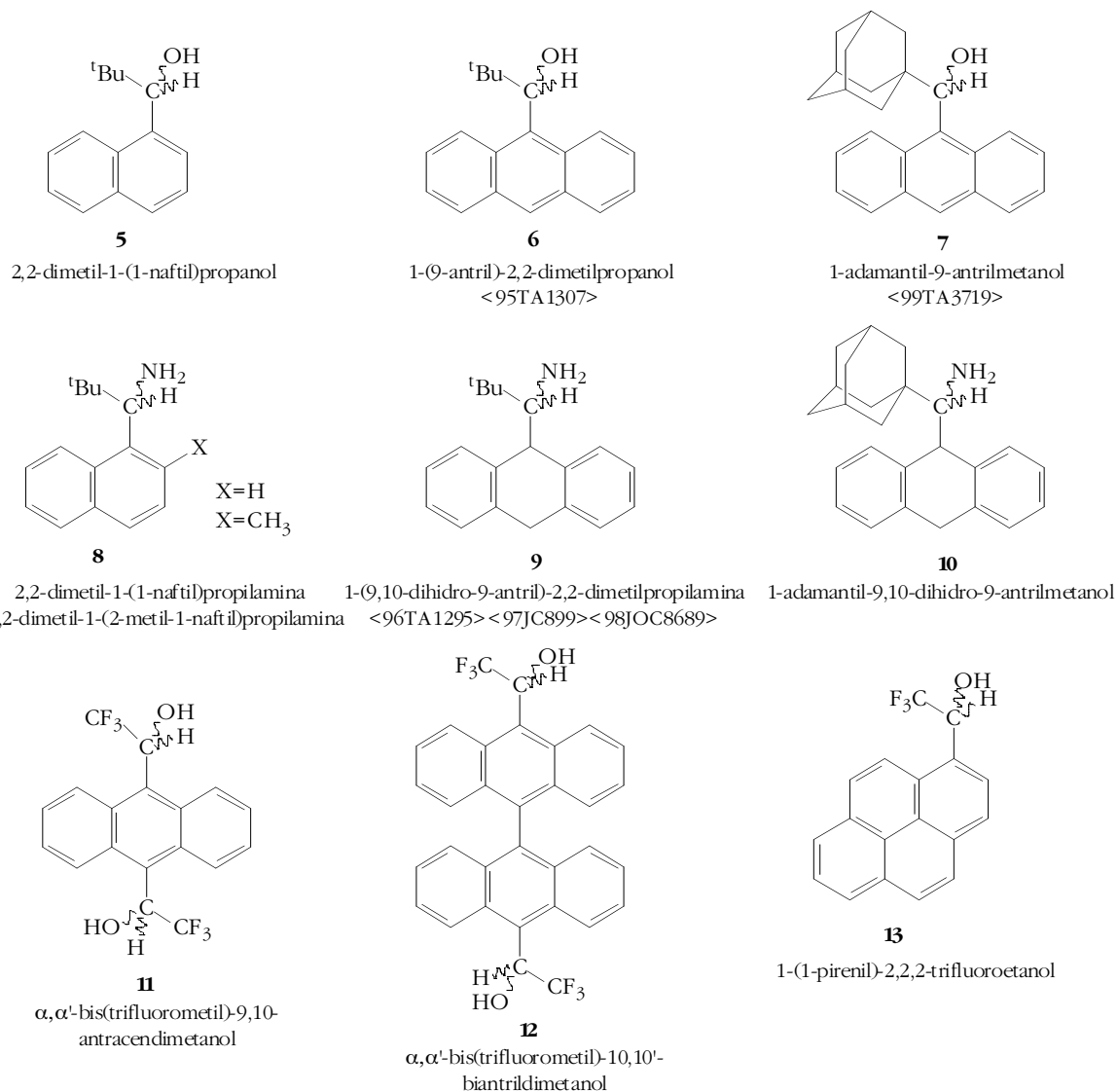


Figura 1-2

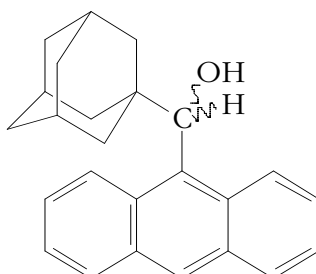
De moment només els tres últims compostos han conduït a variacions o millores molt notables en la capacitat de comportar-se com a CSA. En els altres casos les respostes han estat variables, en el sentit en que els resultats obtinguts variaven segons el solut enfrontat.

2 Objectius

Dins els tres punts esmentats anteriorment, la present tesi s'ha centrat en:

1) Obtenció i estudi de molècules més rígides com l'1-adamantil-9-antrilmetanol

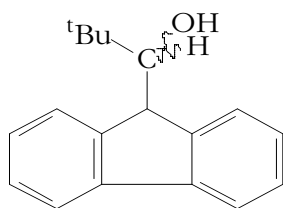
7.



7

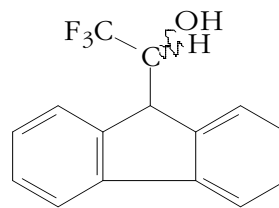
1-adamantil-9-antrilmetanol

2) Obtenció i estudi de molècules modificant el volum dels substituents. El bescanvi dels hidrògens per deuteris dels grups aromàtics o parcialment aromàtics, forma també part d'aquest objectiu.



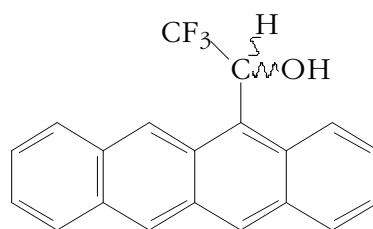
14

2,2-dimetil-1-(9H-9-fluorenil)propanol



15

2,2,2-trifluoro-1-(9H-9-fluorenil)etanol



16

2,2,2-trifluoro-1-(5-naftaceni)etanol

Figura 2-1

3) Aprofitant els resultats d'altres treballs paral·lels realitzats en el nostre grup de recerca, s'ha dissenyat i començat l'estudi de la preparació de molècules que permetin la generació de cavitats "quirals" que puguin diferenciar enantiòmers formant complexos *host-guest*.

En aquest tercer objectiu s'han dissenyat derivats cíclics del α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **11** on l'element de lligam és un diàcid com l'àcid 1,3-adamantandioic o l'àcid 9,10-antracendioic. En el primer cas, la direcció dels enllaços 1,3 és l'adiant per a la bona geometria dels grups antracènics implicats, doncs la inserció d'una molècula aromàtica permetrà el coparal·lelisme de tres superfícies adients. En el segon cas la presència de quatre grups antracènics donarà a la cavitat unes característiques anisotròpiques molt particulars.

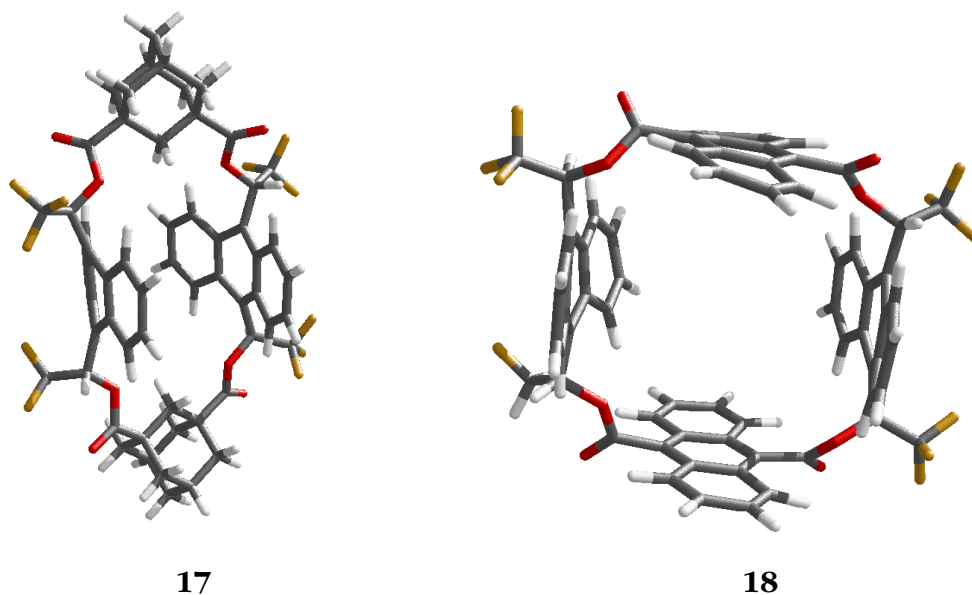


Figura 2-2

Òbviament s'ha de començar l'estudi per la preparació de les molècules obertes que és en definitiva el veritable objectiu del present treball. Per això s'ha realitzat l'estudi sintètic i estructural dels compostos que es mostren en les Figura 2-3 i Figura 2-4.

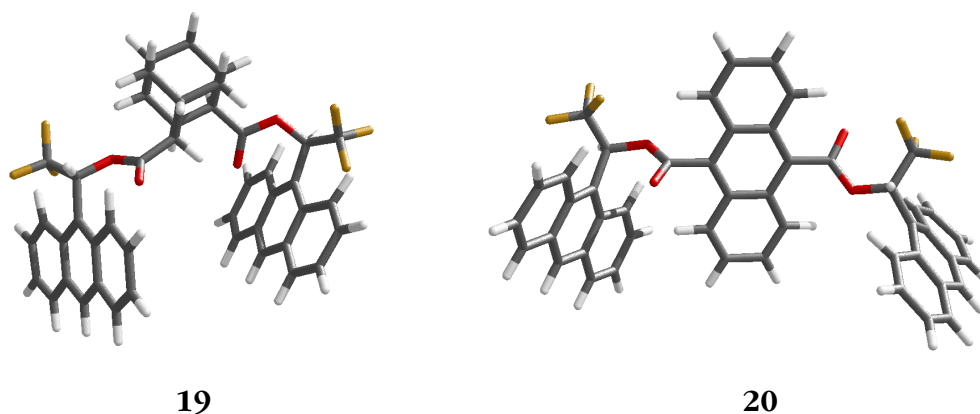
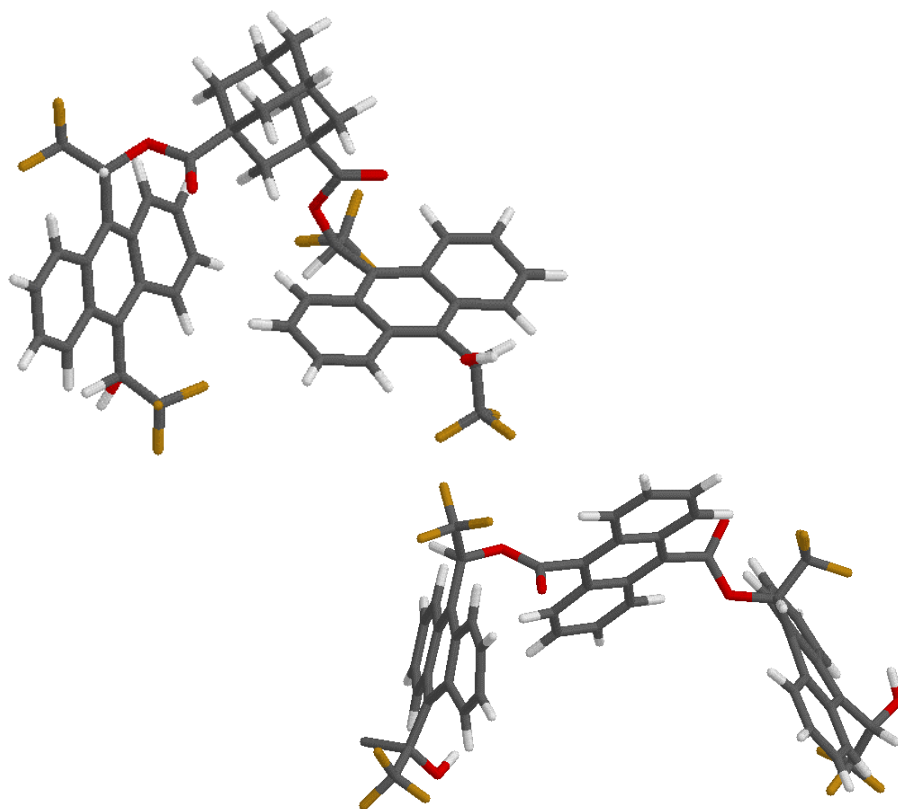


Figura 2-3



21

22

Figura 2-4

Objectius

Part teòrica

3 Determinació de la puresa enantiomèrica

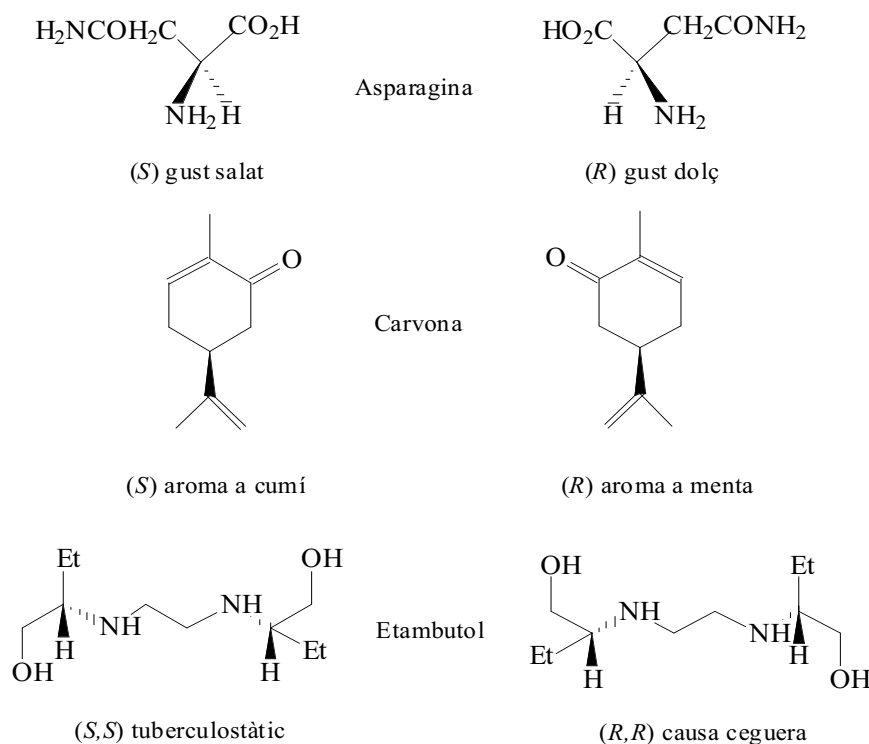
A mitjans del segle XIX Pasteur¹ va proposar que l'activitat òptica d'una substància venia produïda per la seva asimetria molecular que impossibilita la superposició de les dues estructures estereoisomèriques (o enantiòmers). Aquesta asimetria més endavant es va denominar quiralitat.

Aquests compostos, en la seva forma pura, provoquen una rotació del pla de la llum polaritzada, que en el sentit de les agulles del rellotge s'anomena dextrògira (donant lloc als compostos *d*), i en el sentit oposat de les agulles de rellotge s'anomena levògira (donant lloc als compostos *l*).

Després de molts altres estudis es va comprovar que aquests estereoisòmers, a més a més de tenir diferent activitat òptica, poden tenir també diferents propietats físiques i/o químiques² quan s'enfronten a estímuls quirals (Figura 3-1). Va ser a partir d'aquest moment en que es va començar a tenir consciència que cada un dels enantiòmers constituïa un compost pur i per tant qualsevol mescla dels dos estereoisòmers impurificava el compost desitjat.

¹ Pasteur, L. *C. R. Acad. Sci.* **1848**, 26, 535-538.

² Collins, A.N. *Chirality in Industry* New York, 1st ed., 1992.

**Figura 3-1**

És per això que una de les qüestions més importants a l'hora d'analitzar un producte obtingut és determinar la seva puresa. Per a un compost quiral, l'anàlisi de la puresa es basa en dos aspectes: la puresa de la substància que es determina per mitjà de mètodes analítics utilitzats en química orgànica i per altra banda la puresa enantiomèrica. Per determinar la puresa enantiomèrica existeixen diversos mètodes com per exemple la cromatografia de gasos o bé líquida, la RMN o l'electroforesi capil·lar.

Abans dels anys 60 la puresa enantiomèrica d'una substància es determinava per mitjà de mètodes òptics. Això consistia en mesurar el poder rotatori de la mostra fent servir un polarímetre sota condicions definides de temperatura, dissolvent i concentració. Aquesta dada s'anomena puresa òptica. Si aquesta mesura es pren sota rigoreses condicions controlades i amb les corresponents calibracions, llavors es pot dir puresa enantiomèrica. Però existeixen dos problemes; per una banda la puresa òptica i la puresa enantiomèrica poden no ser equivalents. Està demostrat que la rotació òptica no varia linealment amb la composició enantiomèrica. Un exemple que apareix en la bibliografia d'aquesta variació no lineal és el de l'àcid 2-etil-2-

metilbutandioic³. Per altra banda es troben molts exemples en la bibliografia de dades incorrectes de puresa òptica de compostos considerats enantiomèricament purs.

A més a més l'ús de la rotació òptica per determinar la puresa enantiomèrica està lligada a la incertesa de contaminació amb una impuresa òpticament activa. Això s'agreuja si les impureses tenen una gran rotació o bé una rotació de la llum polaritzada de signe oposat a la rotació a analitzar.

Donades totes aquestes limitacions s'han desenvolupat altres mètodes independents per analitzar l'enantiopuresa. Tot i que hi ha hagut un ràpid progrés en tècniques de cromatografia de gasos, HPLC quiral (veure capítol 4) i electroforesi capil·lar quiral, l'ús dels mètodes de RMN per determinar la puresa enantiomèrica és molt utilitzat per la seva simplicitat. En posteriors apartats d'aquest treball es realitza una introducció a les tècniques d'HPLC quiral i RMN.

La separació per electroforesi capil·lar⁴ es basa en la diferència de mobilitat de les espècies carregades (anions o cations) sota la influència d'un camp elèctric. Aquesta tècnica és àmpliament utilitzada per a la resolució de racemats de molècules biològiques^{5,6}, proteïnes, lipoproteïnes, àcids nucleics i molècules orgàniques de baix pes molecular⁷.

La separació dels enantiòmers té lloc dins el capil·lar, on s'ha aplicat una diferència de potencial de corrent continu (20-30 KV) entre els dos elèctrodes. Posteriorment els compostos són detectats per espectrometria d'UV directament a través del capil·lar.

El desplaçament de les espècies ve provocat per dos fenòmens. En primer lloc el flux electroosmòtic fa avançar l'electròlit (la solució tampó) dins el capil·lar quan aquest està sotmès a una diferència de potencial. El capil·lar conté un recobriments de sílice fosa que està constituïda en la seva superfície per grups silanols, siloxans i SiO⁻ depenent del pH. Quan la càrrega de la superfície de la sílice és negativa les càrregues positives del tampó seran adsorbides en la superfície de cada grup SiO⁻. Per tant es forma un gradient de càrregues positives entre la superfície i el centre de la

³ Horeau, A.; Guette, J.P. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1923.

⁴ Vespalec, R.; Bocek, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3715-3753.

⁵ Lunte, M.S.; Radzik, M.D: *Pharmaceutical and biomedical applications of capillary electrophoresis*. Elsevier, 1996.

⁶ Cohen, A.S.; Terabe, S.; Deyl, Z. *Capillary Electrophoretic separation of drugs*. Elsevier, 1996.

⁷ Blessum, C.; Jeppson, J.O.; Aguzzi, F.; Bernon, H.; Bienvenu, J. *Annales de Biologie Clinique* **1999**, *57*, 643.

sílíce i el flux electroosmòtic creat es desplaça des de l'ànode fins al càtode. Les càrregues positives es desplacen en el sentit del camp elèctric i per solvatació tota la solució tampó és arrossegada. El segon fenomen, que provoca el desplaçament de les espècies carregades en un camp elèctric és degut a la seva pròpia mobilitat sota l'efecte del camp magnètic. La velocitat del flux electroforètic depèn del camp elèctric i la mobilitat electroforètica depèn ella mateixa de la càrrega de l'ió, de la viscositat del tampó i del radi de l'ió. Per tant, la mobilitat electroforètica és tant important com la càrrega de l'ió.

S'ha de destacar que els cations i els anions es desplaçaran en sentit oposat sota l'acció del camp elèctric.

3.1 Ressonància magnètica nuclear com a mètode per determinar la puresa enantiomèrica.

La RMN és una tècnica aquiral, això vol dir que és necessari l'ús d'un auxiliar quiral que converteix el racèmic, o la mescla enriquida en un dels enantiòmers, en una mescla de diastereoisòmers. Així doncs, els senyals dels enantiòmers que són isocrons poden esdevenir anisocrons. Cram⁸ i col·laboradors van estudiar per primer cop el diferent desplaçament químic dels nuclis diastereotòpics dels diastereoisòmers formats. Com més gran sigui la diferència dels desplaçaments químics d'aquests diastereoisòmers millor es podrà mesurar la composició de la mescla per mitjà de la integració dels senyals.

Existeixen tres tipus d'auxiliars quirals:

Agents de derivatització quiral. (CDAs).

Reactius de desplaçament quiral (CSLRs).

Agents de solvatació quiral. (CSAs).

Un únic fet que tenen en comú tots tres mètodes és que tots tres són procediments diferencials, és a dir, el que ens porta a la distinció és la diferència de les propietats obtingudes quan s'han realitzat les diferents interaccions. De fet, no importa tant que un racèmic reaccionï o s'associï bé com que un dels enantiòmers ho faci millor que l'altre, o encara millor, un reaccionat o associat sigui diferent a l'altre.

3.1.1 Agents de derivatització quiral (CDAs)

Els CDAs són compostos enantiopurs que, per mitjà d'una transformació química amb el solut racèmic a analitzar s'obté una barreja de diastereoisòmers (fàcilment separables). El procés consisteix en la derivatització dels enantiòmers de la mescla racèmica i posterior separació dels diastereòmers obtinguts, tot seguit es realitza l'estudi per RMN. Un dels punts claus d'aquest mètode és el requeriment d'enantiopuresa de l'agent de derivatització ja que la presència de petites quantitats del seu enantiòmer disminueix el valor de la puresa enantiomèrica. Per altra banda, és important també que durant el procés de derivatització no existeixi la possibilitat de racemització dels enantiòmers de la mostra. Un altre punt a tenir en compte és evitar

⁸ Cram,D.J.; Mateos,J.L. *J.Am.Chem.Soc.* **1959**, *81*, 5150.

el possible enriquiment d'un diastereòmer en el procés de separació i purificació de la reacció de derivatització.

Existeixen diversos compostos molt utilitzats com a CDAs (Figura 3-2).

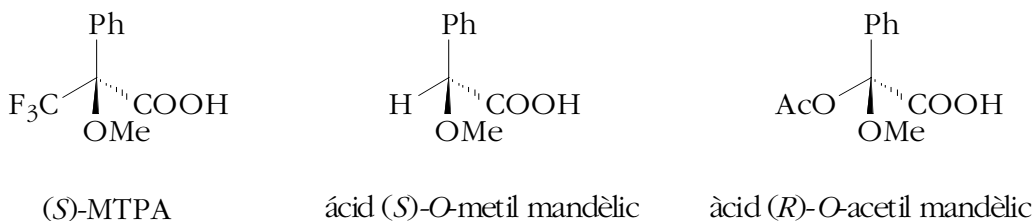


Figura 3-2

3.1.2 Agents de desplaçament quirals (CSLRs)

Aquests auxiliars quirals s'afegeixen a un compost orgànic racèmic i s'observa per RMN un diferent desplaçament dels senyals. Es tracta d'un compost hexacoordinat d'un compost lantànid que forma complexos diastereoisomèrics amb cadascun dels components de la mescla racèmica a analitzar. Aquests complexos presenten senyals anisocrons de forma que es poden integrar per conèixer l'excés enantiomèric de la mescla.

Uns exemples d'aquests tipus d'auxiliars es mostren a la Figura 3-3:

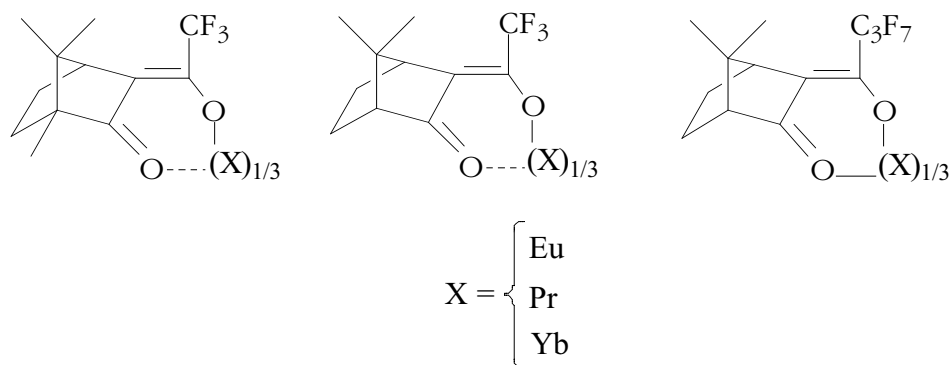


Figura 3-3

Els més reconeguts i utilitzats són els complexos d'Europi, que tenen tres unitats d'aquests lligants.

3.1.3 Agents de solvatació quiral (CSAs)

Els CSAs s'associen formant complexos de solvatació diastereoisomèrics amb els enantiòmers del solut. Aquests complexos d'associació provoquen per a cada enantiòmer diferents desplaçaments químics en l'espectre de ^1H -RMN i de ^{13}C -RMN tal i com van descriure Pirkle i Burlingame per primer cop l'any 1966⁹. D'igual forma que els CSLRs, en aquest cas, tampoc és necessari una reacció química prèvia per tal d'obtenir l'enantiodiferenciació i això facilita molt l'experiment. Un avantatge d'aquest mètode és que no dona problemes de racemització ni resolució cinètica ja que el complex es manté en dissolució.

Generalment el CSA i el solut tenen funcionalitats complementàries que donen lloc a la interacció. Sovint tots dos compostos presenten interaccions per enllaç d'hidrogen entre centres donadors i acceptors. Així trobem CSAs de tipus àcids (MTPA¹⁰), amines (α -naftiletilamina¹¹, alcohols (2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol **1**), sulfòxids, ciclodextrines, èters corona o pèptids que interaccionen amb soluts enantiomèrics produint diferències en el seu entorn espacial. De fet cada tipus de CSA conté un grup d'elevada anisotropia magnètica proper al centre quiral que dona lloc a un entorn magnètic diferent dels nuclis del solut que és mesurable per RMN.

Els agents de solvatació quiral poden ser sòlids o líquids que s'afegeixen a una solució que conté la mescla enantiomèrica a analitzar. En el cas que el CSA sigui líquid pot actuar, ell sol, com a dissolvent.

Tots els CSA han de presentar uns trets comuns:

- En l'espectre de RMN, els senyals del CSA no han d'interferir en els senyals de la mostra enantiomèrica a estudiar.
- Han de ser solubles en solvents usuals en RMN, tant en la forma lliure com en la complexada. A més han de ser solvents poc polars per tal que no entrin en competència a l'hora d'interaccionar amb el solut (p.ex. CDCl_3 , CD_2Cl_2).
- Els dos enantiòmers han de ser fàcilment assequibles sintètica o comercialment.

Els experiments de RMN utilitzant un CSA són senzills de realitzar. El mètode consisteix en dissoldre la mostra amb un dissolvent deuterat en un tub de ressonància

⁹ a) Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1837. b) Burlingame, T. G.; Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4294.

¹⁰ Nabeya, A.; Endo, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3358.

¹¹ Feringa, B.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2547.

i afegir-hi quantitats conegudes de CSA, enregistrant-se cada vegada l'espectre. Es fan addicions fins que s'observa que no augmenta la diferenciació del desplaçament químic ($\Delta\delta$). Això acostuma a tenir lloc per una relació molar de 2:1 o 3:1, CSA:solut. Les dades es poden expressar de forma gràfica enfrontant $\Delta\Delta\delta$ a relacions molar afegides obtenint-se una representació tal com:

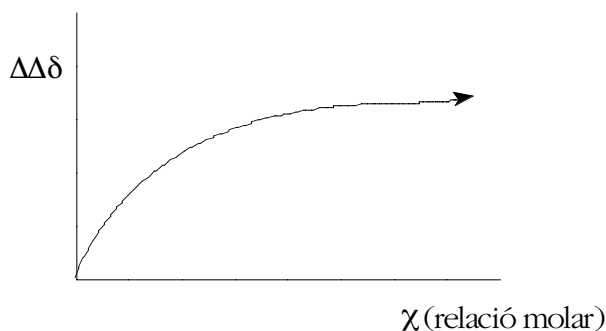
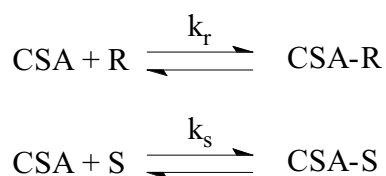


Figura 3-4

El dissolvent deuterat ha de dissoldre ambdós compostos i no ha d'interferir amb els senyals del CSA ni del solut quiral.

Si la diferenciació dels senyals obtinguts és gran es poden integrar obtenint la proporció de cada enantiòmer i es pot conèixer si el solut està enriquit en un dels dos enantiòmers o bé si és enantiopur.

Aquests complexos es formen amb un equilibri ràpid reversible del procés de solvatació que competeix amb la solvatació del dissolvent, on CSA-R i CSA-S són els complexos diastereomèrics formats entre l'agent quiral de solvatació i cadascun dels enantiòmers. (Equació 3-1)



Equació 3-1

L'anisocronia dels desplaçaments químics dels senyals deguts a la presència del CSA pot ser deguda a diferents causes:

- Si les constants de formació són diferents $K_R \neq K_S$ implica una diferent estabilitat dels diastereòmers formats. O sigui, un dels complexos formats és més estable que l'altre. La relativa posició dels grups anisotròpics (p.ex. fenil, carbonil) en respecte als altres substituents dels complexos diastereoisomèrics origina una diferent estabilitat i això pot donar lloc a la diferència entre els senyals de RMN.
- En el cas que les constants d'associació tinguin valors equivalents llavors l'estabilitat dels complexos formats és la mateixa i per tant estan en proporcions iguals. Llavors la diferenciació dels senyals ve donada per l'entorn magnètic diferent dels senyals diastereoisomèrics que provoquen un espectre de RMN diferent. La diferenciació dels senyals pel mètode RMN-CSA pot tenir origen en les interaccions dels complexos d'associació binaris entre el CSA enantiopur i cadascun dels enantiòmers de la mescla racèmica, sense tenir en compte els efectes d'interacció solut-solut, degut que es treballa en excés de l'agent de solvatació quiral

Aquest equilibri entre les formes lliure i complexada és ràpid en el temps d'escala de RMN i els desplaçaments químics observats (δ_R i δ_S) són deguts a cada un dels enantiòmers complexats. Cada una de les δ_R i δ_S observades representen les mitjanes ponderades de l'equilibri de la població de cada complex format amb el CSA. La δ_{rac} és el desplaçament aquiral observat de la mescla racèmica abans de qualsevol addició de CSA, i ϕ_R , ϕ_S són les fraccions de les poblacions dels complexos aquirals formats i $K_R = (1-\phi_R)/\phi_R$, així doncs:

$$\begin{aligned}\delta_R(\text{obs}) &= \phi_R \delta_{\text{lliure}} + (1-\phi_R) \delta_{\text{Rassoc}} \\ \delta_S(\text{obs}) &= \phi_S \delta_{\text{lliure}} + (1-\phi_S) \delta_{\text{Sassoc}}\end{aligned}$$

Equació 3-2

i tenim:

$$\Delta\delta = \phi_R (\delta_{\text{lliure}} + K_R \delta_{\text{Rassoc}}) - \phi_S (\delta_{\text{lliure}} + K_S \delta_{\text{Sassoc}})$$

Equació 3-3

Per tant, la $\Delta\delta$ depèn de les constants d'equilibri i de la pròpia anisocronia dels nuclis en el complex (δ_R i δ_S).

Si ens fixem en el sumand $(1-\phi)\delta$, que és en el que es basa la diferenciació, la influència d'ambdós factors recau en fenòmens diferents. Mentre que la diferent constant d'associació modifica la fracció molar d'associat en l'equilibri (ϕ), el diferent entorn electrònic, o el que és el mateix, la diferent geometria, modifica fortament la δ , (δ_R o δ_S), del nucli en qüestió dins del complex. És per això que l'extensió de l'anisotropia aromàtica és tant important en la diferenciació.

Aquest mètode té l'avantatge de que és ràpid i senzill de realitzar i no presenta problemes de resolució cinètica o racemització de la mostra, a excepció que els complexos es mantinguin després en la solució. Tampoc és un problema crític la puresa enantiomèrica del CSA: si és inferior al 100% la diferenciació dels senyals disminueix. L'únic desavantatge d'aquesta tècnica és que els valors de $\Delta\delta$ tendeixen a ser petits, però amb aparells de RMN de camp elevat aquest inconvenient es minimitza. L'ús de solvents poc polars (CDCl_3 , CCl_4 , C_6D_6) fa maximitzar l'anisocronia observada entre els complexos diastereomèrics, mentre que solvents més polars solvaten el solut preferentment i fan que la $\Delta\delta = 0$ ¹².

Dins la família dels derivats de tipus Pirkle, els CSAs sintetitzats més utilitzats són els ariltrifluorocarbonils i les ariletilamines estudiades per Pirkle i col·laboradors (Figura 3-5):

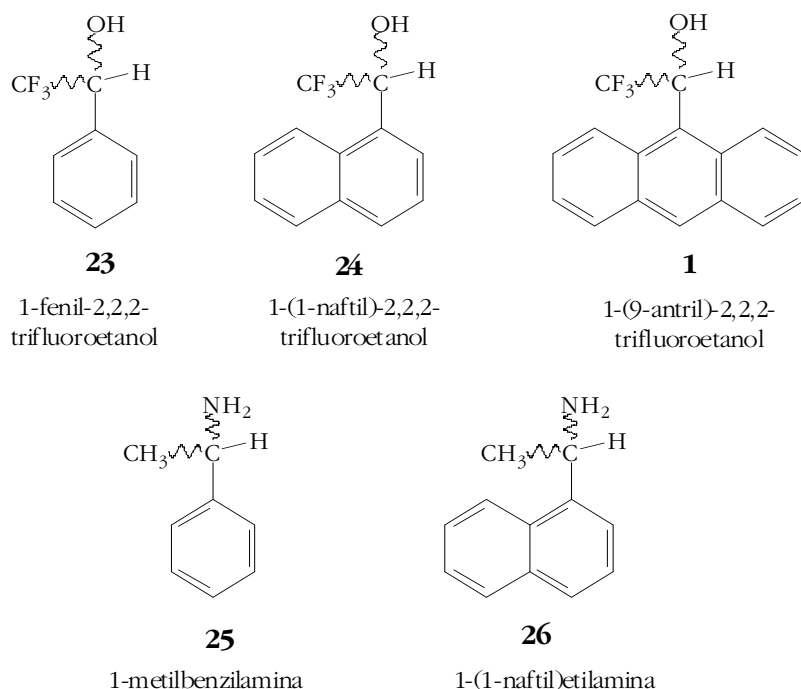


Figura 3-5

¹² Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.

Els compostos amb el 9-antril com a substituent són millors CSA que els que tenen l'1-naftil o el grup fenil degut a que presenten interaccions estèriques més fortes i al tenir un anell aromàtic més extens poden crear un factor d'estabilització π - π *stacking* més important, i les zones d'anisocronia són més amples.

Més recentment, Toda i col·laboradors¹³ han estudiat un altre grup de compostos capaços d'actuar com a CSA, els binaftols (Figura 3-6). Aquests compostos s'han mostrat molt efectius en processos de catàlisi asimètrica com ara en reaccions de Diels-Alder¹⁴ o epoxidacions formant part de reactius altament específics.

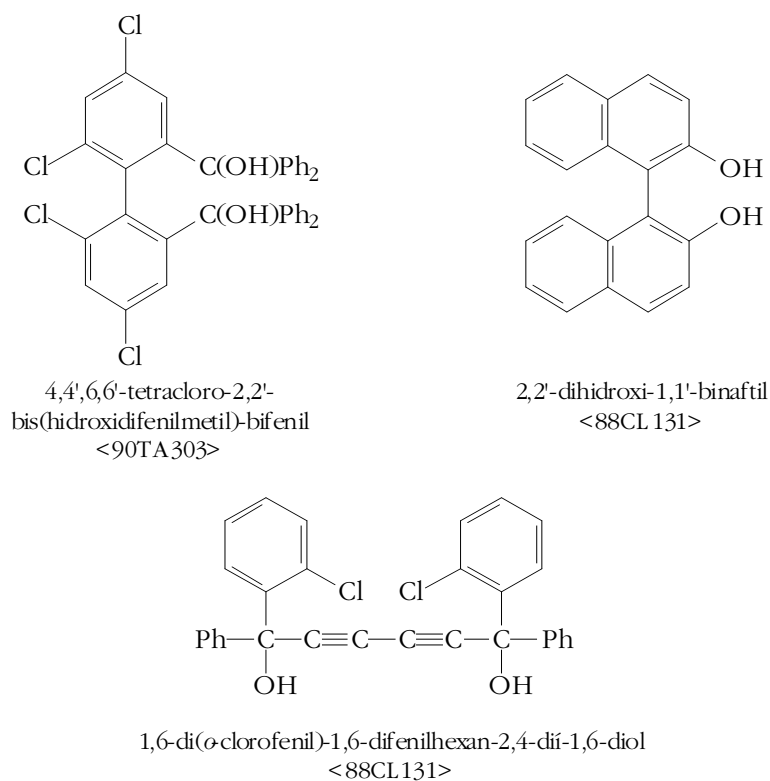


Figura 3-6

En aquest treball s'ha aprofundit en l'estudi de compostos de tipus alcohol de Pirkle 1 (ariltrifluorocarbinols) per tal de trobar millors resultats en la determinació de la puresa enantiomèrica de mesclades racèmiques o enriquides en un dels enantiòmers.

¹³ a) Toda, F.; Mori, K.; Okada, J.; Node, M.; Itoch, A.; Oomine, K.; Fuji, K. *Chem. Lett.* **1988**, 131. b) Toda, F.; Fukuda, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 303.

¹⁴ Kobayashi, S. et al. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11623.

3.1.3.1 Model de solvatació pels ariltrifluorocarbinols¹⁵

Els CSA interaccionen amb els substituents del solut quiral. Això vol dir que els orbitals de les dues molècules en qüestió es solapen apreciablement. Amb aquest solapament s'originen les forces intermoleculares. Aquestes pertorbacions es poden trobar en fenòmens com enllaços d'hidrogen, interaccions dipolars o interaccions estèriques. S'ha de tenir en compte que les interaccions moleculars poden tenir lloc a través d'un sol punt d'interacció o bé per múltiples punts. Així doncs, quan es parla d'enllaços per pont d'hidrogen o bé per dipols es refereix a un sol punt d'interacció, mentre que quan tenen lloc interaccions π - π *stacking* és per múltiples punts.

Per tant, la solvatació pot estar més afavorida segons els grups que tingui el compost quiral.

El professor Pirkle, ha proposat un model per aquesta solvatació com a conseqüència dels seus estudis de la família dels trifluoroarilcarbinols. Va postular que existeix una conformació tipus quelat entre el CSA i el solut a analitzar el qual ha de tenir els centres bàsics, (B_1 i B_2) situats apropiadament. Aquesta conformació té lloc mitjançant associacions simultànies amb el protó hidroxílic i metínic del fluoroalcohol. Figura 3-7

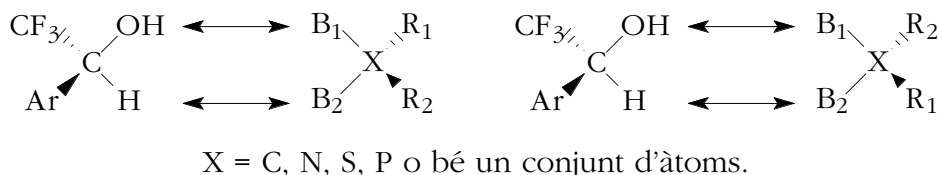


Figura 3-7

El centre bàsic principal (B_1), interacciona amb el grup hidroxil del trifluorocarbinol. El centre bàsic secundari (B_2), constituït per electrons no compartits d'heteroàtoms o bé per electrons π de grups aromàtics o enllaços múltiples, interacciona amb el protó metínic que té cert caràcter àcid per l'efecte electroattractiu del grup CF_3 . En alguns casos, a aquesta associació binària se li pot afegir la interacció del tipus π - π *stacking* que té lloc a través del grup aromàtic sobre R_1 i R_2 . Donat el cas, hi hauria una triple interacció en la formació del complex d'associació que estaria d'acord amb els models proposats per les teories del reconeixement molecular.

¹⁵Pirkle, W.H.; Hoover, D. J. *Top.Stereochem.* **1982**, 13, 263.

És important, també, tenir en compte la rigidesa conformacional dels complexos formats. Així doncs, el fet de tenir substituents voluminosos com ara *tert*-butil o bé adamantil, pot influenciar la capacitat de diferenciació.

En la Figura 3-8 s'observa com per una mescla racèmica, un enantiòmer interacciona de forma preferent amb el selector quiral que no pas l'altre enantiòmer.

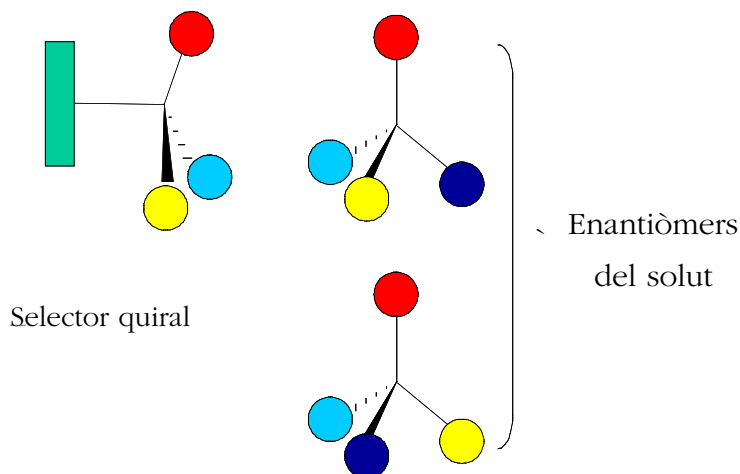


Figura 3-8

3.1.3.2 Factors que interfereixen en la solvatació quiral.

A més a més de la puresa i estructura del CSA existeixen altres factors que afecten les magnituds de l'anisocronia dels senyals dels enantiòmers en RMN.

En primer lloc s'ha de tenir en compte els efectes del dissolvent. Un solvent polar entra en competència amb la solvatació del solut i el CSA. Petites quantitats afegides de dissolvent polar (per exemple dimetilsulfòxid o metanol) poden reduir i, fins i tot, eliminar la diferenciació dels desplaçaments químics. Per tant el dissolvent a triar ha de ser poc polar.

Un segon factor a tenir en compte és la concentració del CSA. L'anisocronia creix amb l'augment de concentració del CSA.

Per últim la disminució de la temperatura de treball implica un augment de la diferenciació en el desplaçament químic. Aquest fet podria explicar-se a que en disminuir la temperatura augmenten les diferències en les constants d'equilibri de l'associació CSA-solut i la seva diferència absoluta. Així doncs, la reducció de la temperatura pot augmentar l'anisocronia intrínseca dels complexos diastereoisomèrics.

4 Determinació de la barrera de rotació: estudi de sistemes en equilibri conformacional.

4.1 Principis de la Ressonància Magnètica Nuclear Dinàmica

L'espectroscòpia de Ressonància Magnètica Nuclear Dinàmica (RMND) és la part de la RMN que estudia els processos moleculars dinàmics o l'efecte d'una cinètica en l'espectre de RMN^{1,2} degut a la variació de la temperatura.

L'espectre de RMN ens dóna informació directa de les parts de la molècula que s'han vist afectades pel procés cinètic de bescanvi degut a una modificació en el seu entorn. Així doncs, l'energia associada a un procés cinètic com és la rotació entorn d'un enllaç senzill es pot determinar per RMND.

A diferència d'altres tècniques espectroscòpiques que tant sols poden ser utilitzades per a la mesura de processos cinètics en reaccions irreversibles, l'espectroscòpia de RMN permet l'estudi de processos cinètics convencionals així com l'estudi cinètic de sistemes en equilibri químic. La RMND ens permet obtenir el valor de la constant de velocitat dels processos estudiats utilitzant diferents tècniques segons la velocitat del procés: *Complete Line-Shape Analysis* o bé de mesures d'efecte nOe a diferents temperatures. Aquests són els dos mètodes emprats en el nostre camp de treball per a la determinació experimental de les barreres de rotació:

- a) El mètode denominat *Complete Line-Shape Analysis* (CLSA) o bé anàlisi del perfil de línia.
- b) El mètode basat en una transferència de nOe entre protons³, que han estat desenvolupats en el nostre grup d'investigació i permet la mesura d'altres barreres energètiques.

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

² Delpuech, J.J. *Dynamics of Solutions and Fluid Mixtures by NMR* John Wiley & Sons, Chichester 1995.

³ Riggi, I.; Virgili, A.; Moragas, M.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 27.

4.1.1 Determinació de la barrera de rotació per l'anàlisi del perfil de línia

Aquesta tècnica es basa en el registre d'una sèrie d'espectres diferents a diverses temperatures, de manera que es passa d'un espectre corresponent a un intercanvi lent en l'escala de temps del desplaçament químic a un espectre corresponent a un intercanvi ràpid a partir d'una certa temperatura. Un intercanvi es considera lent en l'escala de la RMN quan les ressonàncies dels nuclis que es bescanvien en el procés cinètic es troben suficientment separades i no solapades en l'espectre. L'augment de la temperatura fa que l'intercanvi esdevingui ràpid i que els nuclis col·lapsin en un pic ample observant-se una mitjana ponderada de l'espectre de les espècies individuals. La temperatura que provoca el col·lapse dels senyals en un únic senyal indistingible s'anomena Temperatura de Coalescència (T_c).

Aquest mètode està basat en l'anàlisi de la forma de les bandes de dues absorcions, ja sigui determinant la seva Temperatura de Coalescència o bé simulant el procés de bescanvi que és el mètode més emprat^{4,5,6,7}.

Aquesta tècnica, apropiada per la mesura d'energies d'activació entre 6 i 19 kcal. mol⁻¹, va ser descrita per Gutowsky i va ser aplicada per primera vegada l'any 1956 en l'estudi de la rotació impedida de la *N,N*-dimetilformamida i la *N,N*-dimetilacetamida^{8,9}. La tècnica CLSA és inadequada per a processos més energètics ja que la realització dels experiments a altes temperatures esdevé difícil, requerint-se condicions experimentals específiques així com sondes especials.

Així doncs, la coalescència espectral consisteix en la fusió de dos senyals diferenciables a baixa temperatura per un procés de bescanvi lent en un de sol com a conseqüència d'una velocitat de bescanvi ràpida en comparació amb la velocitat d'observació.

En el cas que $\delta\nu$ i k siguin més grans que l'amplada de les bandes quan no hi ha bescanvi, o sigui $\delta\nu \gg (\pi T_2)^{-1}$, s'obté la següent expressió:

⁴ Nagawa, Y.; Honda, K.; Nakanishi, H. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 78.

⁵ Kost, D.; Zeichner, A.; Sprecher, M.S. *J. C. S. Perkin II* **1980**, 317.

⁶ Moreno-Mañas, M.; González, A.; Marquet, J.; Sánchez-Ferrando, F. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1827.

⁷ Moragas, M.; Port, A.; Sánchez-Ruiz, X.; Jaime, C.; Roussel, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1307.

⁸ Gutowsky, H.S.; McCall, D.W.; Slichter, C.P. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 279.

⁹ Gutowsky, H.S.; Holm, H. *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 1228.

$$v = \frac{K \cdot k \delta v^2}{k^2 (\Delta v)^2 + 4\pi^2 (v_A - v)^2 (v_B - v)^2}$$

$$\Delta v = 0.5(v_A - v_B) - v$$

Equació 4-1

on v és la freqüència del senyal mitjà, δv és la diferència entre els dos pics quan no hi ha bescanvi, Δv és la mitja de les freqüències de cada pic quan no hi ha bescanvi i δv_e és la diferència entre els pics de cada isòmer a cada temperatura. Per tant, es pot obtenir la relació entre la constant de velocitat del bescanvi i la separació entre el màxims dels pics (Equació 4-2).

$$k = \frac{\pi}{\sqrt{2}} (\delta v^2 - \delta v_e^2)^{1/2}$$

Equació 4-2

Aquesta expressió només és vàlida per temperatures inferiors o iguals a la temperatura de coalescència T_c . A la pràctica el rang on es fa servir és més petit degut a que per velocitats lentes de bescanvi (k petita) el valor δv_e depèn poc de la variació de k . Per bandes amples l'error comès en fer la mesura és més gran. L'Equació 4-2 està molt limitada, però és important si es treballa a la temperatura de coalescència ja que llavors es pot aproximar a l'Equació 4-3 que és l'expressió més utilitzada per calcular constants de velocitat a partir del bescanvi de bandes amples en espectres de RMN.

$$k = \frac{(\pi \cdot \delta v)}{\sqrt{2}}$$

Equació 4-3

Això es pot veure en la Figura 4-1:

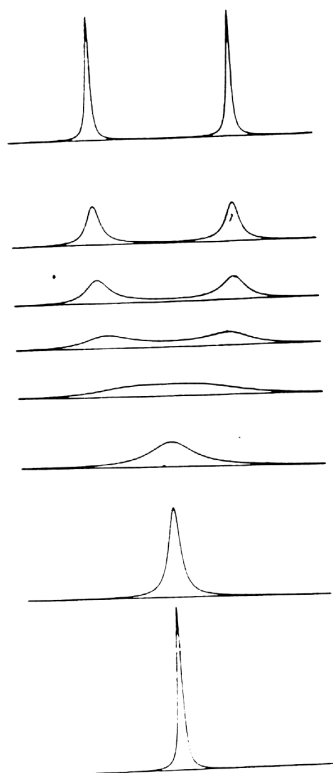


Figura 4-1

Aquesta expressió (Equació 4-3) només es pot fer servir quan es compleix la condició inicial on $\delta\nu \gg (\pi T_2)^{-1}$, que va proposar Raban i col·laboradors¹⁰.

Un altre factor a tenir en compte és que aquesta aproximació només és vàlida quan estudiem el procés de bescanvi entre dues espècies igualment poblades; malgrat la seva simplicitat, en molts casos dóna resultats en la determinació de les energies de rotació. La mesura rigorosa de la constant de velocitat en processos de bescanvi entre confòrmers es realitza normalment utilitzant programes de simulació espectral. Per calcular la constant de velocitat de la molècula en estudi es va utilitzar el programa de simulació espectral DNMR original¹¹.

Per tal d'obtenir espectres simulats es defineix en primer lloc el sistema de spins a estudiar, el nombre de conformacions i els paràmetres específics del procés de bescanvi lent, les poblacions relatives a estudiar dels confòrmers, les constants d'acoblament i el temps de relaxament T_2 dels protons dels confòrmers a estudiar. El temps de relaxament T_2 es mesura d'acord amb la següent expressió:

¹⁰ Kost, D.; Carlson, E.H.; Raban, M. *Chem. Commun.* **1972**, 656.

¹¹ "Quantum Chemistry Program Exchange-466:Dynamic Nuclear Magnetic Resonance-4" (DNMR4) del Departament de Química de la Universitat d'Indiana.

$$T_2 = \frac{1}{(\Delta\nu^{1/2} \cdot \pi)}$$

Equació 4-4

On $\Delta\nu^{1/2}$ és l'amplada espectral a mitja alçada (en Hz) dels senyals corresponents de RMN.

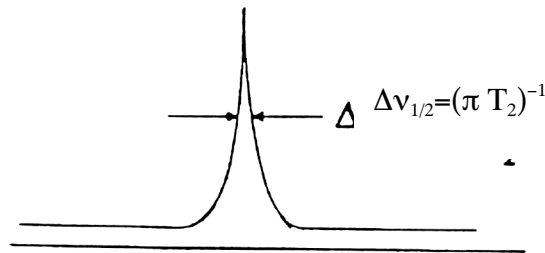


Figura 4-2

Una vegada definit el sistema a estudiar introduïm una constant de velocitat aleatòria i executem el programa per tal d'obtenir una simulació de les ressonàncies de l'espectre experimental.

El procés es va repetint variant successivament la constant de velocitat fins que l'espectre simulat reproduïx perfectament l'espectre experimental, és a dir, fins a obtenir una constant de velocitat del procés d'intercanvi a una temperatura determinada.

Un avantatge de la utilització de la simulació espectral per tal de determinar les constants de velocitat amb el mètode CLSA és que no fa falta assolir la Temperatura de Coalescència. Només és necessari que hi hagi un cert desplaçament dels senyals en l'espectre per tal de poder reproduir la situació experimental.

Si disposem de l'espectre experimental en una temperatura determinada podem mesurar la constant de velocitat del procés de bescanvi a aquesta temperatura.

La constant de velocitat (k) està relacionada amb l'energia lliure d'activació ΔG^\ddagger mitjançant l'equació d'Eyring (Equació 4-5):

$$k = \frac{\kappa \cdot k_B \cdot T \cdot \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{R \cdot T}\right)}{h}$$

Equació 4-5

On κ és el coeficient de transmissió que s'aproxima a la unitat, k_B és la constant de Boltzman, h és la constant de Plank i T és la temperatura de treball. Substituint els valors de les constants en l'equació d'Eyring, s'obté la següent expressió:

$$\Delta G^\ddagger = 19,12 \cdot T \cdot \left(10,32 + \log\left(\frac{T}{k}\right) \right)$$

Equació 4-6

Substituint en l'expressió la temperatura de treball (T) mesurada en graus Kelvin i la constant de velocitat a aquesta temperatura (k) mesurada en s^{-1} obtenim el valor de l'energia lliure del procés de bescanvi en $Joules \cdot mol^{-1}$.

Cal tenir en compte que aquesta tècnica descrita s'aplica a processos de bescanvi prou ràpids ja que s'analitzen espectres realitzats a la Temperatura de Coalescència o a una temperatura propera a aquesta.

4.1.2 Mesura de barreres de rotació elevades via transferència d'efecte nOe.

Tal com ja hem vist anteriorment el mètode CLSA és de gran utilitat en la determinació d'energies lliures d'activació però es troba amb serioses dificultats en aplicar-se a l'estudi de processos de bescanvi amb elevades Temperatures de Coalescència. En els casos de bescanvi lent l'alternativa més eficaç és l'estudi de la transferència de nOe^{12,3} ja que no podem observar experimentalment la Temperatura de Coalescència. Aquesta observació ve limitada pel disseny tècnic de la sonda i per la temperatura d'ebullició dels dissolvents emprats per fer experiments de RMN.

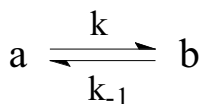
Cal esmentar que en un sistema en equilibri conformacional, l'efecte nOe depèn de la velocitat de bescanvi entre els confòrmers, és a dir, de la temperatura a la qual es realitza l'espectre. Si aquest intercanvi és prou lent en l'escala de temps del desplaçament químic (δ) s'observen senyals separats en els espectres de RMN i es poden mesurar els efectes nOe individualitzats per a cadascuna de les conformacions que s'intercanvien. Així doncs, la mesura d'energies lliures d'activació altes es pot fer determinant el que anomenem "coalescència d'efecte nOe", és a dir, la temperatura en la qual els efectes nOe de les conformacions d'un sistema dinàmic es fan idèntics independentment de la forma que es satura.

El fenomen de la transferència de nOe és anàleg al de la transferència de saturació en el qual la irradiació d'una ressonància causa saturació en altres senyals pel procés de bescanvi cinètic però hi ha la intervenció d'una etapa més. En el procés de la transferència de nOe, a més de l'intercanvi hi intervé el procés de la relaxació dipolar. Per tal de determinar les energies lliures d'activació (ΔG^\ddagger) de processos lents utilitzant el mètode de la transferència de nOe, cal conèixer inicialment els fonaments teòrics d'aquest efecte que es troben representats per l'equació de Solomon¹³.

En un equilibri químic entre confòrmers es poden modificar les equacions que descriuen l'efecte nOe en estat estacionari. Donat un intercanvi en equilibri entre dues formes a i b amb constants k_1 i k_{-1} , l'equació de Solomon per un sistema de dos espins I (spin observat) amb dues formes intercanviables i S (spin saturat), es pot expressar de la següent manera:

¹² Jaime, C.; Virgili, A.; Claramunt, R.; López, C. and Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6521.

¹³D. Neuhaus and M.P. Williamson, "The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis", VCH Publishers, Inc., New York, 1989.

**Figura 4-3**

$$\frac{dI_z^a}{dt} = -R_I^a \cdot (I_z^a - I_z^{0a}) - \sigma_{IS}^b \cdot (S_z^a - S_z^{0a}) + k_{-1} \cdot (I_z^b - I_z^{0b}) - k_1 \cdot (I_z^a - I_z^{0a})$$

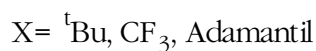
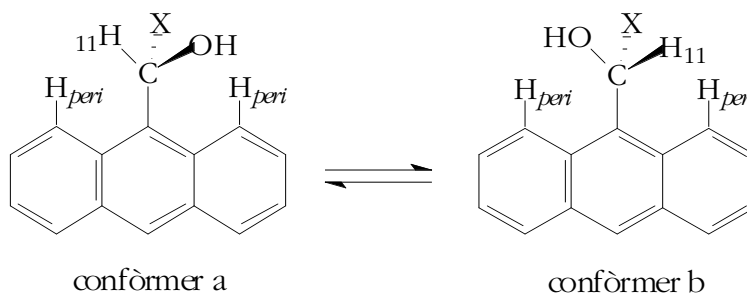
$$\frac{dI_z^b}{dt} = -R_I^b \cdot (I_z^b - I_z^{0b}) - \sigma_{IS}^a \cdot (S_z^b - S_z^{0b}) + k_1 \cdot (I_z^a - I_z^{0a}) - k_{-1} \cdot (I_z^b - I_z^{0b})$$

Equació 4-7

on I_z^a i I_z^b (S_z^a i S_z^b) són respectivament les intensitats del spin I (S) en els dos confòrmers a i b, I_z^{0a} i I_z^{0b} són les intensitats en l'equilibri en els confòrmers a i b, R_I^a i R_I^b són les constants de relaxació longitudinal del spin I en les formes a i b i σ_{IS}^a i σ_{IS}^b són les constants de relaxació creuada entre I i S en ambdós confòrmers.

En aquest cas l'evolució de la magnetització amb el temps és biexponencial. Podem observar que la variació del spin I per saturació del spin S és la suma de les contribucions de diferents factors. Els dos primers termes ja apareixen en l'equació general de Solomon per un sistema de dos spins. Els altres dos factors s'han d'afegir per tal de tenir en compte el flux poblacional entre les molècules "a" i les molècules "b".

Centrarem el desenvolupament teòric en l'estudi de la transferència de nOe entre els protons *peri* al saturar al protó H₁₁ dels derivats del tipus que es mostren en la Figura 4-4 per l'equilibri de bescanvi en la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁.

**Figura 4-4**

En aquest cas el procés de bescanvi és degenerat donat que els confòrmers a i b són equivalents, aleshores les dues constants k_1 i k_{-1} són iguals i les representarem com a k .

Les intensitats de les magnetitzacions dels tres spins considerats I_{az} , I_{bz} i S_z es poden expressar d'acord amb les següents equacions:

$$\begin{aligned}\frac{dI_{az}}{dt} &= -R_{Ia} \cdot (I_{az} - I_{az}^0) - \sigma_{IaS} \cdot (S_z - S_z^0) + k \cdot (I_{bz} - I_{bz}^0) - k \cdot (I_{az} - I_{az}^0) \\ \frac{dI_{bz}}{dt} &= -R_{Ib} \cdot (I_{bz} - I_{bz}^0) - \sigma_{IbS} \cdot (S_z - S_z^0) + k \cdot (I_{az} - I_{az}^0) - k \cdot (I_{bz} - I_{bz}^0) \\ \frac{dS_z}{dt} &= -R_S \cdot (S_z - S_z^0) - \sigma_{IaS} \cdot (I_{az} - I_{az}^0) - \sigma_{IbS} \cdot (I_{bz} - I_{bz}^0)\end{aligned}$$

Equació 4-8

Cal tenir en compte que σ_{IbS} i σ_{IaS} depenen de la separació internuclear entre els corresponents spin I i el spin saturat S. D'acord amb la gran distància entre el protó H_b i el protó H del carboni quiral, podem fer una simplificació considerant $\sigma_{IbS} = 0$. Així, d'aquesta equació de Solomon modificada i seguint el mateix procediment que en el cas general, es pot obtenir una expressió del nOe en estat estacionari pel sistema estudiat.

Si utilitzem les condicions matemàtiques de l'equilibri per un experiment nOe en estat estacionari: $S_z = 0$ i $dI_z/dt = 0$; i la relació entre les intensitats per nuclis iguals en equilibri: $I_z^0 = S_z^0$ obtenim la relació:

$$I_{az}^0 = I_{bz}^0 = S_z^0$$

Equació 4-9

Si considerem tot això i també $\sigma_{IbS} = 0$, les equacions anteriors esdevenen:

$$\begin{aligned}\frac{dI_{az}}{dt} &= -R_{Ia} \cdot (I_{az} - I_{az}^0) - \sigma_{IaS} \cdot S_z^0 + k \cdot (I_{bz} - I_{bz}^0) - k \cdot (I_{az} - I_{az}^0) = 0 \\ \frac{dI_{bz}}{dt} &= -R_{Ib} \cdot (I_{bz} - I_{bz}^0) + k \cdot (I_{az} - I_{az}^0) - k \cdot (I_{bz} - I_{bz}^0) = 0 \\ \frac{dS_z}{dt} &= -R_S \cdot (S_z - S_z^0) - \sigma_{IaS} \cdot (I_{az} - I_{az}^0) = 0\end{aligned}$$

Equació 4-10

Dividint l'Equació 4-10 per I_{az}^0 o I_{bz}^0 o bé per S_z^0 i tenint en compte l' $I_{az}^0 = I_{bz}^0 = S_z^0$

Equació 4-9 obtenim les següents equacions:

$$\begin{aligned}
 -R_{I_a} \cdot \frac{(I_{az} - I_{az}^0)}{I_{az}^0} + \sigma_{IaS} + k \cdot \frac{(I_{bz} - I_{bz}^0)}{I_{bz}^0} - k \cdot \frac{(I_{az} - I_{az}^0)}{I_{az}^0} &= 0 \\
 -R_{I_b} \cdot \frac{(I_{bz} - I_{bz}^0)}{I_{bz}^0} + k \cdot \frac{(I_{az} - I_{az}^0)}{I_{az}^0} - k \cdot \frac{(I_{bz} - I_{bz}^0)}{I_{bz}^0} &= 0 \\
 -R_S \cdot \left(\frac{S_z - S_z^0}{S_z^0} \right) - \sigma_{IaS} \cdot \left(\frac{I_{az} - I_{az}^0}{I_{az}^0} \right) &= 0
 \end{aligned}$$

Equació 4-11

L'efecte nOe és la variació d'un spin (I) quan un altre spin (S) és saturat i es representa amb l'Equació 4-11. Substituint aquesta expressió en les equacions anteriors i agrupant termes obtenim:

$$\begin{aligned}
 \int_{I_a}(S) &= \frac{\sigma_{IaS}}{(R_{I_b} + k)} + \frac{k}{(R_{I_a} + k)} \cdot \int_{I_b}(S) \\
 \int_{I_b}(S) &= \frac{k}{(R_{I_b} + k)} \cdot \int_{I_a}(S)
 \end{aligned}$$

Equació 4-12

L'Equació 4-12 mostra que l'augment de la intensitat del spin I_a és la suma de dues contribucions: l'efecte nOe en I_a degut a la saturació de S i l'efecte transferit des de I_b i I_a mitjançant el bescanvi. L'efecte nOe en I_b es deu només a l'efecte nOe en I_a transferit a I_b pel bescanvi. L'absència d'efecte nOe directe en I_b s'explica pel fet que el spin I_b es troba massa lluny en l'espai del spin saturat S. En les dues equacions anteriors tots els factors que hi contribueixen són amitjanats per processos cinètics de rotació i per processos de relaxació.

Finalment utilitzant la darrera equació podem trobar una relació entre el nOe en H_b i la diferència entre els nOes en H_b i H_a que ens permetrà calcular la constant cinètica (k):

$$\frac{\int_{I_b}(S)}{\int_{I_a}(S) - \int_{I_b}(S)} = \frac{k}{R_{I_b}}$$

Equació 4-13

D'acord amb l'Equació 4-13, la mesura dels efectes nOe en ambdós protons *peri* H_a i H_b i de la constant de relaxació de H_b a una temperatura determinada ens permetrà l'obtenció del valor de la constant el procés de bescanvi en aquesta temperatura. Posteriorment aquesta dada ens servirà per calcular l'energia lliure d'activació (ΔG^\ddagger) en Joules/mol per la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ utilitzant l'Equació 4-12 i introduint el valor de la constant k en s⁻¹ a la temperatura de treball (en K).

$$\Delta G^\ddagger = 19,12 \cdot T \cdot \left(10,32 + \log\left(\frac{T}{k}\right) \right)$$

Equació 4-14