



**SÍNTESIS Y ESTUDIO DE
NUEVOS AGENTES DE SOLVATACIÓN QUIRAL
POLIFUNCIONALES**

TESIS DOCTORAL

Raquel Enrech López

Noviembre 2011

Dirigida por:

Albert Virgili Moya

Programa de Doctorado en Química

Departamento de Química

Facultad de Ciencias

Memoria presentada para aspirar al Grado
de Doctora por Raquel Enrech López

Raquel Enrech López

Visto bueno,

Albert Virgili Moya

Bellaterra, Noviembre de 2011

Esta Tesis no hubiese sido posible sin la financiación de los siguientes proyectos:

BQU-2003-01231

CTQ-2006-08256

He de agradecer al servicio de Análisis Químico y sobre todo al de RMN de la UAB, porque sin su ayuda no hubiese sido posible realizar esta Tesis.

Para empezar me gustaría manifestar mi agradecimiento al Dr. Albert Virgili por haberme ofrecido la oportunidad de realizar la Tesis Doctoral en su grupo. Han sido unos años maravillosos en los que he vivido y compartido muchas experiencias. También quisiera agradecer por sus buenos consejos tanto a Carlos Jaime como a Pere de March.

No me olvido de todas los compañeros que han pasado por el grupo que me han hecho sentir como si estuviera en casa que son Miriam, Itzi, Carla, Miguel, Kepa, Martina, Pau, Javi, Sergio, Julen, Eva y por último quisiera hacer énfasis en Marta González que además de ser compañera y amiga, ahora también es familia.

Querría agradecer a mis compañeros de la carrera, que muchos también han continuado con la Tesis en otros grupos y me han apoyado y ayudado mucho en los momentos que los necesitaba, como son Anabel, Manu, María del Mar, Sergio, Toni y Marta A.

En mi vida fuera de la “uni” también tengo grandes amigos con los que hemos compartido excursiones, cenas, cines, cumpleaños y quisiera agradecerles que hubiesen insistido tanto en que acabara la Tesis. Estos amigos son Alicia, Mari Carmen, Jose Manuel, Anna, Tomás, Sara, Enrique, mis vecinos Alan y Úrsula, y muchos más.

No puedo olvidarme de todos los compañeros de mi trabajo en Esteve y Almirall, que me han dado muy buenos consejos y su amistad. Dentro de este campo quisiera destacar a mi antiguo “jefe” Josep Maria, a mi nueva “jefa” Adriana, Magda, Josep y Toni Torrens.

Y por último, pero no menos importante, quisiera agradecer a mi familia (padres, hermanos y Carlos). Ellos lo son todo para mí, porque me dan todo el apoyo y el amor que necesito cada día.

A mis padres y hermanos

A Carlos Benabarre

ÍNDICE

ABREVIATURAS	vii
ÍNDICE DE MOLÉCULAS	ix
1. INTRODUCCIÓN	1
2. PRECEDENTES Y OBJETIVOS	3
3. DETERMINACIÓN DE LA PUREZA ENANTIOMÉRICA POR RMN.	11
3.1. Estereoquímica	11
3.2. Métodos para la determinación del exceso enantiomérico.....	13
3.2.1. Clase A,1,a: Sin separación de enantiómeros y sin auxiliar quiral.....	14
3.2.2. Clase A,1,b: Sin separación de enantiómeros, en presencia de auxiliar quiral.	16
3.2.3. Clase A,2,b: Separación de enantiómeros, en presencia de auxiliar quiral.	16
3.2.4. Clase B,1,b: Sin separación de diastereoisómeros, en presencia de auxiliar quiral. ..	16
3.2.5. Clase B,2,b: Separación de diastereoisómeros, en presencia de auxiliar quiral.	16
3.2.6. Clase B,1,c: Sin separación de diastereoisómeros, en presencia de auxiliar aquiral. ..	17
3.2.7. Clase B,2,c: Separación de diastereoisómeros, en presencia de auxiliar aquiral.	17
3.3. Determinación del exceso enantiomérico por RMN.....	18
3.3.1. Introducción.	18
3.3.2. Agentes de derivatización quiral (CDA).....	18
3.3.3. Agentes que contienen algún metal en su estructura.....	20
3.3.4. Agentes de solvatación quiral (CSAs).	22
3.4. AGENTES DE SOLVATACIÓN QUIRAL (CSA)	23
4. RESOLUCIÓN DE COMPUESTOS QUIRALES POR HPLC.	31
4.1. Introducción.	31
4.2. PARÁMETROS CROMATOGRÁFICOS.....	32
4.3. FASES ESTACIONARIAS QUIRALES (CSP).	34
4.3.1. Columnas tipo Pirkle.	34
4.3.2. Columnas de Celulosa.	36
4.3.3. Columnas de Ciclodextrinas.	37
4.3.4. Columnas de Antibióticos Macrocíclicos.	39
4.3.5. Columnas de Proteínas.	40
4.3.6. Columnas de intercambio de ligandos.	41
4.3.7. Columnas de éteres corona.	42
5. DETERMINACIÓN DE LA BARRERA DE ROTACIÓN POR RMND.	43
5.1. Introducción.	43
5.2. Método de análisis del perfil de línea (CLSA)	44

6. CARACTERÍSTICAS DEL COMPLEJO CSA-SOLUTO	47
6.1. Introducción.	47
6.2. Determinación de la estequiometría de un complejo. Método de Job.....	47
6.3. Determinación de la constante de asociación. Método equimolar.	49
6.4. Geometría del complejo. Efecto nuclear Overhauser (NOE).	51
7. ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA)	53
7.1. Introducción.	53
7.2. Características de la termobalanza (TGA).	54
7.3. Interpretación de las curvas.	55
8. SÍNTESIS DE CSA POLIFUNCIONALIZADOS	57
8.1. Intento de síntesis de α,α',α'' -trimetil-1,8,10-antracenetrimetanol, 39.....	57
8.1.1. Introducción.	57
8.1.2. Reacción de Friedel-Crafts del antraceno con CH_3COCl	58
8.1.3. Obtención del 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, 38.....	59
8.1.3.1. A partir del 1,8-diacetilantraceno, 36.....	59
8.1.3.2. A partir del 9-bromoantraceno.....	60
8.1.4. Estudio espectral del 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, 38.	60
8.1.4.1. Asignación del espectro de ^1H -RMN de 38.....	61
8.1.4.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de 38.....	63
8.1.5. Intento de síntesis del 1,8,10-triacetilantraceno, 39.	66
8.2. Intento de síntesis de α,α',α'' -tris(trifluorometil)-1,8,10-antracenetrimetanol, 14.....	68
8.2.1. Introducción.	68
8.2.2. Síntesis de 1,8-dibromoantraceno, 46.....	69
8.2.3. Intento de síntesis de 1,8,10-tris(trifluoroacetil)antraceno, 45.	71
8.2.3.1. Vía 1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, 47 (RUTA 1).....	71
8.2.3.2. Vía 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, 48 (RUTA 2).....	73
8.2.3.3. Vía 1,8,10-tribromoantraceno, 49 (RUTA 3).....	76
8.2.3.4. Estudio espectral de 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)-antraceno, 48.....	78
8.2.3.4.1. Asignación del espectro de ^1H -RMN de 48.	78
8.2.3.4.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de 48.	81
8.2.3.5. Estudio espectral de 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, 56.	83
8.2.3.5.1. Asignación del espectro de ^1H -RMN de 56.	84
8.2.3.5.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de 56.	86
8.2.3.6 Estudio espectral de 1,8,10-tribromoantraceno, 49.	89
8.2.3.6.1. Asignación del espectro de ^1H -RMN de 49.	89

8.2.3.6.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de 49.	91
9. ESTUDIO DE NUEVOS CSAs TIPO PINZA MOLECULAR.	95
9.1. Síntesis de 9,10-antracendicarboxilato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 18.	97
9.2. Estudio espectral de 9,10-antracendicarboxilato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 18.	98
9.3. Estudio de la capacidad enantiodiferenciadora de 9,10-antracendicarboxilato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 18.	105
9.3.1. Estudio de solvatación entre el diester (R,R,R,R)-18 y 1-(1-naftil)etilamina, 2.....	106
9.3.2. Estudio de solvatación entre el diester (R,R,R,R)-18 y 1-fenil-1,2-etandiol, 66.	109
9.3.3. Estudio de solvatación entre el diester (R,R,R,R)-18 y <i>cis</i> -1-amino-2-indanol, 67.	113
9.4. Estudio de los complejos de solvatación del CSA-18.....	117
9.4.1. Determinación de la estequiometría del complejo entre el diester-18 y (S)-feniletandiol-66.	117
9.4.2. Determinación de la constante de equilibrio (K) en la formación del complejo entre el diester-18 y (S)-feniletandiol-66 por el método equimolar.	120
9.4.3. Conclusiones sobre el estudio de los complejos del diester-18.....	124
9.5. Síntesis del (R,R,R)-nitrilotriacetato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 69.	125
9.6. Estudio espectral de (R,R,R)-nitrilotriacetato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 69..	126
9.6.1. Asignación del espectro de ^1H -RMN de 69.	126
9.6.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de 69.	129
9.7. Síntesis de Nitrilotriacetato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 19.	133
9.8. Estudio espectral de Nitrilotriacetato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 19.	135
10. SÍNTESIS DE NUEVAS FASES ESTACIONARIAS QUIRALES.	141
10.1. Intento de síntesis de la fase estacionaria 22.....	142
10.1.1. Obtención de la sílica 71.	142
10.1.2. Obtención de la sílica 70.	144
10.1.3. Intento de síntesis de la sílica 22.	145
11. SÍNTESIS Y ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LOS DIESTERES 24 Y 25.	149
11.1. Síntesis de (R,R)-5-nitroisofталato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 75.....	150
11.2. Estudio espectral de (R,R)-5-nitroisofталato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 75. .	150
11.2.1. Asignación del espectro de ^1H -RMN de 75.	151
11.2.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de 75.	153
11.3. Síntesis de (R,R)-5-aminoisofталato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 76.....	157
11.4. Estudio espectral de (R,R)-5-aminoisofталato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 76.	158

11.4.1. Asignación del espectro de ^1H -RMN de 76.	158
11.4.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de 76.	160
11.5. Síntesis de (R,R,R,R)-5-nitroisofalato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 24.	164
11.6. Estudio espectral del diester 24.	164
11.7. Estudio de la capacidad enantiodiferenciadora del diester 24.	168
11.7.1. Estudio de solvatación entre el diester (R,R,R,R)-24 y 1-(1-naftil)etilamina, 2.....	168
11.7.2. Estudio de solvatación entre el diester (R,R,R,R)-24 y 1-fenil-1,2-etandiol, 66. ...	172
11.7.3. Estudio de solvatación entre el diester (R,R,R,R)-24 y cis-1-amino-2-indanol, 67.	176
11.8. Estudio de los complejos de solvatación del CSA-24.	180
11.8.1. Determinación de la estequiometría del complejo entre el diester 24 y (S)-66.	180
11.8.2. Determinación de la estequiometría del complejo entre (R,R,R,R)-24 y 1-(1-naftil)etilamina, 2.	183
11.8.3. Determinación de la constante de equilibrio (K) en la formación del complejo entre (R,R,R,R)-24 y (S)-66.	185
11.9. Síntesis de (R,R,R,R)-5-aminoisofalato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 25.	188
11.10. Estudio espectral de (R,R,R,R)-5-aminoisofalato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 25.	189
11.11. Estudio de la capacidad enantiodiferenciadora del diester 25.	193
11.11.1. Estudio de solvatación entre el diester (R,R,R,R)-25 y 1-(1-naftil)etilamina, 2...	193
11.11.2. Estudio de solvatación entre el diester (R,R,R,R)-25 y 1-fenil-1,2-etandiol, 66.	196
11.11.3 Estudio de solvatación entre el diester (R,R,R,R)-25 y cis-1-amino-2-indanol , 67.	200
12. RESUMEN Y CONCLUSIONES	203
13. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS	205
13.1. Observaciones generales	205
13.2. Obtención de 1,5 y 1,8-diacetilantraceno, 37 y 36.....	206
13.3. Síntesis de 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, 38, a partir de 1,8-diacetilantraceno, 36.	208
13.4. Síntesis de 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, 38, a partir de 9-bromoantraceno, 41. ...	209
13.5. Intento de síntesis del 1,8,10-triacetilantraceno, 39.....	210
13.6. Intento de síntesis de 1,4-diacetilantraceno, 44.	210
13.7. Síntesis d'1,8-dibromoantraquinona, 50.	211
13.8. Síntesis de 1,8-dibromoantraceno, 46.....	213
13.9. Síntesis de 1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, 47.	215
13.10. Síntesis de 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, 48.....	216

13.11. Intento de síntesis del etilenacetal de 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, 55.	217
13.12. Síntesis no enantioselectiva de 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, 56.	218
13.13. Intento de síntesis de (1,1'-(10-bromoanthracene-1,8-diyl)bis(2,2,2-trifluoroetano-1,1-diil))bis(oxi)bis(tert-butildimetilsilano), 57.	219
13.14. Síntesis del 1,8,10-tribromoantraceno, 49.	220
13.15. Intento de síntesis de 1,8,10-tris(trifluoroacetil)antraceno, 45.	221
13.15.1. A través de 1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, 47, (Ruta1).....	221
13.15.2. A través de 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, 48, (Ruta2).....	221
13.15.3. A través del 1,8,10-tribromoantraceno, 49, (Ruta 3).....	222
13.16. Síntesis del dicloruro del ácido 9,10-antracendicarboxilato, 65.....	224
13.17. Síntesis del 9,10-bis(trifluoroacetil)antraceno, 66.	225
13.18. Síntesis de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol (ABTE), 11.	226
13.19. Síntesis del 9,10-antracendicarboxilato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 18.	228
13.20. Síntesis del (R,R,R)-nitrilotriacetato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 69.	230
13.21. Síntesis de Nitrilotriacetato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 19.	231
13.22. Activación de la sílica.	233
13.23. Síntesis de la sílica 71.....	233
13.24. Síntesis de la sílica 70.....	234
13.25. Síntesis de la sílica 22.....	234
13.26. Intento de síntesis del CSA 73.....	235
13.27. Síntesis del (R,R)-5-nitroisofталato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 75.....	236
13.28. Síntesis del (R,R)-5-aminoisofталato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 76.	237
13.29. Síntesis de 5-nitroisofталato de (R,R)-ABTE, 24.	238
13.30. Síntesis de 5-aminoisofталato de (R,R)-ABTE, 25.....	240
14. REFERENCIAS.	243
15. ANEXO.	249
15.1. Espectros de RMN, EM e IR de los compuestos sintetizados.....	249
15.1.1. 10-bromo-1,8-diacetil-antraceno, 38.....	249
15.1.2. 10-bromo-1,8- bis(trifluoroacetil)-antraceno, 48.	250
15.1.3. 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, 56.....	252
15.1.4. 1,8,10-tribromoantraceno, 49.....	253
15.1.5. 9,10-antracendicarboxilato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 18.	254
15.1.6. (R,R,R)-nitrilotriacetato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 69.	257

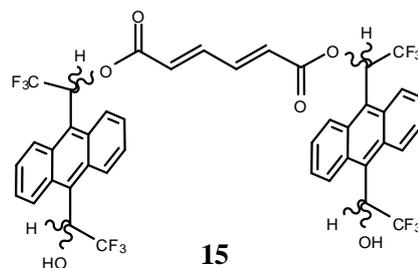
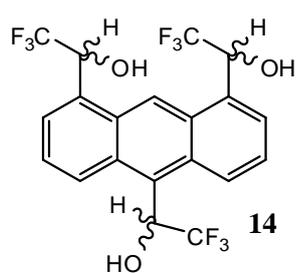
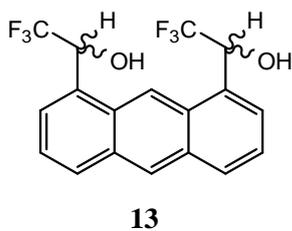
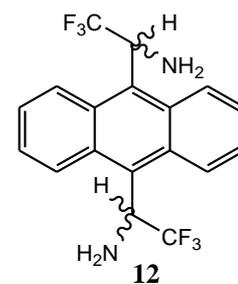
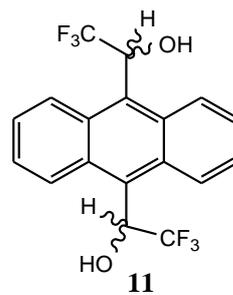
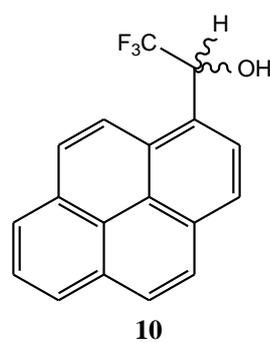
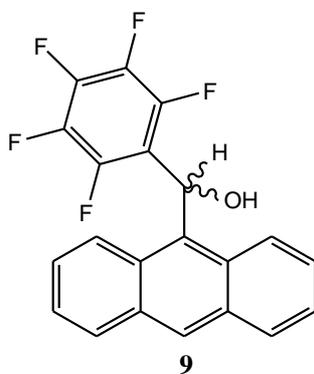
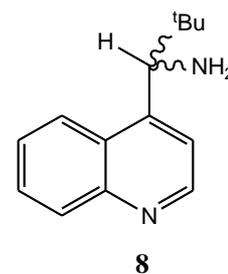
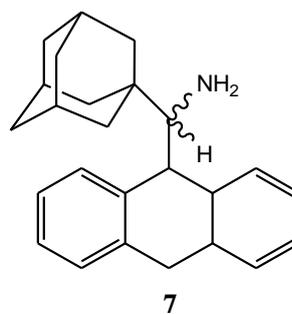
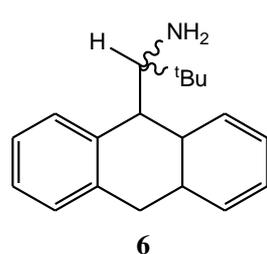
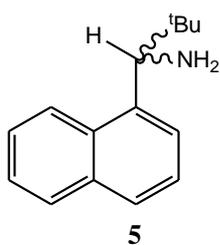
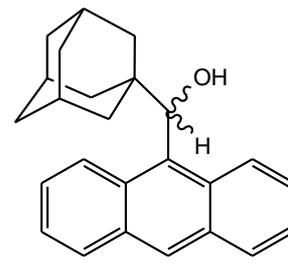
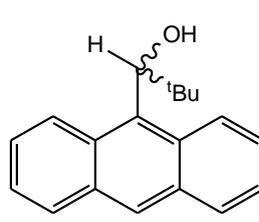
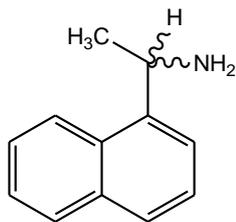
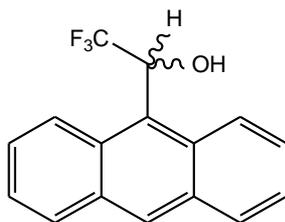
15.1.7.	Nitrilotriacetato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 19.	258
15.1.8.	(<i>R,R</i>)-5-nitroisofalato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 75.	260
15.1.9.	(<i>R,R,R,R</i>)-5-nitroisofalato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 24. 261	
15.1.10.	(<i>R,R,R,R</i>)-5-aminoisofalato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10- antracendimetanol, 25.	264
15.2.	Espectros de los solutos 2, 66 y 67.	267
15.3.	Deducción de la ecuación simplificada del método equimolar.	270

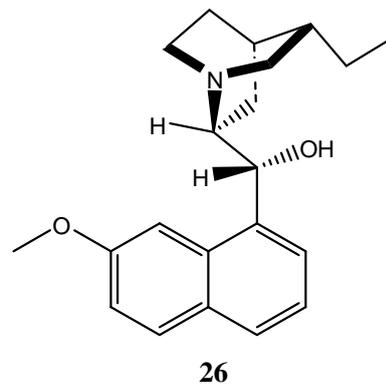
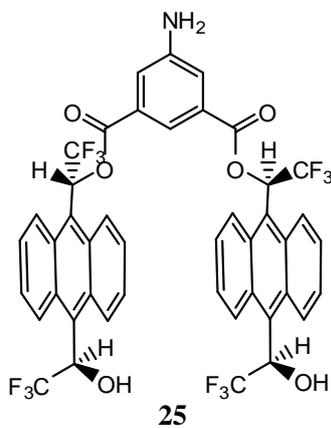
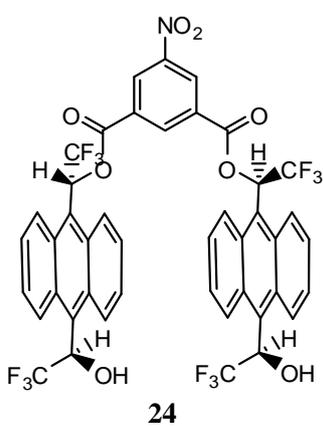
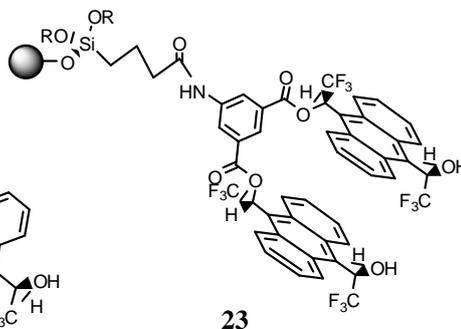
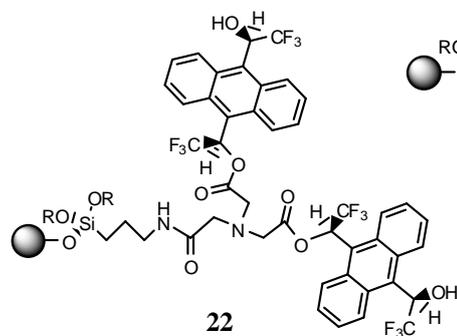
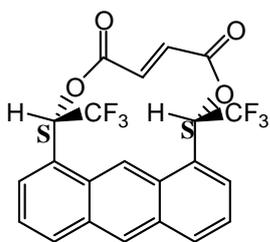
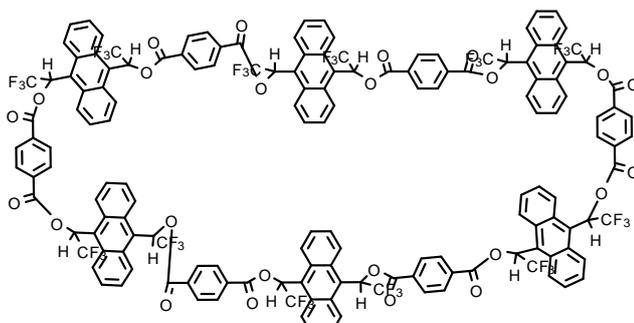
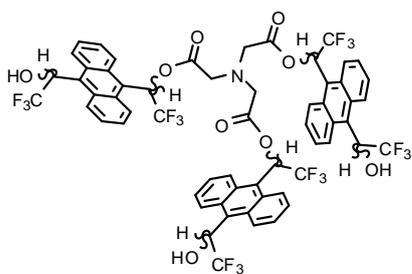
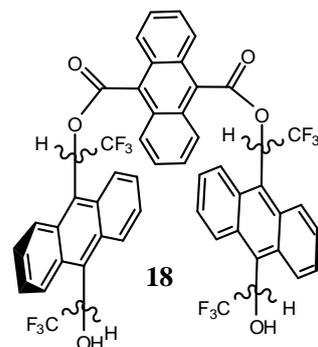
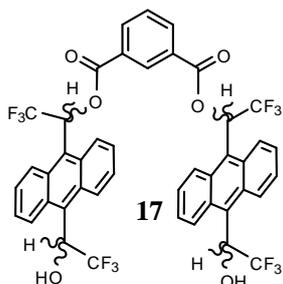
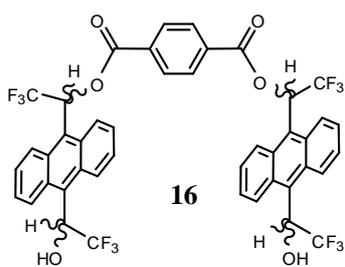
ABREVIATURAS

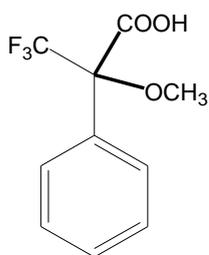
ABTE	α,α' -(bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanol
CD	Ciclodextrinas
CDA	<i>Chiral Derivating Agent</i>
CG	Cromatografía de gases
CLEC	Cromatografía de intercambio de ligando quiral
CLSA	<i>Complete Line Shape Analysis</i>
CLSR	<i>Chiral Lanthanide Shift Reagent</i>
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
CSA	<i>Chiral Solvating Agent</i>
CSP	<i>Chiral Stationary Phases</i>
$\Delta(\Delta\delta)$	Diferencia de desplazamiento químico
DCC	DiCiclohexilCarbodiimida
DMAP	4-(DiMetilAmino)Piridina
DM	Dinàmica Molecular
DOSY	<i>Diffusion Ordered Spectroscopy</i>
DPFG-NOE	<i>Double Pulsed Field Gradient Spin-Echo NOE</i>
EC	Electroforesis Capilar
e.e	Exceso enantiomérico
EEDQ	<i>2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-Dihidroquinoline</i>
e.d	Exceso diastereoisomérico
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Simple Quantum Correlation</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IR	<i>Infrared Spectroscopy</i>
MS	<i>Mass Spectroscopy</i>
MTPA	<i>α-Methoxy-α-8Trifluoromethyl)Phenylacetic Acid</i>
nOe	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
PFG	<i>Pulsed Field Gradient</i>
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMND	Resonancia Magnética Nuclear Dinámica
ROE	<i>Rotating frame nuclear Overhauser Effect</i>
TFAA	Anhidrido trifluoroacético

Tc	Temperatura de coalescencia
TGA	<i>ThermoGravimetical Analysis</i>
UV	<i>Ultraviolet Spectroscopy</i>

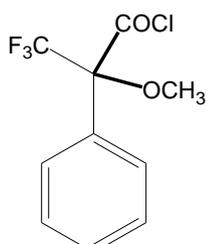
ÍNDICE DE MOLÉCULAS



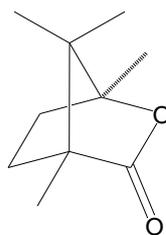




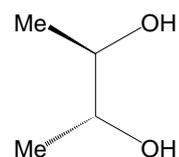
27



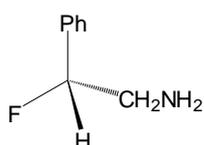
28



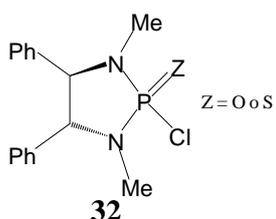
29



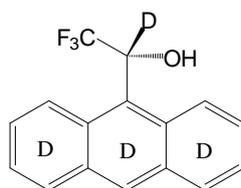
30



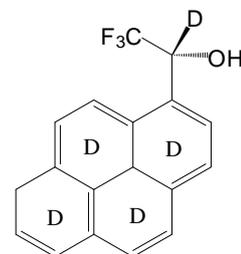
31



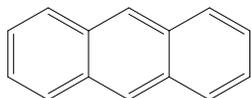
32



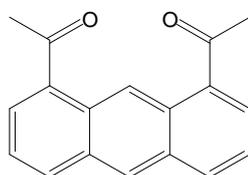
33



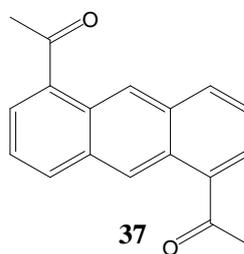
34



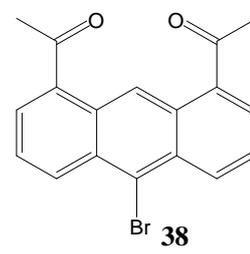
35



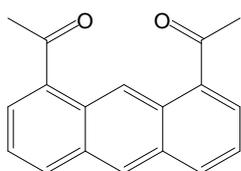
36



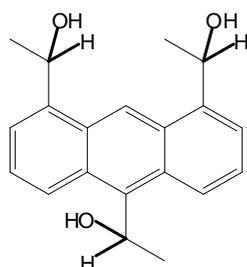
37



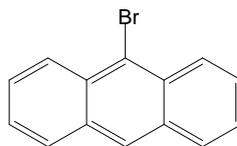
38



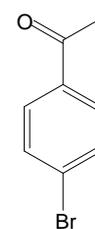
39



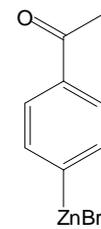
40



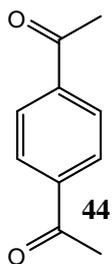
41



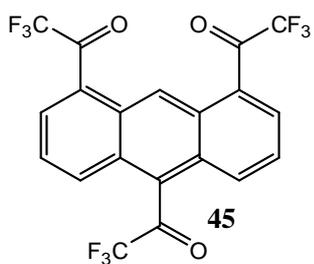
42



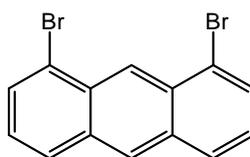
43



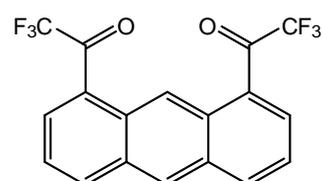
44



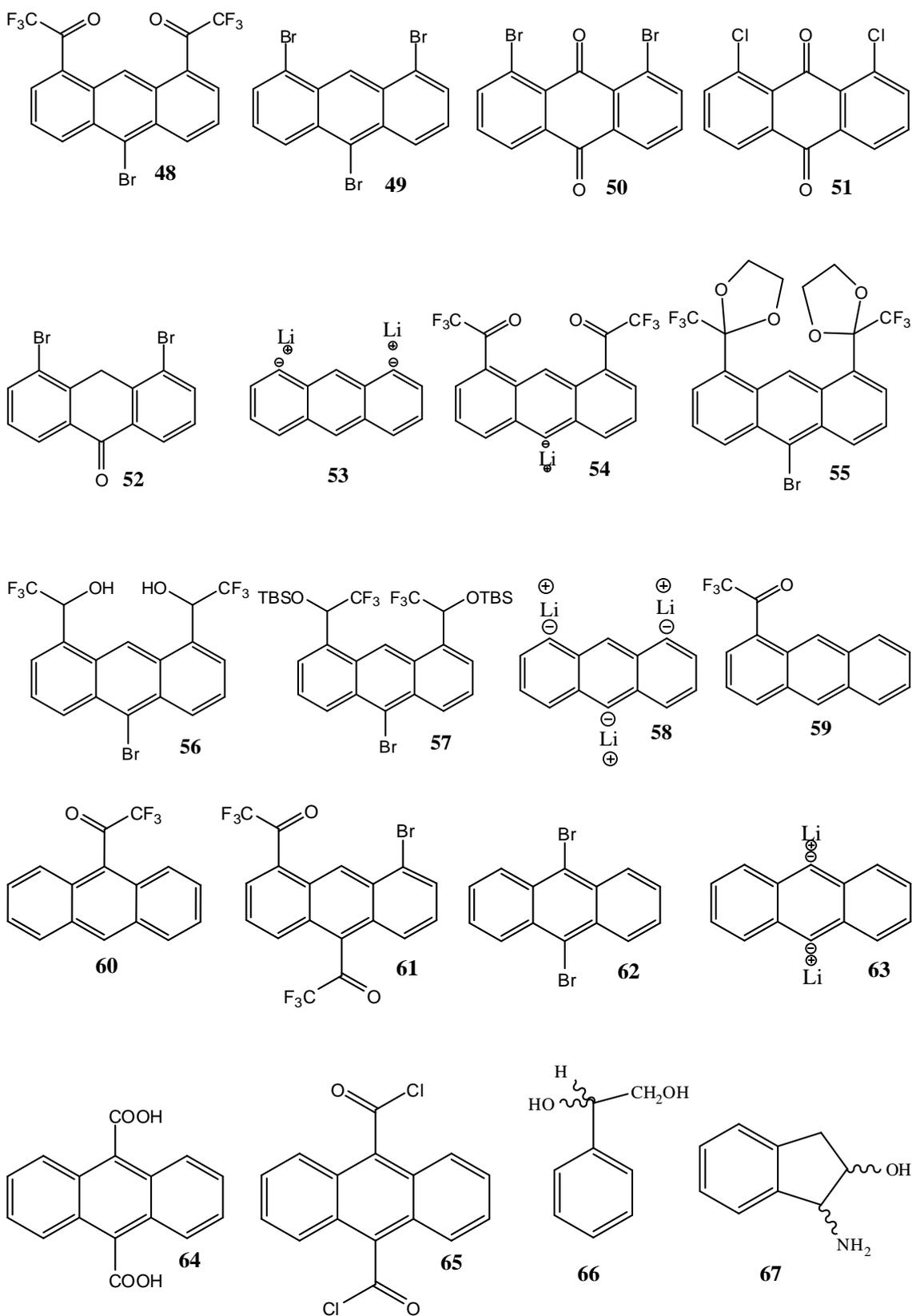
45

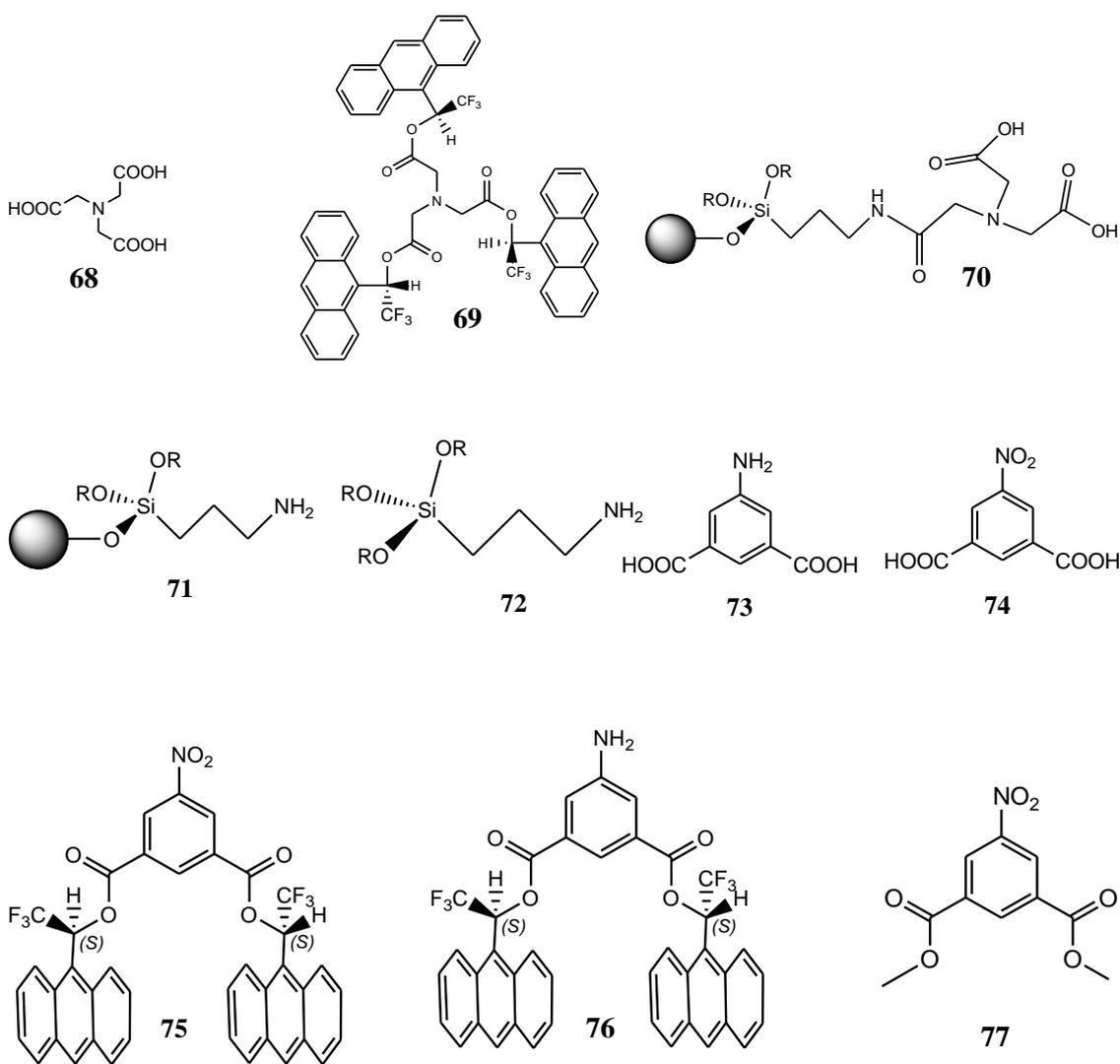


46



47





1. INTRODUCCIÓN

Quiralidad es la propiedad que tienen ciertas moléculas de poder existir bajo dos formas que son imágenes especulares la una de la otra. Como ejemplo sencillo, la mano izquierda humana no es superponible con su imagen especular (la mano derecha).¹

El interés de la Ciencia por estas moléculas es muy importante por el hecho de que las proteínas, compuestas por moléculas quirales llamadas aminoácidos, son las responsables de la mayoría de fenómenos vitales. Además de las dos posibles formas que pueden existir de cada aminoácido, en las proteínas sólo aparece una y siempre la misma sea cual sea la proteína y en cualquier ser vivo.² Las consecuencias de este hecho, cuya explicación constituye uno de los grandes enigmas actuales de la Ciencia, es que dos enantiómeros pueden tener diferente actividad y/o toxicidad dependiendo del enantiómero que se tiene.³ Un ejemplo de ello es el Propranolol, dónde el enantiómero *R* se emplea como anticonceptivo mientras que el enantiómero *S* es un antidepresivo.⁴

Ejemplos como el anterior, han provocado que la industria sintetice enantiómeros puros para los compuestos quirales,⁵ estimulando un mayor desarrollo de nuevas catálisis y síntesis de productos enantioméricamente puros.⁶

En particular, el gran interés en mejorar la síntesis enantioselectivas, ha provocado que haya crecido la demanda de métodos más ajustados y fiables de determinar el exceso enantiomérico.

Un método muy utilizado para medir la pureza óptica es la resonancia Magnética Nuclear (RMN), la cual necesita de agentes quirales para la diferenciación enantiomérica. Un tipo de estos auxiliares quirales son los agentes de solvatación quiral (CSA).

¹ (a) Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H.; “*Enantiomers, Racemates and Resolutions*”. Ed. John Wiley & Sons: New York, **1981**. (b) <http://es.wikipedia.org/wiki/Quiralidad>.

² Lehninger, A. L. “*Biochemistry*”. Ed. Worth Publishers, Inc: New York, **1970**.

³ Ruffolo, R.R. *Tetrahedron*. **1991**, 47, 9953.

⁴ (a) Eriksson, T.; Björkman, S.; Roth, B.; Fyge, A.; Höglund, P. *Chirality*. **1998**, 10, 223. (b) De Camp, W. H. *Chirality*. **1989**, 1, 2.

⁵ Witte, D. T.; Ensing, K.; Franke, J-P.; De Zeeuw, R. A. *Pharmacy, World and Science*. **1993**, 15(1), 10.

⁶ (a) Nemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56 (9), 1213. (b) Glorius, F. *Angew. Chem. Int.* **2008**, 47, 8347. (c) Tanake, T.; Hayashi, M. *Synthesis*. **2008**, 21, 3361.

Esta Tesis Doctoral se centra en la síntesis y el uso de nuevos agentes de solvatación quiral (CSA) polifuncionales, que mejoren la capacidad enantiodiferenciadora de los ya existentes. Alcanza también el objetivo de esta Tesis, la posible unión de estos CSAs en una fase sólida o anclaje en sílica para su estudio como fases estacionarias quirales (CSP) para HPLC.

2. PRECEDENTES Y OBJETIVOS

La principal línea de investigación de nuestro grupo es la síntesis y evaluación de nuevos agentes de solvatación quiral (CSA). Se buscan CSAs más universales y eficaces, es decir, que sean capaces de enantiodiferenciar un abanico más amplio de solutos y que la enantiodiferenciación se dé con la mínima cantidad de auxiliar quiral.

Los CSA son moléculas enantioméricamente puras que forman complejos diastereoméricos con una mezcla de enantiómeros. Como la RMN es un técnica aquiral, no puede diferenciar enantiómeros, pero la adición del CSA forma complejos diastereoméricos, diferenciables por RMN. Dichos complejos se forman en un proceso rápido, con lo que la RMN nos permite la observación del promedio de cada equilibrio: la formación del complejo con el enantiómero *R* y con el *S*.

Esta línea de investigación se inició a partir de los auxiliares quirales más utilizados en Química Orgánica,⁷ que son el 1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometanol, **1**, y la 1-(1-naftil)etilamina, **2**, (Figura 2-1) también conocidos como alcohol de Pirkle y amina de Parker.

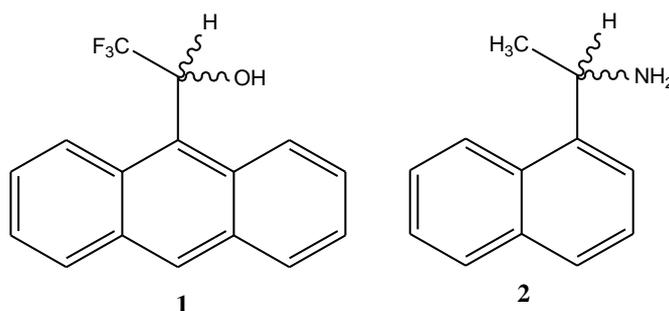


Figura 2-1: CSAs comerciales.

A partir de estos auxiliares quirales, se diseñaron algunos cambios estructurales, para ver cuál era el efecto y comprobar si mejoraba la capacidad enantiodiferenciadora de dichos CSAs.

Una de las variaciones que se probaron fue el de cambiar el grupo CF_3 o CH_3 por grupos más voluminosos, con la hipótesis de que así se limitase la rotación alrededor del enlace $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-C}_{\text{sp}3}$ e incrementar la estabilidad del complejo formado. Se obtuvieron así

⁷ Pirkle, W.H.; Hoover, D. J. *Top Stereochem.* **1982**, 13, 263.

una serie de nuevos agentes de solvatación (Figura 2-2).⁸ Sin embargo, este cambio no provocó la ventaja esperada, sino que por el contrario, estos nuevos CSAs presentaron una menor capacidad enantiodiferenciadora, muy probablemente debido a una disminución de acidez del protón metílico al cambiar el grupo CF₃ por grupos menos electronegativos.

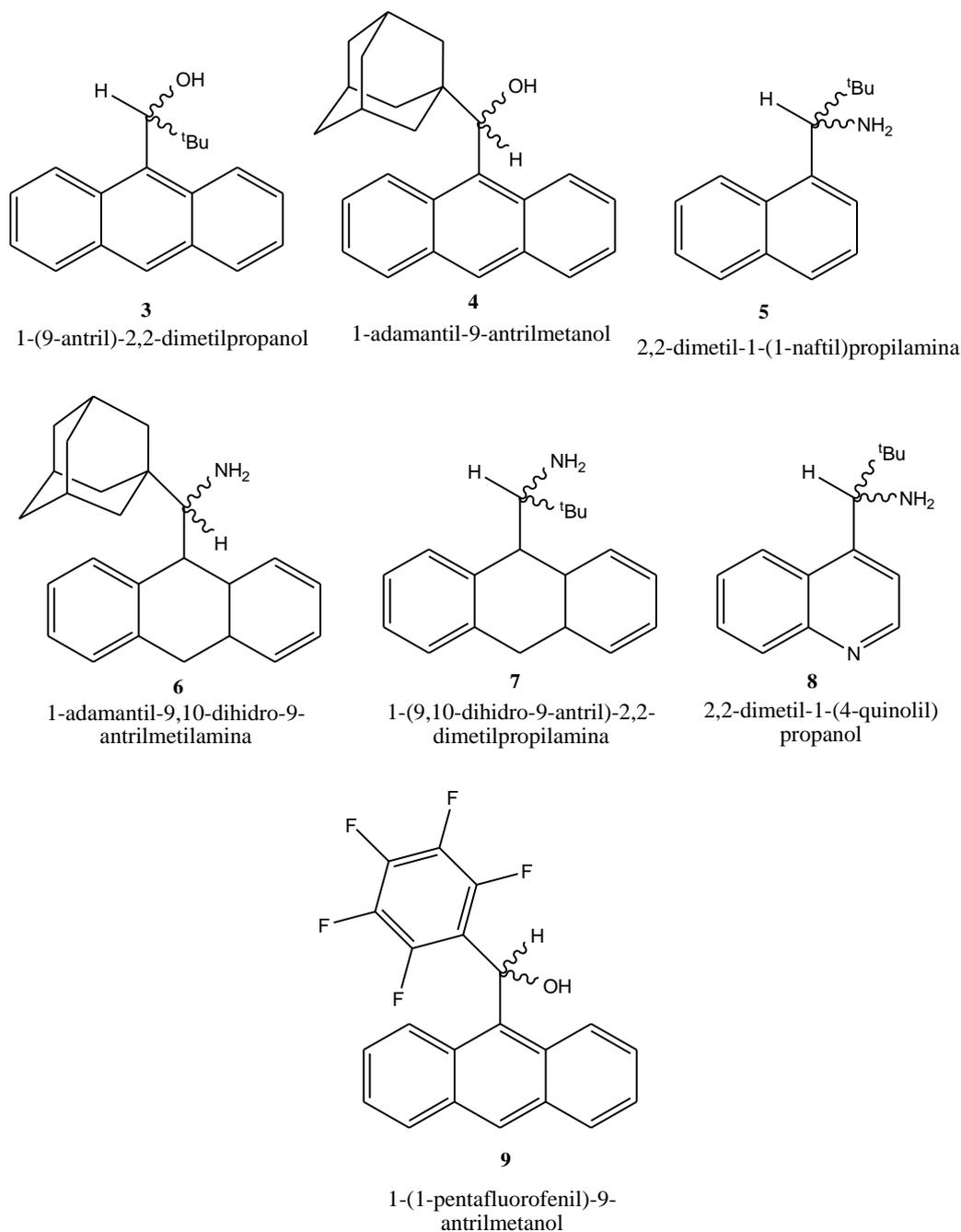


Figura 2-2: Algunos ejemplos de CSAs sintetizados.

⁸ (a) Morgas, M.; Port, A.; Sánchez, X.; Jaime, C; Roussel, C; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1995**, 6, 1307. (b) Port, A.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Pinella, J.F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3747. (c) Pérez-Trujillo, M.; Virgili, A.; Molins, E. *tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, 15, 1615.

Otro cambio que se propuso fue el de aumentar la superficie aromática (Figura 2-3).⁹ Esta modificación no supuso una variación en el efecto solvatante del CSA, pero sí afectó en el efecto anisotrópico.

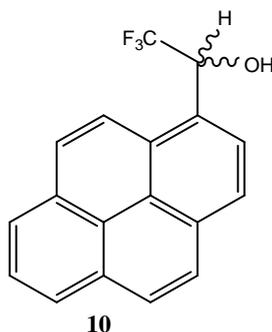


Figura 2-3: 2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol.

Se estudió también el efecto provocado por el aumento de funcionalización del anillo antracénico. Así se sintetizaron los compuestos α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracenedimetanol, **11**, (ABTE),¹⁰ α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracenedimetilamina, **12**, (ABTA) y α,α' -bis(trifluorometil)-1,8-antracenedimetanol, **13**, (ABTE-18),¹¹ (Figura 2-4).

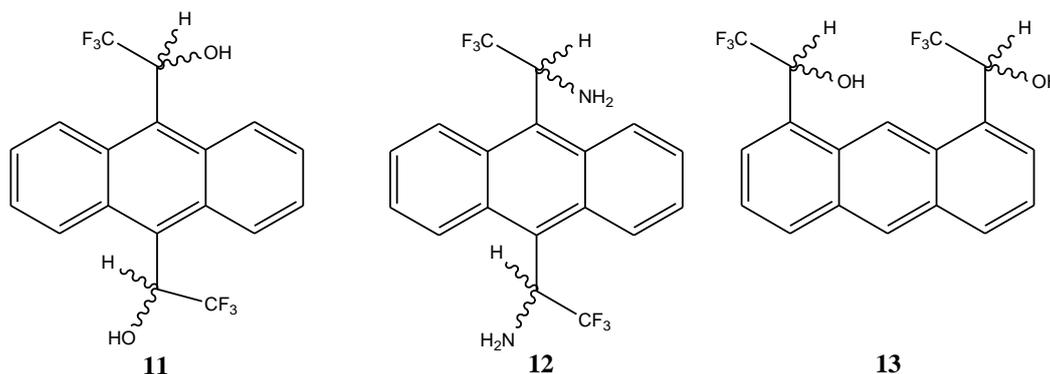


Figura 2-4: ABTE, **11**, ABTA, **12**, y ABTE-18, **13**.

⁹ Muñoz, A.; Sánchez-Arís, M.; Junk, T.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5069.

¹⁰ (a) Estivill, C. Ivanov, P.; Pomares, M.; Sánchez-Arís, M.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2004**, 15, 1431. (b) Sánchez-Arís, M.; Estivill, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2003**, 14, 3129. (c) Pomares, M.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Pinella, J.F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 753.

¹¹ M. Pérez; A. Virgili. *Tetrahedron:Asymmetry.* **2005**, 16, 3084.

* ACROS N°36419 y 364399.

Este cambio provocó un aumento muy importante de la capacidad enantiodiferenciadora, mejorando así los CSAs precedentes. Las mejoras conseguidas con este producto quedan patentes en el hecho que el compuesto **11** actualmente es comercial.*

Dentro de esta característica se centra el primer objetivo de esta Tesis, ya que se propuso trifuncionalizar el alcohol de Pirkle **1**, para ver si mejoraba aún más la capacidad asociativa con el soluto.

OBJETIVO 1:

Sintetizar el α,α',α'' -tris(trifluorometil)-1,8,10-antracenetrimetanol, **14**, (Figura 2-5) y estudiar su capacidad enantiodiferenciadora por RMN.

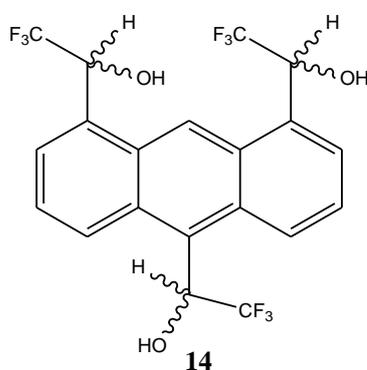


Figura 2-5: α,α',α'' -tris(trifluorometil)-1,8,10-antracenetrimetanol, **14**.

Al haber desarrollado en nuestro grupo de investigación nuevos CSAs difuncionales, se abrió una nueva línea de investigación dirigida a la síntesis de derivados macrocíclicos o receptores tipo “pinza molecular” como el muconato de ABTE, **15**,¹² el tereftalato de ABTE, **16**, y el isoftalato de ABTE, **17**, (Figura 2-6).¹³ Estas estructuras definen una cavidad quiral que permite un buen alojamiento a los distintos substratos quirales.

¹² Palomino-Schätzlein, M.; Virgili, A.; Gil, S.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8114.

¹³ Gil, S.; Palomino-Schätzlein, M.; Burusco, K.; Jaime, C.; Virgili, A. *Chirality*. **2010**, *22*, 548.

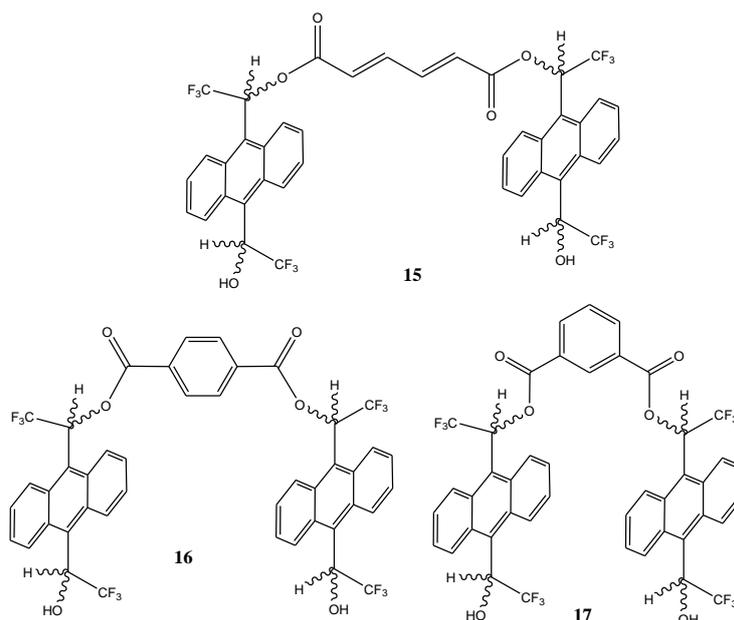


Figura 2-6: CSAs tipo pinza molecular.

Este tipo de estructuras tipo “pinza”, sobretodo la **15** y la **17**, han mejorado la capacidad enantiodiferenciadora de los CSAs anteriores. Parece que una nítida definición del espacio dónde situarse el sustrato permite una importante distinción enantioisomérica. Ello puede venir de una extra estabilización del complejo formado. De esta idea, surgió el segundo objetivo de esta Tesis.

OBJETIVO 2:

Sintetizar CSAs polifuncionales tipo pinza molecular como el 9,10-antracendicarboxilato de ABTE, **18**, o el nitrilotriacetato de ABTE **19** (Figura 2-7) y realizar ensayos de solvatación quiral por RMN.

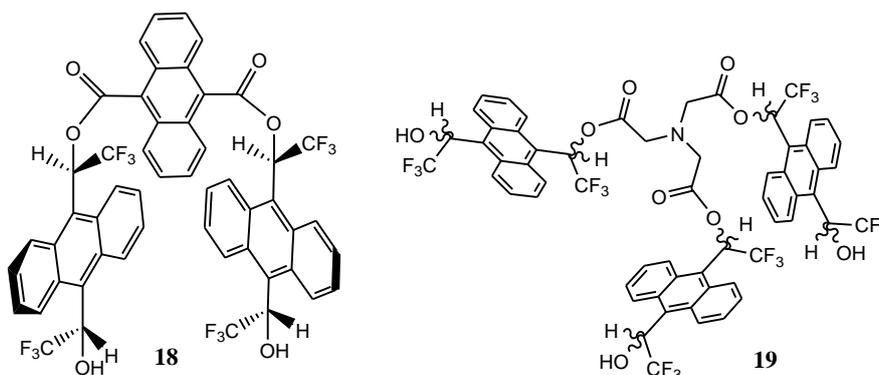


Figura 2-7: 9,10-antracendicarboxilato de ABTE, **18** y nitrilotriacetato de ABTE, **19**.

En el grupo han propuesto y estudiado otras aplicaciones para los CSAs previamente estudiados. Así se sintetizaron macrocíclos como el compuesto **20**,¹⁴ dienófilos a partir del ABTE-18 como el compuesto **21**, capaz de generar enantioselectividad en reacciones de cicloadición¹⁵ (Figura 2-8).

El intento de formar macrocíclos con los ftalatos derivados añadiendo una nueva molécula de ABTE se han visto frustrados tras múltiples pruebas. El alto número de funciones reactivas idénticas ha degenerado a reacciones de polimerización o degradación, no obteniendo ningún macrocíclo de estructura noble. Solamente el compuesto **20** ha sido posible de aislar de forma repetitiva.

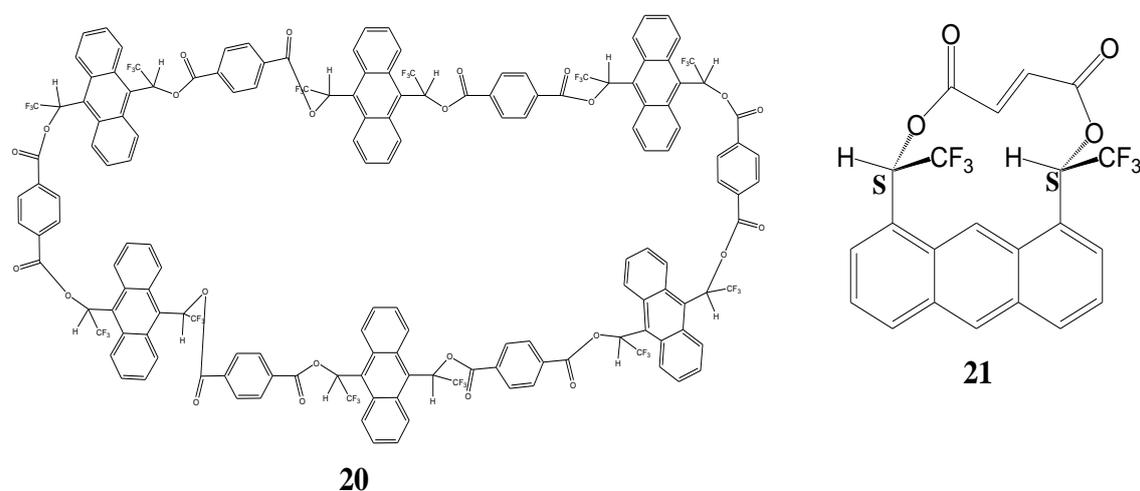


Figura 2-8: Otras aplicaciones de los CSAs.

Finalmente, una nueva aplicación se propuso a estos agentes de solvatación quiral: El anclaje en sílice, con la intención de preparar fases estacionarias quirales que podrían ser útiles para HPLC. Este es el tercer objetivo de la presente Tesis Doctoral.

¹⁴ Palomino-Schätzlein, M.; Burusco, K.; Parella, T.; Virgili, A.; Jaime, C. *J. Inc. Phen and Mac. Chem.* **2009**, 65, 3.

¹⁵ Nolis, P; Virgili, A. *J.Org.Chem.* **2006**, 71, 3267.

OBJETIVO 3:

Sintetizar nuevas fases estacionarias quirales como **22** y **23** (Figura 2-9).

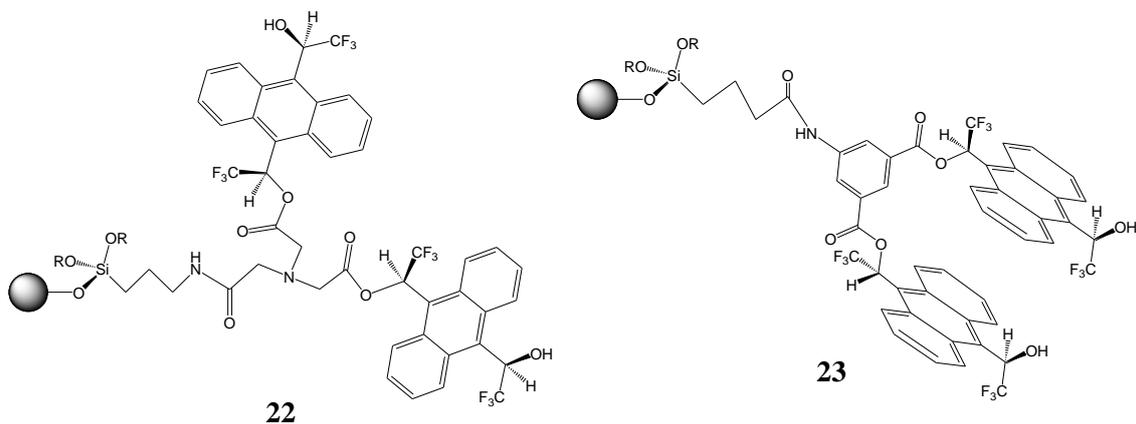


Figura 2-9: Nuevas fases estacionarias quirales.

Estudiar todos los intermedios de síntesis de la sílica funcionalizada **23** (Figura 2-10) como CSAs (nitroisoftalato de ABTE, **24**, y aminoisoftalato de ABTE, **25**), y realizar las correspondientes pruebas de solvatación quiral.

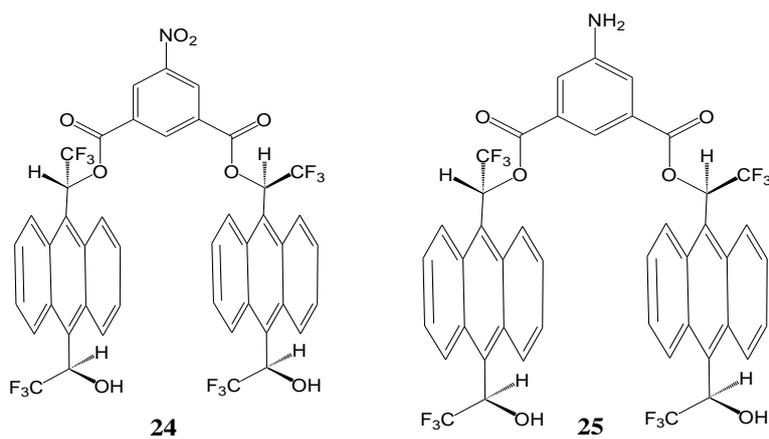


Figura 2-10: Intermedios de síntesis de la sílica **23**.

3. DETERMINACIÓN DE LA PUREZA ENANTIOMÉRICA POR RMN.

3.1. Estereoquímica

Luis Pasteur fue el primer químico en observar y describir en 1889 la estereoquímica del ácido tartárico, cuando trabajando con sus sales, obtenidas de la producción del vino, observó que dicho ácido presentaba dos tipos de cristal, con imagen especular uno del otro. Fue por lo tanto el descubridor de las formas dextrógiras y levógiras que desviaban el plano de polarización de la luz con el mismo ángulo pero en sentido contrario. La explicación de la actividad óptica de estos compuestos la obtuvieron Jacobus Henricus Van't Hoff y Joseph Le Bel. Su hipótesis proponía que el enlace entre cuatro grupos diferentes, en los vértices del tetraedro formado por los enlaces del carbono, solamente podrían asumir 2 distribuciones, siendo una la imagen especular de la otra.¹⁶

La estereoquímica es la parte de la química que toma como base el estudio de la disposición espacial de los átomos que componen las moléculas y cómo afecta esto a las propiedades y reactividad de dichas moléculas. También se puede definir como el estudio de los isómeros, que son compuestos químicos con la misma fórmula molecular pero diferente fórmula estructural. A continuación se definen los diferentes tipos de isomería que existe (Figura 3-1).¹⁷

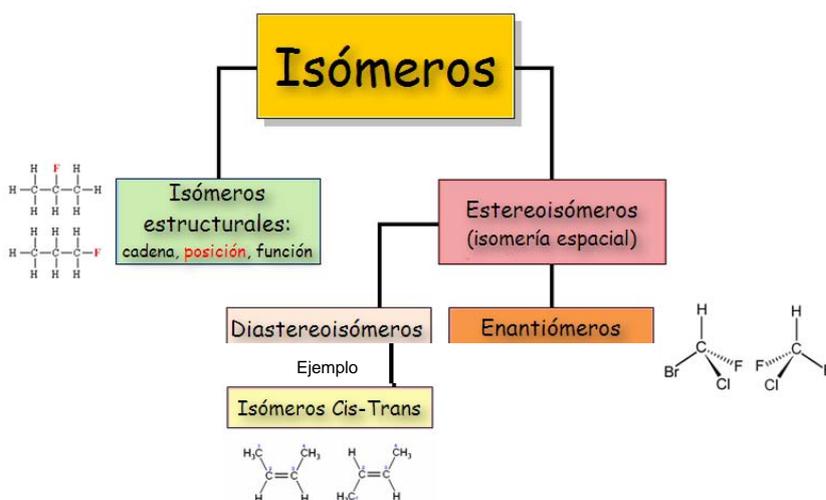


Figura 3-1: Clasificación de las diferentes clases de isomería.

¹⁶ Wainer, I. W.; "Drug Stereochemistry". Ed. Marcel Dekker, Inc, New York: 1993.

¹⁷ Peter, K.; Vollhardt, C. "Organic Chemistry". Ed. W. H. Freeman and Company, New York: 1987.

- Isómeros estructurales, son moléculas con la misma fórmula molecular pero cuyos átomos están enlazados en diferente orden.
- Estereoisómeros, son moléculas que tienen las mismas conexiones átomo a átomo, pero difieren en la orientación espacial de los mismos.
- Enantiómeros, son estereoisómeros de imagen especular no superponible.
- Diastereoisómeros, son estereoisómeros que no son imagen especular entre ellos.

A aquellas moléculas a las que su imagen especular no se las puede superponer, también se las puede llamar, moléculas quirales.

3.2. Métodos para la determinación del exceso enantiomérico

Actualmente las moléculas quirales están al frente de las estrategias para el desarrollo de fármacos más seguros y eficaces. El hecho de que los enantiómeros opuestos puedan tener efectos farmacológicos bastante diferentes, ha provocado que la síntesis de un único enantiómero se haya convertido en una de las prácticas más habituales. Esto conlleva a continuos avances en procedimientos sintéticos estereoselectivos y enantioselectivos, creando la necesidad de tener nuevos métodos analíticos más eficientes para caracterizar moléculas quirales, utilizando el mínimo de muestra posible.¹⁸

Los métodos de análisis de sustancias quirales, se pueden dividir en grupos basándonos en el fundamento de la determinación. Distinguimos así, aquellos que necesitan de un auxiliar quiral para proporcionar información analítica de los enantiómeros y los que no. Estos últimos, son métodos basados en técnicas inherentemente quirales como las quirópicas.

Dentro de los métodos que necesitan de un auxiliar quiral, la interacción entre el auxiliar y los enantiómeros se pueden establecer mediante un método directo o indirecto. Éste último, consiste en la transformación de los enantiómeros a diastereoisómeros mediante una reacción previa con el auxiliar quiral. Estos diastereoisómeros formados presentan propiedades físico-químicas diferentes y pueden ser separados por una técnica de separación convencional, como por ejemplo el HPLC. El método directo consiste en la interacción diferencial del auxiliar quiral con los enantiómeros del analito, formando complejos diastereoisoméricos transitorios fruto de un equilibrio dinámico. El auxiliar quiral puede ponerse en contacto bien porque es añadido al medio o porque forma parte de la fase estacionaria en las técnicas separativas.

Por consiguiente, la determinación de la proporción de cada enantiómero, puede llevarse a cabo de cuatro formas diferentes:¹⁹

- Clase A, 1: Sin separación de enantiómeros.
- Clase A, 2: Con separación de enantiómeros.
- Clase B, 1: Sin separación de diastereoisómeros.
- Clase B, 2: Con separación de diastereoisómeros.

¹⁸ Badaloni, E.; Cabri, W.; Ciogli, A.; Deias, R.; Gasparini, F.; Giorgi, F.; Vigevani, A.; Villani, C. *Anal Chem.* **2007**, 79,6013.

¹⁹ Wenzel, T. J. *“Discrimination of Chiral Compounds Using NMR”*. Ed. Wiley, USA: **2007**.

A su vez, las determinaciones pueden llevarse a cabo:

- a) Sin auxiliar quiral
- b) Con auxiliar quiral
- c) Con auxiliar aquiral.

3.2.1. Clase A,1,a: Sin separación de enantiómeros y sin auxiliar quiral.

1) Método de dilución isotópica.²⁰

Este método se realiza diluyendo una muestra de naturaleza enantiomérica desconocida con una muestra del mismo compuesto marcada isotópicamente de composición enantiomérica conocida. Se toma una alícuota y se mide la composición enantiomérica calculando la dilución isotópica. Se pueden utilizar isótopos tanto radioactivos como no radioactivos (^{14}C , ^2H , ^{15}N).

2) Técnicas quirópticas:

Las técnicas quirópticas incluyen la polarimetría, la dispersión óptica rotatoria (ORD) y el dicroísmo circular (DC). Estas técnicas utilizan la estrategia más simple para determinar la pureza óptica, ya que utilizan la propiedad de los enantiómeros de tener diferente plano rotatorio al pasarles luz polarizada. Estas técnicas proporcionan datos de pureza óptica rápidos y de forma sencilla, sin embargo, existen una serie de problemas para su aplicación a la determinación exacta de excesos enantioméricos elevados debido a:²¹

- Es imprescindible el conocimiento de la rotación óptica específica del enantiómero puro.
- El valor de la rotación óptica depende de múltiples factores como el pH, concentración del analito, temperatura, pureza del disolvente...
- La baja tolerancia a las impurezas, particularmente si son quirales.

Recientemente se han desarrollado métodos que minimizan estas dificultades, estos son los detectores de dicroísmo circular, accesibles para el uso en cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).²²

3) Métodos Calorimétricos:¹

²⁰ Graff, S.; Rittenberg, D.; Foster, G. L. *J. Biol. Chem.* **1940**, 133, 745.

²¹ M.G.Finn. *Chirality*. **2002**, 14, 534.

²² Reetz, M.T.; Kuhling, K.M.; Hinrichs, H.; Deege, A. *Chirality*. **2000**, 12, 479.

El método trata en comparar las temperaturas de ebullición o de fusión entre una mezcla racémica y una enantioméricamente pura. Esta metodología necesita una alta precisión y su utilidad es muy limitada.

4) Espectroscopía de RMN:²³

La RMN es una técnica quiral y normalmente precisa de un auxiliar quiral para diferenciar enantiómeros. En algunos casos muy concretos, la propia asociación entre moléculas homoquirales y heteroquirales como algunos aminoácidos o amidas tiofosfóricas, producen interacciones diastereoméricas, haciendo posible la determinación del exceso enantiomérico directamente, a partir de un espectro de RMN. Un ejemplo de ello es la dihidroquinina, **26**, dónde a concentraciones elevadas y con el uso de disolventes apolares, los espectros de RMN de la solución enantiopura y de la mezcla racémica son diferentes debido a las interacciones soluto-soluto. Cuando se prepara una mezcla de los dos enantiómeros de la dihidroquinina en una relación diferente a 1:1, se observa el desdoblamiento de las señales, debido a los complejos soluto-soluto diastereoisoméricos formados.

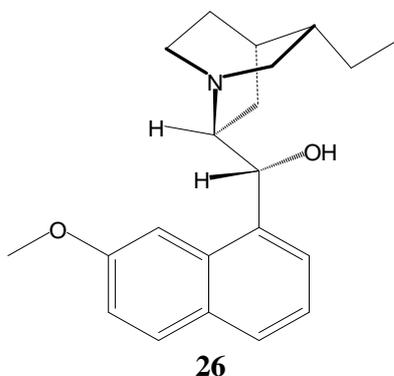


Figura 3-2: Estructura del producto natural (-)-Dihidroquinina, **26**.

5) Técnicas Enzimáticas:

Muchas enzimas son capaces de discriminar entre un par de enantiómeros, esto pasa sobretodo con los aminoácidos. Son técnicas basadas en las transformaciones catalizadas enzimáticamente, dónde la determinación de la pureza óptica es bastante ajustada.

²³ Williams, T.; Pitcher, R. G.; Bommer, P.; Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1871.

* Este apartado se describe con mas detalle en el Capítulo 3.3

3.2.2. Clase A,1,b: Sin separación de enantiómeros, en presencia de auxiliar quiral.

Espectroscopía de RMN:*

Se utilizan auxiliares quirales como los reactivos lantánidos de desplazamiento quiral o los agentes de solvatación quiral, donde interaccionan no covalentemente con el par de enantiómeros, formando complejos diastereoisoméricos diferenciables por RMN.

3.2.3. Clase A,2,b: Separación de enantiómeros, en presencia de auxiliar quiral.

Métodos Cromatográficos:*

Esta técnica es la más utilizada para la resolución de enantiómeros, ya que es una técnica rápida, precisa y reproducible. Utiliza fases estacionarias con selectores quirales, que interaccionan mediante enlaces débiles con los enantiómeros, formando diastereoisómeros transitorios.

Electroforesis Capilar:²⁴

Se utiliza principalmente para separar muestras biológicas. Utiliza selectores quirales como en cromatografía, para formar diastereoisómeros transitorios.

3.2.4. Clase B,1,b: Sin separación de diastereoisómeros, en presencia de auxiliar quiral.

Espectroscopía de RMN:**

Se utilizan agentes de derivatización quiral enantioméricamente puros, que reaccionan covalentemente con la mezcla racémica, obteniendo diastereoisómeros diferenciables por RMN.

3.2.5. Clase B,2,b: Separación de diastereoisómeros, en presencia de auxiliar quiral.

Métodos Cromatográficos:

Este método consiste en la previa reacción de los enantiómeros con un compuesto quiral, convirtiéndolos en diastereoisómeros, los cuales pueden ser separados utilizando un método cromatográfico convencional.

* Este apartado se describe con más detalle en el Capítulo 4.2

²⁴ Vespalec, R.; Bocek, P. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3715.

** Se describe con más detalle en el capítulo 3.3.2

3.2.6. Clase B,1,c: Sin separación de diastereoisómeros, en presencia de auxiliar aquiral.

Espectroscopía de RMN:²⁵

Esta metodología diferencia entre soluciones racémicas y soluciones enantioméricamente puras. Consiste en hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros con un agente de derivatización aquiral, produciendo compuestos diastereoisoméricos entre si.

Un ejemplo de ello es la reacción del (\pm)-mentol con el agente de derivatización aquiral $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{S})\text{SH}$, donde se forman dialquilofosfoditioatos diastereoisoméricos (Figura 3-3). En el espectro de ^{31}P -RMN desacoplado de protón, se observan 2 señales de fósforo correspondientes al compuesto racemato y al compuesto meso.

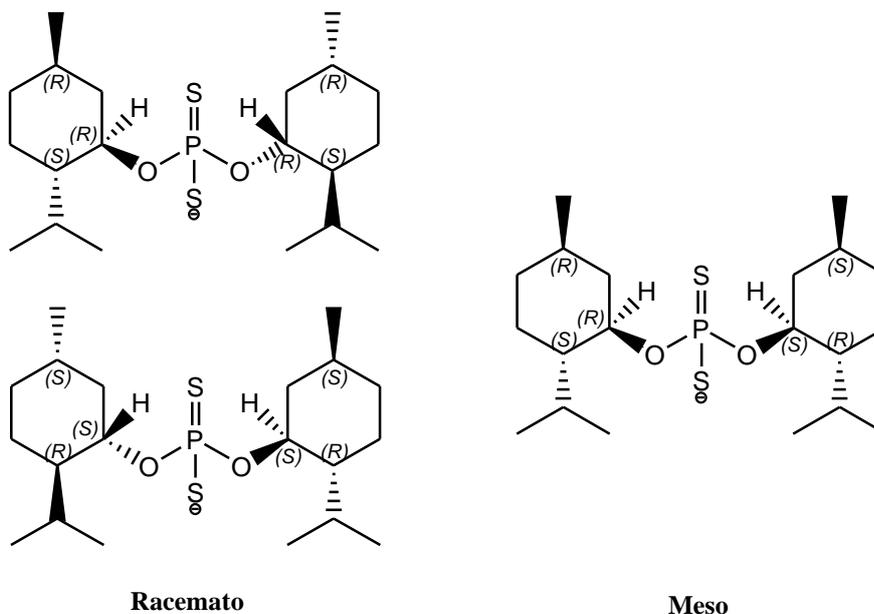


Figura 3-3: Dialquilofosfoditioatos formados al hacer reaccionar el (\pm)-mentol con $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{S})\text{SH}$.

3.2.7. Clase B,2,c: Separación de diastereoisómeros, en presencia de auxiliar aquiral.

Métodos Cromatográficos:

Este método consiste en realizar una reacción previa ente los enantiómeros y un auxiliar aquiral, formando compuestos diastereoisoméricos (véase el caso anterior 3.2.5) pero con una posterior operación física cromatográfica.

²⁵ (a) Feringa, B. L. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1987**, 695. (b) Feringa, B. L.; Smaardijk, A.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4798.

3.3. Determinación del exceso enantiomérico por RMN.

3.3.1. Introducción.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una técnica aquiral incapaz de diferenciar enantiómeros. La discriminación de enantiómeros se consigue utilizando un auxiliar quiral, con el cual forma complejos diastereoisoméricos con los enantiómeros, capaces de ser diferenciados por RMN.

Dependiendo del tipo de interacción que utiliza el auxiliar quiral con el soluto, se pueden diferenciar tres tipos de auxiliares:

- Agentes de derivatización quiral (CDAs).
- Agentes que contienen algún metal en su estructura.
- Agentes de solvatación quiral (CSAs).

3.3.2. Agentes de derivatización quiral (CDA).²⁶

Los CDAs son compuestos ópticamente puros que reaccionan con los enantiómeros antes de ser analizados, por lo tanto, utilizan un método indirecto para la detección de enantiómeros.

Normalmente las reacciones involucran la formación de un enlace covalente, aunque en algunos casos la reacción puede conllevar a la formación de una sal soluble.

Para un par de enantiómeros, la derivatización produce diastereoisómeros, los cuales tienen desplazamientos químicos distintos en el espectro de RMN. Los CDAs pueden también ser utilizados para hallar la configuración absoluta.²⁷

La desventaja de utilizar un agente de derivatización quiral es que ha de ser forzosamente enantiopuro, ya que pequeñas impurezas del compuesto enantiomérico provocarían una reducción de la pureza enantiomérica. Otro inconveniente es la posibilidad de racemización en el proceso de formación de los diastereoisómeros.

Los CDAs más clásicos y conocidos son el ácido de Mosher o ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético (MTPA), **27**, y su correspondiente cloruro de ácido, **28**, (figura 3-1).²⁸

²⁶ (a) Ilisz, I.; Berkecz, R.; Péter, A. *J. Pharmacy and Biomedical analysis*. **2008**, 47, 1. (b) Vidal, P.; Pedregal, C.; Díaz, N.; Broughton, H.; Aceña, J.L.; Jiménez, A.; Espinosa, J.F. *Org. Letters*. **2007**, 9, 4123.

²⁷ Porto, S.; Seco, J. M.; Espinosa, J. F.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5714.

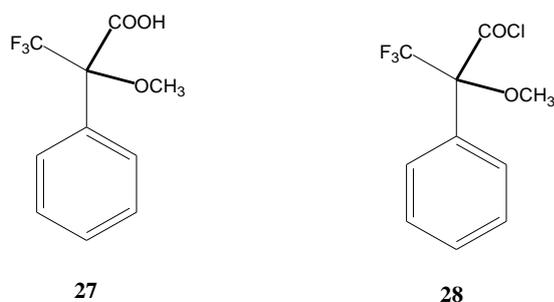


Figura 3-4: Ácido de Mosher (MTPA), **27**, y su correspondiente cloruro de ácido, **28**.

El MTPA, **27**, no tiene protones en la posición α del grupo carboxílico, no permitiendo la racemización en el proceso de derivatización.

A parte del MPTA, **27**, también son muy conocidos como CDAs, el ácido canforico, **29**, el (*R,R*)-Butan-2,3-diol, **30**, o (*R*)-2-Fluoro-2-feniletamina, **31**. (Figura 3-5).

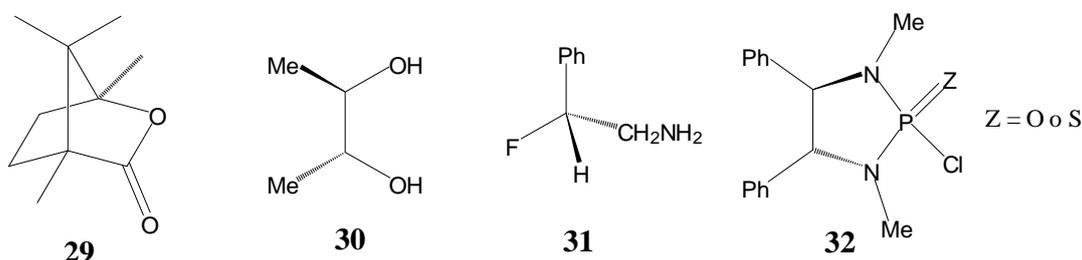


Figura 3-5: Agentes de derivatización quiral comunes para análisis de ^1H , ^{19}F y ^{31}P .

El espectro de ^{31}P -RMN también es muy utilizado para la resolución de enantiómeros utilizando agentes de derivatización quiral. En la figura 3-5, se muestran algunos ejemplos de CDAs utilizados especialmente para obtener espectros de ^{31}P -RMN, como el compuesto **32**. Hay algunos ejemplos de agentes de derivatización *quiral* para análisis en ^{31}P -RMN que ya se explicaron en el apartado 3.2.6.

La elección del CDA adecuado, depende de la naturaleza o grupo funcional del sustrato. El MPTA, **27**, normalmente se utiliza con sustratos que son alcoholes o aminas, formando ésteres o amidas diastereoisoméricas.

²⁸ (a) Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512. (b) Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543.

3.3.3. Agentes que contienen algún metal en su estructura.

Son compuestos que forman complejos organometálicos con los substratos. Los más clásicos son los Reactivos Lantánidos de desplazamiento quiral (CSLRs).^{18,29} Estos utilizan metales lantánidos paramagnéticos, aunque en la última década se han desarrollado también con metales de transición diamagnéticos como el Pt.³⁰

Los reactivos lantánidos se forman a través de la reacción de una 1,3-dicetona con un haluro o nitrato lantánido trivalente en medio básico, produciendo un *tris*-dicetonato del metal lantánido o reactivo de desplazamiento (Figura 3-6).³¹

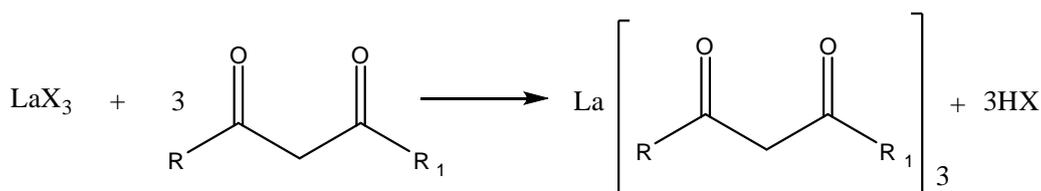


Figura 3-6: Formación de los reactivos lantánidos de desplazamiento.

El complejo hexacoordinado resultante es un ácido de Lewis que forma complejos débiles de adición con una variedad de bases orgánicas.

Los reactivos lantánidos producen en RMN un desplazamiento a campos más bajos. A las señales que afecta, la magnitud del desplazamiento refleja la distancia de cada protón al punto de la molécula ligada al lantánido. Este desplazamiento se llama *desplazamiento inducido*. Cada desplazamiento inducido a campo bajo, $\Delta\delta$, aumenta con la adición de más lantánido, hasta llegar a un límite llamado *desplazamiento límite*, que generalmente está causado por la gran diferencia en los tensores de susceptibilidad magnética del complejo con la molécula en estudio. En tales casos, la *ecuación de McConnell* da una descripción cualitativa (Ecuación 3-1).³²

$$\Delta\delta = k(1-3\cos^2\theta)r^{-3}$$

k = constante

θ = ángulo que el núcleo observado forma con el eje de simetría molecular

r = distancia a dicho eje.

Ecuación 3-1: Ecuación de McConnell.

²⁹ Aime, S.; Botta, M.; Fasano, M.; Terreno, E. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 19.

³⁰ Ucello-Barretta, G.; Bernardini, R.; Balzano, F.; Salvadori, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 123.

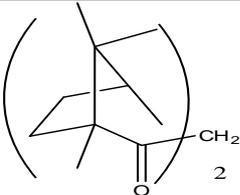
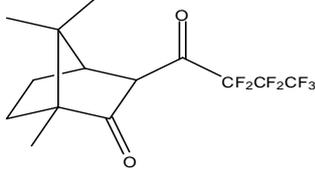
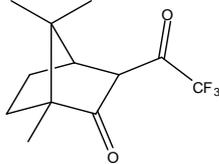
³¹ Goering, H. L.; Eikenberry, J. N.; Koerner, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5913.

³² McConnell, H. M.; Robertson, R. E. *J. Chem. Phys.* **1958**, 29, 1361.

El origen del problema del estudio de los compuestos paramagnéticos radica en que frecuentemente es difícil encontrar condiciones adecuadas para su observación de manera directa, debido a tres causas fundamentales:

- Estos compuestos tienen como principal mecanismo de relajación una contribución espín electrónica, la cual es la contribución más eficiente y que da lugar a tiempos de relajación muy cortos que por consiguiente, implican señales anchas.
- Los electrones no apareados crean un desplazamiento isotrópico importante, debido al acoplamiento espín-nuclear con espín-electrónico. Esto da como resultado unas señales en los espectros con desplazamientos químicos totalmente inusuales.
- El paramagnetismo de los iones lantánidos también provocan la “*line boarding*”, que es más pronunciada en campos altos que son los más utilizados hoy en día. Por esta razón, se ha disminuido el uso de estos reactivos.

Tabla 3-1: Reactivos de desplazamiento quiral comerciales.

Estructura	Lantánido (L)	Abreviatura
 <p>Dicumyl-d-metanato</p>	Eu	Eu(dcm) ₃
 <p>Heptafluoropropilhidroximetilén-<i>d</i>-camforato</p>	Eu	Eu(hfc) ₃
	Yb	Yb(hfc) ₃
	Pr	Pr(hfc) ₃
 <p>Trifluoro hidroximetilén-<i>d</i>-canforato</p>	Eu	Eu(tfc) ₃
	Pr	Pr(tfc) ₃
	Yb	Yb(tfc) ₃

3.3.4. Agentes de solvatación quiral (CSAs).

Son compuestos ópticamente puros que se enlazan “in situ” con los substratos a través de enlaces no covalentes y fuerzas intermoleculares. Los complejos formados entre un par de enantiómeros y el CSA son diastereoisómeros, que suelen ser diferenciados por RMN. Se especifica más sobre este tema en el siguiente apartado 3.4.

3.4. AGENTES DE SOLVATACIÓN QUIRAL (CSA)

Los enantiómeros son indistinguibles por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) debido a que presentan bandas isocronas (mismo desplazamiento químico). En cambio, los diastereoisómeros presentan bandas anisocronas, capaces de ser diferenciadas por RMN.

La clave en el reconocimiento quiral es la formación de complejos diastereoisoméricos entre los enantiómeros y un selector quiral. El enantioconocimiento viene dado por diferencias en las Energías libre de Gibbs de los dos diastereoisómeros.

Los Agentes de Solvatación Quiral (CSA) son compuestos ópticamente puros que forman complejos diastereoisoméricos temporales con cada una de las formas enantioméricas del soluto (R^* y S^*). Los complejos formados son diastereoisómeros y por lo tanto son diferenciables en RMN, donde la integración de sus bandas determina la pureza enantiomérica.

$$ee [\%] = \frac{R [\%] - S [\%]}{R [\%] + S [\%]} \times 100$$

Ecuación 3-2

La formación de los complejos es a través de un equilibrio rápido y reversible donde el disolvente juega un papel muy importante.



K_R y K_S son las constantes de asociación.

Las señales en RMN observadas para cada enantiómero, $\delta_R(\text{obs})$ y $\delta_S(\text{obs})$, corresponden a la media de la señal del enantiómero libre y el enantiómero asociado. Dado que Φ_R y Φ_S son las poblaciones relativas de los enantiómeros libres.

$$K_R = (1 - \Phi_R) / \Phi_R \quad \text{Ecuación 3-5}$$

Los desplazamientos químicos de estas dos resonancias se expresan como:

$$\delta_R(\text{obs}) = \Phi_R \delta_{\text{rac}} + (1 - \Phi_R) \delta_R \quad \text{Ecuación 3-6}$$

$$\delta_S(\text{obs}) = \Phi_S \delta_{\text{rac}} + (1 - \Phi_S) \delta_S \quad \text{Ecuación 3-7}$$

δ_R y δ_S son los desplazamientos químicos del soluto en presencia de un entorno quiral (desplazamiento químico de los complejos formados) y δ_{rac} es el desplazamiento químico en un entorno aquiral (mezcla racémica del soluto).

La anisocronía observada, $\Delta\delta$, se define:

$$\Delta\delta = |\delta_R(\text{obs}) - \delta_S(\text{obs})| \quad \text{Ecuación 3-8}$$

$$\Delta\delta = \Phi_R(\delta_{rac} + K_R\delta_R) - \Phi_S(\delta_{rac} + K_S\delta_S) \quad \text{Ecuación 3-9}$$

Este método presenta amplias ventajas debido a la rapidez y la facilidad de llevar a cabo. No presenta problemas de resolución cinética o racemización de la muestra, siempre que permanezca en solución. La pureza enantiomérica de los CSAs no es crítica, si es menor del 100% se verá afectada la no equivalencia del desplazamiento químico, $\Delta\delta$, pero únicamente en el caso de que el CSA sea racémico, $\Delta\delta$ será cero. El principal inconveniente del método es que $\Delta\delta$ tiende a ser pequeño, pero con el uso de instrumento de RMN de alto campo, este problema no es importante. Otro problema a destacar, es la limitación del disolvente, ya que los disolventes no polares (CDCl_3 , CCl_4 , C_6D_6) tienden a maximizar la observación de la anisocronía entre los complejos diastereosoméricos, mientras que los disolventes más polares tienden a solvatar preferentemente el soluto y $\Delta\delta$ cae a cero.^{33,7}

Existen diferentes tipos de agentes de solvatación quiral, como por ejemplo, los compuestos macrocíclicos con capacidad enantiodiferenciadora (mayoritariamente ciclodextrinas y éteres coronas) que forman sistemas del tipo *host-guest* con el sustrato.³⁴

También se pueden englobar entre los CSAs algunos líquidos quirales iónicos. Los más utilizados son los polipéptidos poli- γ -benzil-L-glutamato (PBLG)³⁵ y poli- ϵ -carbобензилоxi-L-lisina (PCBLL).³⁶ En estos líquidos los enantiómeros se orientan de diferente manera, provocando diferencias en los desplazamientos químicos, en las constantes bipolares y en el desdoblamiento cuadrupolar para los núcleos con $I > 1/2$.³⁷

³³ Weisman, G. R. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D. Ed.; Academic Press: New York, **1983**.

³⁴ (a) Ma, Fengnian.; Shen, Xiumin.; Ming, Xin.; Wang, Junmei.; Jie, Ou-Yang.; Zhang, Cong. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2008**, 19, 13. (b) Rekharsky, M.; Yamamura, H.; Kawai, M.; Inoue, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5360. (c) Voyer, N.; Cote, S.; Biron, E.; Beaumont, M.; Chaput, M.; Levac, S. *J. Supramolec. Chem.* **2001**, 1, 1.

³⁵ Meddour, A.; Canlet, C.; Blanco, L.; Courtieu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2391.

³⁶ Tavasi, M.; Courtieu, J.; Goss, R. J. M.; Meddour, A.; O'Hagan, D. *Chem. Comm.* **2002**, 844.

³⁷ Sarfati, M.; Lesot, P.; Merlet, D.; Courtieu, J. *Chem. Comm.* **2000**, 2069.

Saigo en 2002 demostró que también era posible el enantioconocimiento por RMN utilizando líquidos quirales iónicos, como el anión (S)-10-camfor sulfonato.³⁸ Estos líquidos quirales iónicos son también utilizados para la síntesis asimétrica o para la polimerización estereoselectiva o como fases quirales para cromatografía de gases o como cristales líquidos.³⁹

A pesar de la gran variedad de tipos de CSAs, los más utilizados continúan siendo moléculas pequeñas que tienen la capacidad de formar enlaces de hidrógeno y otras interacciones débiles como dipolo-dipolo o π -stacking. Dentro de este rango de CSAs, se centra esta Tesis.

Los ejemplos clásicos de estos CSAs donador-aceptor son el 1-(9-antril)-2,2,2-trifluorometanol, **1**,⁴⁰ y la 1-(1-naftil)etilamina, **2**, (Figura 3-9) también conocidos como alcohol de Pirkle y amina de Parker. Estos CSAs han sido utilizados para la determinación de la pureza enantiomérica un rango amplio de compuestos, entre ellos lactonas, éteres y oxazoridinas.⁴¹

Los Biólogos fueron los primeros en estar interesados en el mecanismo del reconocimiento quiral. En 1933,⁴² Easson y Stedman estuvieron trabajando en la relación estructura-actividad, cuando propusieron la teoría de que se necesitaba como mínimo tres puntos de interacción para que una droga asimétrica tuviera enantioconocimiento. Este fue el punto clave para explicar las diferencias en las actividades fisiológicas. Quince años después, Ogston utilizó el modelo de los tres puntos de anclaje, en su trabajo de las reacciones quirales enzimáticas.⁴³ Más tarde Dalgliesh adaptó el modelo para la cromatografía de capa fina.⁴⁴ El modelo explica las diferentes estructuras que adaptan los enantiómeros con un selector quiral con tres puntos de interacción (Figura 3-7).

³⁸ Ishida, Y.; Miyauchi, H.; Saigo, K. *Chem Comm.* **2002**, 2240.

³⁹ Baudequin, C.; Brégeon, D.; Levillain, J.; Guillen, F.; Planquevent, J. C.; Gaumont, A. C. *Tetrahedron :Asymmetry.* **2005**, 16, 3921.

⁴⁰ Pirkle, W. H.; Beare, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5150.

⁴¹ (a) Pirkle, W. H.; Adams, P. E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4111. (b) Pirkle, W. H.; Boeder, C. W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3697.

⁴² Easson, E. H.; Stedman, E. *Biochem. J.* **1933**, 27, 1257.

⁴³ Ogston, A. G. *Nature.* **1948**, 162, 963.

⁴⁴ Dalgliesh, C. E. *J. Chem. Soc.* **1952**, 137, 3940.

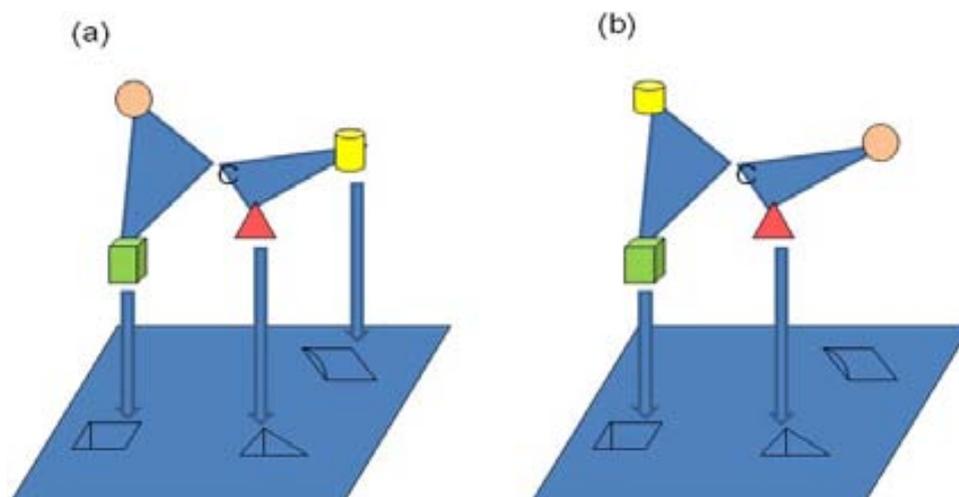


Figura 3-7: Modelo de la triple interacción.

En 1982, W. H. Pirkle⁷ propuso un modelo de solvatación aplicado a los ariltrifluorometilcarbinoles basados en el modelo de la triple interacción entre el CSA y el soluto, ya explicada por Dalglish. A pesar de conocerse otro tipo de interacciones, la más habitual es el puente de hidrógeno. Esta propuesta concluye en que han de haber como mínimo tres interacciones simultáneas para que se de la enantiodiferenciación.

Los ariltrifluorometilcarbinoles tienen dos centros ácidos en su estructura: el protón del grupo hidroxilo y el protón metínico; la acidez de este último es debida al carácter electroatrayente del grupo trifluorometilo. Estos dos centros ácidos pueden interaccionar con dos centros básicos de un soluto enantiomérico. Una tercera interacción del tipo π -stacking, es posible debida a la presencia de un grupo aromático en la estructura del CSA.

En la Figura 3-8 se muestran las interacciones entre los dos centros ácidos de CSA y dos centros básicos de un soluto. El grupo hidroxilo interacciona, mediante un enlace de hidrógeno, con el centro básico principal (B_1), mientras que el protón metínico hace con el centro básico secundario (B_2). La interacción π -stacking se da a través del grupo aromático, Ar, sobre R_1 y R_2 .

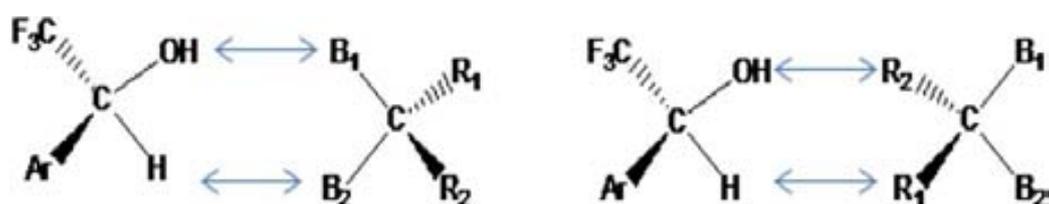


Figura 3-8: Modelo para solutos dibásicos.

El modelo propuesto puede ayudar a determinar una posible asociación CSA-soluto, pero pueden darse otras asociaciones, formándose complejos diversos, donde en el espectro se verá una media de todos estos, contribuyendo de alguna manera a la no equivalencia. Para el estudio de todos estos complejos, es muy útil la realización de espectros nOe.

En nuestro grupo de investigación se han desarrollado CSAs del tipo arilcarbinoles que aportan buenas capacidades diferenciadoras como el 1-adamantil-9-antrilmetanol, **4**,⁴⁵ o el 1-(1-pentafluorofenil)-9-antrilmetanol, **9**,^{8c} CSAs perdeuterados como el perdeuterio-2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol, **34**,⁹ o el perdeuterio-2,2,2-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, **33**,⁴⁶ que simplifican la determinación de la pureza enantiomérica a través del espectro de protón, dada la ausencia de señales. También se han desarrollado CSAs que contienen una doble funcionalización alcohólica en su estructura, como son el α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol o ABTE, **11**,¹⁰ y el α,α' -bis(trifluorometil)-1,8-antracendimetanol o ABTE-18, **13**.¹¹ Esta difuncionalización comportó un aumento en el carácter enantodiferenciador, superando los casos de arilalquilcarbinoles con un único alcohol. Los nuevos CSAs difuncionales, permitió abrir una nueva línea de investigación dirigida a la síntesis de receptores tipo pinza molecular como el muconato de ABTE, **15**,¹² y el isoftalato de ABTE, **17**.¹³ Estas estructuras determinan una cavidad quiral que permiten una mayor selectividad entre los enantiómeros. En la Figura 3-9, se muestran algunos de los CSAs más comunes y los CSAs nombrados.

⁴⁵ Almer, S.; Cervelló, E.; Jaime, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1999**, 10, 3719.

⁴⁶ (a) Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7274. (b) Muñoz, A.; Virgili, A. *Enantiomer*. **2001**, 6, 235.

3. Determinación de la pureza enantiomérica por RMN

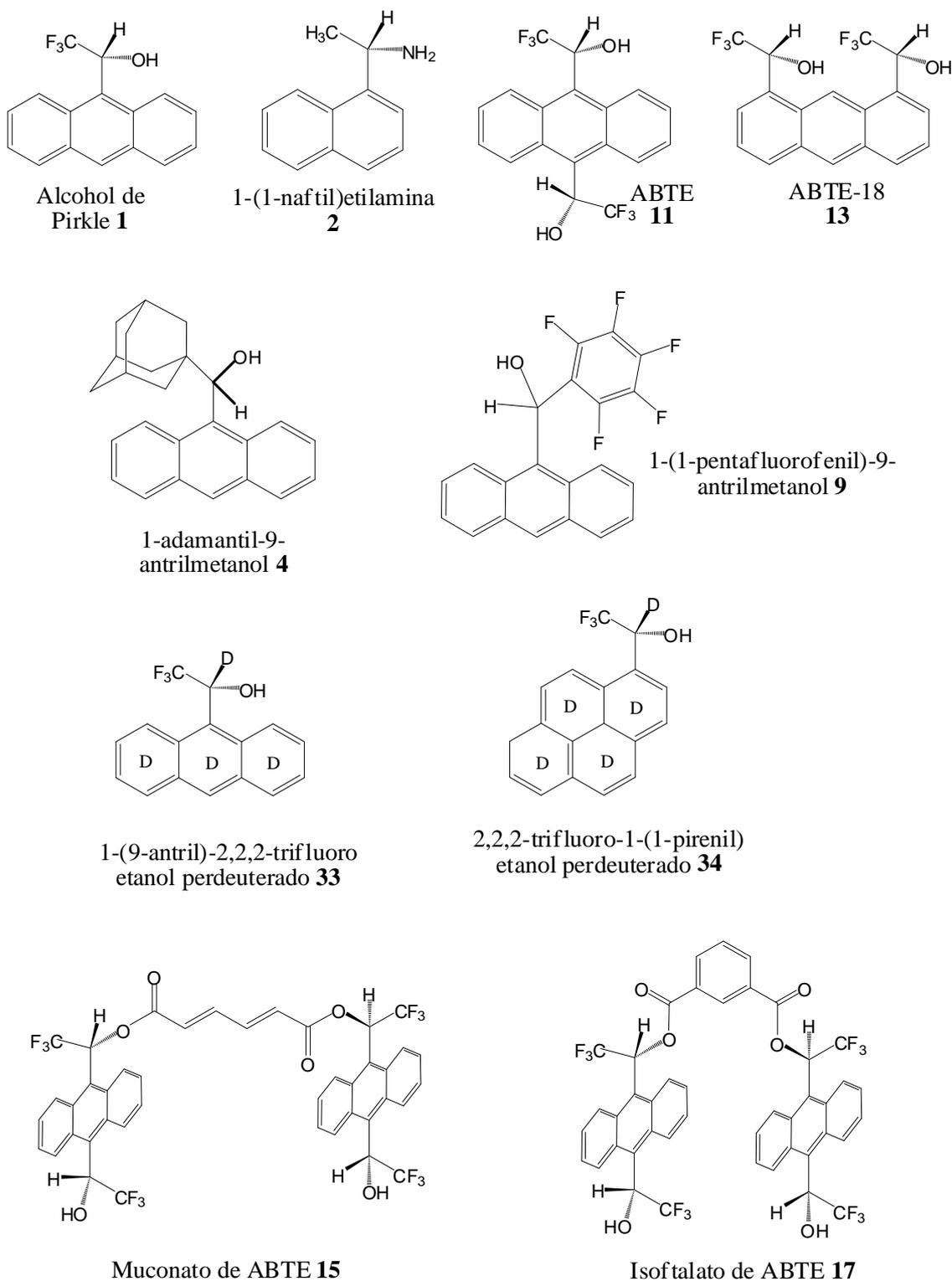


Figura 3-9: Ejemplos de CSAs.

Experimentalmente, la determinación de la pureza enantiomérica utilizando un CSA es muy sencilla. Consiste en introducir en un tubo de resonancia, donde se tiene la mezcla de enantiómeros a analizar, una cierta cantidad de CSA (de 1 a 3 equivalentes). Es preciso que tanto el soluto como el CSA sean solubles en el disolvente deuterado

elegido. A continuación se registra el espectro de RMN. El CSA provoca una diferenciación en el desplazamiento químico, $\Delta\delta$, de algunas bandas. Es por esta razón que el CSA ha de ser soluble en los disolventes orgánicos deuterados más comunes y su espectro en RMN ha de ser sencillo, para evitar solapamientos de señales con el soluto.

Otro aspecto a considerar es la relación entre las concentraciones $[\text{CSA}]/[\text{soluto}]$. El valor de $\Delta\delta$, aumenta en incrementarse la relación $[\text{CSA}]/[\text{soluto}]$ hasta llegar a la saturación (punto en el que la relación $[\text{CSA}]/[\text{soluto}]$ se mantiene constante), momento en que se llega a la máxima complejación y el sistema llega a un estado de equilibrio. La dilución de la muestra, en las condiciones de concentración en las que se trabaja, no afecta a la enantiodiferenciación. En muestras muy concentradas, este factor si se debería considerar.⁴⁷

Como ya se comentó antes, el uso de disolventes polares provoca la disminución de $\Delta\delta$. Un factor que también provoca cambios en la diferencia de desplazamientos químicos es la temperatura. Al disminuir la temperatura, aumenta $\Delta\delta$, ya que la constante de equilibrio de los complejos es mayor, y por lo tanto, la concentración del complejo se incrementa.

⁴⁷ Villani, F. J.; Constanzo, M. J.; Inners, R. R.; Mutter, M. S.; McClure, D. E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3715.

4. RESOLUCIÓN DE COMPUESTOS QUIRALES POR HPLC.⁴⁸

4.1. Introducción.

En los últimos años el HPLC se ha convertido en una técnica cromatográfica indispensable para la resolución quiral de compuestos ópticamente puros, tanto de modo analítico como semipreparativo.

La separación de enantiómeros por HPLC, puede darse de forma directa o indirecta. Esta última, trata de hacer reaccionar la mezcla de enantiómeros con un reactivo quiral para formar diastereoisómeros fáciles de separar en un convencional HPLC.

En la separación de enantiómeros por cromatografía líquida de forma directa, siempre se referirá a la utilización de fases estacionarias quirales (CSP). Comparado con la separación indirecta, la directa se basa en la formación de diastereoisómeros reversibles. Las fuerzas involucradas pueden ser los puentes de hidrógeno, las interacciones dipolo-dipolo, $\pi\pi$ -stacking, interacciones electrostáticas e interacciones hidrofóbicas. Otro punto está controlado por efectos estéricos (atracción o repulsión).

⁴⁸ Wainer, I. W.; “*Liquid Chromatography in Pharmaceutical Development: An Introduction*”. Ed. Aster Publishing Corporation: Oregon, **1985**.

4.2. PARÁMETROS CROMATOGRÁFICOS.⁴⁹

El proceso de separación de los analitos, cuando son inyectados en la columna hace referencia al tiempo que pasa desde el momento de la inyección hasta que la muestra se eluye. Los parámetros que se definen a continuación dependen de diversos factores, como la temperatura, la polaridad de la fase móvil, el flujo de esta y la fase estacionaria.

En un cromatograma se identifican tres tiempos de retención diferentes, los cuales se muestran en la Figura 4-1.

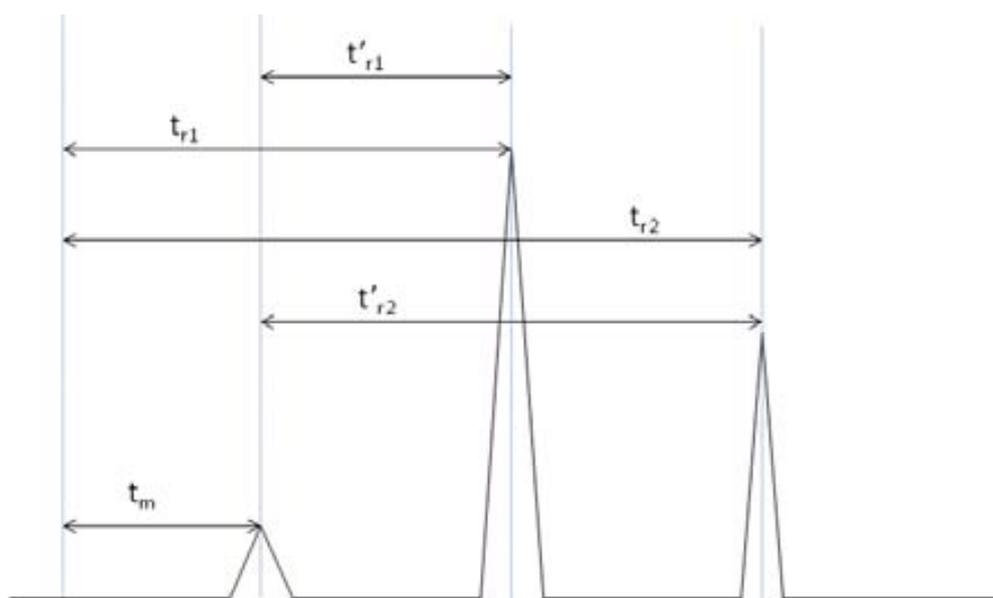


Figura 4-1: diferentes tiempos de retención.

- Tiempo muerto (t_m): es el tiempo que tarda en salir, bajo unas determinadas condiciones, un compuesto que no queda retenido en la columna.
- Tiempo de retención (t_r): es el tiempo que tarda en salir el analito.
- Tiempo de retención ajustado (t'_r): es el tiempo real durante el cual el analito queda retenido en la columna. Se obtiene como resultado de la diferencia entre t_r y t_m ($t'_r = t_r - t_m$).

⁴⁹ Parris, N. A.; "Instrumental liquid chromatography". Ed. Elsevier: Amsterdam-Oxford-New York-Tokyo, 1984.

A partir de estos valores de tiempos de retención experimentales, se obtienen otros parámetros cromatográficos termodinámicos que definen el grado de separación de los analitos en una muestra:

- Factor de capacidad (K): da información sobre el grado de retención de cada analito en la columna, es decir, indica las veces que es más retenido el soluto a la fase estacionaria que a la fase móvil. Se define:

$$K = t_r'/t_m = (t_r - t_m)/t_m \quad \text{Ecuación 4.1}$$

- Factor de separación (α): Su valor indica el grado de separación entre los analitos. La separación será mayor cuanto mayor sea el valor de α . Se define como:

$$\alpha_{1-2} = K_2/K_1 \quad \text{Ecuación 4.2}$$

Otro parámetro a considerar es la resolución, R , ya que hace referencia a la capacidad de un sistema cromatográfico para separar dos sustancias, teniendo en cuenta que está el aspecto termodinámico, que es la separación entre picos y el aspecto cinético que es la anchura de banda.

- Resolución cromatográfica (R): Se define como la relación entre la distancia (generalmente en unidades de tiempo) que hay de separación entre los dos picos, $\Delta t_r'$, y la media aritmética de las anchuras de banda de ambos picos, w_1 y w_2 .

$$R = \Delta t_r' / [(w_1 + w_2)/2] = 2 \Delta t_r' / (w_1 + w_2) \quad \text{Ecuación 4.3}$$

4.3. FASES ESTACIONARIAS QUIRALES (CSP).⁵⁰

Se han desarrollado una gran variedad de CSP. Una de sus posibles clasificaciones es dependiendo de la naturaleza química del selector quiral, que es el responsable de la enantiodiferenciación, y describimos a continuación:

- Columnas tipo Pirkle
- Columnas de Celulosa
- Columnas de Ciclodextrinas
- Columnas de Antibióticos macrocíclicos
- Columnas de Proteínas
- Columnas de intercambio de ligandos
- Columnas de Éter corona

4.3.1. Columnas tipo Pirkle.

Las columnas de este grupo son principalmente el resultado del trabajo de William Pirkle y sus colaboradores.⁵¹

Pirkle aplicó el estudio realizado con los agentes de solvatación quiral, a las columnas quirales, inmovilizando analitos que previamente había estudiado como CSA en fases estacionarias.

Las columnas fueron diseñadas para tener como mínimo tres puntos de interacción con el analito. Se diferencian dos tipos de fases estacionarias: Las π -aceptoras y las π -donadoras.

Las fases estacionarias más utilizadas son las π -aceptoras, dónde la más conocida es la N-(3,5-dinitrobenzoil)-fenilglicina unida a una sílica de n-propilamino. Estas columnas son capaces de separar un amplio rango de compuestos que contienen grupos aromáticos π -donadores.

Las fases π -donadoras requieren analitos que contengan grupos π -aceptores como el dinitrobenzoil. Este grupo puede ser fácilmente añadido a un gran rango de compuestos como alcoholes, aminas, ácidos carboxílicos... etc, usando cloruro de dinitrobenzoil, isocianato o dinitroanilina. Dentro de estas fases, las más comunes son los naftil-amino-acido derivados anclados covalentemente en sílica.

⁵⁰ (a) Ward, T. J. *Anal. Chem.* **2006**, 78, 3947. (b) Ward, T. J.; Hamburg, D. *Anal. Chem.* **2004**, 76, 4635.

⁵¹ Pirkle, W. H., House, D. W. *J. Org. Chem.* **1979**, 12, 1957.

Las ventajas de las fases estacionarias tipo Pirkle⁵² son relativamente fáciles de sintetizar, se pueden encontrar comercialmente a bajo coste y se pueden dar valores de selectividad muy buenos. Los inconvenientes vienen dados porque solamente se pueden utilizar compuestos que tengan grupos aromáticos. Por eso, en algunos casos se precisa de la derivatización para llegar a la separación. Las fases móviles son otra restricción, ya que solamente se pueden utilizar disolventes orgánicos no polares.

Más recientemente se desarrollaron fases estacionarias dentro de este campo, donde se mezclaron fases π -donadoras y π -aceptoras. Estas fases son la WHELK-O,⁵³ ULMO⁵⁴ y la α -BURKE-II.⁵⁵ Esta última fue desarrollada específicamente para separar "beta-blockers". Las fases móviles utilizadas, acostumbran a ser mezclas de diclorometano-etanol-metanol en una proporción 85:10:5. La adición de acetato de amonio 10mM puede modificar la retención.⁵⁶

La fase estacionaria ULMO incluye regiones tanto π -donadoras como π -aceptoras en la misma molécula. Esta forma grietas quirales, las cuales dan una gran selectividad a ciertas moléculas. El criterio requerido para la separación es que el soluto ha de tener un grupo aromático y un grupo capaz de realizar puentes de hidrógeno, que se encuentre cerca del centro quiral. Esta fase tiene gran recubrimiento quiral $1,8 \cdot 10^4$ moles/gramo de sílica, favoreciendo la cromatografía preparativa.

La fase WHELK-O1 (Figura 4-2) es parecida a la fase BLAMO en que presenta grupos π -ácidos y π -básicos en la fase, formando grietas quirales. Para la separación quiral, se necesita que los analitos contengan grupos aromáticos, un hidrógeno y un grupo capaz de generar puentes de hidrógeno cerca del centro quiral. Como la WHELK-O1 está unida en la sílica mediante enlaces covalentes, la fase es compatible con todas las fases móviles comunes, incluyendo las fases acuosas. Son columnas muy duraderas, tienen una excelente eficacia, la habilidad de poder invertir el orden de la elución y una excelente capacidad preparativa.

⁵² Pirkle, W. H.; Finn, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2935.

⁵³ (a) Pirkle, W. H.; Welch, C. J. *Tetrahedron: Asymetry.* **1994**, 5, 777. (b) Zhao, C.; Cann, N. M. *J. Chromatogr., A.* **2006**, 1131, 110. (c) Job, G. E.; Shvets, A.; Pirkle, W. H.; Kuwahara, S.; Kosaka, M.; Kasai, Y.; Taji, H.; Fujita, K.; Watanabe, M.; Harada, N. *J. Chromatogr., A.* **2004**, 1055, 41.

⁵⁴ (a) Uray, G.; Kosjek, B. *Enantiomer.* **2000**, 5, 329. (b) Borman, P.; Boughtelower, B.; Cattanach, K.; Crane, K.; Freebairn, K. Jonas, G.; Mutton, I.; Patel, A.; Sanders, M.; Thompson, D. *Chirality.* **2003**, 15, S1.

⁵⁵ Zhang, D.; Li, F. Hyun, M. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **2005**, 28, 187.

⁵⁶ Pirkle, W. H.; Burke, J. A. *J. Chromatogr. A.* **1991**, 557, 173.

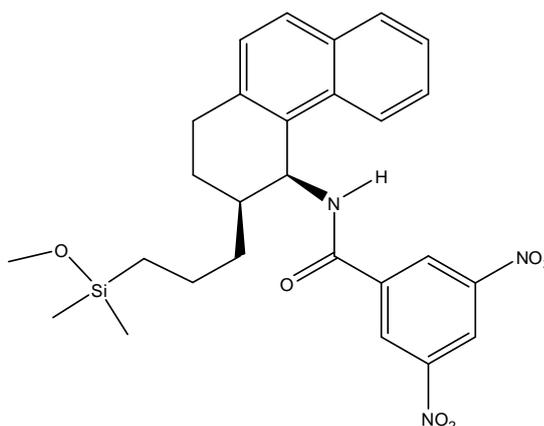


Figura 4-2: Estructura de la Whelk-O-1.

Nuevas fases estacionarias quirales tipo Pirkle aparecen a menudo en el mercado como los carbamatos de quinina,⁵⁷ que han sido utilizados para la separación de moléculas ácidas a través de interacciones iónicas con el grupo básico de la quinina.

Las fases estacionarias estudiadas en esta Tesis, pertenecen a este tipo de columnas, mas concretamente a las columnas π -donadoras.

4.3.2. Columnas de Celulosa.

Las columnas de celulosa involucran una combinación de interacciones atractivas y complejos de inclusión para llegar a la separación.

Las columnas disponibles incluyen triacetato microcristalino-(MCTA), tribenzoato-, trisfenilcarbamato- y tris(3,5-dimetilfenilcarbamato)- celulosa. Un gran rango de compuestos han sido separados por este tipo de columnas. Son usadas fases móviles de baja polaridad como mezclas de etanol-hexano. Los disolventes clorados están prohibidos ya que pueden separar la celulosa de la sílica.

Uno de los principales fabricantes de este tipo de columnas, es la compañía Daicell. Tienen una gran variedad de columnas de esteres de celulosa y carbamatos de celulosa que separan una gran variedad de alcaloides y de compuestos farmacéuticos. Una columna en particular, la OD, ha dado separaciones excepcionales.⁵⁸

Cada unidad de este tipo de fases de celulosa provoca unas estructuras poliméricas helicoidales, las cuales combinadas con interacciones polares e interacciones π - π

⁵⁷ Gyimesi-Forras, K.; Koekoesi, J.; Szasz, G.; Gergely, A.; Lindner, W. *J. Chromatogr.,A*. **2004**, 1047, 59.

⁵⁸ (a) Okamoto, Y.; Hatada, K. *J. Chromatogr.* **1988**, 448, 454. (b) Okamoto, Y.; Hatada, K. *Chem. Lett.* **1988**, 1125.

forman complejos de inclusión. También se han sintetizado columnas hechas con amilosas en vez de celulosa. Estas muestran diferente selectividad, pero son menos robustas.

Las columnas OD y las AD son las más usadas. Estas fases son utilizadas en fase normal con mezclas de hexano-etanol o hexano-isopropanol.

Los tipos de estructuras y aplicaciones de algunas columnas tipo celulosa se muestran en la tabla 4.1.

Tabla 4.1: tipo de estructuras Chiracel.

Nombre	Estrucura	Aplicaciones
OA	-OCH ₃	Compuestos pequeños alimfáticos
OB	-OPh	Compuestos pequeños alimfáticos y aromáticos
OC	-ONHPh	ciclopentanonas
OK	-OC=CPh	Compuestos aromáticos
OD*	-ONH ₃ -5diMePh	alcaloides, tropinas, aminas, <i>beta blockers</i>
OF	-ONHpara-CiPh	beta lactamas, dihidroxipiridinas, alkaloids
OG	-ONHparaMePh	beta lactamas, alcaloides
OJ	-OparaMePh	aril metil esterres, aril metoxi esterres
AD*	-ONH ₃ -5diMePh	alcaloides, tropinas, aminas, <i>beta blockers</i>
AS	-ONH(CH ₃)CPh	alcaloides, tropinas, aminas

*las más utilizadas

4.3.3. Columnas de Ciclodextrinas.⁵⁹

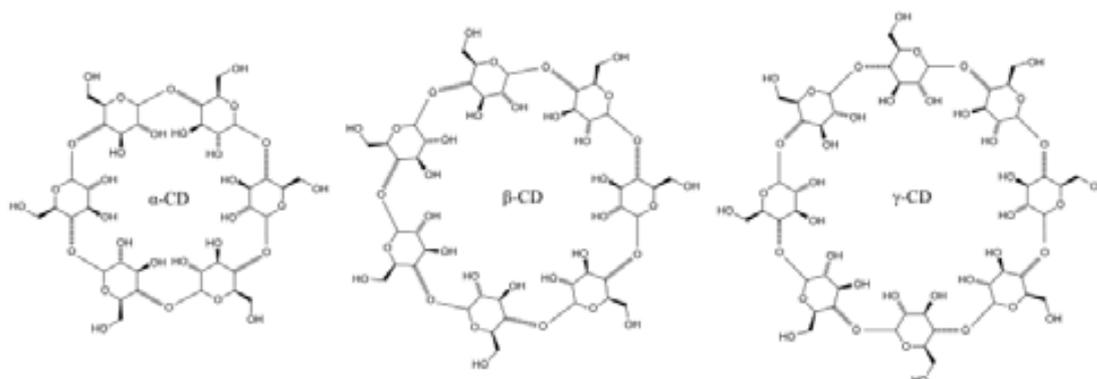
Las ciclodextrinas (CD) son macromoléculas formadas por distinto número de residuos de D-(+)-glucopiranosas unidas mediante enlaces alfa (1-4). Las más utilizadas son las alfa-, beta- y gamma-CD que contienen 6, 7 y 8 moléculas de glucopiranosas respectivamente. A pesar de que son algo hidrosolubles, el interior de la cavidad de las ciclodextrinas es apolar, por eso son capaces de formar complejos de inclusión con diferentes tipos de moléculas apolares, alojándose en su interior.

⁵⁹ (a) Hrobonova, K.; Lehotav, J.; Cizmarik, J.; Rencova, M.; Armstrong, D. W. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **2002**, 25, 1711. (b) Ward, T. J.; Armstrong, D. W. *J. Liq. Chromatography.* **1986**, 9, 407.

La tabla 4.2 muestra los tamaños de las cavidades de estas ciclodextrinas y el tipo de moléculas que se pueden ajustar en su interior.

Tabla 4.2: α -, β - y γ - ciclodextrinas.

CD	Nº de unidades	tamaño A	Moléculas de inclusión	Centros quirales
alfa	6	4.5-6.0	5-6 miembros aromáticos	30
beta	7	6.0-8.0	bifenil o naftalenos	35
gamma	8	8.0-10.0	Piranos sustituidos y esteroides	40



Las fases estacionarias de ciclodextrinas consisten en CD enlazadas a gel de sílica. El enantio-reconocimiento viene dado porque los enantiómeros se incluyen dentro de la cavidad quiral de la ciclodextrina, formando complejos de inclusión diastereoisoméricos. Para conseguir esta inclusión, los analitos deben tener un grupo aromático. La excepción son los esteroides y los alcoholes terpénicos.

La complejación con las CD decae al aumentar el flujo de la fase móvil. Se logran mejores separaciones con flujos bajos. Este tipo de columnas no son buenas para realizar cromatografías preparativas.

Un factor que se ha de controlar en el uso de este tipo de fases es el pH. Para ello se utilizan como fases móviles amortiguadores como nitrato de amonio, citrato o acetato de amonio. Para separar alcoholes y aminas es recomendable utilizar un pH de 4, mientras que para separar ácidos, se recomienda utilizar un pH de 7.

En los últimos años, se han creado fases estacionarias quirales, utilizando ciclodextrinas modificadas.⁶⁰ Estas CD se producen al hacer reaccionar varios grupos con los hidroxilos que se encuentran en la cavidad de la ciclodextrina, aumentando la capacidad de interacción quiral con el soluto. Cuando se utilizan grupos acetilados, estas columnas se comportan de manera parecida a las columnas acetiladas de celulosa. Cuando el grupo adicionado son *S*-hidroxipropilados o *S/R*-naftilcarbamatos tienen una funcionalidad análoga a las columnas naftilo tipo Pirkle. Y por último, cuando el grupo añadido son 3,5-dimetilfenilcarbamatos, las columnas se comportan de manera parecida a la columna chiralcell OD.

Este tipo de fases estacionarias quirales de ciclodextrinas modificadas, tienen ciertas ventajas, ya que son capaces de separar un mayor rango de analitos que el de las ciclodextrinas originales, su precio es bastante competitivo y la cromatografía preparativa tiene mejores resultados.

4.3.4. Columnas de Antibióticos Macrocíclicos.

Recientemente se han inmovilizado en sílica antibióticos macrocíclicos, para formar una nueva clase de columnas quirales. El primero en trabajar en esta área fue Dan Armstrong.⁶¹ Tres antibióticos fueron utilizados, Ristocetin, Vancomycin y Teicoplanin. Hay unos cuantos artículos que los comparan.⁶² Ristocetin ha tenido mayor éxito en electroforesis capilar. Tanto las columnas de Vancomycin como las de Teicoplanin son robustas. La separación de los analitos viene dada básicamente por interacciones π - π , puentes de hidrógeno, complejación de inclusión, interacciones iónicas y enlaces peptídicos.

Las columnas de Teicoplanin se suelen utilizar para separar aminoácidos en modo inverso utilizando como fases móviles mezclas de etanol-agua o metanol-agua. El comportamiento de este tipo de columnas se parece a las columnas del tipo éter corona o del tipo de intercambio de ligando.

⁶⁰ Shpigun, O. A.; Shapovalova, E. N.; Ananieva, I. A.; Pirogov, A. V. *J. Chromatogr., A.* **2002**, 979, 191.

⁶¹ Armstrong, D. W.; Tang, Y.; Chen, S.; Zhou, Y.; Bagwill, C.; Chen, J. *Anal. Chem.* **1994**, 66, 1473.

⁶² (a) Berthod, A.; Xiao, T. L.; Liu, Y.; Jenks, W.; Armstrong, D. W. *J. Chromatogr., A.* **2002**, 955, 53.
(b) Xiao, T. L.; Rozhkov, R. V.; Larock, R. C.; Armstrong, D. W. *Anal. Bioanal. Chem.* **2003**, 377, 639.

Las columnas de Vancomycin se pueden utilizar tanto en fase normal como inversa, aunque esta última no tiene tan buenos resultados como el Teicoplanin. Este tipo de columnas son muy robustas y responden muy bien en las aplicaciones preparativas.

4.3.5. Columnas de Proteínas.

Algunos tipos de proteínas han sido inmovilizadas en sílica para ser utilizadas como fases estacionarias quirales. Las proteínas que más se han utilizado son el α *I-Acid Glycoprotein* (AGP), *Human Serum Albumin* (HSA) y *Bovine Serum Albumin* (BSA).

El enantio-reconocimiento viene dado por una combinación de interacciones hidrofóbicas y polares.

La proteína α *I-Acid Glycoprotein* (AGP)⁶³ es un polipéptido con 181 aminoácidos residuales y 40 ácidos siálicos residuales. Tiene un carácter ácido, es una proteína muy estable y tiene la posibilidad de realizar dos puentes disulfuros, que permite enlazar la proteína covalentemente con la sílica, pudiéndose utilizar la columna en fase reversa. Este tipo de columnas se ha utilizado para la separación de un gran número de compuestos quirales. Para que se produzca la separación en las columnas AGP, los analitos han de tener las siguientes propiedades:

- Un anillo cerca del centro quiral.
- Un grupo capaz de realizar puentes de hidrógeno cerca del centro quiral.
- La distancia entre el anillo y el grupo capaz de realizar puentes de hidrógeno no debe ser mayor de tres átomos.

Human Serum Albumin (HSA) es un poli péptido con un peso molecular de 69000. Con este tipo de columna se ha realizado el estudio de separación de mezclas racémicas de *tryptophan*, *oxazepam* y *warfarin*.⁶⁴

Bovine Serum Albumin (BSA)⁶⁵ es una proteína globular hidrofóbica con un peso molecular de 66000. La proteína está formada por una cadena de aminoácidos con 17

⁶³ Goetmar, G.; Albereda, N. R.; Fornstedt, T. *Anal. Chem.* **2002**, 74, 2950.

⁶⁴ Millot, M. C.; Taleb, N. L.; Sebille, B. *J. Chromatogr., B.* **2002**, 768, 157.

puentes disulfuro que forman 9 dobles bucles. Han sido separados un gran número de compuestos con esta fase estacionaria.⁶⁶

Todas estas fases de proteínas tienen la capacidad de separar en minutos. Es recomendado para la resolución quiral de 3-5 nM en una columna analítica. El máximo flujo permitido en una columna AGP de 4mm de diámetro es de 0.9 ml/min. Muchas de estas fases de proteínas están limitadas a 0.5 ml/min.

Este tipo de columnas quirales de proteínas, tienen la capacidad de separar un rango mayor de analitos, pero no siempre ofrecen las separaciones más eficientes.

4.3.6. Columnas de intercambio de ligandos.

La cromatografía de intercambio de ligando quiral (CLEC), desarrollada por Davankov,⁶⁷ separa enantiómeros a partir de la formación de complejos metálicos diastereoisoméricos. Este método principalmente se usa para la separación de aminoácidos.

El metal más utilizado para este tipo de columnas es el cobre. El cobre se incluye en las fases estacionarias, y se procura incluir iones cobre en la fase móvil para evitar la pérdida de este metal. Se forman complejos aminoácido-cobre que son diastereoisoméricos entre sí. Los factores estéricos son los que determinan la estabilidad del complejo. El proceso de complejación es relativamente lento, por eso se recurre a realizar la separación a temperaturas altas como a 50°C.

El uso de CLEC es limitado a α -aminoácidos y compuestos similares. Los β -aminoácidos son muy difíciles de separar a partir de esta técnica.

La capacidad preparativa para este tipo de columnas es bastante razonable, aunque la presencia de cobre en la fase móvil dificulta un poco el proceso. El cobre incluido utilizando un ácido iminodiacético basado en la resina de las columnas.

⁶⁵ Fitos, I.; Visy, J.; Simonyi, M. *J. Biochem. Biophys. Methods.* **2002**, 54, 71.

⁶⁶ Allenmark, S.; Bomgren, B.; Boren, H. J. *Chromatogr.* **1984**, 316, 617.

⁶⁷ Davankov, V. A. "*Resolution of racemates by ligand exchange Chromatography Advances in chromatography*". Marcel Dekker: New York, **1980**.

4.3.7. Columnas de éteres corona.⁶⁸

Los éteres corona han sido inmovilizados en fases estacionarias de HPLC a través de complejos con aminas primarias. La amina debe estar protonada para la formación del complejo, por ello se ha de utilizar fases móviles ácidas como el ácido perclórico. El éter corona más utilizado es “18-crown-6” (ver Figura 4-3) el cual ha sido comercializado por Daicel como columna “Crownpack”. Las columnas tienen una gran eficacia en la separación quiral y se pueden encontrar tanto la forma dextrógira (+) como levógira(-) permitiendo la elución inversa de los eluyentes. Los éteres corona también se pueden utilizar como aditivos en electroforesis capilar y en RMN, pero son extremadamente tóxicos, siendo cancerígenos, por eso se ha de ir con cuidado cuando se utilizan.

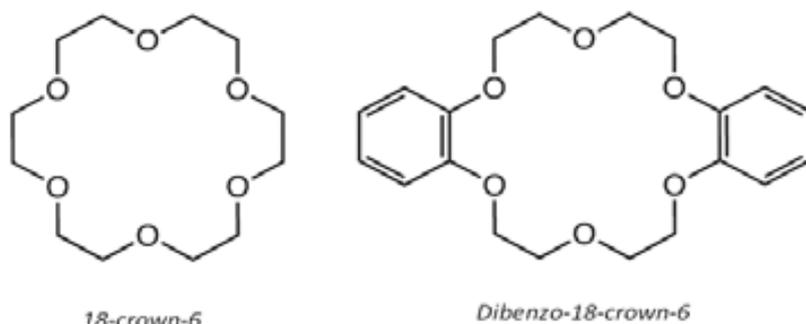


Figura 4-3: Éteres corona 18-crown-6 y Dibenzo-18-crown-6.

⁶⁸Yongzhu, J.; Keiji, H.; Takashi, N.; Ryota, N.; Tetsuro, U.; Yoshito, T. *J. Chromatogr., A.* **2006**, 1129, 201.

5. DETERMINACIÓN DE LA BARRERA DE ROTACIÓN POR RMND.

5.1. Introducción.

En 1953 Gutowsky⁶⁹ propuso la posibilidad de que la RMN se utilizase para medir procesos cinéticos de intercambio, y lo aplicó por primera vez, en el estudio de la rotación restringida de la N,N-dimetilformamida.

Mediante esta metodología, se analizan procesos cinéticos de intercambio a partir de la información extraída de los espectros de RMN registrados a diferentes temperaturas.

Los núcleos equivalentes por rotación, aparecen en forma de señales diferenciadas en el espectro de RMN siempre y cuando el tiempo de registro del espectro no supere al asociado en la diferencia de frecuencias, $\Delta\nu$ (Hz), entre los dos núcleos (Ecuación 5-1). En caso contrario, las señales de los núcleos a estudiar, no aparecerán colapsadas.

$$t = \frac{\sqrt{2}}{2\pi \Delta\nu}$$

Ecuación 5-1

Uno de los métodos más utilizados en Resonancia Magnética Nuclear Dinámica (RMND), es el análisis de perfil de línea (*Complete Line Shape Analysis, CLSA*).⁷⁰

⁶⁹ Gutowsky, H. S.; Mc Call, D. W.; Slichter, C. P. *J. Chem. Phys.* **1953**, 21, 279.

⁷⁰ Nagawa, Y.; Honda, K.; Nakanishi, H. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, 34, 78.

5.2. Método de análisis del perfil de línea (CLSA)

El método CLSA es una técnica apropiada para la medida de barreras de rotación comprendidas entre 8 y 20 Kcal/mol. Para procesos más energéticos, un método eficaz es el estudio de la transferencia de nOe.⁷¹

Este método trata en realizar un registro de una serie de espectros a diferentes temperaturas.⁷² Se supone un proceso dinámico en el que los dos núcleos se intercambian entre ellos a una determinada constante de velocidad.

Inicialmente se observa un proceso de intercambio lento en escala de tiempo de la RMN, permitiendo así observar las resonancias de los núcleos suficientemente separadas y no solapadas en el espectro. Al ir aumentando la temperatura las señales se van uniendo hasta colapsar en un pico ancho. Esta temperatura se conoce como temperatura de coalescencia T_c. En la T_c, la anchura de banda en la mitad de la señal es igual a la diferencia entre las señales totalmente separadas. Una vez pasada la T_c se llega a una situación de intercambio rápido, en el que el espectro muestra un único señal estrecho correspondiente a ambos núcleos.

La constante de velocidad, k, del proceso de intercambio, referente a la temperatura de coalescencia, se puede expresar de una manera aproximada según la Ecuación 5-2, donde $\delta\nu$ es la diferencia de desplazamiento químico, en Hz, entre las dos señales en la situación de intercambio lento más alejado del colapso.

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

Ecuación 5-2

Esta expresión únicamente será válida si el proceso dinámico sigue una cinética de primer orden, si ambas conformaciones están igualmente pobladas y si los núcleos que se intercambian no están acoplados.⁷³ Para situaciones más complejas, procesos en los que los dos conformeros no son igualmente poblados o cuando los núcleos que se

⁷¹ (a) Jaime, C.; Virgili, A.; Claramunt, R.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6521. (b) Riggi, I.; Virgili, A.; Moragas, M.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 27.

⁷² Sandström, J. *“Dinamic NMR spectroscopy”*. Academic Press: London- New York, **1982**.

⁷³ Fibrolin, H. P. *“Basic one- and two-dimensional NMR spectroscopy”*. VHC Publishers Inc.: New York, **1991**.

intercambian presentan acoplamientos, se utilizan programas de simulación que por comparación con los espectros experimentales, permiten la obtención de las constantes de velocidad en cada temperatura.

La energía libre de activación ΔG^\ddagger está relacionada con la constante de velocidad del proceso de intercambio a través de la ecuación de Eyring (Ecuación 5-3).⁷⁴

$$k = \frac{K \cdot k_B \cdot T \cdot \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{R \cdot T}\right)}{h} \quad \text{Ecuación 5-3}$$

K= coeficiente de transmisión que se aproxima a la unidad.

k_B = Constante de Boltzmann.

h= Constante de Plank.

T= Temperatura de trabajo.

Substituyendo los valores de las constantes y alineando la ecuación anterior se obtiene:

$$\Delta G^\ddagger = 4.575 \cdot 10^{-3} \cdot T \left(\log \frac{T}{k} + 10.32 \right) \left(\text{Kcal mol}^{-1} \right) \quad \text{Ecuación 5-4}$$

Es importante elegir bien el disolvente, ya que ha de permitir la máxima no-equivalencia entre las señales que se quieren estudiar de cada uno de los conformeros. El punto de ebullición y congelación determinaran el rango de temperatura al cual se pueden realizar los experimentos.

Los CSA estudiados en esta Tesis son del tipo arilalquilcarbinoles, en los cuales el estudio de la determinación de la barrera rotacional del enlace carbono-carbono sp^2-sp^3 es un experimento habitual, ya que este parámetro da mucha información sobre la rigidez de la molécula.

⁷⁴ Eyring, H. *Chem. Rev.* **1935**, 17,65.

6. CARACTERÍSTICAS DEL COMPLEJO CSA-SOLUTO.⁷⁵

6.1. Introducción.

La formación de los complejos de asociación CSA-soluto es la causa de que se de el enantioconocimiento, por eso es tan importante conocer las interacciones claves, la estequiometría del complejo y las constantes de asociación.

La RMN es una técnica muy potente para el estudio estructural de las moléculas, permitiendo calcular la geometría del complejo a través de experimentos nOe, encontrar la estequiometría del complejo y también permite el cálculo de las constantes de asociación.

6.2. Determinación de la estequiometría de un complejo. Método de Job.

El método de Job o método de la variación continua se ideó para determinar experimentalmente la relación estequiométrica en la que se combinan los reactivos de una reacción.⁷⁶

La reacción de formación del complejo puede escribirse como:



dónde S es el soluto y L el CSA. Para utilizar el método de Job deben prepararse una serie de soluciones en las que la concentración total del CSA más el Solutos se mantenga constantes, mientras que varía la relación de uno respecto del otro. Dicho de otro modo, se varía la fracción molar del CSA.

$$C_t = [S]_t + [L]_t = \text{constante} \quad \text{Ecuación 6-2}$$

⁷⁵ Holzgrabe, I.; Wawer, I.; Diehl, B. "NMR Spectroscopy in Drug Development and Analysis". Wiley-VCH: Weinheim (Germany), 1999.

⁷⁶ Job, P. *Ann chim (Paris)*. 1928, 9, 113.

$$r_S = \frac{[S]_t}{C_t} \quad r_L = \frac{[L]_t}{C_t}$$

Ecuación 6-3

En RMN el parámetro diferencial es el desplazamiento químico (δ_{obs}). δ_{obs} será el resultado de la suma de dos términos, uno perteneciente a la forma libre y otro a la forma complejada, donde δ_c y δ_f representan los valores de desplazamiento químico en las formas complejadas y libres respectivamente; $[S]_t$ y $[L]_t$ son las concentraciones totales del soluto (S) y del agente solvatante (L), mientras que $[S]_f$ y $[L]_f$ son las concentraciones de S y L libres; $[SmLn]$ es la concentración del complejo.

$$\delta_{\text{obs}} [S]_t = \delta_c [SmLn] + \delta_f [S]_f \quad \text{Ecuación 6-4}$$

$$\delta_{\text{obs}} [L]_t = \delta_c [SmLn] + \delta_f [L]_f \quad \text{Ecuación 6-5}$$

Al representar $\Delta\delta_{\text{obs}}[S]_t$ respecto r_S o $\Delta\delta_{\text{obs}}[L]_t$ respecto r_L , siendo $\Delta\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{obs}} - \delta_f$, se obtiene una curva parabólica como la de la figura 6-1, donde el vértice del cual corresponde al punto $r_{\text{max}} = m/(m+n)$, y se obtiene directamente el valor de la del coeficiente de estequiometría.

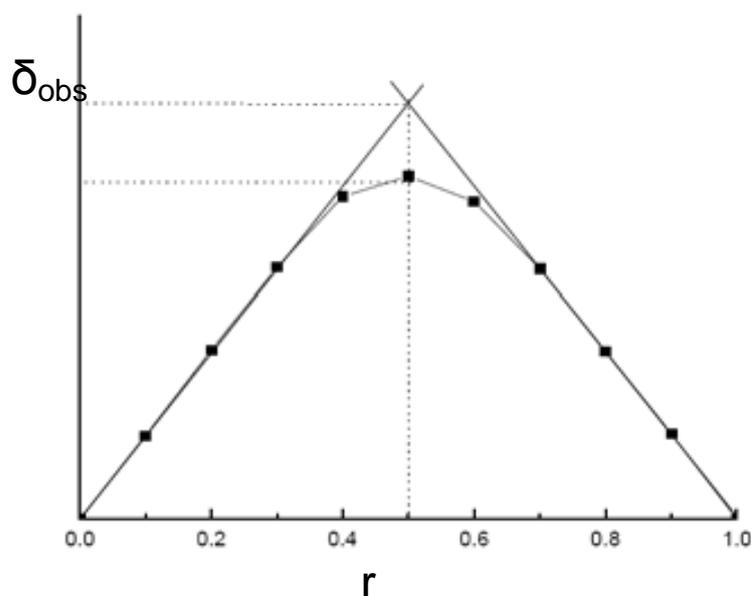


Figura 6-1: Curva para un sistema hipotético de estequiometría 1:1.

6.3. Determinación de la constante de asociación. Método equimolar.

En 1949 Benesi y Hildebrand derivaron la ecuación existente para la determinación de la constante de asociación por espectroscopía para complejos de yodo con hidrocarburos, para utilizarlo en complejos de ciclodextrinas-ligandos.⁷⁷ Hasta el momento se han utilizado muchas técnicas que derivan de la ecuación de Benesi-Hildebrand, como fue la modificación de Scott,⁷⁸ pero todas estas técnicas únicamente son válidas para sistemas donde la estequiometría del complejo sea 1:1.

Hoy en día una metodología muy utilizada para la determinación de la constante de asociación por RMN son los experimentos de difusión o DOSY.⁷⁹

La metodología elegida para esta tesis para el cálculo de la constante de asociación de los complejos CSA-soluto es el método *Equimolar*,⁸⁰ desarrollada por Bouquant y Chucho en 1972.⁸¹ Esta metodología permite calcular la constante de asociación para complejos con diferente estequiometría de 1:1.

Si se considera únicamente la posibilidad de formación del complejo 1:1 y que $S_0=L_0$, entonces:



$$K = \frac{[SL]}{[L][S]} = \frac{[SL]}{(S_0 - [SL])(S_0 - [SL])}$$

Ecuación 6-6

Si se considera que la diferencia de desplazamiento químico observado, expresado en la ecuación 6-7, cogiendo esta ecuación y la ecuación 6-6, se puede obtener la constante termodinámica K, en función del desplazamiento químico (ecuación 6-8).

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

Ecuación 6-7

⁷⁷ Benesi, H. A.; Hildebrand, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2703.

⁷⁸ Scott, R. L. *Recueil.* **1956**, 75, 787.

⁷⁹ Johnson Jr, C. S. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy.* **1999**, 34, 203.

⁸⁰ Fielding, L. *Tetrahedron.* **2000**, 56, 6151.

⁸¹ Bouquant, J.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2337.

δ_c : Desplazamiento químico del complejo

δ_f : Desplazamiento químico del soluto libre.

Utilizando las ecuaciones 6-6 y 6-7, se puede obtener la constante termodinámica, K, en función del desplazamiento químico:

$$K = \frac{S_0 \frac{\Delta\delta}{\delta_c}}{\left[S_0 - S_0 \frac{\Delta\delta}{\delta_c} \right]^2}$$

Ecuación 6-8

La derivada de esta ecuación según Bouquant y Chuche, en función de $\Delta\delta$, la simplifica dando lugar a una nueva expresión matemática:

$$\Delta\delta = \delta_c - \left(\frac{\delta_c}{K} \right)^{1/2} \left(\frac{\Delta\delta}{S_0} \right)^{1/2}$$

Ecuación 6-9

Con la representación de $\Delta\delta$ frente a $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ se obtiene una recta de ordenada en el origen δ_c y una pendiente de valor $(\delta_c/K)^{1/2}$. Con estos datos es posible determinar la constante termodinámica K.

Con el valor de la constante termodinámica K, se puede determinar la energía libre de formación ΔG^0 , asociada al proceso con la ecuación:

$$\Delta G^0 = -RT \ln K$$

Ecuación 6-10

6.4. Geometría del complejo. Efecto nuclear Overhauser (NOE).

La intensidad de la integración de alguna señal en el espectro de protón, puede verse afectada debido al tiempo de relajación T_1 del protón en cuestión. Un protón X puede influir en el tiempo de relajación T_1 de otro segundo protón Y, por interacciones intramoleculares dipolo-dipolo, y esta contribución es particularmente importante si los dos protones se encuentran próximos en el espacio. Esto se puede observar saturando el núcleo X, ya que provoca un aumento del 50% en la intensidad de la integral del núcleo Y. Este efecto es conocido como *Nuclear Overhauser Effect* (NOE).⁸²

Anet y Bourn en 1965, fueron unos de los primeros en utilizar el potencial del fenómeno del efecto NOE, para determinar la estereoquímica. Fue capaz de caracterizar los dos metilos del ácido β,β -dimetilacrílico (Figura 6-1).⁸³

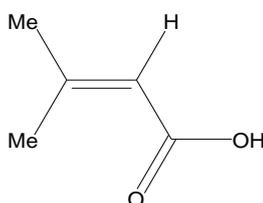


Figura 6-1: ácido β,β -dimetilacrílico.

El interés en el estudio del NOE, recae en la gran información estructural, conformacional y configuracional que se puede llegar a extraer de las moléculas en solución.⁸⁴

El NOE intermolecular es una herramienta muy útil para la caracterización de complejos, dónde las interacciones asociativas que intervienen son de carácter débil. En estos casos dónde el efecto NOE es más dificultoso de obtener, se utilizan experimentos monodimensionales como el NOEDIFF y sus variantes bidimensionales NOESY o ROESY.⁸⁵

⁸² Casey, A. F. "PMR Spectroscopy in Medicinal and Biological Chemistry". Academic Press Inc: London, **1971**.

⁸³ Anet, F. A.; Bourn, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5250.

⁸⁴ Neuhaus, D.; Williamson, M. P. "The nuclear Overhauser effect in structural and conformational analysis". VCH Publishers, Inc: New York, **1989**.

⁸⁵ Jaime, C.; Redondo, J.; Sánchez, F.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5227.

7. ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA).⁸⁶

7.1. Introducción

La termogravimetría (TG) está basada en la medida de la variación de la masa de una muestra en función del tiempo a temperatura constante (método isoterma) o en función de la temperatura (método dinámico). Esta variación puede ser una pérdida o una ganancia de masa debidas a reacciones químicas, procesos de descomposición, evolución de disolventes, transiciones de Curie u oxidaciones. Por ello esta técnica es utilizada para caracterizar la descomposición y la estabilidad térmica de materiales bajo determinadas condiciones y para examinar las cinéticas de los procesos físico-químicos que ocurren en la muestra.

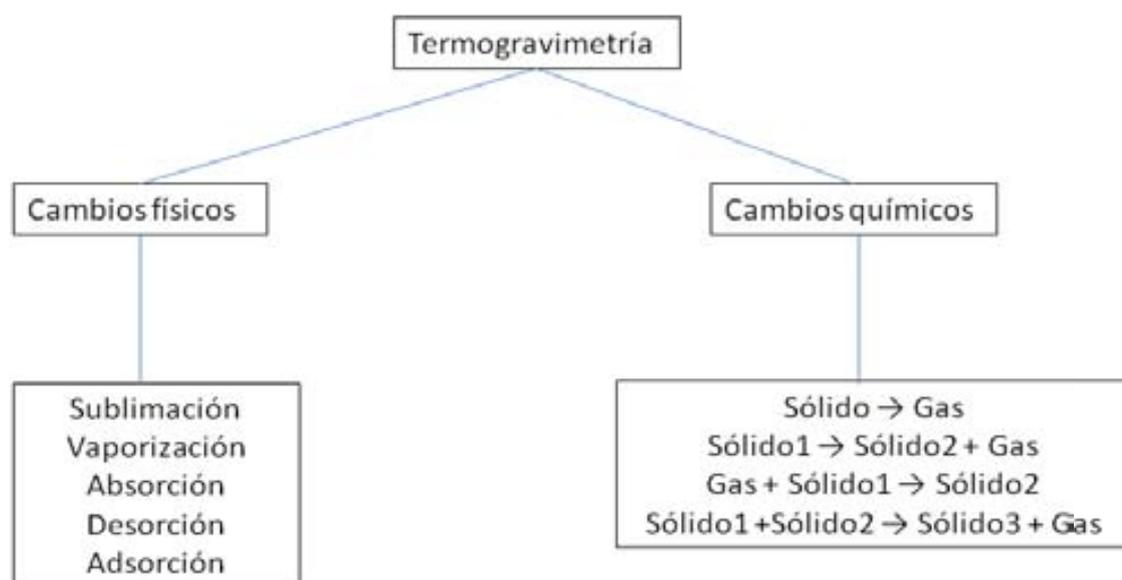


Figura 7-1: Cambios de masa detectables en termogravimetría.

En esta tesis, esta técnica se utiliza para caracterizar fases estacionarias ya que al calentar la fase estacionaria la parte orgánica de esta se descompone en $\text{CO}_2(\text{g})$ y $\text{H}_2\text{O}(\text{g})$.

⁸⁶ Hatakeyama, T.; Quinn, F. X. "Thermal and Analysis". John Wiley & Sons: New York, 1994.

7.2. Características de la termobalanza (TGA).

La termobalanza permite cuantificar el cambio de masa que experimenta una muestra en función de la temperatura o tiempo. Está compuesto por un analizador termogravimétrico, un controlador del sistema y un registro gráfico.

El analizador se compone de una microbalanza electrónica y un horno.

La microbalanza suele ser de *modo nulo*. Este sistema permite asegurar que la muestra permanezca siempre en la misma zona del horno independientemente de los cambios de masa. La potencia eléctrica necesaria para mantener el sistema en el balance nulo es directamente proporcional al cambio de masa de la muestra. La sensibilidad de pesada depende de la tara máxima. Si se utiliza una balanza de tara máxima 1g, la sensibilidad de pesada sería de 1µg.

El horno ha de permitir trabajar en un rango muy amplio de temperaturas (ha de ser capaz de alcanzar 100 o 200°C por encima de la temperatura de trabajo deseada), ha de tener velocidad de calentamientos muy diversos (entre 0.1°C/min y 200°C/min) y necesita que el calentamiento sea homogéneo.

Un parámetro muy a tener en cuenta en los TGA es la preparación de muestra y la atmósfera de medida. Dependiendo de si el compuesto a calentar es un polvo, un cristal o una masa, el comportamiento térmico puede variar. Siempre es mejor trabajar con cantidades pequeñas, ya que así es más fácil mantener una temperatura homogénea y es más seguro para el equipo ya que evitas explosiones o deflagraciones fortuitas. Las atmósferas pueden ser con gas inerte, oxidante, reductor o corrosivo.

Los TGA también permiten trabajar a diferentes presiones (desde vacío $< 10^{-4}$ Pa hasta 3000KPa).

7.3. Interpretación de las curvas.

Dentro de la termogravimetría existen diferentes tipos de gráficas, tal y como se muestra en la figura 7-2.

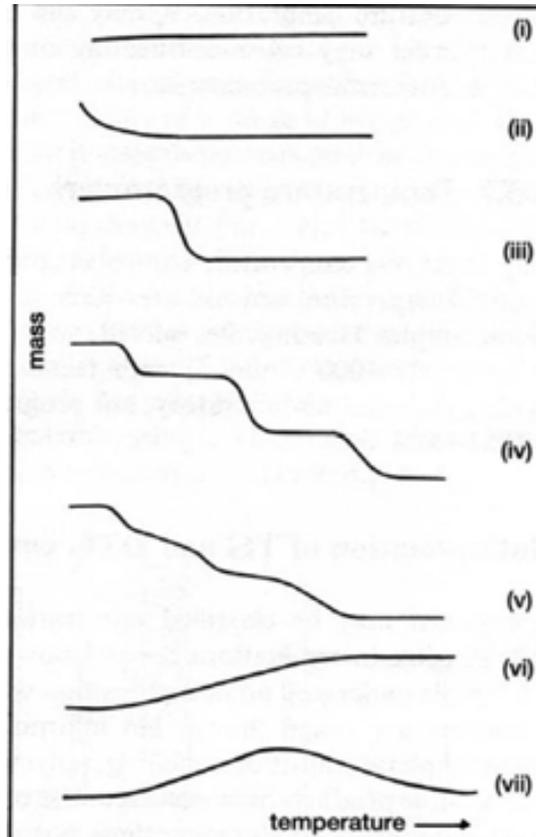


Figura 7-2: Principales tipos de curvas termogravimétricas.

- (i) La muestra no sufre descomposición con pérdida de productos volátiles en el rango de temperatura mostrado. Pudiera ocurrir reacciones tipo transición de fase, fundido o polimerización.
- (ii) Una rápida pérdida de masa inicial es característica de procesos de desecación o secado.
- (iii) Esta curva representa la descomposición de la muestra en un proceso simple. La curva se puede utilizar para definir los límites de estabilidad del reactante, determinar la estequiometría e investigar la cinética de las reacciones.
- (iv) Se indica una descomposición multietapa con intermedios relativamente estables. Se puede definir los límites de estabilidad del reactante e intermedios, y de forma más compleja la estequiometría de la reacción.

- (v) También indica una descomposición multietapa, pero los productos intermedios no son estables, y poca información se obtiene de la estequiometría de la reacción.
- (vi) Se observa una ganancia de masa como consecuencia de la reacción de la muestra con la atmósfera que le rodea.
- (vii) El producto de una reacción de oxidación se descompone a temperaturas mas elevadas: $2\text{Ag} + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{Ag}_2\text{O} \rightarrow 2\text{Ag} + \frac{1}{2} \text{O}_2$.

En esta tesis, el TGA se utiliza para la caracterización de las fases estacionarias quirales sintetizadas. Al calentar estas sílicas, la parte orgánica de estas se descompone, pudiéndose calcular la masa orgánica que se ha adherido a ellas, por lo tanto el tipo de curva termogravimétrica con la que se trabaja es del tipo (iii).

8. SÍNTESIS DE CSA POLIFUNCIONALIZADOS.

En nuestro grupo de investigación, después de años de estudio en CSAs y de realizar cambios estructurales en los CSAs existentes, se comprobó que los CSAs que mayor resultado y enantidiferenciación producían eran los CSAs difuncionalizados como el ABTE, **11**,¹⁰ el ABTE-18, **13**,¹¹ o el muconato de ABTE, **15**,¹² (Figura 8-1) por ese motivo se propuso trifuncionalizar dichos CSAs.

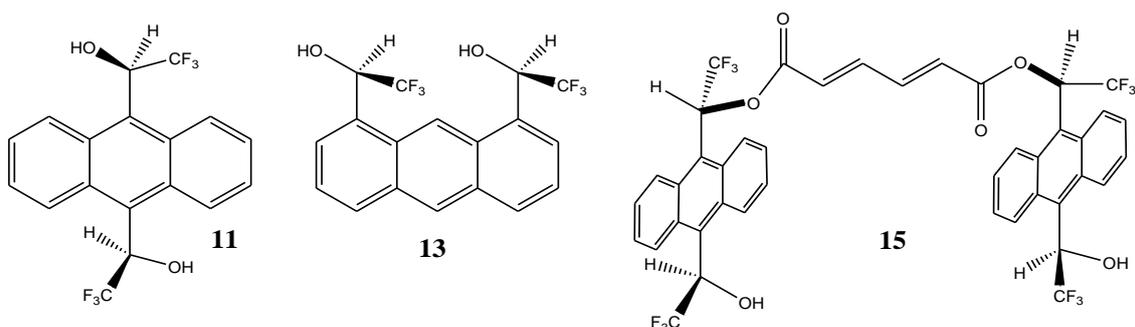


Figura 8-1: ABTE, **11**, ABTE-18, **13**, muconato de ABTE, **15**.

8.1. Intento de síntesis de α,α',α'' -trimetil-1,8,10-antracenetrimetanol, **39**.

8.1.1. Introducción.

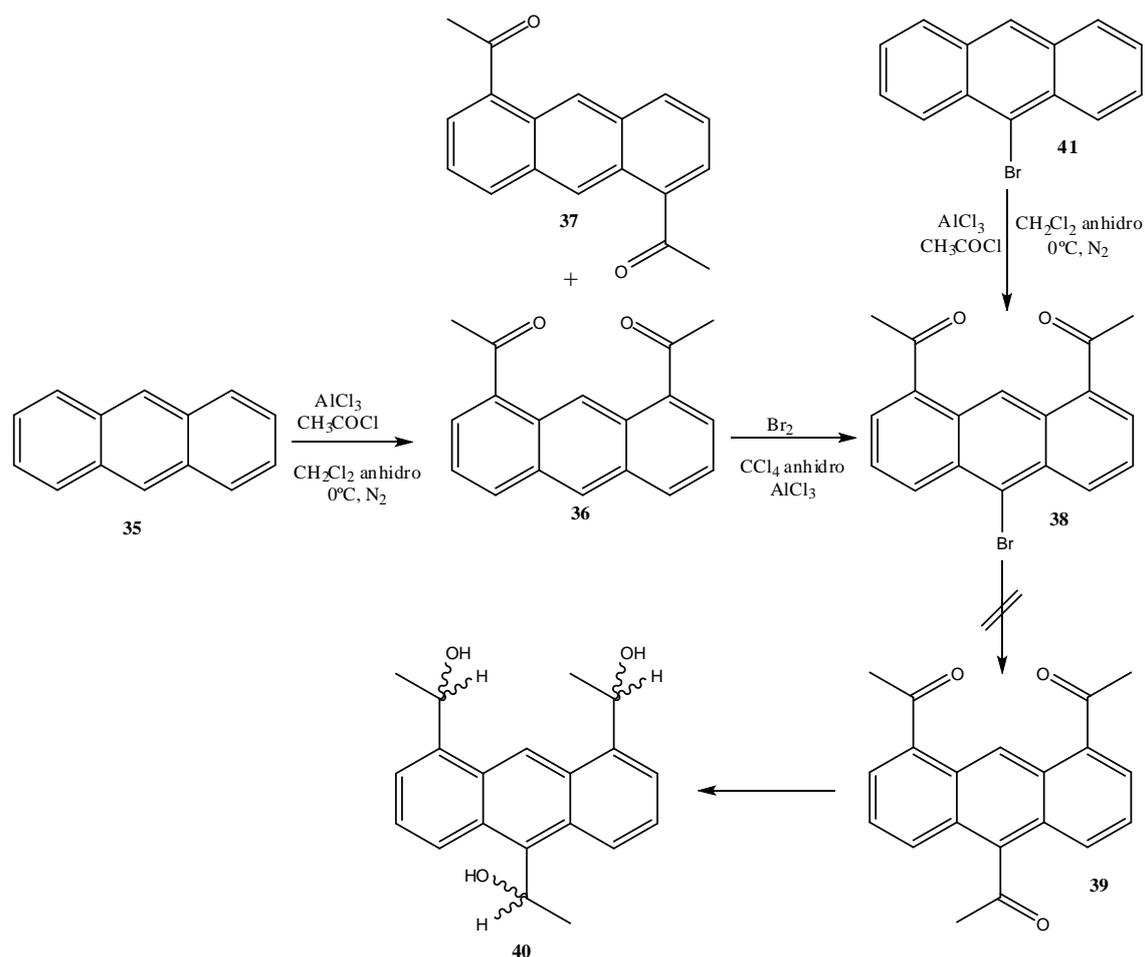
Nuestro objetivo inicial fue sintetizar el compuesto α,α',α'' -tris(trifluorometil)-1,8,10-antracenetrimetanol, **14**, pero antes de sintetizar este compuesto se propuso sintetizar el CSA α,α',α'' -trimetil-1,8,10-antracenetrimetanol, **40**, a partir del compuesto 1,8,10-triacetilantraceno, **39**, realizando una reducción asimétrica de las cetonas, para comprobar la evolución de la trifuncionalización.

Las rutas sintéticas propuestas fueron las mostradas en el Esquema 8-1.

¹⁰(a) Estivill, C. Ivanov, P.; Pomares, M.; Sánchez-Arís, M.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, 15, 1431. (b) Sánchez-Arís, M.; Estivill, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, 14, 3129. (c) Pomares, M.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Pinella, J.F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 753.

¹¹ M. Pérez; A. Virgili. *Tetrahedron:Asymmetry*. **2005**, 16, 3084.

¹² Palomino-Schätzlein, M.; Virgili, A.; Gil, S.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8114.



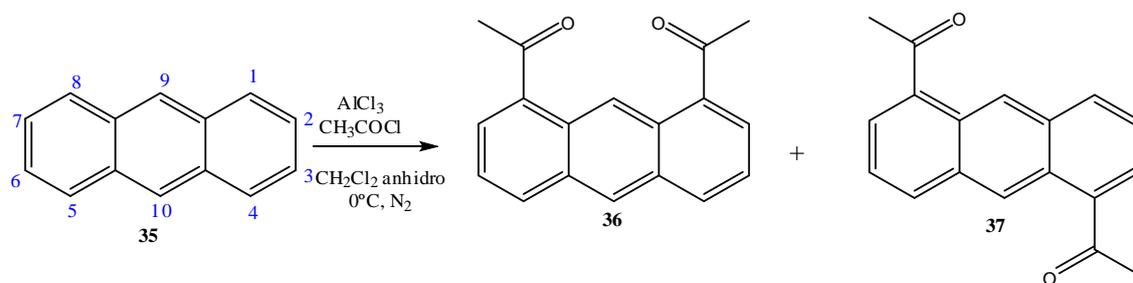
Esquema 8-1: Ruta sintética propuesta para sintetizar α,α',α'' -trimetil-1,8,10-antracenetrimetanol, **40**.

8.1.2. Reacción de Friedel-Crafts del antraceno con CH_3COCl .

Esta reacción ya fue estudiada por la Doctora Marta Pomares en su Tesis Doctoral,⁸⁷ donde observó que la acilación de Friedel-Crafts del antraceno en presencia de CH_3COCl y AlCl_3 en cloruro de metileno como disolvente, proporcionaba los acilados en las posiciones 1,5- y 1,8- en vez de las posiciones 9,10- que serían las posiciones esperadas, ya que estas posiciones son las más enriquecidas electrónicamente (Esquema 8-2). Existen estudios mecanísticos sobre la reacción de Friedel-Crafts del antraceno.⁸⁸

⁸⁷ Pomares, M. *Tesis Doctoral*, UAB, **2002**.

⁸⁸ (a) Sarobe, M.; Jenneskens, L. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8247. (b) Adams, C. J.; Earle, M. J.; Roberts, G.; Seddon, K. R. *Chem. Commun.* **1998**, 2097.



Esquema 8-2: Síntesis de 1,8- y 1,5-diacetilantraceno.

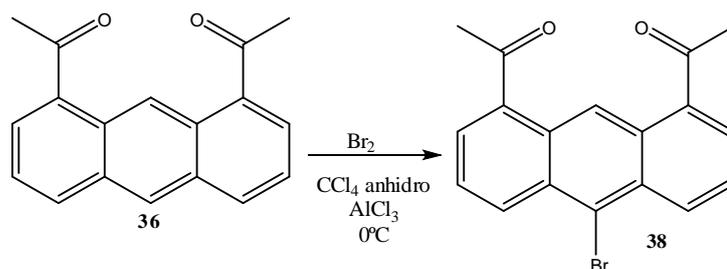
Se siguió la metodología explicada en el artículo de M. Sarobe⁸⁹ y se obtuvo un rendimiento global del 74%, en una proporción 2:1 de los isómeros 1,5-, **37**, y 1,8-diacetilantraceno, **36**, respectivamente. Para la separación de ambos isómeros se realizó a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano y CH₂Cl₂, en una proporción (7:3).

8.1.3. Obtención del 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, **38**.

Se propusieron dos rutas diferentes para la síntesis de este compuesto nuevo **38**. En la primera ruta se parte del compuesto diacetilado **36** y se le realiza una bromación en la posición 10 del antraceno, a través de una sustitución electrófila aromática. La segunda ruta se parte del reactivo comercial 9-bromoantraceno, **41**, y se le realiza una diacetilación de Friedel-Crafts. En los siguientes apartados se comentan las dos rutas probadas.

8.1.3.1. A partir del 1,8-diacetilantraceno, **36**.

Se realiza una sustitución electrófila aromática, utilizando Br₂ como reactivo en CCl₄ (Esquema 8-3). El mejor rendimiento obtenido fue del 43%.



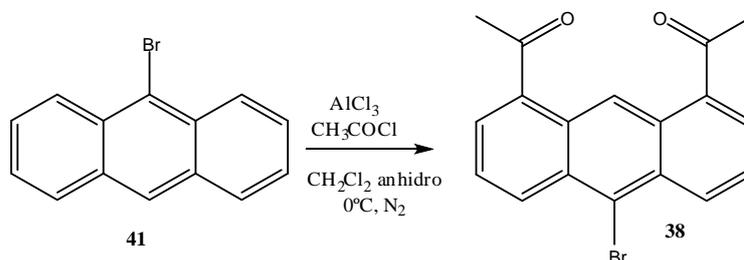
Esquema 8-3: Bromación del 1,8-diacetilantraceno.

⁸⁹ Sarobe, M.; Jenneskens, L. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8247.

La reacción requiere condiciones de temperatura baja, necesita de la ayuda de un ácido de Lewis, que en nuestro caso es el AlCl_3 , para favorecer la sustitución electrófila aromática del Br_2 .

8.1.3.2. A partir del 9-bromoantraceno.

La bromación de 1,8-diacetilnantraceno es una reacción limpia, pero el rendimiento de la reacción es bajo. Por eso, se propuso sintetizar el compuesto 10-bromo-1,8-diacetilnantraceno, **38**, a través de la doble acilación de Friedel-Crafts del 9-bromoantraceno, **41**, (Esquema 8-4). Esta ruta sintética parece más ventajosa que la anterior ya que con un solo paso se obtiene el producto deseado **38**, y porque por impedimento estérico, el isómero favorecido en la acilación sería el 1,8- en vez del 1,5-.



Esquema 8-4: Acilación de Friedel-Crafts del 9-bromoantraceno.

Esta ruta resultó ser peor que la anterior, ya que se formaban unos alquitranes difíciles de eliminar y el mejor rendimiento obtenido fue de un 3%, mientras que la ruta anterior pasando por la acilación del antraceno y una posterior bromación se obtuvo un rendimiento global del 10%, siendo claramente mejor ruta sintética para la obtención del 10-bromo-1,8-diacetilnantraceno, **38**.

8.1.4. Estudio espectral del 10-bromo-1,8-diacetilnantraceno, 38.

La numeración utilizada para realizar el estudio espectral para el compuesto **38**, es la mostrada en la figura 8-2.

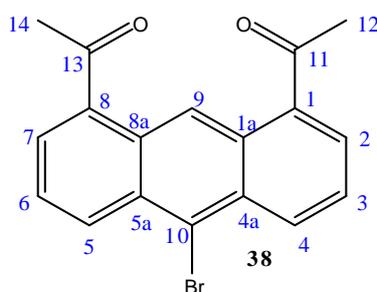
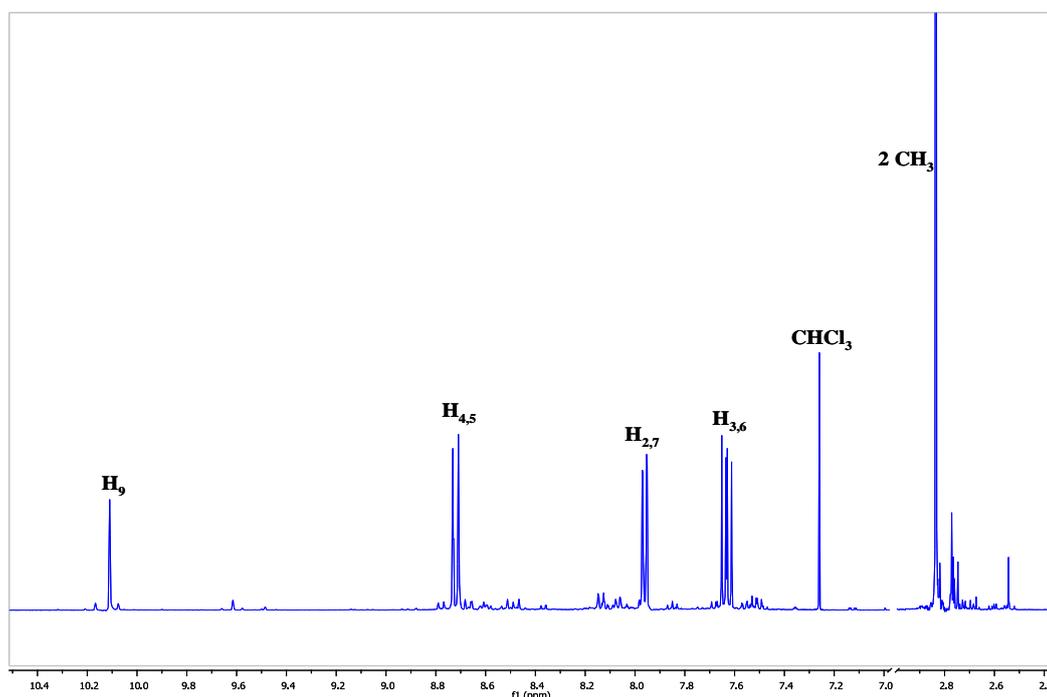


Figura 8-2: Numeración del compuesto 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, **38**.

8.1.4.1. Asignación del espectro de ^1H -RMN de **38**.

El compuesto 10-bromo-1,8-diacetilantraceno tiene un eje de simetría C_2 . Este eje provoca la simplificación del espectro ya que hay núcleos isocronos.

Los espectros fueron registrados a 298°K, utilizando CDCl_3 como disolvente. La asignación de los protones (Espectro 8-1) se resolvió con la ayuda de la resonancia bidimensional, correlación homonuclear de protón, COSY (Espectro 8-2).

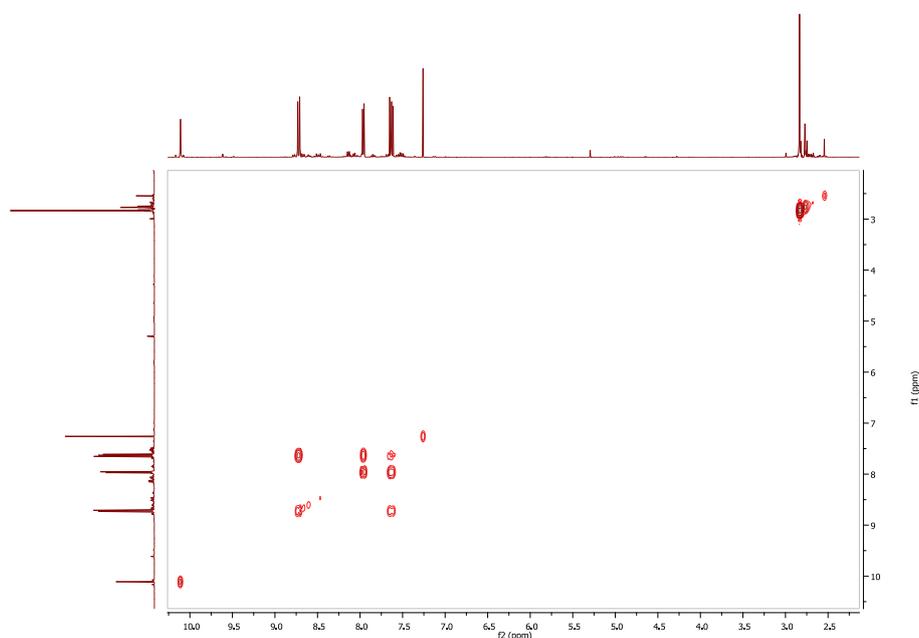


Espectro 8-1: Espectro de ^1H -RMN de **38** en CDCl_3 a 298K, registrado con 256 escanes de adquisición y con un espectrómetro de 400 MHz de frecuencia.

A frecuencias bajas se observa una única señal a $\delta = 2.84$ ppm que integra 6 protones correspondientes a los dos grupos CH_3 , el resto de señales corresponden a los protones aromáticos, que se encuentran ubicados a frecuencias altas. El protón 9 es fácil de asignar ya que aparece como singlete con integración 1 y con un desplazamiento

químico muy alto $\delta = 10.11$ ppm debido a la influencia de los grupos carbonilos que tiene a su alrededor. Debido a la gran resolución del espectro, llegamos a ver acoplamientos de larga distancia (4J). A $\delta = 7.63$ ppm se observa la señal de los protones 3 y 6, asignado a través del COSY (Espectro 8-2). Para diferenciar, las dos señales restantes, pertenecientes a las señales de los protones $H_{2,7}$ y $H_{4,5}$, se realiza a través de sus constantes de acoplamiento, ya que por tablas,⁹⁰ se conoce que $^3J_{3-2,6-7} < ^3J_{3-4,6-5}$. A través del espectro bidimensional heteronuclear HMBC (correlación protón-carbono a 2 o 3 enlaces) se comprueba que esta asignación de los protones es la correcta.

Se realiza un espectro bidimensional COSY (Espectro 8-2) para comprobar la correlación espín-espín, de los protones.



Espectro 8-2: Espectro COSY de **38** en $CDCl_3$ a 298K, registrado con 8 escanes y utilizando un espectrómetro de 400MHz de frecuencia.

La tabla 8-1 recoge los desplazamientos químicos de los protones de la molécula **38** con sus respectivas constantes de acoplamiento (3J , 4J o 5J).

⁹⁰ Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R. “*Determinación estructural de compuestos orgánicos*”. Ed. Springer: Barcelona, 2001.

Tabla 8-1: Asignación del espectro de ^1H -RMN para **38**.

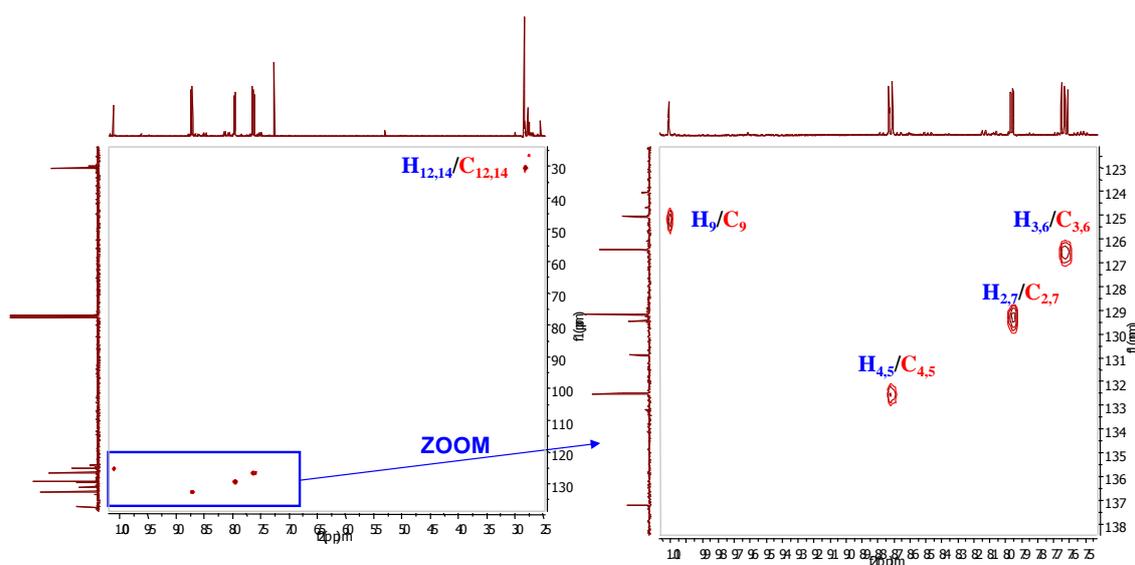
Protón	$\text{CH}_3(12,14)$	$\text{H}_{3,6}$	$\text{H}_{2,7}$	$\text{H}_{4,5}$	H_9
δ (ppm)	2.84	7.63	7.96	8.72	10.11
multiplicidad	s	dd	dd	ddd	s
$^3\text{J}, ^4\text{J}$ o ^5J (Hz)	-	$^3\text{J}_{3-2;6-7} = 6.9$ $^3\text{J}_{3-4;6-5} = 8.9$	$^3\text{J}_{2-3;7-6} = 6.9$ $^4\text{J}_{2-4;7-5} = 0.9$	$^3\text{J}_{4-3;5-6} = 8.9$ $^4\text{J}_{4-2;5-7} = 0.9$ $^5\text{J}_{4-9;5-9} = 1.0$	-

s = singlete, d = doblete, dd= doble doblete

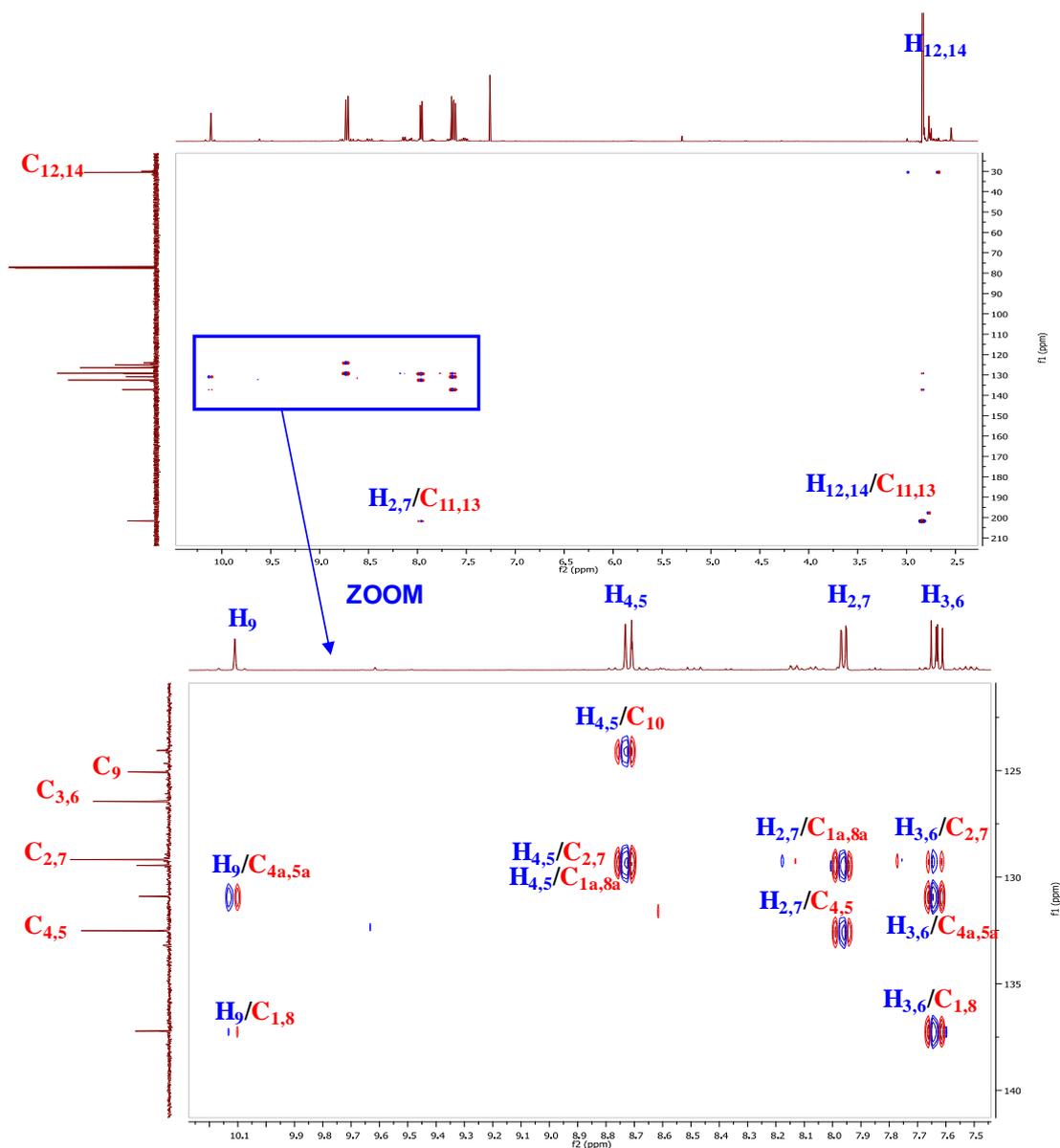
8.1.4.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de **38**.

La asignación completa del espectro de carbono de 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, **38**, (Espectro 8-5) se ha podido realizar a través de experimentos bidimensionales heteronucleares tales como HSQC y HMBC, donde se produce una correlación protón-carbono directa y a larga distancia respectivamente.

A partir del HSQC (Espectro 8-3) se asignan los carbonos protonados $\text{C}_{12,14}$, C_9 , $\text{C}_{4,5}$, $\text{C}_{3,6}$ y $\text{C}_{2,7}$.

Espectro 8-3: Espectro HSQC de **38** en CDCl_3 a 298K y 64 escanes de adquisición.

Con la ayuda del espectro bidimensional HMBC (Espectro 8-4), se asignan los carbonos cuaternarios $C_{1a, 8a}$, $C_{4a, 5a}$, $C_{1, 8}$, $C_{11,13}$ y C_{10} .

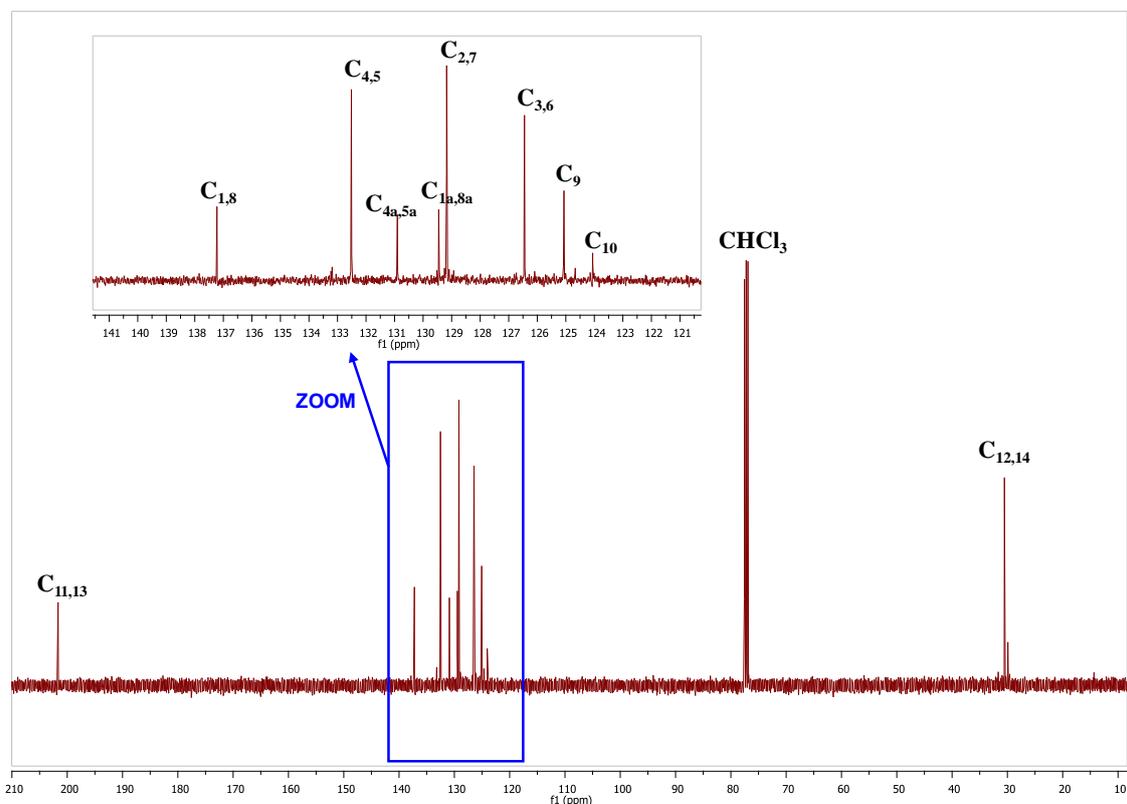


Espectro 8-4: Espectro HMBC de **38** en $CDCl_3$ a 298K y 80 escanes de adquisición.

El carbono C_{10} se ha podido asignar, a través del HMBC a partir del protón $H_{4,5}$. Este carbono tiene un bromo que provoca que el tiempo longitudinal del carbono sea mayor y consecuentemente la señal del espectro de carbono muy pequeña.

El carbono $C_{11,13}$, absorbe a frecuencias elevadas, en la zona característica de los carbonilos. Este carbono se ha detectado a través de los protones H_9 y $H_{3,6}$, con la correlación protón carbono a larga distancia HMBC.

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C -RMN (Espectro 8-5) del 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, **38**, asignando todos los carbonos encontrados con los espectros bidimensionales HSQC y HMBC.



Espectro 8-5: Espectro de ^{13}C -RMN de **38** en CDCl_3 a 298K y 64k escanes.

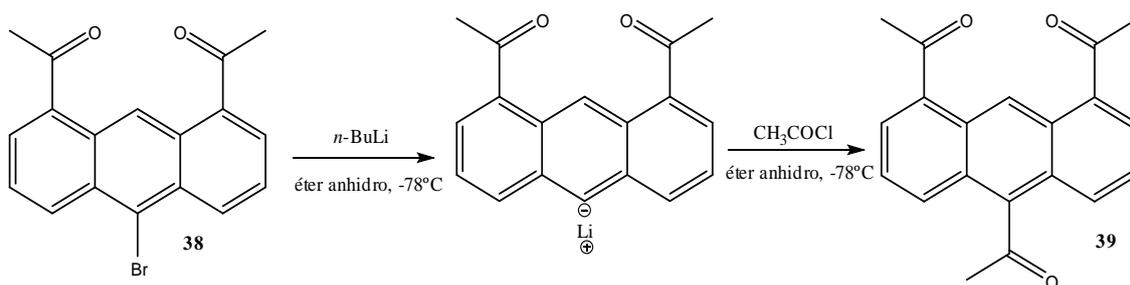
Tabla 8-2: Asignación del espectro de ^{13}C -RMN para 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, **38**.

Carbono	$C_{12,14}$	C_{10}	C_9	$C_{3,6}$	$C_{2,7}$	$C_{1a,8a}$	$C_{4a,5a}$	$C_{4,5}$	$C_{1,8}$	CO
δ (ppm)	30.5	124.1	125.1	126.4	129.2	129.4	130.9	132.5	137.2	201.6

8.1.5. Intento de síntesis del 1,8,10-triacetilantraceno, **39**.

Sin muchas esperanzas, la reacción utilizada al inicio para sintetizar el 1,8,10-triacetilantraceno, **39**, a partir de 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, **38**, es la misma utilizada para introducir grupos trifluoroacetilos sobre bromoderivados (Esquema 8-5).^{91,10} esta metodología conlleva la utilización de una base fuerte, y condiciones de baja temperatura (-78°C), utilizando cloruro de acetilo como electrófilo.

Aunque el compuesto **38** presenta protones α ligeramente ácidos, se creyó oportuno ensayar la reacción poniendo 1 equivalente de base fuerte a baja temperatura (control cinético) para que el primer proceso fuese la extracción del átomo de bromo y generación del anión sobre la posición 10 del antraceno.



Esquema 8-5: Intento de síntesis de 1,8,10-triacetilantraceno, **39**.

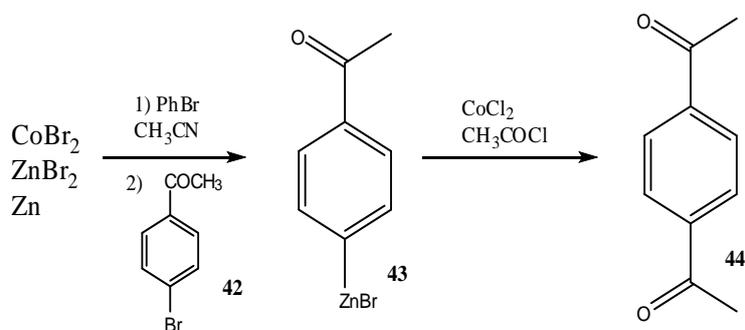
Por desgracia el compuesto **39** no se consiguió sintetizar. Se obtuvieron compuestos oligoméricos y poliméricos producidos seguramente por una desprotonación metálica.

La bibliografía nos mostró otras maneras para acetilar bromoderivados que no afectasen al grupo acetilo, como en el artículo de Fillon,⁹² (Esquema 8-6).

⁹¹ Casarini, D.; Lunazzi, L.; Pasquali, F.; Gasparrini, F.; Villani, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6521.

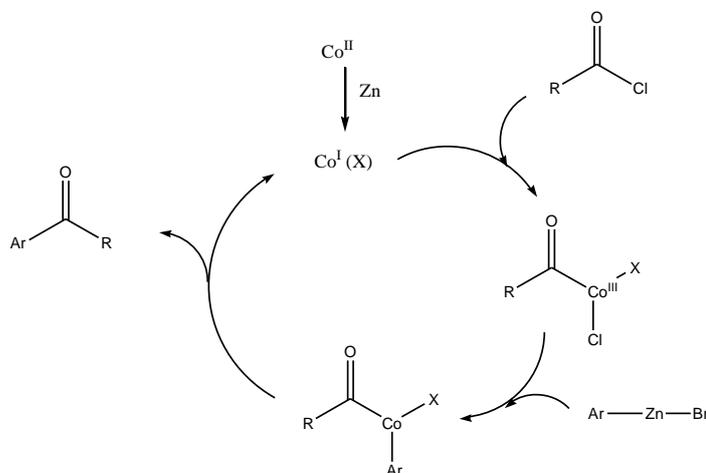
¹⁰ (a) Estivill, C.; Ivanov, P.; Pomares, M.; Sánchez-Arís, M.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 1431. (b) Sánchez-Arís, M.; Estivill, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 3129. (c) Pomares, M.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Pinella, J.F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 753.

⁹² Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 8199.



Esquema 8-6: Intento de síntesis de 1,4-diacetilbenceno, **44**.

Esta reacción se basa en la preparación de intermedios de arilozincatos. El mecanismo de la reacción puede ser explicado a través de una secuencia catalítica mostrada en el Esquema 8-7. Se intentó reproducir sin mucho éxito la reacción de Fillon.



Esquema 8-7: Mecanismo de reacción para obtener el compuesto **44**.

Llegado este punto de nuestro trabajo experimental, se creyó conveniente abandonar el intento de síntesis del compuesto **39**, debido a que nos interesaba más sintetizar el compuesto α,α',α'' -tris(trifluorometil)-1,8,10-antracenetrimetanol, **14**, porque se esperaba que su capacidad solvatante fuese superior a la del compuesto **40**. El precursor del compuesto **14** es el 1,8,10-tris(trifluoroacetil)antraceno, **45**, y este no contiene protones ácidos que provoquen la formación de compuestos oligoméricos y poliméricos debido a la desprotonación de dicho protón.

8.2. Intento de síntesis de α,α',α'' -tris(trifluorometil)-1,8,10-antracenetrimetanol, **14**.

8.2.1. Introducción.

Dada la buena enantiodiferenciación creada por los Agentes de Solvatación Quiral ABTE, **11**, y ABTE-18, **13**, se propuso sintetizar ATTE (α,α',α'' -tris(trifluorometil)-1,8,10-antracenetrimetanol), **14**, (Figura 8-3).

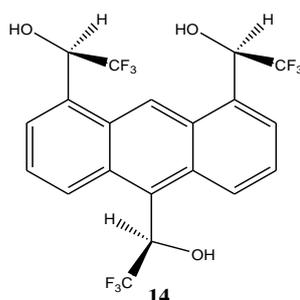
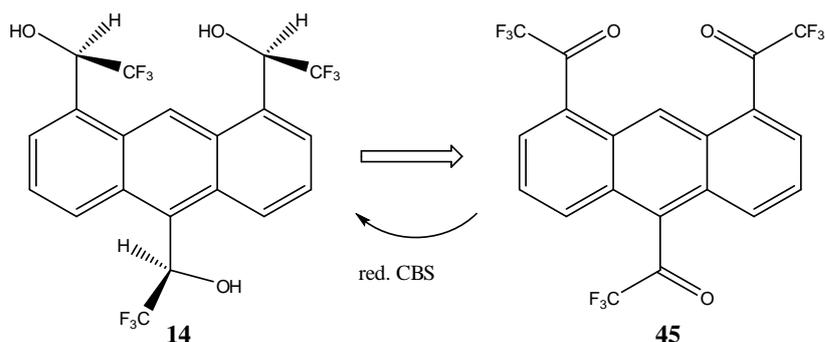


Figura 8-3: ATTE (α,α',α'' -tris(trifluorometil)-1,8,10-antracenetrimetanol), **14**.

La finalidad de sintetizar el compuesto **14**, era comprobar si la trifuncionalización del CSA provocaría un aumento de la capacidad enantiodiferenciadora, debido a que posee en las posiciones 1, 8 y 10 del antraceno, 3 grupos quirales con grupos capaces de realizar puentes de hidrógeno como es el hidroxilo. Esta característica podría influir a crear una mayor estabilidad de los complejos CSA-soluto que se formasen, o podría crearse una mayor diferencia geométrica entre los complejos diastereoisoméricos o bien se podrían dar los dos factores, provocando una mayor enantiodiferenciación.

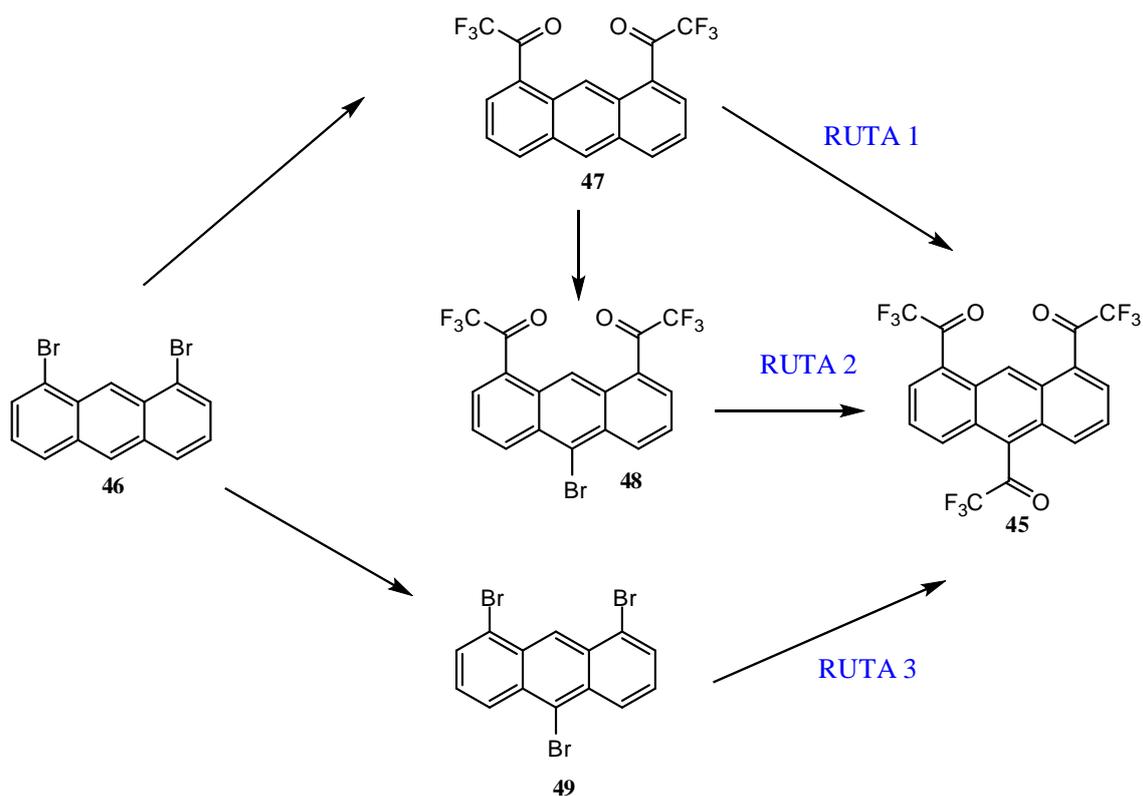
La síntesis enantioselectiva del trialcohol **14**, se propone a partir de la síntesis del 1,8,10-tris(trifluoroacetil)antraceno, **45**, y una posterior reducción asimétrica con CBS,⁹³ que ya se aplicó en el grupo para la síntesis del ABTE, **11**, y ABTE-18, **13**.



Esquema 8-8: Propuesta de síntesis del ATTE, **14**.

⁹³ Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551.

En el esquema 8-9 se muestran las diferentes rutas sintéticas ensayadas para la obtención de la tricetona **45**.



Esquema 8-9: Rutas sintéticas probadas para la síntesis de **45**.

A continuación se describen las rutas sintéticas mostradas en el esquema 8-9 y se comentan los resultados obtenidos de cada ruta.

8.2.2. Síntesis de 1,8-dibromoantraceno, **46**.

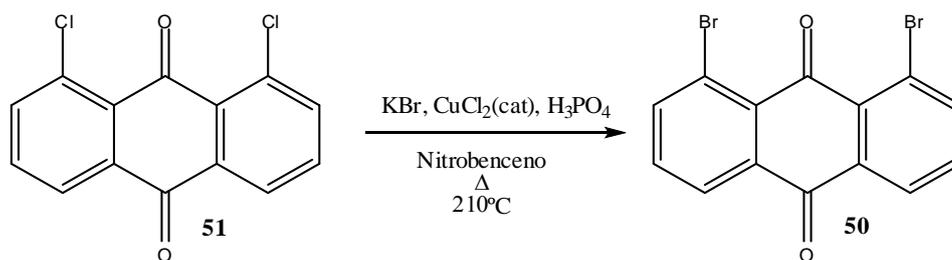
La síntesis del 1,8-dibromoantraceno, **46**, fue puesta a punto por la Dra. Miriam Pérez durante el transcurso de su tesis doctoral.⁹⁴ Obtener gran cantidad del compuesto **46** es muy costoso, debido a que es un proceso largo y costoso.

El rendimiento global de la síntesis fue del 15%. Es necesario remarcar que este rendimiento está calculado sin tener en cuenta los reactivos que no han reaccionado y que posteriormente se han recuperado para su reutilización.

⁹⁴ Pérez, M. *Tesis Doctoral*, UAB, 2004.

La obtención de 1,8-dibromoantraquinona, **50**, se realiza a partir de una sustitución nucleófila aromática de 1,8-dicloroantraquinona, **51**, que es comercial (ver el Esquema 8-10). Durante este proceso se intercambian átomos de cloro por átomos de bromo. Para ello se precisan condiciones drásticas, en el que hay un exceso de iones bromuro, un medio ácido, la presencia de iones Cu(II) como catalizador y una temperatura alta. Si no se cumplen algunos de estos requisitos, la reacción no evoluciona.

Los iones bromuro se añaden a través de KBr, en una relación molar 5:1 respecto al reactivo 1,8-dicloroantraquinona, **51**, y el medio ácido se crea añadiendo ácido fosfórico.



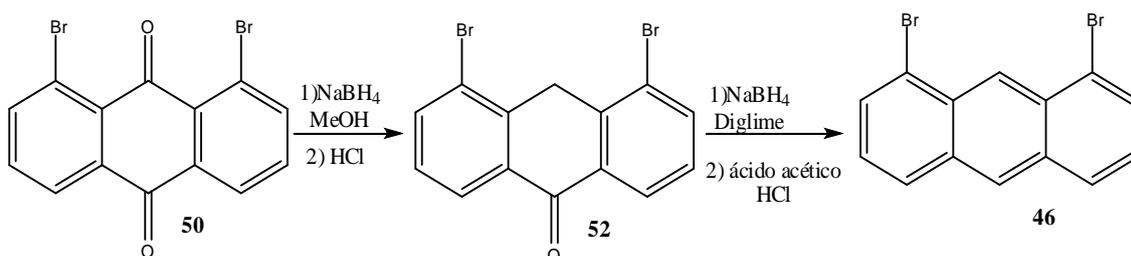
Esquema 8-10: Síntesis de 1,8-dibromoantraquinona, **50**.

El rendimiento de la reacción fue de un 53%, pero este rendimiento mejora si se realiza a pequeña escala.

El tiempo de reacción es un factor importante, ya que se requiere de mucho tiempo para que reaccione. A escala de gramos es necesario de al menos 2 semanas para observar por cromatografía de gases que la reacción deja de evolucionar y obteniéndose una mezcla de 1,8-dibromoantraquinona, **50**, 1-bromo-8-cloroantraquinona y 1,8-dicloroantraquinona, **51**, en las proporciones molares 47:43:10 respectivamente. Es por eso que es necesario tratar la reacción y volverla de nuevo a las condiciones de reacción. Pero si se realiza a escala de miligramos, la reacción finaliza a las 24 horas obteniéndose una mezcla de los productos mono y di sustituidos en una proporción 1:6 respectivamente.

La manera de purificar el compuesto **50**, es diferente si se realiza a pequeña o a gran escala, ya que en escala de miligramos se purifica haciéndolo precipitar en metanol, filtrándolo, redisolviéndolo en cloruro de metileno y filtrándolo de nuevo para eliminar las impurezas que pudieran quedar. En cambio, si se purifica en escala de gramos, se realiza por recristalización en nitrobenzene.

Para la obtención de 1,8-dibromoantraceno, **46**, a partir de 1,8-dibromoantraquinona, **50**, se utiliza la metodología utilizada por Lovell (ver Esquema 8-11).⁹⁵



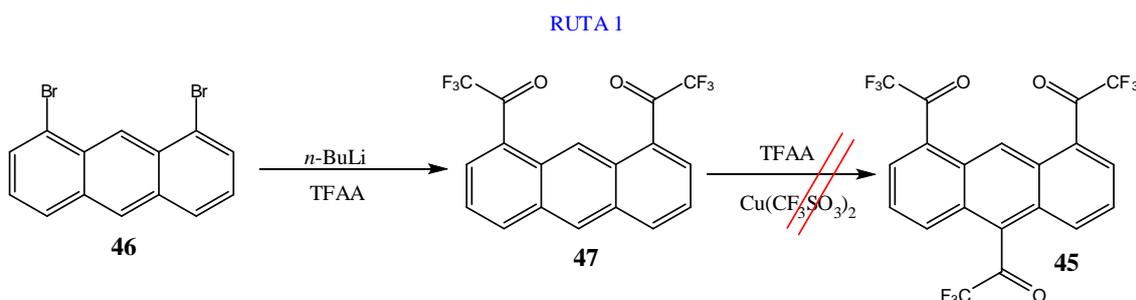
Esquema 8-11: Síntesis de 1,8-dibromoantraceno, **46**.

La metodología utilizada por Lovell, reduce con NaBH_4 en metanol el compuesto **50**, obteniéndose después de una protonación con HCl , el intermedio de síntesis **52**. Seguidamente se vuelve a reducir con NaBH_4 en diglyme y volviéndolo a protonar con ácido acético y ácido clorhídrico se obtiene el producto deseado **46**, con un rendimiento global del 60%.

8.2.3. Intento de síntesis de 1,8,10-tris(trifluoroacetil)antraceno, **45**.

A continuación se explican las diferentes rutas sintéticas ensayadas que se mostraron en el esquema 8-9.

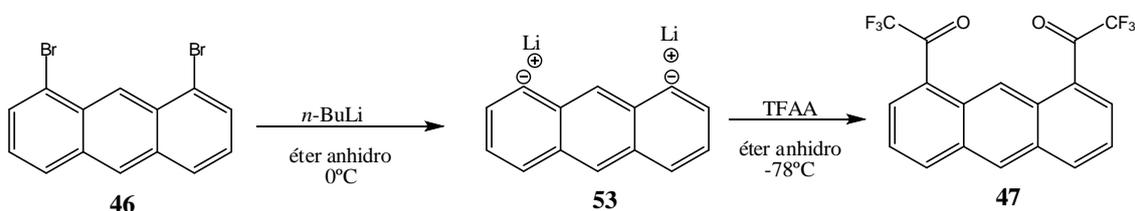
8.2.3.1. Vía 1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, **47** (RUTA 1).



Esquema 8-12: Ruta 1 para la síntesis de **45**.

⁹⁵ Lovell, J. M.; Joule, J. A. *Synthetic Comm.* **1997**, 27, 1209.

Esta ruta sintética pasa por el producto intermedio 1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, **47**, el cual se realiza a partir de su derivado bromado **46**, (Esquema 8-13).⁸⁸ El rendimiento de la reacción es del 45%. En este caso, no se recupera el reactivo no reaccionado, ya que se forma el dilitiado **53** cuantitativamente y al tratar la muestra, esta se protona parcialmente produciendo antraceno, como producto secundario.

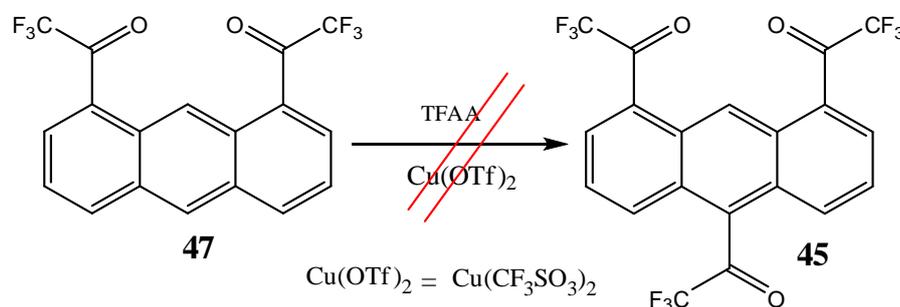


Esquema 8-13: Síntesis de la dicetona **47**.

El primer paso de la reacción es el más delicado, debido a que al añadir *n*-BuLi, se genera el dianión **53**, creando posiciones altamente nucleófilas. Ello requiere trabajar en condiciones extremadamente anhidras.

El producto **47**, se purifica en una columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano y diclorometano en una proporción (8:2).

El intento de preparar la tricetona **45** se lleva a cabo trifluoroacetilando la dicetona **47**, utilizando como catalizador el $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ tal y como se ilustra en el esquema 8-14, según el método utilizado por Matthew S. Corbett.⁹⁶



Esquema 8-14: Intento de síntesis de **45** (ruta 1).

Según el artículo de Matthew S. Corbett, el uso de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ es ventajoso frente a la trifluoroacetilación utilizando TFAA, DMAP y AlCl_3 .⁹⁷

⁸⁸ Casarini, D.; Lunazzi, L.; Pasquali, F.; Gasparrini, F.; Villani, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6521.

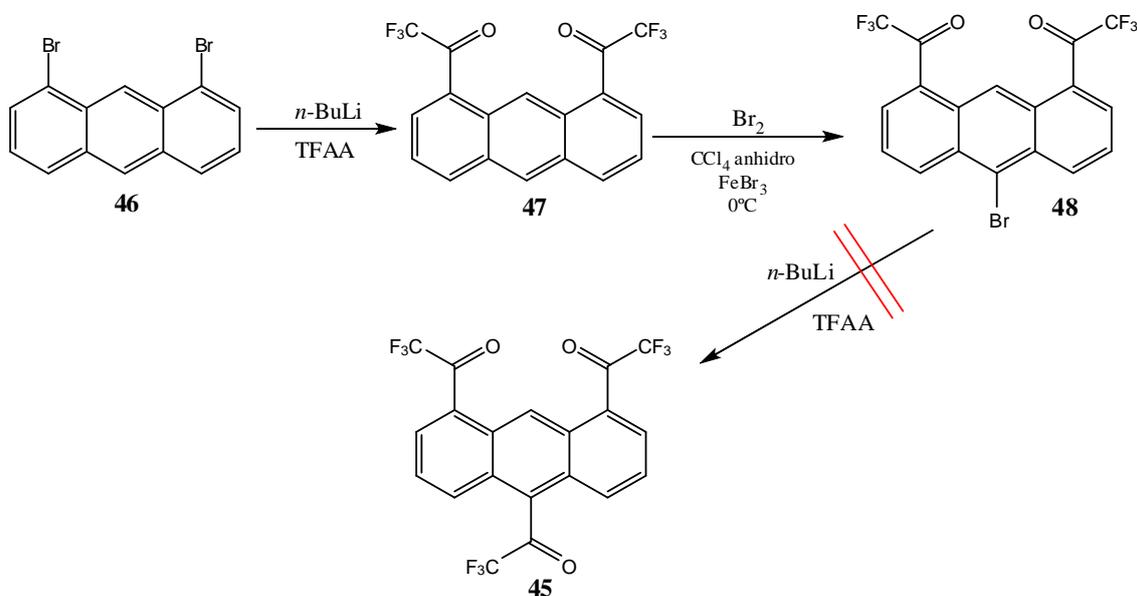
⁹⁶ Corbett, M. S.; Liu, X.; Sanyal, A.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 931.

⁹⁷ Simchen, G.; Schmidt, A. *Synthesis.* **1996**, 1093.

Esta síntesis no funcionó, después de días de reacción, no se observó ninguna evolución.

8.2.3.2. Vía 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, **48** (RUTA 2).

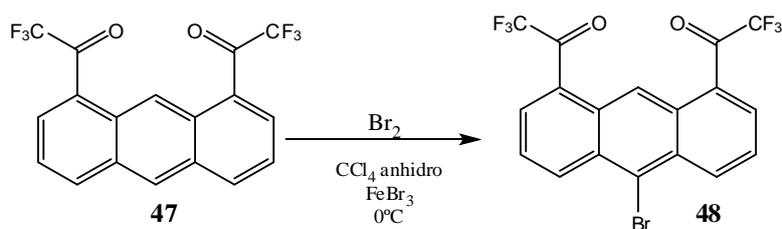
RUTA 2



Esquema 8-15: Ruta 2 para la síntesis de **45**.

La síntesis de la dicetona **47**, es la misma que se explicó para la ruta 1 (apartado 8.2.3.1.).

El compuesto **48**, se preparó a través de una bromación de la dicetona **47** utilizando Bromo como reactivo. Al ser una sustitución electrófila aromática se precisa de un ácido de Lewis. Las primeras veces que se realizó esta reacción, se utilizó AlCl_3 como ácido de Lewis, pero se observó que en algunas ocasiones este catalizador provocaba la cloración del compuesto **45**. Al observar este hecho, se optó por cambiar el ácido de Lewis por FeBr_3 (Esquema 8-16).⁹⁸

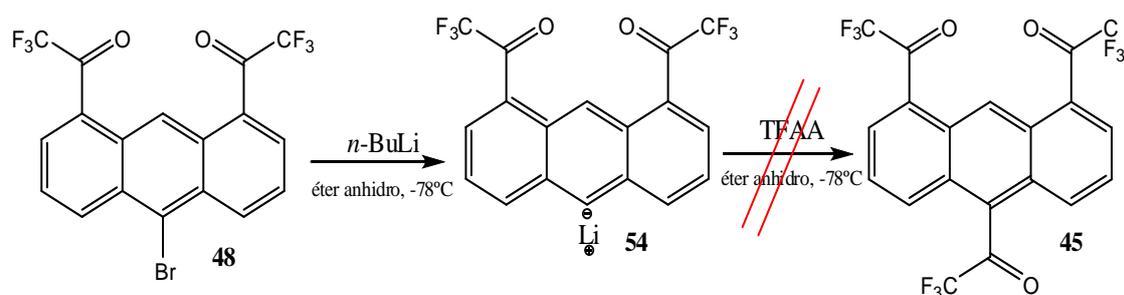


Esquema 8-16: Síntesis de 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, **48**.

⁹⁸ Krzysztof, D.; T'suen, L. *General Papers*. 2002, 12.

La reacción aunque es muy lenta (2 días), prácticamente no produce ningún subproducto. En muchas ocasiones únicamente con el lavado del crudo en NaOH al 10% es suficiente para obtener el producto **48** puro. Si se precisa la purificación, esta se realiza en una columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano y diclorometano en una relación (9:1). El mejor rendimiento de la reacción fue del 70%.

En un nuevo intento de sintetizar la tricetona **45**, se utilizó la misma metodología utilizada anteriormente para trifluoroacetilar a partir de bromoderivados (Esquema 8-17).⁸⁸



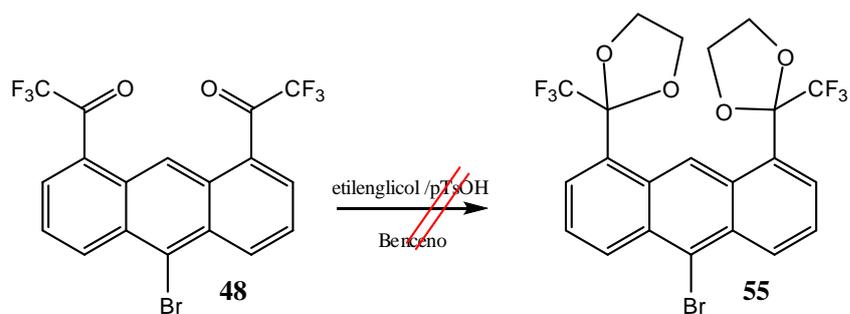
Esquema 8-17: Intento de síntesis de **45** (Ruta 2).

Esta ruta sintética utiliza el *n*-BuLi para provocar el anión **54** y a continuación introduce el TFAA en condiciones anhidras para formar **45**. Esta metodología ya nos dio problemas a la hora de producir el producto intermedio **54**, ya que por cromatografía de gases se observaba que se formaba muy poca dicetona **47**. Posiblemente el *n*-BuLi, además de actuar sobre la posición bromada, actúa sobre los carbonos carbonílicos que son muy electropositivos.

Se buscaron otras condiciones de reacción más favorables para la síntesis de **45**. Entre ellas se probó de utilizar THF en vez de éter, ya que el éter tiende a coger más agua, pero tampoco funcionó.

Viendo que el problema era la vulnerabilidad de las cetonas al ataque del *n*-BuLi, se creyó oportuno realizar una protección a las cetonas, realizando el etilenacetal correspondiente (Esquema 8-18).

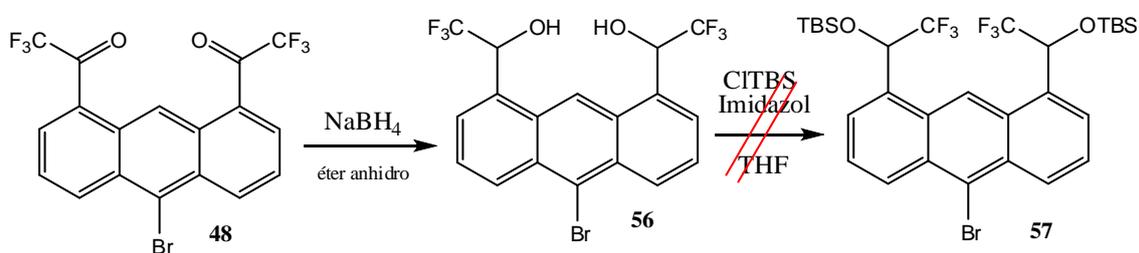
⁸⁸ Casarini, D.; Lunazzi, L.; Pasquali, F.; Gasparrini, F.; Villani, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6521.



Esquema 8-18: Intento de síntesis del etilenacetal **55**.

Como la protección de las cetonas no se llegó a obtener, se creyó oportuno reducir las cetonas a alcohol con NaBH_4 , y realizar una protección de estos alcoholes antes de realizar el litiado en la posición 10 del antraceno.

Se intentó proteger los alcoholes con cloruro de *tert*-butildimetilsilil (Esquema 8-19), pero en ningún caso se logró el compuesto **57**.

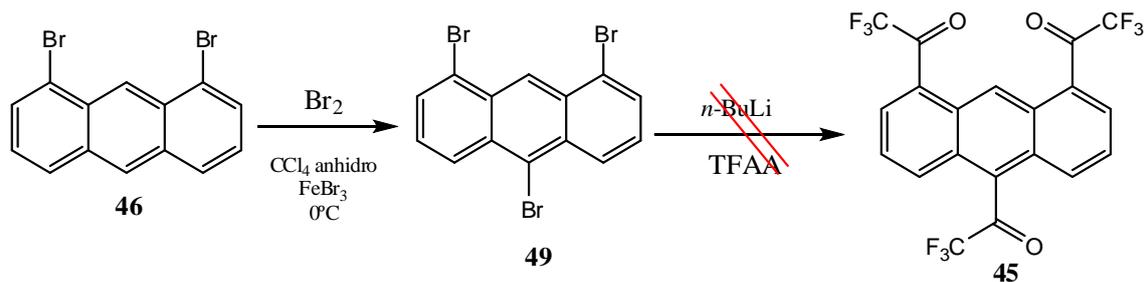


Esquema 8-19: Intento de síntesis de **57**.

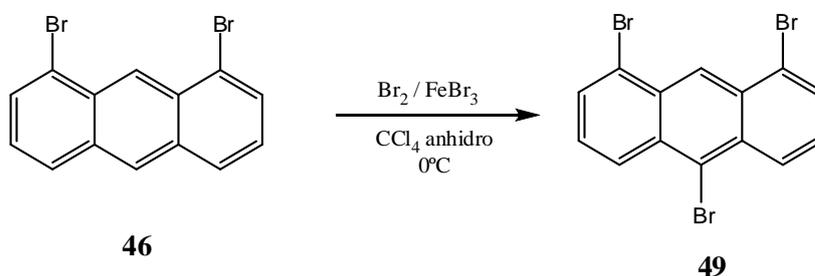
La protección de los alcoholes para estos compuestos es dificultosa posiblemente debido principalmente a impedimentos estéricos y por efectos electronatrayentes de los grupos CF_3 .

8.2.3.3. Vía 1,8,10-tribromoantraceno, **49** (RUTA 3).

RUTA 3

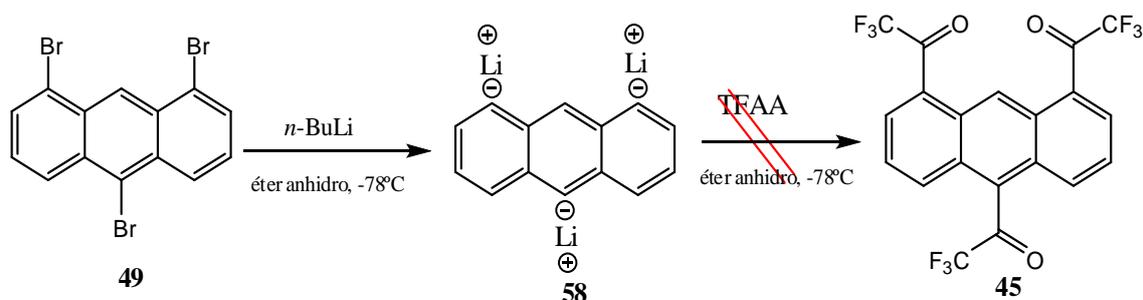
Esquema 8-20: Ruta 3 para la síntesis de **45**.

La ruta 3 utilizada para la síntesis de la tricetona **45**, pasa por el intermedio de síntesis **49**. Este compuesto, se obtuvo a través de una bromación de 1,8-dibromoantraceno, **46** utilizando Bromo como reactivo (Esquema 8-21). Al ser una sustitución electrófila aromática precisa de un ácido de Lewis, que en este caso fué el bromuro de hierro (III).

Esquema 8-21: Síntesis de **49**.

El seguimiento de la reacción se realiza a través de la cromatografía de gases. La reacción es muy limpia y se producen muy pocos subproductos. La gran mayoría de las veces, únicamente con lavar el crudo con una solución de NaOH al 10% es suficiente para obtener el compuesto **49** puro. Para los casos en que el compuesto no está limpio, se purifica mediante una columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano: cloruro de metileno en una proporción (9:1). El mejor rendimiento de la reacción fue de un 82%.

Para la síntesis de la tricetona **45**, a partir del 1,8,10-tribromoantraceno, **49**, se utilizó la misma metodología utilizada en la ruta 2, para la síntesis de **45** a partir del 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetyl)antraceno, **48** (Esquema 8-17). En estos casos se utiliza una base fuerte como es el $n\text{-BuLi}$, para formar el trilitiado **58**, a continuación se le añade anhídrido trifluoroacético, para formar la tricetona **45**.



Esquema 8-22: Intento de síntesis de **45** (Ruta 3).

En todos los casos probados, los productos obtenidos eran antraceno y las cetonas **47**, **59** y **60** (Figura 8-5). Otro producto observado era un compuesto de peso molecular 447 que contenía bromo. Este compuesto se trataba del 8-bromo-1,10-bis(trifluoroacetyl)antraceno, **61**, identificado a través de su masa y del espectro de RMN de protón, pero no se llegó a identificar la tricetona **45**.

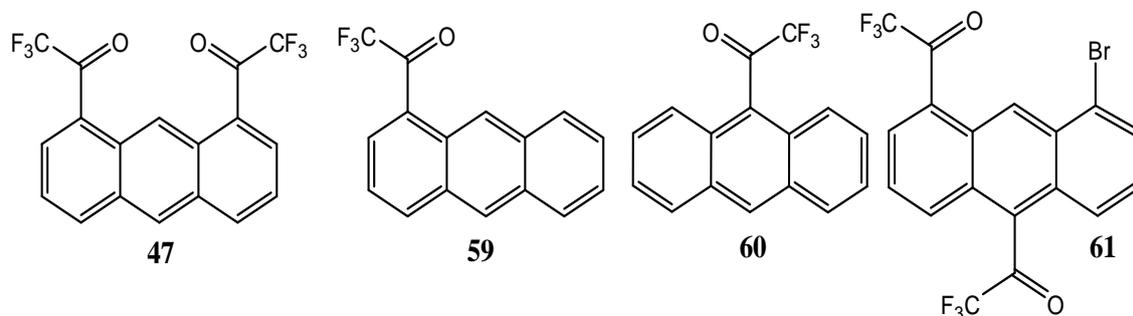


Figura 8-5: Cetonas formadas por la ruta 3.

La ruta 2, ya tubo problemas en la formación del litiado, debido a que la base fuerte utilizada, atacaba a las cetonas del compuesto **48**. En este caso, este problema no existe, debido a que no tenemos cetonas. Parece ser que el trilitiado **58** si que se forma porque al hidrolizar una alícuota antes de añadirle el TFAA, se observa la formación de antraceno.

Al observar que los productos formados eran cetonas, nos hizo pensar que el problema de no observar la tricetona **45**, debe ser causado por la gran tendencia de **58** a protonarse mediante a pequeñas trazas de agua o ácido que hubiese en el medio. Se optó por cambiar el disolvente a THF, usando atmósfera de argón y realizando la reacción en una línea de vacío. Todas estas medidas utilizadas, provocaron que la formación de las

dicetonas fuera mayor que la de las monocetonas, pero no se llegó a observar nunca la formación de la tricetona **45**.

Se buscaron otras maneras de trifluoroacetilar compuestos bromados de manera diferente a la utilizada en nuestro grupo y se encontraron 2 rutas diferentes. Una de ellas, en vez de utilizar *n*-BuLi, realizaban el magnesiano del bromoderivado,⁹⁹ y la otra metodología utilizaba como fuente del grupo trifluoroacetilo, la trifluoroacetilpiperidina o el trifluoroacetato de etilo.¹⁰⁰ Se probó utilizando el trifluoroacetato de etilo, pero no se observó ninguna mejora.

A continuación se realiza el estudio espectral de los compuestos 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)-antraceno, **48**, 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, **56**, y 1,8,10-tribromoantraceno, **49**, debido a que son moléculas que no han sido descritas con anterioridad en la bibliografía.

8.2.3.4. Estudio espectral de 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)-antraceno, **48**.

La numeración utilizada para la asignación de los protones y los carbonos es la mostrada en la figura 8-4.

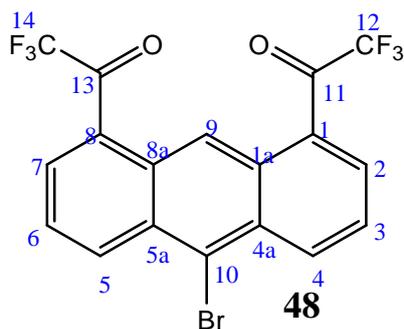


Figura 8-4: Numeración de los átomos de 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, **48**.

8.2.3.4.1. Asignación del espectro de ¹H-RMN de **48**.

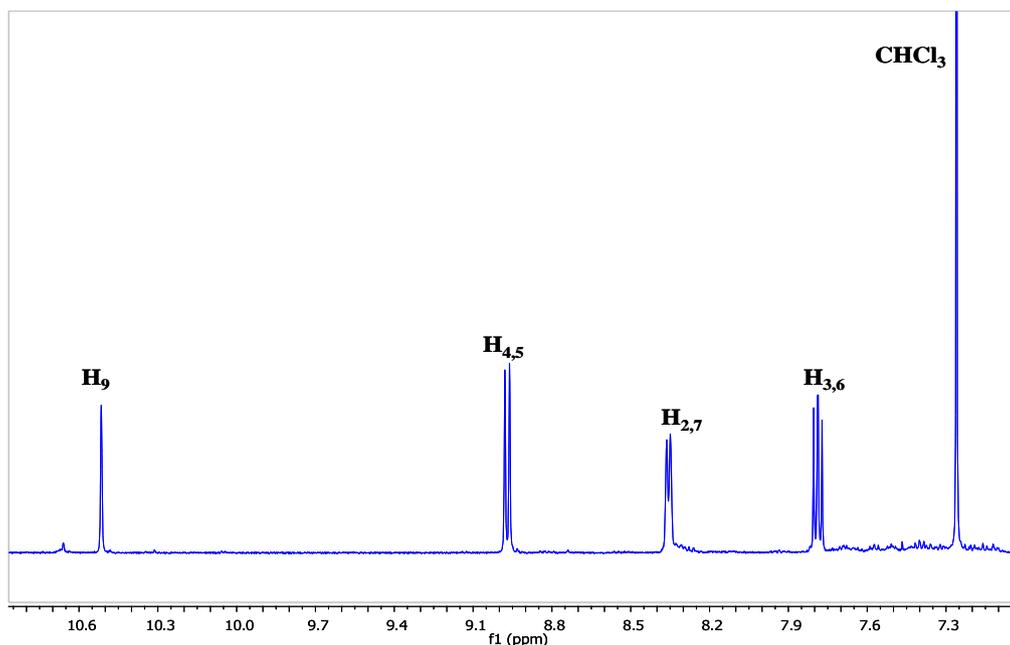
⁹⁹ (a) Li, G.; Samadder, P.; Arthur, G.; Bittman, R.; *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 8925. (b) Hatanaka, Y.; Hashimoto, M.; Kurihara, H.; Nakayama, H.; Kanaoka, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 383.

¹⁰⁰ (a) Stromgaard, K.; Saito, D. R.; Shindou, H.; Ishii, S.; Shimizu, T.; Nakanishi, K. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4038. (b) Omote, M.; Kominato, A.; Sugawa, M.; Sato, K.; Ando, A.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Letters*. **1999**, *40*, 5583. (c) Nakayama, T. A.; Gbind Khorana, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4953.

El compuesto 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)-antraceno, **48**, tiene un eje de simetría C_2 . Este eje provoca la simplificación del espectro ya que hay núcleos isocronos.

Los espectros fueron registrados a 298°K, utilizando $CDCl_3$ como disolvente.

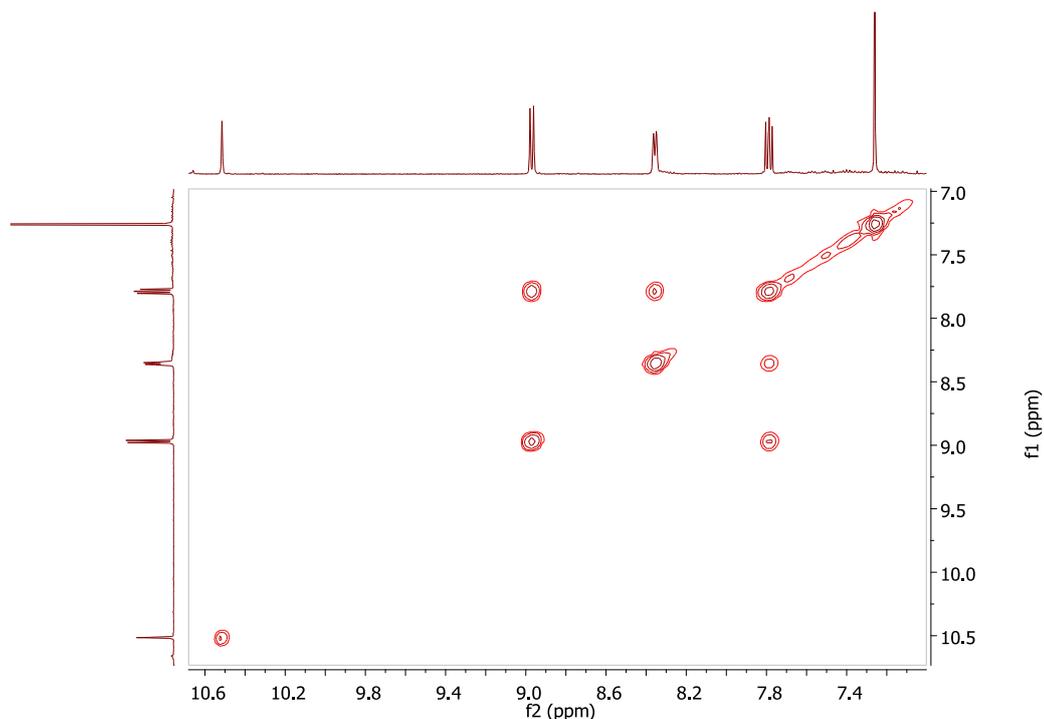
La asignación de los protones (Espectro 8-6) se resolvió con la ayuda de la resonancia bidimensional, correlación homonuclear de protón, COSY (Espectro 8-7).



Espectro 8-6: Espectro de 1H -RMN de **48** en $CDCl_3$ a 298K, registrado con 128 escanes de adquisición y con un espectrómetro de 500 MHz de frecuencia.

Todas las señales de protón del compuesto **48**, corresponden a protones aromáticos, y por eso se encuentran ubicadas a frecuencias altas. El protón 9 es fácil de asignar ya que aparece como singlete e integración 1. Tiene un desplazamiento químico muy alto $\delta = 10.52$ ppm debido a la influencia de los grupos carbonilos que tiene a su alrededor. El único doblete que aparece en el espectro a $\delta = 7.79$ ppm corresponde a los protones 3 y 6. Para diferenciar los dos dobletes pertenecientes a las señales de los protones $H_{2,7}$ y $H_{4,5}$, se realiza a través del espectro bidimensional heteronuclear HMBC (Espectro 8-4), el cual relaciona protón y carbono a 2 o 3 enlaces. También se pueden diferenciar a través de las constantes de acoplamiento, ya que $^3J_{3-2,6}$

$7 < {}^3J_{3-4,6-5}$. Se realiza un espectro bidimensional COSY (Espectro 8-7) para comprobar que la asignación realizada es la correcta.



Espectro 8-7: Espectro COSY de **48** en CDCl₃ a 298K, registrado con 24 escanes y utilizando un espectrómetro de 500MHz de frecuencia.

La tabla 8-3 recoge los desplazamientos químicos de los protones de la molécula **47** con sus respectivas constantes de acoplamiento (3J).

Tabla 8-3: Asignación del espectro de ${}^1\text{H}$ -RMN para 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, **48**.

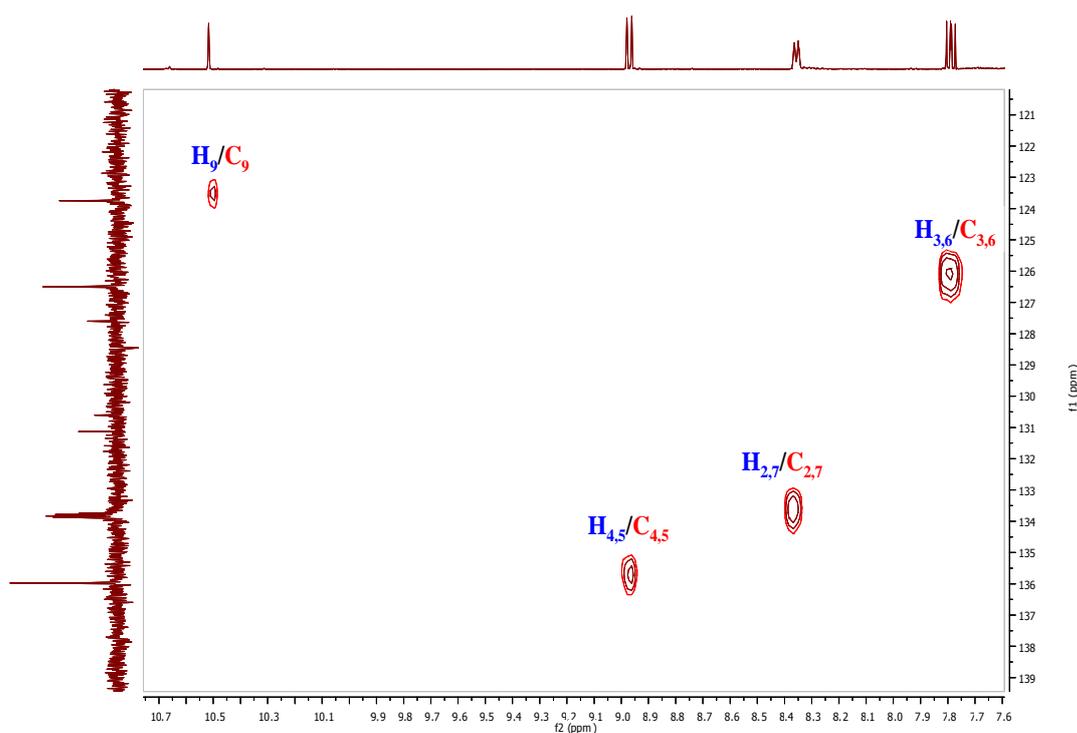
Protón	H _{3,6}	H _{2,7}	H _{4,5}	H ₉
δ (ppm)	7.79	8.36	8.97	10.52
multiplicidad	dd	d	d	s
3J (Hz)	$J_{3-2;6-7} = 7.3$ $J_{3-4;6-5} = 8.8$	$J_{2-3;7-6} = 7.0$	$J_{4-3;5-6} = 8.9$	-

s = singlete, d = doblete, dd= doble doblete

8.2.3.4.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de **48**.

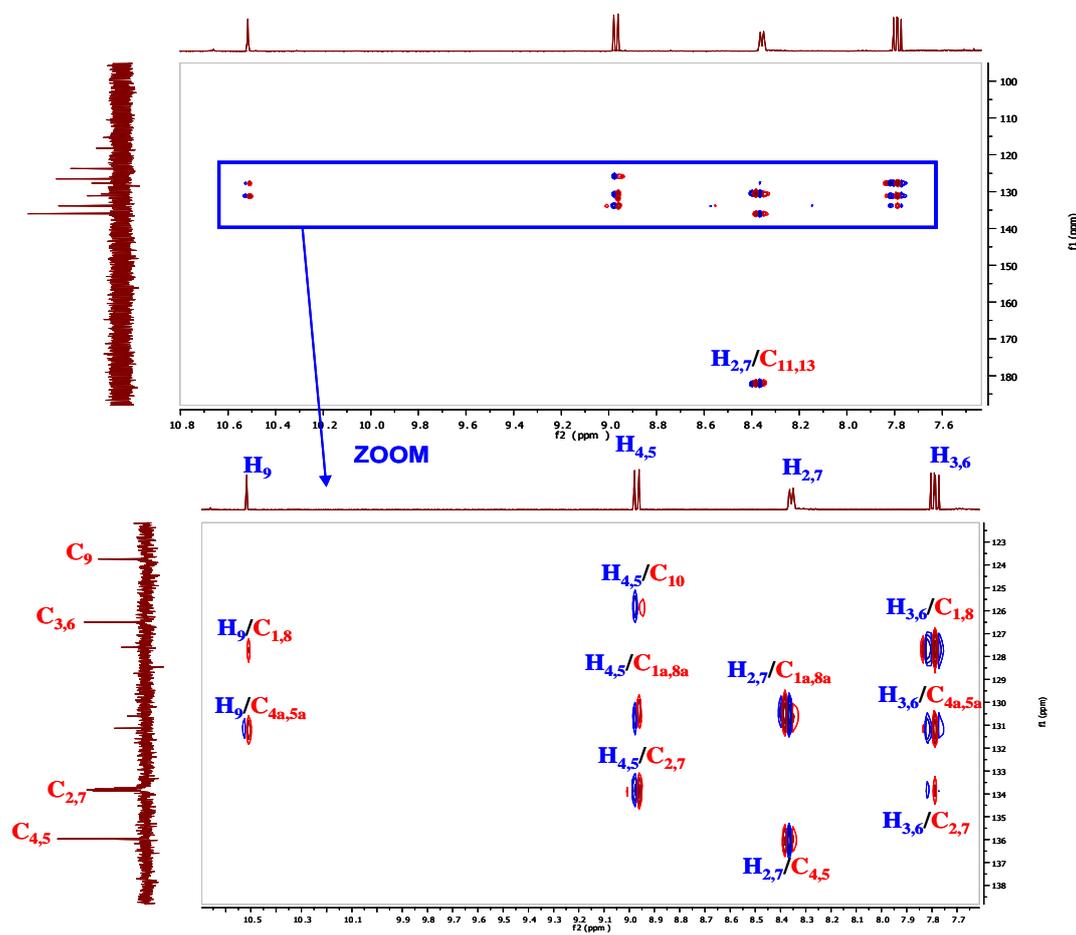
La asignación completa del espectro de carbono de 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, **48**, (Espectro 8-10) se ha podido realizar a través de experimentos bidimensionales heteronucleares tales como HSQC y HMBC, donde se produce una correlación protón-carbono directa y a larga distancia respectivamente.

A partir del HSQC (Espectro 8-8) se asignan los carbonos protonados C_9 , $\text{C}_{4,5}$, $\text{C}_{3,6}$ y $\text{C}_{2,7}$.



Espectro 8-8: Ampliación de la zona aromática del espectro HSQC de **48**.

Con la ayuda del espectro bidimensional HMBC (Espectro 8-9), se asignan los carbonos cuaternarios $\text{C}_{1a, 8a}$, $\text{C}_{4a, 5a}$, $\text{C}_{1, 8}$, $\text{C}_{11,13}$ y C_{10} .



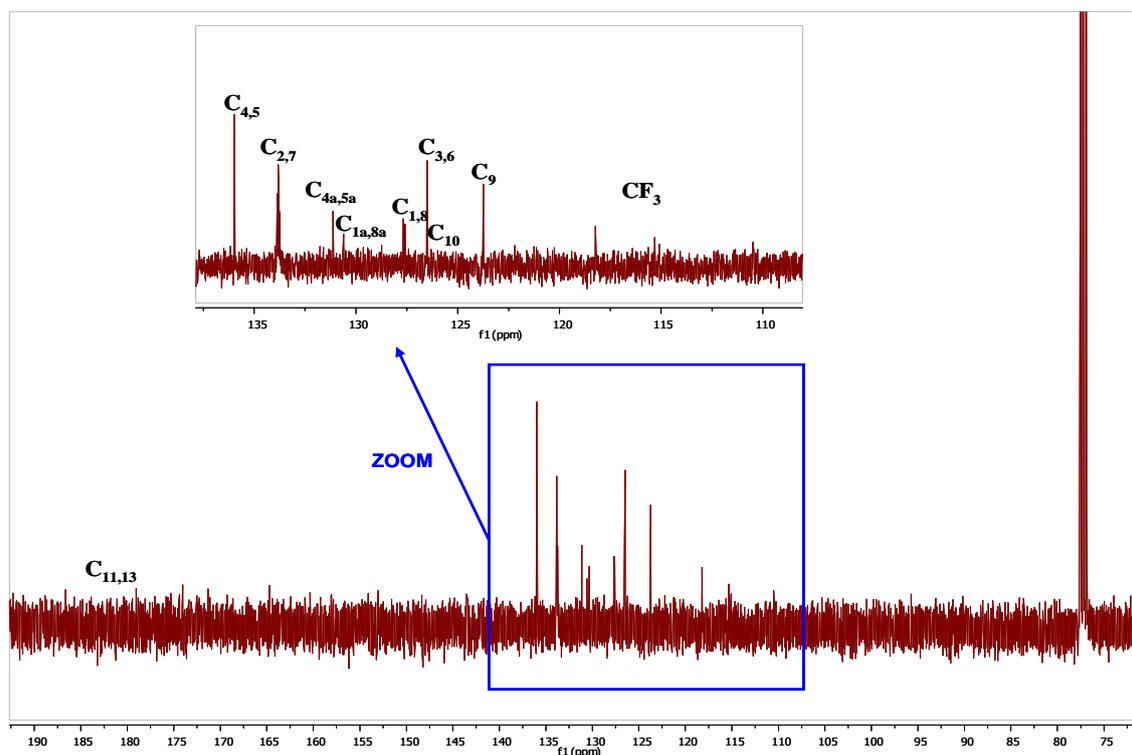
Espectro 8-9: Espectro HMBC de **48**.

El carbono C₁₀ se ha podido detectar, a través del HMBC a partir del protón H_{4,5}. Este carbono tiene un bromo que provoca que el tiempo de relajación longitudinal del carbono sea mayor y consecuentemente la señal del espectro de carbono muy pequeña. En el espectro de carbono no podemos apreciar la señal de este carbono, pero gracias al espectro bidimensional HMBC, podemos saber dónde se encuentra ubicado.

El carbono C_{11,13}, resuena a frecuencias elevadas, en la zona característica de los carbonilos. Este carbono se ha detectado a través de los protones H_{2,7}, con la correlación protón carbono a larga distancia HMBC. Este carbonilo se debería observar como cuadruplete, debido a la influencia del grupo trifluorometilo. En el espectro de carbono es difícil observar este carbonilo, debido a que la intensidad de la señal es muy pequeña.

El carbono CF₃ no se puede asignar con ninguna correlación protón-carbono, pero en el espectro lo podemos apreciar débilmente como cuadruplete a $\delta = 116.8$ ppm con una constante de acoplamiento $^1J_{C-F} = 291$ Hz.

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C -RMN (Espectro 8-5) del 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetyl)antraceno, **48**, asignando todos los carbonos encontrados con los espectros bidimensionales HSQC y HMBC.



Espectro 8-10: Espectro de ^{13}C -RMN de **48** en CDCl_3 a 298K y 64k escanes.

Tabla 8-4: Asignación del espectro de ^{13}C -RMN para 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetyl)antraceno, **48**.

Carbono	CF_3	C_9	C_{10}	$\text{C}_{3,6}$	$\text{C}_{1,8}$	$\text{C}_{1a,8a}$	$\text{C}_{4a,5a}$	$\text{C}_{2,7}$	$\text{C}_{4,5}$	CO
δ (ppm)	116.8	123.7	125.7	126.5	127.6	130.6	131.1	133.8	136.0	182.1
$J_{\text{C-F}}$ (Hz)	291.4				7.3			4.1		54.0

8.2.3.5. Estudio espectral de 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, **56**.

La numeración utilizada para la asignación de los protones y los carbonos es la mostrada en la figura 8-5.

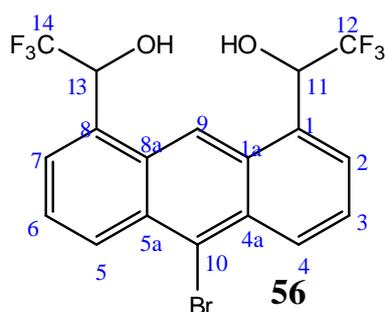


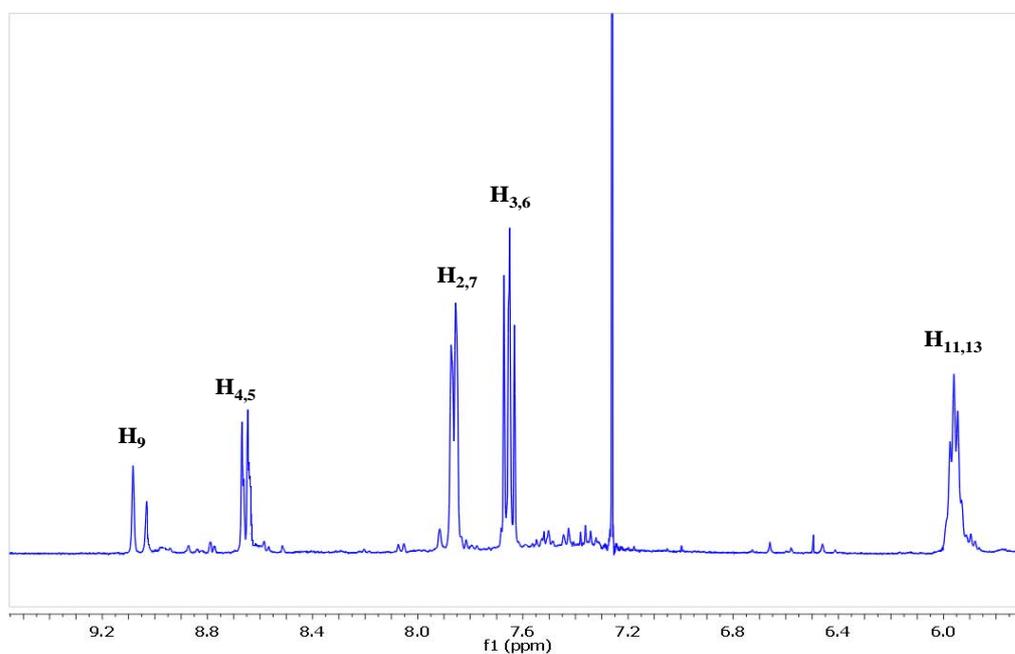
Figura 8-5: Numeración de los átomos de 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, **56**.

8.2.3.5.1. Asignación del espectro de ^1H -RMN de **56**.

El compuesto 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, **56**, tiene un eje de simetría C_2 . Este eje provoca la simplificación del espectro ya que hay núcleos isocronos.

Los espectros fueron registrados en un espectrómetro de 400 MHz, a 298°K, utilizando CDCl_3 como disolvente.

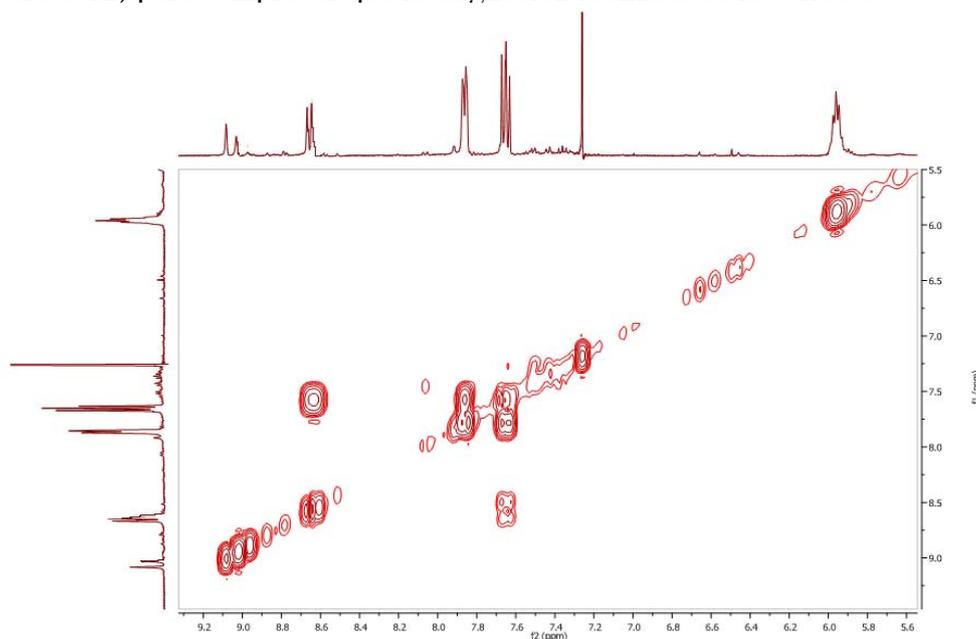
La asignación de los protones (Espectro 8-11) se resolvió con la ayuda de la resonancia bidimensional, correlación homonuclear de protón, COSY (Espectro 8-12).



Espectro 8-11: Espectro de ^1H -RMN de **56** en CDCl_3 a 298K, registrado con 32 escanes de adquisición.

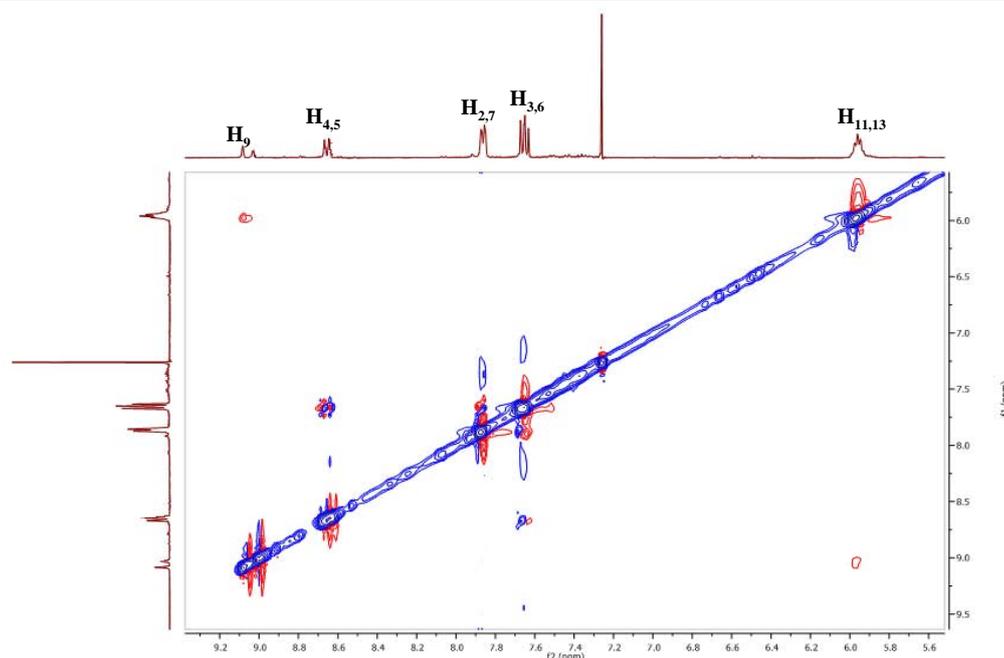
Hay algunas señales como el protón H₉ y los protones H₄ y H₅ que se encuentran desdobladas, debido a la mezcla de diastereoisómeros, ya que la reducción que se produjo no fue asimétrica, por lo tanto una de las señales correspondería a la mezcla de enantiómeros *R,R*-**56** y *S,S*-**56** y la otra señal a la mezcla de enantiómeros *R,S*-**56** y *S,R*-**56**. Estas señales tienen intensidades diferentes, esto quiere decir que esta síntesis, favorece la formación de una mezcla de enantiómeros respecto a la otra. El exceso diastereoisomérico de esta reacción es del 26%.

El protón H₉ es fácil de asignar ya que aparece como singlete con integración 1 y con un desplazamiento químico muy alto $\delta = 9.08$ y 9.03 ppm debido a la influencia de los grupos alcoholes que tiene a su alrededor. El único doblete que aparece en el espectro a $\delta = 7.65$ ppm corresponde a los protones H₃ y H₆. Para diferenciar los dos dobletes pertenecientes a las señales de los protones H_{2,7} y H_{4,5}, se realiza a través del espectro bidimensional heteronuclear HMBC (Espectro 8-14), el cual relaciona protón y carbono a 2 o 3 enlaces. También se pueden diferenciar a través de las constantes de acoplamiento, ya que $^3J_{3-2,6-7} < ^3J_{3-4,6-5}$. Se realiza un espectro bidimensional COSY (Espectro 8-12) para comprobar que la asignación realizada es la correcta.



Espectro 8-12: Espectro COSY de **56** en CDCl₃ a 298K, registrado con 16 escanes y utilizando un espectrómetro de 400MHz de frecuencia.

También se realiza un NOESY (Espectro 8-13), dónde se observa claramente el efecto nOe entre los protones H_{11,13} y el protón H₉, debido a su gran proximidad en el espacio.



Espectro 8-13: Espectro NOESY de **56** en CDCl_3 a 298K.

La tabla 8-5 recoge los desplazamientos químicos de los protones de la molécula **56** con sus respectivas constantes de acoplamiento (3J).

Tabla 8-5: Asignación del espectro de ^1H -RMN para 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, **56**.

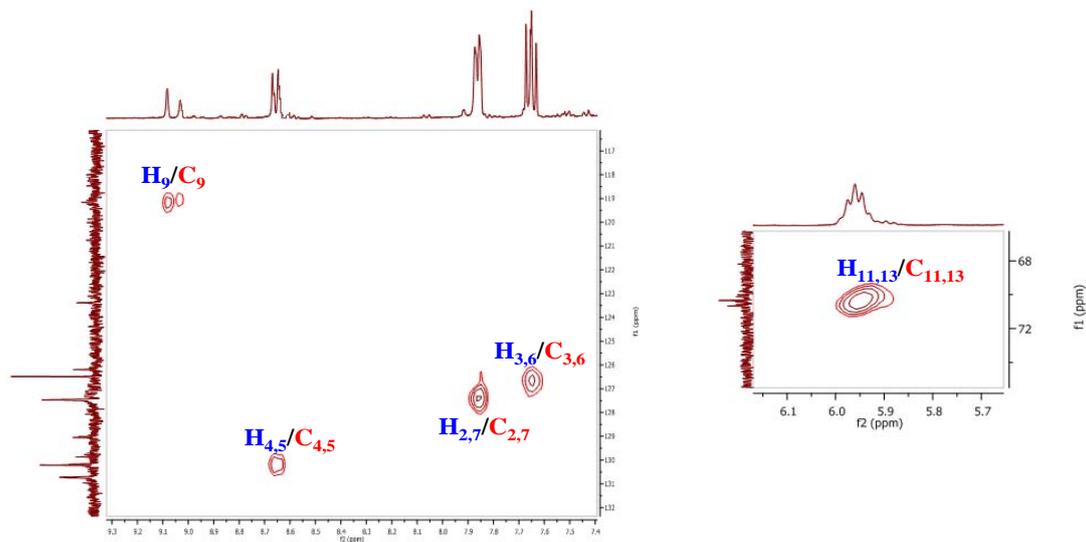
Protón	$\text{H}_{11,13}$	$\text{H}_{3,6}$	$\text{H}_{2,7}$	$\text{H}_{4,5}$	H_9
δ (ppm)	5.96	7.65	7.86	8.66	9.08; 9.03
multiplicidad	q	dd	d	d	s
3J (Hz)	$J_{11,13-\text{CF}_3} = 5.8$	$J_{3-2,6-7} = 7.0$ $J_{3-4,6-5} = 8.8$	$J_{2-3,7-6} = 7.0$	$J_{4-3,5-6} = 8.8$	-

s = singlete, d = doblete, dd= doble doblete, q = cuadruplete

8.2.3.5.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de **56**.

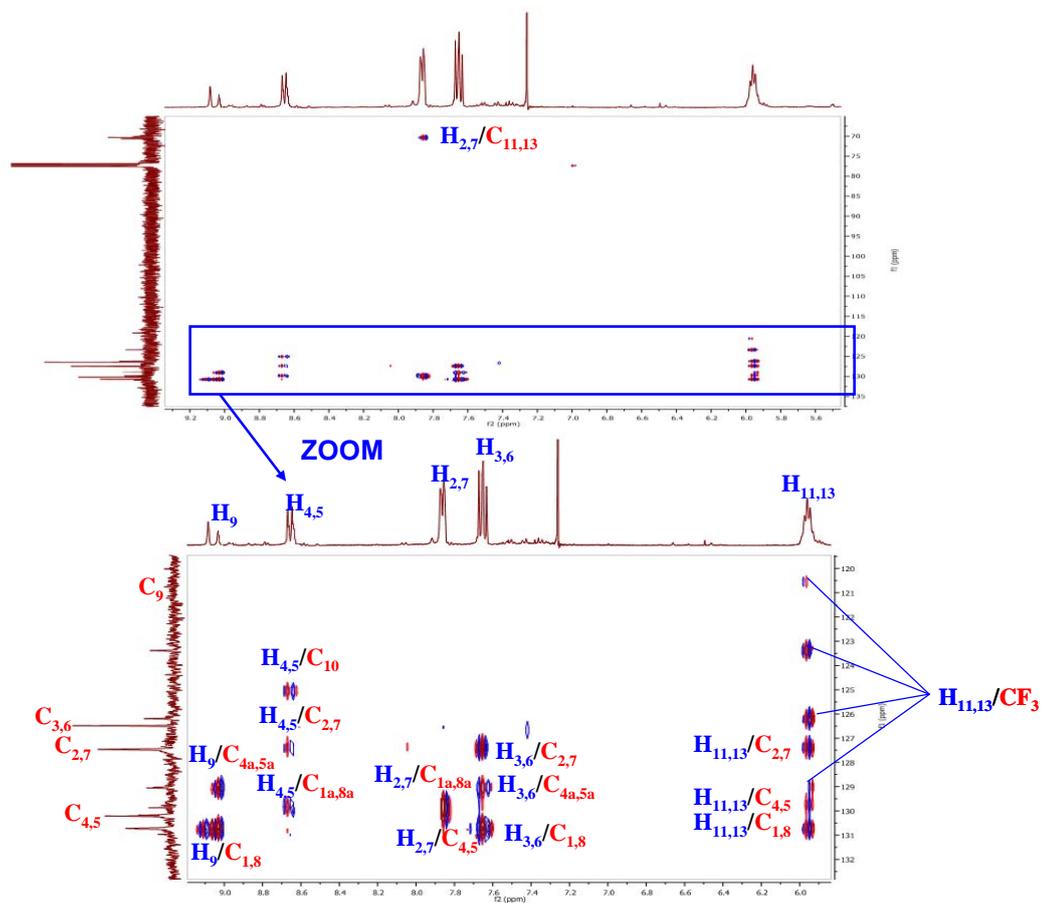
La asignación completa del espectro de carbono de 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, **56**, (Espectro 8-16) se ha podido realizar a través de experimentos bidimensionales heteronucleares tales como HSQC y HMBC, donde se produce una correlación protón-carbono directa y a larga distancia respectivamente.

A partir del HSQC (Espectro 8-14) se asignan los carbonos protonados C_9 , $C_{4,5}$, $C_{3,6}$, $C_{2,7}$ y $C_{11,13}$.



Espectro 8-14: Ampliación de la zona aromática y alifática del espectro HSQC de **56**.

Con la ayuda del espectro bidimensional HMBC (Espectro 8-15), se asignan los carbonos cuaternarios $C_{1a, 8a}$, $C_{4a, 5a}$, $C_{1, 8}$, C_{10} y $C_{12,14}$ (CF_3).

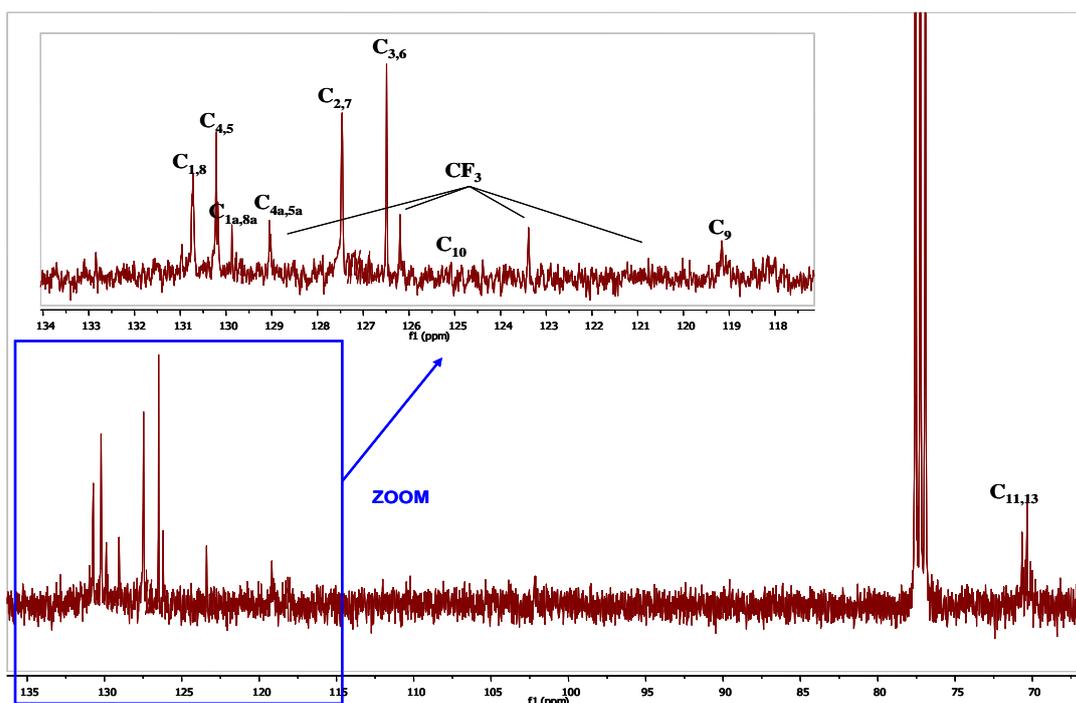


Espectro 8-15: Espectro HMBC de **56**.

El carbono C_{10} se ha podido detectar, a través del HMBC a partir del protón $H_{4,5}$. Este carbono tiene un bromo que provoca que el tiempo longitudinal del carbono sea mayor y consecuentemente la señal del espectro de carbono muy pequeña.

El carbono CF_3 se puede asignar a través de una correlación protón-carbono a 2 enlaces en el HMBC con el protón $H_{11,13}$, y se observa como cuadruplete debido al acoplamiento con los fluors. Su constante de acoplamiento es $^1J_{C-F} = 282.8$ Hz.

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C -RMN (Espectro 8-16) de 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, **56**, asignando todos los carbonos encontrados con los espectros bidimensionales HSQC y HMBC.



Espectro 8-16: Espectro de ^{13}C -RMN de **56** en $CDCl_3$ a 298K y 8k escanes.

Tabla 8-6: Asignación del espectro de ^{13}C -RMN para 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, **56**.

Carbono	C_{11}	C_9	CF_3	C_{10}	$C_{3,6}$	$C_{2,7}$	$C_{4a,5a}$	$C_{1a,8a}$	$C_{4,5}$	$C_{1,8}$
δ (ppm)	70.5	119.8	124.8	125.0	126.5	127.5	129.1	129.8	130.2	130.7
J_{C-F} (Hz)	33.0		282.8							7.3

8.2.3.6 Estudio espectral de 1,8,10-tribromoantraceno, **49**.

La numeración utilizada para la asignación de los protones y los carbonos es la mostrada en la figura 8-6.

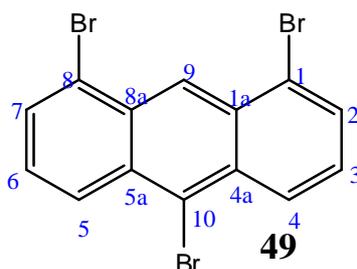


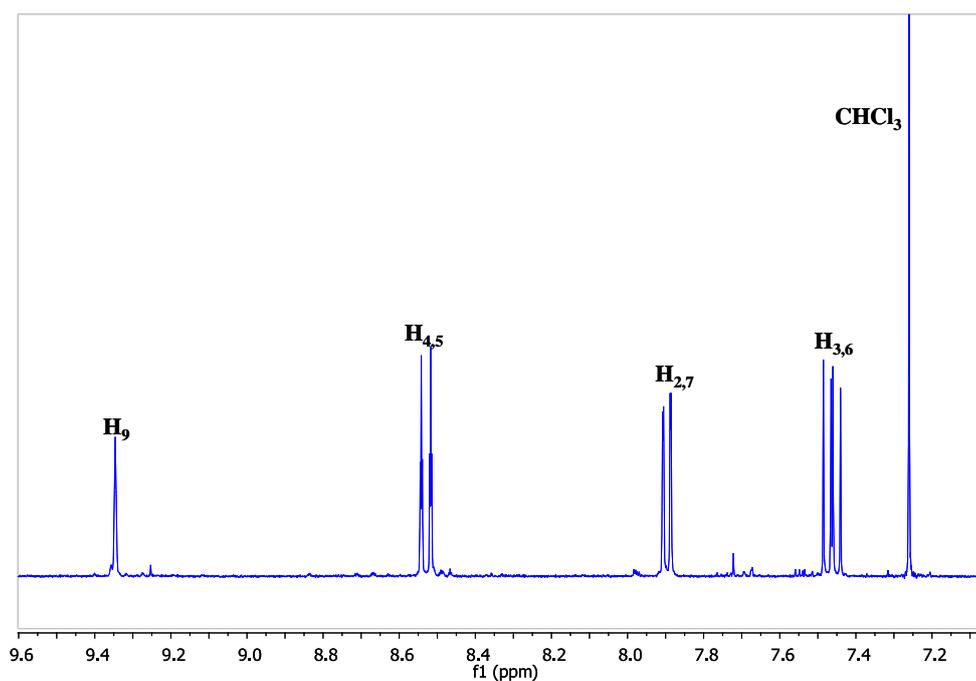
Figura 8-6: Numeración de los átomos de 1,8,10-tribromoantraceno, **49**.

8.2.3.6.1. Asignación del espectro de ^1H -RMN de **49**.

El compuesto 1,8,10-tribromoantraceno, **49**, tiene un plano y un eje de simetría C_2 . Este eje provoca la simplificación del espectro ya que hay núcleos isocronos.

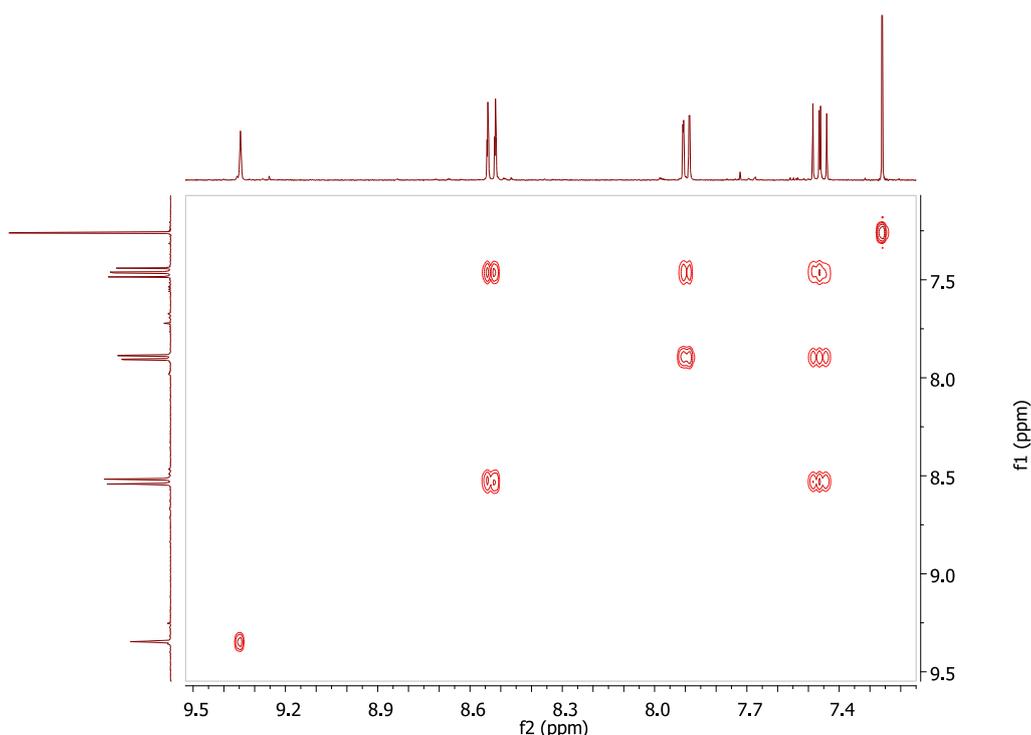
Los espectros fueron registrados a 300°K, utilizando CDCl_3 como disolvente.

La asignación de los protones (Espectro 8-17) se resolvió con la ayuda de la resonancia bidimensional, correlación homonuclear de protón, COSY (Espectro 8-18).



Espectro 8-17: Espectro de ^1H -RMN de **49** en CDCl_3 a 300K, registrado con 32 escanes de adquisición y con un espectrómetro de 360 MHz de frecuencia.

Todas las señales de protón del compuesto **49**, corresponden a protones aromáticos, y por eso se encuentran ubicadas a frecuencias altas. El protón H₉ aparece como singlete, integración 1 y un desplazamiento químico muy alto $\delta = 9.35$ ppm debido a la influencia de los bromos. Los protones H_{3,6} se asignan fácilmente a través del experimento COSY (Espectro 8-18), ya que es el único protón que se acopla con dos señales que son los protones H_{2,7} y H_{4,5}. Para diferenciar las señales pertenecientes a los protones H_{2,7} y H_{4,5}, se tubo que acudir al espectro bidimensional heteronuclear HMBC (Espectro 8-20), el cual relaciona protón y carbono a 2 o 3 enlaces.



Espectro 8-18: Espectro COSY de **49** en CDCl₃ a 300K, registrado con 16 escanes y utilizando un espectrómetro de 360MHz de frecuencia.

Debido a la buena resolución del espectro se observan acoplamientos a larga distancia como ${}^4J_{2,4;7,5} = 0.9$ o ${}^5J_{4,9;5,9} = 1.0$.

La tabla 8-5 recoge los desplazamientos químicos de los protones de la molécula **49** con sus respectivas constantes de acoplamiento (3J , 4J o 5J).

Tabla 8-7: Asignación del espectro de ^1H -RMN para 1,8,10-tribromoantraceno, **49**.

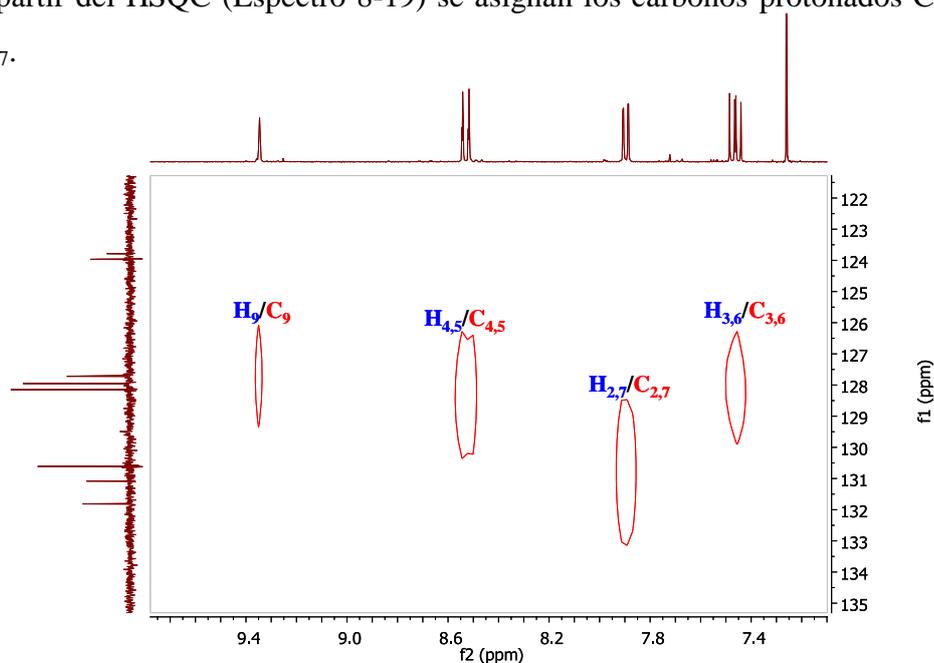
Protón	$\text{H}_{3,6}$	$\text{H}_{2,7}$	$\text{H}_{4,5}$	H_9
δ (ppm)	7.46	7.90	8.53	9.35
multiplicidad	dd	dd	ddd	s
^3J , ^4J o ^5J (Hz)	$^3\text{J}_{3-2;6-7} = 7.2$ $^3\text{J}_{3-4;6-5} = 8.9$	$^3\text{J}_{2-3;7-6} = 7.2$ $^4\text{J}_{2-4;7-5} = 0.9$	$^3\text{J}_{4-3;5-6} = 8.9$ $^4\text{J}_{4-2;5-7} = 0.9$ $^5\text{J}_{4-9;5-9} = 1.0$	-

s = singlete, dd= doble doblete, ddd = doble doble doblete

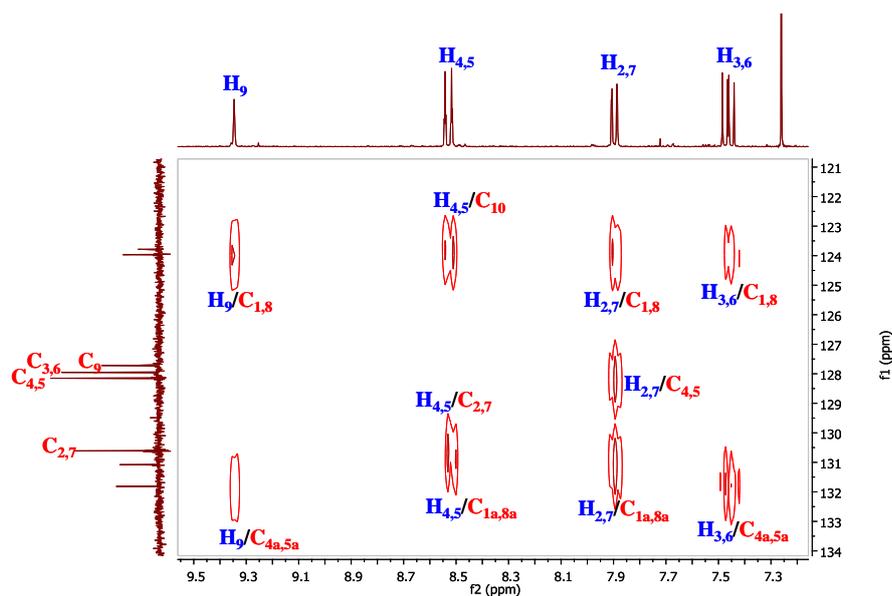
8.2.3.6.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de **49**.

La asignación completa del espectro de carbono de 1,8,10-tribromoantraceno, **49**, (Espectro 8-15) se ha podido realizar a través de experimentos bidimensionales heteronucleares tales como HSQC y HMBC, donde se produce una correlación protón-carbono directa y a larga distancia respectivamente.

A partir del HSQC (Espectro 8-19) se asignan los carbonos protonados C_9 , $\text{C}_{4,5}$, $\text{C}_{3,6}$ y $\text{C}_{2,7}$.

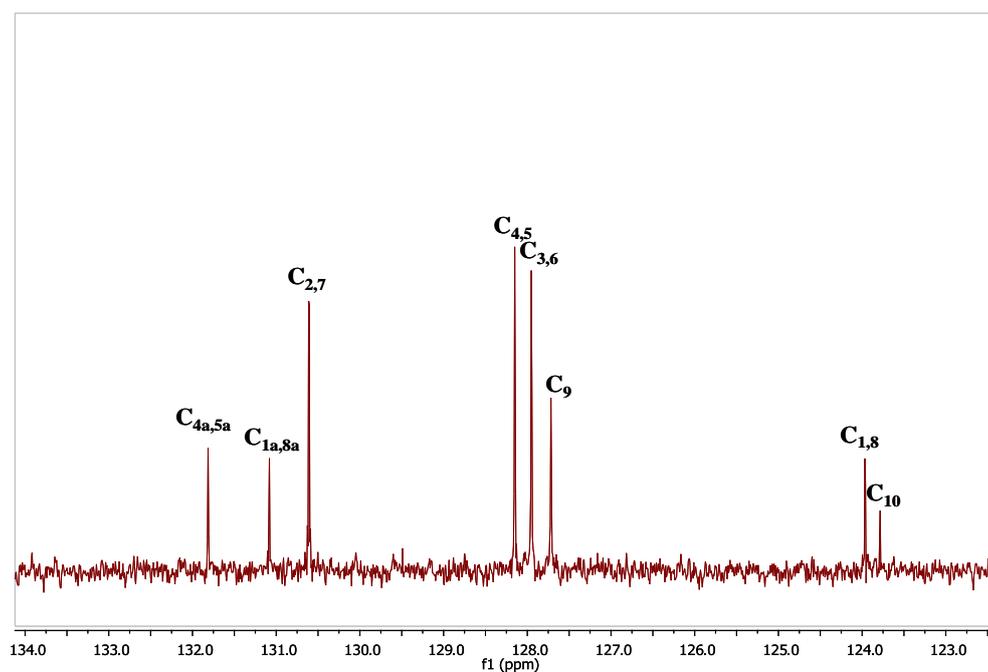
Espectro 8-19: Ampliación de la zona aromática del espectro HSQC de **49**.

Con la ayuda del espectro bidimensional HMBC (Espectro 8-20), se asignan los carbonos cuaternarios $\text{C}_{1a, 8a}$, $\text{C}_{4a, 5a}$, $\text{C}_{1, 8}$ y C_{10} .



Espectro 8-20: Ampliación de la zona aromática del espectro HMBC de **49**.

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C -RMN (Espectro 8-21) del 1,8,10-tribromoantraceno, **49**, asignando todos los carbonos encontrados con los espectros bidimensionales HSQC y HMBC.



Espectro 8-21: Espectro de ^{13}C -RMN de **49** en CDCl_3 a 300K y 8k escanes.

En la tabla 8-8 se muestran los desplazamientos químicos de los carbonos de la molécula **49**.

Tabla 8-8: Asignación del espectro de ^{13}C -RMN para 1,8,10-tribromoantraceno, **49**.

Carbono	C_{10}	$\text{C}_{1,8}$	C_9	$\text{C}_{3,6}$	$\text{C}_{4,5}$	$\text{C}_{2,7}$	$\text{C}_{1a,8a}$	$\text{C}_{4a,5a}$
δ (ppm)	123.8	124.0	127.7	127.9	128.1	130.6	131.1	131.8

9. ESTUDIO DE NUEVOS CSAs TIPO PINZA MOLECULAR.

Los CSAs difuncionales sintetizados en nuestro grupo de investigación, dio a pie que se sintetizaran receptores tipo pinza molecular como el muconato de ABTE, **15**,¹² el tereftalato de ABTE, **16**, y el isoftalato de ABTE, **17** (Figura 9-1).¹³ Estas estructuras delimitan una cavidad quiral en la que si se aloja un substrato quiral, puede originar una resolución enantiomérica mayor que la de los propios CSAs difuncionales.

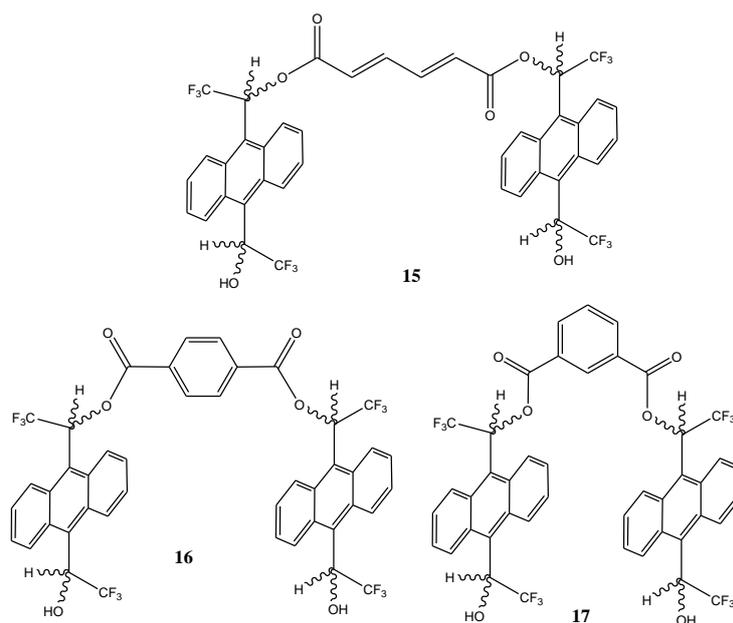


Figura 9-1: CSAs tipo pinza molecular.

En primer lugar se propuso sintetizar un receptor tipo pinza molecular, en el que se aumentase la superficie aromática, para ver si el efecto inductivo de esta, provocaba un aumento en el la discriminación quiral.

Ya se demostró que un aumento de la superficie aromática, favorecía las interacciones π - π *stacking*,¹⁰¹ de forma que la asociación binaria para formar el complejo entre dos compuestos es más fuerte.

Dado estos precedentes, se propuso diseñar dos CSAs diferentes. En el primero de ellos, se quiso diseñar una cavidad quiral con una extensa carga aromática que tuviese los beneficios de los compuestos disustituidos, este CSA fue el 9,10-

¹² Palomino-Schätzlein, M.; Virgili, A.; Gil, S.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8114.

¹³ Gil, S.; Palomino-Schätzlein, M.; Burusco, K.; Jaime, C.; Virgili, A. *Chirality.* **2010**, 22, 548.

¹⁰¹ Muñoz, A. *Tesis Doctoral*, UAB, **2000**.

antracendicarboxilato de ABTE, **18**, (Figura 9-2). Este CSA ya empezó a estudiarlo la Dra. Sandra Almer en su tesis doctoral,¹⁰² pero debido a los pocos conocimientos que se tenía sobre el estudio estructural de estos compuestos tipo pinza, no se pudo llegar a tener un compuesto puro, ni se pudieron realizar estudios de solvatación quiral.

Por otro lado, también se quiso estudiar el efecto quiral que podría suponer el aumento podal de estos compuestos tipo pinza. Así se pensó en sintetizar el nitrilotriacetato de ABTE, **19** (Figura 9-2), que además de lo dicho y visto hasta ahora, podría aportar ciertas novedades como la posibilidad del uso de H₂O para disolverlo o de formar amonios cuaternarios etc.

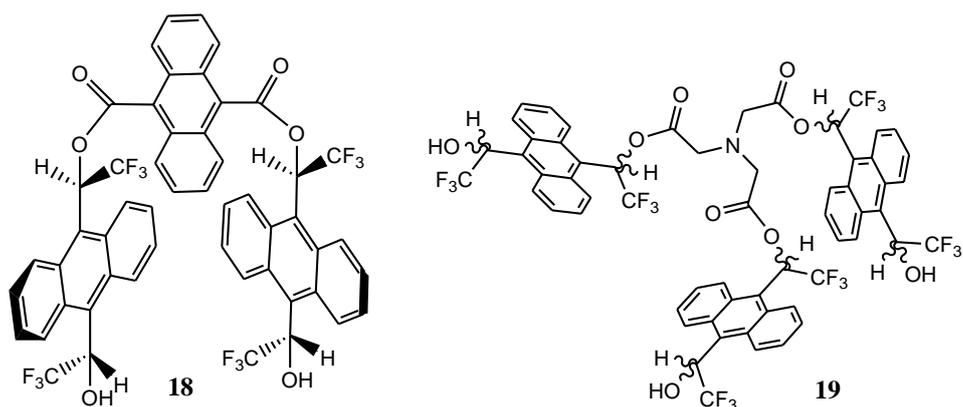


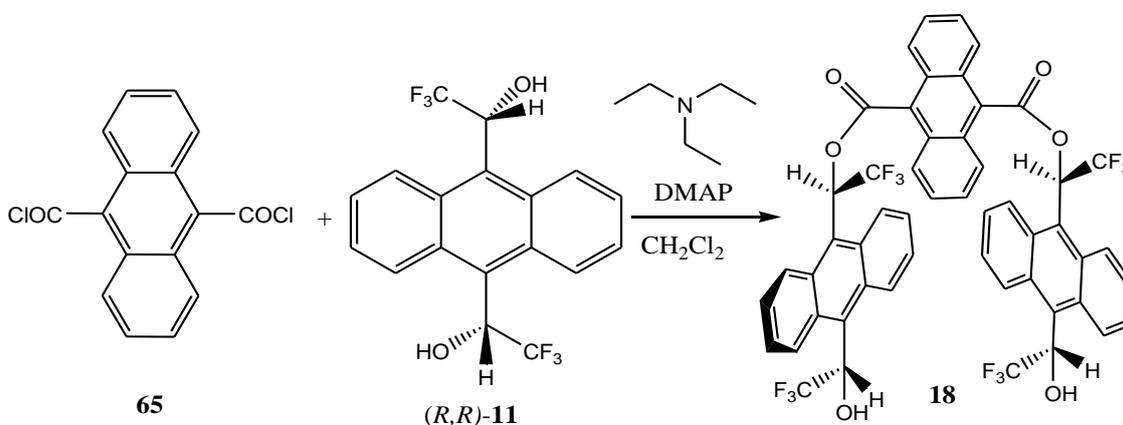
Figura 9-2: 9,10-antracendicarboxilato de ABTE, **18** y nitrilotriacetato de ABTE, **19**.

¹⁰² Almer, S. *Tesis Doctoral*, UAB, 2001.

9.1. Síntesis de 9,10-antracendicarboxilato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **18**.

El objetivo de sintetizar el compuesto 9,10-antracendicarboxilato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **18**, es conseguir un producto con una cavidad delimitada por tres anillos antracénicos. Se intenta que la superficie aromática sea la máxima para que la cavidad que delimita, actúe como diferenciadora de los enantiómeros de una mezcla racémica. Aunque esta cavidad también pierde el protón del grupo alcohol como punto de anclaje, gana por otro lado, un efecto π - π *stacking*.

En la bibliografía se encuentran muchas formas de obtener ésteres, la más común es la reacción entre un cloruro de ácido y un alcohol.¹⁰³ En nuestro caso, el alcohol utilizado es el ABTE, **11**, el cual se sintetizó previamente siguiendo el procedimiento descrito.¹⁰ Como cloruro de ácido, utilizamos el dicloruro de 9,10-antracendioato, **65**. Este dicloruro no es comercial, pero se puede sintetizar fácilmente realizando un reflujo de una hora del diácido de 9,10-antracendioico, **64**, con cloruro de tionilo previamente destilado. Una vez obtenido el dicloruro, se hace reaccionar con el ABTE, **11**, en presencia de dimetilaminopiridina (DMAP) y trietilamina, utilizando cloruro de metileno como disolvente. Es preciso lavar el crudo con una disolución al 10% de Na_2CO_3 , y se necesita de una purificación por columna de gel de sílice utilizando una mezcla de cloruro de metileno y hexano en una proporción (8:2), para obtener el diéster **18** puro. El rendimiento de la reacción es del 58%.



Esquema 9-1: Síntesis de 9,10-antracendicarboxilato de ABTE, **18**.

¹⁰³ Heagy, D. M.; Wang, Q.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7351.

¹⁰ Pomares, M.; Sanchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 753.

9.2. Estudio espectral de 9,10-antracendicarboxilato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **18**.

La numeración utilizada para realizar el estudio espectral para el compuesto **18**, es la mostrada en la siguiente figura (Figura 9-3).

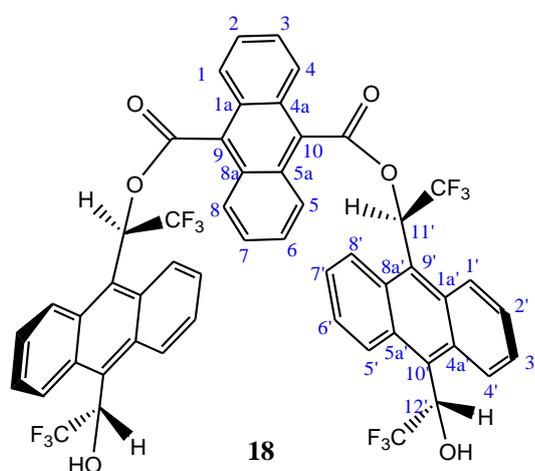
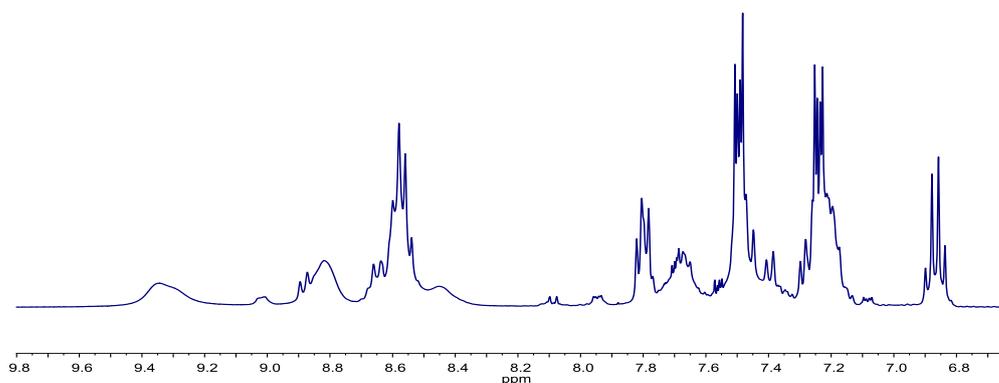


Figura 9-3: Numeración de los átomos del diéster **18**.

Si se registra un espectro de protón del diéster **18** a temperatura ambiente (Espectro 9-1), se observa que la mayoría de las señales aparecen de forma ancha. Este hecho demuestra que existen procesos dinámicos dentro de la escala de la RMN que provocan el ensanchamiento de las bandas.



Espectro 9-1: Espectro de ^1H -RMN del diéster **18** en CD_3OD a 298K.

Ya se estudió este proceso dinámico para el caso del ABTE, **11**,¹⁰⁴ y para el muconato de ABTE, **15**.¹² Este ensanchamiento de bandas en el espectro de protón, es provocado por un giro impedido del enlace $C_{sp^2}-C_{sp^3}$. A temperaturas más bajas, la rotación interna se ralentiza provocando que la pareja de protones $H_{1'}$, $H_{8'}$ y $H_{2'}$, $H_{7'}$ como $H_{4'}$, $H_{5'}$ y $H_{3'}$, $H_{6'}$, se conviertan en protones anisocronos. Por eso, se pueden apreciar la existencia de dos conformémeros, *cisoide* y *transoide*, que se ilustran en la siguiente figura (Figura 9-4).

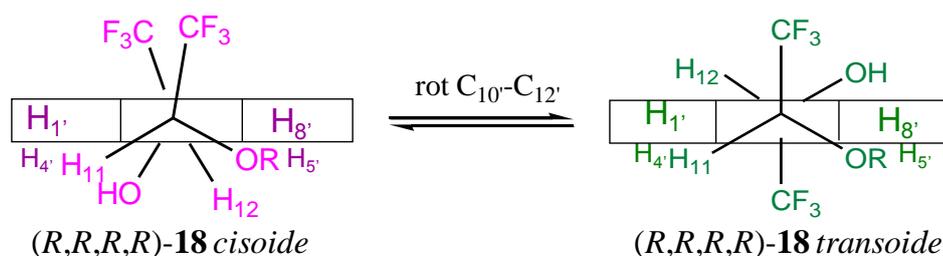


Figura 9-4: Visión vertical de los rotámeros de 9,10-antracendicarboxilato de ABTE, **18**.

Estas conformaciones preferentes se caracterizan por una posición perpendicular entre el plano definido por el anillo aromático y el grupo voluminoso, que en nuestro caso es el grupo CF_3 . Para la especie *cisoide*, los dos grupos CF_3 se sitúan en la misma cara del anillo antracénico. En cambio, para la conformación *transoide*, los dos CF_3 se encuentran en lados opuestos del antraceno.

Para el caso del diéster **18**, nos encontramos con una complejidad adicional respecto a otros arilalquilcarbinoles, ya que en una misma molécula tenemos dos unidades antracénicas con giro impedido, y por eso, podemos tener 3 combinaciones posibles: *cisoide-cisoide*, *cisoide-transoide* y *transoide-transoide* (Figura 9-5). Afortunadamente, en el espectro de protón, únicamente podemos diferenciar aquellos antracenos con los grupos CF_3 en *cisoide* o *transoide*.

¹⁰⁴ Pomares, M.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Pinella, J.F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 753.

¹² Palomino-Schätzlein, M.; Virgili, A.; Gil, S.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8114.

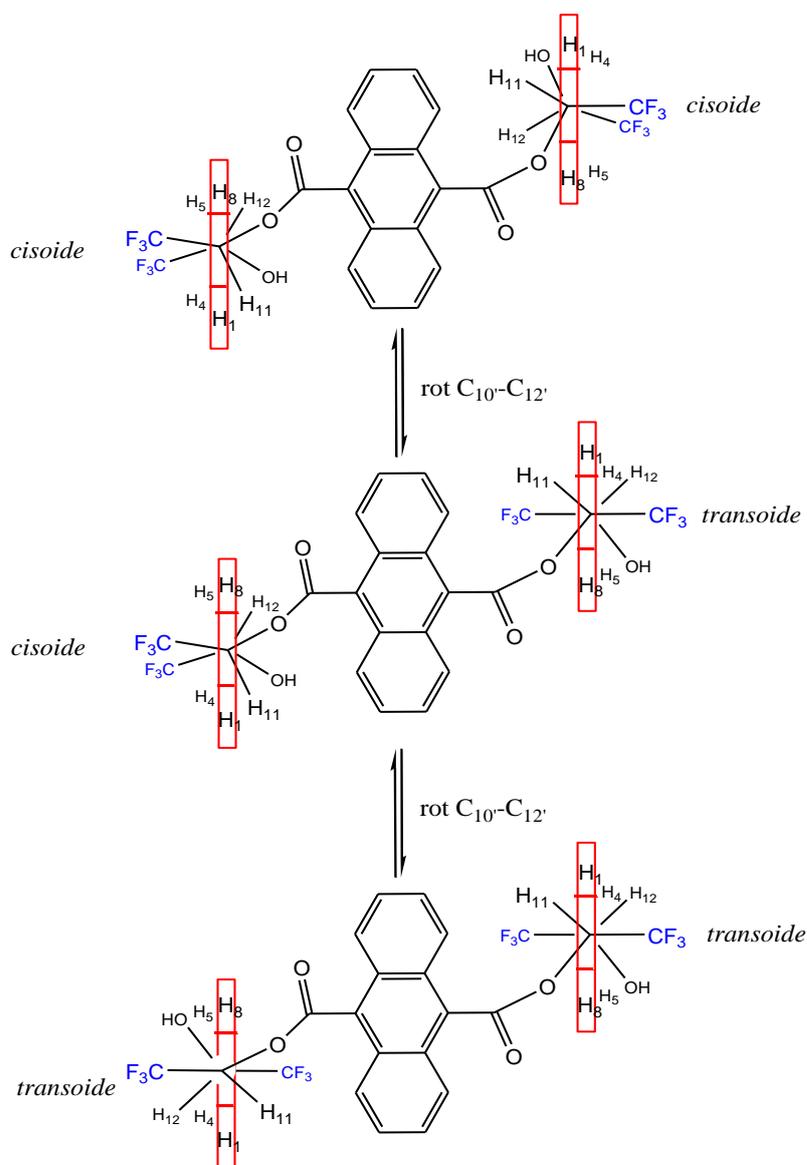
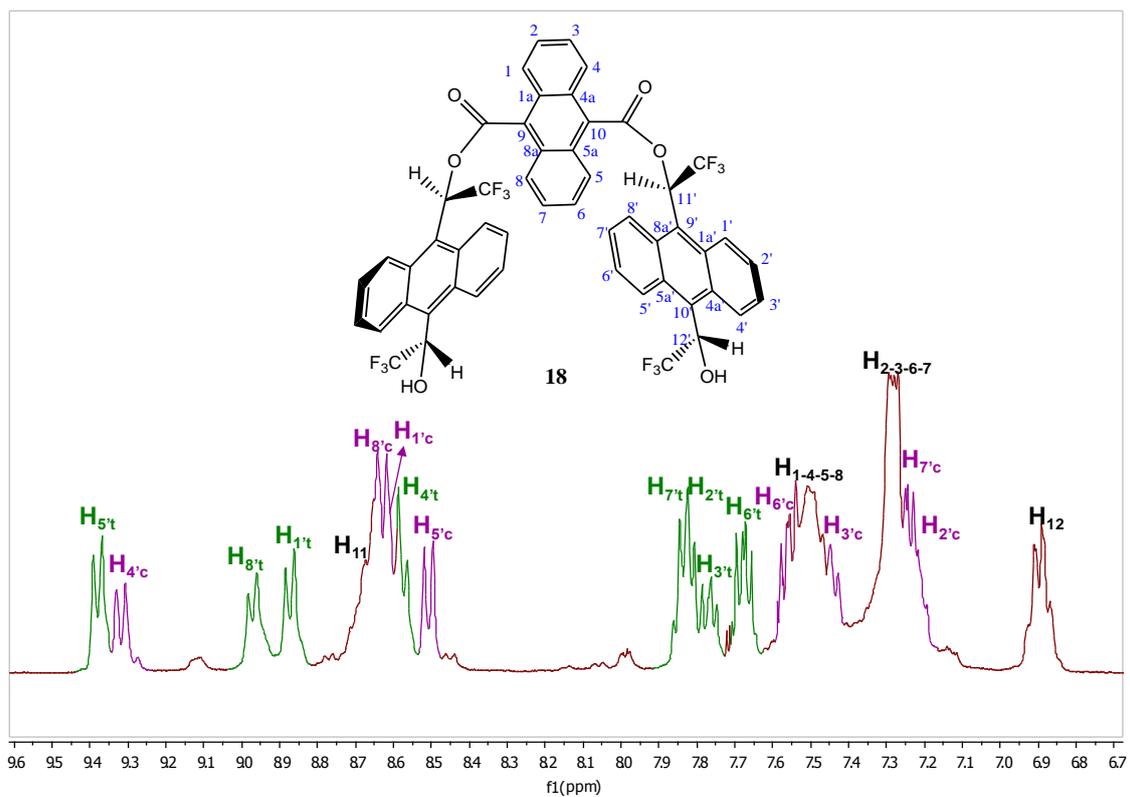
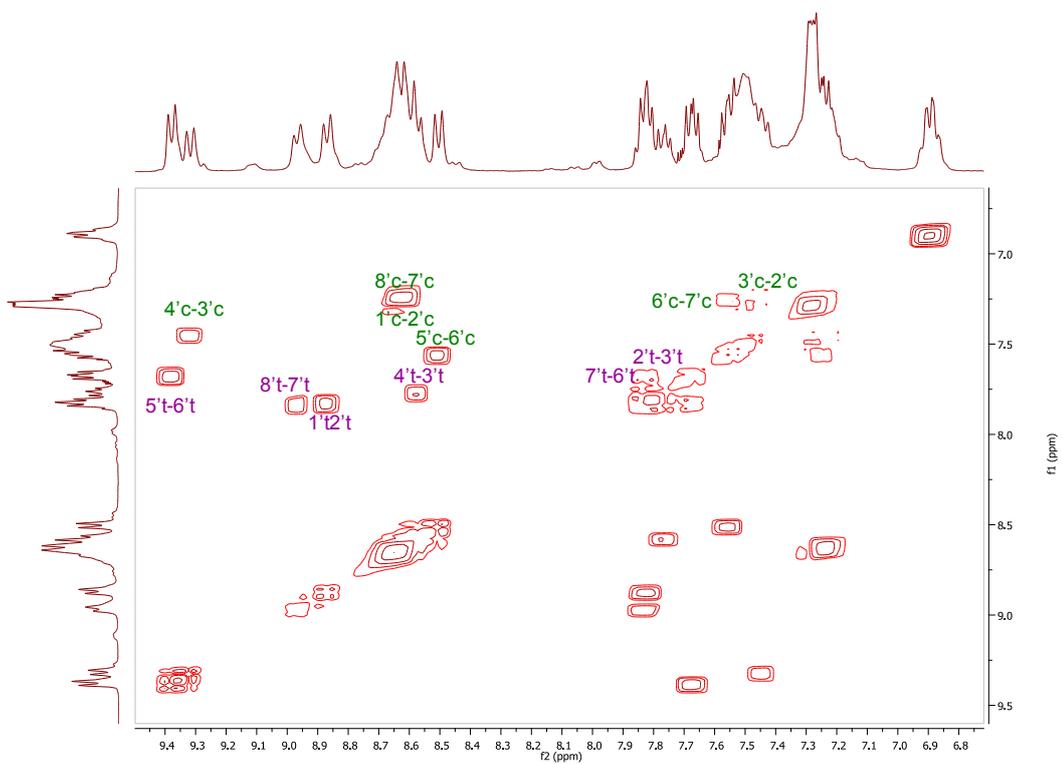


Figura 9-5: Visión vertical de los 3 rotámeros de 18.

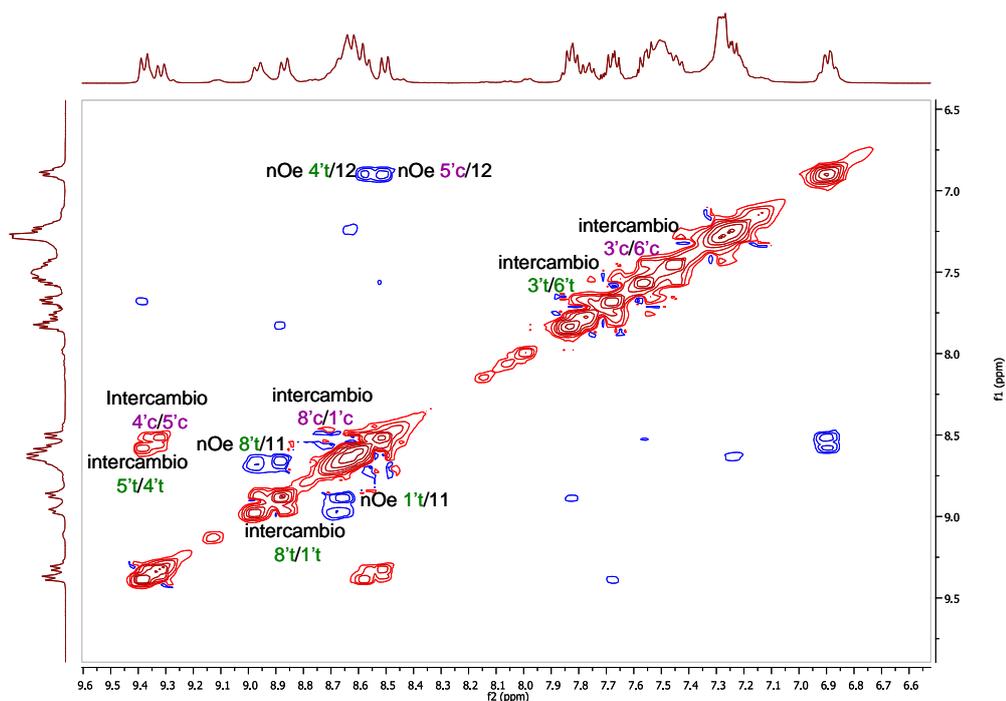
A partir de realizar el espectro de protón (Espectro 9-2) y los espectros bidimensionales COSY (Espectro 9-3) y NOESY (Espectro 9-4), a una temperatura de 250°K, se pudo realizar la asignación de los protones de los dos conformeros.



Espectro 9-2: Espectro de ^1H -RMN asignado del diéster **18** en CD_3OD a 250K. Los subíndices c y t indican las conformaciones *cisoides* y *transoides*.



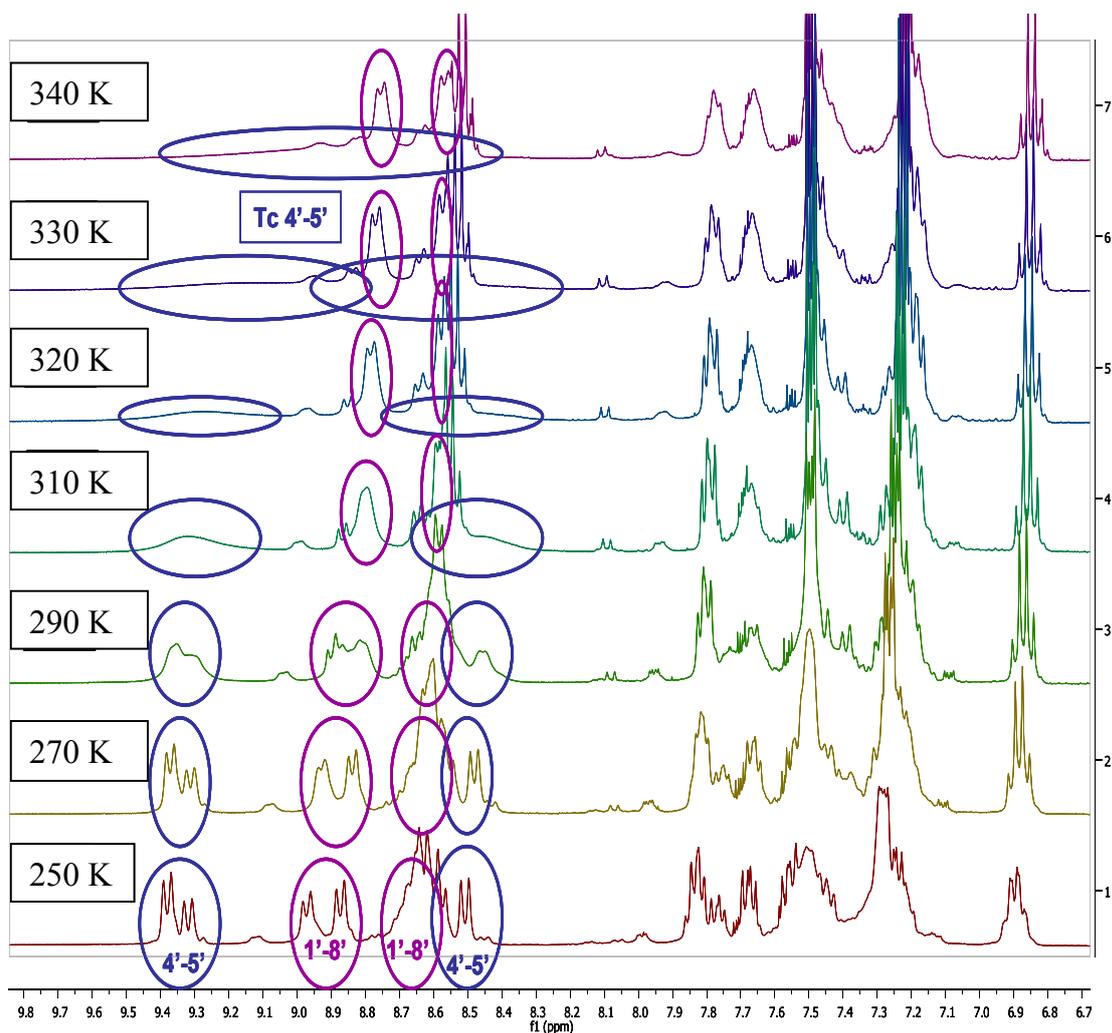
Espectro 9-3: Espectro COSY de **18** en CD_3OD a 250K.



Espectro 9-4: Espectro ROESY del diéster **18** en CD_3OD a 400MHz y 250K.

Para estudiar con más detalle el equilibrio conformacional del diéster **18**, se registraron espectros de protón a diferentes temperaturas, entre 240 y 340 K (Espectro 9-5).

Se puede observar como la pareja de señales correspondiente a los protones H_4 y H_5 , con la pareja de protones H_1 y H_8 evolucionan al aumentar la temperatura, hasta teóricamente intentar formar una única señal a una temperatura superior a 340 K. No se pudo llegar a esta temperatura, debido a que la temperatura de ebullición del metanol es de 338K. Con estos espectros se puede aproximar las temperaturas de coalescencia a $T_c = 330$ K para el enlace C_{10} - C_{12} , próximo al grupo alcohol (protones H_4 y H_5) y $T_c = 370$ K para el enlace C_9 - C_{11} , próximo al grupo ester (protones H_1 y H_8). Esta última temperatura, la hemos supuesto viendo la evolución de las señales al aumentar la temperatura.



Espectro 9-5: Evolución del espectro ^1H -RMN del diéster **18** en CD_3OD a 400MHz y diferentes temperaturas.

Para determinar el valor de las constantes de velocidad a la temperatura de coalescencia asociada a las rotaciones de los enlaces $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$, se ha considerado la ecuación siguiente:¹⁰⁵

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

Ecuación 9-1

¹⁰⁵ Los detalles se pueden encontrar en el apartado 5.1.

Dónde $\delta\nu$ es la diferencia de desplazamiento químico en Hz entre las dos señales en la situación de intercambio lento más lejana del colapso. Los valores obtenidos permiten obtener la energía libre de Gibbs de activación (ΔG^\ddagger) mediante la aplicación de la ecuación de Eyring.¹⁰² Los valores obtenidos se indican en la tabla 9-1.

Tabla 9-1: Valores de ΔG^\ddagger para el intercambio a la temperatura de coalescencia.

Enlace	$\Delta\nu$ (Hz)	k_{vel} (s^{-1})	T_c (K)	ΔG^\ddagger (Kcal/mol)
C ₉ '-C ₁₁ '	99.7	221	370	17.8
C ₁₀ '-C ₁₂ '	357.8	795	330	15.0

9.3. Estudio de la capacidad enantiodiferenciadora de 9,10-antracendicarboxilato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 18.

En este capítulo se expone la capacidad enantiodiferenciadora del diester **18**, frente a diversos solutos quirales (Figura 9-6). Los solutos quirales escogidos, tienen uno o más grupos funcionales, capaces de formar puentes de hidrógeno con el CSA y además presentan un anillo aromático que permite la interacción π -stacking con la parte antracénica del CSA. Se han elegido estos solutos porque se tienen datos comparativos con otros arilalquilcarbinoles que actúan como CSAs y por lo tanto se pueden realizar comparaciones de las capacidades enantiodiferenciadoras.

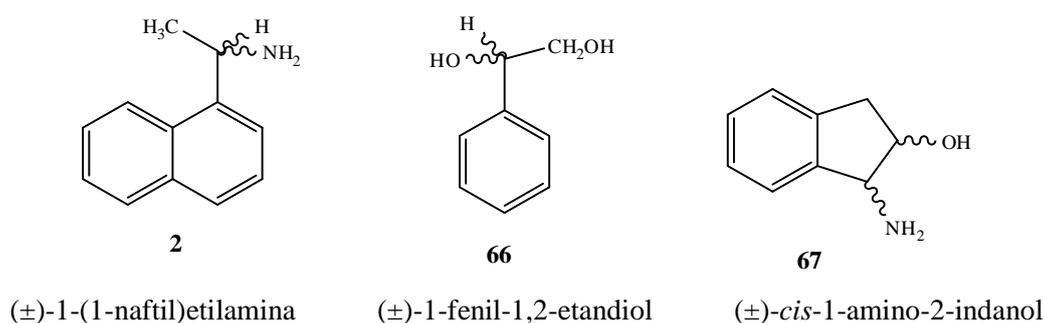


Figura 9-6: Solutos utilizados para realizar las pruebas de solvatación con el diester **18**.

La capacidad enantiodiferenciadora se estudia mediante una serie de experimentos sencillos de RMN, llamados ensayos de solvatación. Este método consiste en los siguientes pasos:

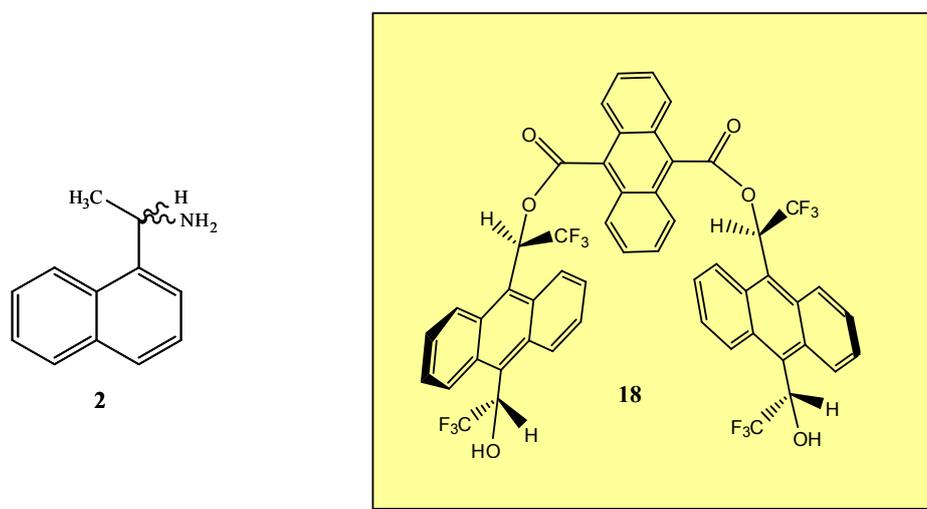
- Se registra el espectro de protón del soluto quiral en un disolvente deuterado apolar, para ver qué señales presenta y si estas interfieren con las señales del CSA.
- Se prepara un tubo de RMN del CSA concentrado (0.01-0.05M), en el mismo disolvente y se añade la mínima cantidad del soluto medible para observar si las bandas del soluto aparecen desdobladas. Si es así, esto significaría que el CSA enantiodiferencia este soluto. Si las señales no se desdoblan, deduciríamos que no existe una discriminación enantiomérica, y si se observa movimiento de

bandas, pero no se encuentran desdobladas, deduciríamos que los complejos diastereoisoméricos formados son de estabilidad y geometría similar.

- En el caso de tener enantiodiscriminación, se realizan adiciones sucesivas de soluto en el tubo donde se encuentra el CSA concentrado, hasta que la diferencia entre las dos señales de los dos enantiómeros empiece a disminuir o no aumente. Este procedimiento nos permite determinar el número de equivalentes de CSA necesarios para obtener una buena separación de los enantiómeros.

Los ensayos de solvatación se realizaron con el CSA (*R,R,R,R*)-**18**. Esperaríamos resultados parecidos si estos ensayos se hubiesen realizado con el enantiómero (*S,S,S,S*)-**18**.

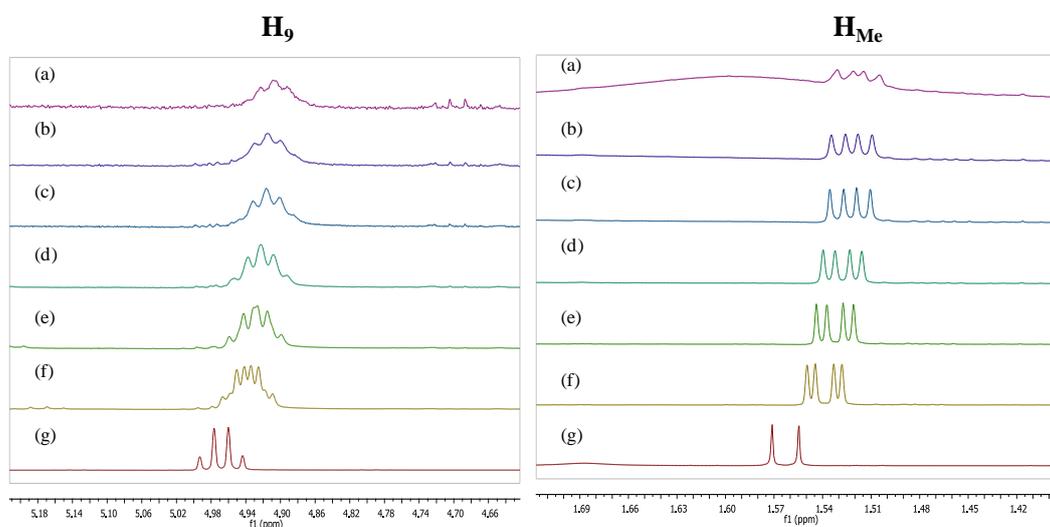
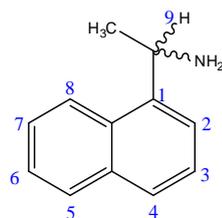
9.3.1. Estudio de solvatación entre el diester (*R,R,R,R*)-**18** y 1-(1-naftil)etilamina, **2**.



La 1-(1-naftil)etilamina, **2**, es un soluto que tiene un centro básico (un grupo amino) y un anillo antracénico, capaces de interactuar con el CSA-**18**, mediante puentes de hidrógeno e interacciones del tipo π -stacking.

Las pruebas de solvatación quiral consistieron en preparar una muestra con 6.03 mg del CSA (*R,R,R,R*)-**18** (0.015 mmoles) disueltos en 0.4 ml de CDCl_3 . A continuación se fueron añadiendo pequeñas cantidades de amina **2** racémica. Después de cada adición se registró un espectro de protón a 298K.

El resultado obtenido se puede observar en el Espectro 9-6, dónde únicamente mostramos los protones alifáticos ya que los aromáticos quedan parcialmente solapados por las señales del CSA.



Espectro 9-6: Evolución de los protones H_9 y CH_3 de la amina **2**. (a) a (f) espectros de 1H -RMN del CSA-**18** añadiendo 0.4, 1, 1.3, 2, 3 y 5 equivalentes de 1-(1-naftil)etilamina, **2**, en $CDCl_3$ (g) espectro de 1H -RMN de **2** sin CSA-**18**.

Tabla 9-2: Valores en ppm de la diferencia de desplazamiento químico de los protones H_9 , CH_3 , H_8 , H_4 y H_2 de los dos enantiómeros de la amina **2** con diferentes cantidades del diester-**18**, a 400MHz.

[CSA]/[soluto]	$\Delta(\Delta\delta) H_9$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) CH_3$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) H_8$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) H_4$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) H_2$ (ppm)
0.2	0.0089	0.0050	0.0161	0.0075	0.0099
0.25	0.0095	0.0056	0.0199	0.0079	0.0109
0.3	0.0117	0.0064	0.0220	0.0093	0.0127
0.5	0.0138	0.0074	0.0258	0.0106	0.0144
0.6	0.0150	0.0082	0.0272	0.0116	0.0158
0.8	0.0161	0.0084	0.0285	0.0121	0.0169
1	0.0167	0.0088	0.0301	0.0124	0.0173
1.25	0.0167	0.0090	0.0312	0.0130	0.0177
1.7	0.0168	0.0094	0.0326	0.0134	0.0180
2.5	0.0168	0.0096	0.0333	0.0138	-
5	0.0169	0.0096	-	-	-
10	0.0170	0.0097	-	-	-

Como se puede observar en la tabla anterior, el protón que tiene mayor enantiodiferenciación es el H₈, con este protón se observa al añadir 1 equivalente de CSA **18**, la resolución completa de las señales de los enantiómeros, sería a partir de esta proporción que se podría calcular el exceso enantiomérico de este soluto, utilizando el CSA **18**.

Como el diéster **18**, presenta una cavidad aromática grande, observamos que la mejor enantiodiferenciación para el soluto **2**, se encuentra en los protones aromáticos, debido seguramente a las interacciones del tipo π -stacking entre el CSA y el soluto. En el gráfico 9-1, podemos observar esta tendencia.

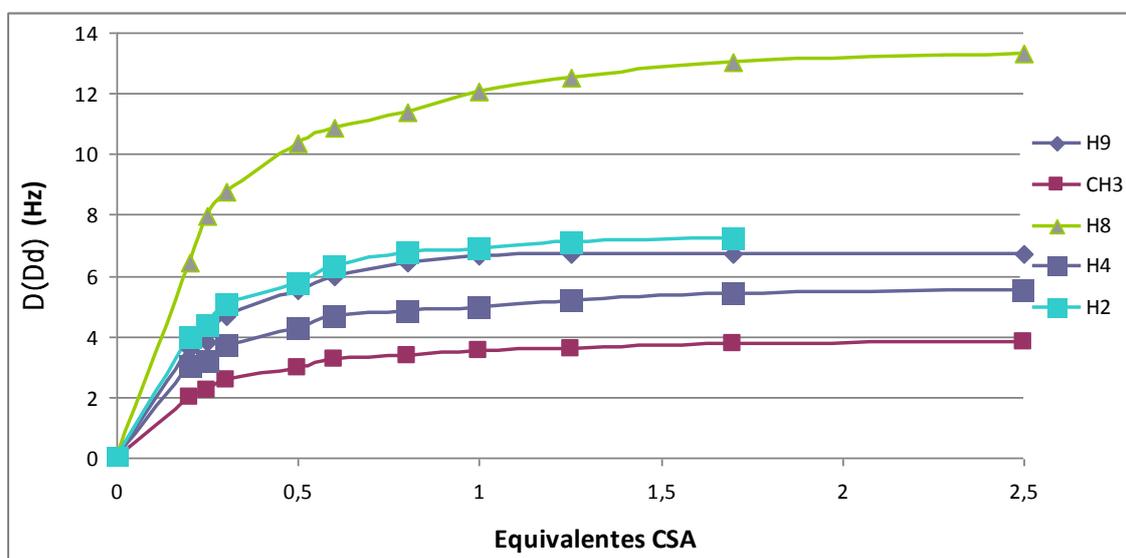
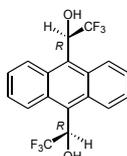
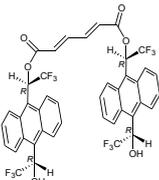
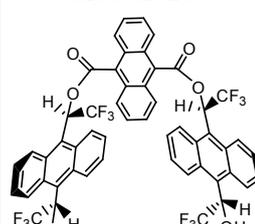


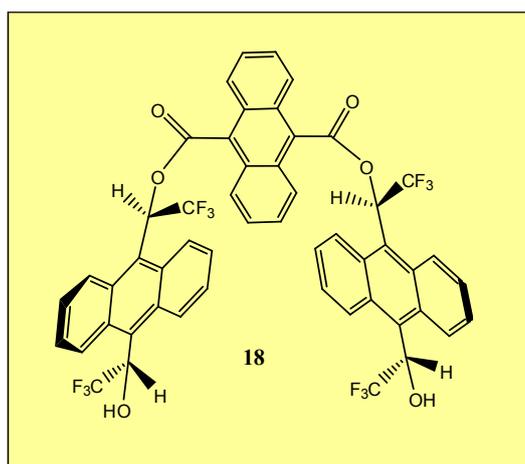
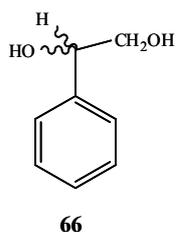
Gráfico 9-1: Evolución de la enantiodiferenciación de varios protones de la amina **2** en adicionar equivalentes de CSA-**18**.

Tabla 9-3: Comparación de la diferencia máxima de desplazamiento químico de los dos enantiómeros de la amina **2**, utilizando diferentes CSA. ^aA partir de este número de equivalentes $\Delta(\Delta\delta)$ ya no aumenta más.

CSA	[CSA]/[solut]	Protón	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
ABTE-11 	1.6 ^a	H ₂ H ₃ H ₄ H ₈ H ₉ H _{Me}	0.059 0.113 0.035 0.119 0.092 -
diester-15 	2.5	H ₂ H ₃ H ₄ H ₈ H ₉ H _{Me}	- 0.120 - 0.176 0.238 0.057
diester-18 	1.0 ^a	H ₂ H ₃ H ₄ H ₈ H ₉ H _{Me}	0.017 - 0.012 0.030 0.017 0.009

En la tabla 9-3, se muestra una comparación del diester-**18** con otros arilalquilcarbinoles muy efectivos. Se puede observar como el diester-**18** no supera la capacidad enantiodiferenciadora de los CSAs **11** y **15**.

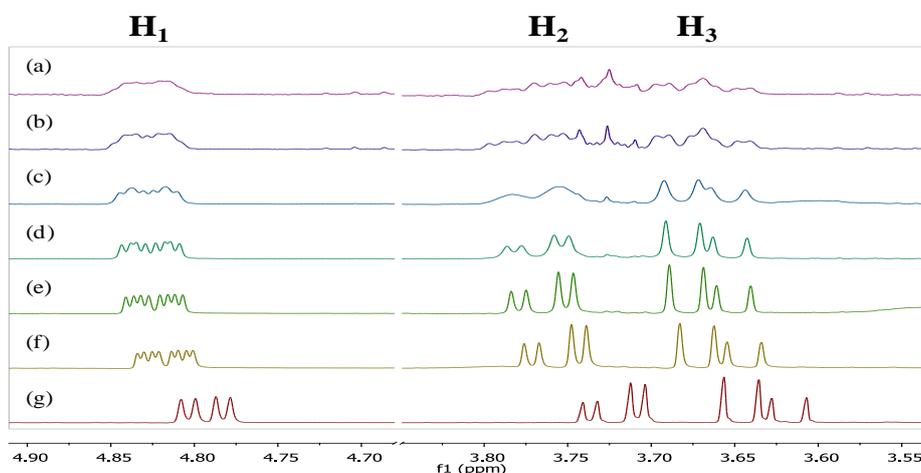
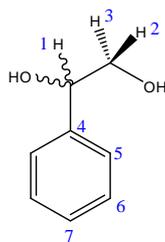
9.3.2. Estudio de solvatación entre el diester (R,R,R,R)-**18** y 1-fenil-1,2-etandiol, **66**.



Este sustrato tiene dos grupos hidroxilos en su estructura, que podrían interactuar mediante puentes de hidrógeno con los dos hidroxilo libres del diéster-**18**, además **66** presenta un anillo aromático, capaz de interactuar mediante interacciones del tipo π con el CSA.

La prueba de solvatación se realizó con una muestra de CSA enantiopura preparada a partir de 6.04mg de (*R,R,R,R*)-**18** (0.006 mmoles) disueltos en 0.4 ml de CDCl_3 . Seguidamente se añadieron pequeñas cantidades de 1-fenil-1,2-etandiol racémico **66**. Después de cada adición se registraron espectros de protón a 298K.

Los resultados obtenidos se representan en el espectro 9-7 y en la tabla 9-4. Como se puede observar el diéster **18**, puede enantiodiferenciar el soluto **66**, pero su enantiodiferenciación no es suficiente, ya que no se encuentra señal en la que la resolución de los dos enantiómeros de **66** sea completa, y por lo tanto, no se puede calcular la pureza enantiomérica. Las señales del anillo aromático también se desdoblan débilmente, pero debido al solapamiento con las bandas del CSA, se hace imposible la integración.



Espectro 9-7: Evolución de los protones H_1 , H_2 y H_3 de **66**. (a) a (f) Espectros de $^1\text{H-RMN}$ del CSA-**18** añadiendo 0.2, 0.25, 0.6, 1, 2 y 4 equivalentes de 1-fenil-1,2-etandiol, **66**, en CDCl_3 (g) espectro de $^1\text{H-RMN}$ de **66** sin CSA-**18**.

Tabla 9-4: Valores en ppm de la diferencia de desplazamiento químico de los protones H₁, H₂ y H₃ de los dos enantiómeros de **66** con diferentes cantidades del diester-**18**, a 400MHz.

[CSA]/[soluto]	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₁ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₂ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₃ (ppm)
0.2	0.0037	0.0003	0.0009
0.25	0.0040	0.0005	0.0010
0.3	0.0044	0.0006	0.0012
0.5	0.0048	0.0007	0.0015
0.7	0.0051	0.0009	0.0016
1	0.0054	0.0009	0.0022
1.7	0.0063	0.0009	0.0040
2.5	0.0071	0.0009	0.0056
5	0.0071	0.0009	0.0079
10	0.0071	0.0009	0.0087

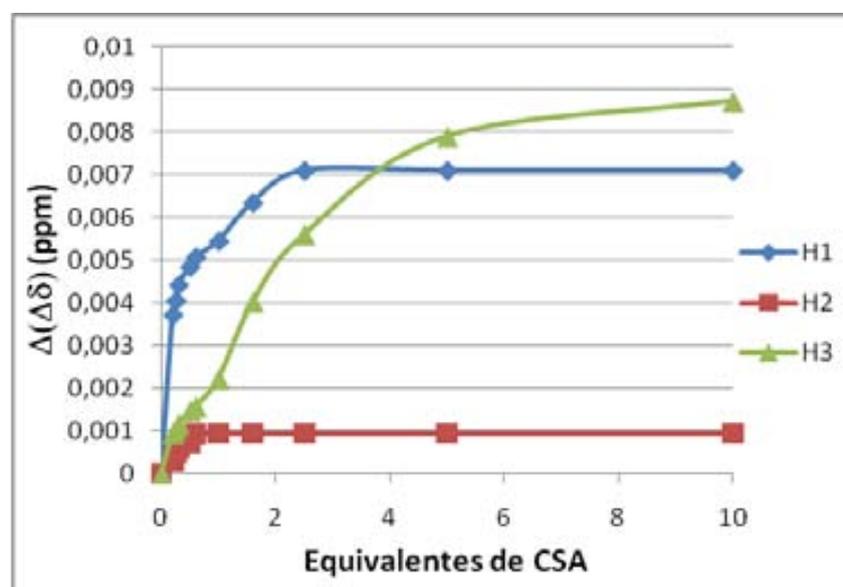


Gráfico 9-2: Evolución de la enantiodiferenciación de varios protones de **66** en adicionar equivalentes de CSA-**18**.

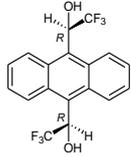
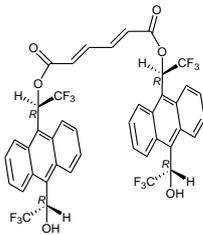
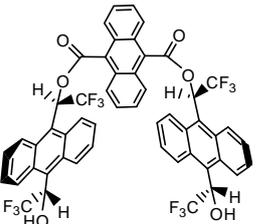
En el gráfico 9-2, el protón que tiene mayor enantiodiferenciación es el H₃. Este protón precisa grandes cantidades de CSA **18**, para apreciar una buena separación.

Con el protón H₂ apenas se observa enantiodiferenciación y además se satura con pocos equivalentes de CSA **18**.

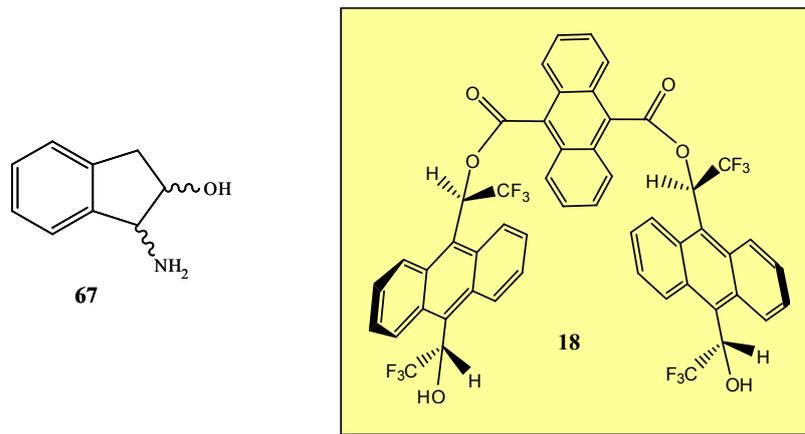
En la tabla 9-5, podemos observar una comparación del CSA-18 con 2 de los mejores CSAs sintetizados en nuestro grupo de investigación, los CSAs 11 y 15.

Para este soluto 66, el mejor CSA es sin duda el diester-15. El diester-18 consigue enantiodiferenciar más protones de 66 que el ABTE, 11, pero su discriminación quiral es menor que con los otros CSAs mostrados en la tabla. Incluso con el protón que mayor enantiodiferenciación consigue, que es el protón H₃, no se observa una separación quiral buena para el cálculo del exceso enantiomérico.

Tabla 9-5: Comparación de la diferencia de desplazamiento químico de los dos enantiómeros de 66, utilizando diferentes CSA. ^aA partir de este número de equivalentes $\Delta(\Delta\delta)$ ja no aumenta más.

CSA	[CSA]/[solut]	Protón	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
ABTE-11 	1.5 ^a	H ₁ H ₂ H ₃	0.021 - -
diester-15 	1.5 3.2	H ₁ H ₂ H ₃ H ₁ H ₂ H ₃	0.059 0.029 0.036 0.068 0.039 0.039
diester-18 	2.5 ^a 1 ^a 10	H ₁ H ₂ H ₃	0.007 0.001 0.009

9.3.3. Estudio de solvatación entre el diéster (*R,R,R,R*)-**18** y *cis*-1-amino-2-indanol, **67**.



El último ensayo de solvatación que se realizó para el CSA-**18**, fue con el amino alcohol **67**, que a diferencia de los solutos anteriores, tiene 2 centros estereogénicos.

Este tipo de estructura rígida benzocicloalcanica con los grupos amino y alcohol en *cis* que tiene **67**, tiene un cierto interés, debido a que sus derivados están descritos en la literatura,¹⁰⁶ por jugar un papel importante en los sistemas biológicos y en el campo de la síntesis asimétrica. Un ejemplo de ello es el Crivixan® (Figura 9-7), que es un fármaco sintetizado por Merck, inhibidor de la proteasa del VIH, y se utiliza para el tratamiento del SIDA.

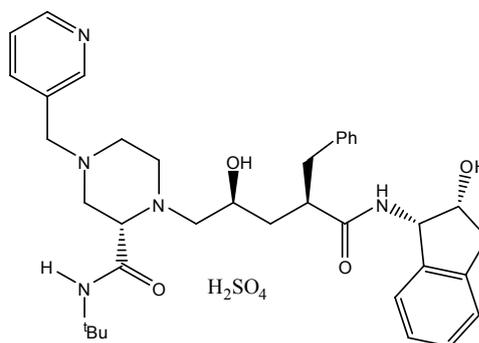


Figura 9-7: Crivixan®, fármaco sintetizado por Merck, inhibidor de la proteasa del VIH.

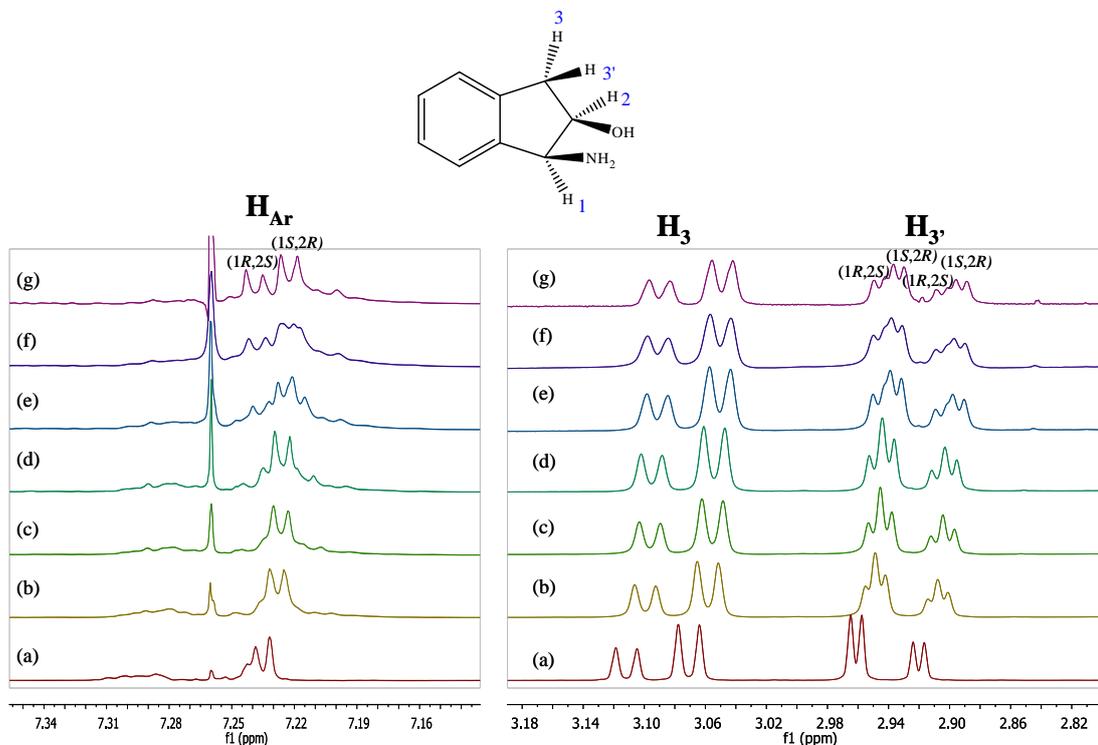
El ensayo de solvatación se realizó utilizando la misma metodología que en las pruebas anteriores. En este caso la muestra en la cual se realizó el estudio, no era racémica, sino que estaba enriquecida con el enantiómero (*1S, 2R*)-**67**. Se pesó 10 mg del enantiómero (*1R, 2S*)-**67** y 15 mg del (*1S, 2R*)-**67** (0.067 y 0.101 mmoles,

¹⁰⁶ Senanayake, C. H. *Aldrichimica Acta*. **1998**, 31, 1.

respectivamente) de tal manera que la relación entre enantiómeros fuese (40:60), y se disolvió en 0.5 ml de CDCl_3 .

La prueba de solvatación se realizó con una muestra de CSA enantiopura, preparada a partir de 8.34 mg de (R,R,R,R) -**18** (0.009 mmoles) disueltos en 0.4 ml de CDCl_3 . Seguidamente se añadieron pequeñas cantidades de la solución enriquecida del aminoalcohol-**67**. Después de cada adición se registraron espectros de protón a 298K, en un espectrómetro de 400MHz.

En el espectro 9-10, se puede apreciar la evolución del espectro ^1H -RMN de los protones aromáticos, H_3 y H_3' de **67**, con diferentes proporciones de CSA-**18**. El protón H_3 no tiene enantiodiferenciación. Con H_3' se observa separación de enantiómeros, pero no se llega a la resolución completa de estos. Tal y como se muestra en el gráfico 9-3, los protones que tienen mayor separación de los enantiómeros son los aromáticos. Se llega a una resolución completa de la señal aromática, cuando se añaden 2.5 equivalentes de CSA, pero esta señal tiene el inconveniente de solaparse con los protones aromáticos del CSA, impidiendo la correcta integración de los enantiómeros.



Espectro 9-10: Evolución de los protones aromáticos y los protones H_3 y H_3' para *cis*-1-amino-2-indanol, **67**, enriquecido en el enantiómero (1S,2R) en CDCl_3 a 400MHz y 298K (a) sin CSA. (b) a (g) **67** y **18** en una proporción 5:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.4:1 y 0.2:1.

Tabla 9-6: Valores en ppm de la diferencia de desplazamiento químico de los protones Aromáticos y H_{3'} de los dos enantiómeros de **67** con diferentes cantidades del diester-**18**, a 400MHz.

[CSA]/[soluto]	$\Delta(\Delta\delta) \text{ H}_{\text{Ar}}$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) \text{ H}_{3'}$ (ppm)
0.2	0.0038	0.0064
0.25	0.0040	0.0070
0.3	0.0045	0.0078
0.5	0.0057	0.0085
0.7	0.0083	0.0098
1	0.0120	0.0112
1.7	0.0151	0.0120
2.5	0.0166	0.0127
5	0.0170	0.0141
10	0.0172	0.0141

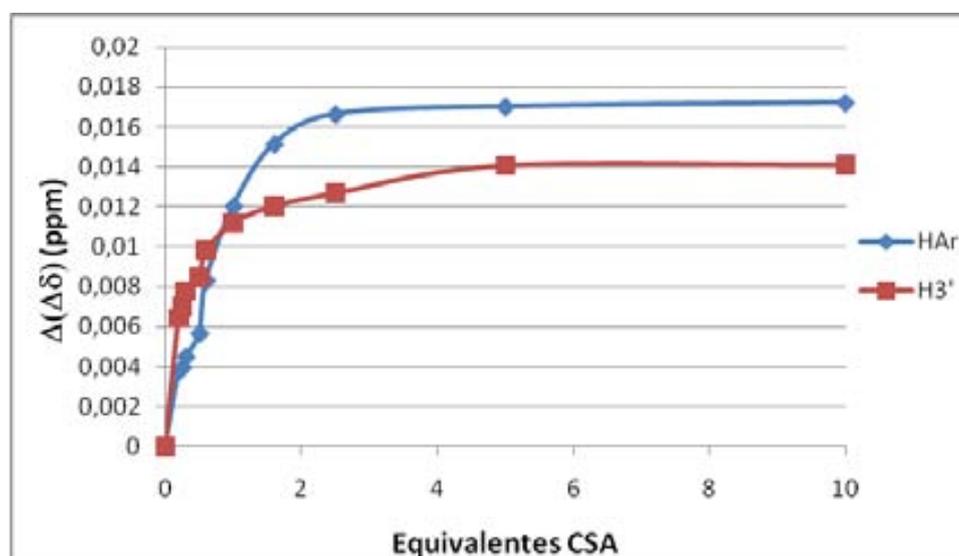
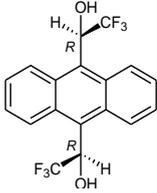
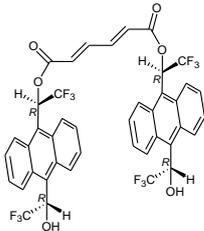
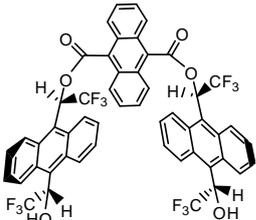


Gráfico 9-3: Evolución de $\Delta(\Delta\delta)$ (Hz) de varios protones de **67** en adicionar equivalentes de CSA-**18**.

En la tabla 9-7, podemos observar una comparación de la capacidad solvatadora de los CSAs **11**, **15** y **18** con el soluto **67**. Podemos observar que el diester-**18**, no supera la capacidad enantiodiferenciadora de los CSAs **11** y **15**, pero a diferencia de **11** y **15**, **18** puede diferenciar bien los protones aromáticos.

Tabla 9-7: Comparación de $\Delta(\Delta\delta)$ (ppm) de los dos enantiómeros de **67**, utilizando diferentes CSA.

CSA	[CSA]/[solut]	Protón	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
ABTE-11 	2	H_{Ar} H_1 H_2 H_3 $H_{3'}$	- 0.026 - 0.013 0.049
diester-15 	4	H_{Ar} H_1 H_2 H_3 $H_{3'}$	- 0.017 0.012 0.032 0.058
diester-18 	2.5	H_{Ar} H_1 H_2 H_3 $H_{3'}$	0.017 - - - 0.013

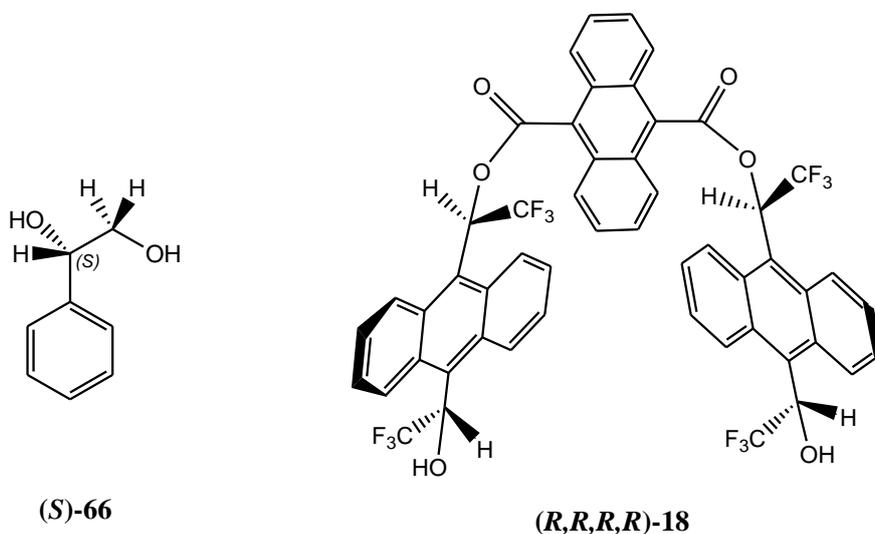
9.4. Estudio de los complejos de solvatación del CSA-18.

En este capítulo se quieren estudiar los complejos de asociación formados entre el CSA-18 y un soluto.

Concretamente se quiere determinar experimentalmente la relación estequiométrica entre el soluto **66** y el CSA-18, utilizando el método de Job.¹⁰⁷ Este método es aplicable cuando la cinética asociada a la formación del complejo sea rápida y la solubilidad de las especies implicadas en la solvatación sea total. El parámetro experimental utilizado es el desplazamiento químico de los protones afectados en la formación del complejo diastereoisomérico.

Otro parámetro que se quiere determinar es la constante de asociación de los complejos diastereoisoméricos mediante el método *Equimolar*.

9.4.1. Determinación de la estequiometría del complejo entre el diester-18 y (S)-feniletandiol-66.



El método de Job consiste en preparar diferentes muestras con proporciones diferentes de soluto **66** y CSA-18, en las que la concentración total de la solución se mantenga constante y se mide un parámetro experimental que en este caso es el desplazamiento químico. Para realizar esto se prepararon dos soluciones de (S)-**66** y (R,R,R,R)-**18** en cloroformo de concentración 0.00164 M. La solución de 1-fenil-1,2-etandiol, (S)-**66**, se realizó a partir de 1,24 mg (0.0090 mmoles) en 5,46 ml de CDCl₃, y la solución de (R,R,R,R)-**18** a partir de 4,83 mg (0.0049 mmoles) en 3 ml de CDCl₃. A partir de estas disoluciones, se prepararon 11 muestras con proporciones diferentes de

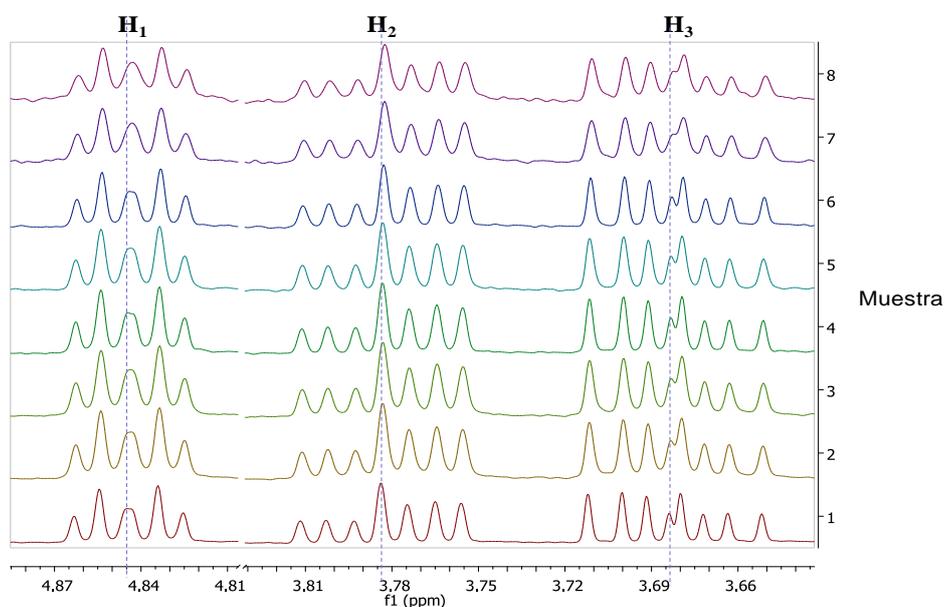
¹⁰⁷ La teoría del método de Job se puede encontrar en el capítulo 6.2.

cada especie, con un volumen total de 0.5 ml y una concentración total de 0.00164 M (ver tabla 9-8). A partir de cada muestra se registraron espectros de protón a 298K y 64 barridos.

Tabla 9-8: Valores de las concentraciones de (*S*)-**66** y (*R,R,R,R*)-**18** en cada muestra preparada.

Muestra	[(<i>S</i>)- 66] M	[(<i>R,R,R,R</i>)- 18] M	$X_{(S)-66}$	$X_{(R,R,R,R)-18}$
1	0.00164	0.00000	1.0	0.0
2	0.00148	0.00016	0.9	0.1
3	0.00132	0.00033	0.8	0.2
4	0.00115	0.00049	0.7	0.3
5	0.00099	0.00066	0.6	0.4
6	0.00082	0.00082	0.5	0.5
7	0.00066	0.00099	0.4	0.6
8	0.00049	0.00115	0.3	0.7
9	0.00033	0.00132	0.2	0.8
10	0.00016	0.00148	0.1	0.9
11	0.00000	0.00164	0.0	1.0

En el espectro 9-11 se representan las variaciones de las señales de los protones H_1 , H_2 y H_3 de (*S*)-1-fenil-1,2-etandiol, **66**. Estas variaciones son pequeñas, pero suficientemente apreciables para poder realizar el método de *Job*.



Espectro 9-11: Espectros registrados de las muestras 1-8, dónde se observan los protones H_1 , H_2 y H_3 .

La reacción de formación del complejo se puede describir como:



Dónde S es el soluto y el L el CSA. Si se representa $\Delta\delta_{\text{obs}}[S]_t$ en función de X_s , siendo $\Delta\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{obs}} - \delta_f$ (δ_f es el desplazamiento químico cuando el soluto se encuentra libre), se obtiene una curva parabólica, dónde el vértice de esta corresponde al punto $X_{\text{max}} = m/(m+n)$ y se obtendría el coeficiente de estequiometría.

En la tabla 9-9 se representan los valores de $\Delta\delta$ obtenidas para los protones H_1 , H_2 y H_3 para cada valor de fracción molar y el resultado de multiplicar $\Delta\delta$ por la concentración del soluto.

Tabla 9-9: Valores de $\Delta\delta$ de los protones H_1 , H_2 y H_3 después de multiplicarlos por $[(S)-66]$.

Muestra	$X_{(S)-66}$	$\Delta\delta H_1$ (ppm)	$\Delta\delta H_1[(S)-66]$ $*10^6$ M	$\Delta\delta H_2$ (ppm)	$\Delta\delta H_2[(S)-66]$ $*10^6$ M	$\Delta\delta H_3$ (ppm)	$\Delta\delta H_3[(S)-66]$ $*10^6$ M
1	1.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000
2	0.900	0.00026	0.385	0.00031	0.459	0.00021	0.311
3	0.800	0.00038	0.500	0.00046	0.605	0.00043	0.565
4	0.700	0.00053	0.610	0.00058	0.667	0.00054	0.621
5	0.600	0.00071	0.700	0.00077	0.759	0.00071	0.700
6	0.500	0.00092	0.756	0.00097	0.797	0.00094	0.773
7	0.400	0.00108	0.710	0.00120	0.789	0.00105	0.690
8	0.300	0.00127	0.626	0.00136	0.671	0.00127	0.626
9	0.200	0.00140	0.460	0.00143	0.470	0.00138	0.454
10	0.100	0.00160	0.263	0.00173	0.284	0.00170	0.279
11	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000	0.00000	0.000

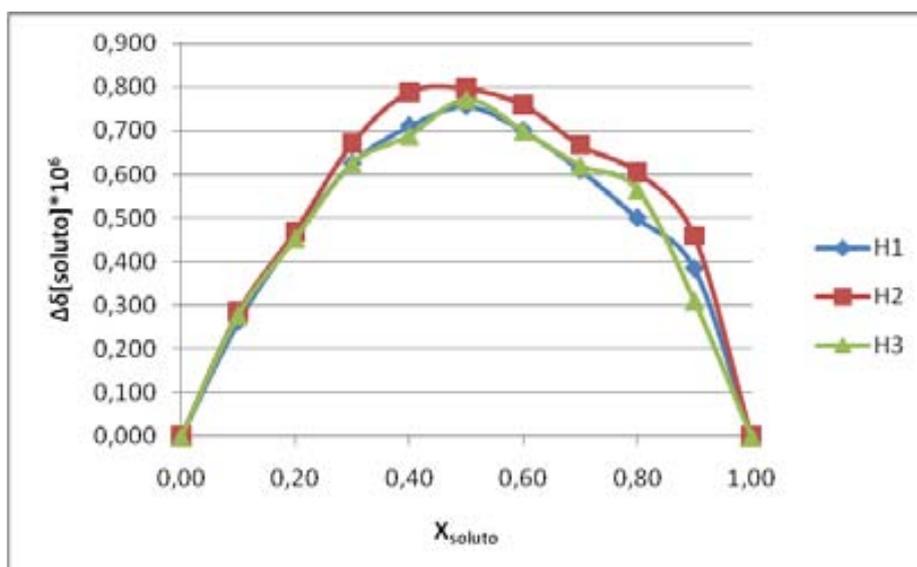


Gráfico 9-4: Representación gráfica de las curvas de Job para los protones H₁, H₂ y H₃.

La representación de las variaciones de desplazamiento químico (gráfico 9-4) se ajusta a una parábola donde $X_{\text{max}} = 0,5$. Según el método de Job el máximo de la parábola da la información sobre la estequiometría ya que $X_{\text{max}} = m/(m+n)$. Si se resuelve esta ecuación, se llega a la conclusión que la estequiometría del complejo es 1 a 1.

9.4.2. Determinación de la constante de equilibrio (K) en la formación del complejo entre el diester-18 y (S)-feniletandiol-66 por el método equimolar.

En este apartado queremos determinar la constante de equilibrio (K), para saber si la poca eficacia del diester-18 como CSA, comparado con otros arilalquilcarbinoles, es debida a diferencias de estabilidad (razones termodinámicas), o bien son debidas a diferencias geométricas del complejo.

La metodología utilizada en la determinación de la constante de formación de los complejos (K) es el método *Equimolar*.¹⁰⁸ Se han determinado las constantes de las muestras enantiopuras en vez de recémicas, para evitar el solapamiento de señales, así como posibles equilibrios competitivos.

Se prepararon 2 muestras que contenían un relación molar 1 a 1 de **18** y **66**. La primera contenía 0,93 mg (0,0067 mmoles) de (*R*)-**66** y 6,58 mg (0,0067 mmoles) de (*R,R,R,R*)-**18**, y la otra muestra contenía 0,51 mg (0,0037 mmoles) de (*S*)-**66** con 3,61 mg (0,0037 mmoles) de (*R,R,R,R*)-**18**. Inicialmente la muestra estaba disuelta en un

¹⁰⁸ La teoría del método *Equimolar* se encuentra en el capítulo 6.3.

volumen de 0.6 ml de CDCl_3 . Sobre estas muestras se le fueron añadiendo 0.1 ml en 0.1 ml de CDCl_3 , y se registraron espectros de protón después de cada adición.

En la tabla 9-10 se muestra un resumen de las variaciones de desplazamientos químicos ($\Delta\delta$) respecto al soluto libre a 297K. Los protones en los que se realizó el seguimiento fueron H_1 , H_2 y H_3 .

Tabla 9-10: Variaciones de $\Delta\delta$ de los protones H_1 , H_2 y H_3 de los enantiómeros (*S*)-**66** y (*R*)-**66** en presencia de 1 equivalente de CSA (*R,R,R,R*)-**18** a 297K y los valores de $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ calculados.

Muestra	δ_{libre}	$[(R)\text{-66}]_0$ (M)	$\Delta\delta_R$ (ppm)	$(\Delta\delta_R/S_0)^{1/2}$	$[(S)\text{-66}]_0$ M	$\Delta\delta_S$ (ppm)	$(\Delta\delta_S/S_0)^{1/2}$
H1	4.8632	0.0112	0.0171	1.2346	0.0062	0.0101	1.2801
		0.0096	0.0148	1.2406	0.0053	0.0087	1.2833
		0.0084	0.0130	1.2430	0.0046	0.0076	1.2864
		0.0075	0.0116	1.2454	0.0041	0.0068	1.2883
		0.0067	0.0105	1.2489	0.0037	0.0061	1.2885
		0.0061	0.0096	1.2525	0.0034	0.0056	1.2906
		0.0056	0.0088	1.2554	0.0031	0.0051	1.2927
H2	3.8118	0.0112	0.0105	0.9674	0.0062	0.0081	1.1464
		0.0096	0.0090	0.9696	0.0053	0.0069	1.1470
		0.0084	0.0080	0.9726	0.0046	0.0061	1.1488
		0.0075	0.0071	0.9743	0.0041	0.0054	1.1496
		0.0067	0.0064	0.9751	0.0037	0.0049	1.1511
		0.0061	0.0058	0.9761	0.0034	0.0045	1.1518
		0.0056	0.0053	0.9766	0.0031	0.0041	1.1535
H3	3.7121	0.0112	0.0108	0.9812	0.0062	0.0091	1.2184
		0.0096	0.0093	0.9834	0.0053	0.0079	1.2205
		0.0084	0.0082	0.9848	0.0046	0.0069	1.2218
		0.0075	0.0073	0.9866	0.0041	0.0061	1.2224
		0.0067	0.0066	0.9887	0.0037	0.0055	1.2240
		0.0061	0.0060	0.9902	0.0034	0.0050	1.2256
		0.0056	0.0055	0.9920	0.0031	0.0046	1.2271

Anteriormente comprobamos mediante el método de Job que la estequiometría del complejo entre **18** y **66** era de 1 a 1, por eso, se puede aplicar la ecuación de Bouquant y Chucho:

$$\Delta\delta = \delta_c - \left(\frac{\delta_c}{K} \right)^{1/2} \left(\frac{\Delta\delta}{S_0} \right)^{1/2}$$

Ecuación 9-1

En la tabla 9-10 se pueden encontrar los valores de $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$, donde S_0 es la concentración total del soluto **66**.

Si se representa $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ respecto a $\Delta\delta$, se obtiene una recta donde la ordenada en el origen corresponde a δ_c y la pendiente a $(\delta_c/K)^{1/2}$. En el gráfico 9-5 se pueden observar las rectas obtenidas para cada protón de los dos enantiómeros de **66** y en la tabla 9-11 se resume los valores obtenidos para cada recta y las constantes de asociación calculadas.

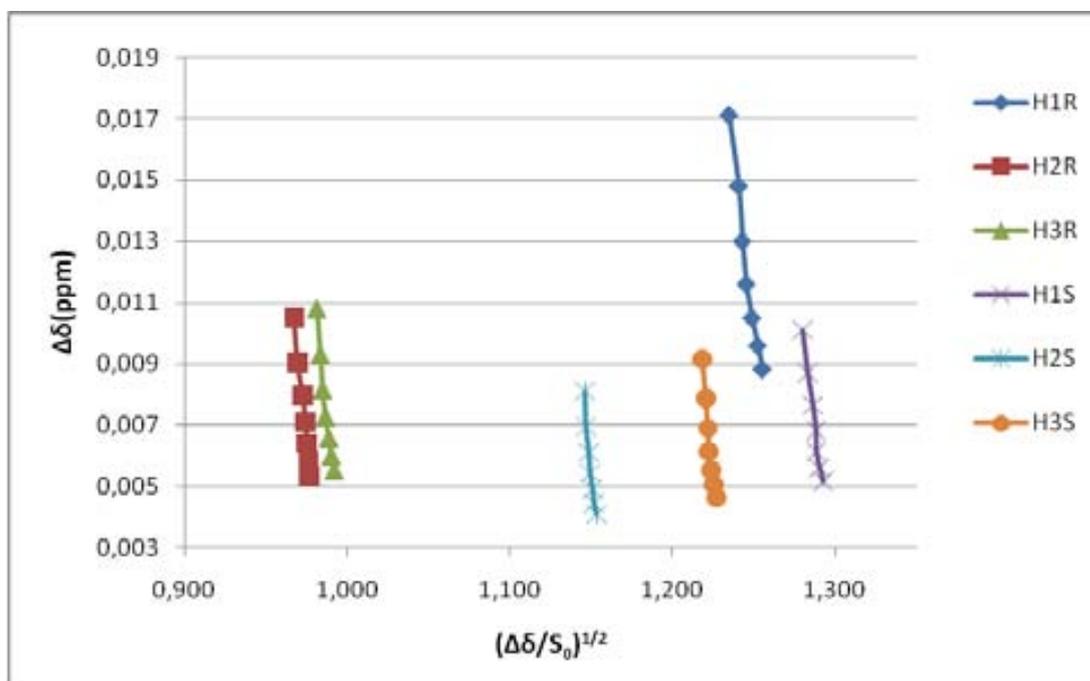


Gráfico 9-5: Representación gráfica de las rectas de la ecuación 9-1 para H₁, H₂ y H₃.

Tabla 9-11: Valores obtenidos para cada recta de la ecuación 9-1 para los protones H₁, H₂ y H₃.

Protón	δ_c		$(\delta_c/K)^{1/2}$		K	
	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>
H ₁	0.521	0.532	0.408	0.407	3.13	3.21
H ₂	0.524	0.626	0.531	0.540	1.86	2.15
H ₃	0.482	0.656	0.481	0.531	2.08	2.33

A partir de los resultados obtenidos de las constantes de asociación de los diferentes protones, se calculó una K media de complejación de cada enantiómero de **66** con el CSA (*R,R,R,R*)-18, y a través de la ecuación termodinámica $\Delta G^0 = -RT \ln K$, se pudo calcular la energía libre de Gibbs (ΔG^0) asociada a este proceso.

$$K_R = 2.36 \pm 0.68$$

$$\Delta G^0 = -2.05 \pm 0.68 \text{ kJ/mol}$$

$$K_S = 2.56 \pm 0.57$$

$$\Delta G^0 = -2.29 \pm 0.52 \text{ kJ/mol}$$

En los resultados obtenidos, no se observan variaciones significativas entre los diferentes complejos diastereoisoméricos. Estos resultados nos indican que termodinámicamente hay muy poca diferencia en la energía necesaria para la formación de ambos complejos diastereoisoméricos.

En la tabla 9-12, se comparan los valores obtenidos de K y ΔG^0 de diversos CSAs con el soluto **66**.

Tabla 9-12: Valores de K y ΔG^0 para diferentes arilalquilcarbinoles con el soluto **66**.

CSA	Alcohol de Pirkle-1	ABTE-11	Diester-15	Diester-18
K_R	3.7	2.4	7.1	2.4
K_S	3.8	2.4	6.9	2.6
ΔG_R^0 (kJ/mol)	-3.2	-2.2	-4.8	-2.2
ΔG_S^0 (kJ/mol)	-3.3	-2.2	-4.7	-2.4

Al comparar los resultados obtenidos del CSA-**18** con otros CSAs arilalquilcarbinoles, comprobamos que los valores son muy parecidos, sobre todo con el ABTE, **11**.

El diester **15**, que es el CSA que mejor resuelve los enantiómeros de **66**, es el que tiene una constante de asociación mayor, y por lo tanto, los complejos CSA-Soluto que forman son de mayor estabilidad.

9.4.3. Conclusiones sobre el estudio de los complejos del diester-18.

Hemos comprobado que los complejos formados entre el CSA-18 y el soluto **66** son de estequiometría 1 a 1. Este resultado no es de extrañar, debido a que todos los CSAs arilalquilcarbinoles estudiados anteriormente en nuestro grupo daban esta relación.

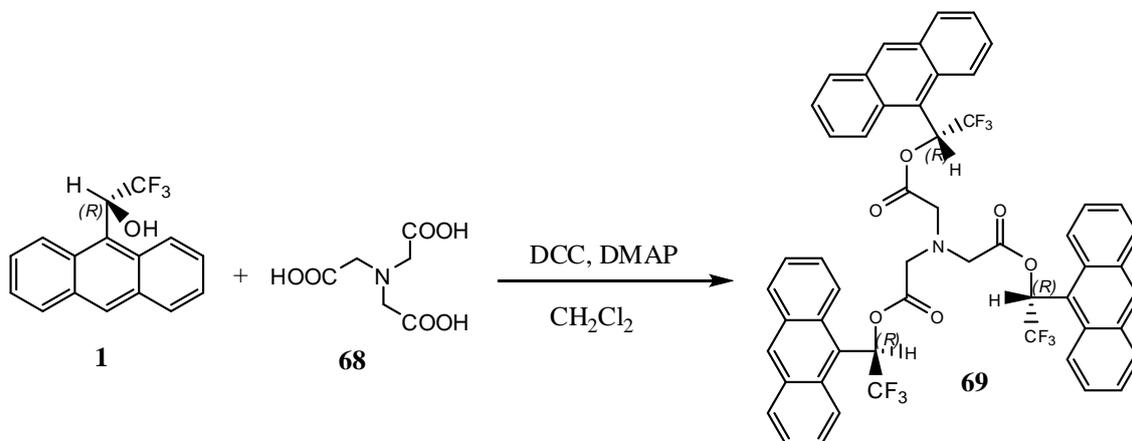
El cálculo de las constantes de equilibrio (K) y de las Energías de Gibbs (ΔG°) asociadas a la formación de los complejos diastereoisoméricos entre el CSA-18 y los enantiómeros de **66**, nos ha demostrado que no hay diferencias termodinámicas significativas entre complejos diastereoisoméricos formados.

Las K de los complejos formados para el CSA-18 como para el ABTE, **11**, son muy parecidas, pero el ABTE enantiodiferencia mejor los solutos que el CSA-18. Creemos que esto es debido a diferencias geométricas, porque el CSA-18 se debe encontrar en una conformación abierta, y por lo tanto, no hará la función de pinza molecular, envolviendo el soluto, como si que hace el CSA-15.

9.5. Síntesis del (R,R,R)-nitrilotriacetato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, **69**.

La esterificación entre el (*R*)-Alcohol de Pirkle, **1**, y el ácido nitrilotriacético, **68**, se realizó utilizando las condiciones estándar para esterificaciones de ácidos carboxílicos utilizando un reactivo de coupling.¹⁰⁹

En este caso se utilizó el reactivo de coupling clásico que es la *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente deshidratante y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador. Después de la purificación en columna de gel de sílice utilizando 100% diclorometano, se obtiene **69**, con un 31.7% de rendimiento.



Esquema 9-2: Síntesis de (*R,R,R*)-nitrilotriacetato de alcohol de Pirkle, **69**.

La síntesis y posterior estudio espectral del triéster-**69**, es una gran ayuda para el posterior estudio sintético y espectral de nuestra molécula objetivo **19**.

¹⁰⁹ (a) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4475. (b) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2373.

9.6. Estudio espectral de (*R,R,R*)-nitrilotriacetato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, **69**.

A continuación se hace una caracterización de (*R,R,R*)-nitrilotriacetato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, **69**, porque es un compuesto nuevo.

La numeración utilizada para realizar el estudio espectral para el compuesto **69**, es la mostrada en la siguiente figura (Figura 9-8).

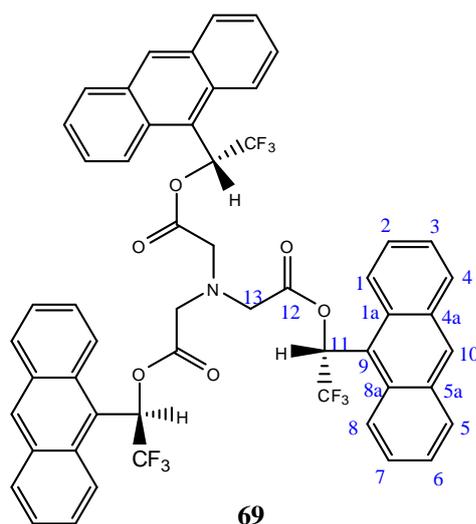
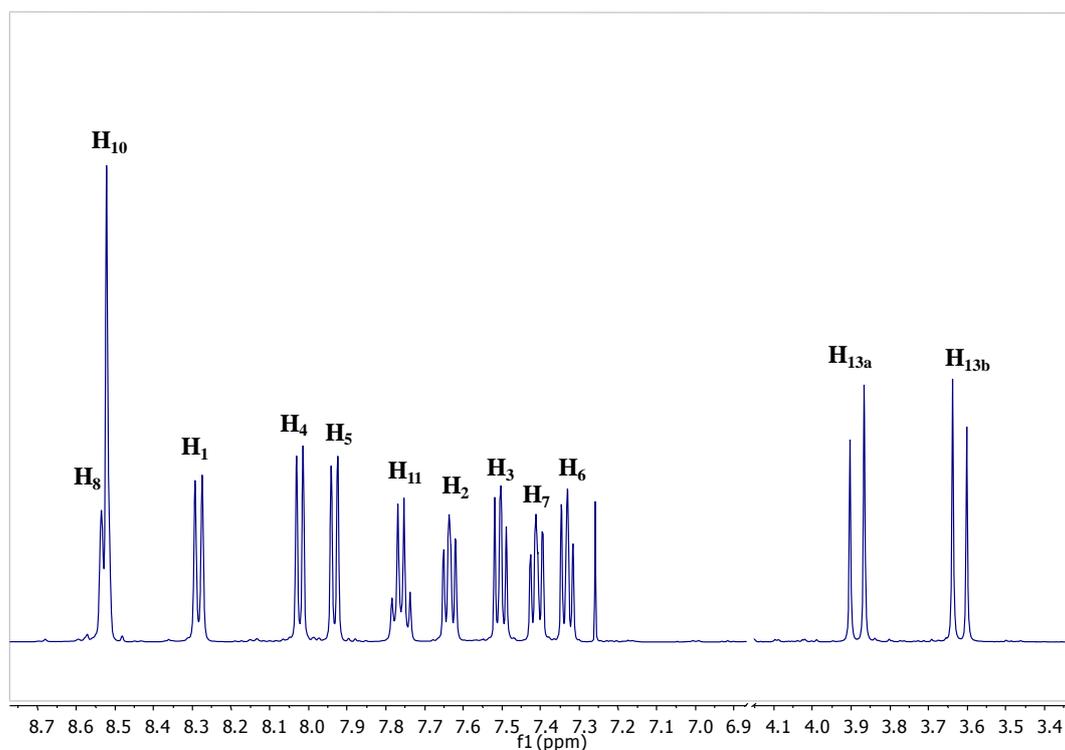


Figura 9-8: Numeración de los átomos del diéster **69**.

9.6.1. Asignación del espectro de ^1H -RMN de **69**.

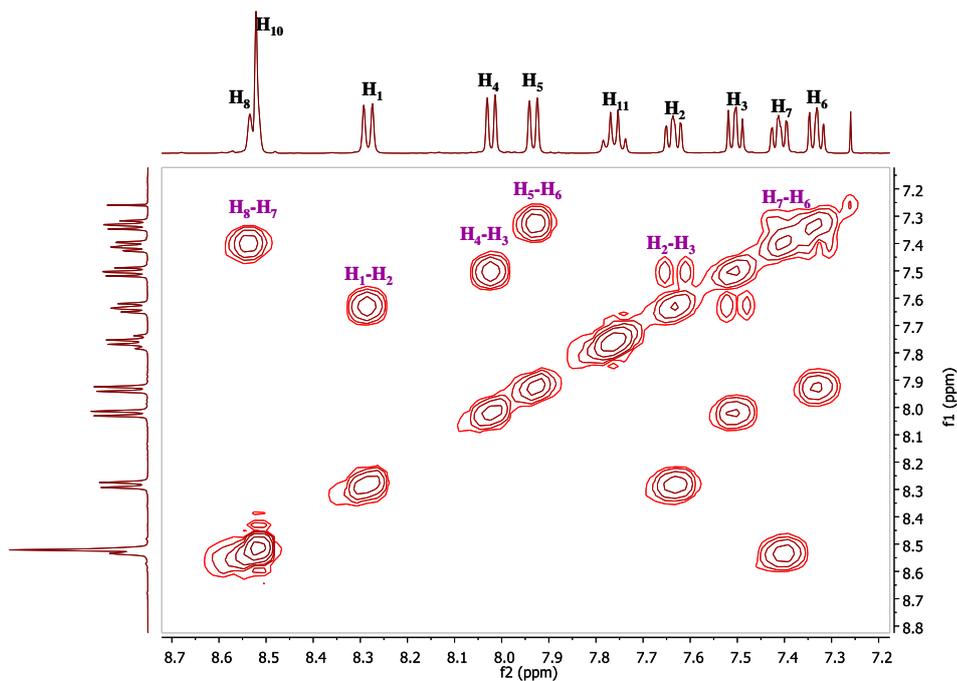
El compuesto **69** tiene un eje de simetría C_3 . Este eje provoca la simplificación del espectro ya que hay núcleos isocronos.

Los espectros fueron registrados a 298°K, utilizando CDCl_3 como disolvente. La asignación de los protones (Espectro 9-12) se resolvió con la ayuda de la resonancia bidimensional, correlación homonuclear de protón, COSY (Espectro 9-13).

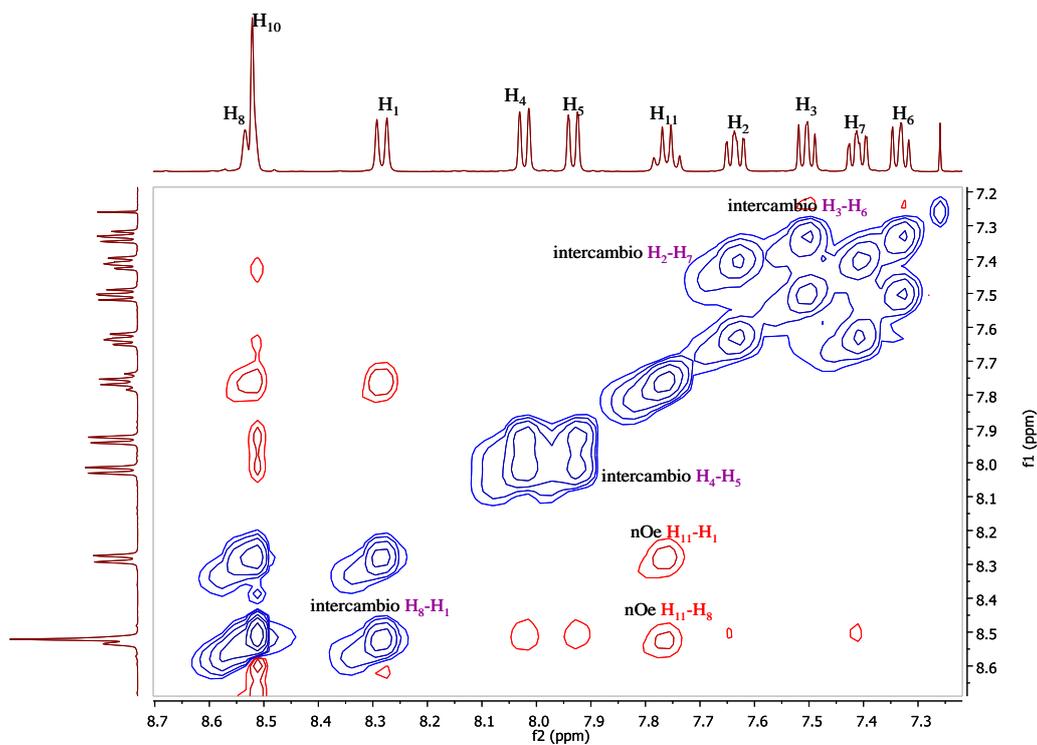


Espectro 9-12: Espectro de ^1H -RMN de **69** en CDCl_3 a 298K, registrado con 128 escanes.

A frecuencias bajas se observan dos dobletes correspondientes a los protones H_{13} . Estas señales las encontramos desdobladas debido a que por efectos estéricos, estos dos protones no los vemos isócronos y es por eso que podemos diferenciar entre el protón pro-*S* y el protón pro-*R*. El protón H_{11} se encuentra en frecuencias altas ($\delta = 7,78$ ppm) y como cuadruplete, debido a la influencia de los Fluors y del efecto electronatrayente del grupo ester. El resto de señales corresponden a los protones aromáticos, que se encuentran ubicados a campos bajos. El protón H_{10} es fácil de asignar ya que aparece como singlete con integración 1 y con un desplazamiento químico alto $\delta = 8,52$. El resto de señales aromáticas, las hemos diferenciado a través de los espectros bidimensionales COSY (Espectro 9-13) y ROESY (Espectro 9-14).



Espectro 9-13: Espectro COSY de **69** en CDCl_3 a 298K, registrado con 16 escanes.



Espectro 9-14: Espectro ROESY de **69** en CDCl_3 a 298K, registrado con 32 escanes.

La tabla 9-13 recoge los desplazamientos químicos de los protones de la molécula **69** con sus respectivas constantes de acoplamiento (2J , 3J o 4J).

Tabla 9-13: Asignación del espectro de 1H -RMN para **69**.

Protón	δ (ppm)	multiplicidad	2J , 3J o 4J (Hz)
H_{13b}	3.62	d	$^2J_{13b-13a} = 18.3$
H_{13a}	3.88	d	$^2J_{13a-13b} = 18.3$
H₆	7.33	ddd	$^3J_{6-5} = 8.3$; $^3J_{6-7} = 6.6$; $^4J_{6-8} = 0.9$
H₇	7.41	ddd	$^3J_{7-8} = 9.2$; $^3J_{7-6} = 6.6$; $^4J_{7-5} = 1.4$
H₃	7.50	ddd	$^3J_{3-4} = 8.4$; $^3J_{3-2} = 6.6$; $^4J_{3-1} = 0.6$
H₂	7.64	ddd	$^3J_{2-1} = 9.1$; $^3J_{2-3} = 6.6$; $^4J_{2-4} = 1.3$
H₁₁	7.76	q	$^3J_{11-F} = 7.8$
H₅	7.93	ddd	$^3J_{5-6} = 8.3$; $^4J_{5-7} = 1.4$; $^4J_{5-10} = 0.7$
H₄	8.02	ddd	$^3J_{4-3} = 8.4$; $^4J_{4-2} = 1.3$; $^4J_{4-10} = 0.7$
H₁	8.28	d	$^3J_{1-2} = 9.1$
H₁₀	8.52	s	-
H₈	8.53	d	$^3J_{8-7} = 9.2$

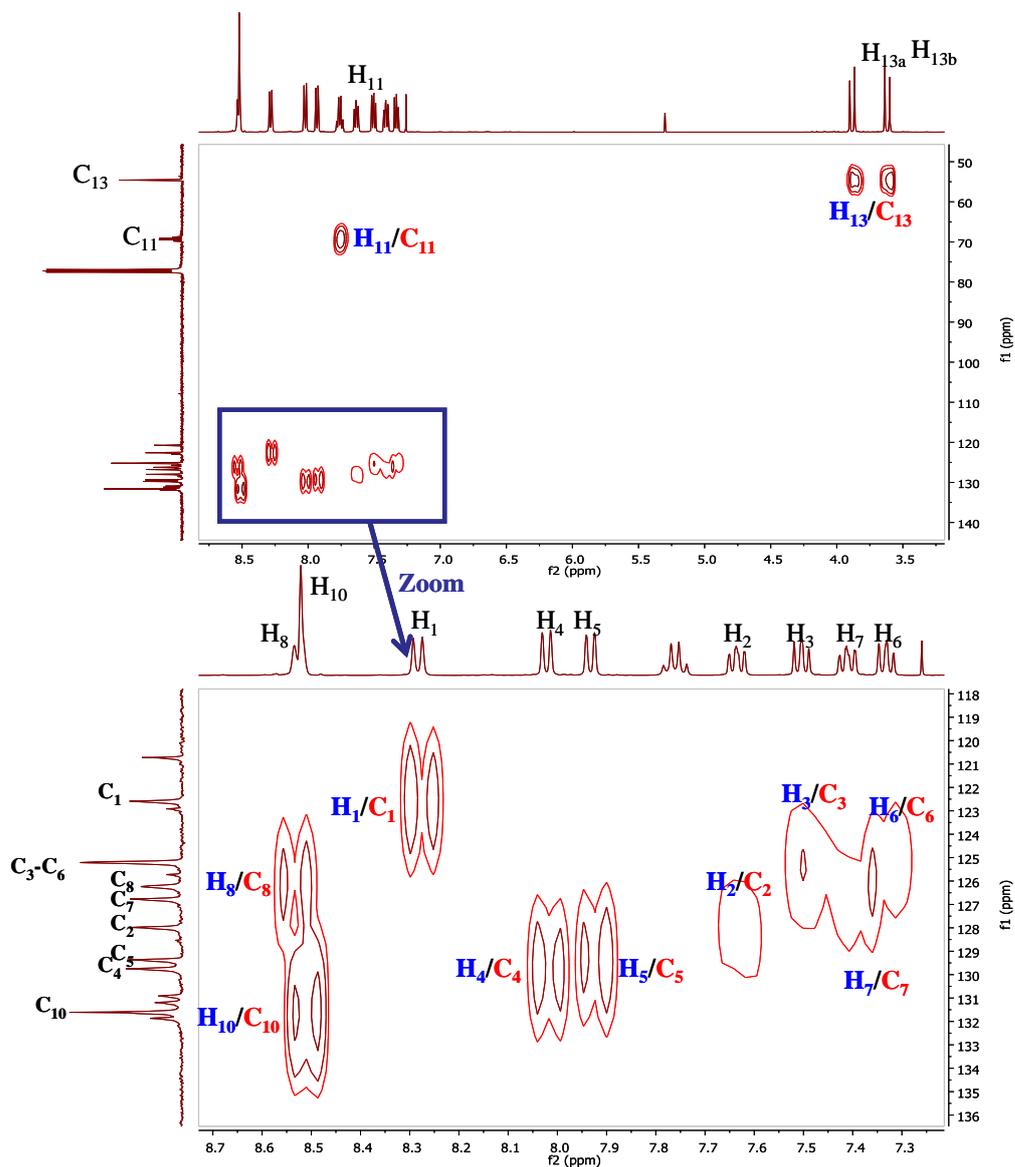
s = singlete, d = doblete, dd= doble doblete, ddd=doble doble doblete, q=cuadruplete

9.6.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de **69**.

La asignación completa del espectro de carbono de (*R,R,R*)-nitrilotriacetato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, **69**, (Espectro 9-17) se ha podido realizar a través de

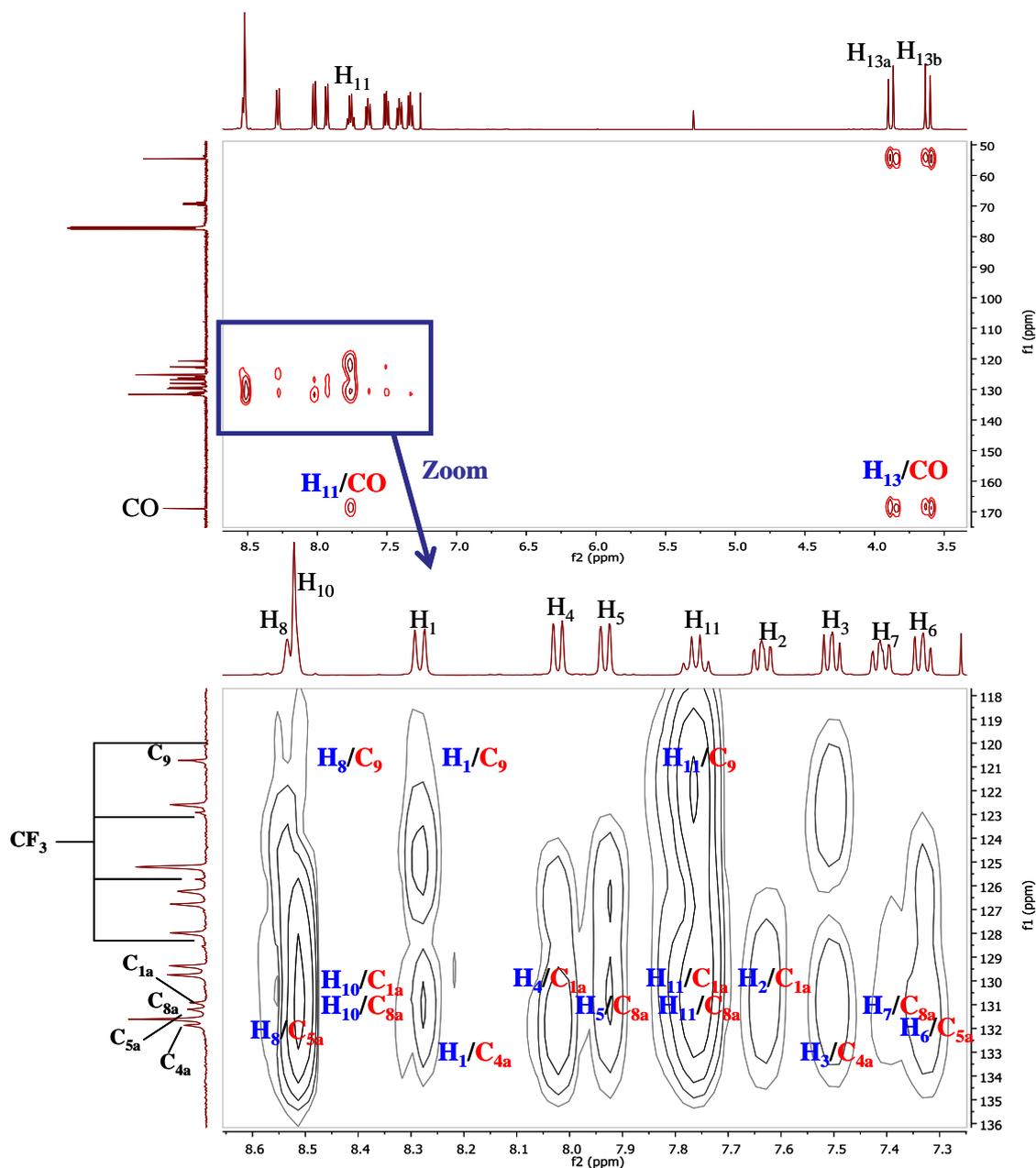
experimentos bidimensionales heteronucleares tales como HMQC y HMBC, donde se produce una correlación protón-carbono directa y a larga distancia respectivamente.

A partir del HMQC (Espectro 9-15) se asignan los carbonos protonados C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_{10} , C_{11} y C_{13} .



Espectro 9-15: Espectro HMQC de **69** en $CDCl_3$ a 298K y 128 escanes de adquisición.

Con la ayuda del espectro bidimensional HMBC (Espectro 9-16), se asignan los carbonos cuaternarios C_{1a} , C_{8a} , C_{4a} , C_{5a} , C_9 , CO y CF_3 .

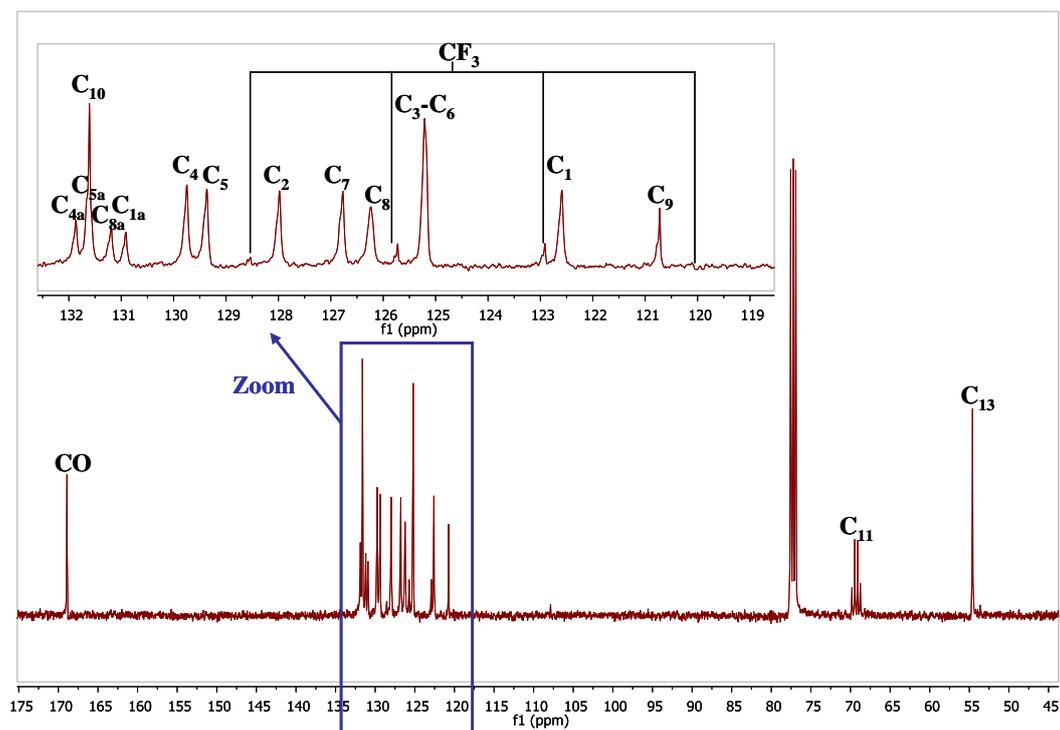


Espectro 9-16: Espectro HMBC de **69** en CDCl_3 a 298K y 128 escanes de adquisición.

El carbonilo C_{12} absorbe a frecuencias elevadas, en la zona característica de los carbonilos. Este carbono se ha detectado a través de los protones H_{11} y H_{13} , con la correlación protón carbono a larga distancia HMBC.

El carbono CF_3 , únicamente se puede detectar a partir del protón H_{11} , sale como cuadruplete, debido a la influencia de los Fluors y con una 1J de 283.16 Hz.

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C -RMN (Espectro 9-17) de **69**, asignando todos los carbonos encontrados con los espectros bidimensionales HMQC y HMBC.



Espectro 9-17: Espectro de ^{13}C -RMN de **69** en CDCl_3 a 298K y 4k escanes.

La tabla 9-14 recoge los desplazamientos químicos de los carbonos de la molécula **69** con sus respectivas constantes de acoplamiento ($^1J_{\text{C-F}}$ o $^2J_{\text{C-F}}$), para aquellos carbonos que se acoplan con el Fluor.

Tabla 9-14: Asignación del espectro de ^{13}C -RMN para **69**.

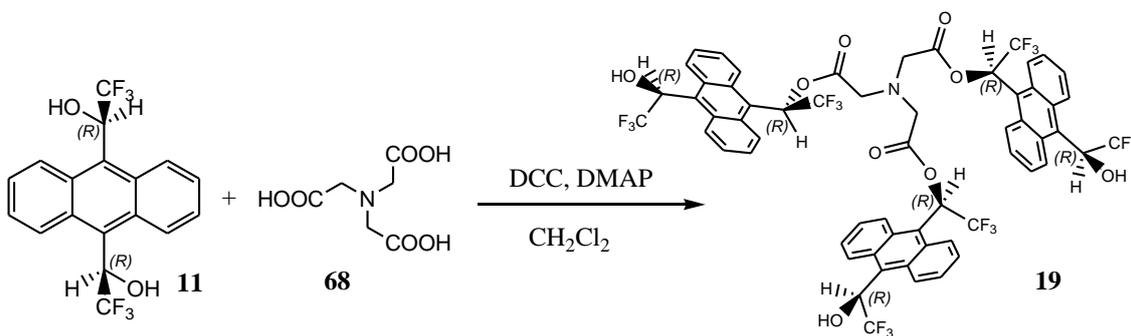
Carbono	C ₁₃	C ₁₁	C ₉	C ₁	CF ₃	C ₃	C ₆	C ₈	C ₇
δ (ppm)	54.59	69.29	120.72	122.59	124.35	125.21	125.21	126.24	126.77
$J_{\text{C-F}}$ (Hz)		35.1			283.6				

Carbono	C ₂	C ₅	C ₄	C _{1a}	C _{8a}	C _{5a}	C ₁₀	C _{4a}	CO
δ (ppm)	127.98	128.54	129.37	129.75	130.91	131.19	131.61	131.87	168.90

9.7. Síntesis de Nitrilotriacetato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **19**.

El objetivo de sintetizar el compuesto nitrilotriacetato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **19**, es conseguir un CSA tipo pinza molecular trifuncional, gracias a los 3 grupos arilalquilcarbinoles del extremo. Se quiere conseguir un CSA con una gran adaptabilidad para amoldarse al soluto para que así, el complejo CSA-soluto sea más estable y enantiodiferencie mejor. Esta molécula **19** podría tener buen anclaje con los solutos porque tiene más puntos de interacción que otros CSAs. Estos puntos de anclaje con el soluto pueden ser a través de puentes de hidrógeno, gracias a los 3 hidroxilos y a la amina, también puede ser a través de interacciones π - π *stacking* por los 3 antracenos de la molécula y por interacciones ácido-base, ya que tenemos una amina básica o bien 3 H ligeramente ácidos debido a la influencia del grupo CF_3 .

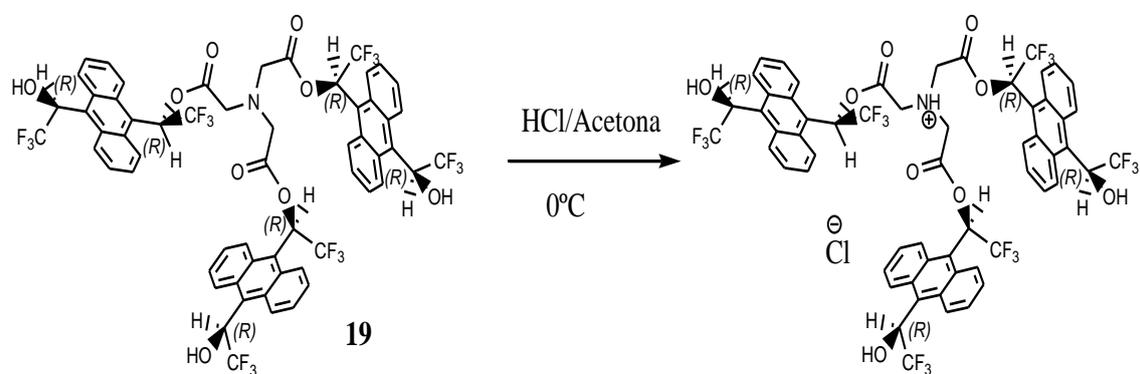
La síntesis del nitrilotriacetato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **19**, se realizó haciendo una triesterificación entre el ABTE, **11**, y el ácido nitrilotriacético, **68**. Esta esterificación se realizó con la misma metodología utilizada para la síntesis del triéster **69**.¹⁰⁷ Se utiliza la N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente deshidratante, convirtiéndose en N,N-diciclohexilurea (DCU) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador. El rendimiento obtenido de esta reacción es muy bajo (10%) debido a la gran dificultad en la purificación de **69**.



Esquema 9-3: Síntesis de (*R,R,R*)-nitrilotriacetato de ABTE, **19**.

Se ensayaron diferentes condiciones para mejorar este rendimiento, como variar las concentraciones de los reactivos, la cantidad de disolvente y utilizar embudos de adición para añadir el ácido nitrilotriacético lentamente para evitar las polimerizaciones. Esta última medida hizo mejorar un poco el rendimiento de la reacción.

La purificación fue muy costosa pues **19**, tiene una polaridad muy parecida al ABTE. Otro compuesto que nos impurificaba la muestra era la DCU, ya que por columna de gel de sílice, utilizando como eluyente 100% diclorometano, salía al mismo tiempo que nuestro compuesto, pero como no absorbe en UV, únicamente la detectamos a través de la RMN. Para eliminar la DCU, intentamos filtrar el crudo de la reacción con acetato de etilo a 0°C, ya que la DCU es bastante insoluble, pero siempre quedaban restos. Para separar **19** del ABTE, se probaron diferentes eluyentes para utilizar en la columna, pero únicamente con 100% de diclorometano coseguimos una pequeña diferenciación en el Rf. Otra táctica que se probó para separar **19** del ABTE, fue de realizar el clorhidrato de **19**, ya que tiene una amina y el ABTE no. Al realizar el clorhidrato de **19**, provocamos una sal insoluble en disolventes orgánicos y con la filtración podríamos obtener **19** puro. El clorhidrato de **19**, se intentó añadiendo HCl disuelto en acetona estequiométricamente, en un baño de hielo.



Esquema 9-4: Síntesis del clorhidrato de (*R,R,R,R*)-nitilotriacetato de ABTE, **19**.

No conseguimos el clorhidrato, ya que al añadir el ácido clorhídrico, **19** se nos degradó la molécula.

Conseguimos obtener **19** puro, suficientemente para realizar el estudio espectral, pero no pudimos realizar el estudio como solvador quiral, debido a que el compuesto se degradaba muy rápidamente.

9.8. Estudio espectral de Nitrilotriacetato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **19**.

El compuesto **19** tiene un eje de simetría C_3 , que provoca la simplificación de los espectros. La numeración utilizada para realizar el estudio espectral para el compuesto **19**, es la mostrada en la siguiente figura (Figura 9-9).

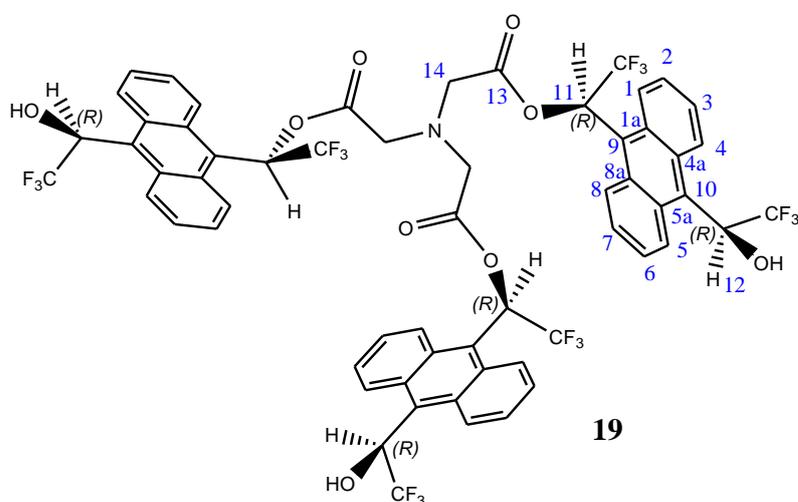
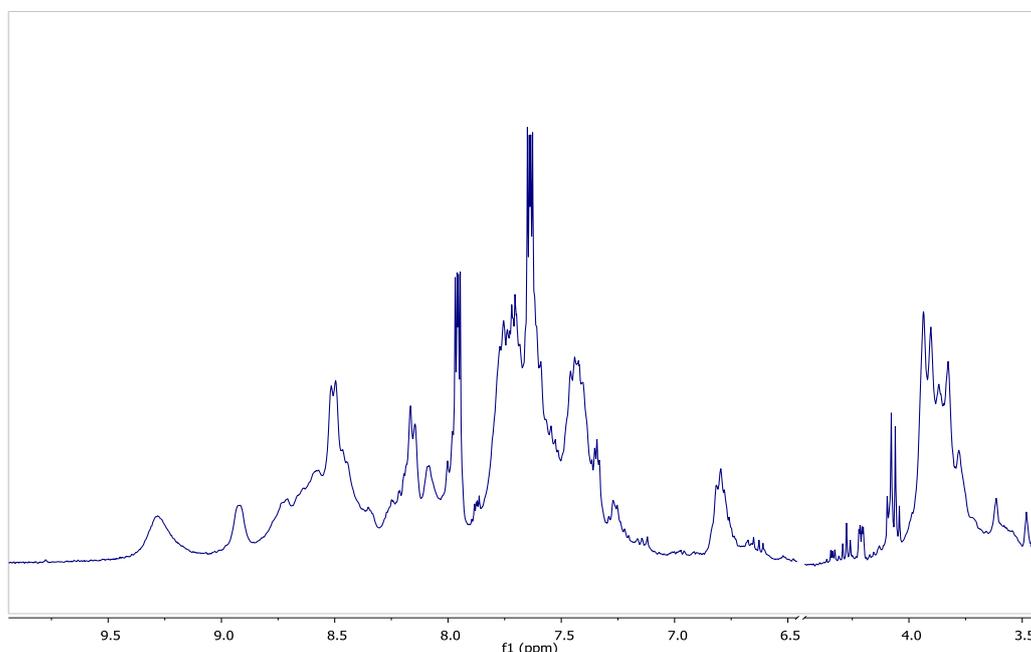


Figura 9-9: Numeración de los átomos del triéster **19**.

Al igual que pasaba con el diéster **18**, un espectro de protón realizado a temperatura ambiente de **19** (Espectro 9-18), se observa con bandas anchas demostrando que existen procesos dinámicos dentro de la escala de la RMN.



Espectro 9-18: Espectro de ^1H -RMN del triéster **19** en CD_3OD a 298K.

Como ya se comentó en el capítulo anterior, este ensanchamiento de bandas en el espectro de protón, es provocado por un giro impedido del enlace C₁₀-C₁₂. A temperaturas más bajas, la rotación interna se ralentiza provocando que la pareja de protones H₁, H₈ y H₂, H₇ como H₄, H₅ y H₃, H₆, se conviertan en protones anisocronos. Por eso, se pueden apreciar la existencia de dos conformeros, *cisoide* y *transoide*, que se ilustran en la siguiente figura (Figura 9-10).

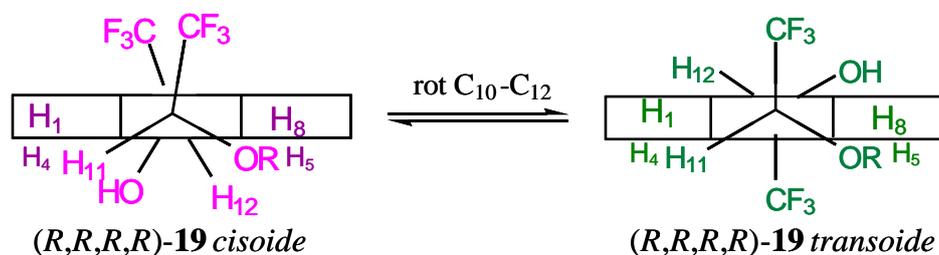


Figura 9-10: Versión vertical de los rotámeros de nitrilotriacetato de ABTE, **19**.

Para el caso del triéster **19**, nos encontramos con una complejidad adicional respecto a otros arilalquilcarbinoles, ya que en una misma molécula tenemos tres unidades antracénicas con giro impedido, y por eso, podemos tener 4 combinaciones posibles: *cisoide-cisoide-cisoide*, *cisoide-cisoide-transoide*, *cisoide-transoide-transoide* y *transoide-transoide-transoide* (Figura 9-11). Afortunadamente, como comentamos anteriormente, en el espectro de protón únicamente podemos diferenciar aquellos antracenos con los grupos CF₃ en *cisoide* o *transoide*. Asumimos que la diferencia observada no es debida a las distintas moléculas individuales sino a los distintos anillos antracénicos separadamente. Con ello, queremos decir, que un antraceno *cisoide* de una de las estructuras citadas, nos dará unos desplazamientos químicos semejantes a los de un antraceno *cisoide* de otra de las posibles combinaciones. Obviamente, las pequeñas diferencias, que las habrá, se reflejarán en la falta de resolución de las distintas bandas en la RMN (ver figura 9-19).

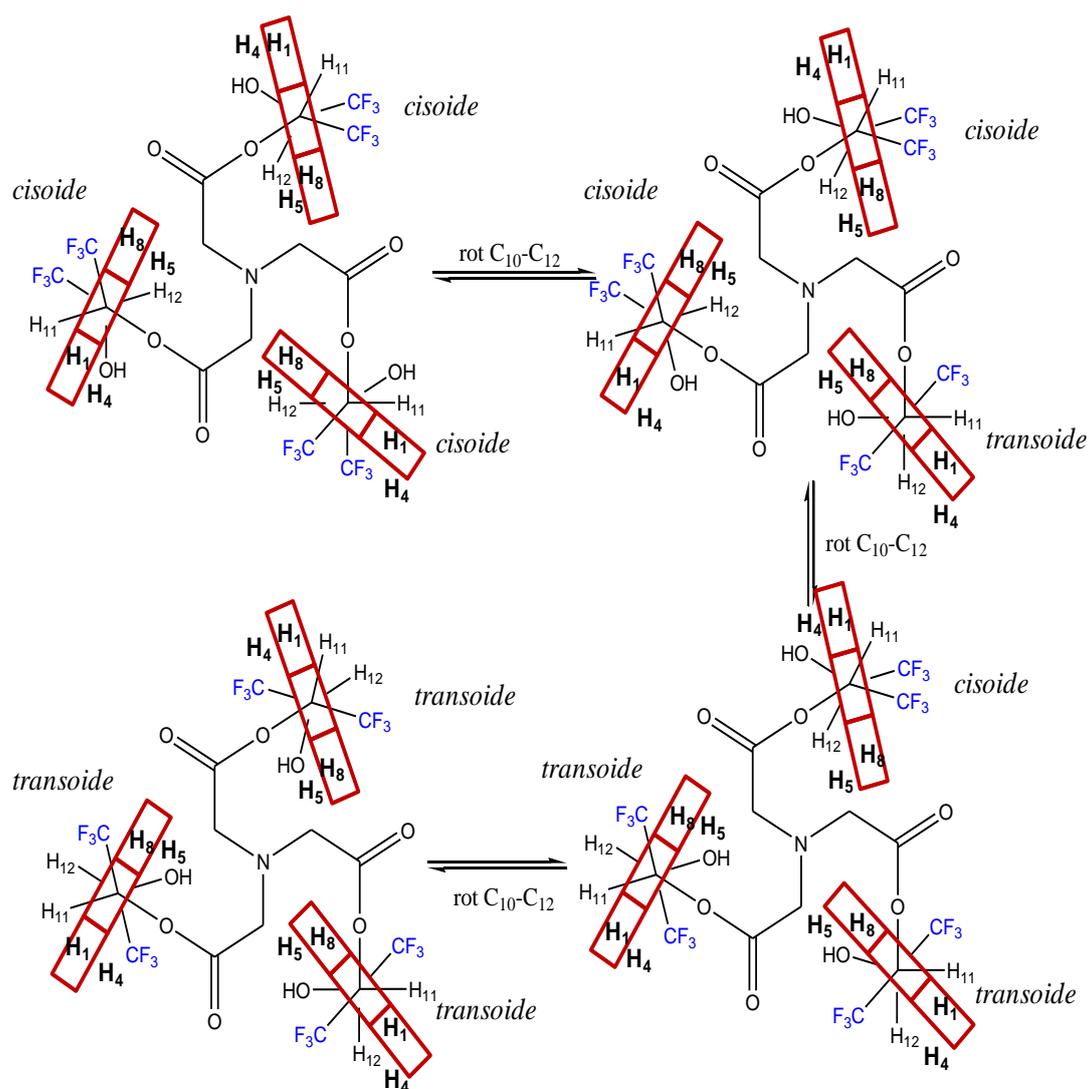
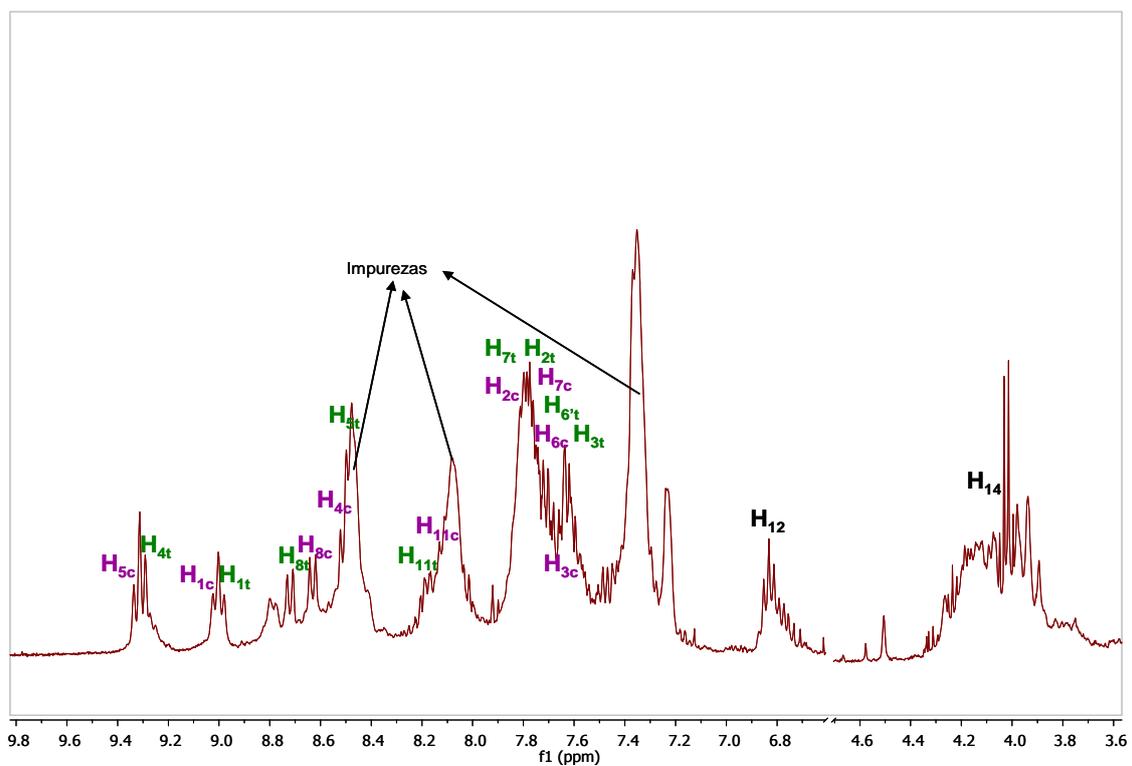
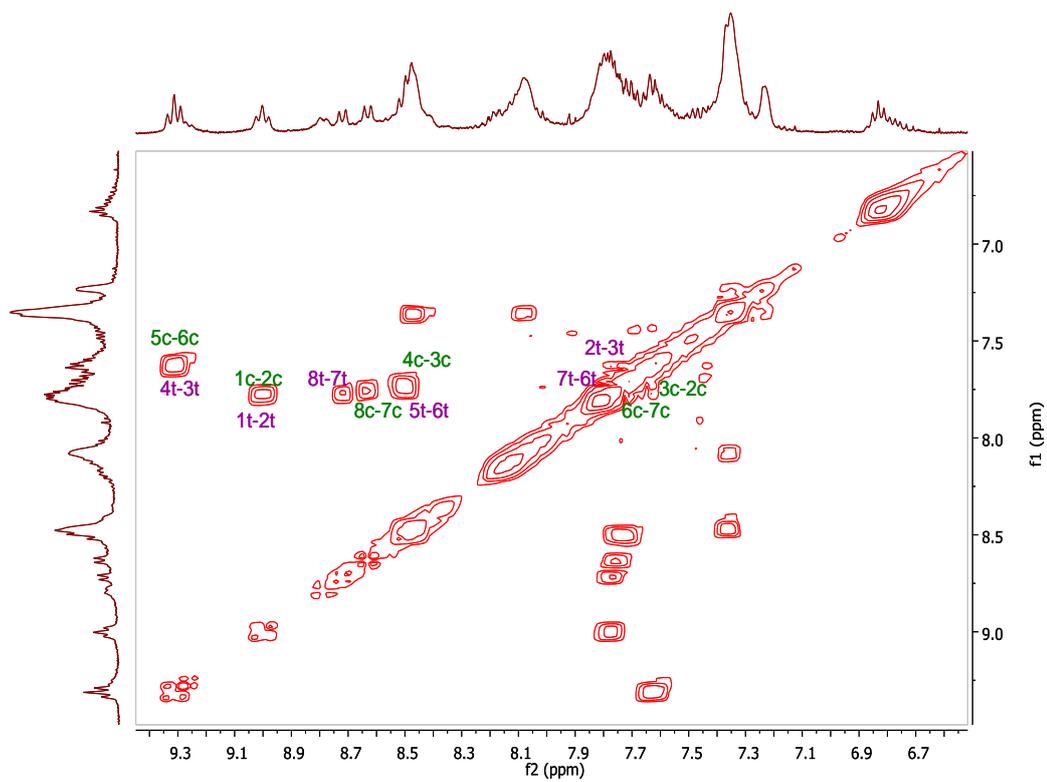


Figura 9-11: Versión vertical de los 4 rotámeros de 19.

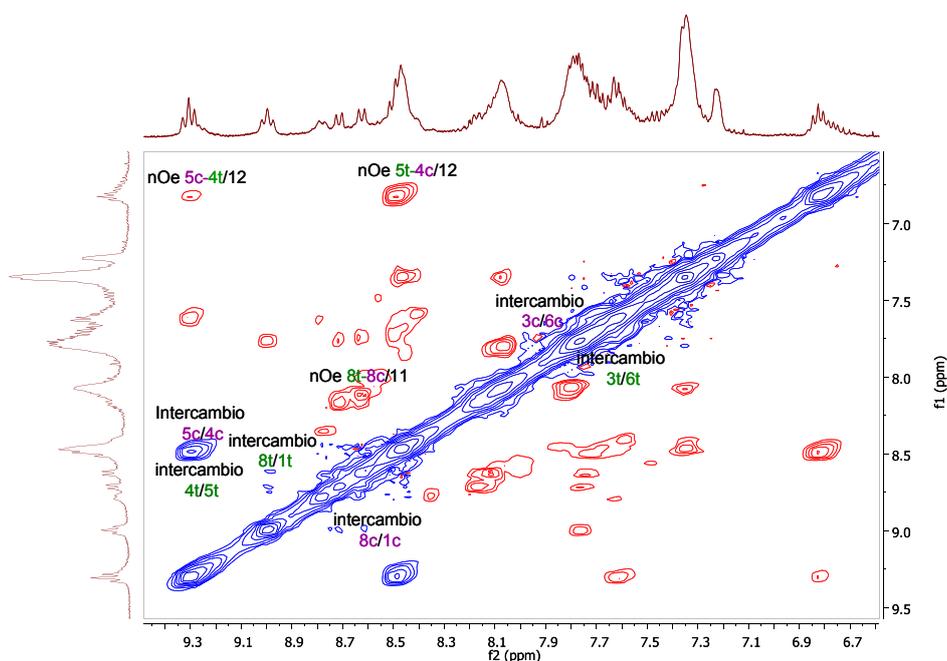
Después de realizar el espectro de protón (Espectro 9-19) y los espectros bidimensionales COSY (Espectro 9-20) y NOESY (espectro 9-21), a una temperatura de 250°K, se pudo asignar los distintos protones de los conformeros *cisoide* y *transoide*.



Espectro 9-19: Espectro de ^1H -RMN asignado del triéster **19** en CD_3OD a 250K. Los subíndices c y t indican las conformaciones *cisoides* y *transoides*.



Espectro 9-20: Espectro COSY de **19** en CD_3OD a 250K.



Espectro 9-21: Espectro ROESY del triéster **19** en CD_3OD a 400MHz y 250K.

Para estudiar con más detalle el equilibrio conformacional del triéster **19**, se registraron espectros de protón a diferentes temperaturas, entre 250 y 340 K (Espectro 9-22).

Se puede observar como la pareja de señales correspondiente a los protones H_4 y H_5 , con la pareja de protones H_1 y H_8 evolucionan al aumentar la temperatura, para formar una única señal. Con estos espectros se puede aproximar las temperaturas de coalescencia a $T_c = 327$ K para los enlaces $\text{C}_{10}\text{-C}_{12}$ próximo al grupo alcohol (protones H_4 y H_5) y para el enlace $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ próximo al grupo éster (protones H_1 y H_8).

Se determina las constantes de velocidad a la temperatura de coalescencia asociada a las rotaciones de los enlaces $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$, utilizando la ecuación 9-1, ya utilizada para el diéster **18** (página 103).

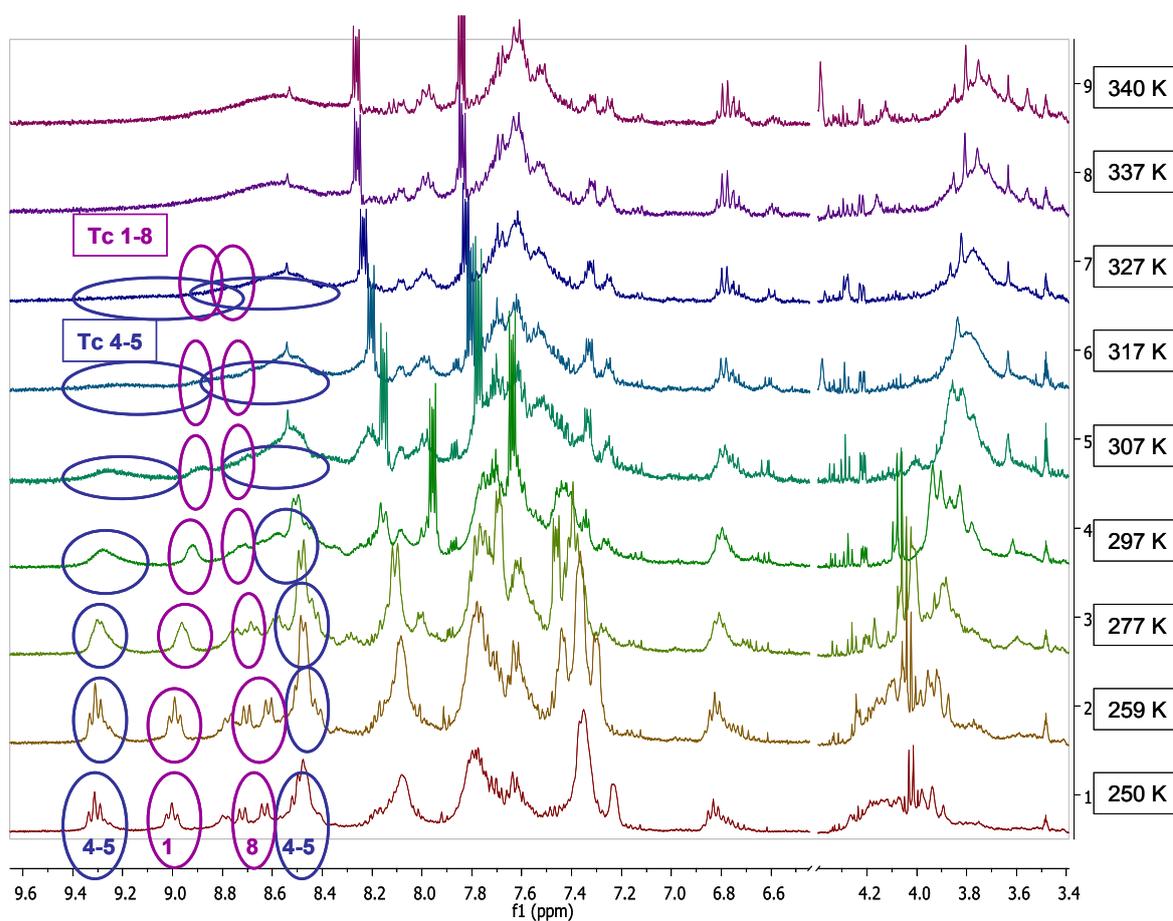
$$k = \frac{\pi \cdot \delta\nu}{(2)^{1/2}}$$

Ecuación 9-1

Los valores obtenidos permiten obtener la energía libre de Gibbs de activación (ΔG^\ddagger) mediante la aplicación de la ecuación de Eyring.¹⁰² Los valores obtenidos se indican en la tabla 9-15.

$$\Delta G^\ddagger = 4.575 \cdot 10^{-3} \cdot T \left[\log \frac{T}{k} + 10.32 \right] \left[\text{Kcal mol}^{-1} \right]$$

Ecuación de Eyring



Espectro 9-22: Evolución del espectro ^1H -RMN del triéster **19** en CD_3OD a 400MHz y diferentes temperaturas.

Tabla 9-15: Valores de ΔG^\ddagger para el intercambio a la temperatura de coalescencia para el triéster **19**.

Enlace	$\Delta\nu$ (Hz)	k_{vel} (s^{-1})	T_c (K)	ΔG^\ddagger (Kcal/mol)
$\text{C}_9\text{-C}_{11}$	115.8	257	327	15.6
$\text{C}_{10}\text{-C}_{12}$	327.3	727	317	14.3

10. SÍNTESIS DE NUEVAS FASES ESTACIONARIAS QUIRALES.

Este estudio lo realicé en el grupo del doctor L.A.Colon en la universidad de Buffalo en U.S.A.

Nuestro objetivo fue sintetizar una fase estacionaria quiral tipo “Pirkle”, capaz de separar un amplio rango de compuestos, mejorando las columnas ya existentes de este tipo.

A lo largo de los últimos 20 años, en el grupo de investigación del Dr. Virgili, se ha intentado mejorar los CSAs existentes, principalmente los CSAs tipo arilalquilcarbinoles como el alcohol de Pirkle, **1**. Se han conseguido grandes mejoras polifuncionando la molécula **1** y también se ha visto que los CSAs tipo pinza molecular dan unos grandes resultados. Nuestro objetivo era sintetizar una fase estacionaria quiral dónde contuviera terminaciones de estos CSAs arilalquilcarbinoles tipo pinza molecular. En concreto nuestro objetivo fue sintetizar la sílica **22** (Figura 10-1).

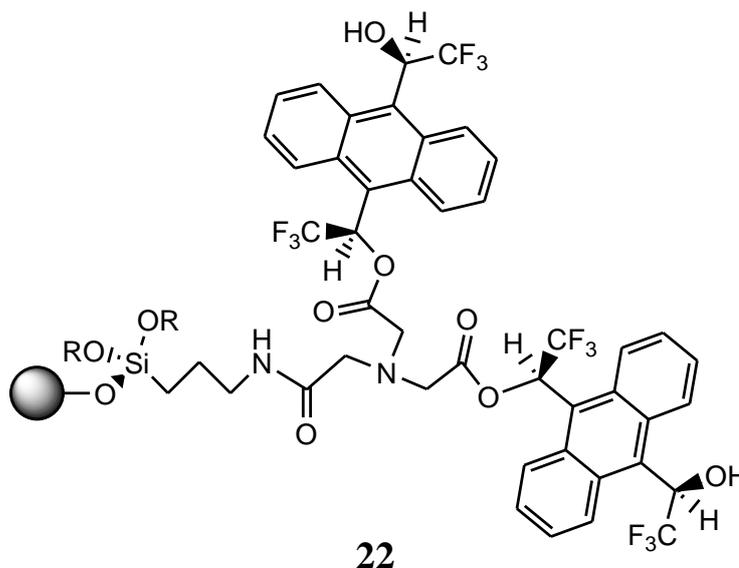
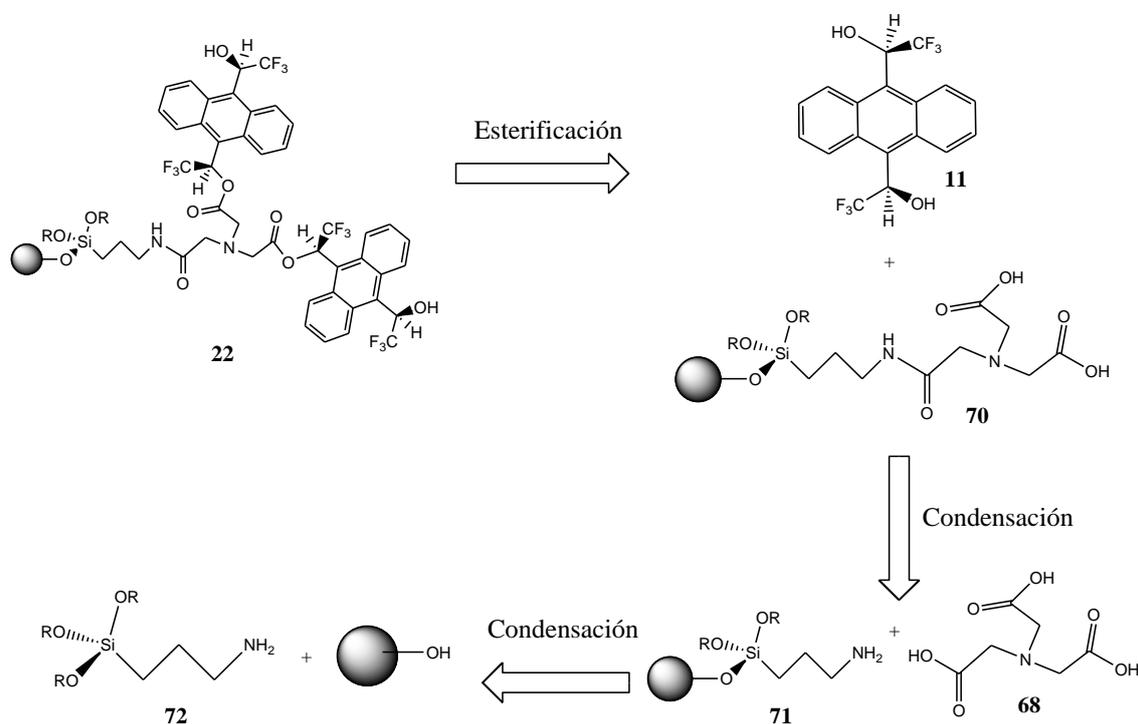


Figura 10-1: Estructura de la sílica **22**.

10.1. Intento de síntesis de la fase estacionaria **22**.

La retrosíntesis propuesta para obtener la sílica **22**, es la mostrada en el Esquema 10-1.



Esquema 10-1: Retrosíntesis de la sílica **22**.

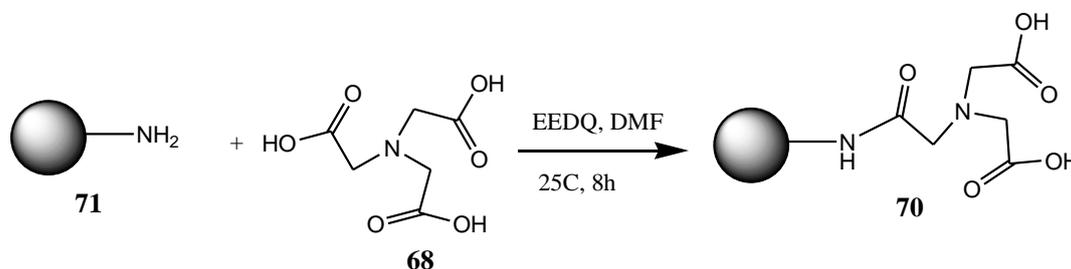
10.1.1. Obtención de la sílica **71**.

La síntesis de **71**, se realizó utilizando sílica activada y haciéndola reaccionar con aminopropil-trietoxi-silano, **72**, utilizando trimetilamina como catalizador y calentando a reflujo con tolueno durante 18-20 horas (Esquema 10-2). La activación de la sílica se realizó utilizando sílica normal con agua Mili Q y poniéndolo en el horno a unos 80°C toda la noche.

elemental no indica que hemos añadido más compuesto **72** que por TGA. Esta diferencia tan grande, puede ser debida a los restos de disolvente que pudieran quedar en la muestra. El TGA elimina este disolvente al inicio del experimento (primer salto en la curva), y por lo tanto no es interferencia, mientras que el análisis elemental no lo elimina, provocando un aumento en el % de materia orgánica.

10.1.2. Obtención de la sílica **70**.

La obtención de la sílica **70** se realizó a través de la formación de una amida a partir de un ácido carboxílico como es ácido nitrilotriacético, **68**, y las aminas perteneciente a la sílica **71** (Esquema 10-3). La metodología experimental utilizada es la del artículo de L.A.Colon.¹¹⁰ Como agente de *coupling*, en lugar de utilizar la DCC, se utilizó la EEDQ (2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina).



Esquema 10-3: Síntesis de la sílica **70**.

El sólido obtenido se lavó con DMF y etanol. El análisis de TGA (Gráfico 10-2) nos mostró que se había eliminado un 3.65% extra de masa. Esto significa que la sílica **70** tenía 209.6 μmol de **68** /g sílica. Por análisis elemental (4.81% de C, 1.02% de H y un 1.37% de N), la sílica **70**, había añadido 489.3 μmol de **68** /g sílica. En este caso vuelve a pasar lo mismo que pasaba en el caso de la sílica **71**, dónde el resultado por análisis elemental es mayor que por TGA y creemos que puede ser debido a restos de disolvente quedado en la sílica, que provocan un aumento en el % del análisis elemental y no en el TGA.

¹¹⁰ Zhang, X.; Colon, L.A. *Electrophoresis*. **2006**, 27, 1060.

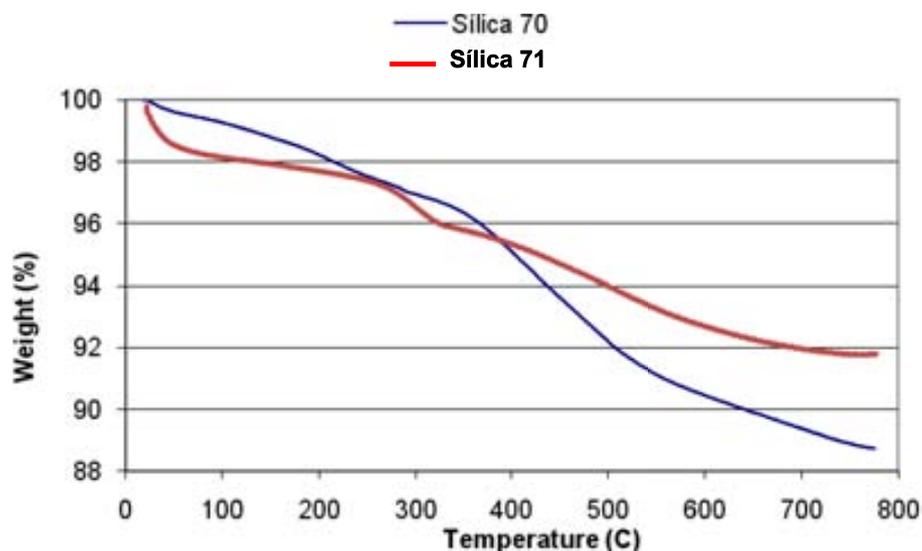
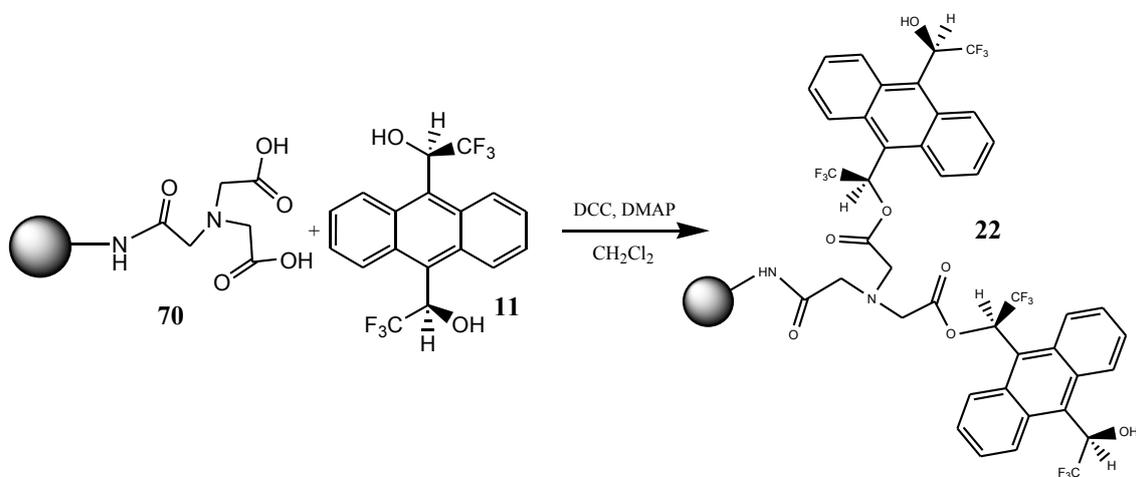


Gráfico 10-2: TGA de la sílica 70 y la sílica 71.

10.1.3. Intento de síntesis de la sílica 22.

La síntesis se realizó utilizando la misma metodología que para la síntesis del triéster **19**. Se produce una esterificación entre el ABTE, **11**, y la sílica **70** (Esquema 10-4). Como agente de *coupling*, se utilizó la carbodiimina clásica (DCC) y como agente catalizador se utilizó el DMAP.



Esquema 10-4: Síntesis de la sílica 22.

Para comprobar que la sílica **22** se había formado, se realizaron los experimentos del TGA (Gráfico 10-3) y el análisis elemental. El TGA nos mostró que se había perdido 3.32% en peso. Este resultado significa que se han añadido 92.9 μmol de **11** /g sílica. Por análisis elemental (7.16% de C, 1.02% de H, 1.31% de N y 1.09 de F), la sílica **70**, había añadido 95.6 μmol de **11**/g sílica. En este caso, el valor obtenido por TGA y por análisis elemental es muy parecido, debido a que el cálculo realizado para obtener los μmol de **11**/g sílica, se realizó a través de % de F, y como ninguno de los disolventes obtenidos contiene F, el valor es más ajustado a la realidad.

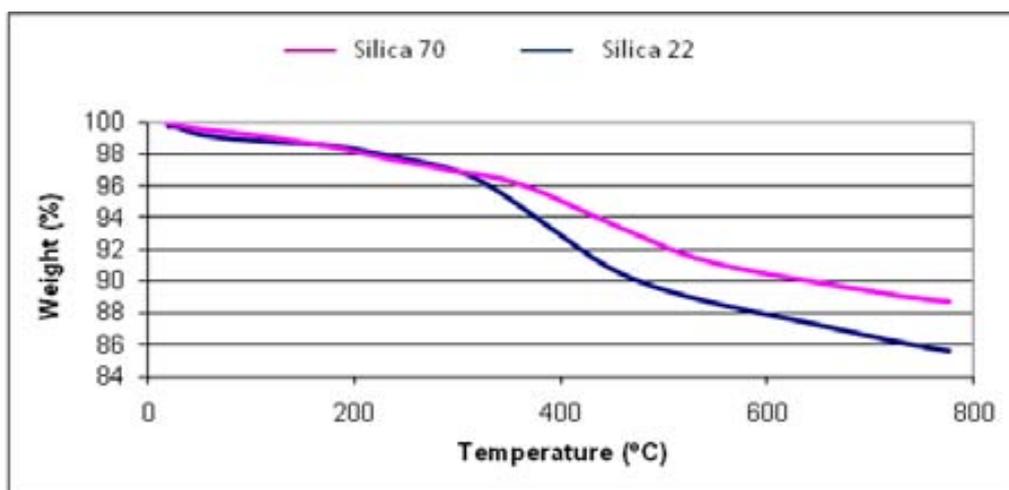


Gráfico 10-3: TGA de la sílica **70** y la sílica **22**.

El resultado obtenido no fue muy satisfactorio, debido a que comparando los resultados obtenidos del análisis elemental y de TGA, de esta muestra con la anterior (para la sílica **70**), vemos que aproximadamente por cada 5 moléculas de NTA, **68**, que tiene la sílica, únicamente se ha esterificado 1 molécula de (*R,R*)-ABTE, **11**, eso quiere decir, que en ningún caso tendremos una terminación con un CSA tipo pinza molecular en la sílica sintetizada.

Los solutos que pasaran por una columna dónde la fase estacionaria fuese la sílica sintetizada, verían una terminación como la ilustrada en la figura 10-2, y esta sílica es muy parecida a una que sintetizó Pirkle,¹¹¹ en la que fijó en sílica el alcohol de Pirkle, **1**.

¹¹¹ Pirkle, W.H. ; Finn, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2935.

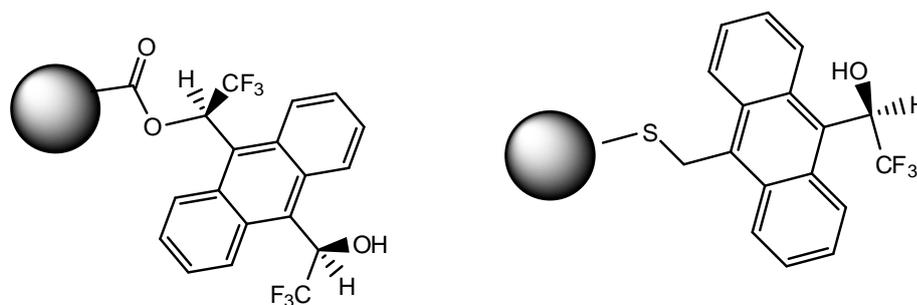
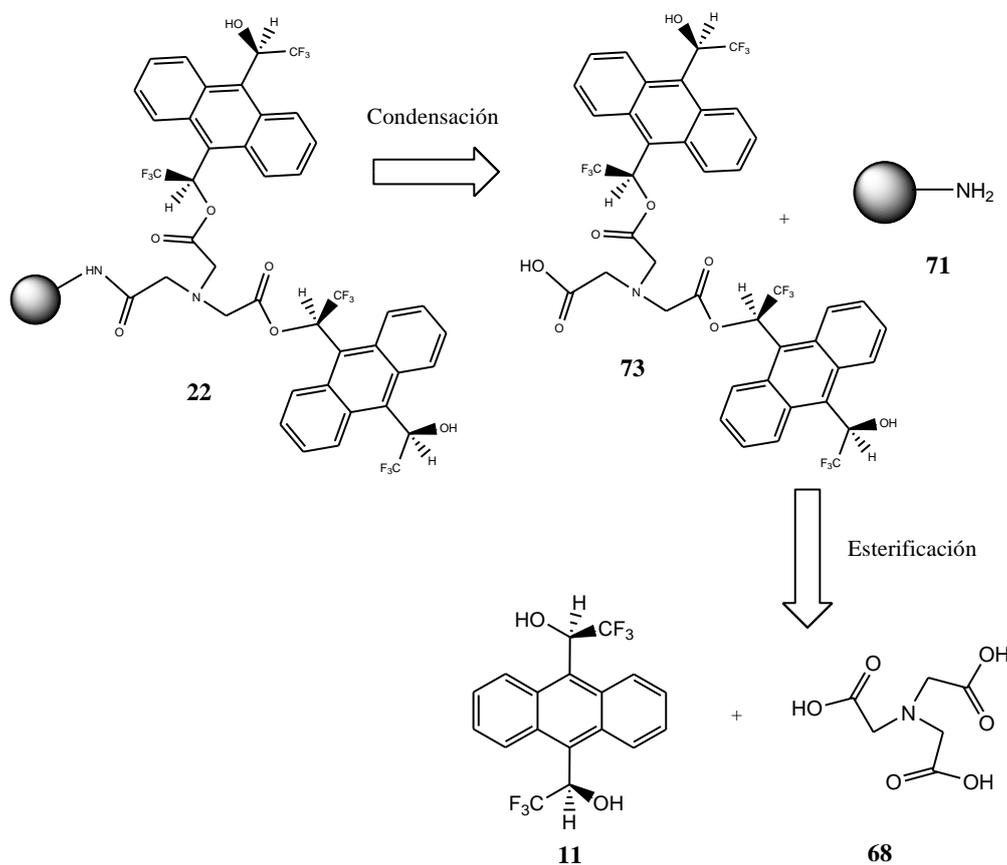


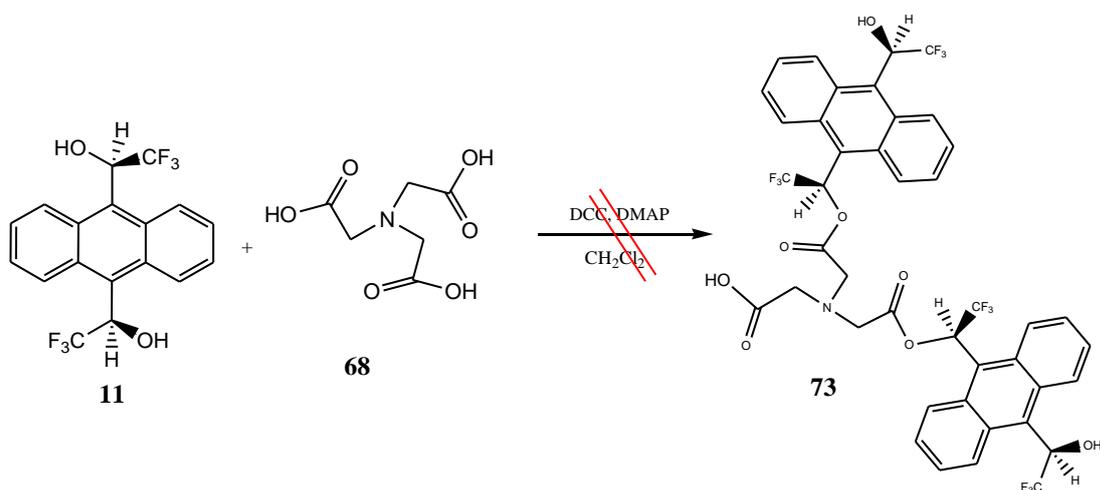
Figura 10-2: Estructura sílica sintetizada y sílica sintetizada por Pirkle.

Visto los resultados, se pensó en otra alternativa de síntesis, para sintetizar la sílica **22**, sintetizando primero el CSA tipo pinza molecular, **73**, y luego anclarlo a la sílica **71**. La retrosíntesis que se propuso fue la siguiente:

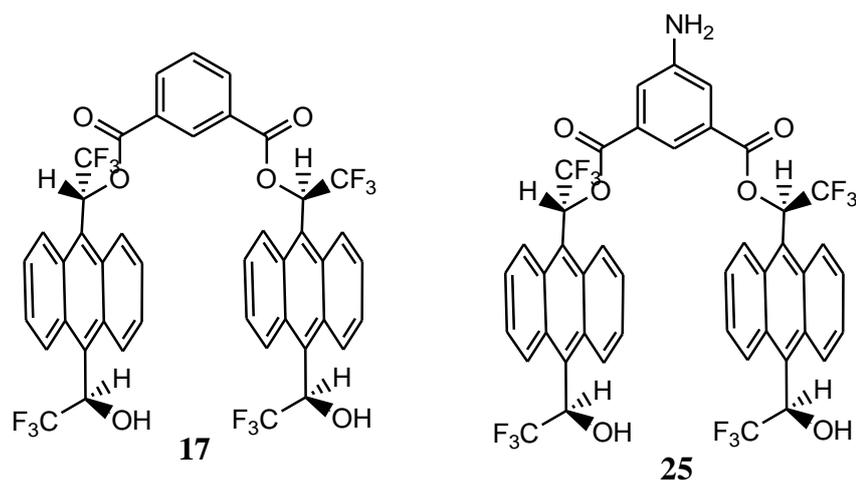


Esquema 10-5: Retrosíntesis de la sílica **22** via CSA **73**.

Esta ruta sintética se frustró en el primer paso de la síntesis, ya que no logramos obtener el CSA **73**.

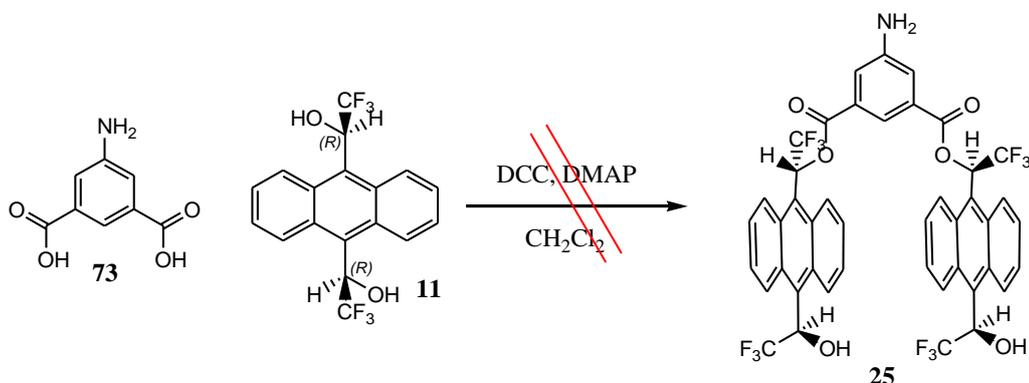
Esquema 10-6: Intento de síntesis de **73**.

Pensamos que no debíamos realizar más esfuerzo en sintetizar el CSA **73**, y que era mejor en intentar anclar en la sílica uno de los CSAs, ya sintetizados en nuestro grupo que nos habían dado buenos resultados. El CSA elegido fue el CSA **17** (Figura 10-3), pero para poderlo anclar en la sílica, debíamos añadir algún grupo funcional. El nuevo objetivo fue sintetizar el CSA **25**.

Figura 10-3: CSAs **17** y **25**.

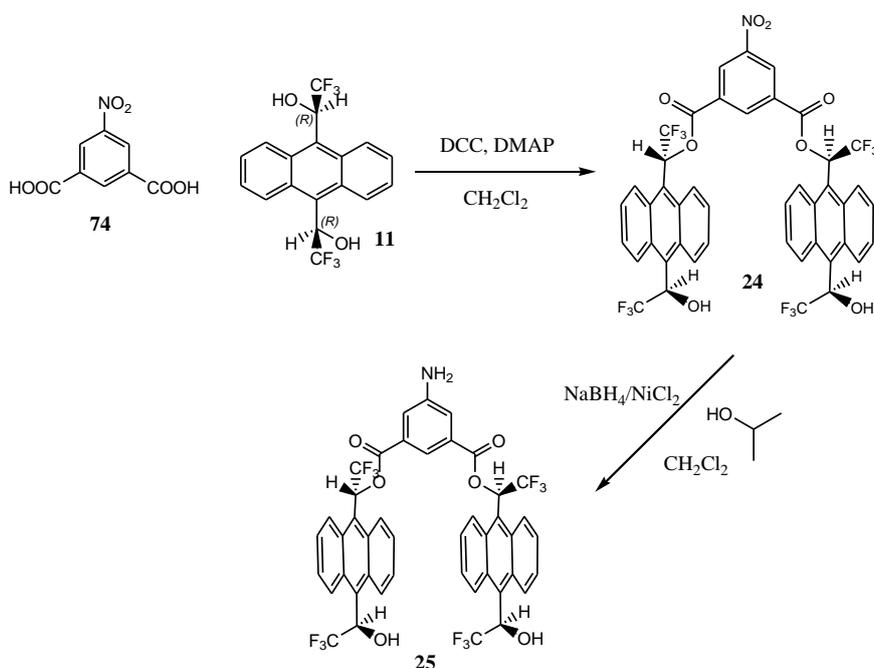
11. SÍNTESIS Y ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LOS DIESTERES 24 Y 25.

De un inicio se pensó en sintetizar el CSA **25**, haciendo una esterificación entre el ácido 5-aminoisoftálico, **73**, y el (*R,R*)-ABTE, **11**, (Esquema 11-1).



Esquema 11-1: Intento de síntesis de **25**.

Esta reacción no evolucionó. Al ver el poco éxito obtenido, pensamos en otras maneras de sintetizar el CSA **25**. La ruta sintética que se propuso era la de esterificar el ácido 5-nitroisoftálico, **74**, con el ABTE, **11**, y luego reducir el grupo nitro a amino (Esquema 11-2).

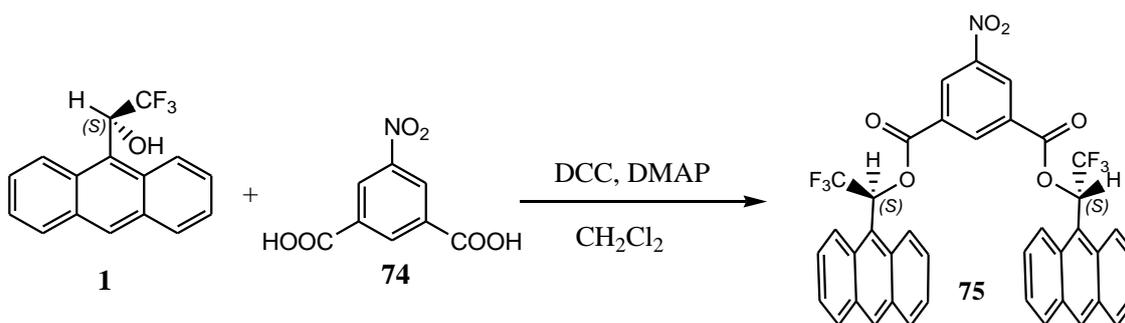


Esquema 11-2: Ruta sintética de **25**.

Antes de intentar ensayar esta ruta sintética, se quiso probar con el alcohol de Pirkle, **1**, en vez de con el ABTE, **11**, para encontrar las condiciones óptimas de síntesis, y para ayudarnos en el estudio estructural de estos CSAs **24** y **25**.

11.1. Síntesis de (R,R)-5-nitroisoftalato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, **75**.

La síntesis de **75**, se realizó como en casos anteriores, realizando una esterificación entre el diácido **74** y el alcohol de Pirkle, **1**, utilizando la DCC como agente deshidratador y DMAP como catalizado (Esquema 11-3).



Esquema 11-3: Síntesis de **75**.

El crudo de la reacción se lava con una disolución de NaHCO₃ al 10% y con agua destilada. La parte orgánica se seca y se acaba de purificar **75**, realizando una columna de gel de sílice, utilizando 100% CH₂Cl₂. Se obtuvo el compuesto **75** con un 85% de rendimiento.

11.2. Estudio espectral de (R,R)-5-nitroisoftalato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, **75**.

La numeración utilizada para realizar el estudio espectral para el compuesto **75**, es la mostrada en la siguiente figura (Figura 11-1).

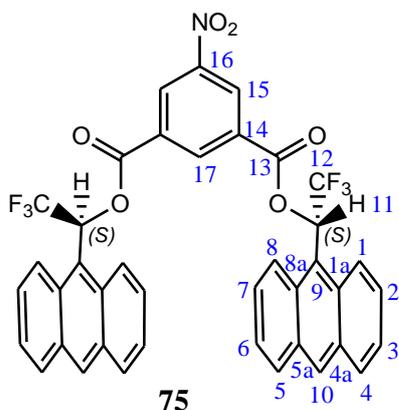
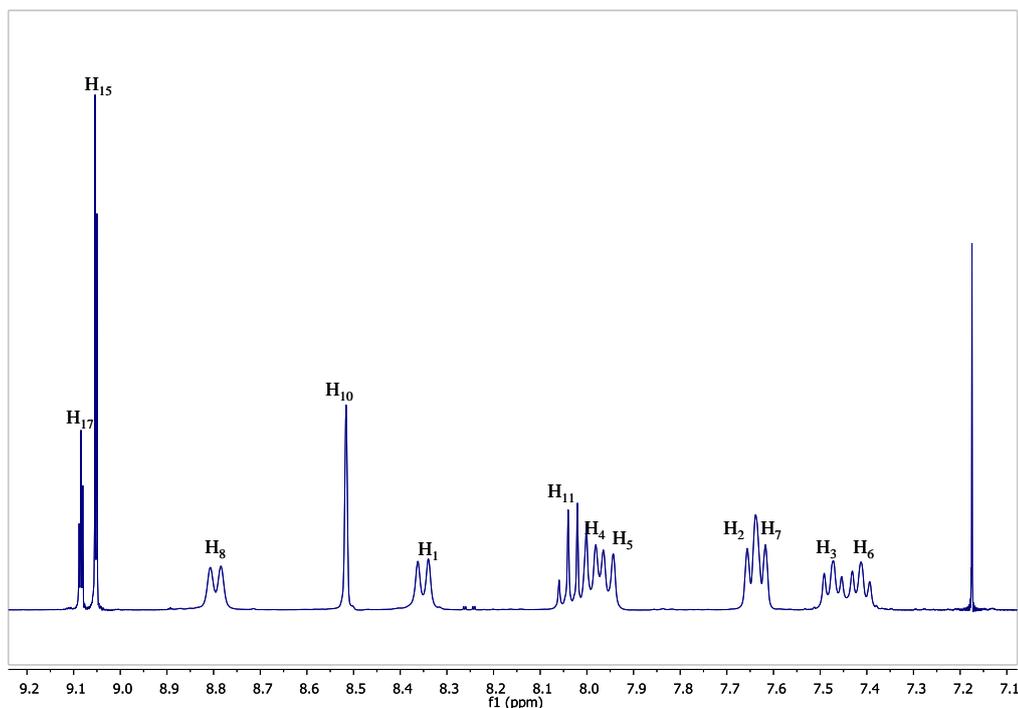


Figura 11-1: Numeración de los átomos del diester **75**.

11.2.1. Asignación del espectro de ^1H -RMN de **75**.

El compuesto **75** tiene un eje de simetría C_2 . Este eje provoca la simplificación del espectro ya que hay núcleos isocronos.

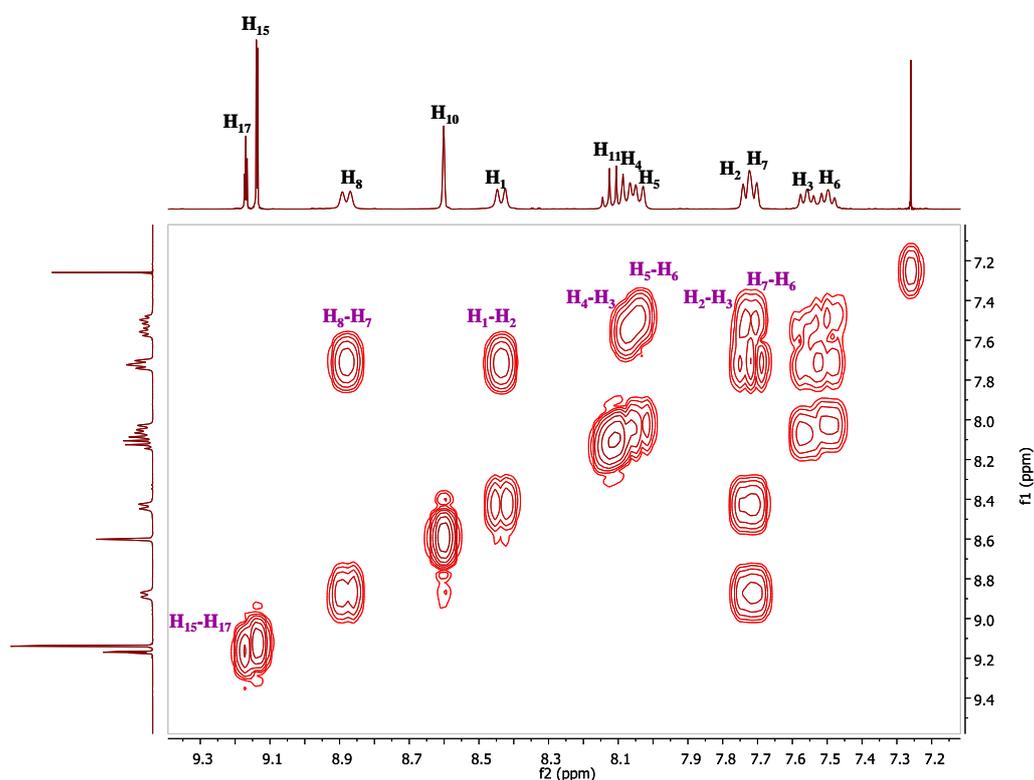
Los espectros fueron registrados a 298 K, utilizando CDCl_3 como disolvente. La asignación de los protones (Espectro 11-1) se resolvió con la ayuda de la resonancia bidimensional, correlación homonuclear de protón, COSY (Espectro 11-2).



Espectro 11-1: Espectro de ^1H -RMN de **75** en CDCl_3 a 298K, registrado con 32 escanes de adquisición y con un espectrómetro de 400 MHz de frecuencia.

A frecuencias altas ($\delta = 9.14$ y 9.17 ppm) se observan los protones del fenilo H_{15} y H_{17} . Estos protones sales a unas frecuencias tan altas debido a la influencia de los dos grupos carboxílicos y del grupo nitro. El protón H_{11} se encuentra en frecuencias altas ($\delta = 8.11$ ppm) y como cuadruplete, debido a la influencia de los Fluors y del efecto electrónatrante del grupo ester. El resto de señales corresponden a los protones aromáticos del antraceno, que se encuentran ubicados a campos bajos. El protón H_{10} es fácil de asignar ya que aparece como singlete con integración 2 y con un desplazamiento químico alto $\delta = 8.60$ ppm. El resto de señales aromáticas, las hemos diferenciado a través de los espectros bidimensionales COSY (Espectro 11-2) y con el espectro bidimensional heteronuclear HMBC (Espectro 11-4).

La tabla 10-1 recoge los desplazamientos químicos de los protones de la molécula **75** con sus respectivas constantes de acoplamiento (2J , 3J o 4J).



Espectro 11-2: Espectro COSY de **75** en $CDCl_3$ a 298K, registrado con 16 escanes y utilizando un espectrómetro de 400MHz de frecuencia.

Tabla 11-1: Asignación del espectro de ^1H -RMN para **75**.

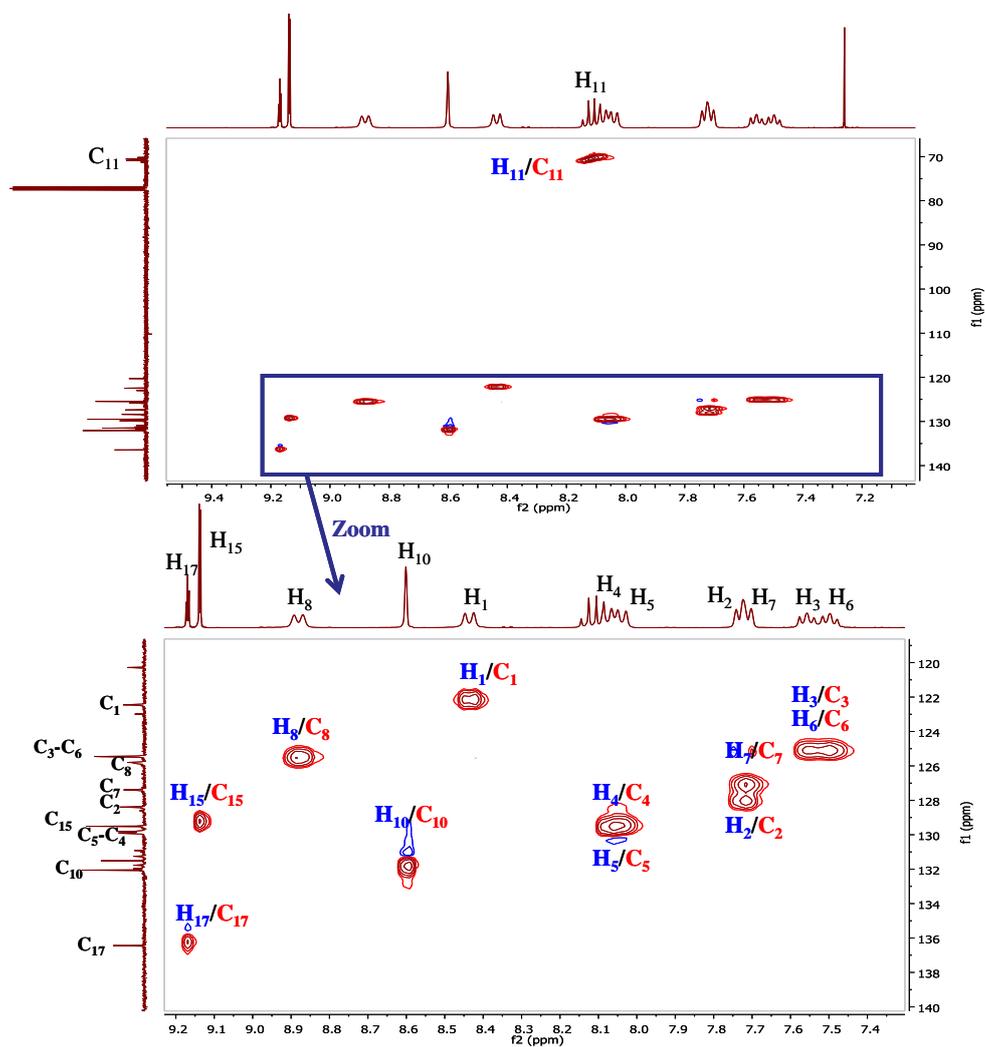
Protón	δ (ppm)	multiplicidad	^2J , ^3J o ^4J (Hz)
H₆	7.50	dd	$^3\text{J}_{6-5} = 8.6$; $^3\text{J}_{6-7} = 6.6$
H₃	7.56	dd	$^3\text{J}_{3-4} = 8.4$; $^3\text{J}_{3-2} = 6.6$
H₇	7.72	dd	$^3\text{J}_{7-8} = 9.2$; $^3\text{J}_{7-6} = 6.6$
H₂	7.72	dd	$^3\text{J}_{2-1} = 9.1$; $^3\text{J}_{2-3} = 6.6$
H₅	8.04	d	$^3\text{J}_{5-6} = 8.6$
H₄	8.08	d	$^3\text{J}_{4-3} = 8.4$
H₁₁	8.11	q	$^3\text{J}_{11-\text{F}} = 7.8$
H₁	8.44	d	$^3\text{J}_{1-2} = 9.1$
H₁₀	8.60	s	-
H₈	8.88	d	$^3\text{J}_{8-7} = 9.2$
H₁₅	9.14	d	$^4\text{J}_{15-17} = 1.6$
H₁₇	9.17	t	$^4\text{J}_{17-15} = 1.6$

s = singlete, d = doblete, dd= doble doblete, t=triplete, q= cuadruplete

11.2.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de **75**.

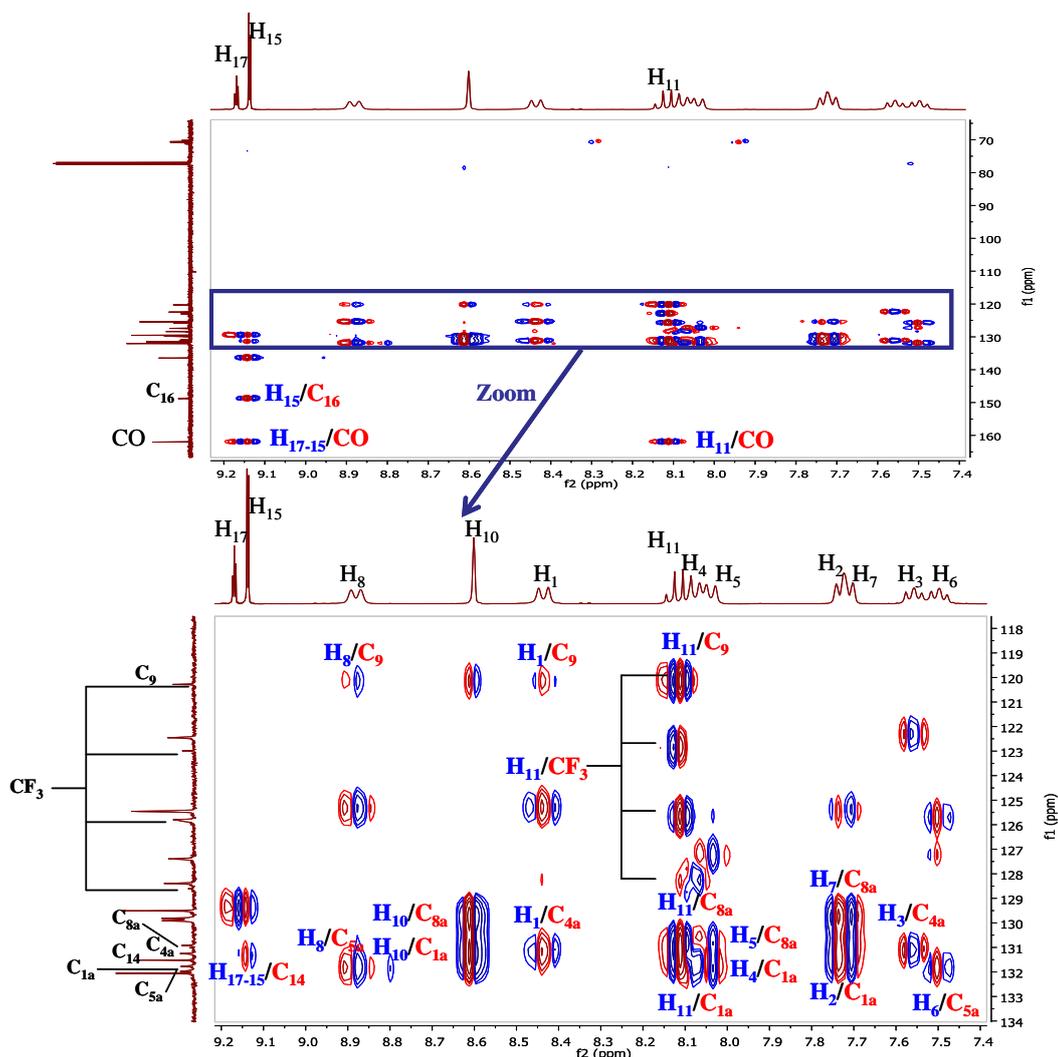
La asignación completa del espectro de carbono de (*R,R*)-nitroisofalato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, **75**, (Espectro 11-5) se ha podido realizar a través de experimentos bidimensionales heteronucleares tales como HMQC y HMBC, donde se produce una correlación protón-carbono directa y a larga distancia respectivamente.

A partir del HMQC (Espectro 10-3) se asignan los carbonos protonados C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₁₀, C₁₁, C₁₅ y C₁₇.



Espectro 11-3: Espectro HMQC de **75** en CDCl_3 a 298K y 128 escanes de adquisición.

Con la ayuda del espectro bidimensional HMBC (Espectro 11-4), se asignan los carbonos cuaternarios C_{1a} , C_{8a} , C_{4a} , C_{5a} , C_9 , C_{14} , C_{16} , CO y CF_3 .

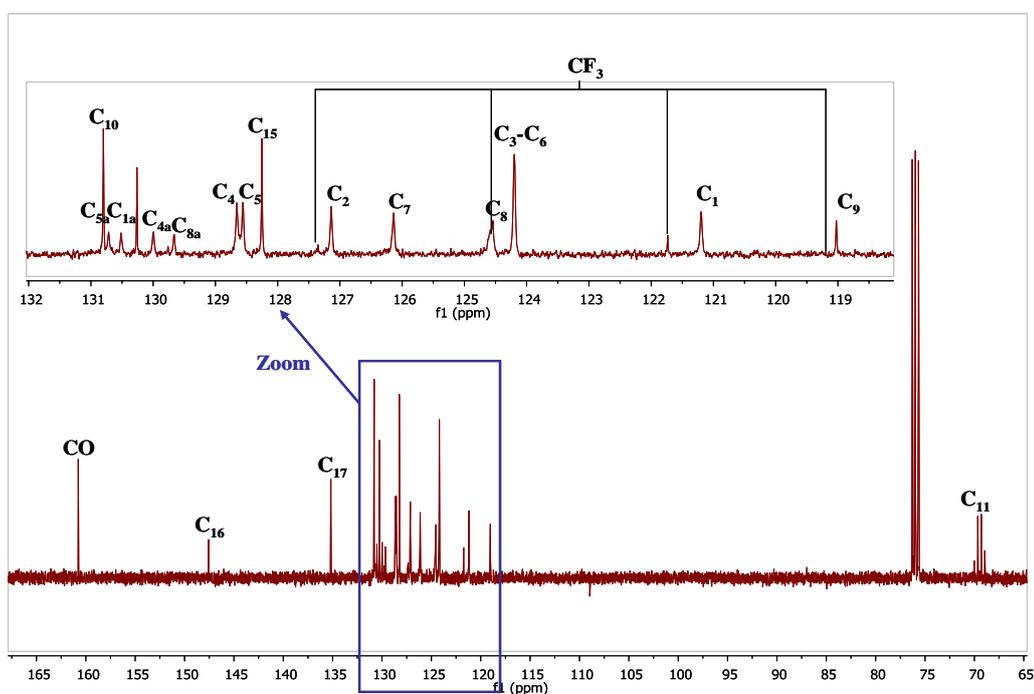


Espectro 11-4: Espectro HMBC de **75** en CDCl_3 a 298K y 128 escanes de adquisición.

El carbonilo C_{13} absorbe a frecuencias elevadas, en la zona característica de los carbonilos. Este carbono se ha detectado a través de los protones H_{11} , H_{15} y H_{17} , con la correlación protón carbono a larga distancia HMBC.

El carbono CF_3 , únicamente se puede detectar a partir del protón H_{11} , sale como cuadruplete, debido a la influencia de los Fluors y con una 1J de 282.1 Hz.

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C -RMN (Espectro 11-5) de **75**, asignando todos los carbonos encontrados con los espectros bidimensionales HMQC y HMBC.



Espectro 11-5: Espectro de ^{13}C -RMN de **75** en CDCl_3 a 298K y 4k escanes.

La tabla 11-2 recoge los desplazamientos químicos de los carbonos de la molécula **75** con sus respectivas constantes de acoplamiento ($^1J_{\text{C-F}}$ o $^2J_{\text{C-F}}$), para aquellos carbonos que se acoplan con el Fluor.

Tabla 11-2: Asignación del espectro de ^{13}C -RMN para **75**.

Carbono	C ₁₁	C ₉	C ₁	CF ₃	C ₃	C ₆	C ₈
δ (ppm)	70.73	120.28	122.45	124.34	125.45	125.45	125.80
$J_{\text{C-F}}$ (Hz)	35.6			282.1			

Carbono	C ₇	C ₂	C ₁₅	C ₅	C ₄	C _{8a}	C _{4a}
δ (ppm)	127.39	128.39	129.51	129.82	129.91	130.92	131.25

Carbono	C ₁₄	C _{1a}	C _{5a}	C ₁₀	C ₁₇	C ₁₆	CO
δ (ppm)	131.52	131.77	131.97	132.05	136.44	148.83	162.02

11.3. Síntesis de (*R,R*)-5-aminoisoftalato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 76.

La síntesis de **76**, se realizó siguiendo el artículo de Euguchi.¹¹² Se produce una reducción del grupo nitro al grupo amino utilizando como agente reductor el NaBH₄ y con presencia de iones Ni²⁺. Se necesita la presencia de un alcohol como donante de protones. De un inicio se utilizó como alcohol el metanol, pero comprobamos que en lugar de realizarse la reducción, se producía una transesterificación y se obtenía en un rendimiento del 100%, el producto **77** (Figura 11-2).

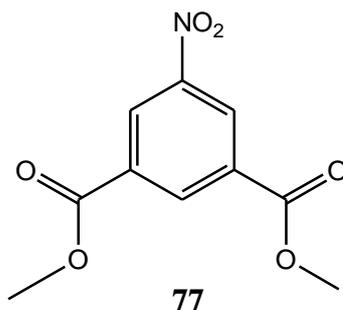
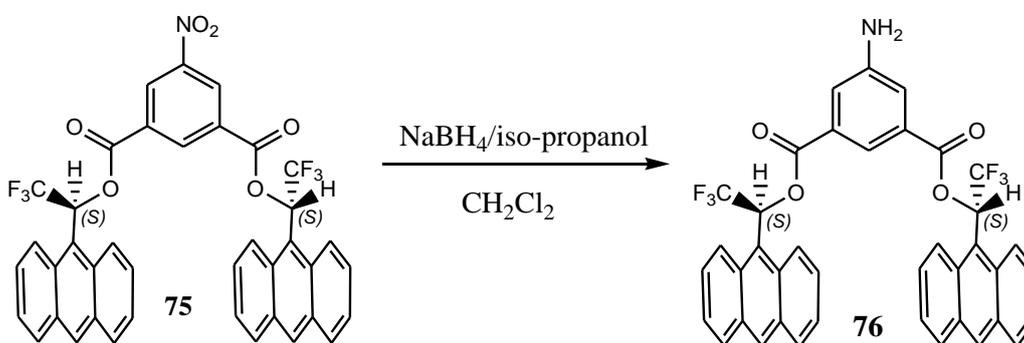


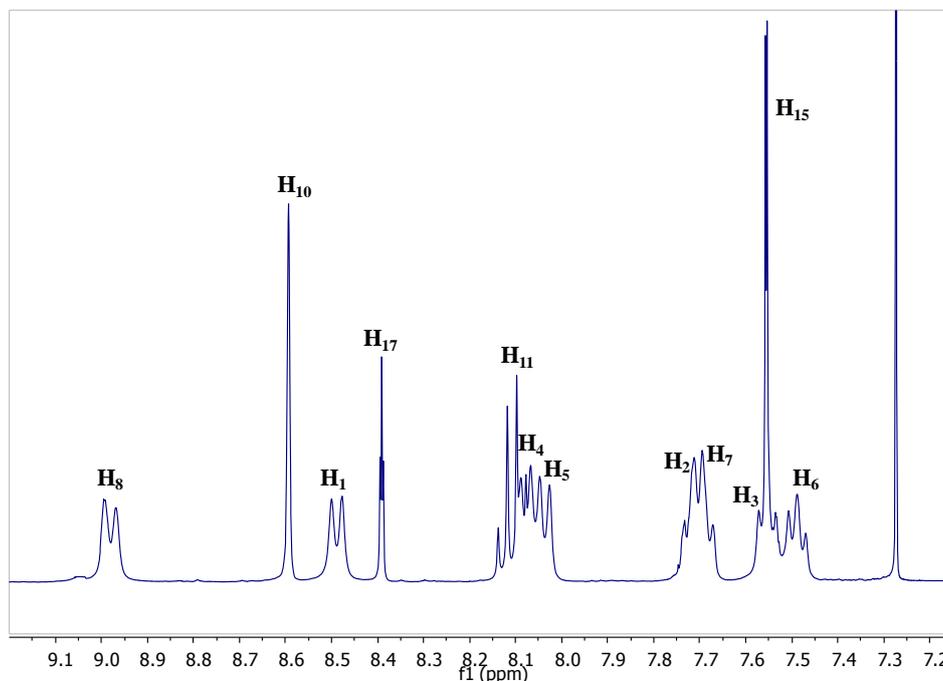
Figura 11-2: Estructura química de **77**.

El uso de *iso*-propanol resolvió el problema (Esquema 11-4). El crudo de la reacción se lavó con NaHCO₃ y como fase orgánica se introdujo CH₂Cl₂. Se recogió la fase orgánica, se secó y se acabó de purificar mediante una columna de gel de sílice utilizando como eluyente 100% CH₂Cl₂, obteniendo el compuesto **76** en un 59% de rendimiento.



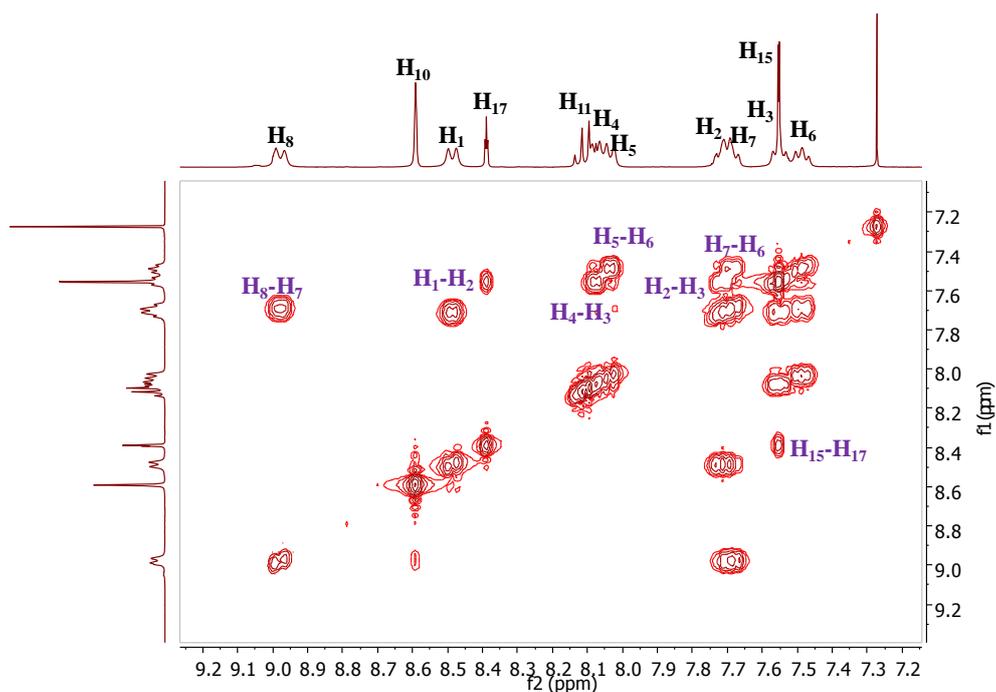
Esquema 11-4: Síntesis de **76**.

¹¹² Eguchi, S.; Yamashita, K.; Matsushita, Y.; Kakehi, A. *J.Org.Chem.* **1995**, 60, 4006.



Espectro 11-6: Espectro de ^1H -RMN de **76** en CDCl_3 a 298K, registrado con 256 escanes de adquisición y con un espectrómetro de 400 MHz de frecuencia.

En comparación con el espectro de protón de **75**, aquí se observa como los protones H_{15} y H_{17} se desplazan a frecuencias más bajas por efecto del grupo amino. El resto de protones sale a frecuencias muy similares a las del compuesto **75**.



Espectro 11-7: Espectro COSY de **76** en CDCl_3 a 298K, registrado con 16 escanes y utilizando un espectrómetro de 400MHz de frecuencia.

La tabla 11-3 recoge los desplazamientos químicos de los protones de la molécula **76** con sus respectivas constantes de acoplamiento (2J , 3J o 4J).

Tabla 11-3: Asignación del espectro de 1H -RMN para **76**.

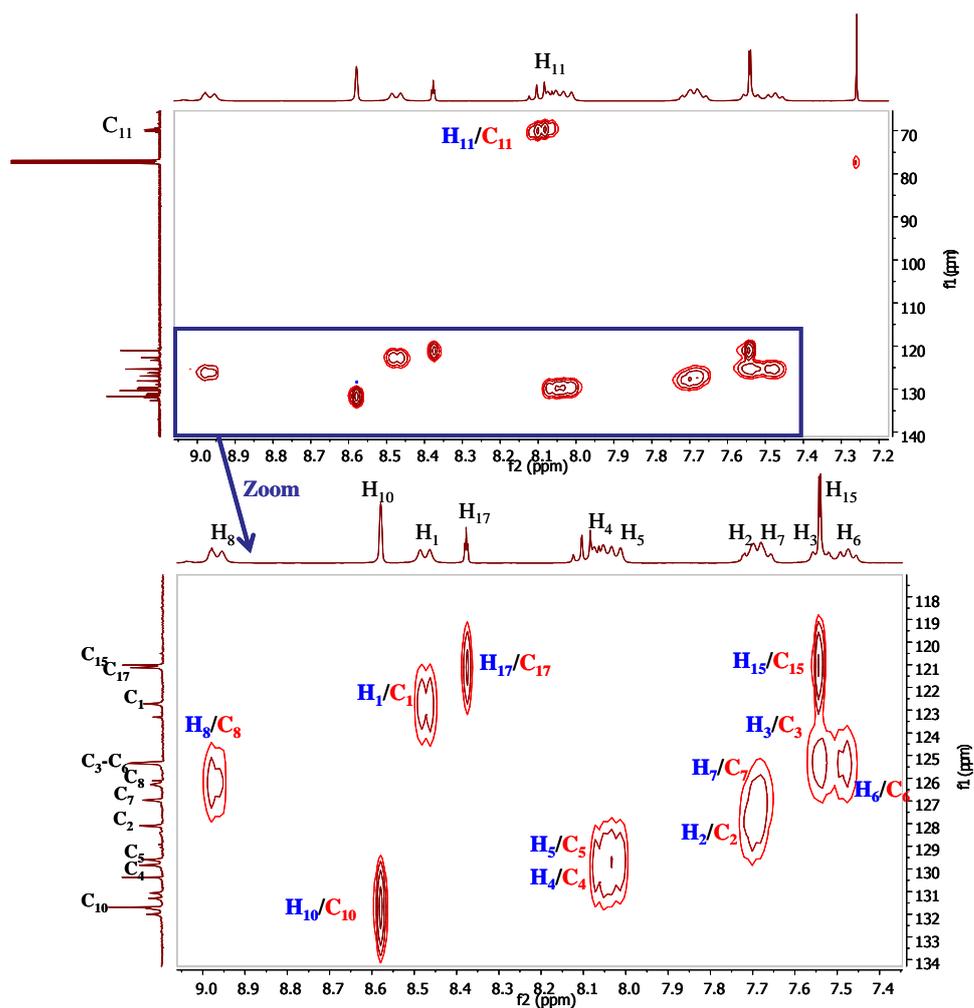
Protón	δ (ppm)	multiplicidad	2J , 3J o 4J (Hz)
H₆	7.47	dd	$^3J_{6-5} = 8.5$; $^3J_{6-7} = 6.6$
H₃	7.54	dd	$^3J_{3-4} = 8.4$; $^3J_{3-2} = 6.6$
H₁₅	7.54	d	$^4J_{15-17} = 1.4$
H₇	7.68	dd	$^3J_{7-8} = 9.6$; $^3J_{7-6} = 6.6$
H₂	7.70	dd	$^3J_{2-1} = 9.0$; $^3J_{2-3} = 6.6$
H₅	8.02	d	$^3J_{5-6} = 8.5$
H₄	8.06	d	$^3J_{4-3} = 8.4$
H₁₁	8.09	q	$^3J_{11-F} = 8.1$
H₁₇	3.38	t	$^4J_{17-15} = 1.4$
H₁	8.47	d	$^3J_{1-2} = 9.0$
H₁₀	8.58	s	-
H₈	8.97	d	$^3J_{8-7} = 9.6$

s = singlete, d = doblete, dd= doble doblete, q= cuadruplete

11.4.2. Asignación del espectro de ^{13}C -RMN de **76**.

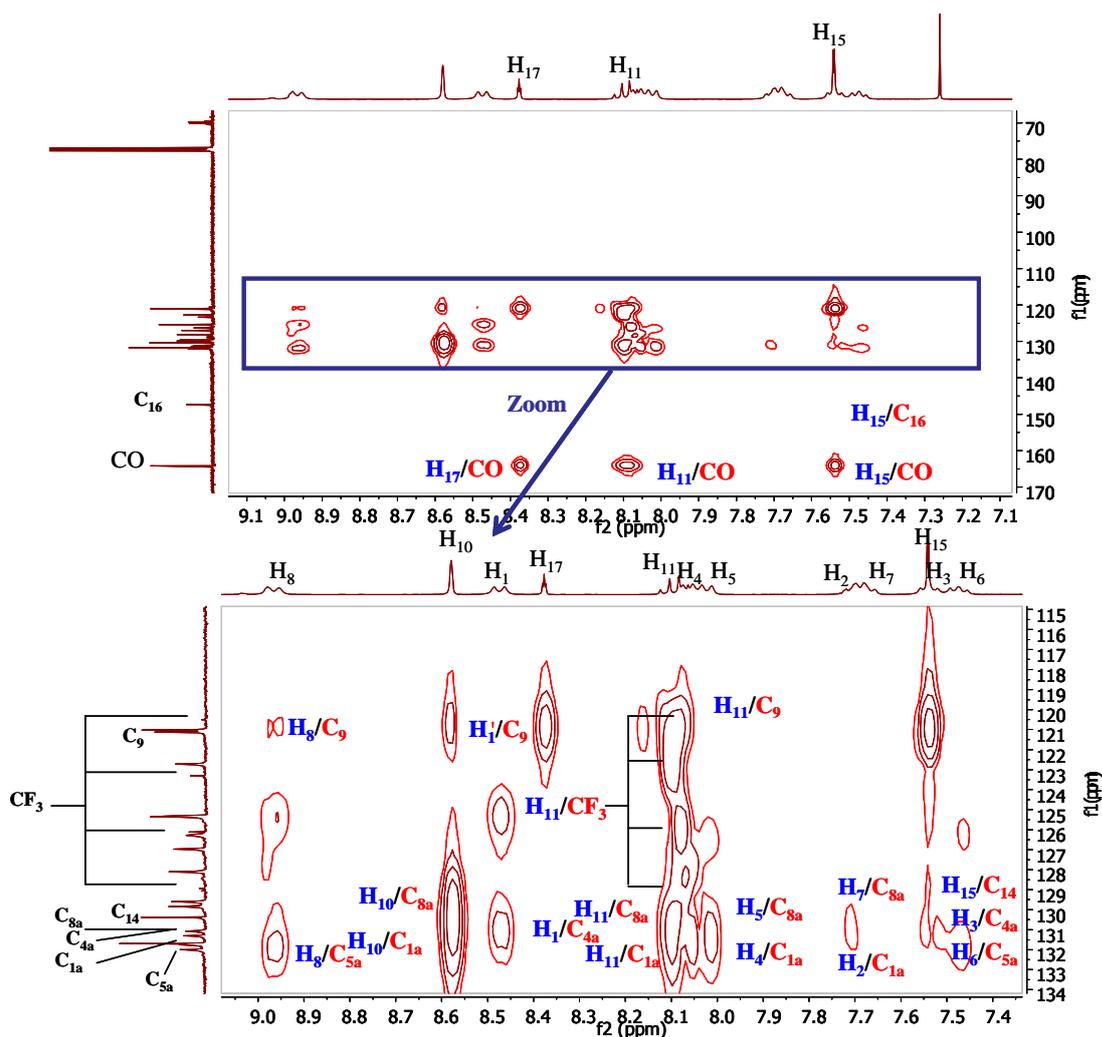
La asignación completa del espectro de carbono de **76** (Espectro 11-10) se ha podido realizar a través de experimentos bidimensionales heteronucleares tales como HMQC y HMBC, donde se produce una correlación protón-carbono directa y a larga distancia respectivamente.

A partir del HMQC (Espectro 11-8) se asignan los carbonos protonados C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_{10} , C_{11} , C_{15} y C_{17} .



Espectro 11-8: Espectro HMQC de **76** en CDCl_3 a 298K y 128 escanes de adquisición.

Con la ayuda del espectro bidimensional HMBC (Espectro 11-9), se asignan los carbonos cuaternarios C_{1a} , C_{8a} , C_{4a} , C_{5a} , C_9 , C_{14} , C_{16} , CO y CF_3 .

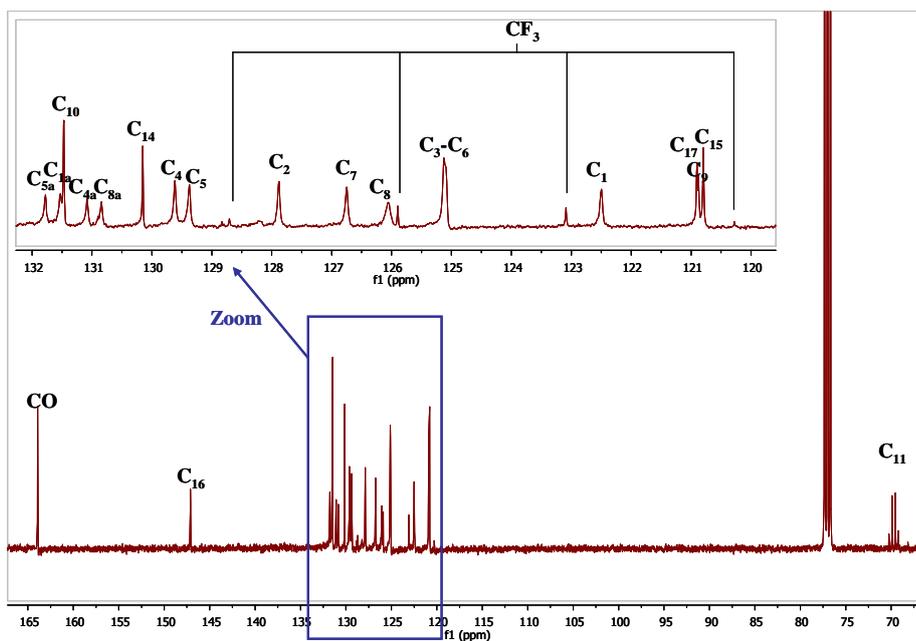


Espectro 11-9: Espectro HMBC de **76** en CDCl_3 a 298K y 128 escanes de adquisición.

El carbonilo se observa en frecuencias elevadas ($\delta=164.14$ ppm), y se ha podido detectar a través de los protones H_{11} , H_{15} y H_{17} , con la correlación protón-carbono a larga distancia HMBC.

El carbono CF_3 , únicamente se puede detectar a partir del protón H_{11} , sale como cuadruplete, debido a la influencia de los Fluors y con una 1J de 282.6 Hz.

A continuación se muestra el espectro de ^{13}C -RMN (Espectro 11-10) de **76**, asignando todos los carbonos encontrados con los espectros bidimensionales HMQC y HMBC.



Espectro 11-10: Espectro de ^{13}C -RMN de **76** en CDCl_3 a 298K y 4k escanes.

La tabla 11-4 recoge los desplazamientos químicos de los carbonos de la molécula **76** con sus respectivas constantes de acoplamiento ($^1J_{\text{C-F}}$ o $^2J_{\text{C-F}}$), para aquellos carbonos que se acoplan con el Fluor.

Tabla 11-4: Asignación del espectro de ^{13}C -RMN para **76**.

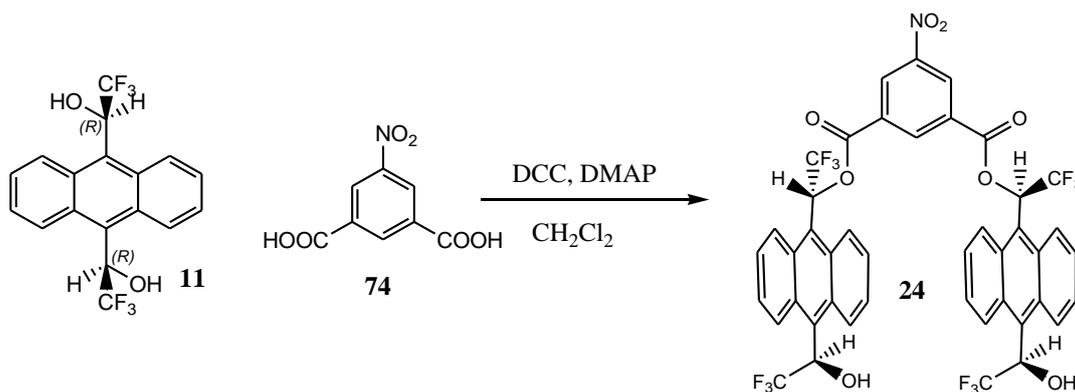
Carbono	C_{11}	C_{15}	C_9	C_{17}	C_1	CF_3	C_6
δ (ppm)	69.95	121.01	121.09	121.12	122.72	124.71	125.34
$J_{\text{C-F}}$ (Hz)	34.9					282.6	

Carbono	C_3	C_8	C_7	C_2	C_5	C_4	C_{14}
δ (ppm)	125.34	126.27	126.97	128.10	129.59	129.84	130.37

Carbono	C_{8a}	C_{4a}	C_{10}	C_{1a}	C_{5a}	C_{16}	CO
δ (ppm)	131.06	131.30	131.69	131.75	132.00	147.34	164.14

11.5. Síntesis de (R,R,R,R)-5-nitroisoftalato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 24.

La esterificación del ácido 5-nitroisoftálico, **74**, con 2 moléculas de (R,R)-ABTE, **11**, se realizó al igual que en casos anteriores, utilizando la DCC como agente deshidratante y el DMAP como catalizador. Después de purificar el producto a través de cromatografía en columna, se obtuvo **24** en un 44% de rendimiento.



Esquema 11-5: Síntesis de **24**.

11.6. Estudio espectral del diester **24**.

También en el caso del diester **24**, el espectro de protón a temperatura ambiente presenta bandas anchas debidas a procesos dinámicos dentro de la escala de la RMN, por eso es necesario bajar la temperatura para obtener un espectro más definido y poder asignar las señales (Espectro 11-11).

De forma análoga al diester **18** o al triester **19**, se encuentran 2 conformaciones, *cisoides* i *transoides*, con desplazamientos químicos diferentes en el espectro de protón y carbono. En la figura 11-4 se muestra la numeración utilizada para el estudio espectral.

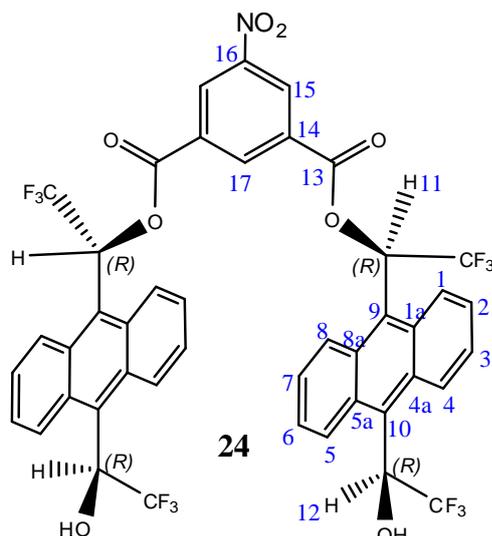
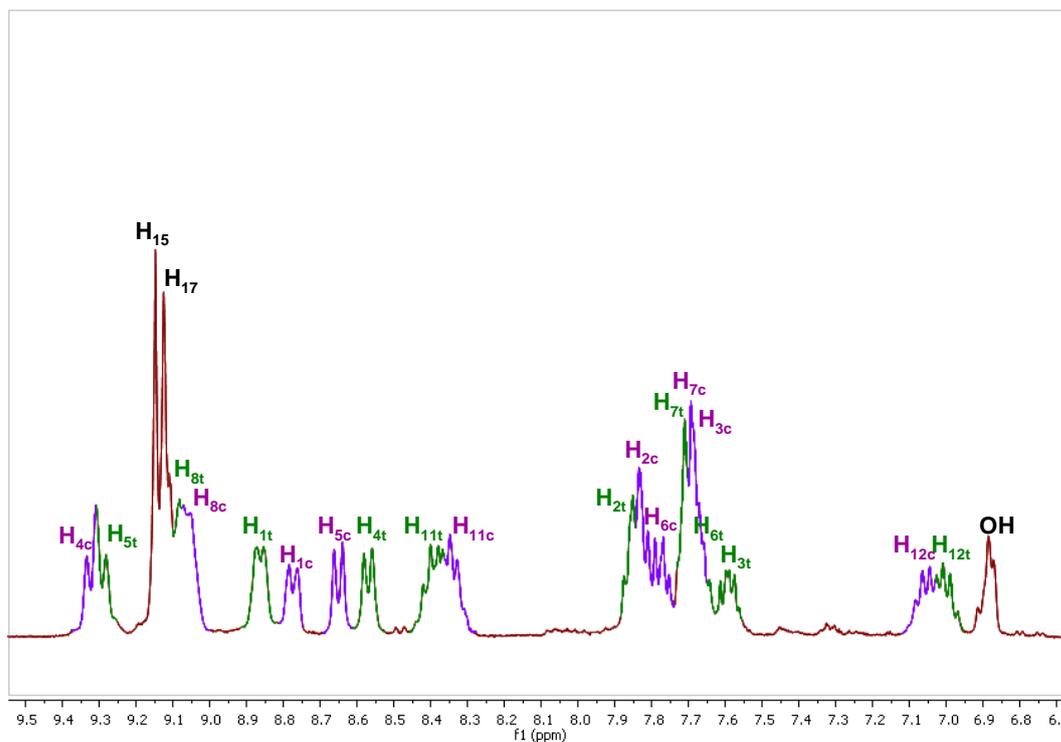
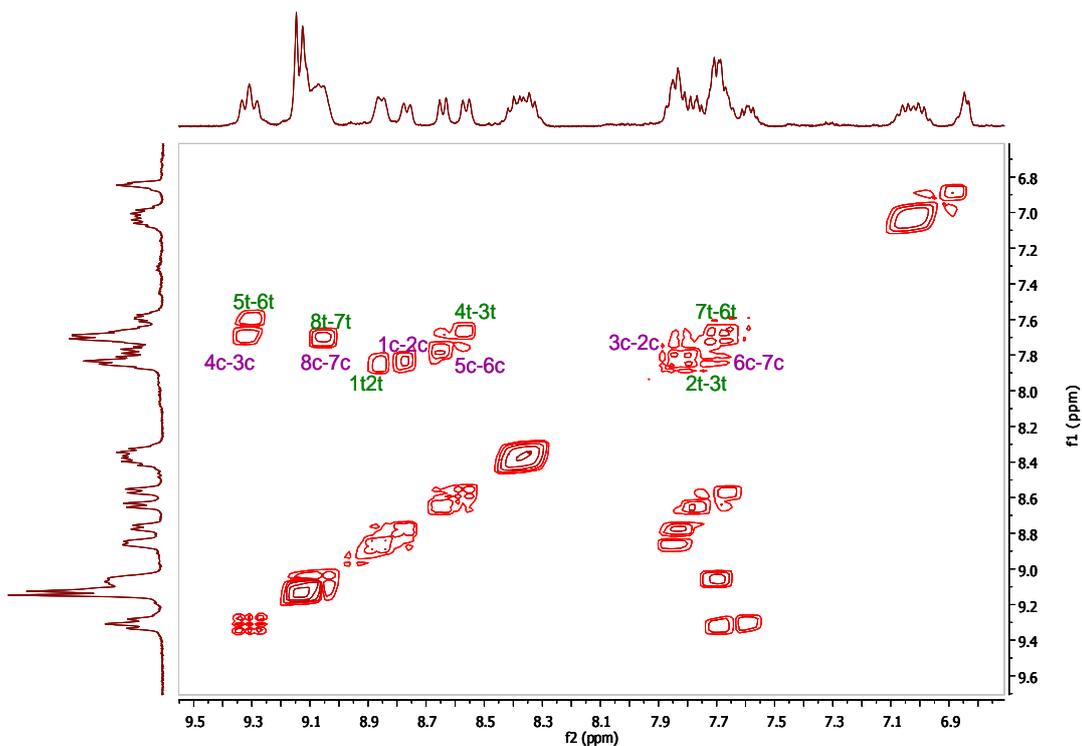


Figura 11-4: Numeración de los átomos del diester **24**.

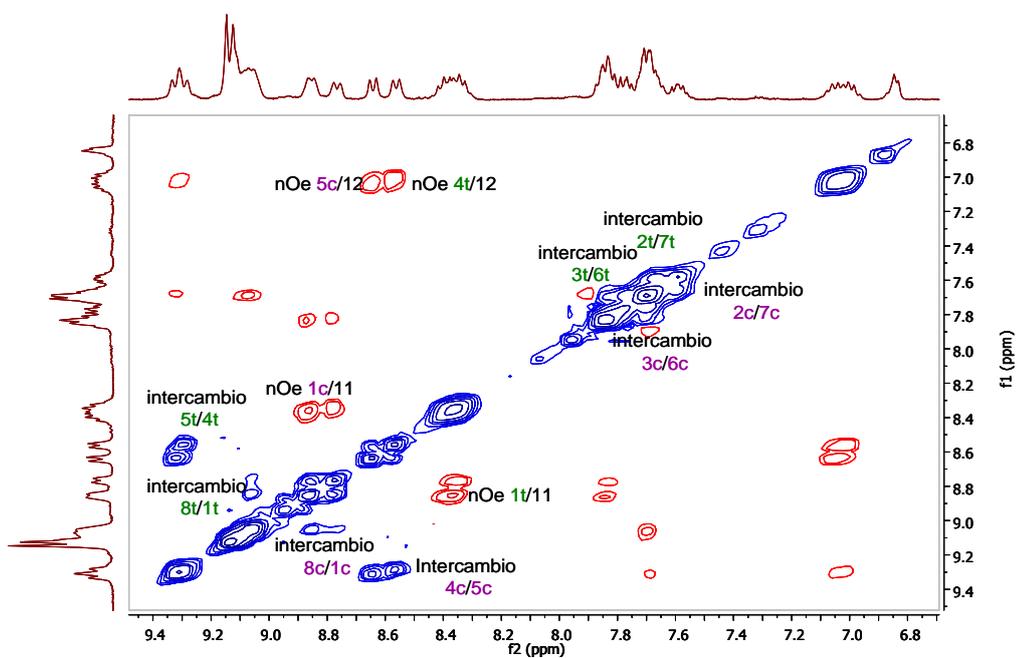
A partir de los espectros bidimensionales COSY (Espectro 11-12) y ROESY (Espectro 11-13), se asignan todos los protones de las conformaciones *cisoides* y *transoides*.



Espectro 11-11: Espectro de ^1H -RMN asignado del diester **24** en CD_3COCD_3 a 258K. Los subíndices c y t indican las conformaciones *cisoides* y *transoides*.



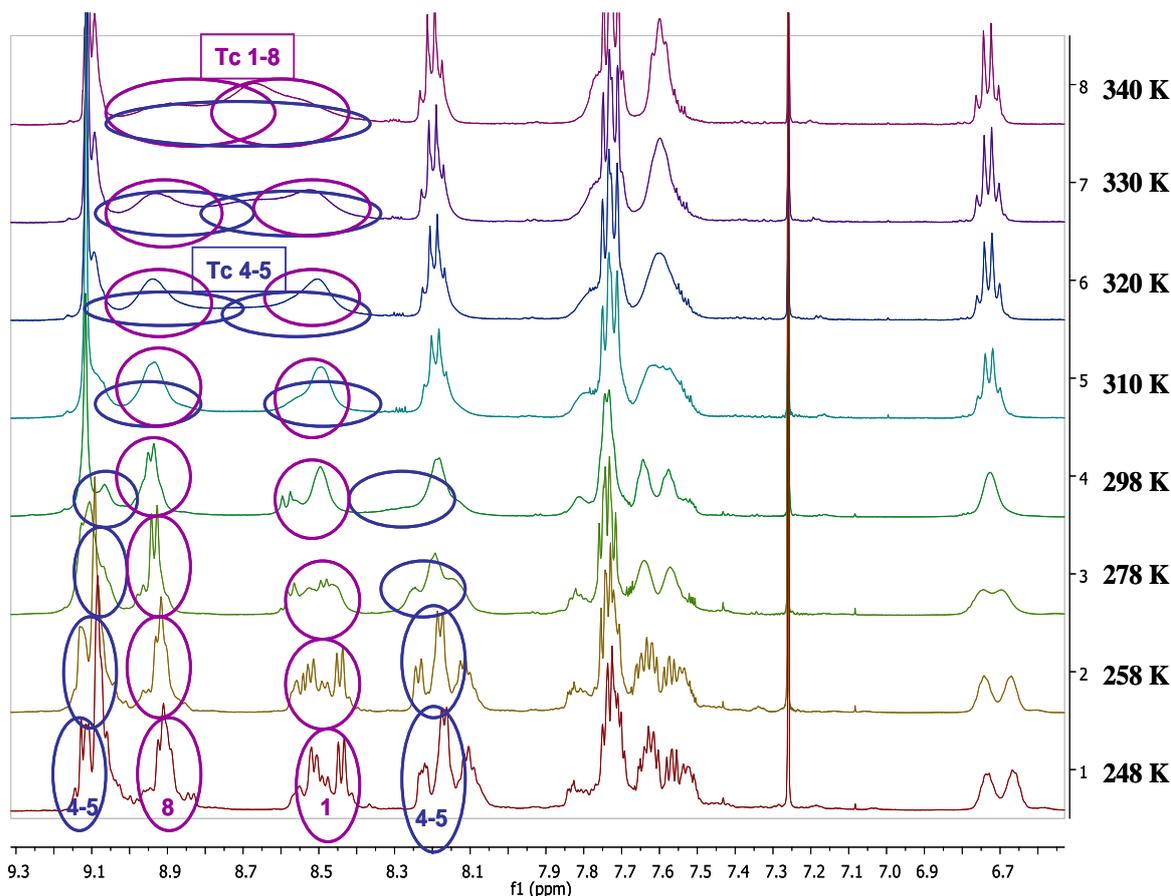
Espectro 11-12: Espectro COSY de **24** en CD_3COCD_3 a 258K.



Espectro 11-13: Espectro ROESY del diéster **24** en CD_3COCD_3 a 400MHz y 258K.

Los espectros de ^{13}C -RMN, HSQC y HMBC a baja temperatura de **24**, se pueden encontrar en el anexo.

Para estudiar con más detalle el equilibrio conformacional del diester **24**, se registraron espectros de protón a diferentes temperaturas, entre 240 y 340 K (Espectro 11-14).



Espectro 11-14: Evolución del espectro ^1H -RMN del diester **24** en CDCl_3 a 400MHz y diferentes temperaturas.

Se puede observar como la pareja de señales correspondiente a los protones H_4 y H_5 , con la pareja de protones H_1 y H_8 evolucionan al aumentar la temperatura, hasta formar una única señal a una temperatura superior a 340 K. Con estos espectros se puede aproximar las temperaturas de coalescencia a $T_c = 320$ K para el enlace $\text{C}_{10}\text{-C}_{12}$ próximo al grupo alcohol (protones H_4 y H_5) y $T_c = 340$ K para el enlace $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ próximo al grupo ester (protones H_1 y H_8).

Teniendo las temperaturas de coalescencia para los enlaces $\text{C}_{10}\text{-C}_{12}$ y $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ podemos calcular las constantes de velocidad asociadas a estas rotaciones y también podemos calcular la Energía libre de Gibbs de activación (ΔG^\ddagger) mediante la aplicación

de la ecuación de Eyring, que ya se empleó para el estudio del diester **18** y el triester **19**. Los valores obtenidos se indican en la tabla 11-5.

Tabla 11-5: Valores de ΔG^\ddagger para el intercambio a la temperatura de coalescencia para el diester **24**.

Enlace	$\Delta\nu$ (Hz)	k_{vel} (s^{-1})	T_c (K)	ΔG^\ddagger (Kcal/mol)
C ₉ -C ₁₁	269.9	599.5	340	15.7
C ₁₀ -C ₁₂	574.7	1276.7	320	14.2

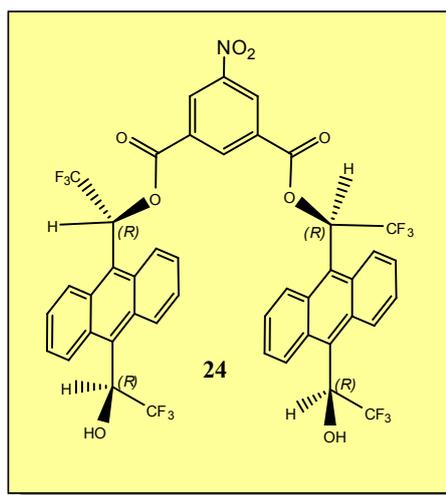
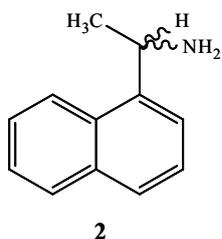
Los valores de ΔG^\ddagger son bastante parecidos, pero es un poco mayor el correspondiente al enlace C₉-C₁₁. Este resultado es bastante coherente, ya que el enlace C₉-C₁₁ es el que se encuentra más próximo al grupo ester y este enlace está más impedido que la rotación en el enlace del grupo alcohol.

11.7. Estudio de la capacidad enantiodiferenciadora del diester **24**.

Para estudiar la capacidad enantiodiferenciadora del diester **24**, se utilizó la misma metodología que para el diester **18**. A demás se probó con los mismos solutos (**2**, **66** y **67**), que se utilizaron con el diester **18**, ya que así podremos obtener datos comparativos.

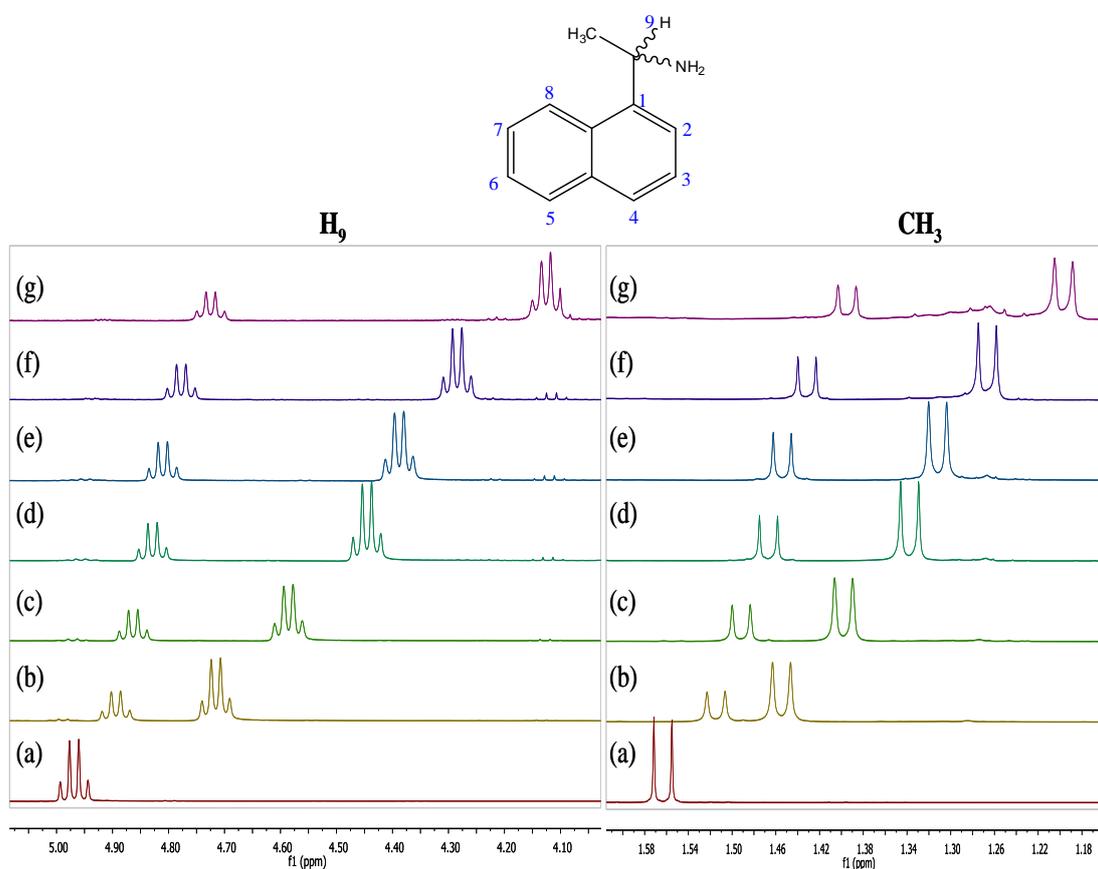
11.7.1. Estudio de solvatación entre el diester (*R,R,R,R*)-**24** y 1-(1-naftil)etilamina,

2.



Para realizar las pruebas de solvatación, se preparó una muestra con 24.73 mg del CSA (*R,R,R,R*)-**24** (0.027 mmoles) disueltos en 0.6 ml de CDCl_3 . A continuación se fueron añadiendo pequeñas cantidades de amina **2** enriquecida con el enantiómero *S*, en una proporción *R:S* (1:2.2). Después de cada adición se registró un espectro de protón a 298K.

El resultado obtenido se puede observar en el espectro 11-15, dónde únicamente mostramos los protones alifáticos ya que los aromáticos quedan parcialmente solapados por las señales del CSA.



Espectro 11-15: Espectro de ^1H -RMN de 1-(1-naftil)etilamina en CDCl_3 a 400MHz y 298K (a) sin CSA (b) a (g) añadiendo 0.2, 0.3, 0.5, 0.7, 1 y 2.5 equivalentes del CSA **24**.

Tabla 11-6: Valores en ppm de la diferencia de desplazamiento químico de los protones H₉, CH₃, H₈, H₄ y H₂ de los dos enantiómeros de la amina **2** con diferentes cantidades del diester-**24**, a 400MHz.

[CSA]/[soluto]	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₉ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ CH ₃ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₈ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₅ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₄ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₂ (ppm)
0.2	0.1788	0.0598	0.1608	0.0545	0.0316	0.0383
0.25	0.2202	0.0739	0.1984	0.0691	0.0394	0.0455
0.3	0.2772	0.0938	0.2461	0.0860	0.0500	0.0579
0.5	0.3829	0.1292	-	0.1168	-	0.0763
0.7	0.4228	0.1424	-	-	-	0.0826
1	0.4929	0.1649	-	-	-	0.0962
1.7	0.5679	0.1881	-	-	-	-
2.5	0.5989	0.1985	-	-	-	-
5	0.6251	0.2066	-	-	-	0.1120
10	0.6338	0.2090	-	-	-	0.1123

Como se puede observar en la tabla anterior, únicamente añadiendo 0.2 equivalentes del CSA-**24**, se enantiodiferencian con una buena resolución, todos los protones de la amina **2**. Este resultado es espectacular y nunca antes se había logrado este resultado tan bueno con tan poca cantidad de CSA. En el gráfico 11-1, se puede observar la evolución de los diferentes protones de la amina **2** en presencia del CSA-**24**, aquí comprobamos que el protón que mejor se enantiodiferencia de la amina **2** con el CSA-**24** es el protón H₉.

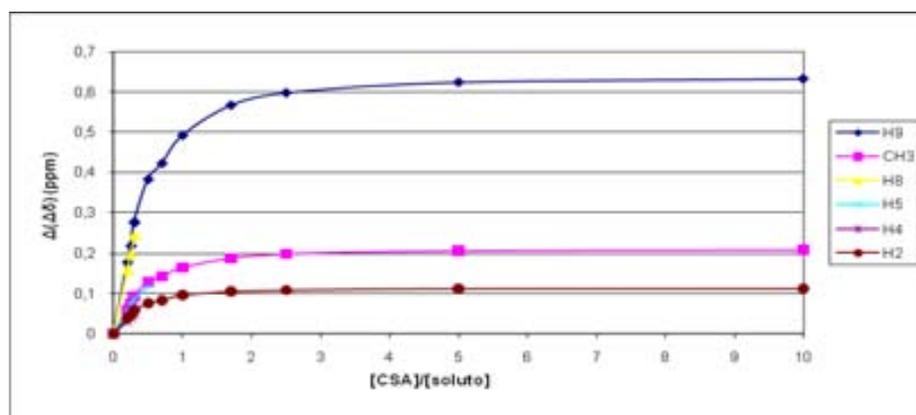
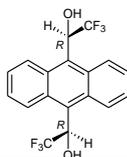
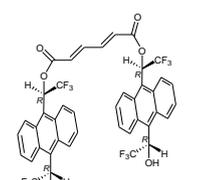
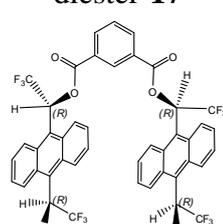
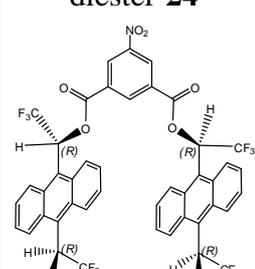


Gráfico 11-1: Evolución de la enantiodiferenciación de varios protones de la amina **2** en adicionar equivalentes de CSA-**24**.

Tabla 11-7: Comparación de la diferencia de desplazamiento químico de los dos enantiómeros de la amina **2**, utilizando diferentes CSA. ^aA partir de este número de equivalentes $\Delta(\Delta\delta)$ ja no aumenta más.

CSA	[CSA]/[solut]	Protón	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
ABTE-11 	1.6 ^a	H ₉ H _{Me}	0.092 -
diester-15 	2.5	H ₉ H _{Me}	0.238 0.057
diester-17 	2.0	H ₉ H _{Me}	0.092 0.045
diester-24 	2.5	H ₉ H _{Me}	0.599 0.198

En la tabla 11-7, se muestra una comparación del diester-**24** con otros arilalquilcarbinoles muy efectivos. Se puede observar como el diester-**24** supera de largo al CSA tipo arilcarbinol que mayor enantiodiferencia este soluto.

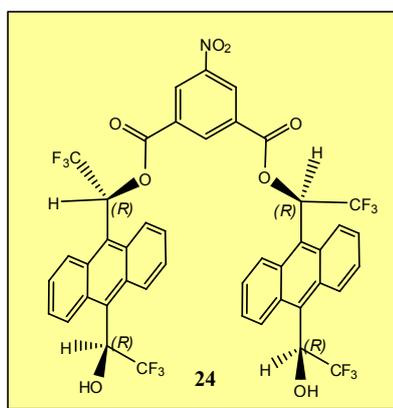
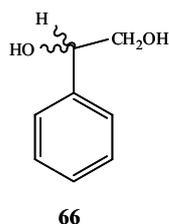
Para completar el estudio, se decidió evaluar la capacidad enantiodiferenciadora a baja temperatura, esperando que la discriminación quiral aumentase. Los resultados se muestran en la tabla 11-8, y se ve claramente como al bajar la temperatura, la discriminación quiral es tan buena que únicamente bajando la temperatura a 283°K, la separación del protón H₉ (0.655 ppm), es suficiente para discriminar mejor que añadiendo los 10 equivalentes de CSA-**24** (0.634 ppm).

El hecho de que este CSA-**24**, enantiodiferencie tan bien la amina **2**, lo intentaremos explicar en el siguiente capítulo (11.8) en el que se estudian los complejos formados entre el CSA-**24** y los diferentes solutos.

Tabla 11-8: Valores $\Delta(\Delta\delta)$ en ppm de los enantiómeros de la amina-**2** en presencia de 1 equivalente de CSA-**24**, a diferentes temperaturas a 400MHz.

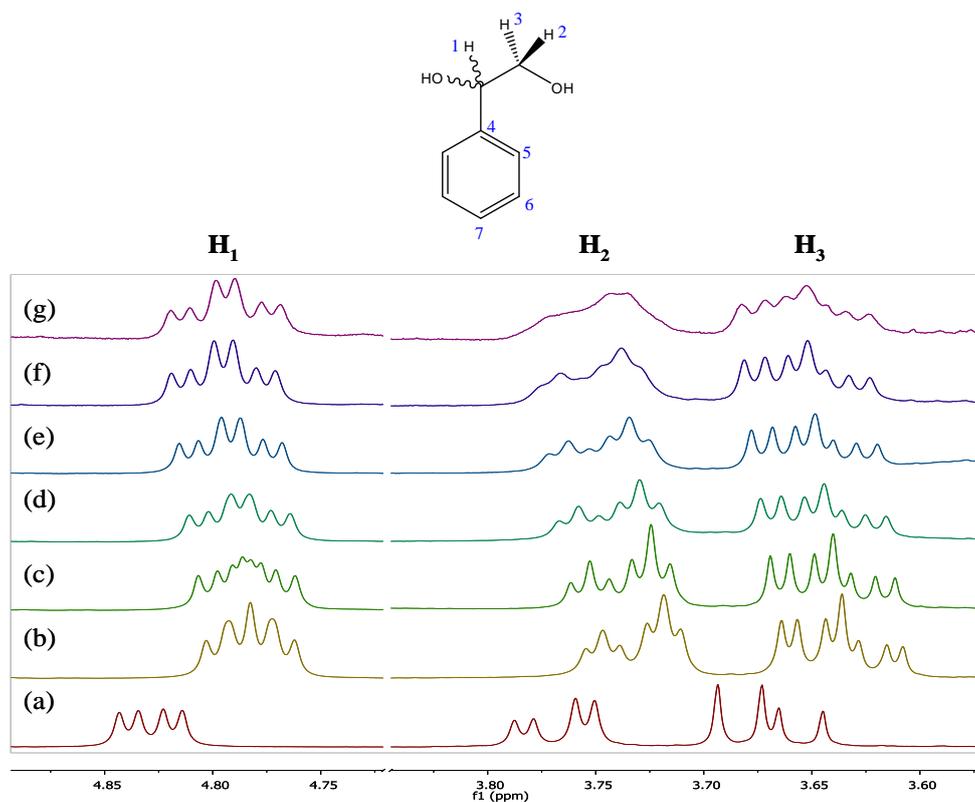
Temperatura (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₉ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ CH ₃ (ppm)
298	0.492	0.165
283	0.655	0.216
273	0.805	0.263
263	1.053	0.336

11.7.2. Estudio de solvatación entre el diester (*R,R,R,R*)-**24** y 1-fenil-1,2-etandiol, **66**.



La prueba de solvatación se realizó con una muestra de CSA enantiopura preparada a partir de 13.17 mg de (*R,R,R,R*)-**24** (0.014 mmoles) disueltos en 0.6 ml de CDCl₃. Seguidamente se añadieron pequeñas cantidades de 1-fenil-1,2-etandiol racémico **66**. Después de cada adición se registraron espectros de protón a 298K.

Los resultados obtenidos se representan en el espectro 11-16 y en la tabla 11-9. Como se puede observar, el diester **24** puede enantiodiferenciar el soluto **66**, pero la resolución de los dos enantiómeros de **66** no es completa, y dificulta el cálculo del exceso enantiomérico. Las señales del anillo aromático también se desdoblaron un poco, pero debido al solapamiento con las bandas del CSA, se hace imposible la integración.



Espectro 11-16: Espectro de ^1H -RMN de 1-fenil-1,2-etandiol en CDCl_3 a 360MHz y 298K (a) sin CSA (b) a (g) añadiendo 0.2, 0.3, 0.5, 0.7, 1 y 2.5 equivalentes del CSA **24**.

Tabla 11-9: Valores en ppm de la diferencia de desplazamiento químico de los protones H_1 , H_2 y H_3 de los dos enantiómeros de **66** con diferentes cantidades del diester-**24**.

[CSA]/[soluto]	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_1$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_2$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_3$ (ppm)
0.2	0.0111	0.0077	0.0073
0.25	0.0142	0.0084	0.0087
0.3	0.0158	0.0087	0.0091
0.5	0.0179	0.0088	0.0094
0.7	0.0195	0.0091	0.0098
1	0.0197	0.0096	0.0100
1.7	0.0208	0.0100	0.0109
2.5	0.0210	-	-
5	0.0228	-	-
10	0.0237	-	-

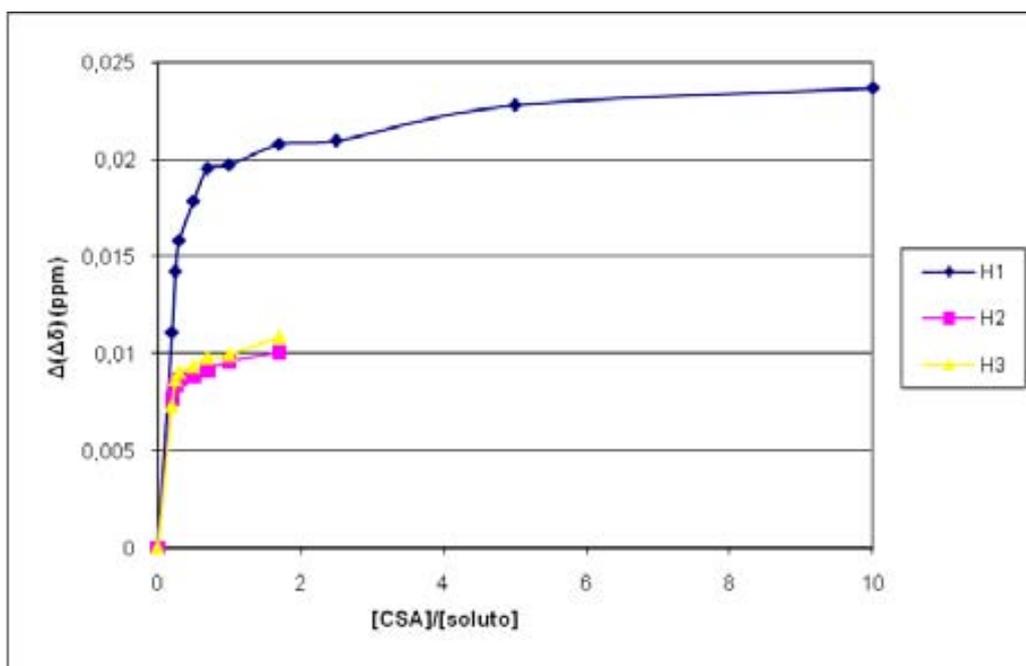
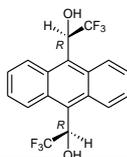
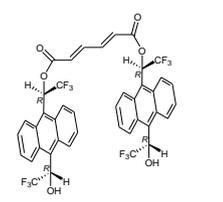
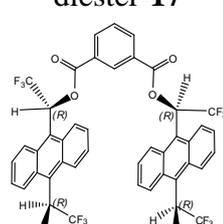
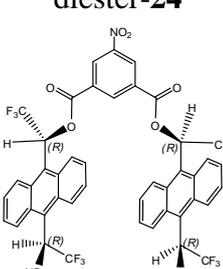


Gráfico 11-2: Evolución de la enantiodiferenciación de varios protones de **66** en adicionar equivalentes de CSA-24.

Como puede observarse en el gráfico 11-2, el protón que tiene mayor enantiodiferenciación es el H₁, pero esta enantiodiferenciación no acaba de estar bien resuelta.

En la tabla 11-10, podemos observar una comparación del CSA-24 con los mejores CSAs sintetizados en nuestro grupo de investigación, y podemos ver que con este soluto **66** el CSA-24 no es tan espectacular como con el soluto **2**. Este cambio tan brusco en la enantiodiferenciación, lo intentaremos explicar en el siguiente capítulo cuando estudiamos sus complejos.

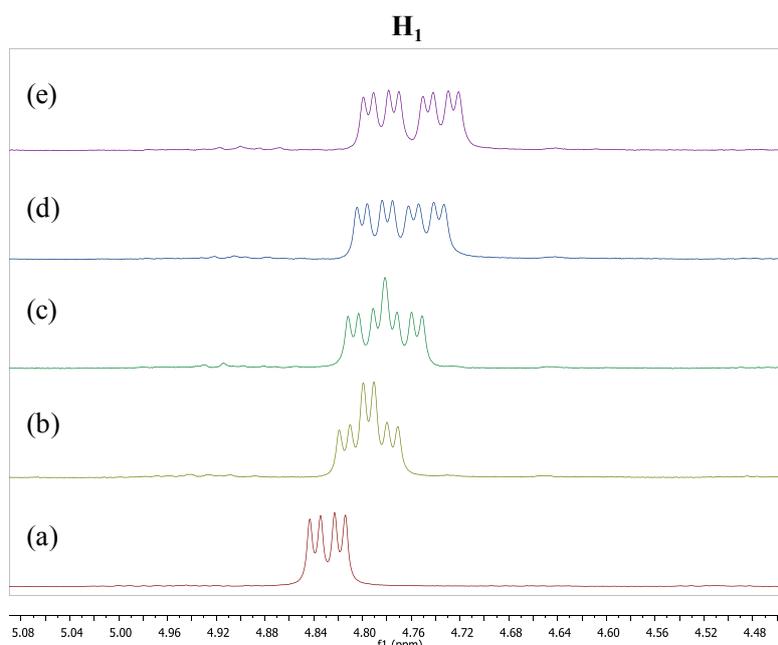
Tabla 11-10: Comparación de la diferencia de desplazamiento químico de los dos enantiómeros de **66**, utilizando diferentes CSA. ^aA partir de este número de equivalentes $\Delta(\Delta\delta)$ ja no aumenta más.

CSA	[CSA]/[solut]	Protón	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
ABTE-11 	1.5 ^a	H ₁ H ₂ H ₃	0.021 - -
diester-15 	1.5 3.2	H ₁ H ₂ H ₃ H ₁ H ₂ H ₃	0.059 0.029 0.036 0.068 0.039 0.039
diester-17 	2.0	H ₁ H ₂ H ₃	0.047 0.031 0.033
diester-24 	1.7 ^a	H ₁ H ₂ H ₃	0.021 0.010 0.011

Para completar el estudio, se decidió evaluar la capacidad enantiodiferenciadora a baja temperatura, esperando que la discriminación quiral aumentase. Los resultados se muestran en la tabla 11-11, y se ve claramente como al bajar la temperatura, la discriminación quiral mejora, hasta el punto, de conseguir una resolución completa de los enantiómeros para el protón H₁. Esta evolución se puede observar en el espectro 11-17.

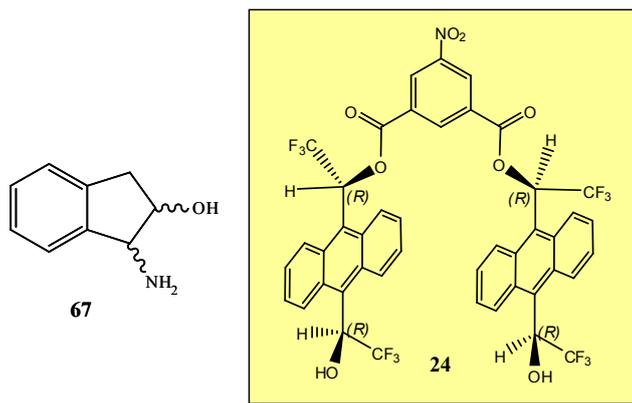
Tabla 11-11: Valores $\Delta(\Delta\delta)$ en ppm de los enantiómeros de **66** en presencia de 1 equivalente de CSA-**24**, a diferentes temperaturas a 360MHz.

Temperatura (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₁ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₂ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₁ (ppm)
298	0.0199	0.0271	0.0099
283	0.0304	-	0.0154
273	0.0425	-	0.0197
268	0.0493	-	0.0224



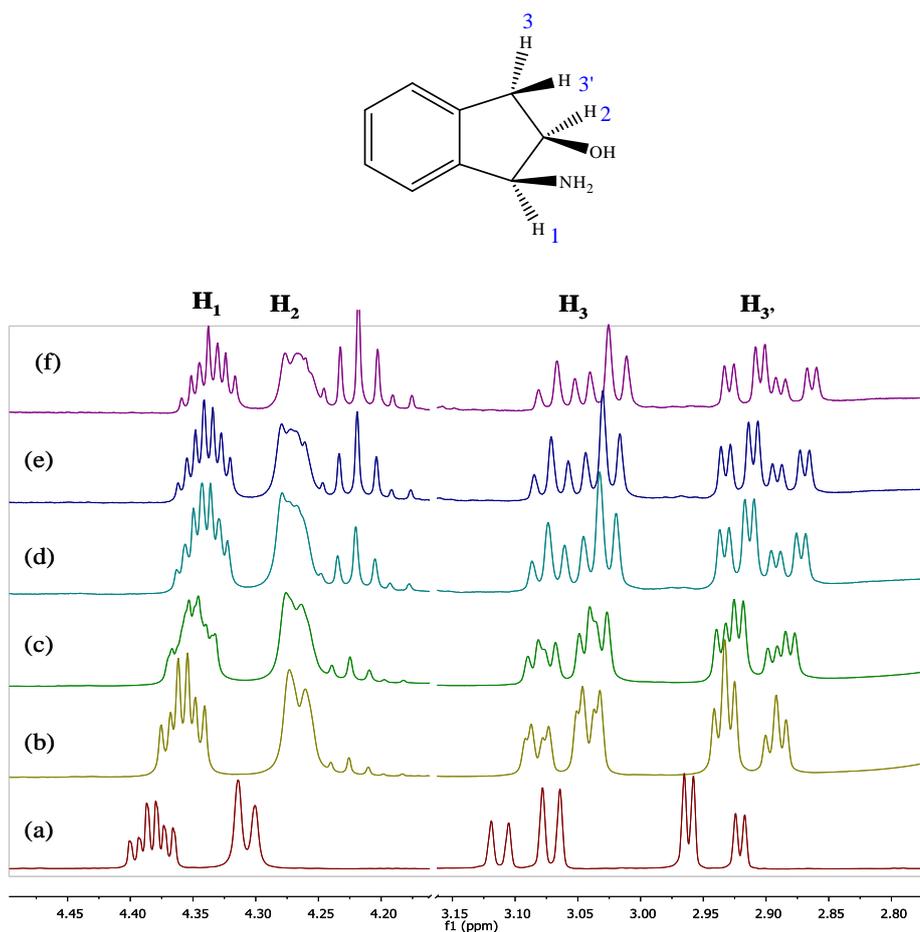
Espectro 11-17: Evolución del protón 1 en el espectro de ¹H-RMN de **66** (a) sin CSA y 298K (b) a (e) con 1 equivalente de CSA **24** a temperatura 298K, 283K, 273K y 268K.

11.7.3. Estudio de solvatación entre el diester (**R,R,R,R**)-**24** y *cis*-1-amino-2-indanol, **67**.



La prueba de solvatación se realizó con una muestra de CSA enantiopura, preparada a partir de 22.36 mg de (*R,R,R,R*)-**24** (0.024 mmoles) disueltos en 0.6 ml de CDCl₃. Seguidamente se añadieron pequeñas cantidades del aminoalcohol **67**, enriquecido con el enantiómero (1*S*, 2*R*)-**67**. Después de cada adición se registraron espectros de protón a 298K, en un espectrómetro de 400MHz.

Los resultados obtenidos se representan en el espectro 11-18 y en la tabla 11-12. Como se puede observar el diester **24**, puede enantiodiferenciar el soluto **67**, pero su resolución no es completa, como ya le pasaba con el soluto **66**.



Espectro 11-18: Evolución de los protones H₁, H₂, H₃ y H_{3'} para *cis*-1-amino-2-indanol, **67**, enriquecido en el enantiómero (1*S*,2*R*) en CDCl₃ a 400MHz y 298K (a) sin CSA (b) a (e) añadiendo 0.2, 0.3, 0.5, 0.7, 1 y 1.7 equivalentes del CSA **24**.

Tabla 11-12: Valores en ppm de la diferencia de desplazamiento químico de los protones H₁, H₂, H₃ y H_{3'} de los dos enantiómeros de **67** con diferentes cantidades del diester-**24**.

[CSA]/[soluto]	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₁ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₂ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₃ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H _{3'} (ppm)
0.2	0.0002	0.0022	0.0047	0.0084
0.25	0.0007	0.0038	0.0062	0.0108
0.3	0.0025	0.0049	0.0083	0.0140
0.5	0.0051	0.0058	0.0111	0.0179
0.7	0.0060	0.0060	0.0129	0.0201
1	0.0071	0.0068	0.0135	0.0222
1.7	0.0076	0.0076	0.0146	0.0250
2.5	0.0085	0.0087	0.0152	0.0293

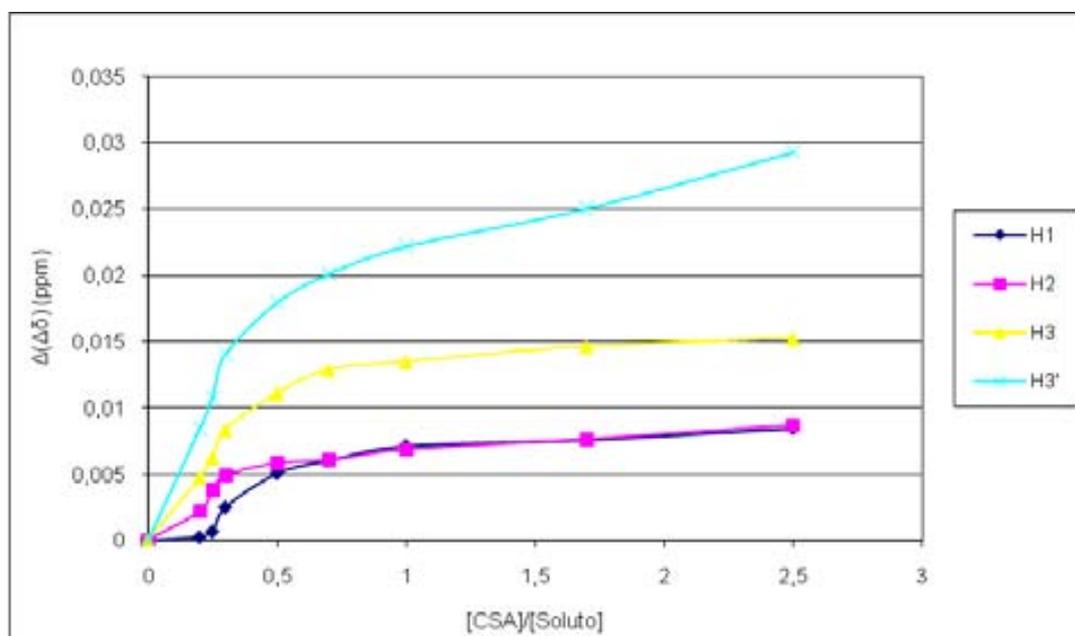
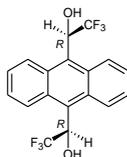
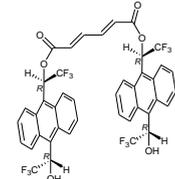
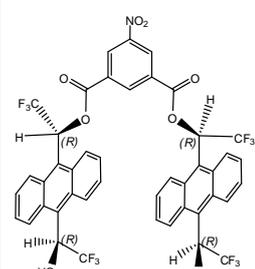


Gráfico 11-3: Evolución de $\Delta(\Delta\delta)$ (ppm) de varios protones de **67** en adicionar equivalentes de CSA-**24**.

En la tabla 11-13, podemos observar una comparación de la capacidad solvatadora de los CSAs **11**, **15** con el soluto **67**. Podemos observar que el diester-**24**, no supera la capacidad enantiodiferenciadora del CSA **15**.

Tabla 11-13: Comparación de $\Delta(\Delta\delta)$ (ppm) de los dos enantiómeros de **67**, utilizando diferentes CSA.

CSA	[CSA]/[solut]	Protón	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
ABTE-11 	2.0	H ₁ H ₂ H ₃ H _{3'}	0.026 - 0.013 0.049
diester-15 	4.0	H ₁ H ₂ H ₃ H _{3'}	0.017 0.012 0.032 0.058
diester-24 	2.5 ^a	H ₁ H ₂ H ₃ H _{3'}	0.009 0.009 0.015 0.029

En la tabla 11-14, podemos observar como al bajar la temperatura, la discriminación quiral mejora, pero en este caso no conseguimos una resolución completa para los enantiómeros de **67** con 1 equivalente de CSA-**24**.

Tabla 11-14: Valores $\Delta(\Delta\delta)$ en ppm de los enantiómeros de **67** en presencia de 1 equivalente de CSA-**24**, a diferentes temperaturas a 360MHz.

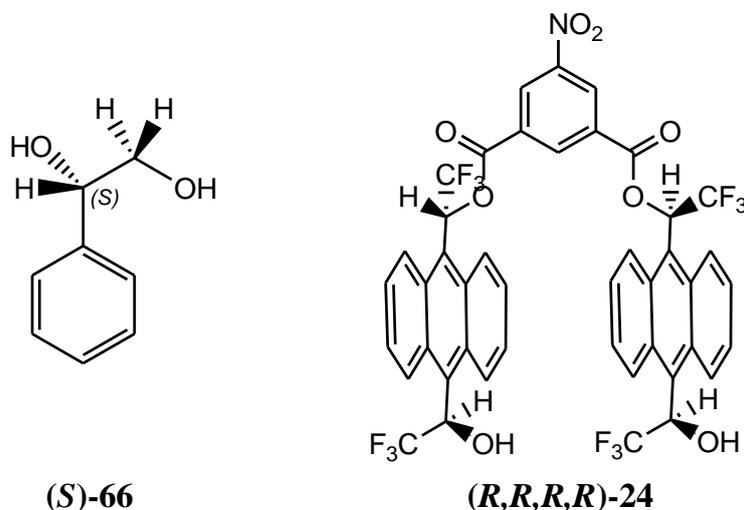
Temperatura (K)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₁ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₂ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₃ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H _{3'} (ppm)
298	0.0071	0.0068	0.0135	0.0222
283	0.0086	0.0107	0.0171	0.0305
273	0.0106	0.0132	0.0222	0.0379
263	0.0129	0.0153	0.0265	0.0460

11.8. Estudio de los complejos de solvatación del CSA-24.

Al igual que se realizó para el CSA-18, estudiaremos la relación estequiométrica del complejo formado entre el CSA-24 y el soluto 66, pero también lo probaremos con el soluto 2, ya que nos había dado unos resultados muy buenos en las pruebas de solvatación quiral, y lo haremos mediante el método de Job.

Otro parámetro que se mirará es la constante de asociación entre 24 y 66, y se realizará mediante el método equimolar.

11.8.1. Determinación de la estequiometría del complejo entre el diester 24 y (S)-66.

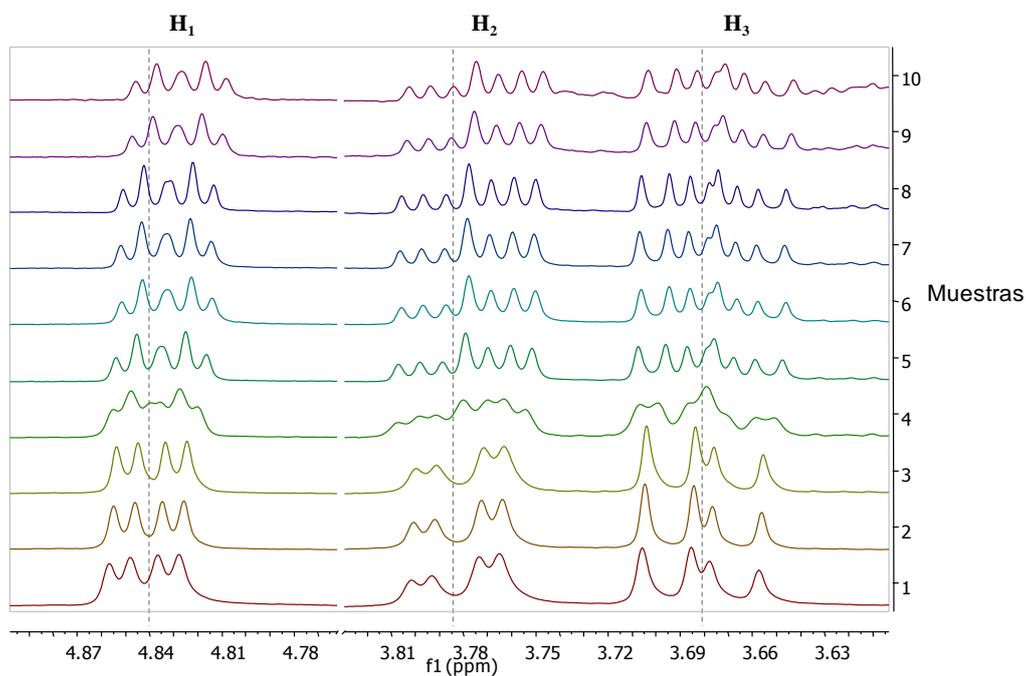


Se prepararon dos soluciones de (S)-66 y (R,R,R,R)-24 en cloroformo de concentración 0.00348 M. La solución de 1-fenil-1,2-etandiol, (S)-66, se realizó a partir de 2.88 mg (0.021 mmoles) en 6 ml de CDCl_3 , y la solución de (R,R,R,R)-24 a partir de 19.28 mg (0.021 mmoles) en 6 ml de CDCl_3 . A partir de estas disoluciones, se prepararon 11 muestras con proporciones diferentes de cada especie, con un volumen total de 0.6 ml y una concentración total de 0.0058 M (Tabla 11-15). A partir de cada muestra se registraron espectros de protón a 298K y 32 escanes.

Tabla 11-15: Valores de las concentraciones de (*S*)-**66** y (*R,R,R,R*)-**24** de cada muestra preparada.

Muestra	[(<i>S</i>)- 66] M	[(<i>R,R,R,R</i>)- 24] M	$X_{(S)-66}$	$X_{(R,R,R,R)-24}$
1	0,0058	0,0000	1,0	0,0
2	0,0053	0,0006	0,9	0,1
3	0,0047	0,0012	0,8	0,2
4	0,0041	0,0017	0,7	0,3
5	0,0035	0,0023	0,6	0,4
6	0,0029	0,0029	0,5	0,5
7	0,0023	0,0035	0,4	0,6
8	0,0018	0,0041	0,3	0,7
9	0,0012	0,0046	0,2	0,8
10	0,0006	0,0052	0,1	0,9
11	0,0000	0,0058	0,0	1,0

En el espectro 11-19 se representan las variaciones de las señales de los protones H_1 , H_2 y H_3 de (*S*)-1-fenil-1,2-etandiol, **66**, de las diferentes muestras.

**Espectro 11-19:** Espectros registrados de las muestras 1-10, dónde se observan los protones H_1 , H_2 y H_3 .

En la tabla 11-16 se representan los valores de $\Delta\delta$ obtenidas para los protones H_1 , H_2 y H_3 para cada valor de fracción molar y el resultado de multiplicar $\Delta\delta$ por la concentración del soluto.

Tabla 11-16: Valores de $\Delta\delta$ de los protones H_1 , H_2 y H_3 después de multiplicarlos por $[(S)-66]$.

Muestra	$X_{(S)-66}$	$\Delta\delta H_1$ (ppm)	$\Delta\delta H_1 [(S)-66]$ $\times 10^5 M$	$\Delta\delta H_2$ (ppm)	$\Delta\delta H_2 [(S)-66]$ $\times 10^5 M$	$\Delta\delta H_3$ (ppm)	$\Delta\delta H_3 [(S)-66]$ $\times 10^5 M$
1	1,00	0,00000	0,000	0,00000	0,000	0,00000	0,000
2	0,90	0,00180	0,946	0,00090	0,473	0,00100	0,525
3	0,80	0,00340	1,588	0,00200	0,934	0,00190	0,887
4	0,70	0,00480	1,961	0,00320	1,308	0,00240	0,981
5	0,60	0,00710	2,487	0,00400	1,401	0,00340	1,191
6	0,50	0,00920	2,685	0,00520	1,518	0,00450	1,313
7	0,40	0,00960	2,242	0,00530	1,238	0,00440	1,027
8	0,30	0,01030	1,804	0,00590	1,033	0,00500	0,876
9	0,20	0,01380	1,611	0,00760	0,887	0,00670	0,782
10	0,10	0,01550	0,905	0,00850	0,496	0,00730	0,426
11	0,00	0,00000	0,000	0,00000	0,000	0,00000	0,000

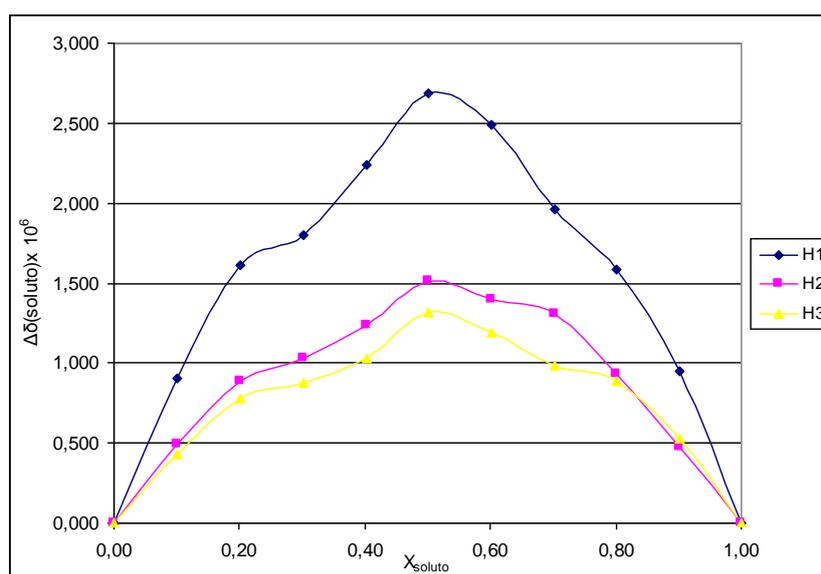


Gráfico 11-4: Representación gráfica de las curvas de Job para los protones H_1 , H_2 y H_3 .

La representación de las variaciones de desplazamiento químico (gráfico 11-4) se ajusta a una parábola donde $X_{\max} = 0.5$. Según el método de Job el máximo de la parábola da la información sobre la estequiometría ya que $X_{\max} = m/(m+n)$. Si se resuelve esta ecuación, se llega a la conclusión que la estequiometría del complejo es 1 a 1.

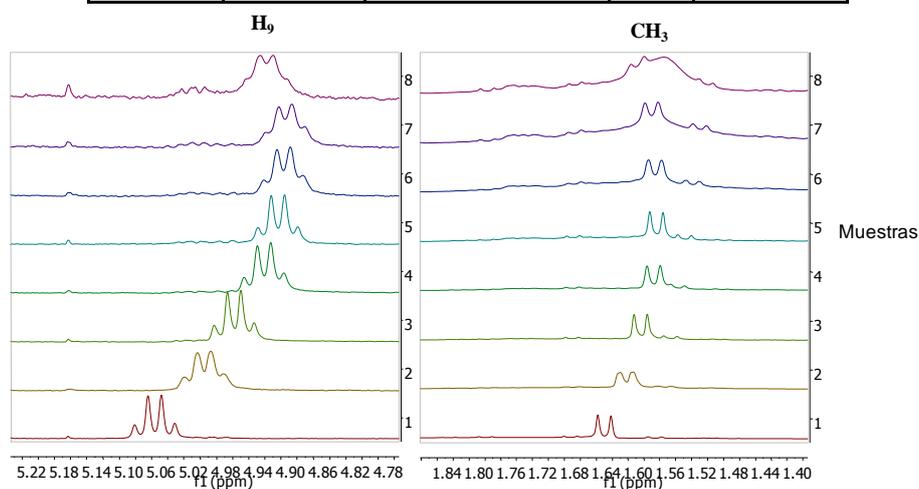
11.8.2. Determinación de la estequiometría del complejo entre (R,R,R,R)-24 y 1-(1-naftil)etilamina, 2.

Se quiere estudiar con mayor profundidad el complejo entre **24** y **2**, debido a que las pruebas de solvatación dieron unos resultados muy buenos y queremos saber a qué es debido.

Se prepararon dos soluciones de (*S*)-**2** y (*R,R,R,R*)-**24** en cloroformo de concentración 0.0041 M. La solución de (*S*)-**2**, se realizó a partir de 4.20 mg (0.025 mmoles) en 6 ml de CDCl₃, y la solución de (*R,R,R,R*)-**24** a partir de 22.69 mg (0.025 mmoles) en 6 ml de CDCl₃. A partir de estas disoluciones, se prepararon 11 muestras con proporciones diferentes de cada especie, con un volumen total de 0.6 ml y una concentración total de 0.0068 M (Tabla 11-17). A partir de cada muestra se registraron espectros de protón a 298K y 32 escanes (Espectro 11-20).

Tabla 11-17: Valores de las concentraciones de (*S*)-**2** y (*R,R,R,R*)-**24** de cada muestra preparada.

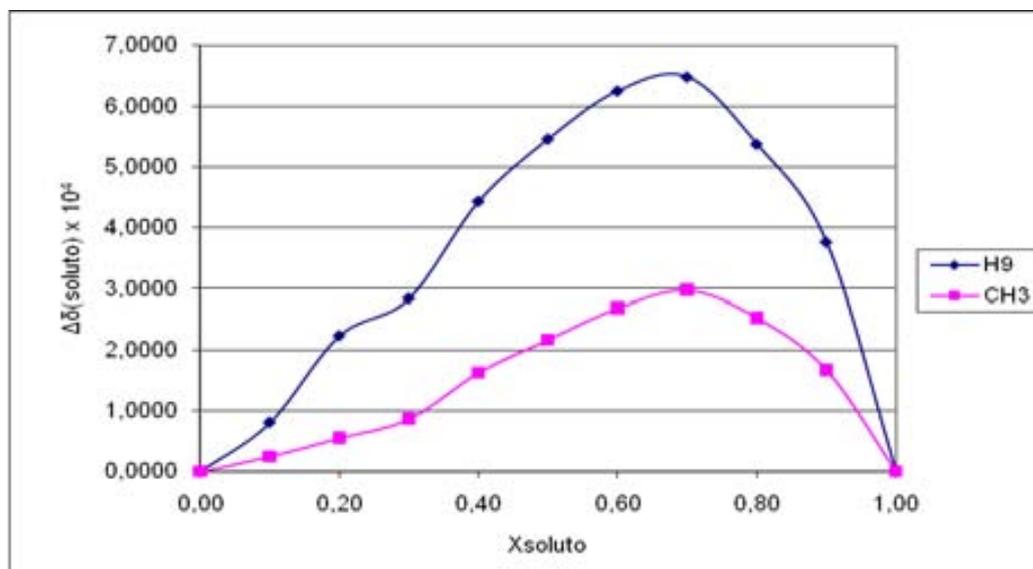
Muestra	[(<i>S</i>)- 2] M	[(<i>R,R,R,R</i>)- 24] M	X _{(<i>S</i>)-2}	X _{(<i>R,R,R,R</i>)-24}
1	0,0068	0,0000	1	0
2	0,0061	0,0007	0,9	0,1
3	0,0055	0,0014	0,8	0,2
4	0,0048	0,0020	0,7	0,3
5	0,0041	0,0027	0,6	0,4
6	0,0034	0,0034	0,5	0,5
7	0,0027	0,0041	0,4	0,6
8	0,0020	0,0048	0,3	0,7
9	0,0014	0,0055	0,2	0,8
10	0,0007	0,0061	0,1	0,9
11	0,0000	0,0068	0	1



Espectro 11-20: Espectros registrados de las muestras 1-10, donde se observan los protones H₉ y CH₃.

Tabla 11-18: Valores de $\Delta\delta$ de los protones H₉ y CH₃ después de multiplicarlos por [(S)-2].

Muestra	X _{(S)-2}	$\Delta\delta$ H ₉ (ppm)	$\Delta\delta$ H ₉ [(S)-2] x 10 ⁴ M	$\Delta\delta$ CH ₃ (ppm)	$\Delta\delta$ CH ₃ [(S)-2] x 10 ⁴ M
1	1,00	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
2	0,90	0,0612	3,7603	0,0272	1,6712
3	0,80	0,0984	5,3742	0,0463	2,5287
4	0,70	0,1356	6,4802	0,0623	2,9772
5	0,60	0,1526	6,2508	0,0656	2,6871
6	0,50	0,1599	5,4582	0,0636	2,1710
7	0,40	0,1623	4,4321	0,0597	1,6303
8	0,30	0,1386	2,8387	0,0423	0,8663
9	0,20	0,1634	2,2311	0,0404	0,5516
10	0,10	0,1178	0,8042	0,0364	0,2485
11	0,00	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

**Gráfico 11-5:** Representación gráfica de las curvas de Job para los protones H₉ y CH₃.

La representación de las variaciones de desplazamiento químico (gráfico 11-5) se ajusta a una parábola donde $X_{\max} = 0.67$. La reacción de formación del complejo se puede describir como:



Según el método de Job el máximo de la parábola da la información sobre la estequiometría ya que $X_{\max} = m/(m+n)$. Si se resuelve esta ecuación, se llega a la conclusión que la estequiometría del complejo es 2 a 1. Esto quiere decir que el

complejo de solvatación se forma con 2 moléculas de (*S*)-**2** y 1 molécula de (*R,R,R,R*)-**24**. Esto explica como en concreto este CSA-**24**, separa mejor los enantiómeros del soluto **2**, que otros CSAs.

11.8.3. Determinación de la constante de equilibrio (*K*) en la formación del complejo entre (*R,R,R,R*)-**24** y (*S*)-**66**.

Para realizar el método equimolar se prepararon 2 muestras que contenían un relación molar 1 a 1 de **24** y **66**. La primera contenía 1.58 mg (0.0114 mmoles) de (*R*)-**66** y 10.59 mg (0.0115 mmoles) de (*R,R,R,R*)-**24**, y la otra muestra contenía 2.64 mg (0.0191 mmoles) de (*S*)-**66** con 17.8 mg (0.0193 mmoles) de (*R,R,R,R*)-**24**. Inicialmente la muestra estaba disuelta en un volumen de 0.6 ml de CDCl₃. Sobre estas muestras se le fueron añadiendo 0.1 ml en 0.1 ml de CDCl₃, y se registraron espectros de protón después de cada adición. La tabla 11-19 resume las variaciones de desplazamientos químicos ($\Delta\delta$) respecto al soluto libre a 297K. Los protones en los que se realizó el seguimiento fueron H₁, H₂ y H₃ de **66**.

Tabla 11-19: Variaciones de $\Delta\delta$ de los protones H₁, H₂ y H₃ de los enantiómeros (*S*)-**66** y (*R*)-**66** en presencia de 1 equivalente de CSA (*R,R,R,R*)-**24** a 297K y los valores de $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ calculados.

Muestra	δ_{libre}	$[(S)\text{-66}]_0$ M	$\Delta\delta_S$ (ppm)	$(\Delta\delta_S / [(S)\text{-66}]_0)^{1/2}$	$[(R)\text{-66}]_0$ M	$\Delta\delta_R$ (ppm)	$(\Delta\delta_R / [(S)\text{-66}]_0)^{1/2}$
H1	4,8359	0,0318	0,070	1,480	0,0191	0,033	1,316
		0,0273	0,061	1,499	0,0163	0,030	1,360
		0,0239	0,054	1,505	0,0143	0,027	1,382
		0,0212	0,048	1,510	0,0127	0,025	1,414
		0,0191	0,044	1,517	0,0114	0,024	1,440
		0,0174	0,041	1,531	0,0104	0,022	1,441
		0,0159	0,038	1,541	0,0095	0,020	1,463
H2	3,7808	0,0318	0,048	1,228	0,0191	0,025	1,152
		0,0273	0,042	1,239	0,0163	0,023	1,192
		0,0239	0,037	1,245	0,0143	0,021	1,209
		0,0212	0,033	1,252	0,0127	0,020	1,242
		0,0191	0,030	1,253	0,0114	0,018	1,258
		0,0174	0,028	1,258	0,0104	0,017	1,264
		0,0159	0,026	1,270	0,0095	0,016	1,284
H3	3,6768	0,0318	0,043	1,155	0,0191	0,022	1,067
		0,0273	0,037	1,164	0,0163	0,020	1,112
		0,0239	0,033	1,174	0,0143	0,018	1,122
		0,0212	0,029	1,173	0,0127	0,017	1,146
		0,0191	0,027	1,178	0,0114	0,015	1,160
		0,0174	0,024	1,185	0,0104	0,014	1,165
		0,0159	0,022	1,186	0,0095	0,013	1,186

Anteriormente comprobamos mediante el método de Job que la estequiometría del complejo entre **24** y **66** era de 1 a 1, por eso, se puede aplicar la ecuación de Bouquant y Chucho:

$$\Delta\delta = \delta_c - \left(\frac{\delta_c}{K} \right)^{1/2} \left(\frac{\Delta\delta}{S_0} \right)^{1/2}$$

En la tabla 11-20 se pueden encontrar los valores de $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$, donde S_0 es la concentración total del soluto **66**.

Si se representa $(\Delta\delta/S_0)^{1/2}$ respecto a $\Delta\delta$, se obtiene una recta donde la ordenada en el origen corresponde a δ_c y la pendiente a $(\delta_c/K)^{1/2}$. En el gráfico 11-6 se pueden observar las rectas obtenidas para cada protón de los dos enantiómeros de **66** y en la tabla 11-20 se resumen los valores obtenidos para cada recta y las constantes de asociación calculadas.

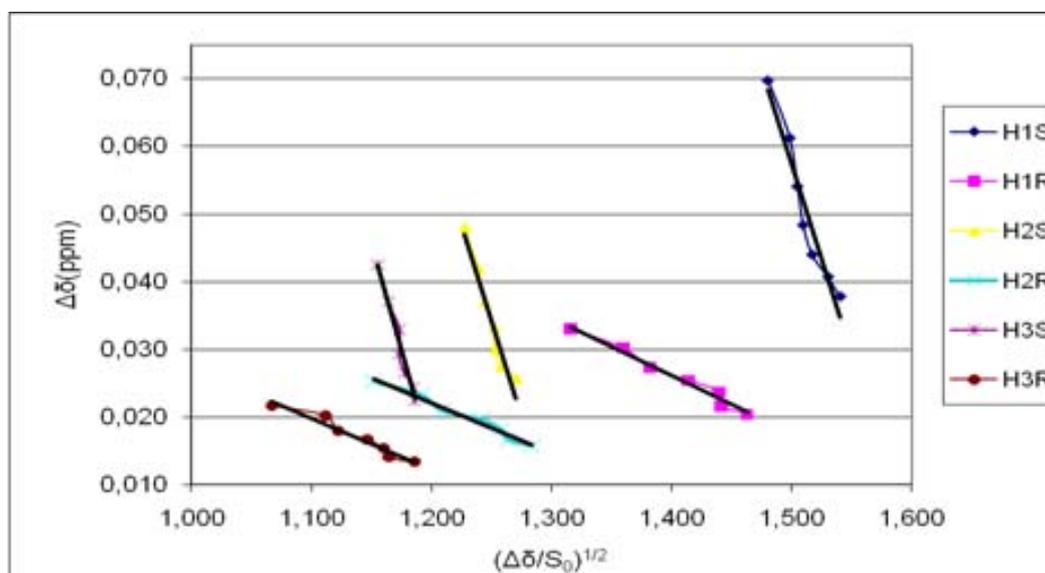


Gráfico 11-6: Representación gráfica de las rectas H_1 , H_2 y H_3 .

Tabla 11-20: Valores obtenidos para cada recta del gráfico 11-6 para los protones H_1 , H_2 y H_3 .

Protón	δ_c		$(\delta_c/K)^{1/2}$		K	
	R	S	R	S	R	S
H₁	0,147	0,894	0,086	0,558	19,82	2,87
H₂	0,111	0,743	0,074	0,566	20,16	2,31
H₃	0,103	0,781	0,076	0,639	18,02	1,91

A partir de los resultados obtenidos de las constantes de asociación de los diferentes protones, se calculó una K media de complejación de cada enantiómero de **66** con el CSA (R,R,R,R)-**24**, y a través de la ecuación termodinámica $\Delta G^0 = -RT \ln K$, se pudo calcular la energía libre de Gibbs (ΔG^0) asociada a este proceso.

$$K_R = 19.33 \pm 1.15 \qquad \Delta G^0 = -7.31 \pm 0.15 \text{ kJ/mol}$$

$$K_S = 2.36 \pm 0.48 \qquad \Delta G^0 = -2.09 \pm 0.50 \text{ kJ/mol}$$

Los resultados obtenidos nos indican que es más estable la formación del complejo entre (R)-**66** y (R,R,R,R)-**24**, que la del complejo entre (S)-**66** y (R,R,R,R)-**24**. Esto quiere decir, que en este caso, la discriminación quiral viene influenciada por diferencias termodinámicas de la formación de los dos complejos diastereoisoméricos además de las diferencias geométricas de cada complejo.

En la tabla 11-21, se comparan los valores obtenidos de K y ΔG^0 de diversos CSAs con el soluto **66**.

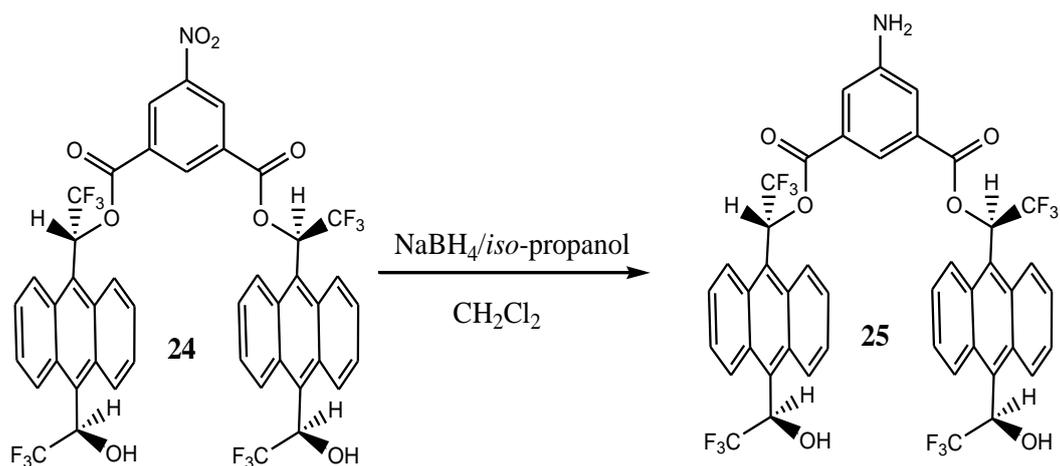
Tabla 11-21: Valores de K y ΔG^0 para diferentes arilalquilcarbinoles con el soluto **66**.

CSA	Alcohol de Pirkle-1	ABTE-11	Diester-15	Diester-24
K_R	3.7	2.4	7.1	19.3
K_S	3.8	2.4	6.9	2.4
ΔG_R^0 (kJ/mol)	-3.2	-2.2	-4.8	-7.3
ΔG_S^0 (kJ/mol)	-3.3	-2.2	-4.7	-2.1

Al comparar los resultados obtenidos del CSA-**24** con otros CSAs arilalquilcarbinoles, comprobamos que los otros CSAs las diferencias termodinámicas entre los complejos diastereoisoméricos son muy parecidos, pero para el caso de nuestro CSA-**24** si que se observan diferencias significativas en la formación de los complejos.

11.9. Síntesis de (*R,R,R,R*)-5-aminoisftalato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 25.

La síntesis del diester **25**, se realiza a través de una reducción del grupo nitro a amina del diester **24**. Se utiliza como agente reductor el NaBH_4 y con presencia de iones Ni^{2+} (Esquema 11-6). Como donador de protones utilizamos el *iso*-propanol, ya que en el capítulo 11.3 comprobamos que con este alcohol evitábamos que se produjese una transesterificación del diester **24**.



Esquema 11-6: Síntesis de **25**.

Después de purificar el producto a través de cromatografía en columna, se obtuvo **25** en un 42% de rendimiento.

11.10. Estudio espectral de (R,R,R,R)-5-aminoisftalato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 25.

La numeración utilizada para realizar el estudio espectral para el compuesto **25**, es la mostrada en la siguiente figura (Figura 11-5).

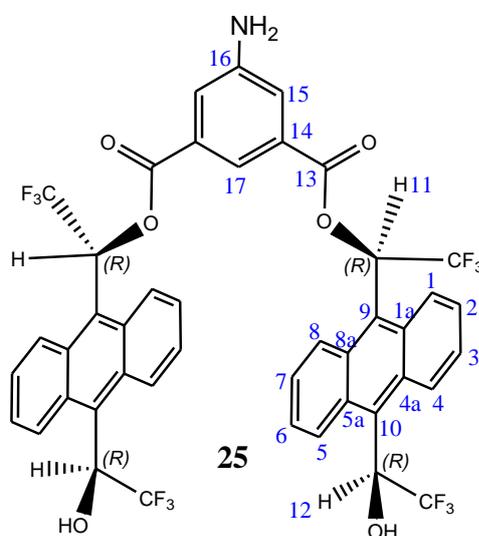
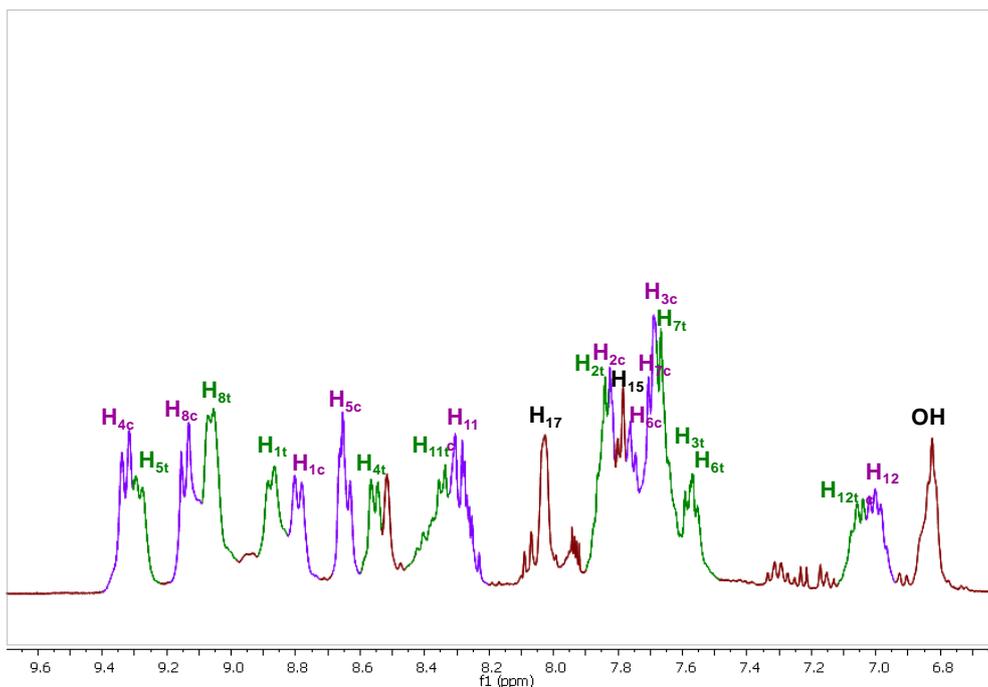


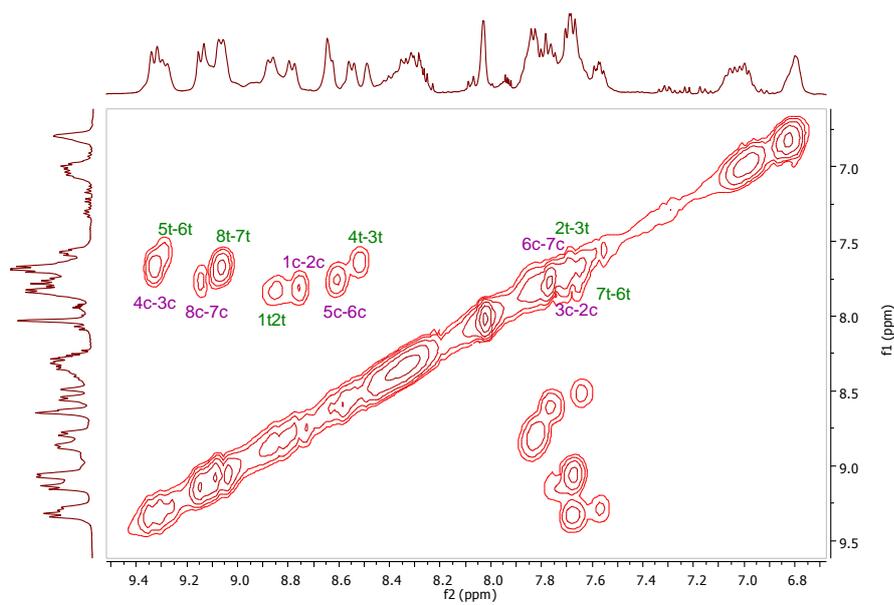
Figura 11-5: Numeración de los átomos del diester **25**.

Como pasa con los otros diesteres realizados con el ABTE, el espectro de protón de **25** a temperatura ambiente, se observan señales anchas y poco definidas. Esto es debido a los procesos dinámicos que ocurren dentro de la escala de tiempo de la RMN. Para poder obtener un espectro más definido, se baja la temperatura (Espectro 11-21), encontrándose 2 conformaciones *cisoide* i *transoide*, con desplazamientos químicos diferentes en el espectro de protón y carbono.

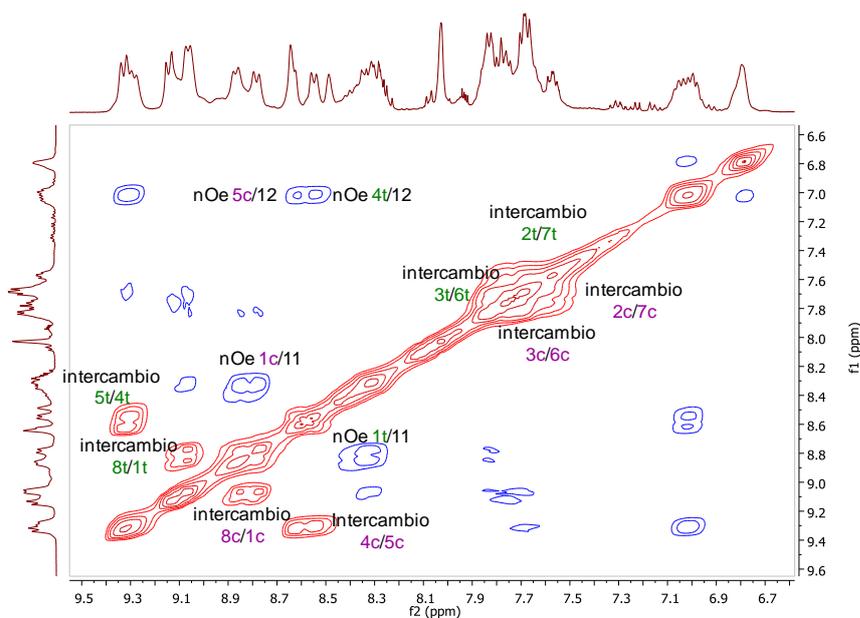
A partir de realizar el espectro de protón (Espectro 11-21) y los espectros bidimensionales homonucleares COSY (Espectro 11-22) y ROESY (Espectro 11-23), a una temperatura de 258°K, se pudo realizar la asignación de los protones de los dos cónórmeros.



Espectro 11-21: Espectro de ^1H -RMN asignado del diester **25** en CD_3COCD_3 a 258K. Los subíndices c y t indican las conformaciones *cisoides* y *transoides*.

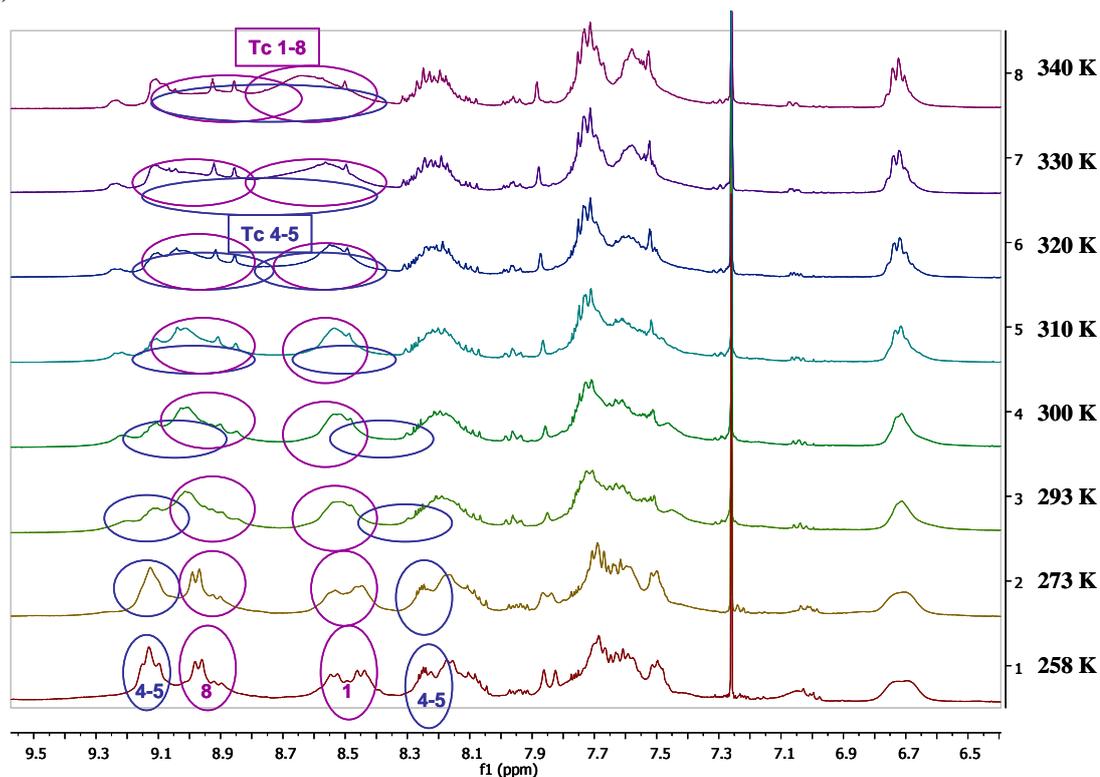


Espectro 11-22: Espectro COSY de **25** en CD_3COCD_3 a 258K.



Espectro 11-23: Espectro ROESY del diester **25** en CD_3COCD_3 a 258K.

Para estudiar con más detalle el equilibrio conformacional del diester **25**, se registraron espectros de protón a diferentes temperaturas, entre 240 y 340 K (Espectro 11-24).



Espectro 11-24: Evolución del espectro ^1H -RMN del diester **25** en CDCl_3 a diferentes temperaturas.

Con estos espectros se puede aproximar las temperaturas de coalescencia a $T_c = 320$ K para el enlace $C_{10}-C_{12}$ próximo al grupo alcohol (protones H_4 y H_5) y $T_c = 340$ K para el enlace C_9-C_{11} próximo al grupo ester (protones H_1 y H_8).

Los valores obtenidos permiten obtener las constantes de velocidad asociadas a los enlaces $C_{sp^2}-C_{sp^3}$, y con estas y a través de la ecuación Eyring,¹¹³ se determina la energía libre de Gibbs de activación (ΔG^\ddagger). Los valores obtenidos se indican en la tabla 10-22.

Tabla 11-22: Valores de ΔG^\ddagger para el intercambio a la temperatura de coalescencia.

Enlace	$\Delta\nu$ (Hz)	K_{vel} (s^{-1})	T_c (K)	ΔG^\ddagger (Kcal/mol)
C_9-C_{11}	269.9	599.5	340	15.7
$C_{10}-C_{12}$	574.7	1276.7	320	14.2

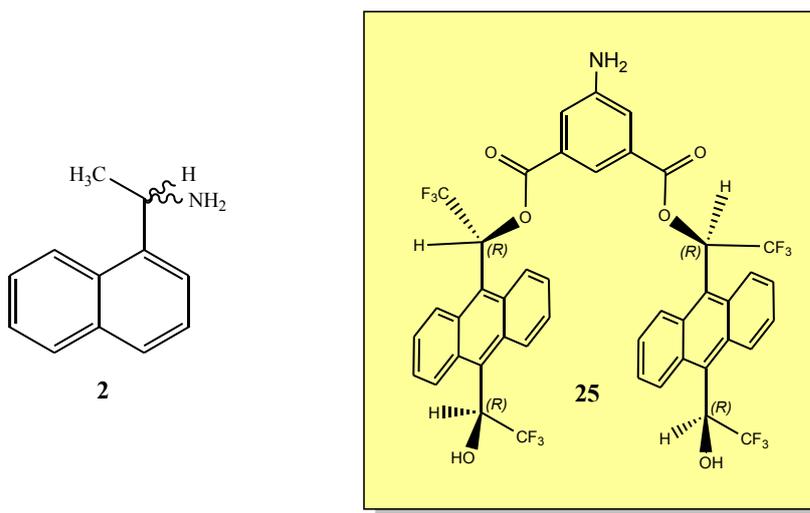
Al igual que pasaba con los otros diésteres estudiados en esta Tesis, los valores de ΔG^\ddagger son bastante parecidos entre los dos enlaces $C_{sp^2}-C_{sp^3}$, pero es un poco mayor el correspondiente al enlace C_9-C_{11} . Este resultado es bastante coherente, ya que el enlace C_9-C_{11} es el que se encuentra más próximo al grupo ester y este enlace está más impedido que la rotación en el enlace del grupo alcohol.

¹¹³ Los detalles se pueden encontrar en el apartado 5.1.

11.11. Estudio de la capacidad enantiodiferenciadora del diester 25.

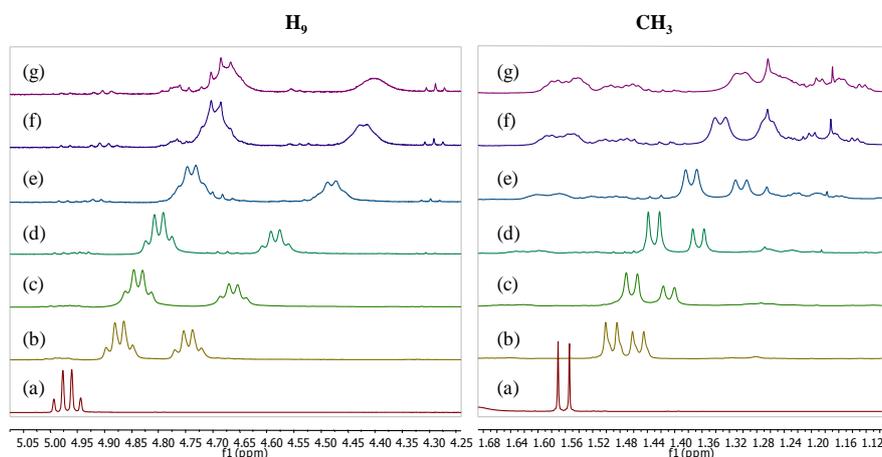
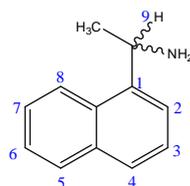
Para estudiar la capacidad enantiodiferenciadora del diester **25**, se utilizó la misma metodología que para el diester **18** o **25**. Además se probó con los mismos solutos (**2**, **66** y **67**), que se utilizaron con estos CSAs para tener datos comparativos.

11.11.1. Estudio de solvatación entre el diester (*R,R,R,R*)-**25** y 1-(1-naftil)etilamina, **2**.



Para realizar las pruebas de solvatación, se preparó una muestra con 19.3 mg del CSA (*R,R,R,R*)-**25** (0.022 mmoles) disueltos en 0.6 ml de CDCl_3 . A continuación se fueron añadiendo pequeñas cantidades de amina **2** enriquecida con el enantiómero *R*, en una proporción *R:S* (1.6:1). Después de cada adición se registró un espectro de protón a 298K.

El resultado obtenido se puede observar en el espectro 11-25, dónde únicamente mostramos la evolución de los protones 9 y CH_3 de la amina **2**.



Espectro 11-25: Espectro de ^1H -RMN de 1-(1-naftil)etilamina, **2**, en CDCl_3 a 298K (a) sin CSA (b) a (g) añadiendo 0.2, 0.3, 0.5, 1 y 1.7 equivalentes del CSA **25**.

Tabla 11-23: Valores en ppm de la diferencia de desplazamiento químico de los protones H_9 , CH_3 , H_8 , H_4 y H_2 de los dos enantiómeros de la amina **2** con diferentes cantidades del diester-**25**.

[CSA]/[soluto]	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_9$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) \text{CH}_3$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_8$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_5$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_4$ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_2$ (ppm)
0.2	0.1272	0.0388	0.1304	0.0394	0.0199	0.0162
0.25	0.1530	0.0473	0.1550	0.0478	0.0204	0.0176
0.3	0.1760	0.0545	0.1689	0.0543	0.0246	0.0176
0.5	0.2156	0.0652	-	0.0654	0.0339	-
0.7	0.2410	0.0715	-	0.0775	0.0380	-
1	0.2594	0.0724	-	-	0.0418	-
1.7	0.2696	0.0724	-	-	-	-
2,5	0.2696	0.0724	-	-	-	-
5	0.2696	0.0724	-	-	-	-
10	0.2696	0.0724	-	-	-	-

El CSA-**25**, como ya pasaba con el CSA-**24**, únicamente poniendo 0.2 equivalentes de CSA, es suficiente para resolver los enantiómeros de **2**, con una buena resolución. En el gráfico 11-6, se puede observar la evolución de los diferentes protones de la amina **2** en presencia del CSA-**25**, aquí comprobamos que el protón que mejor se enantiodiferencia de la amina **2** con el CSA-**25** es el protón H_9 .

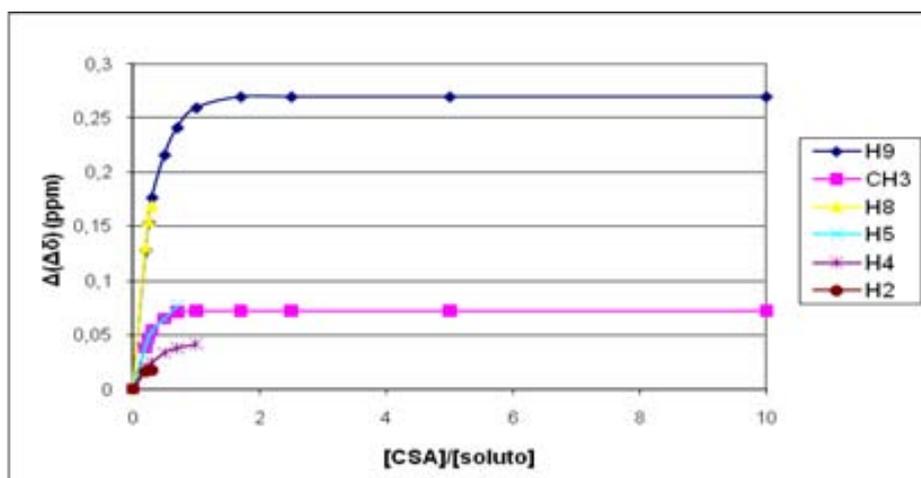
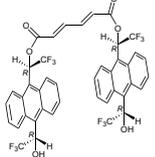
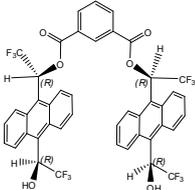
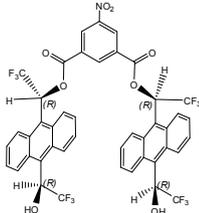
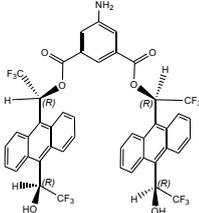


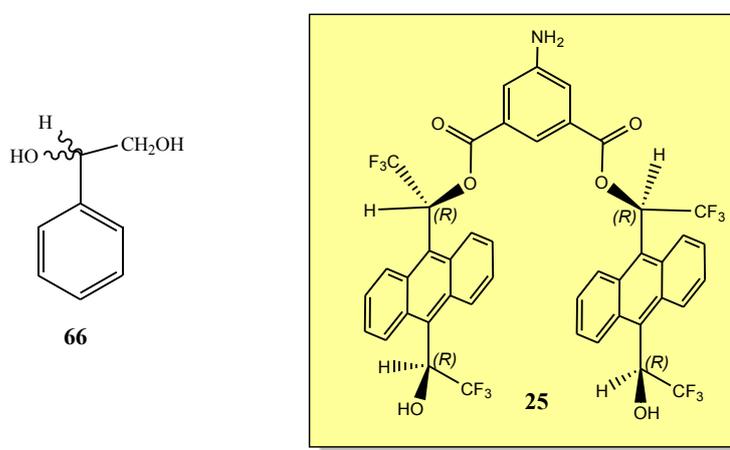
Gráfico 11-6: Evolución de la enantiodiferenciación de varios protones de la amina **2** en adicionar equivalentes de CSA-25.

Tabla 11-24: Comparación de la diferencia de desplazamiento químico de los dos enantiómeros de la amina **2**, utilizando diferentes CSAs. ^aA partir de este número de equivalentes $\Delta(\Delta\delta)$ ya no aumenta más.

CSA	[CSA]/[soluto]	Protón	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
diester-15 	2.5	H ₉ H _{Me}	0.238 0.057
diester-17 	2.0	H ₉ H _{Me}	0.092 0.045
diester-24 	2.5	H ₉ H _{Me}	0.599 0.198
diester-25 	2.5	H ₉ H _{Me}	0.276 0.074

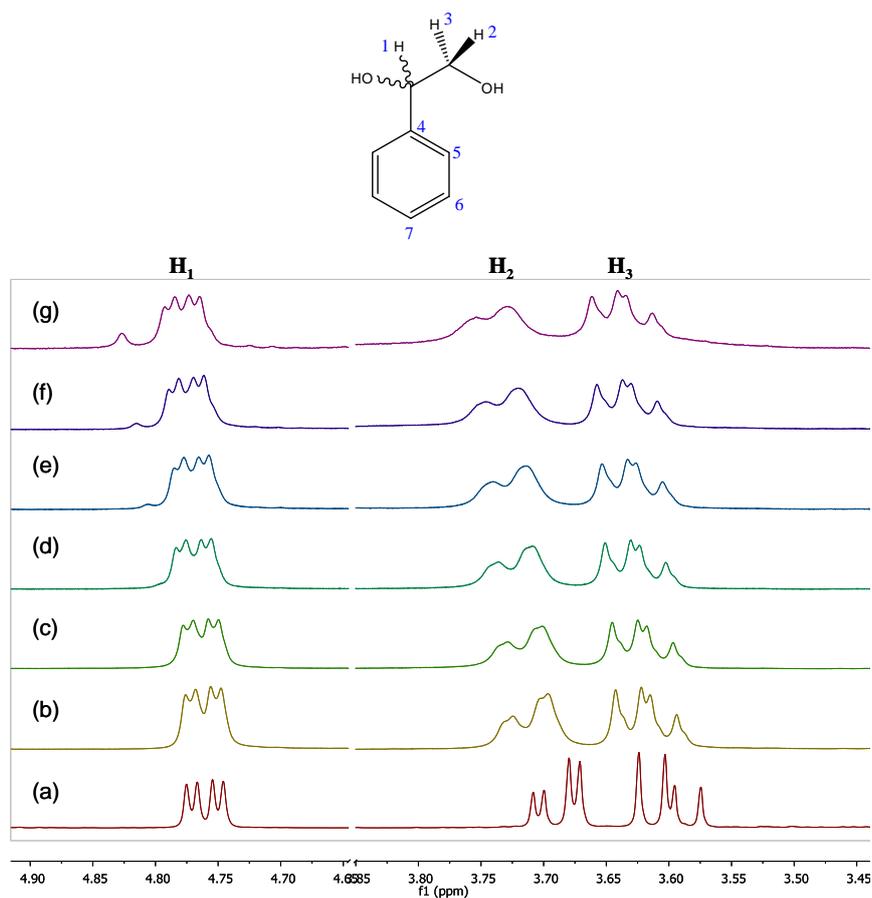
En la tabla 11-24, se muestra una comparación del diester-**25** con otros arilalquilcarbinoles muy efectivos. Viendo esta tabla, podemos concluir que el CSA que mejor enantiodiferencia el soluto **2** es el CSA **24**, seguido por el CSA **25**. En estudios anteriores comprobamos que con este soluto en particular el CSA **24**, tenía una relación estequiométrica de 1:2. Creemos que pasa lo mismo con el CSA **25**. Creemos que esto es debido a puentes de hidrógeno extras que se forman entre la amina de **2** y el NO₂ de **24**, o el NH₂ de **25**.

11.11.2. Estudio de solvatación entre el diester (*R,R,R,R*)-**25** y 1-fenil-1,2-etandiol, **66**.



La prueba de solvatación se realizó con una muestra de CSA enantiopura preparada a partir de 15.44 mg de (*R,R,R,R*)-**25** (0.017 mmoles) disueltos en 0.6 ml de CDCl₃. Seguidamente se añadieron pequeñas cantidades de 1-fenil-1,2-etandiol, **66**, enriquecido con el isómero *R*. Después de cada adición se registraron espectros de protón a 298K.

Los resultados obtenidos se representan en el espectro 11-26 y en la tabla 11-25.



Espectro 11-26: Espectro de ^1H -RMN de 1-fenil-1,2-etandiol en CDCl_3 a 298K (a) sin CSA (b) a (g) añadiendo 0.25, 0.3, 0.5, 0.7, 2.5 y 5 equivalentes del CSA **25**.

Tabla 11-25: Valores en ppm de la diferencia de desplazamiento químico de los protones H_2 y H_3 de los dos enantiómeros de **66** con diferentes cantidades del diester-**25**.

[CSA]/[soluto]	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_2$ (Hz)	$\Delta(\Delta\delta) \text{H}_3$ (Hz)
0.2	0.0057	0.0051
0.25	0.0063	0.0053
0.3	0.0063	0.0057
0.5	0.0065	0.0058
0.7	0.0065	0.0058
1	0.0067	0.0060
1.7	0.0067	0.0062
2.5	0.0068	0.0063
5	0.0069	0.0066
10	0.0070	0.0066

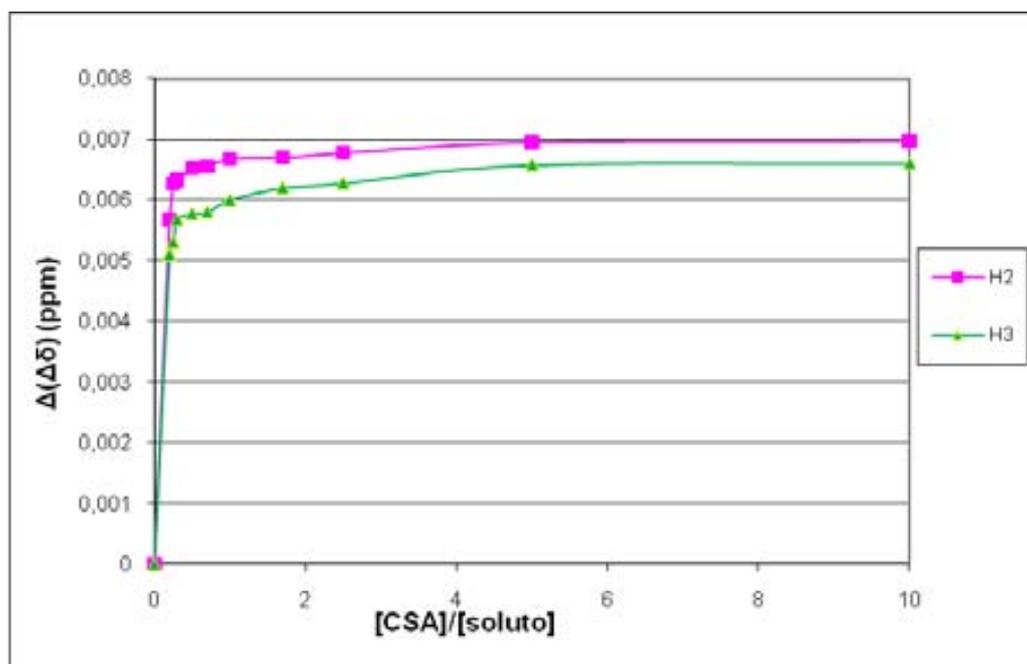
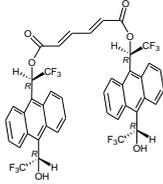
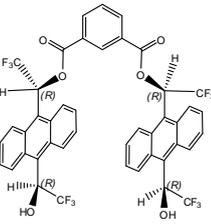
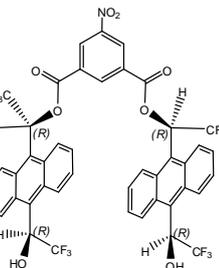
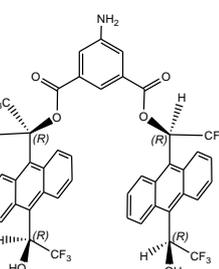


Gráfico 11-7: Evolución de la enantiodiferenciación de varios protones de **66** en adicionar equivalentes de CSA-**25**.

El diester **25**, no llega a enantiodiferenciar el soluto **66**, con una buena resolución. Como puede observarse en el gráfico 11-7, el protón que tiene mayor enantiodiferenciación es el H₂.

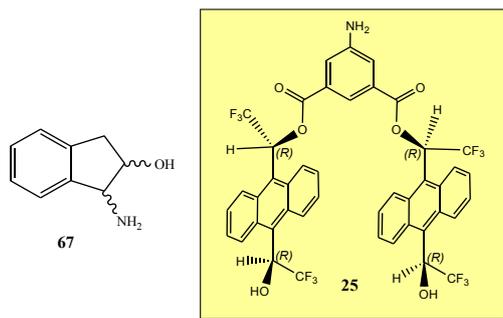
En la tabla 11-26, podemos observar una comparación del CSA-**25**.

Tabla 11-26: Comparación de la diferencia de desplazamiento químico de los dos enantiómeros de **66**, utilizando diferentes CSA. ^aA partir de este número de equivalentes $\Delta(\Delta\delta)$ ya no aumenta más.

CSA	[CSA]/[solut]	Protón	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
diester-15 	1.5 3.2	H ₁ H ₂ H ₃ H ₁ H ₂ H ₃	0.059 0.029 0.036 0.068 0.039 0.039
diester-17 	2.0	H ₁ H ₂ H ₃	0.047 0.031 0.033
diester-24 	1.7 ^a	H ₁ H ₂ H ₃	0.021 0.009 0.011
diester-25 	1.7 ^a	H ₁ H ₂ H ₃	- 0.007 0.006

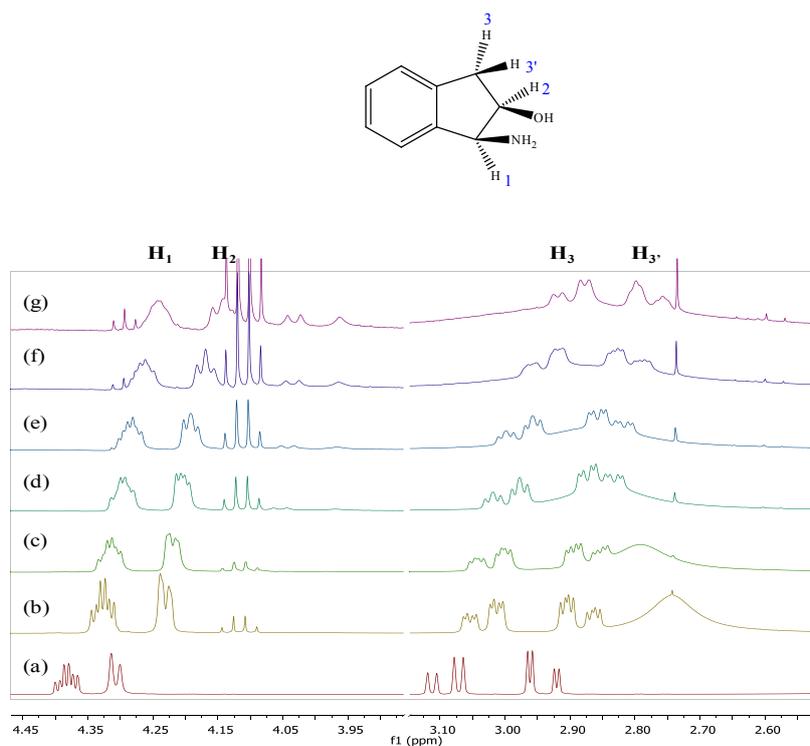
Comparando el CSA **25**, con otros CSAs, comprobamos que el CSA **25**, no es tan efectivo enantiodiferenciando el soluto **66** que los otros CSAs. Parece que en este caso, al introducir en el diester-**17**, el grupo amino, provoca la pérdida de eficacia del CSA. Se debería estudiar con más exactitud el porqué ocurre este hecho.

11.11.3 Estudio de solvatación entre el diester (R,R,R,R) -**25** y *cis*-1-amino-2-indanol, **67**.



La prueba de solvatación se realizó con una muestra de CSA enantiopura, preparada a partir de 15.5 mg de (R,R,R,R) -**25** (0.017 mmoles) disueltos en 0.6 ml de CDCl_3 . Seguidamente se añadieron pequeñas cantidades del aminoalcohol **67**, enriquecido con el enantiómero $(1S, 2R)$ -**67**. Después de cada adición se registraron espectros de protón a 298K.

Los resultados obtenidos se representan en el espectro 11-27 y en la tabla 11-27. Como se puede observar, el diester **25**, puede enantiodiferenciar el soluto **67**, pero su resolución no es completa.



Espectro 11-27: Evolución de los protones H_1 , H_2 , H_3 y $H_{3'}$ para *cis*-1-amino-2-indanol, **67**, enriquecido en el enantiómero $(1S,2R)$ en CDCl_3 a 298K (a) sin CSA (b) a (g) añadiendo 0.25, 0.3, 0.7, 1, 1.7 y 2.5 equivalentes del CSA **25**.

Tabla 11-27: Valores en ppm de la diferencia de desplazamiento químico de los protones H₂, H₃ y H_{3'} de los dos enantiómeros de **67** con diferentes cantidades del diester-**25**.

[CSA]/[soluto]	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₂ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₃ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H _{3'} (ppm)
0	0	0	0
0.2	0.0015	0.0043	0.0069
0.25	0.0028	0.0056	0.0115
0.3	0.0032	0.0076	0.0152
0.5	0.0049	0.0102	0.0178
0.7	0.0054	0.0108	0.0190
1	0.0066	0.0110	0.0190
1.7	0.0068	0.0111	0.0191
2.5	0.0068	0.0115	0.0191
5	0.0068	0.0115	0.0191
10	0.0069	0.0115	0.0191

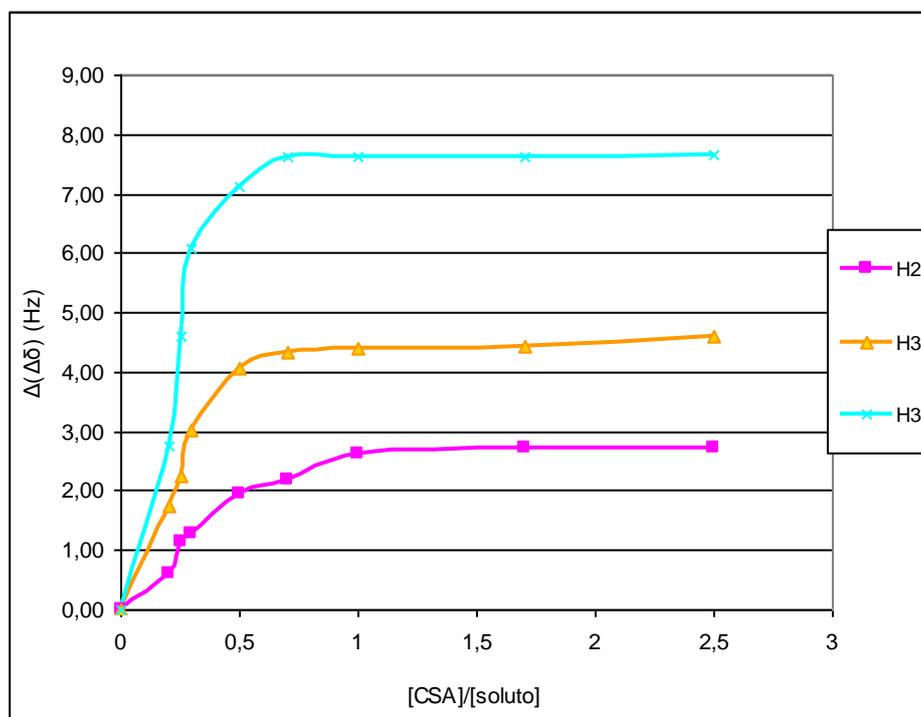
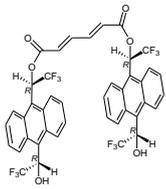
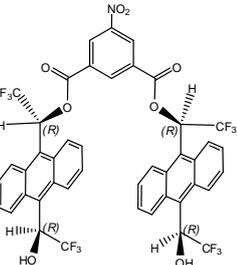
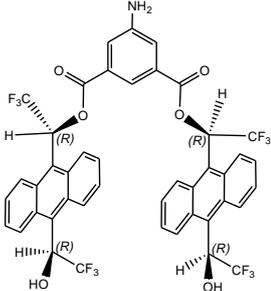


Gráfico 11-8: Evolución de $\Delta(\Delta\delta)$ (Hz) de varios protones de **67** en adicionar equivalentes de CSA-**25**.

En la tabla 11-28, podemos observar una comparación de la capacidad solvatadora de diferentes CSAs arilalquilcarbinoles tipo pinza molecular, con el soluto **67**. Podemos observar que el diester-**25**, no supera la capacidad enantiodiferenciadora

de los otros CSAs mostrados, aún así, esto no significa que sea un mal CSA, ya que con los que lo comparamos són con los que mejor resultado hemos tenido.

Tabla 11-28: Comparación de $\Delta(\Delta\delta)$ (ppm) de los dos enantiómeros de **67**, utilizando diferentes CSA.

CSA	[CSA]/[solut]	Protón	$\Delta(\Delta\delta)$ (ppm)
<p>diester-15</p> 	4.0	H ₁ H ₂ H ₃ H ₃ '	0.017 0.012 0.032 0.058
<p>diester-24</p> 	2.5 ^a	H ₁ H ₂ H ₃ H ₃ '	0.009 0.011 0.018 0.030
<p>diester-25</p> 	1.7 ^a	H ₁ H ₂ H ₃ H ₃ '	- 0.007 0.011 0.020

12. RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta Tesis son bastante satisfactorios, aunque no se haya podido llegar a todos los objetivos planteados desde un inicio.

A medida que se han ido avanzando en los estudios, se han ido planteando nuevos objetivos y se han ido aplicando otras tecnologías para su estudio.

El **primer objetivo** planteado, fue el de sintetizar el compuesto α,α',α'' -tris(trifluorometil)-1,8,10-antracenetrimetanol, **14**. Este objetivo no se logró conseguir, pero se sintetizaron compuestos muy interesantes estructuralmente como los productos trifuncionalizados **49** y **56**, dónde principalmente el compuesto **56**, tiene un bromo en la posición 10 del antraceno, que permite funcionalizar la molécula por este punto, o hacerla reaccionar con una fase estacionaria, para una posterior aplicación en HPLC o GC quiral.

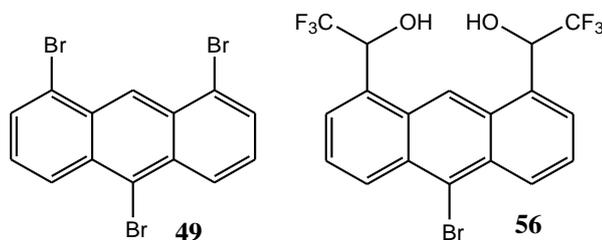


Figura 11-1: Antracenos trifuncionalizados sintetizados.

El **segundo objetivo** planteado, fue el de sintetizar los CSAs tipo pinza molecular, **18** y **19**, y realizar los ensayos de solvatación quiral. Este objetivo se logró realizar en gran parte. La estructura extendida de **18** (posiblemente la más estable), evita la función de pinza, provocando no ser tan buen solvatador como otros CSAs arilalquilcarbinoles sintetizados anteriormente en nuestro grupo. El CSA **19** es poco estable y muy dificultosa su purificación, así que no pudimos realizar las pruebas como solvatador quiral, pero logramos realizar el estudio estructural.

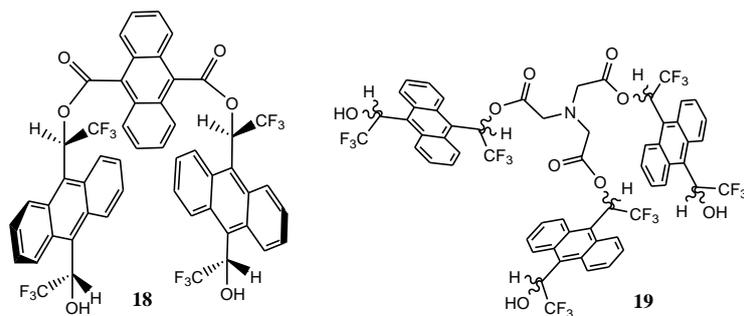


Figura 11-2: Receptores quirales tipo pinza molecular sintetizados.

El **tercer objetivo** planteado, trataba de sintetizar las nuevas fases estacionarias quirales **22** y **23**, y estudiar como CSAs, los diesteres **24** y **25**. La fase estacionaria **22** no se llegó a sintetizar ya que únicamente se logró anclar en la sílica, una molécula de ABTE, **11**. No pareció adecuado el estudio, debido a que era muy parecida a una fase estacionaria sintetizada ya por Pirkle y sus colaboradores. La otra fase estacionaria planteada, **23**, no se ha llegado a sintetizar, pendiente de un paso de su síntesis.

Los CSAs **24** y **25**, se han sintetizado y se han estudiado como CSAs, comprobando que ambos enantiodiferencian muy bien los solutos que contienen una amina en su estructura, debido a que forman puentes de hidrógeno extras y así los complejos CSA-solutos que se forman son de una estequiometría 1:2, favoreciendo la enantiodiscriminación, con poca cantidad de CSA. Esta enantiodiscriminación ha sido espectacular para la amina **2** y han sido hasta ahora, los mejores resultados en enantiodiscriminación obtenidos en nuestro grupo de investigación. En este caso, únicamente se precisa de 0.2 equivalentes de CSA **24** o **25** para diferenciar los enantiómeros de **2**, con una resolución de los picos completa.

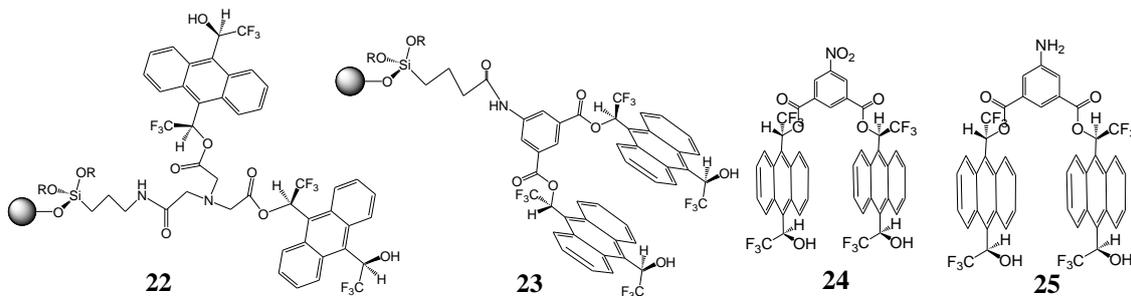


Figura 11-3: Fases estacionarias **22** y **23**, y CSAs **24** y **25** sintetizados.

13. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS.

13.1. Observaciones generales

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protón i Carbono, como el resto de experimentos mono y bidimensionales se han registrado en aparatos *Bruker Avance 250MHz*, *Bruker Avance 360MHz*, *Bruker ARX400 MHz*, *Bruker Avance 500 MHz* y *Bruker Avance 600MHz* en el Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Autónoma de Barcelona. Los desplazamientos químicos se dan en ppm, utilizando como referencia interna el propio disolvente deuterado. Las abreviaturas utilizadas para describir la multiplicidad de las absorciones observadas son las siguientes: s (singlete), d (doblete), dd (doble doblete), ddd (doble doble doblete), t (triplete), dt (doble triplete), q (cuadruplete) y m (multiplete).

Los espectros de masas MALDI-TOFF se han registrado por el servicio de Análisis Química de la UAB. Se ha utilizado un espectrómetro *Bruker Ultraflex*. La ionización química se ha hecho con un laser de nitrógeno (337nm).

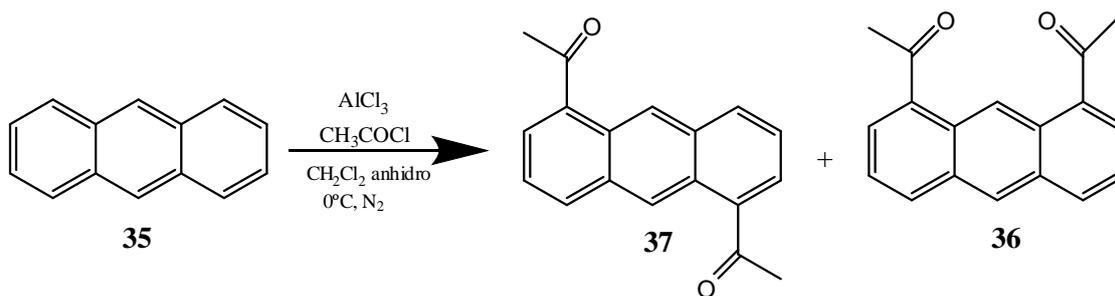
Los análisis HPLC-MS se han realizado con un equipo Water con detector PDA 996.

Los análisis por cromatografía de gases (CG) se han registrado en un cromatógrafo Hewlett-Packard HP 6890A con una columna capilar “cross-linked” de dimetil silicona 12m x 0.2mm x 0.22µm.

Los espectros de infrarrojos (IR) se han registrado con dos equipos diferentes. Uno de ellos es un *Tensor 27 Bruker*, con el modo ATR y el otro equipo es un IR modelo Nicolet 5ZDX, con transformada de Fourier. Las abreviaturas utilizadas para describir la intensidad de las absorciones observadas son las siguientes: i (intensa), m (mediana) y d (débil).

Las rotaciones específicas se registraron en un polarímetro modelo J-715 (Jasco) con regulador de temperatura.

Los puntos de fusión han estado determinados en un bloc Kofler de la marca Reichert y no fueron corregidos.

13.2. Obtención de 1,5 y 1,8-diacetilantraceno, **37** y **36**.

En un balón de dos bocas de 250 ml de capacidad, con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se introduce AlCl_3 (8.1g, 60.7 mmoles) en 50 ml de CH_2Cl_2 anhidro. En la segunda boca se acopla una trampa de gases. El balón se sumerge en un baño de hielo y se añade lentamente con una jeringa de vidrio el cloruro de acetilo (4.3ml, 60.4 mmoles) previamente destilado. A continuación se añade en pequeñas porciones antraceno, **35**, (2.6 g, 14.6 mmoles). El seguimiento de la reacción se hace a través de la cromatografía de gases, y es al cabo de tres horas que la reacción ya no evoluciona.

El crudo se lava de forma sucesiva con una solución de HCl 0.5M (2x70ml), con una solución de NaOH al 10% (2x70ml) y con agua destilada (2x70ml). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El sólido obtenido se purifica a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano y CH_2Cl_2 (7:3). Se obtiene 1.966g (50% de rendimiento) de 1,5-diacetilantraceno **37** ($R_f = 0.35$) y 878 mg (22% de rendimiento) de 1,8-diacetilantraceno **36** ($R_f = 0.25$). Los dos isómeros son sólidos de color amarillo. Las propiedades físicas de los dos compuestos son:

- 1,5-diacetilantraceno, **37** :

Punto de fusión: 215-216°C

IR (KBr) cm^{-1} = 3430 (m), 3000 (d), 2922 (f), 1657 (i), 1538 (i), 1256(i), 1205(m), 803 (m).

EM (70eV): m/z (%): 262 (M^+ , 82), 247 (100), 219 (58), 204 (21), 176 (36), 43 (20).

Análisis elemental: calculados por $C_{18}H_{14}O_2$: %C: 82.42, %H: 5.38, %O: 12.20%. Experimental %C:82.47, %H:5.36.

1H -RMN (250MHZ, $CDCl_3$, T=298K): δ (ppm); 2.78 (CH_3 , s, 6H), 7.48 (H_3 y H_7 , dd, J=8.4 Hz, J=7.0 Hz, 2H), 8.04 (H_2 i H_6 , dd, J=7.0 Hz, J=0.9 Hz, 2H), 8.21 (H_4 i H_8 , dd, J=8.4 Hz, J= 0.9 Hz, 2H), 9.53 (H_5 , s, 2H).

^{13}C -RMN (62MHz, $CDCl_3$, T=298K): δ (ppm); 29.6 (CH_3), 124.1 (C_3 y C_7), 127.7 (C_9 y C_{10}), 128.5 (C_{9a}), 130.7 (C_2 y C_6), 133.3 (C_1 y C_5), 134.1 (C_{4a}), 135.1 (C_4 y C_8), 201.2 (C=O).

- 1,8-diacetilantraceno, **36**:

Punto de fusión: 176-177°C

IR (KBr) cm^{-1} = 3450 (d), 3050 (d), 2930 (d), 1674 (i), 1543 (m), 1255(i), 1196(m), 893-758 (m).

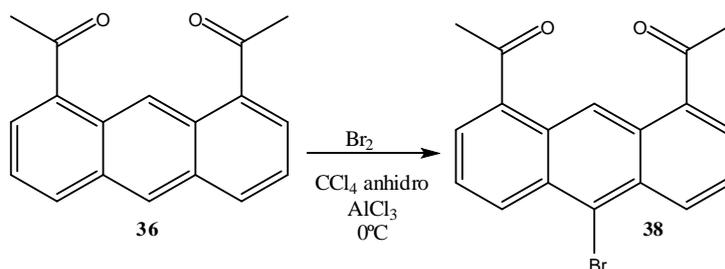
EM (70eV): m/z (%): 262 (M^+ , 80), 247 (100), 219 (78), 204 (16), 189 (25), 176 (37), 43 (20).

Análisis elemental: calculado por $C_{18}H_{14}O_2$: %C: 82.42, %H: 5.38, %O: 12.20%. Experimental %C: 82.45, %H: 5.34.

1H -RMN (250MHZ, $CDCl_3$, T=298K): δ (ppm); 2.85 (CH_3 , s, 6H), 7.53 (H_3 y H_6 , dd, J=8.4 Hz, J=8.1 Hz, 4H), 7.98 (H_2 i H_7 , dd, J=8.1 Hz, J=1.0 Hz, 2H), 8.05 (H_4 y H_5 , dd, J=8.4 Hz, J=1.0 Hz, 2H), 8.50 (H_{10} , s, 2H), 10.9 (H_9 , s, 1H).

^{13}C -RMN (62MHz, $CDCl_3$, T=298K): δ (ppm); 30.0 (CH_3), 124.4 (C_3 , C_6 y C_{10}), 127.4 (C_9), 128.7 (C_{9a}), 129.2 (C_2 y C_7), 131.7 (C_1 y C_8), 132.9 (C_4), 136.5 (C_{4a}), 201.6 (C=O).

13.3. Síntesis de 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, **38**, a partir de 1,8-diacetilantraceno, **36**.



En un balón de tres bocas con agitación magnética y bajo atmosfera de nitrógeno, se añade 1,8-diacetilantraceno, **36** (1.0g, 3.8mmoles) y AlCl_3 (254mg, 1.9mmoles) en 40ml CCl_4 anhidro. Dos de las bocas del balón se tapan con septum, y a la tercera boca se le acopla un embudo de presión compensada, que contiene Br_2 (0.8ml, 15.6mmoles) en 4 ml de CCl_4 anhidro. Se añade la solución de Br_2 durante 1 hora, mientras se va siguiendo el curso de la reacción a través de la cromatografía de gases.

El crudo de la reacción se lava con una solución de NaOH al 10% (2x40ml NaOH) y con agua destilada (2x40ml). La parte orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente.

Para purificar el sólido obtenido, se pasa a través de una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente 100% CH_2Cl_2 . Se obtiene 560mg (1.6 mmoles, 43% de rendimiento) de un sólido amarillo que es 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, **38**, ($R_f = 0.2$). Los datos físicos y espectroscópicos de **38** son:

Punto de fusión: 122-125°C

IR (ATR) cm^{-1} = 2922.0 (d), 2852.4 (d), 1669.2 (i), 1545.4 (m), 1418.6 (d), 1341.2(d), 1260.0 (i), 1200.1 (m), 1159.8 (m), 1110.2 (d), 1009.3 (d), 930.9 (d), 889.8 (d), 805.9(m), 752.5 (d), 730.3 (i), 620.8 (d).

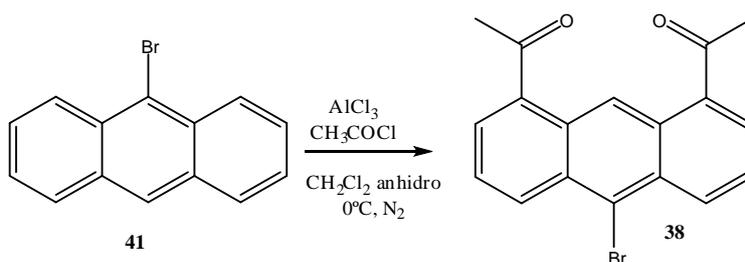
EM (70eV): m/z (%): 340 (M^+ , 90), 325 (M^+-15 , 100), 299 (M^+-43 , 60), 254 ($\text{M}^+-43-43$, 23), 218 ($\text{M}^+-43-79$, 38), 189(M^+-151 , 70), 175 ($\text{M}^+-43-43-79$, 38).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHZ, CDCl_3 , T=298K): δ (ppm); 2.84 (2 CH_3 , s, 6H), 7.63 (H_3 y H_6 , dd, $J_{3-2;6-7} = 6.9$ Hz, $J_{3-4;6-5} = 8.9$ Hz, 2H), 7.96 (H_2 y H_7 , dd, $J_{2,3}=J_{7,6}=6.9$, J_2-

$_{4,7-5} = 0.9$, 2H), 8.72 (H₄ y H₅, ddd, $J_{3-4} = J_{6-5} = 8.9$ Hz, $J_{4-2;5-7} = 0.9$, $J_{4-9;5-9} = 1.0$, 2H), 10.11 (H₉, s, 1H).

¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃, T=298K): δ (ppm); 30.5 (C₁₂ y C₁₄), 124.1 (C₁₀), 125.1 (C₉), 126.4 (C₃ y C₆), 129.2 (C₂ y C₇), 129.4 (C_{1a} y C_{8a}), 130.9 (C_{4a} y C_{5a}), 132.5 (C₄ y C₅), 137.2 (C₁ y C₈), 201.6 (2C=O).

13.4. Síntesis de 10-bromo-1,8-diacetilnantraceno, **38**, a partir de 9-bromoantraceno, **41**.

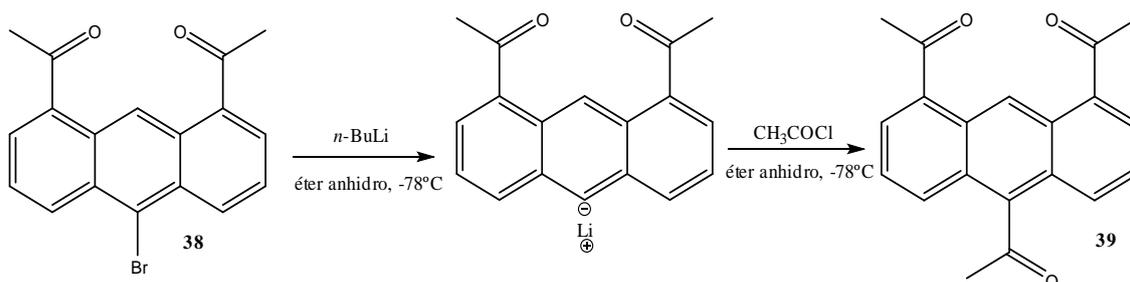


En un balón de 2 bocas con agitación magnética y bajo atmosfera de nitrógeno, se disuelve 1.0g (3.8mmoles) de 9-bromoantraceno, **41**, y 3.6g (27.2mmoles) de AlCl₃ en 20ml de CH₂Cl₂ anhidro. En una de las bocas se acopla una trampa de gases. Se sumerge el balón en un baño de hielo y se añade lentamente 2ml (28.1mmoles) de cloruro de acetilo acabado de destilar. Después de 5 horas se observa por cromatografía de gases que la reacción ya no evoluciona.

El crudo de la reacción se lava con una solución de NaOH al 10% (2x75ml) y agua (2x75ml). Se recoge la parte orgánica y se seca con sulfato sódico anhidro, se destila el disolvente y el sólido que queda se purifica pasándolo por una columna de gel de sílice utilizando cloruro de metileno como eluyente.

Se obtiene un sólido amarillo ($R_f = 0.2$) que pesa 40mg (3% de rendimiento) que es 10-bromo-1,8-diacetilnantraceno **38**.

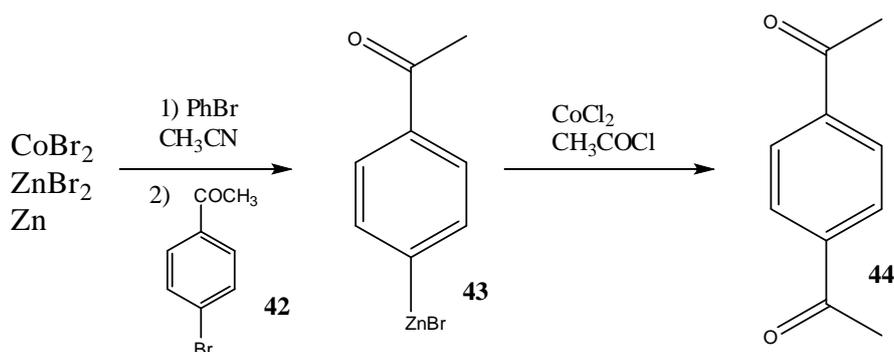
13.5. Intento de síntesis del 1,8,10-triacetilantraceno, 39.



En un balón asistido con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 110mg (0.32mmoles) de 10-bromo-1,8-diacetilantraceno **38** en 4 ml de éter anhidro. Se sumerge este balón en un baño de acetona/ CO_2 , para lograr una temperatura de -78°C . A continuación se le añade gota a gota 0.15ml (0.37mmoles) de $n\text{-BuLi}$ 2.5M en hexano, se deja reaccionar durante 30 minutos. En este momento se aprovecha para preparar otro balón que contiene 0.05 ml (0.70mmoles) de cloruro de acetilo en 1 ml de éter anhidro y se enfría a -78°C a través de un baño de acetona/ CO_2 .

Una vez formado el anión litiado, se adiciona esta suspensión sobre el cloruro de acetilo a -78°C . La mezcla se deja evolucionar durante 3 horas. Por cromatografía de gases se observa la formación de muchos compuestos, donde por CG-MS, se observa que son compuestos de alto Peso Molecular.

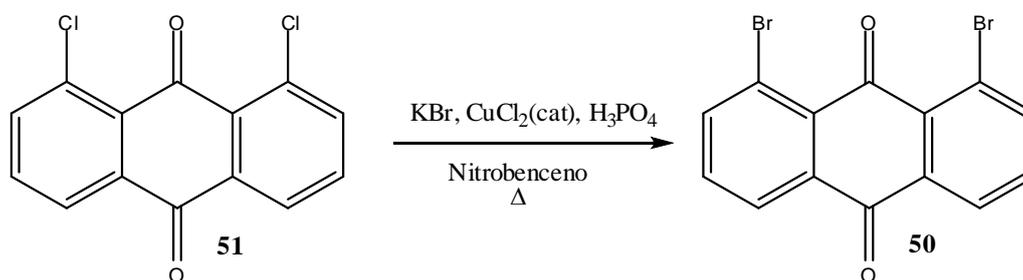
13.6. Intento de síntesis de 1,4-diacetilantraceno, 44.



En un balón de tres bocas de 100ml de capacidad se disuelven 333mg (1.5mmoles) de CoBr_2 , 355mg (1.5mmoles) de ZnBr_2 , 158 μl (1.5mmoles) de bromobenceno, 3.281g (50mmoles) de Zn y 50 μl (0.65mmoles) de ácido trifluoroacético en 20 ml de acetonitrilo. Esta mezcla se deja bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación magnética durante 15 minutos. Pasado este tiempo, se añade 30g (15mmoles) de 1-acetil-4-bromobenceno, **42**, y se deja agitando durante 45 minutos. Seguidamente se añaden 200 mg (1.5mmoles) de CoCl_2 y 1.40ml (20mmoles) de cloruro de acetilo, y se deja bajo agitación durante 2.5 horas.

Sobre el crudo de la reacción se ponen 50ml de HCl 2M, y se hacen extracciones con éter (2x25ml). Se coge la parte etérea, se seca con sulfato sódico anhidro y se destila el disolvente en el rotavapor. Se obtiene un sólido blanco que pesa 2.701g. Este sólido se analiza por cromatografía de gases, observándose muchos compuestos. Se separa por columna preparativa de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano y éter en una proporción (70:30). Les diferentes fracciones se analizan por espectroscopia de $^1\text{H-RMN}$, pero no se observa que alguna de las fracciones corresponda al compuesto **44**.

13.7. Síntesis d'1,8-dibromoantraquinona, **50**.



En un balón de 500ml de capacidad, se introduce 30g (107.5mmoles) de 1,8-dicloroantraquinona, **51**, 60g (509mmoles) de KBr, 1.5g (9.84mmoles) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 250ml de nitrobenceno y 20ml de ácido fosfórico del 85%. Se destila el agua que proviene del ácido fosfórico al 85% y se deja refluir la reacción. Se va siguiendo la evolución de la reacción cada 2 días a través de la cromatografía de gases. Cuando se

observa que la reacción no evoluciona, se para el reflujo y se deja reposar durante 1 día para que las sales inorgánicas se depositen en el fondo del balón. Se añade 50ml de metanol sobre el crudo, y se observa la formación de unos cristales amarillos en forma de agujas sobre una piedra negra (las sales inorgánicas). Estos cristales se filtran con un embudo Büchner y se lava en metanol frío (enfriado en un baño de hielo).

El sólido obtenido es una mezcla de 1,8-dibromoantraquinona **50**, 1-bromo-8-cloroantraquinona y 1,8-dicloroantraquinona **51**. Este sólido se seca en la bomba de vacío durante 2-3 horas, y se vuelve a hacer reaccionar de la misma forma que la vez anterior, poniendo los 60g (509mmoles) de KBr, 1.5g (9.84mmol) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 250 ml de nitrobenzeno y 20 ml de ácido fosfórico del 85%. Este procedimiento se repite tantas veces como sea necesario, hasta que por cromatografía de gases no se observe ningún producto clorado.

El producto resultante se recristaliza en nitrobenzeno caliente y se obtiene 21.0g (57mmoles) de 1,8-dibromoantraquinona **50**. El rendimiento de la reacción es de 53%.

Los datos físicos y espectroscópicos de **50** son:

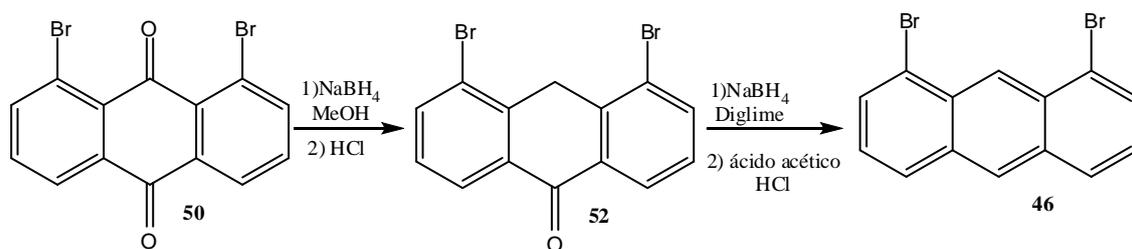
Punto de fusión: 152-154°C

IR (ATR) cm^{-1} = 3063.4 (d), doblete 1679.3 (i) 1658.9 (m), 1569.7 (m), 1116.5 (m), 730.0 (i).

EM (70eV): m/z (%): 365 (M^+ , 33), 337 (M^+-28 , 7), 309 ($\text{M}^+-28-28$, 10), 230 ($\text{M}^+-28-28-79$, 13), 150 ($\text{M}^+-28-28-79-79-1$, 85).

$^1\text{H-RMN}$ (400.13 MHz, CDCl_3 , T=298K): $\delta(\text{ppm})$; 7.53 (H_3 y H_6 , dd, $J_{3,2}=J_{6,7}=7.9$ Hz, $J_{3,4}=J_{6,5}=7.9$ Hz, 2H), 8.01 (H_2 y H_7 , dd, $J_{2,3}=J_{7,6}=8.0$ Hz, $J_{2,4}=J_{7,5}=1.3$ Hz, 2H), 8.23 (H_4 y H_5 , dd, $J_{4,3}=J_{5,6}=7.8$ Hz, $J_{4,2}=J_{5,7}=1.2$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100.62 MHz, CDCl_3 , T=298K): $\delta(\text{ppm})$; 122.1 (C_1 y C_8), 126.8 (C_4 y C_5), 133.2 (C_{8a} y C_{9a}), 133.4 (C_3 y C_6), 135.0 (C_{4a} y C_{5a}), 141.1 (C_2 y C_7), 181.4 (C=O), 181.8 (C=O).

13.8. Síntesis de 1,8-dibromoantraceno, **46**.

En un balón de 250ml de capacidad provecho de agitación magnética, se prepara una suspensión de 10g (27.1 mmoles) de 1,8-dibromoantraquinona **50** en 100ml de metanol. Se introduce el balón en un baño de hielo y se añade en pequeñas porciones 5.14g (135.5 mmoles) de NaBH_4 , vigilando que el balón no se caliente demasiado. Se observa como la solución que inicialmente era de color amarillo, pasa a un color rojizo. Se deja la reacción agitando durante una hora. A continuación se añade gota a gota, HCl concentrado hasta que aparece un precipitado amarillo pálido. Se refluxe la mezcla de reacción durante una hora, se deja que el balón se ponga a temperatura ambiente, y se filtra por succión obteniendo un abundante precipitado amarillo, se lava con agua y se seca. Se obtiene una mezcla de 1,8-dibromo-10-antrona, **52**, y 1,8-dibromoantraquinona **50**. Se coge este sólido pálido y se pone en un balón de 250ml de capacidad con 200ml de diglyme. El balón se introduce en un baño de hielo y se añade 4.2g (109.9 mmoles) de NaBH_4 en pequeñas porciones. La solución se vuelve rojiza y se deja q se agite durante media hora. Pasado este tiempo se añade 10 ml de metanol y 0.5g (13.2 mmoles) de NaBH_4 y se deja agitando toda la noche. Seguidamente se añade ácido acético glacial, hasta un pH 3-4 y HCl concentrado hasta a un pH < 2. Se deja la reacción agitando durante una hora y se añade 100ml de agua. Se observa la formación de un abundante precipitado amarillo. Se filtra por succión y el sólido se limpia con agua y se deja secar. El producto obtenido se purifica haciéndolo pasar por una columna de gel de sílice utilizando hexano como eluyente. Se obtiene 5.54 g (16.5 mmoles) de 1,8-dibromoantraceno **46**. El rendimiento es del 60%. Los datos físicos y espectroscópicos de **46** son:

Punto de fusión: 168-170°C

IR (ATR) cm^{-1} = 2922.3 y 2851.1 (m), 1611.5 (m), 1431.9 (m), 1102.8 (m), 732.1 (i).

EM (70eV): m/z (%): 336 (M, 16), 335 (M^+ , 85), 257 (M-79, 16), 176 (M^+ -79-81, 100).

^1H -RMN (400.13 MHz, CDCl_3 , T=300K): δ (ppm); 7.32 (H_3 y H_6 , dd, $J_{3,2}=J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{3,4}=J_{6,5}=8.5$ Hz, 2H), 7.83 (H_2 y H_7 , d, $J_{2,3}=J_{7,6}=7.0$ Hz, 2H), 7.97 (H_4 y H_5 , d, $J_{4,3}=J_{5,6}=8.5$ Hz, 2H), 8.42 (H_{10} , s, 1H), 9.19 (H_9 , s, 1H).

^{13}C -RMN (100.62 MHz, CDCl_3 , T=300K): δ (ppm); 123.8 (C_{4a} y C_{5a}), 126.6 (C_3 y C_6), 127.1 (C_9), 128.3 (C_{10}), 128.4 (C_4 y C_5), 130.4 (C_2 y C_7), 131.2 (C_{8a} y C_{9a}), 133.1 (C_1 y C_8).

Los datos físicos y espectroscópicos de **52** son:

Punto de fusión: 264-267°C

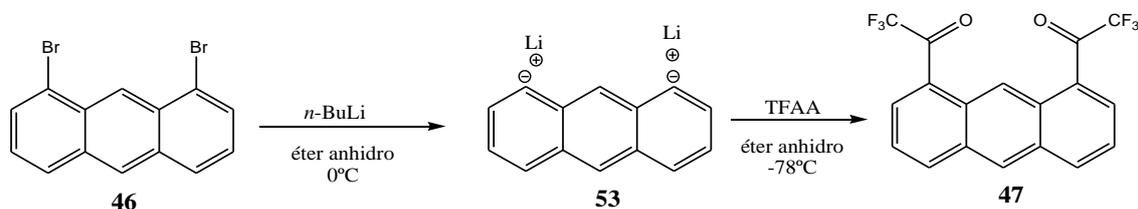
IR (ATR) cm^{-1} = tres bandas 2960.9, 2917.8 y 2849.5 (m), 1737.4 (m), doblete 1454.4 y 1423.9 (m), 1259.1 (i).

EM (70eV): m/z (%): 352 (M, 8), 351 (M^+ , 48), 272 (M^+ -79, 63), 244 (M^+ -79-28, 10), 193 (M^+ -79-79, 2), 163 (M^+ -79-28-79-1-1, 100).

^1H -RMN (400.13 MHz, CDCl_3 , T=300K): δ (ppm); 4.17 (H_9 y H_9 , s, 2H), 7.36 (H_3 y H_6 , dd, $J_{3,2}=J_{6,7}=7.9$ Hz, $J_{3,4}=J_{6,5}=7.9$ Hz, 2H), 7.87 (H_2 y H_7 , dd, $J_{2,3}=J_{7,6}=7.6$ Hz y $J_{2,4}=J_{7,5}=1.4$ Hz, 2H), 8.32 (H_4 y H_5 , dd, $J_{4,3}=J_{5,6}=7.6$ Hz y $J_{4,2}=J_{5,7}=1.2$ Hz, 2H).

^{13}C -RMN (100.62 MHz, CDCl_3 , T=300K): δ (ppm); 35.3 (C_9), 124.7 (C_{4a} y C_{5a}), 127.1 (C_4 y C_5), 128.5 (C_2 y C_7), 132.9 (C_1 y C_8), 137.1 (C_3 y C_6), 139.0 (C_{8a} y C_{9a}), 182.9 (C=O, C_{10}),.

13.9. Síntesis de 1,8-bis(trifluoroacetyl)antraceno, **47**.



En un balón de 100 ml de capacidad con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelve 2g (5.9 mmoles) de 1,8-dibromoantraceno, **46**, en 50 ml de éter anhidro. A continuación se añade 9.3 ml (14.9 mmoles) de $n\text{-BuLi}$. Se observa la formación de un sólido de color naranja que corresponde al dianión **53**. Se deja agitando durante 30 minutos, que es cuando por CG se observa que ha desaparecido el producto de partida. Paralelamente se prepara en otro balón, una disolución de 3 ml (21.14 mmoles) de anhídrido trifluoroacético (TFAA) acabado de destilar, en 20 ml de éter anhidro. Este balón se pone bajo atmósfera de nitrógeno y agitación magnética, se enfría a -78°C mediante un baño de acetona/ CO_2 .

A continuación se añade la solución que contiene el dilitiado sobre la solución del TFAA. Después de 3.5 horas se observa a través de CG que la reacción no evoluciona.

El crudo de la reacción se lava con una solución saturada de NH_4Cl (2x50ml), con una solución de NaOH al 10% (2x50 ml) y con agua (2x50ml). La fase etérea se seca con MgSO_4 anhidro y se concentra en el rotavapor. El sólido obtenido se purifica mediante una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:diclorometano 8:2. Se obtiene 0.98g (2.6 mmoles) de un sólido naranja identificado como **47**. El rendimiento de la reacción es del 45%. Los datos físicos y espectroscópicos de **47** son:

Punto de fusión: 168-170°C

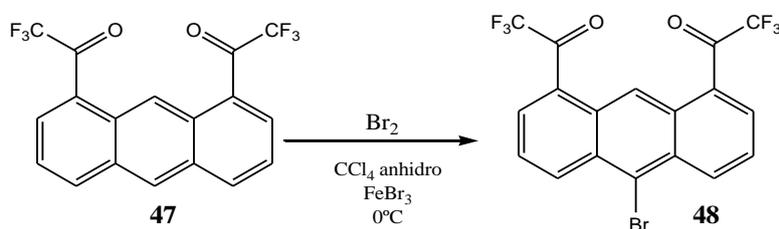
IR (ATR) cm^{-1} = tres bandas 2960.5, 2931.1 y 2870.9 (m), 1694.9 (i), 1096.0 (i) y 1020.3 (i).

EM (70eV): m/z (%): 369 (M^+ , 58), 300 (M^+-69 , 100), 273 ($M^+-69-28$, 44), 204 ($M^+-69-28-69$, 46), 146 ($M^+-69-28-69-28$, 45).

1H -RMN (400.13 MHz, $CDCl_3$, T=298K): δ (ppm); 7.64 (H_3 y H_6 , dd, $J_{3,2}=J_{6,7}=7.9$ Hz, $J_{3,4}=J_{6,5}=7.9$ Hz, 2H), 8.33 (H_2 y H_7 , H_4 y H_5 , m), 8.58 (H_{10} , s, 1H), 10.6 (H_9 , s, 1H).

^{13}C -RMN (100.62 MHz, $CDCl_3$, T=300K): δ (ppm); 116.4 (q, $^1J_{CF}=467.7$ Hz, CF_3 , C_{12}), 123.3 (C_9), 124.4 (C_3 y C_6), 126.8 (C_{4a} y C_{5a} o C_1 y C_8), 128.8 (C_{10}), 129.7 (C_{1a} y C_{8a}), 131.5 (C_1 y C_8 o C_{4a} y C_{5a}), 133.6 (C_2 y C_7), 136.1 (C_4 y C_5), 181.5 (q, $^2J_{CF}=55.0$ Hz, C=O).

13.10. Síntesis de 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, 48.



En un balón de 25 ml de capacidad, provecho con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión con 250 mg (0.67mmoles) de 1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, **47** y 100 mg (0.34mmoles) de $FeBr_3$ en 6 ml de CCl_4 anhidro. En la boca del balón se acopla un embudo de presión compensada que contiene 0.07 ml de Br_2 (1.35mmoles) y 1ml de CCl_4 anhidro. Seguidamente se añade la solución de bromo durante 30 minutos, y se deja la reacción evolucionando durante 2 días. Se controla por cromatografía de gases, cuando la reacción ha finalizado.

El crudo de la reacción se lava con una solución de NaOH al 10% (2x50 ml) y seguidamente con agua (2x50 ml). Se coge la parte orgánica, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se destila el disolvente en el rotavapor.

Para purificar el sólido obtenido, se hace pasar por una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/diclorometano 9:1.

Se obtiene 211 mg (0.47mmoles) de un sólido de color amarillo, identificado como **48**. El rendimiento de la reacción es del 70%. Los datos físicos y espectroscópicos de **48** son:

Punto de fusión: 158-160°C

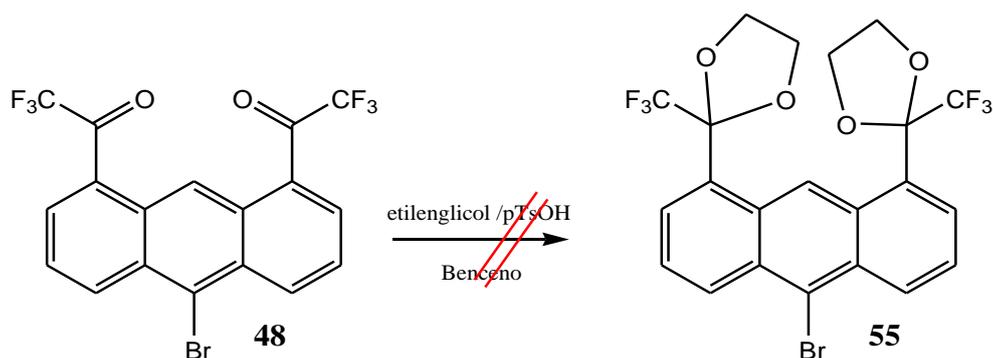
IR (ATR) cm^{-1} = 2922.2 (m), 2852.1 (m), 1704.0 (i), 1609.9 (d), 1547.5 (m), 1450.5 (d), 1329.3 (d), 1310.51(d), 1233.0 (m), 1205.2 (i), 1188.6 (i), 1139.4 (i), 1103.2 (i), 1076.2 (i), 1020.0(i), 908.8 (i), 844.6 (m), 823.4(m), 759.7 (m), 738.2 (i), 683.0 (i), 660.1 (m) y 622.2(d).

EM (70eV): m/z (%): 450 (M^+ , 55), 411 (M^+-39 , 5), 281 (M^+-69 , 100), 351 (M^+-97 , 28), 284 ($\text{M}^+-97-69$, 30), 256 ($\text{M}^+-97-97$, 32), 174 ($\text{M}^+-97-97-79$, 73).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , T=298K): δ (ppm); 7.79 (H_3 y H_6 , dd, $J_{3-2}=J_{6-7}=7.3$ Hz, $J_{3-4}=J_{6-5}=8.8$ Hz, 2H), 8.36 (H_2 y H_7 , d, $J_{2,3}=J_{7,6}=7.0$ Hz, 2H), 8.97 (H_4 y H_5 , d, $J_{3-4}=J_{6-5}=8.9$ Hz, 2H), 10.51 (H_9 , s, 1H).

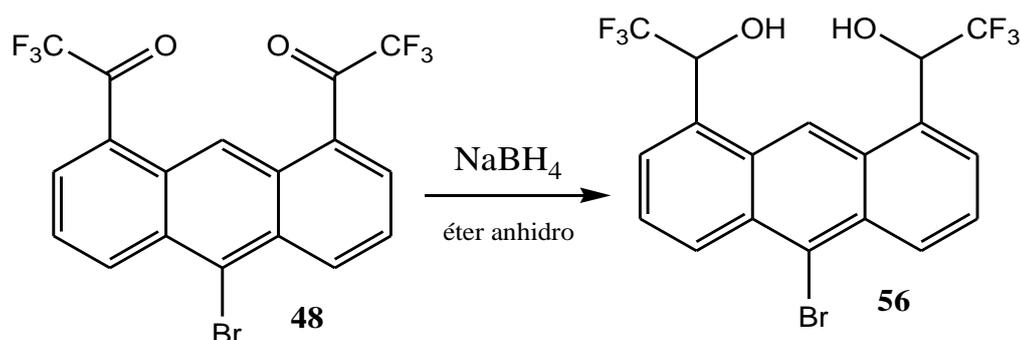
^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3 , T=298K): δ (ppm); 116.8 (q, $^1J_{\text{CF}}=291.4$, CF_3 , C_{12}), 123.7 (C_9), 125.7 (C_{10}), 126.5 (C_3 y C_6), 127.6 (q, $^3J_{\text{C-F}}=7.3$ Hz, C_1 y C_8), 130.6 (C_{1a} y C_{8a}), 131.1 (C_{4a} y C_{5a}), 133.8 (q, $^4J_{\text{C-F}}=4.1$ Hz, C_2 y C_7), 136.0 (C_4 y C_5), 182.1 (q, $^2J_{\text{C-F}}=54.0$ Hz, $\text{C}=\text{O}$).

13.11. Intento de síntesis del etilenacetal de 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, **55**.



En un matraz redondo se disuelve 100mg (0.22mmoles) del compuesto **48**, 0.03ml (0.55mmoles) de etilenglicol al 99.8% y un cristal de ácido *p*-toluensulfónico en 2 ml de benceno. Se acopla un aparato de “*Dean-Stark*” y se pone a que refluya el benceno. Se van haciendo controles por CG, pero no se observan cambios. Se deja durante 2 días, y el único cambio observado es la aparición de antraceno.

13.12. Síntesis no enantioselectiva de 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, **56**.



En una balón de 50 ml de capacidad, provecho con agitación magnética y bajo atmósfera de Nitrógeno, se prepara una solución de 190mg (0.42 mmoles) de 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, **48**, en 15ml de éter anhidro. Se le añade poco a poco 60 mg (1.6 mmoles) de NaBH_4 . A los 5 minutos de haber añadido el NaBH_4 , se introduce con una pipeta unos 7 ml de metanol. Se observa una pequeña efervescencia y la solución se vuelve más incolora.

Después de 4 horas se lava el crudo de la reacción con agua (3 x 25 ml) y la fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO_4 anhidro y se evapora hasta sequedad. El sólido obtenido se purifica mediante una columna de gel de sílice utilizando como eluyente 100% de cloruro de metileno. Se obtiene 101mg (0.22 mmoles) de un sólido amarillo pálido correspondiente a 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, **56**. El rendimiento de la reacción es del 53%. Los datos físicos y espectroscópicos de **56** son:

Punto de fusión: 170-173°C

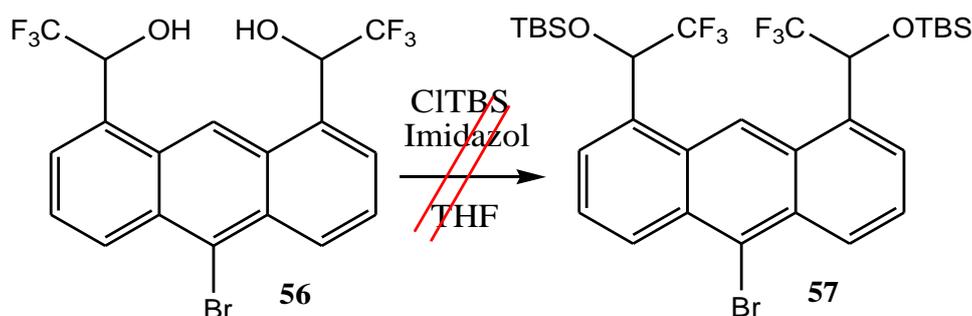
IR (ATR) cm^{-1} = 3402-3323 (st OH, i), 2922 (st C-H, d), 1249 (st C-F, m), 1187 y 1169 (st C-O, i), 1120 (st CH-OH, i), 1078 (st C-Br, i), 798 y 733 (m), 706 (δ C-Br, m).

MS: m/z (%): 451 [M-1].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, T=298K): δ(ppm); 5.96 (H_{11,13}, q, J_{11,13-CF3}= 5.96 Hz, 2H), 7.65 (H₃ y H₆, dd, J_{3-2;6-7}= 7.0 Hz, J_{3-4;6-5}= 8.8 Hz, 2H), 7.86 (H₂ y H₇, d, J_{2,3}=J_{7,6}=7.0, 2H), 8.66 (H₄ y H₅, d, J₃₋₄=J₆₋₅= 8.8 Hz, 2H), 9.08 y 9.03 (H₉, s, 1H).

¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃, T=298K): δ(ppm); 70.5 (q, ²J_{CF}=33.0, C₁₁), 119.8 (C₉), 124.8 (q, ¹J_{CF}=282.8, CF₃), 125.0 (C₁₀), 126.5 (C₃ y C₆), 127.5 (C₂ y C₇), 129.1 (C_{4a} y C_{5a}), 129.8 (C_{1a} y C_{8a}), 130.2 (C₄ y C₅), 130.7 (C₁ y C₈).

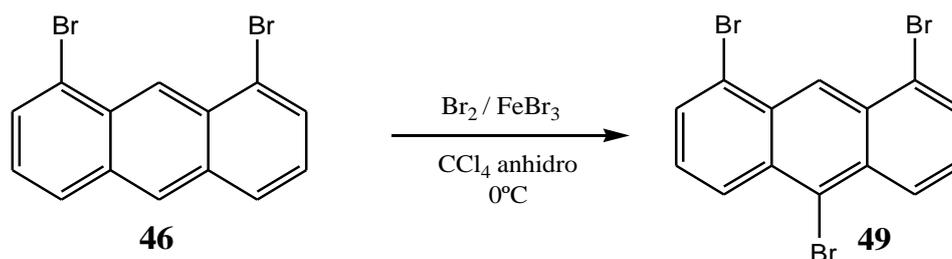
13.13. Intento de síntesis de (1,1'-(10-bromoanthracene-1,8-diyl)bis(2,2,2-trifluoroetano-1,1-diil))bis(oxi)bis(tert-butildimetilsilano), 57.



Se prepara un matraz redondo de 50 ml de capacidad con 94 mg (0.21 mmoles) de **56**, 101 mg (1.48 mmoles) de imidazol en 2 ml de THF anhidro. En otro matraz redondo de 25 ml de capacidad se prepara una solución con 66 mg de cloruro de *tert*-butildimetilsililo con 0.5 ml de THF. Ambos matraces se ponen bajo atmósfera inerte de nitrógeno y con agitación magnética.

A continuación, con una jeringa se traspasa la solución del cloruro de *tert*-butildimetilsililo al matraz que contiene el dialcohol desprotonado. Se ha de observar la formación de un precipitado correspondiente al cloruro de imidazol.

13.14. Síntesis del 1,8,10-tribromoantraceno, 49.



En un balón de tres bocas provecho con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 2.0g (6mmoles) de 1,8-dibromoantraceno, **46**, y 0.9g (3mmoles) de FeBr_3 , en 20 ml de CCl_4 anhidro. En una de las bocas del balón se le acopla un embudo de presión compensada que contiene 0.61 ml de Br_2 en 3 ml de CCl_4 . Se sumerge el balón en un baño de hielo y se añade la solución de bromo durante 30 minutos. Se va haciendo un seguimiento de la reacción per cromatografía de gases. Si se observa que la reacción no evoluciona, pero aún queda reactivo, se le añade 0.2ml (3.9mmoles) más de Br_2 .

Cuando por CG no se aprecia el compuesto **46**, se coge el crudo de la reacción y se lava con una solución de NaOH al 10% (2x50 ml) y seguidamente con agua (2x20 ml). La parte orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se destila el disolvente. El sólido obtenido se purifica, haciéndolo pasar por una columna de gel de sílice y utilizando como eluyente hexano. Se obtiene 2.02g (4.8mmoles) de un sólido amarillo identificado como a 1,8,10-tribromoantraceno, **49**. El rendimiento de la reacción es del 82%. Los datos físicos y espectroscópicos de **49** son:

Punto de fusión: 159-162°C.

IR (ATR) cm^{-1} : 3074.4 (d), 2919.7 (m), 2850.6 (m), 1926.4 (d), 1857.8 (d), 1781.4 (d), 1751.3 (d), 1609.8 (m), 1515.0 (d), 1429.4 (m), 1411.8 (m), 1295.8 (i), 1205.4 (i), 1165.5 (m), 1113.5 (m), 1080.8 (d), 1055.7 (d), 1027.5 (d), 966.8 (m), 875.9 (i), 792.7 (i), 724.9 (i), 709.6 (i) y 667.2 (m).

EM (70eV): m/z (%): 414 (M^+ , 100), 335 (M^+-79 , 10), 256 ($\text{M}^+-79-79$, 50), 174 ($\text{M}^+-79-79-79$, 66).

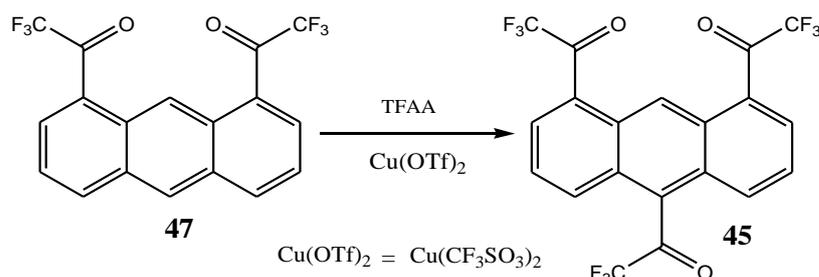
$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3 , T=298K): δ (ppm); 7.46 (H_3 y H_6 , dd, $J_{3-2}=J_{6-7}=7.2$ Hz, $J_{3-4}=J_{6-5}=8.9$ Hz, 2H), 7.90 (H_2 y H_7 , dd, $J_{2,3}=J_{7,6}=7.2$ Hz, $J_{2-4}=J_{7-5}=0.9$ Hz,

2H), 8.53 (H₄ y H₅, ddd, J₄₋₃=J₅₋₆= 8.9 Hz, J₄₋₂=J₅₋₇= 0.9 Hz, J₄₋₉=J₅₋₉= 1.0 Hz, 2H), 9.35 (H₉, s, 1H).

¹³C-RMN (91 MHz, CDCl₃, T=298K): δ(ppm); 123.8 (C₁₀), 124.0 (C₁ y C₈), 127.7 (C₉), 127.9 (C₃ y C₆), 128.1 (C₄ y C₅), 130.6 (C₂ y C₇), 131.1 (C_{1a} y C_{8a}) y 131.8 (C_{4a} y C_{5a}).

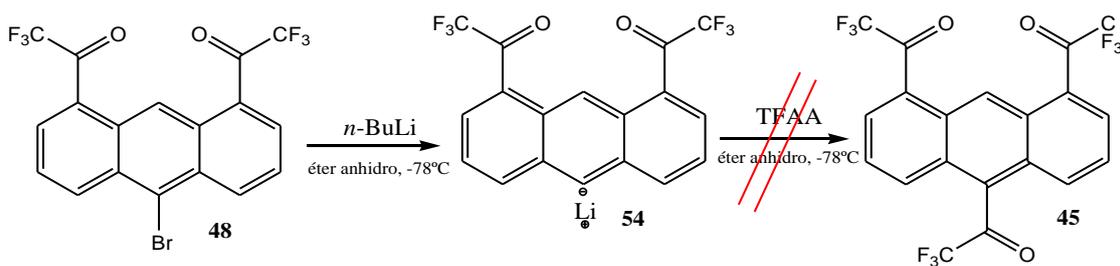
13.15. Intento de síntesis de 1,8,10-tris(trifluoroacetil)antraceno, 45.

13.15.1. A través de 1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, 47, (Ruta1).



En un balón de 10 ml de capacidad con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se introducen 21.7mg (0.058 mmoles) de 1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, 47, 1.8mg (0.005 mmoles) de Cu(OTf)₂ y 1 ml de TFAA acabado de destilar. Se pone todo a reflujo durante una noche. Al día siguiente se observa que el crudo se ha secado y se vuelven a añadir 1.5 ml de TFAA. A los 2 días se observa por CG/MS que se forma un compuesto con el mismo peso molecular, pero diferente tiempo de retención que corresponde al compuesto 1,10-bis(trifluoroacetil)antraceno.

13.15.2. A través de 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, 48, (Ruta2).



En un matraz redondo, provecho con agitación magnética y bajo atmosfera de nitrógeno, se prepara una suspensión con 170 mg (0.38mmoles) de 10-bromo-1,8-bis(trifluoroacetil)antraceno, **48**, en 1.5 ml de éter anhidro. En esta suspensión se añade 0.25 ml (0.4mmoles) de *n*-BuLi (1.6M). Se hace el seguimiento de la formación del anión por CG.

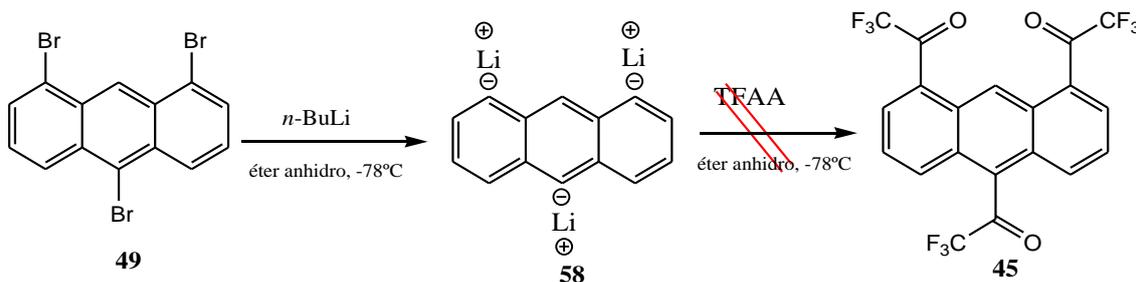
Paralelamente se prepara otro matraz redondo provecho con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, con 0.125 ml (0.9mmoles) de TFAA acabado de destilar y 0.5 ml de éter anhidro. Este balón se sumerge en un baño de acetona/CO₂, para conseguir una temperatura de -78°C.

Seguidamente se pasa la solución del litiado sobre la solución del TFAA, y se deja que la reacción evolucione.

En esta reacción, cuando se hacen los controles per CG en la formación del anión **53**, se observa que se forma poco de este, y se ve cómo va descomponiendo el compuesto **48** a antraceno. Entonces, cuando se añade el anhídrido trifluoroacético, no se aprecia la formación de la tricetona **45**.

13.15.3. A través del 1,8,10-tribromoantraceno, **49**, (Ruta 3).

a) Utilizando TFAA

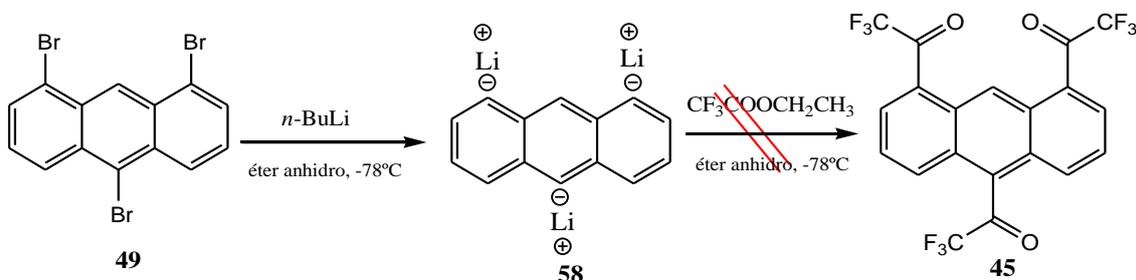


En un balón de 50 ml de capacidad provecho con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelve 296 mg (0.7mmoles) de 1,8,10-tribromoantraceno, **49**, en 13 ml de éter anhidro. A continuación se tapa con papel de aluminio el balón, para evitar el paso de la luz, y se añade 1.5 ml (2.4mmoles) de *n*-BuLi 1.6M. La reacción se controla por cromatografía de gases y se observa la formación del trianión **58**. Pasados 45 minutos, se traspara esta solución a otro balón que contiene 1.2 ml (8.8 mmoles) de TFAA acabado de destilar y 5 ml de éter anhidro a -78°C, esta temperatura

se consigue sumergiendo el balón en un baño de acetona/CO₂. Se deja la reacción agitando, y se van haciendo controles por CG.

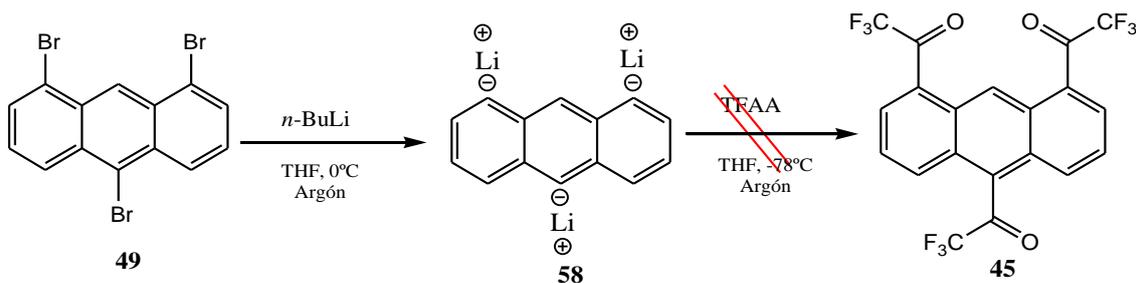
Por CG se observa la formación de muchos productos, que analizados por CG-masas, se demuestra que se forman entre otros las cetonas **47**, **59**, **60** y **61**, pero la tricetona **45** no se aprecia.

b) Utilizando Trifluoroacetato de etilo.



En un balón de 25 ml de capacidad provecho con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelve 11.2 mg (0.03mmoles) de 1,8,10-tribromoantraceno, **49**, en 13 ml de éter anhidro. A continuación se tapa con papel de aluminio el balón, para evitar el paso de la luz, y se añade 0.06 ml (0.10 mmoles) de *n*-BuLi 1.6M. La reacción se controla por cromatografía de gases y se observa la formación del trianión **58**. Pasados 45 minutos, se traspasa esta solución a otro balón que contiene 0.06ml (0.54 mmoles) de trifluoroacetato de etilo acabado de destilar y 0.5 ml de éter anhidro a -78°C, esta temperatura se consigue sumergiendo el balón en un baño de acetona/CO₂. Se deja la reacción agitando, y se van haciendo controles por CG. Los productos observados son los mismos que al utilizar TFAA.

c) Utilizando línea de vacío.

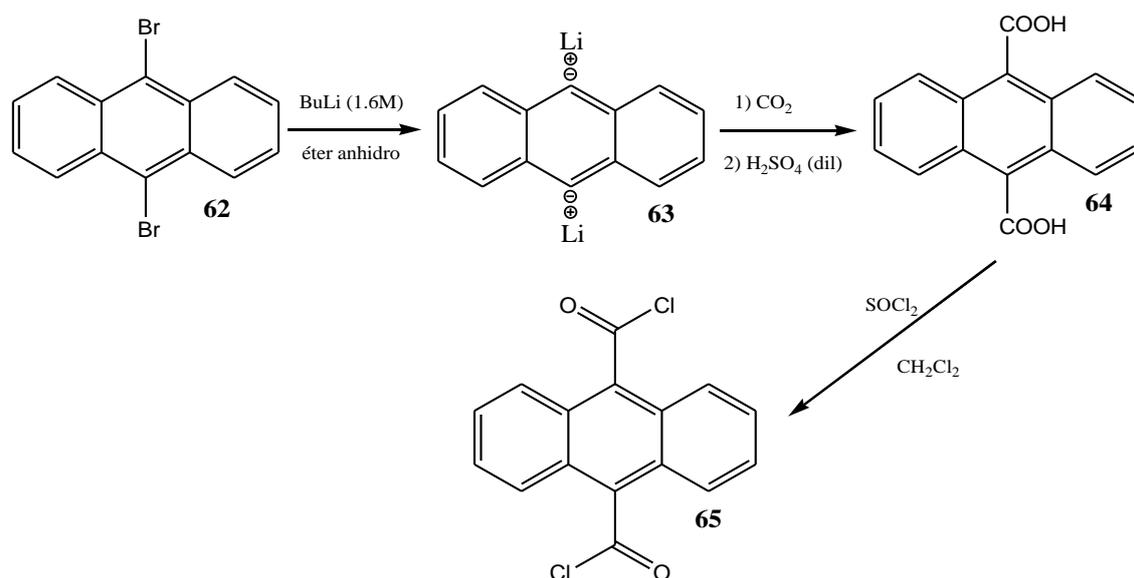


En un schlenck de 100 ml de capacidad, bajo atmósfera de Argón y provecho de agitación magnética, se añaden 120 mg (0.3 mmoles) de 1,8,10-tribromoantraceno, **49**, y 10 ml de THF anhidro. Se introduce este schlenck en un baño de hielo, y con una jeringa de vidrio se añade lentamente 0.6 ml (0.95 mmoles) de *n*-BuLi. Se observa la precipitación de un sólido anaranjado.

En otro schlenck de 100 ml de capacidad, también bajo atmósfera de Argón y con agitación magnética, se le añade 1.5 ml (10.6 mmoles) de TFAA acabado de destilar y se lleva el schlenck a -78°C , sumergiéndolo en un baño de acetona/ CO_2 .

Pasados 20 minutos de haber añadido el *n*-BuLi, se traspasa la solución de ese schlenck, al schlenck que contiene el TFAA a -78°C con la ayuda de una cánula. Se va controlando la evolución de la reacción por CG hasta que no se observa más evolución.

13.16. Síntesis del dicloruro del ácido 9,10-antracendicarboxilato, **65**.



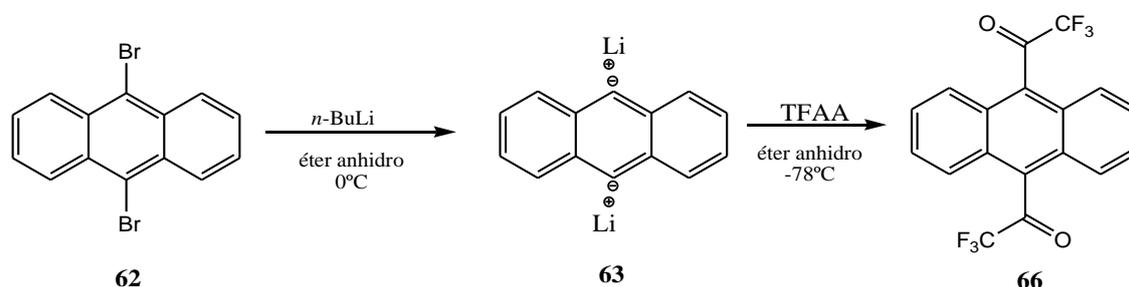
Esta reacción está descrita en la bibliografía.¹¹⁴ En un matraz redondo de 50 ml de capacidad provecho de atmósfera inerte de nitrógeno y con agitación magnética, se pesan 250 mg (0.75 mmoles) de 9,10-dibromoantraceno y se disuelve en 4 ml de éter anhidro. Seguidamente se adiciona 1.5 ml de BuLi 1.6M (2.4 mmoles) y se deja la

¹¹⁴ Herrmann, U.; Tummler, B.; Maas, G.; Tze Mew, P.K.; Votgle, F. *Biochemistry*. **1984**, 23, 4059.

reacción evolucionando hasta que adquiere un color anaranjado que es debido a la formación del dianión **63**. Una vez formado el dianión **63** se traspasa la solución sobre nieve carbónica (CO₂). A continuación se añade agua y éter, se separa la fase acuosa y se acidifica con ácido sulfúrico diluido. Aparece un sólido amarillo limón que corresponde al ácido 9,10-antracendicarboxilato, **64**. Se filtra el precipitado y se recrystaliza con etanol diluido. Se obtiene el diácido **64** en un 89% de rendimiento.

Para sintetizar el dicloruro del ácido **65**, se introducen 200 mg (0.89mmoles) de 9,10-antracendicarboxilato, **64**, en un balón de 25 ml de capacidad y se añaden 14 ml de cloruro de tionilo. Se deja refluendo durante 1 hora. Seguidamente se destila el exceso de SOCl₂, y se arrastran las pequeñas trazas añadiendo cloruro de metileno anhidro y destilándolo. Se seca bien el producto obtenido en la bomba de vacío durante 4 horas.

13.17. Síntesis del 9,10-bis(trifluoroacetil)antraceno, **66**.



En un balón de 100 ml de capacidad con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelve 1g (3.0 mmoles) de 1,8-dibromoantraceno, **46**, en 25 ml de éter anhidro. A continuación se añade 5.8 ml (9.6 mmoles) de una solución 1.6 M de *n*-BuLi en hexano a 0°C. Se observa la formación de un sólido de color naranja que corresponde al dianión **63**. Se deja agitando durante 20 minutos, que es cuando por CG se observa que ha desaparecido el producto de partida. Paralelamente se prepara en otro balón, una disolución de 6.3 ml (45.4 mmoles) de anhídrido trifluoroacético (TFAA) acabado de destilar, en 10 ml de éter anhidro. Este balón se pone bajo atmósfera de nitrógeno y agitación magnética, se enfría a -78°C mediante un baño de acetona/CO₂.

A continuación se añade la solución que contiene el dilitiado sobre la solución del TFAA. Después de 3.5 horas se observa a través de CG que la reacción no evoluciona.

El crudo de la reacción se lava con una solución saturada de NH₄Cl (2x50ml), con una solución de NaOH al 10% (2x50 ml) y con agua (2x50ml). La fase etérea se seca

con MgSO_4 anhidro y se concentra en el rotavapor. El sólido obtenido se purifica mediante una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:diclorometano 8:2. Se obtiene 440mg de un sólido naranja identificado como **66**. El rendimiento de la reacción es del 45%. Los datos físicos y espectroscópicos de **66** son:

Punto de fusión: 160-161°C

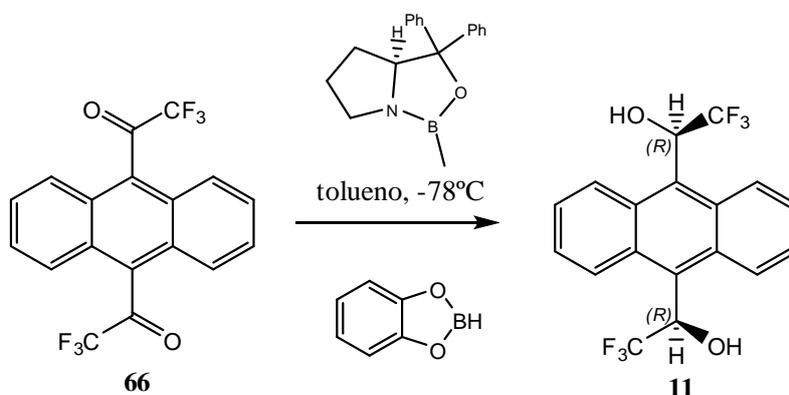
IR (KBr) cm^{-1} = 3085 (st ar C-H, f), 1750 (st C=O, i), 1152-1216-1279 (st C-F, i), 1215 (st C-O, i).

EM (70eV): m/z (%): 369 (M^+ , 31), 300 (M^+-69 , 90), 204 ($\text{M}^+-69-28-69$, 100), 175 ($\text{M}^+-69-28-69-28$, 96).

^1H -RMN (400.13 MHz, CD_3COCD_3 , T=298K): δ (ppm); 7.72 (H_2 , H_3 , H_6 y H_7 , dd, $J=6.7$ Hz, $J=3.2$ Hz, 4H), 7.79 (H_1 , H_4 , H_5 y H_8 , dd, $J=6.7$ Hz, $J=3.2$ Hz, 4H),

^{13}C -RMN (100.62 MHz, CDCl_3 , T=300K): δ (ppm); 124.9 (C_2 , C_3 , C_6 y C_7), 127.9 (C_9 y C_{10}), 129.4 (C_1 , C_4 , C_5 y C_8), 136.0 (C_{1a} , C_{4a} , C_{5a} y C_{8a}), 201.26 (C=O).

13.18. Síntesis de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol (ABTE), **11**.



En un balón de 100 ml de capacidad, provecho de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno se disuelven 1.00g (2.70 mmoles) de 9,10-bis(trifluoroacetil)antraceno, **66**, 1.62 ml (1.62 mmoles) del catalizador (S)-oxazaborolidina 1M en tolueno, en 40 ml de tolueno anhidro. El sistema se enfría hasta -78°C mediante un baño de nieve carbónica y acetona, durante 15 minutos. Posteriormente se añade lentamente durante 20 minutos, 10.81 ml (10.81 mmoles) de una solución de catecolborano 1M en tolueno. Pasadas 8 horas, la reacción finaliza.

El crudo de la reacción se hidroliza con agua (1x40ml), NaOH al 10% (5x40ml), HCl 1M (1x40ml) y finalmente con una disolución de NaCl saturado (2x40ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como fase móvil CH_2Cl_2 /hexano (1:1). Se obtiene un 970mg de **11**, en un 96% de rendimiento. Los datos físicos y espectroscópicos de **11** son:

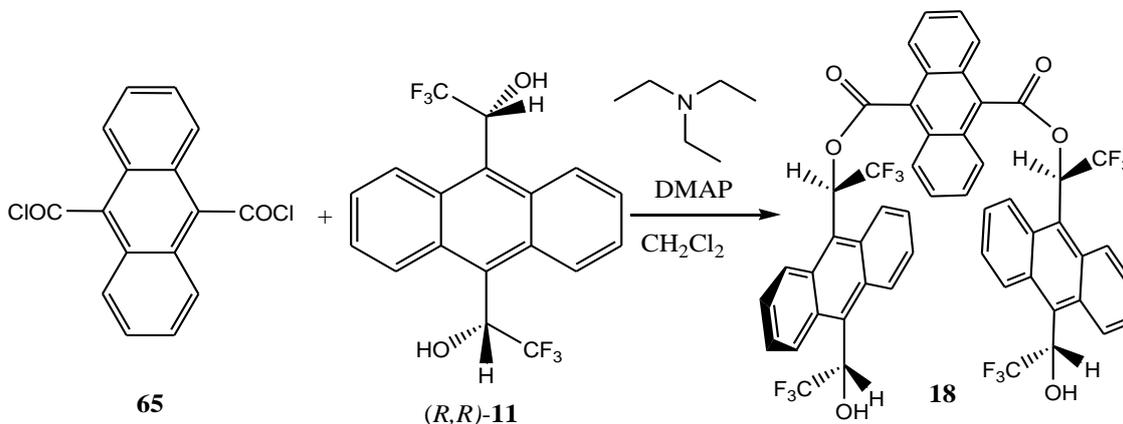
Punto de fusión: 172-173°C

IR (KBr) cm^{-1} = 3472-3388 (st OH, i), 2924 (st C-H, m), 1265 (st C-F, i), 1173-1124 (st C-O, i).

^1H -RMN (400.13 MHz, CD_3COCD_3 , T=220K): δ (ppm); *Cisoide*: 7.04 ($\text{H}_{11,12}$, q, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.23(OH, d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.59 (H_2 , H_3 , H_6 y H_7 , m, 4H), 8.57 ($\text{H}_{1,5}$, d, $J=9.1$ Hz, 2H), 9.23 ($\text{H}_{8,4}$, s, 2H). *Transoide*: 7.04 ($\text{H}_{11,12}$, q, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.23(OH, d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.59 (H_2 , H_3 , H_6 y H_7 , m, 4H), 8.65 ($\text{H}_{1,5}$, dd, $J=7.0$ Hz, $J=2.9$ Hz, 2H), 9.25 ($\text{H}_{8,4}$, s, 2H).

^{13}C -RMN (100.62 MHz, CD_3COCD_3 , T=220K): δ (ppm); *Cisoide*: 69.5 ($\text{C}_{11,12}$, q, $J=32.1$), 124.1 ($\text{C}_{1,5}$), 125.2 (C_2), 127.2 (C_7), 127.7 (CF_3), 129.6 ($\text{C}_{8,4}$ y $\text{C}_{9,10}$), 131.2 (C_{8a}), 131.5 (C_{1a}). *Transoide*: 69.5 ($\text{C}_{11,12}$, q, $J=32.1$), 124.8 ($\text{C}_{1,5}$), 125.4 (C_7), 126.9 (C_2), 127.7 (CF_3), 128.8 ($\text{C}_{8,4}$), 129.6 ($\text{C}_{9,10}$), 130.8 (C_{8a}), 131.8 (C_{1a}).

13.19. Síntesis del 9,10-antracendicarboxilato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **18**.



En un matraz redondo de 25 ml de capacidad provecho de atmósfera inerte de nitrógeno y con agitación magnética, se pesan 117.0 mg (0.39 mmoles) de dicloruro del ácido **65**, y se disuelve en 6 ml de cloruro de metileno anhidro.

En otro balón de 50 ml de capacidad se disuelven 266.0 mg (0.71 mmoles) de (R,R) -ABTE, **11**, 18.4 mg (0.15 mmoles) de DMAP y 0.75 ml (5.4 mmoles) de trietilamina en 8 ml de CH_2Cl_2 anhidro.

A continuación se adiciona la solución del dicloruro del ácido **65**, sobre la del alcohol **11** lentamente porque al adicionarlo se crea una pequeña efervescencia. Se deja la reacción montada durante toda una noche y se realiza diversos lavados con agua (1x20ml), HCl 1M (2x20ml), Na_2CO_3 al 10% (2x20ml) y con una solución de NaCl saturada (1x20ml). Se recoge la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra en el rotavapor hasta sequedad. La purificación del producto se realiza por cromatografía en gel de sílice, con una fase móvil de Hexano: CH_2Cl_2 (1:1). Se obtiene 220.6 mg del producto **18** con un rendimiento del 58%. Los datos físicos y espectroscópicos de **18** son:

Punto de fusión: 180-183°C

IR (KBr) cm^{-1} = 3500-3380 (st OH, i), 2925 (st C-H, m), 1747 (st C=O, i), 1264 (st C-F, i), 1192 y 1128 (st C-O, i), 763 (δ C-F, d).

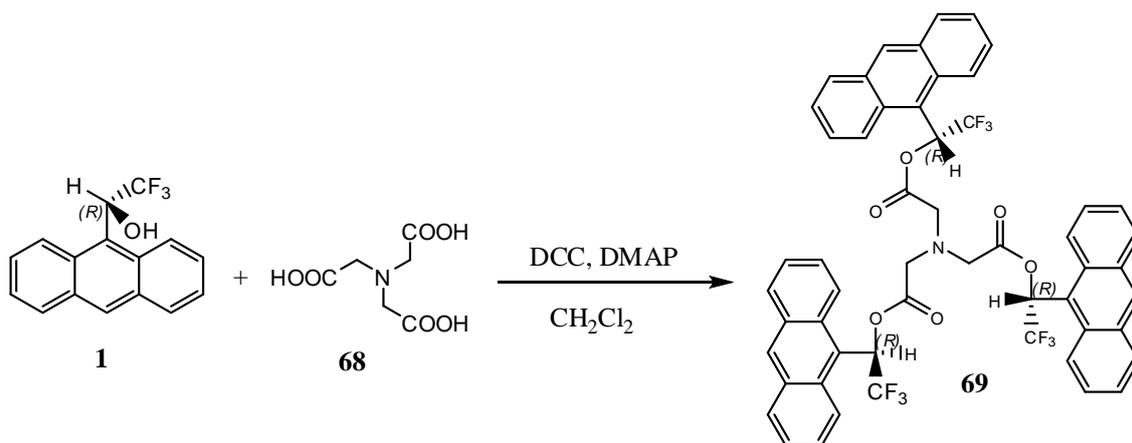
MS (ES-) m/z: 977 (100) [M-1]⁻, 621 (60) [M-357]⁻.

¹H-RMN (400.11 MHz, CD₃OD, T=240): δ (ppm); 7.27-7.29 (m, 4H, H₂, H₃, H₆ y H₇), 7.47-7.55 (m, 4H, H₁, H₄, H₅ y H₈). *Cisoide*: 6.90 (m, 1H, H₁₂'), 7.21 (m, 1H, H₂'), 7.24 (m, 1H, H₇'), 7.45 (dd, J_{3'-4'} = 9.2 Hz, J_{3'-2'} = 6.4 Hz, 1H, H₃'), 7.57 (dd, J_{6'-5'} = 9.2 Hz, J_{6'-7'} = 6.4 Hz, 1H, H₆'), 8.50 (d, J_{5'-6'} = 9.3 Hz, 1H, H₅'), 8.61 (d, J_{1'-2'} = 9.0 Hz, 1H, H₁'), 8.64 (d, J_{8'-7'} = 9.0 Hz, 1H, H₈'), 8.66 (m, 1H, H₁₁'), 9.32 (d, J_{4'-3'} = 9.2 Hz, 1H, H₄'). *Transoide*: 6.90 (m, 1H, H₁₂), 7.67 (dd, J_{6'-5'} = 9.1 Hz, J_{6'-7'} = 6.3 Hz, 1H, H₆'), 7.76 (dd, J_{3'-4'} = 9.1 Hz, J_{3'-2'} = 6.4 Hz, 1H, H₃'), 7.81 (dd, J_{2'-1'} = 8.9 Hz, J_{2'-3'} = 6.4 Hz, 1H, H₂'), 7.84 (dd, J_{7'-8'} = 8.9 Hz, J_{7'-6'} = 6.3 Hz, 1H, H₇'), 8.57 (d, J_{4'-3'} = 9.1 Hz, 1H, H₄'), 8.66 (m, 1H, H₁₁'), 8.87 (d, J_{1'-2'} = 8.9 Hz, 1H, H₁'), 8.97 (d, J_{8'-7'} = 8.9 Hz, 1H, H₈'), 9.38 (d, J_{5'-6'} = 9.0 Hz, 1H, H₅').

¹³C-RMN (100.62 MHz, CD₃OD, T=240K): δ (ppm); 126.0 (C₁₋₄₋₅₋₈), 128.6-128.5 (C₂₋₃₋₆₋₇), 129.0 (C₉₋₁₀), 130.6 (C_{1a-4a-5a-8a}). *Cisoide*: 70.2 (C₁₂, q, J=32.0), 72.7 (C₁₁, q, J=32.1), 125.1 (C₅'), 125.8 (C₃'), 127.2 (C₇'), 127.4 (C₂'), 127.5 (C₁'), 127.8 (C₆'), 128.4 (C₈'), 130.2 (C₄'), 131.1 (C_{8a}'), 132.0 (C₉'), 132.1 (C_{5a}'), 132.3 (C_{1a}'), 132.4 (C₁₀'), 132.6 (C_{4a}'), 168.0 (CO). *Transoide*: 70.2 (C₁₂, q, J=32.0), 72.7 (C₁₁, q, J=32.1), 124.5 (C₁'), 125.3 (C₈'), 125.5 (C₄'), 126.1 (C₆'), 127.9 (C₃'), 128.4 (C₇'), 128.7 (C₂'), 130.6 (C₅'), 131.9 (C₉'), 132.3 (C_{4a}'), 132.3 (C_{5a}'), 132.5 (C₁₀'), 132.8 (C_{1a}'), 133.5 (C_{8a}'), 168.0 (CO).

Poder rotatorio: $[\alpha]^{20} = -316.0$ (c=1cm, metanol).

13.20. Síntesis del (R,R,R)-nitrilotriacetato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, **69**.



En un balón de 25 ml de capacidad se introducen 44 mg (0.16 mmoles) de (*R*)-Alcohol de Pirkle, **1**, 10 mg (0.05 mmoles) de ácido nitrilotriacético, **68**, 61 mg (0.30 mmoles) de N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 5 mg (0.04 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y se disuelven en 2 ml de diclorometano. El balón se pone bajo atmósfera inerte de Argón y con agitación magnética durante 12 horas.

Pasadas 12 horas, se observa la aparición de un precipitado blanco correspondiente a la dicitclohexilurea (DCU), se filtra y se lava el crudo de la reacción con (2 x 10 ml) de una solución de Na₂CO₃ al 10%. Se recoge la parte orgánica, se seca con NaSO₄ anhidro y se concentra en el rotavapor. El producto se purifica mediante una columna de gel de sílice utilizando una mezcla (90:10) de CH₂Cl₂: Hexano como eluyente. Se obtienen 16 mg de un sólido amarillo pálido identificado como **69** con un rendimiento del 31.7%. Los datos físicos y espectroscópicos de **69** son:

Punto de fusión: 118-120°C

IR (KBr) cm⁻¹ = 3627.6-3400 (st NH⁺, d), 3054.7-2961 (st C-H, m), 1768.7 (st C=O, i), 1626.0 y 1527.7 (δ NH⁺, m), 1260.3 (st C-F, i), 1180.4 y 1129.8 (st C-O, i), 1071.8 (m), 1030.6 (m), 801.5 (m), 729.8 (δ C-F, m).

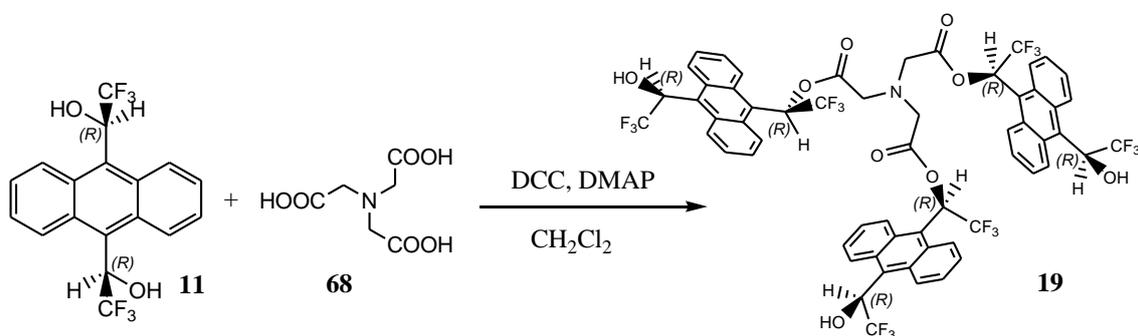
MS (ES⁺) m/z: 983 (100) [M+NH₄]⁺, 966 (20) [M+H]⁺.

¹H-RMN (500.13 MHz, CDCl₃, T=298K): δ(ppm); 3.62 (H_{13b}, d, J_{3b-3a} = 18.3 Hz, 3H), 3.88 (H_{13a}, d, J_{3a-3b} = 18.3 Hz, 3H), 7.33 (H₆, ddd, J_{6-5} = 8.3 Hz, J_{6-7} = 6.6 Hz, J_{6-8} = 0.9 Hz, 3H), 7.41 (H₇, ddd, J_{7-8} = 9.2 Hz, J_{7-6} = 6.6 Hz, J_{7-5} = 1.4 Hz, 3H), 7.50 (H₃, ddd, J_{3-4} = 8.4 Hz, J_{3-2} = 6.6 Hz, J_{3-1} = 0.6 Hz, 3H), 7.64 (H₂, ddd, J_{2-1} = 9.1 Hz, J_{2-3} = 6.6 Hz, J_{2-4} = 1.4 Hz, 3H), 7.76 (H₁₁, q, J_{11-F} = 7.8 Hz, 3H), 7.93 (H₅, ddd, J_{5-6} = 8.3 Hz, J_{5-7} = 1.4 Hz, J_{5-10} = 0.7 Hz, 3H), 8.02 (H₄, ddd, J_{4-3} = 8.4 Hz, J_{4-2} = 1.3 Hz, J_{4-10} = 0.7 Hz, 3H), 8.28 (H₁, d, J_{1-2} = 9.1 Hz, 3H), 8.52 (H₁₀, s, 3H), 8.53 (H₈, d, J_{8-7} = 9.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN (100.61 MHz, CDCl₃, T=298K): δ(ppm); 54.59 (C₁₃), 69.29 (C₁₁, q, $^2J_{C-F}$ = 35.1 Hz), 120.72 (C₉), 122.59 (C₁), 124.35 (CF₃, q, $^1J_{C-F}$ = 283.6 Hz), 125.21 (C₆), 126.24 (C₈), 126.77 (C₇), 127.98 (C₂), 128.54 (C₅), 129.37 (C₄), 129.75 (C_{1a}), 130.91 (C_{8a}), 131.19 (C_{5a}), 131.61 (C₁₀), 131.87 (C_{4a}), 168.90 (CO).

Poder rotatorio: $[\alpha]^{20} = -44.0$ (c=1cm, cloroformo).

13.21. Síntesis de Nitrilotriacetato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 19.



En un balón de 50 ml de capacidad se introducen 100 mg (0.27 mmoles) de (*R,R*)-ABTE, **11**, 12 mg (0.16 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 20 ml de diclorometano. El balón se pone bajo atmósfera inerte de Nitrógeno y con agitación

magnética. A través de un embudo de adición se añade lentamente una disolución de 15 mg (0.08 mmoles) de ácido nitrilotriacético, **68**, 122 mg (0.60 mmoles) de N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en 5 ml de diclorometano. Esta adición se realiza durante 1 hora.

Finalizada la adición, se pone el balón bajo atmósfera inerte de Argón y se deja agitando durante 12 horas.

Pasadas 12 horas, se observa la aparición de un precipitado blanco correspondiente a la diciclohexilurea (DCU), se filtra y se lava el crudo de la reacción con (2 x 10 ml) de una solución de Na₂CO₃ al 10%. Se recoge la parte orgánica, se seca con NaSO₄ anhidro y se concentra en el rotavapor. El producto se purifica mediante una columna de gel de sílice utilizando una mezcla (100) de CH₂Cl₂ como eluyente. Se obtienen 62.1 mg de un aceite amarillo identificado como **19** con un rendimiento del 15 %. Los datos físicos y espectroscópicos de **19** son:

Punto de fusión: 187-190°C

IR (KBr) cm⁻¹ = 3627.6-3444.5 (st NH⁺, st OH, i), 3054.7-2926.4 (st C-H, m), 1770.2 (st C=O, i), 1267.3 (st C-F, i), 1132.5 y 1132.8 (st C-O, i), 763.2 (δ C-F, m).

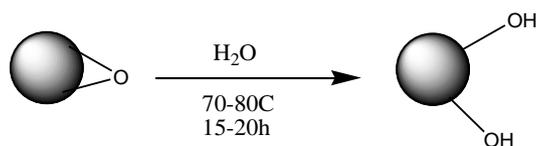
MS (ES+) m/z: 1278 (100) [M+NH₄]⁺.

MS (ES-) m/z: 1278 (100) [M-H]⁻, 903 (60) [M-357]⁻.

¹H-RMN (400.11 MHz, CD₃OD, T=240K): δ(ppm); 4.25-3.89 (m, 2H, H₁₃).
Cisoides: 6.81 (q, J_{12-CF3} = 8.0 Hz, 1H, H₁₂), 7.65 (m, 1H, H₃), 7.69 (m, 1H, H₆), 7.78 (m, 1H, H₇), 7.81 (m, 1H, H₂), 8.21-8.14 (m, 1H, H₁₁), 8.45 (d, J₅₋₄ = 9.1 Hz, 1H, H₅), 8.72 (d, J₈₋₇ = 9.1 Hz, 1H, H₈), 9.01 (d, J₁₋₂ = 8.9 Hz, 1H, H₁), 9.30 (d, J₄₋₃ = 9.1 Hz, 1H, H₄).
Transoides: 6.81 (q, J_{12-CF3} = 8.0 Hz, 1H, H₁₂), 7.66 (m, 1H, H₆), 7.75 (m, 1H, H₃), 7.77 (m, 1H, H₇), 7.79 (m, 1H, H₂), 8.02-8.13 (m, 1H, H₁₁), 8.51 (d, J₄₋₃ = 9.1 Hz, 1H, H₄), 8.64 (d, J₈₋₇ = 9.1 Hz, 1H, H₈), 8.99 (d, J₁₋₂ = 9.1 Hz, 1H, H₁), 9.32 (d, J₅₋₆ = 9.1 Hz, 1H, H₅).

Poder rotatorio: [α]²⁰ = -11.5 (c=1cm, metanol).

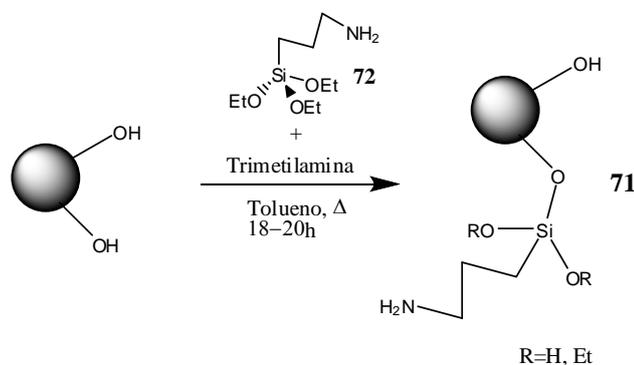
13.22. Activación de la sílica.



En un vial se introduce 6.3483 gramos de sílica y se le añade agua MiliQ hasta observar que la sílica está bien solvatada. Se tapa el vial y se pone al horno a unos 75°C toda la noche (18 horas).

Al día siguiente se deja enfriar el vial y se filtra la sílica por succión, utilizando un filtro con poro 0.2µm. Se lava el sólido con agua y se deja secar en el horno de vacío a 80°C y durante 3 horas.

13.23. Síntesis de la sílica **71**.

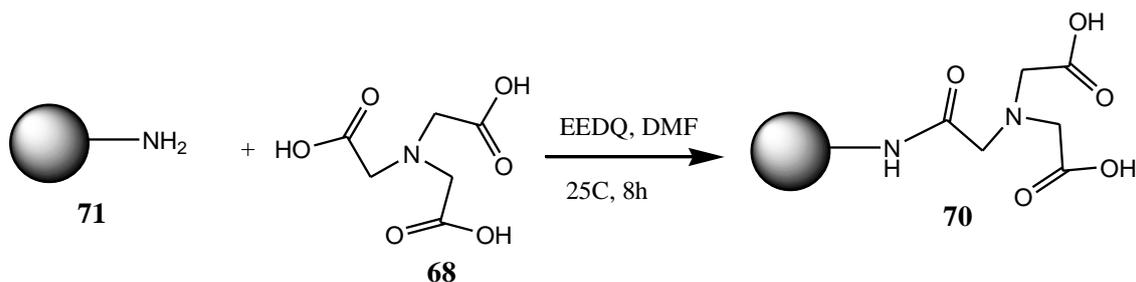


En un balón de 250 ml de capacidad, se introducen 6.2282g de sílica activada, 60 ml de tolueno, 10 ml de aminopropil-trietoxi-silano, **72**, y 1 ml de trimetilamina. Se pone el balón a reflujo durante 20 horas. Pasado el tiempo, se deja enfriar y se filtra por succión con filtro de 0.2µm.

Para purificar la sílica se realizan lavados sucesivos con diferentes disolventes como 20 ml de tolueno, 10 ml de metanol, 10 ml de agua con un poco de HCl (pH 4-5) y para finalizar 10 ml más de metanol. Se deja secar la sílica obtenida durante 3 horas en el horno de vacío a 80°C. Los datos físicos y espectroscópicos de **71** son:

TGA pérdida de un 4% de peso. (327.8 µmol /g sílica).

Análisis Elemental: C: 2.62%, H: 0.82%, N: 0.96%. (685.7 µmol /g sílica).

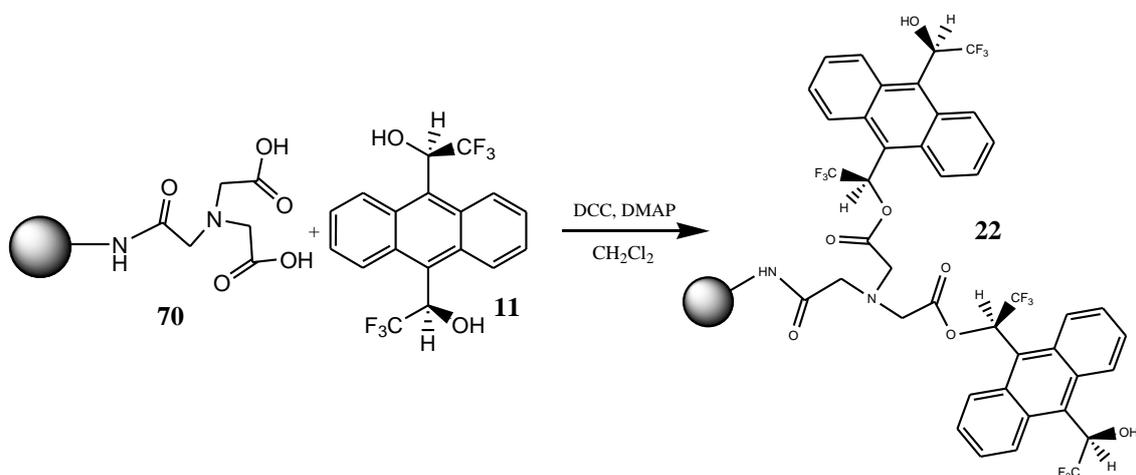
13.24. Síntesis de la sílica **70**.

En un balón de 250 ml de capacidad se introducen 2.4 g de EEDQ, 1.8 g de NTA, **68**, y 110 ml de DMF. Se pone el balón con agitación magnética y se le burbujea nitrógeno durante 30 minutos. A continuación se le añade 2.7598 g de sílica **71** y se le continúa burbujeando nitrógeno durante 30 minutos más. Luego se deja evolucionar la reacción durante toda la noche, bajo atmósfera de nitrógeno.

Al día siguiente se filtra por succión con filtro de $0.2\mu\text{m}$ y se realizan lavados con DMF y etanol. La sílica **70** obtenida, se deja secar durante 6 horas en el horno de vacío a 50°C . Se obtiene 2.8074 g de sílica **70**. Los datos físicos y espectroscópicos de **70** son:

TGA pérdida de un 3.65% de peso. ($209.6\ \mu\text{mol/g}$ sílica).

Análisis Elemental: C: 4.81%, H: 1.02%, N: 1.37%. ($489.3\ \mu\text{mol/g}$ sílica).

13.25. Síntesis de la sílica **22**.

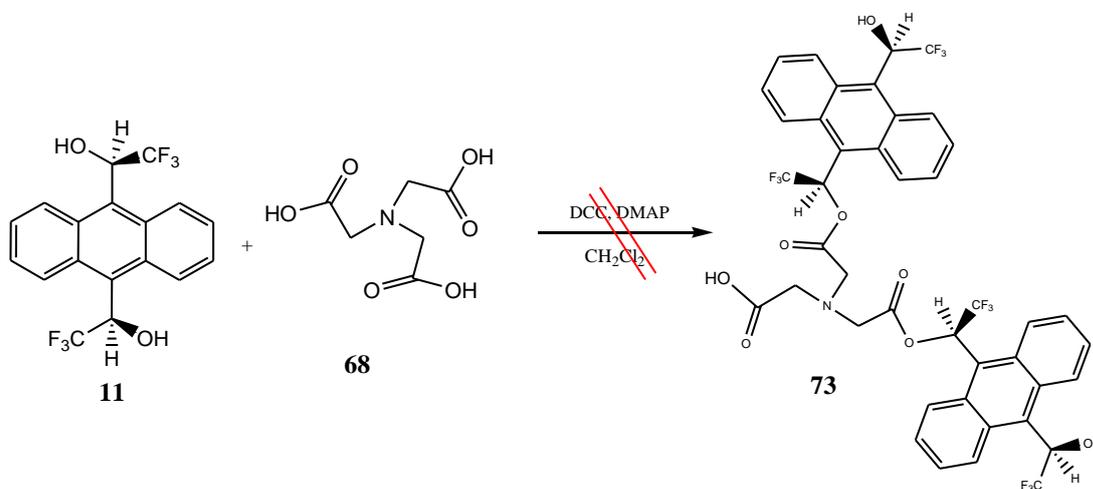
En un balón de 250 ml de capacidad, bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación magnética, se introducen 2.468 g de sílica **70**, 1.0531 g (2.8 mmoles) de ABTE, **11**, 50 mg (0.41 mmoles) de DMAP y 821.8 mg (3.98 mmoles) de DCC disueltos en 160 ml de CH_2Cl_2 . Se deja evolucionar la reacción durante toda la noche.

Al día siguiente, se filtra la sílica por succión con filtro de $0.2\mu\text{m}$ y se lava el sólido con CH_2Cl_2 , agua ligeramente ácida (pH 5.5), agua miliQ, acetato de etilo y etanol. La sílica **22** obtenida, se deja secar durante 6 horas en el horno de vacío a 50°C . Se obtiene 2.4834 g de sílica **22**. Los datos físicos y espectroscópicos de **22** son:

TGA pérdida de un 3.32% de peso. ($92.9\ \mu\text{mol/g}$ sílica).

Análisis Elemental: C: 7.16%, H: 1.02%, N: 1.09%, F: 1.09. ($95.6\ \mu\text{mol/g}$ sílica).

13.26. Intento de síntesis del CSA **73**.

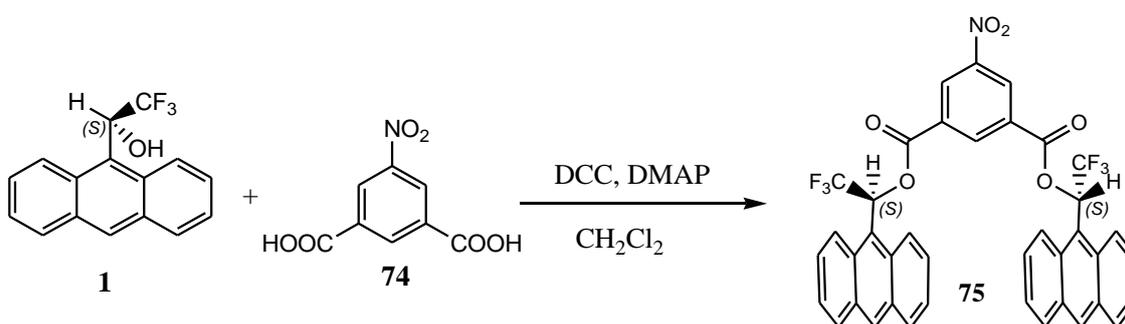


En un balón de 50 ml de capacidad se introducen 44 mg (0.16 mmoles) de (*R,R*)-ABTE, **11**, 5 mg (0.04 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 3 ml de diclorometano. El balón se pone bajo atmósfera inerte de Nitrógeno y con agitación magnética. A través de un embudo de adición se añade lentamente una disolución de 10 mg (0.05 mmoles) de ácido nitrilotriacético, **68**, 61 mg (0.30 mmoles) de N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en 5 ml de diclorometano. Esta adición se realiza durante 1 hora.

Finalizada la adición, se pone el balón bajo atmósfera inerte de Argón y se deja agitando durante 12 horas.

Pasadas 12 horas, se observa la aparición de un precipitado blanco correspondiente a la dicitclohexilurea (DCU), se filtra y se lava el crudo de la reacción con (2 x 10 ml) de una solución de Na₂CO₃ al 10%. Se recoge la parte orgánica, se seca con NaSO₄ anhidro y se concentra en el rotavapor. El producto se purifica mediante una columna de gel de sílice utilizando una mezcla (100) de CH₂Cl₂ como eluyente. No se llega a obtener el compuesto **73**, en ninguna de las fracciones.

13.27. Síntesis del (R,R)-5-nitroisofalato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, **75**.



En un balón de 25 ml de capacidad se disuelven 74.0 mg (0.27 mmoles) de (R)-Alcohol de Pirkle, **1**, y 32.7 mg (0.27 mmoles) de dimetilaminopiridina (DMAP) en 5 ml de CH₂Cl₂. En el balón se acopla un embudo de presión compensada con un solución de 32.2 mg (0.054 mmoles) de ácido 5-nitroisofalico, **74**, 200.1 mg (0.97 mmoles) de N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 6 ml de CH₂Cl₂.

Se realiza la adición de la solución de ácido 5-nitroisofalico sobre la solución del Alcohol de Pirkle lentamente durante aproximadamente 30 minutos. Luego se deja evolucionar la reacción durante 3 horas más. Pasado este tiempo se trata el crudo de la reacción con (2 x 10 ml) de una solución de NaHCO₃ al 10% y con (2 x 10 ml) de agua destilada. Se recoge la parte orgánica y se seca con MgSO₄ anhidro. Se concentra en el rotavapor y se purifica el producto mediante una columna de gel de sílice utilizando como eluyente 100% CH₂Cl₂. Se obtiene 83.0 mg de un sólido amarillo pálido identificado como **75** con un rendimiento del 85%. Los datos físicos y espectroscópicos de **75** son:

Punto de fusión: 110-115°C

IR (ATR) cm^{-1} = 2927.9-2852.9 (st C-H, m), 2114.2 (st N=O, i), 1752.7 (st C=O, i), 1624.7 (st N=O, i), 1538.6 (st NO₂ as, m), 1449.0 (st NO₂, m), 1348.0 (st NO₂ sim, m), 1260.3 (st C-F, i), 1230.1 (st C-N, i), 1170.1 y 1140.1 (st C-O, i), 1064.4 (st N-O, i), 1033.1 (m), 874.0 (m), 787.7 (δ C-F, m), 736.5 (m).

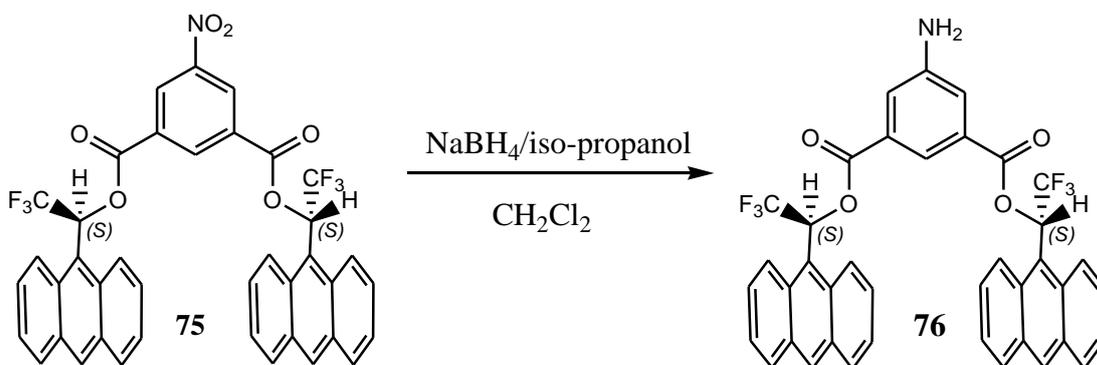
MS (Maldi-Toff) m/z: 750 (100) [M+Na]⁺.

¹H-RMN (400.24 MHz, CDCl₃, T=298K): δ (ppm); 7.50 (H₆, dd, J_{6-5} = 8.6 Hz, J_{6-7} = 6.6 Hz, 2H), 7.56 (H₃, dd, J_{3-4} = 8.4 Hz, J_{3-2} = 6.6 Hz, 2H), 7.72 (H₇, dd, J_{7-8} = 9.2 Hz, J_{7-6} = 6.6 Hz, 2H), 7.72 (H₂, dd, J_{2-1} = 9.1 Hz, J_{2-3} = 6.6 Hz, 2H), 8.04 (H₅, d, J_{5-6} = 8.3 Hz, 2H), 8.08 (H₄, d, J_{4-3} = 8.4 Hz, 2H), 8.11 (H₁₁, q, J_{11-F} = 7.8 Hz, 2H), 8.44 (H₁, d, J_{1-2} = 9.1 Hz, 2H), 8.60 (H₁₀, s, 2H), 8.88 (H₈, d, J_{8-7} = 9.2 Hz, 2H), 9.14 (H₁₅, d, J_{15-17} = 1.6 Hz, 2H), 9.17 (H₁₇, t, J_{17-15} = 1.6 Hz, 1H).

¹³C-RMN (100.65 MHz, CDCl₃, T=298K): δ (ppm); 70.73 (C₁₁, q $^2J_{C-F}$ =35.6 Hz), 120.28 (C₉), 122.45 (C₁), 124.34 (CF₃, q $^1J_{C-F}$ =282.1 Hz), 125.45 (C₃), 125.45 (C₆), 125.80 (C₈), 127.39 (C₇), 128.39 (C₂), 129.51 (C₁₅), 129.82 (C₅), 129.91 (C₄), 130.92 (C_{8a}), 131.25 (C_{4a}), 131.52 (C₁₄), 131.77 (C_{1a}), 131.97 (C_{5a}), 132.05 (C₁₀), 136.44 (C₁₇), 148.83 (C₁₆), 162.02 (CO).

Poder rotatorio: $[\alpha]^{20} = -306.6$ (c=1cm, cloroformo).

13.28. Síntesis del (R,R)-5-aminoisoftalato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 76.



En un balón de 25 ml de capacidad con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se introducen 121.0 mg (0.166 mmoles) de **75**, 43.1 mg (0.33 mmoles) de

NiCl₂, 0.04ml de *iso*-propanol y 5 ml de diclorometano. Se van añadiendo en pequeñas porciones el NaBH₄ hasta poner un total de 25.1 mg (0.67 mmoles). Se deja evolucionar la reacción durante 4 horas y después se trata con una solución de NaHCO₃. Se recoge la parte orgánica, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra en el rotavapor. El producto se purifica mediante una columna de gel de sílice utilizando como eluyente 100% de CH₂Cl₂. Se obtienen 68.4 mg de un sólido amarillo identificado como **76** con un rendimiento del 59%. Los datos físicos y espectroscópicos de **76** son:

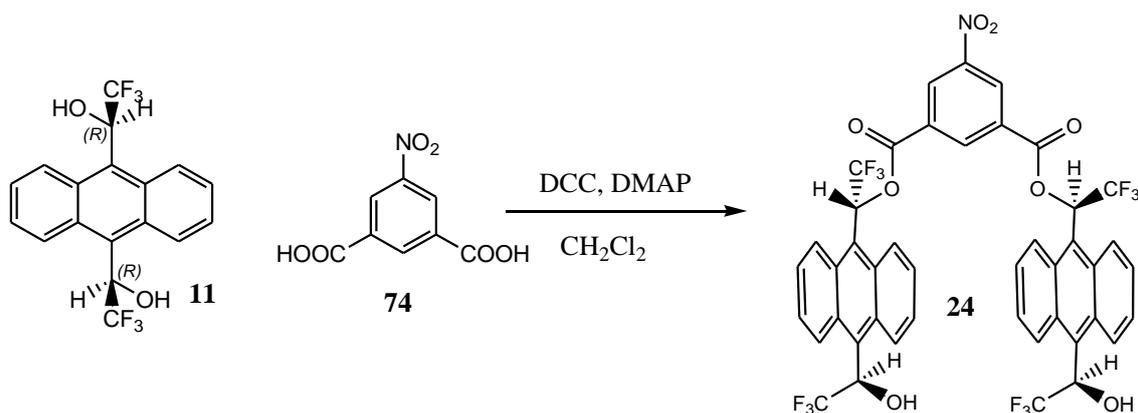
Punto de fusión: 118-120°C

¹H-RMN (400.24 MHz, CDCl₃, T=298K): δ(ppm); 7.47 (H₆, dd, *J*₆₋₅= 8.5 Hz, *J*₆₋₇= 6.6 Hz, 2H), 7.54 (H₃, dd, *J*₃₋₄= 8.4 Hz, *J*₃₋₂= 6.6 Hz, 2H), 7.54 (H₁₅, d, *J*₁₅₋₁₇= 1.4 Hz, 2H), 7.68 (H₇, dd, *J*₇₋₈= 9.6 Hz, *J*₇₋₆= 6.6 Hz, 2H), 7.70 (H₂, dd, *J*₂₋₁= 9.0 Hz, *J*₂₋₃= 6.6 Hz, 2H), 8.02 (H₅, d, *J*₅₋₆= 8.5 Hz, 2H), 8.06 (H₄, d, *J*₄₋₃= 8.4 Hz, 2H), 8.09 (H₁₁, q, *J*_{11-F}= 8.1 Hz, 2H), 8.38 (H₁₇, t, *J*₁₇₋₁₅= 1.4 Hz, 1H), 8.47 (H₁, d, *J*₁₋₂= 9.0 Hz, 2H), 8.58 (H₁₀, s, 2H), 8.97 (H₈, d, *J*₈₋₇= 9.6 Hz, 2H).

¹³C-RMN (100.62 MHz, CDCl₃, T=298K): δ(ppm); 69.95 (C₁₁, q ²*J*_{C-F}=34.9 Hz), 121.01 (C₁₅), 121.09 (C₉), 121.12 (C₁₇), 122.72 (C₁), 124.71 (CF₃, q ¹*J*_{C-F}=282.6 Hz), 125.34 (C₃), 125.34 (C₆), 126.27 (C₈), 126.97 (C₇), 128.10 (C₂), 129.59 (C₅), 129.84 (C₄), 130.37 (C₁₄), 131.06 (C_{8a}), 131.30 (C_{4a}), 131.69 (C₁₀), 131.75 (C_{1a}), 132.00 (C_{5a}), 147.34 (C₁₆), 164.14 (CO).

Poder rotatorio: [α]²⁰ = 60.3 (c=1cm, cloroformo).

13.29. Síntesis de 5-nitroisofталato de (R,R)-ABTE, **24**.



En un balón de 100 ml de capacidad se introducen 810.5 mg (2.16 mmoles) de (*R,R*)-ABTE, **11**, 72.4 mg (0.59 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 25 ml de diclorometano. El balón se pone bajo atmósfera inerte de Nitrógeno y con agitación magnética. A través de un embudo de adición se añade lentamente una disolución de 180.4 mg (0.85 mmoles) de ácido 5-nitroisoftálico, **74**, 1.0 g (4.85 mmoles) de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en 30 ml de diclorometano. Esta adición se realiza durante 1 hora.

Finalizada la adición, se pone el balón bajo atmósfera inerte de Argón y se deja agitando durante 12 horas.

Pasadas 12 horas, se observa la aparición de un precipitado blanco correspondiente a la diciclohexilurea (DCU), se filtra y se lava el crudo de la reacción con (2 x 10 ml) de una solución de Na₂CO₃ al 10%. Se recoge la parte orgánica, se seca con NaSO₄ anhidro y se concentra en el rotavapor. El producto se purifica mediante una columna de gel de sílice utilizando un CH₂Cl₂ como eluyente. Se obtienen 347.3 mg de un sólido amarillo pálido identificado como **24** con un rendimiento del 44%. Los datos físicos y espectroscópicos de **24** son:

Punto de fusión: 182-190°C

IR (ATR) cm⁻¹ = 3244.1 (st O-H, m), 2929.5-2854.3 (st C-H, m), 2112.1 (st N=O, i), 1747.1 (st C=O, i), 1543.6 (st NO₂ as, m), 1450.0 (st NO₂, i), 1346.9 (st NO₂ sim, m), 1262.6 (st C-F, i), 1213.6 (st C-N, i), 1168.8 y 1130.1 (st C-O, i), 1042.2 (st N-O, i), 943.8 (m), 763.8 (δ C-F, m), 724.8 (m), 643.8(d).

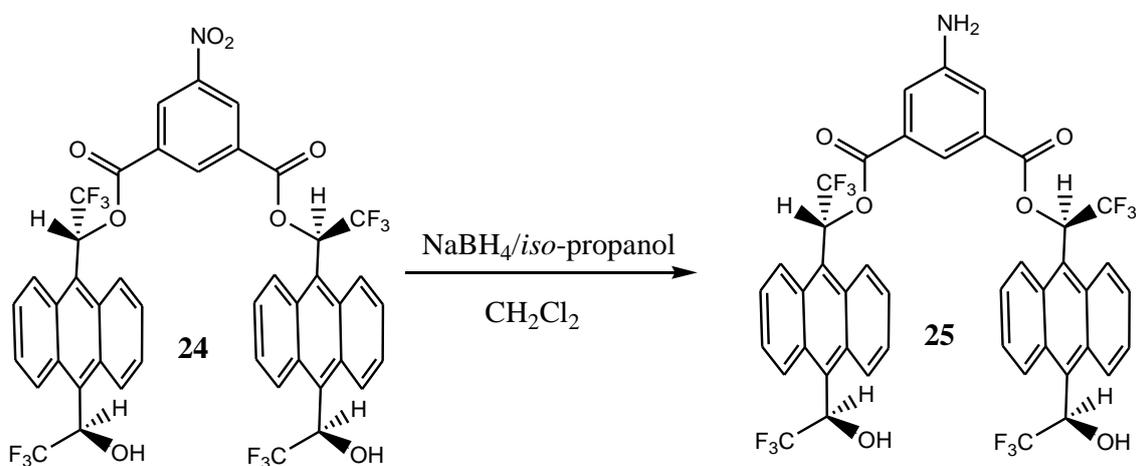
MS (Maldi-Toff) m/z: 946 (100) [M+Na]⁺.

¹H-RMN (400.11 MHz, CD₃COCD₃, T=258K): δ(ppm); 6.95 (s, 2H, OH), 9.13 (s, 1H, H₁₇), 9.16 (s, 2H, H₁₅). *Cisoides*: 1.05 (q, J_{12-CF3} = 7.9 Hz, 1H, H₁₂), 7.67 (m, 1H, H₃), 7.70 (m, 1H, H₆), 7.79 (m, 1H, H₇), 7.83 (m, 1H, H₂), 8.35 (q, J_{11-CF3} = 7.7 Hz, 1H, H₁₁), 8.65 (d, J₅₋₄ = 9.0 Hz, 1H, H₅), 8.77 (d, J₁₋₂ = 9.0 Hz, 1H, H₁), 9.08 (d, J₈₋₇ = 9.2 Hz, 1H, H₈), 9.33 (d, J₄₋₃ = 9.7 Hz, 1H, H₄). *Transoides*: 7.00 (q, J_{12-CF3} = 8.7 Hz, 1H, H₁₂), 7.60 (m, 1H, H₆), 7.66 (m, 1H, H₃), 7.72 (m, 1H, H₇), 7.86 (m, 1H, H₂), 8.39 (q, J_{11-CF3} = 7.9 Hz, 1H, H₁₁), 8.57 (d, J₄₋₃ = 8.8 Hz, 1H, H₄), 8.86 (d, J₁₋₂ = 7.6 Hz, 1H, H₁), 9.14 (d, J₈₋₇ = 9.1 Hz, 1H, H₈), 9.30 (d, J₅₋₆ = 10.0 Hz, 1H, H₅).

^{13}C -RMN (100.65 MHz, CD_3COCD_3 , T=258K): δ (ppm); 130.0 (C_{15}), 131.7 (C_{14}), 136.6 (C_{17}), 149.8 (C_{16}). *Cisoides*: 69.6 (C_{12}), 71.3 (C_{11}), 121.2 (C_9), 123.8 (C_1), 125.3 (C_5), 125.4 (CF_3 , q, $J=134.4$), 125.9 (C_3), 126.7 (C_8), 127.3 (C_7), 127.5 (C_6), 128.3 (C_{10}), 128.6 (C_2), 130.1 (C_4), 131.3 (C_{4a}), 131.7 (C_{8a}), 131.9 (C_{5a}), 151.2 (C_{1a}), 162.4 (CO). *Transoides*: 69.6 (C_{12}), 71.3 (C_{11}), 121.2 (C_9), 124.6 (C_1), 125.1 (C_4), 125.4 (CF_3 , q, $J=134.4$), 125.7 (C_3), 127.1 (C_6), 127.3 (C_7), 128.3 (C_{10}), 128.7 (C_2), 130.1 (C_5), 131.2 (C_{4a}), 131.5 (C_{1a}), 131.8 (C_{8a}), 131.9 (C_{5a}), 162.5 (CO).

Poder rotatorio: $[\alpha]^{20} = 235.06$ (c=1cm, cloroformo).

13.30. Síntesis de 5-aminoisofталato de (R,R)-ABTE, **25**.



En un balón de 10 ml de capacidad con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se introducen 35.3 mg (0.04 mmoles) de **24**, 9.9 mg (0.08 mmoles) de NiCl_2 , 0.07 ml (0.95 mmoles) de *iso*-propanol y 1.5 ml de diclorometano. Se van añadiendo en pequeñas porciones el NaBH_4 hasta poner un total de 5.8 mg (0.15 mmoles). Se deja evolucionar la reacción durante 4 horas y después se trata con una solución de NaHCO_3 . Se recoge la parte orgánica, se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra en el rotavapor. El producto se purifica mediante una columna de gel de sílice utilizando como eluyente 100% de CH_2Cl_2 . Se obtienen 14.34 mg de un sólido amarillo identificado como **25** con un rendimiento del 43%. Los datos físicos y espectroscópicos de **25** son:

¹H-RMN (400.11 MHz, CD₃COCD₃, T=258K): δ(ppm); 6.80 (s, 2H, OH), 7.78 (m, 1H, H₁₅), 8.03 (s, 2H, H₁₇). *Cisoides*: 6.98 (q, J_{12-CF₃} = 7.3 Hz, 1H, H₁₂), 7.68 (m, 1H, H₃), 7.70 (m, 1H, H₇), 7.77 (m, 1H, H₆), 7.81 (m, 1H, H₂), 8.28 (q, J_{11-CF₃} = 7.7 Hz, 1H, H₁₁), 8.63 (d, J₅₋₄ = 8.2 Hz, 1H, H₅), 8.78 (d, J₁₋₂ = 9.0 Hz, 1H, H₁), 9.14 (d, J₈₋₇ = 9.6 Hz, 1H, H₈), 9.33 (d, J₄₋₃ = 9.1 Hz, 1H, H₄). *Transoides*: 7.04 (q, J_{12-CF₃} = 7.1 Hz, 1H, H₁₂), 7.57 (m, 1H, H₆), 7.65 (m, 1H, H₃), 7.67 (m, 1H, H₇), 7.83 (m, 1H, H₂), 8.31 (q, J_{11-CF₃} = 7.9 Hz, 1H, H₁₁), 8.55 (d, J₄₋₃ = 8.3 Hz, 1H, H₄), 8.87 (d, J₁₋₂ = 9.0 Hz, 1H, H₁), 9.06 (d, J₈₋₇ = 7.4 Hz, 1H, H₈), 9.29 (d, J₅₋₆ = 18.6 Hz, 1H, H₅).

¹³C-RMN (100.65 MHz, CD₃COCD₃, T=258K): δ(ppm); 119.6 (C₁₇), 120.4 (C₁₅), 122.7 (C₁₄), 152.4 (C₁₆). *Cisoides*: 69.5 (C₁₂), 71.2 (C₁₁), 121.7 (C₉), 123.9 (C₁), 125.2 (CF₃, q, J=248.2), 125.3 (C₅), 125.9 (C₆), 127.0 (C₇), 127.4 (C₃), 127.5 (C₈), 128.5 (C₂), 128.8 (C₁₀), 130.0 (C₄), 131.3 (C_{4a}), 131.4 (C_{8a}), 131.9 (C_{5a}), 132.6 (C_{1a}), 164.0 (CO). *Transoides*: 69.6 (C₁₂), 71.2 (C₁₁), 120.8 (C₉), 124.8 (C₁), 125.2 (C₄), 125.6 (CF₃, q, J=134.4), 125.7 (C₆), 126.7 (C₇), 127.4 (C₈), 127.7 (C₃), 128.7 (C₂), 128.9 (C₁₀), 129.9 (C₅), 131.2 (C_{4a}), 131.7 (C_{1a}), 131.8 (C_{8a}), 131.9 (C_{5a}), 164.1 (CO).

Poder rotatorio: [α]²⁰ = 295.2 (c=1cm, cloroformo).

14. REFERENCIAS.

- (a) Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H.; “*Enantiomers, Racemates and Resolutions*”. Ed. John Wiley & Sons: New York, **1981**.
(b) <http://es.wikipedia.org/wiki/Quiralidad>.
- Lehninger, A. L. “*Biochemistry*”. Ed. Worth Publishers, Inc: New York, **1970**.
- Ruffolo, R.R. *Tetrahedron*. **1991**, 47, 9953.
- (a) Eriksson, T.; Björkman, S.; Roth, B.; Fyge, A.; Höglund, P. *Chirality*. **1998**, 10, 223.
(b) De Camp, W. H. *Chirality*. **1989**, 1, 2.
- Witte, D. T.; Ensing, K.; Franke, J-P.; De Zeeuw, R. A. *Pharmacy, World and Science*. **1993**, 15(1), 10.
- (a) Nemoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 1213.
(b) Glorius, F. *Angew. Chem. Int.* **2008**, 47, 8347.
(c) Tanake, T.; Hayashi, M. *Synthesis*. **2008**, 21, 3361.
- Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top Stereochem.* **1982**, 13, 263.
- (a) Morgas, M.; Port, A.; Sánchez, X.; Jaime, C ; Roussel, C ; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1995**, 6, 1307.
(b) Port, A.; Virgili, A. ; Alvarez-Larena, A.; Pinella, J.F. *Tetrahedron : Asymmetry*. **2000**, 11, 3747.
(c) Pérez-Trujillo, M. ; Virgili, A. ; Molins, E. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, 15, 1615.
- Muñoz, A.; Sánchez-Aris, M.; Junk, T.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5069.
- (a) Estivill, C. Ivanov, P.; Pomares, M.; Sánchez-Arís, M.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, 15, 1431.
(b) Sánchez-Arís, M.; Estivill, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, 14, 3129.
(c) Pomares, M.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Pinella, J.F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 753.
- M. Pérez; A. Virgili, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2005**, 16, 3084.
- Palomino-Schätzlein, M.; Virgili, A.; Gil, S.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8114.
- Gil, S.; Palomino-Schätzlein, M.; Burusco, K.; Jaime, C.; Virgili, A. *Chirality*. **2010**, 22, 548.

14. Palomino-Schätzlein, M.; Burusco, K.; Parella, T.; Virgili, A.; Jaime, C. *J. Inc. Phen and Mac. Chem.* **2009**, 65, 3.
15. Nolis, P.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3267.
16. Wainer, I. W.; “*Drug Stereochemistry*”. Ed. Marcel Dekker, Inc, New York: **1993**.
17. Peter, K.; Vollhardt, C. “*Organic Chemistry*”. Ed. W. H. Freeman and Company, New York: **1987**.
18. Badaloni, E.; Cabri, W.; Ciogli, A.; Deias, R.; Gasparrini, F.; Giorgi, F.; Vigevani, A.; Villani, C. *Anal Chem.* **2007**, 79,6013.
19. Wenzel, T. J. “*Discrimination of Chiral Compounds Using NMR*”. Ed. Wiley, USA: **2007**.
20. Graff, S.; Rittenberg, D.; Foster, G. L. *J. Biol. Chem.* **1940**, 133, 745.
21. M.G.Finn. *Chirality.* **2002**, 14, 534.
22. Reetz, M.T.; Kuhling, K.M.; Hinrichs, H.; Deege, A. *Chirality.* **2000**, 12, 479.
23. Williams, T.; Pitcher, R. G.; Bommer, P.; Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1871.
24. Vespalec, R.; Bocek, P. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3715.
25. Feringa, B. L. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1987**, 695.
(b) Feringa, B. L.; Smaardijk, A.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4798.
26. (a) Ilisz, I.; Berkecz, R.; Péter, A. *J. Pharmacy and Biomedica analysis.* **2008**, 47, 1.
(b) Vidal, P.; Pedregal, C.; Díaz, N.; Broughton, H.; Aceña, J.L.; Jiménez, A.; Espinosa, J.F. *Org. Letters.* **2007**, 9, 4123.
27. Porto, S.; Seco, J. M.; Espinosa, J. F.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5714.
28. (a) Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.
(b) Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543.
29. Aime, S.; Botta, M.; Fasano, M.; Terreno, E. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 19.
30. Ucello-Barretta, G.; Bernardini, R.; Balzano, F.; Salvadori, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 123.
31. Goering, H. L.; Eikenberry, J. N.; Koermer, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5913.
32. McConnell, H. M.; Robertson, R. E. *J. Chem. Phys.* **1958**, 29, 1361.

33. Weisman, G. R. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D. Ed.; Academic Press: New York, **1983**.
34. (a) Ma, Fengnian.; Shen, Xiumin.; Ming, Xin.; Wang, Junmei.; Jie, Ou-Yang.; Zhang, Cong. *Tetrahedron:Asymmetry*. **2008**, 19, 13.
(b) Rekharsky, M.; Yamamura, H.; Kawai, M.; Inove, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5360.
(c) Voyer, N.; Cote, S.; Biron, E.; Beaumont, M.; Chaput, M; Levac, S. *J. Supramolec. *Chem.* **2001**, 1, 1.
35. Meddour, A.; Canlet, C.; Blanco, L.; Courtieu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2391.
36. Tavasi, M.; Courtieu, J.; Goss, R. J. M. ; Meddour, A. ; O'Hagan, D. *Chem. Comm.* **2002**, 844.
37. Sarfati, M.; Lesot, P.; Merlet, D.; Courtieu. *J. Chem. Comm.* **2000**, 2069.
38. Ishida, Y.; Miyauchi, H.; Saigo, K. *Chem Comm.* **2002**, 2240.
39. Baudequin, C.; Brégeon, D.; Levillain, J.; Guillen, F. ; Planquevent, J. C. ; Gaumont, A. C. *Tetrahedron :Asymmetry*. **2005**, 16, 3921.
40. Pirkle, W. H.; Beare, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5150.
41. (a) Pirkle, W. H.; Adams, P. E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4111.
(b) Pirkle, W. H.; Boeder, C. W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3697.
42. Easson, E. H.; Stedman, E. *Biochem. J.* **1933**, 27, 1257.
43. Ogston, A. G. *Nature*. **1948**, 162, 963.
44. Dalgliesh, C. E. *J. Chem. Soc.* **1952**, 137, 3940.
45. Almer, S.; Cervelló, E.; Jaime, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3719.
46. (a) Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7274.
(b) Muñoz, A. ; Virgili, A. *Enantiomer*. **2001**, 6, 235.
47. Villani, F. J.; Constanzo, M. J.; Inners, R. R.; Mutter, M. S.; McClure, D. E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3715.
48. Wainer, I. W.; "Liquid Chromatography in Pharmaceutical Development: An Introduction". Ed. Aster Publishing Corporation: Oregon, **1985**.
49. Parris, N. A.; "Instrumental liquid chromatography". Ed. Elsevier: Amsterdam-Oxford-New York-Tokyo, **1984**.
50. (a) Ward, T. J. *Anal. Chem.* **2006**, 78, 3947.

- (b) Ward, T. J.; Hamburg, D. *Anal. Chem.* **2004**, 76, 4635.
51. Pirkle, W. H.; House, D. W. *J. Org. Chem.* **1979**, 12, 1957.
52. Pirkle, W. H.; Finn, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2935.
53. (a) Pirkle, W. H.; Welch, C. J. *Tetrahedron:Asymetry.* **1994**, 5, 777.
(b) Zhao, C.; Cann, N. M. *J. Chromatogr., A.* **2006**, 1131, 110.
(c) Job, G. E.; Shvets, A.; Pirkle, W. H.; Kuwahara, S.; Kosaka, M.; Kasai, Y.; Taji, H.; Fujita, K.; Watanabe, M.; Harada, N. *J. Chromatogr., A.* **2004**, 1055, 41.
54. (a) Uray, G.; Kosjek, B. *Enantiomer.* **2000**, 5, 329.
(b) Borman, P.; Boughtelower, B.; Cattnach, K.; Crane, K.; Freebairn, K. Jonas, G.; Mutton, I.; Patel, A.; Sanders, M.; Thompson, D. *Chirality.* **2003**, 15, S1.
55. Zhang, D.; Li, F. Hyun, M. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **2005**, 28, 187.
56. Pirkle, W. H.; Burke, J. A. *J. Chromatogr., A.* **1991**, 557, 173.
57. Gyimesi-Forras, K.; Koekoesi, J.; Szasz, G.; Gergely, A.; Lindner, W. *J. Chromatogr., A.* **2004**, 1047, 59.
58. (a) Okamoto, Y.; Hatada, K. *J. Chromatogr.* **1988**, 448, 454.
(b) Okamoto, Y.; Hatada, K. *Chem. Lett.* **1988**, 1125.
59. (a) Hrobonova, K.; Lehotav, J.; Cizmarik, J.; Rencova, M.; Armstrong, D. W. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **2002**, 25, 1711.
(b) Ward, T. J.; Armstrong, D. W. *J. Liq. Chromatography.* **1986**, 9, 407.
60. Shpigun, O. A.; Shapovala, E. N.; Ananieva, I. A.; Pirogov, A. V. *J. Chromatogr., A.* **2002**, 979, 191.
61. Armstrong, D. W.; Tang, Y.; Chen, S.; Zhou, Y.; Bagwill, C.; Chen, J. *Anal. Chem.* **1994**, 66, 1473.
62. (a) Berthod, A.; Xiao, T. L.; Liu, Y.; Jenks, W.; Armstrong, D. W. *J. Chromatogr., A.* **2002**, 955, 53.
(b) Xiao, T. L.; Rozhkov, R. V.; Larock, R. C.; Armstrong, D. W. *Anal. Bioanal. Chem.* **2003**, 377, 639.
63. Goetmar, G.; Albereda, N. R.; Fornstedt, T. *Anal. Chem.* **2002**, 74, 2950.
64. Millot, M. C.; Taleb, N. L.; Seville, B. *J. Chromatogr., B.* **2002**, 768, 157.
65. Fitos, I.; Visy, J.; Simonyi, M. *J. Biochem. Biophys. Methods.* **2002**, 54, 71.
66. Allenmark, S.; Bomgren, B.; Boren, H. J. *Chromatogr.* **1984**, 316, 617.
67. Davankov, V. A. "Resolution of racemates by ligand exchange Chromatography *Advances in chromatography*". Marcel Dekker: New York, **1980**.

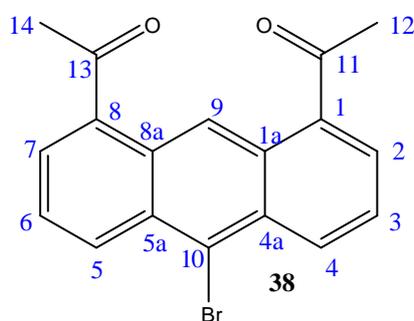
68. Yongzhu, J.; Keiji, H.; Takashi, N.; Ryota, N.; Tetsuro, U.; Yoshito, T. *J. Chromatogr., A*. **2006**, 1129, 201.
69. Gutowsky, H. S.; Mc Call, D. W.; Slichter, C. P. *J. Chem. Phys.* **1953**, 21, 279.
70. Nagawa, Y.; Honda, K.; Nakanishi, H. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, 34, 78.
71. (a) Jaime, C.; Virgili, A.; Claramunt, R.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6521.
(b) Riggi, I.; Virgili, A.; Moragas, M.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 27.
72. Sandström, J. “*Dinamic NMR spectroscopy*”. Academic Press: London- New York, **1982**.
73. Fibrolin, H. P. “*Basic one- and two-dimensional NMR spectroscopy*”. VHC Publishers Inc: New York, **1991**.
74. Eyring, H. *Chem. Rev.* **1935**, 17,65.
75. Holzgrabe, I.; Wawer, I.; Diehl, B. “*NMR Spectroscopy in Drug Development and Analysis*”. Wiley-VCH: Weinheim (Germany), **1999**.
76. Job, P. *Ann chim (Paris)*. **1928**, 113.
77. Benesi, H. A.; Hildebrand, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2703.
78. Scott, R. L. *Recueil*. **1956**, 75, 787.
79. Johnson Jr, C. S. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. **1999**, 34, 203.
80. Fielding, L. *Tetrahedron*. **2000**, 56, 6151.
81. Bouquant, J.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2337.
82. Casy, A. F. “*PMR Spectroscopy in Medicinal and Biological Chemistry*”. Academic Press Inc: London, **1971**.
83. Anet, F. A.; Bourn, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5250.
84. Neuhaus, D.; Williamson, M. P. “*The nuclear Overhauser effect in structural and conformational analysis*”. VCH Publishers, Inc: New York, **1989**.
85. Jaime, C.; Redondo, J.; Sánchez, F.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5227.
86. Hatakeyama, T.; Quinn, F. X. “*Thermal and Analysis*”. John Wiley & Sons: New York, **1994**.
87. Pomares, M. *Tesis Doctoral*, UAB, **2002**.
88. (a) Sarobe, M.; Jenneskens, L. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8247.
(b) Adams, C. J. ; Earle, M. J.; Roberts, G.; Seddon, K. R. *Chem. Commun.* **1998**, 2097.
89. Sarobe, M.; Jenneskens, L. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8247.

90. Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R. “*Determinación estructural de compuestos orgánicos*”. Ed. Springer: Barcelona, **2001**.
91. Casarini, D.; Lunazzi, L.; Pasquali, F.; Gasparrini, F.; Villani, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6521.
92. Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 8199.
93. Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551.
94. Pérez, M. *Tesis Doctoral*, UAB, **2004**.
95. Lovell, J. M.; Joule, J. A. *Synthetic Comm.* **1997**, 27, 1209.
96. Corbett, M. S.; Liu, X.; Sanyal, A.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 931.
97. Simchen, G.; Schmidt, A. *Synthesis*. **1996**, 1093.
98. Krzysztof, D.; T'suen, L. *General Papers*. **2002**, 12.
99. (a) Li, G.; Samadder, P.; Arthur, G.; Bittman, R.; *Tetrahedron*. **2001**, 57, 8925.
(b) Hatanaka, Y.; Hashimoto, M.; Kurihara, H.; Nakayama, H.; Kanaoka, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 383.
100. (a) Stromgaard, K.; Saito, D. R.; Shindou, H.; Ishii, S.; Shimizu, T.; Nakanishi, K. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4038.
(b) Omote, M.; Kominato, A.; Sugawa, M.; Sato, K.; Ando, A.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Letters*. **1999**, 40, 5583.
(c) Nakayama, T. A.; Gbind Khorana, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4953.
101. Muñoz, A. *Tesis Doctoral*, UAB, **2000**.
102. Almer, S. *Tesis Doctoral*, UAB, **2001**.
103. Heagy, D. M.; Wang, Q.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7351.
104. Pomares, M.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Pinella, J.F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 753.
105. Los detalles se pueden encontrar en el apartado 5.1.
106. Senanayake, C. H. *Aldrichimica Acta*. **1998**, 31, 1.
109. (a) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4475.
(b) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2373.
110. Zhang, X.; Colon, L.A. *Electrophoresis*. **2006**, 27, 1060.
111. Pirkle, W.H.; Finn, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2935.
112. Eguchi, S.; Yamashita, K.; Matsushita, Y.; Kakehi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4006.

15. ANEXO.

15.1. Espectros de RMN, EM e IR de los compuestos sintetizados.

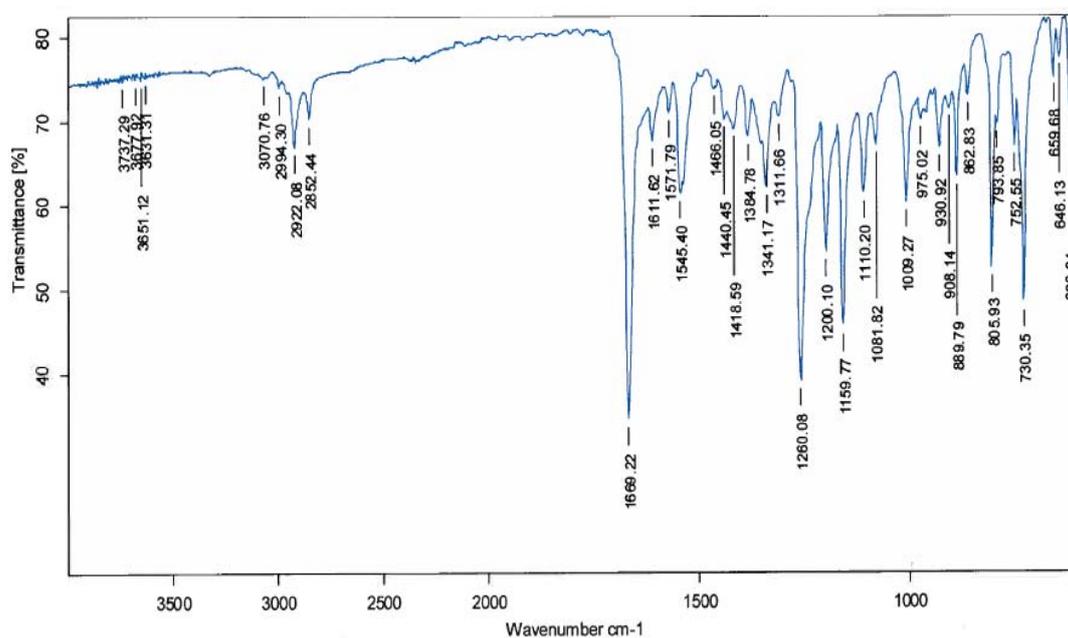
15.1.1. 10-bromo-1,8-diacetilantraceno, 38.



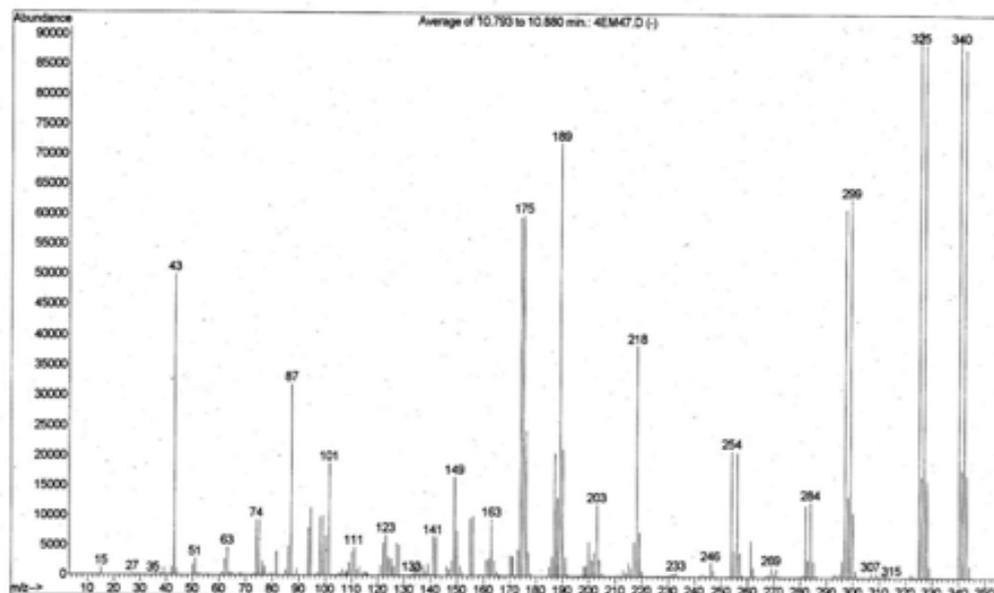
Chemical Formula: $C_{18}H_{13}BrO_2$

Exact Mass: 340,01

Molecular Weight: 341,20

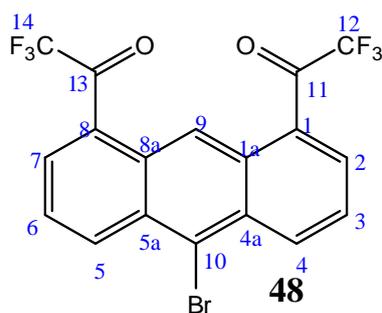


Espectro 15-1: Espectro de IR de 38.



Espectro 15-2: Espectro de Masas por impacto electrónico de **38**.

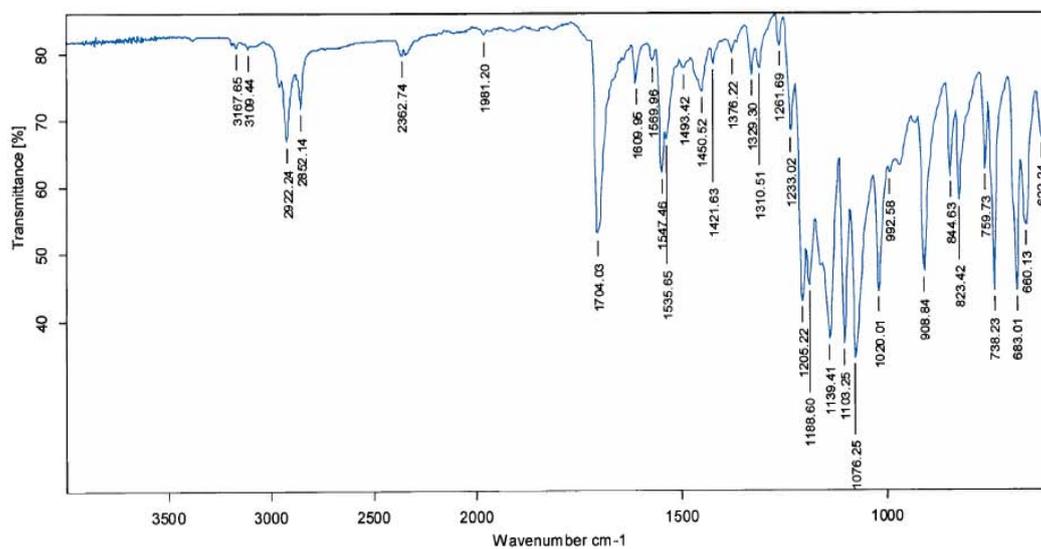
15.1.2. 10-bromo-1,8- bis(trifluoroacetil)-antraceno, **48**.



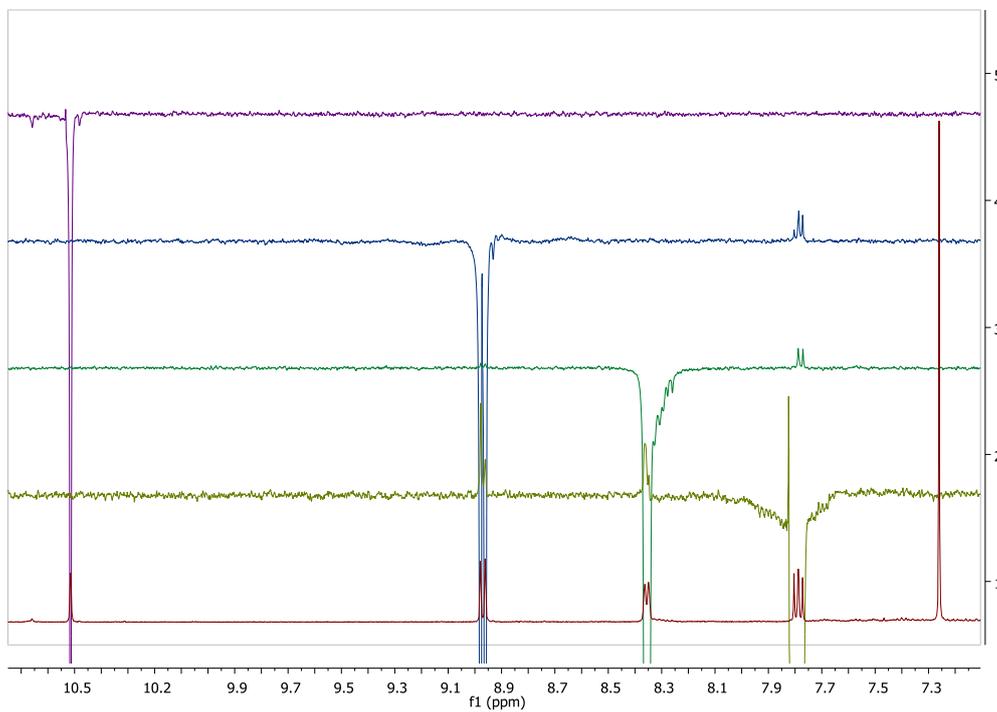
Chemical Formula: $C_{18}H_7BrF_6O_2$

Exact Mass: 447,95

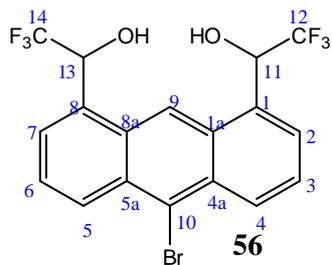
Molecular Weight: 449,14



Espectro 15-3: Espectro de IR de 48.

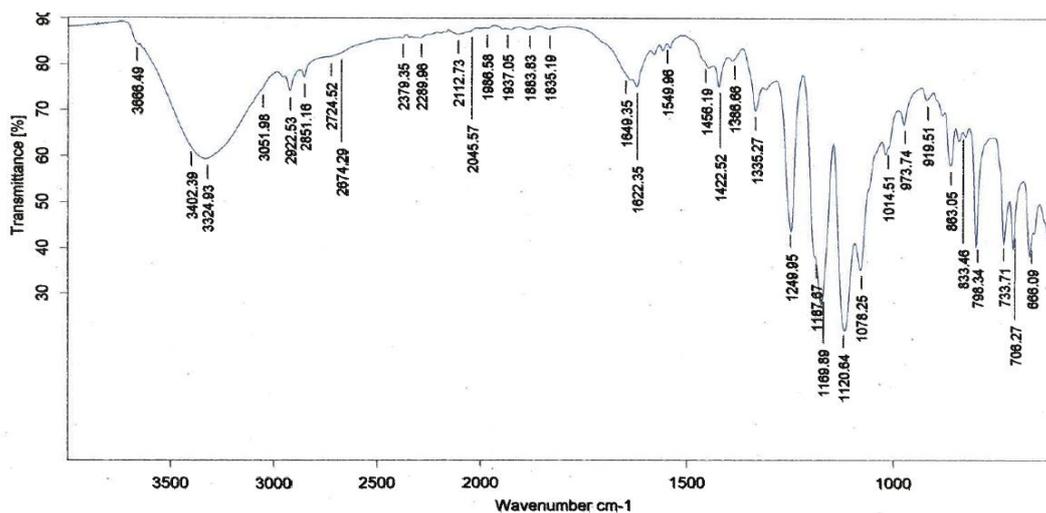
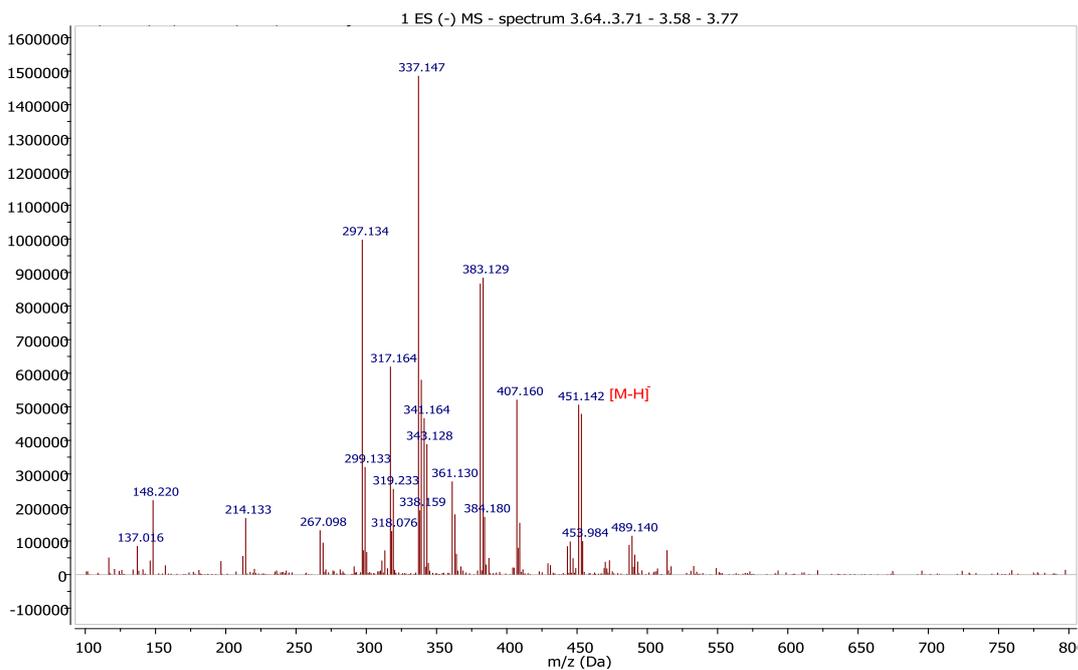


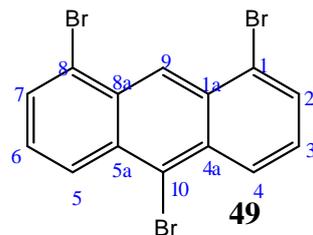
Espectro 15-4: Espectros nOe de 48.

15.1.3. 10-bromo- α,α' -bistrifluorometil-1,8-antracendimetanol, **56**.Chemical Formula: $C_{18}H_{11}BrF_6O_2$

Exact Mass: 451,98

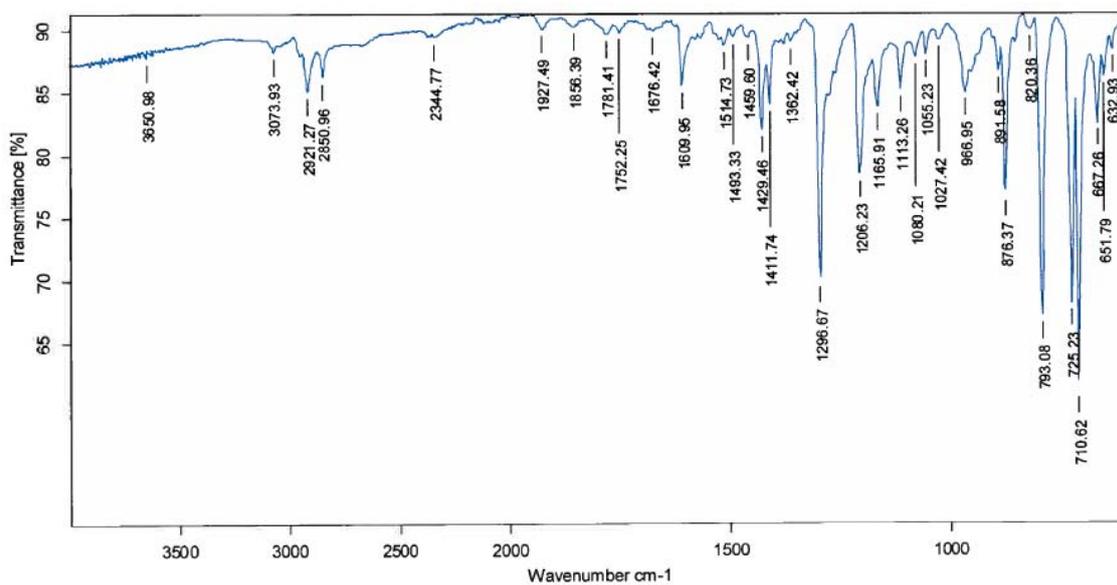
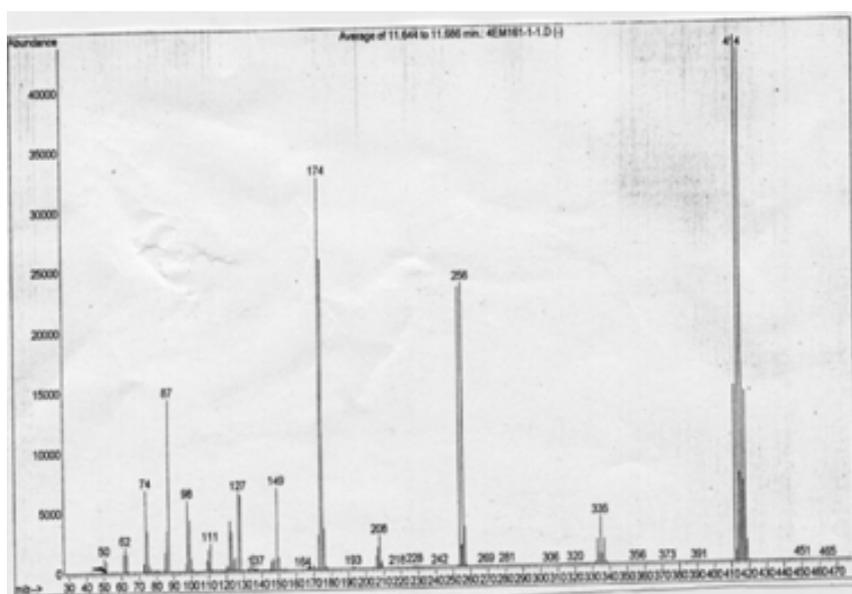
Molecular Weight: 453,17

Espectro 15-5: Espectro de IR de **56**.Espectro 15-6: Espectro de MS en Electrosprai de **56**.

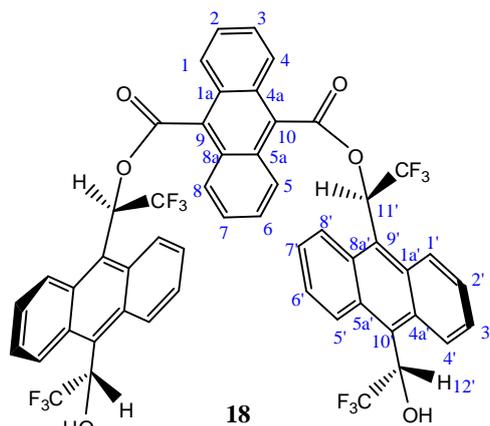
15.1.4. 1,8,10-tribromoantraceno, **49**.Chemical Formula: $C_{14}H_7Br_3$

Exact Mass: 411,81

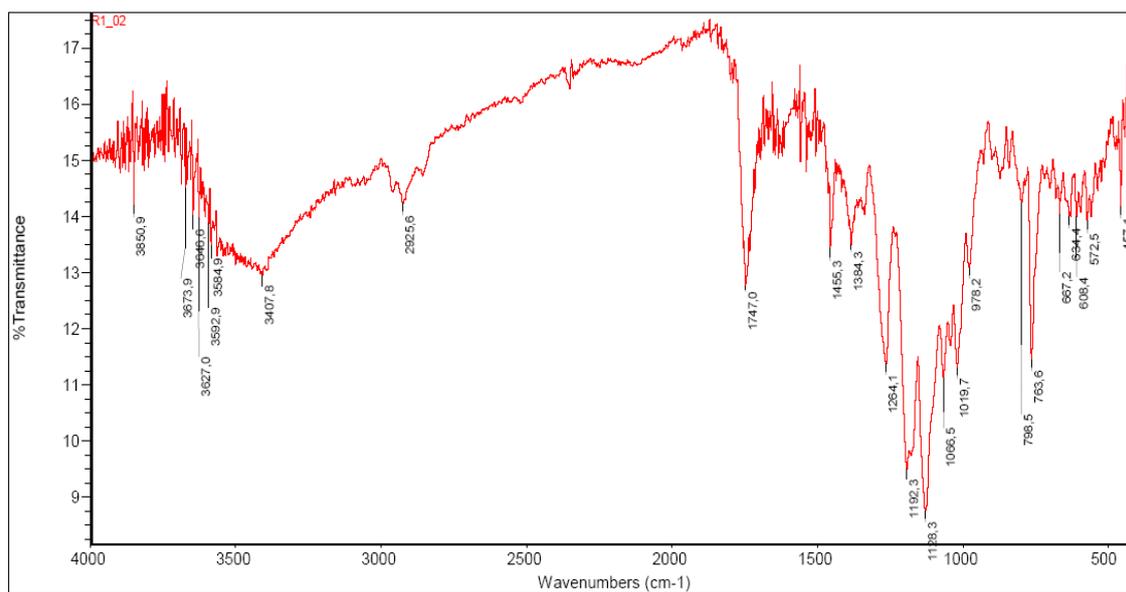
Molecular Weight: 414,92

Espectro 15-7: Espectro de IR de **49**.Espectro 15-8: Espectro de MS por impacto electrónico de **49**.

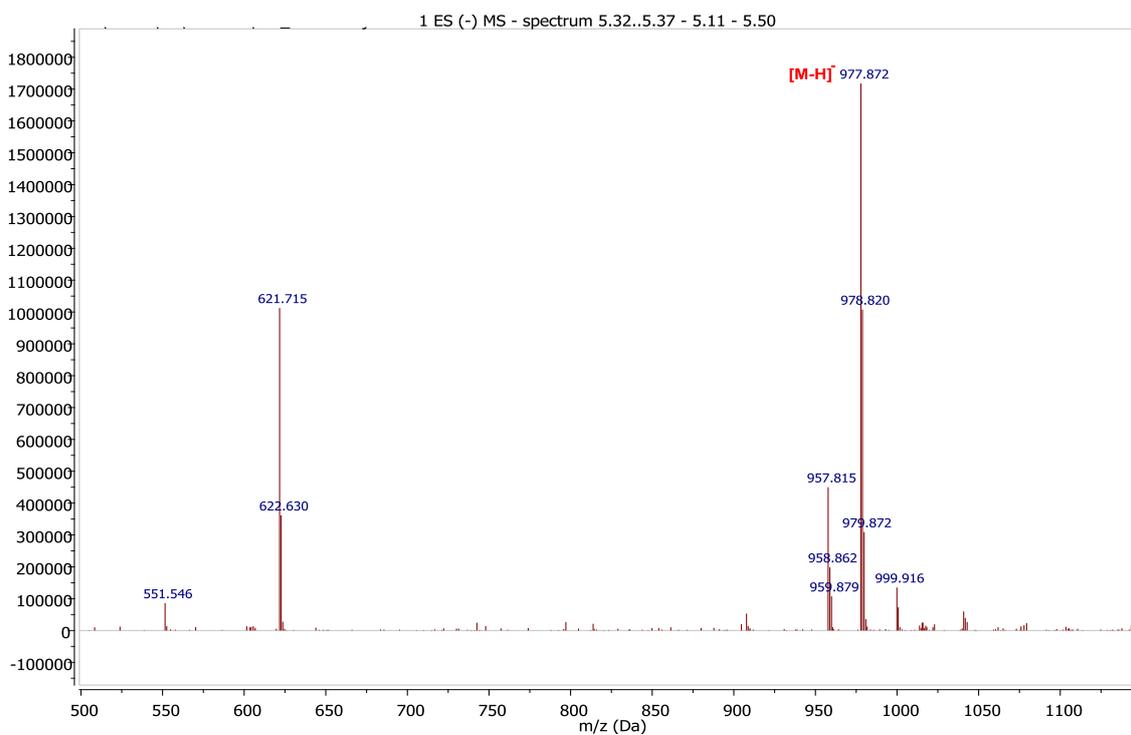
15.1.5. 9,10-antracendicarboxilato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 18.



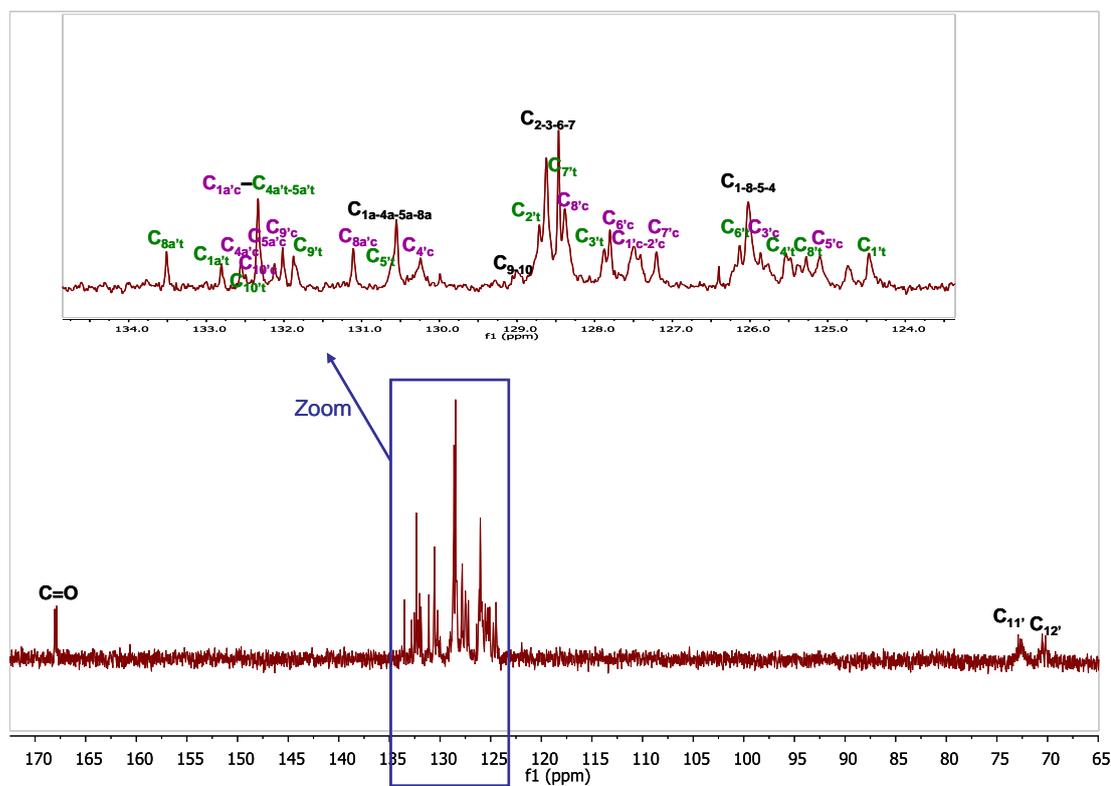
Chemical Formula: $C_{52}H_{30}F_{12}O_6$
 Exact Mass: 978,19
 Molecular Weight: 978,77



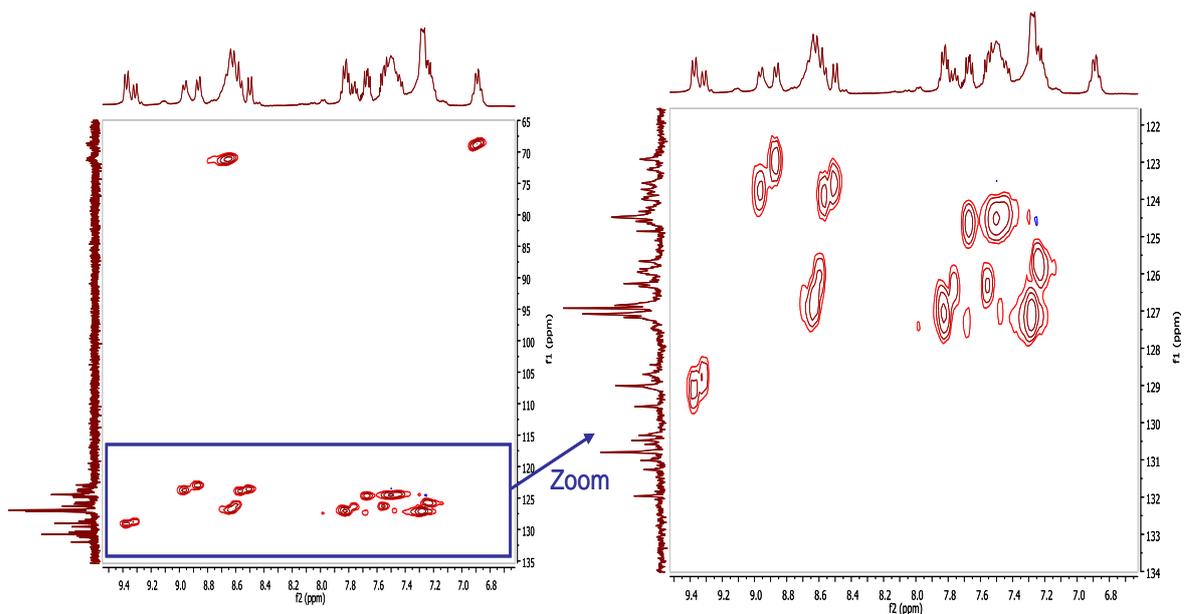
Espectro 15-9: Espectro de IR de 18.



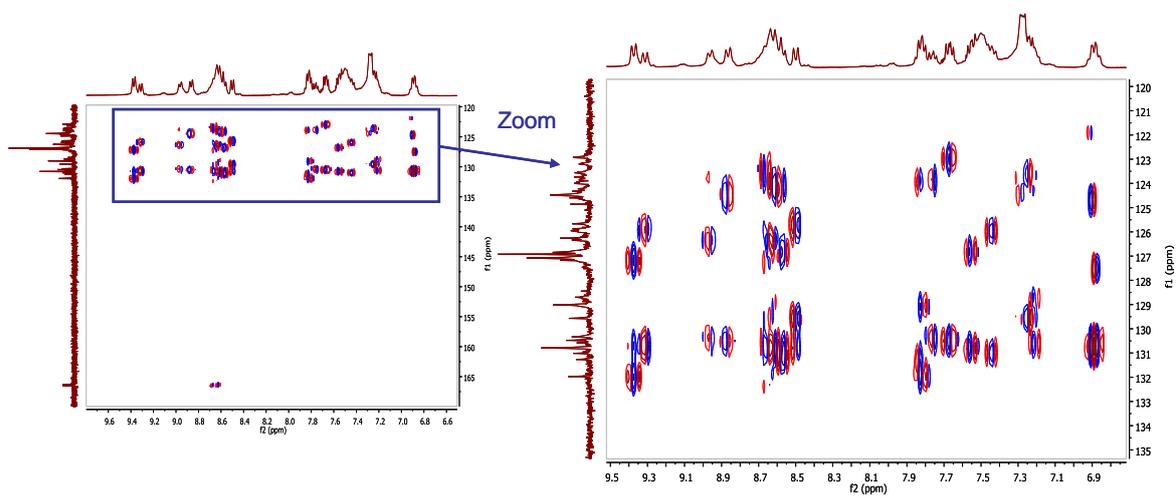
Espectro 15-10: Espectro de MS en Electrosprai de **18**.



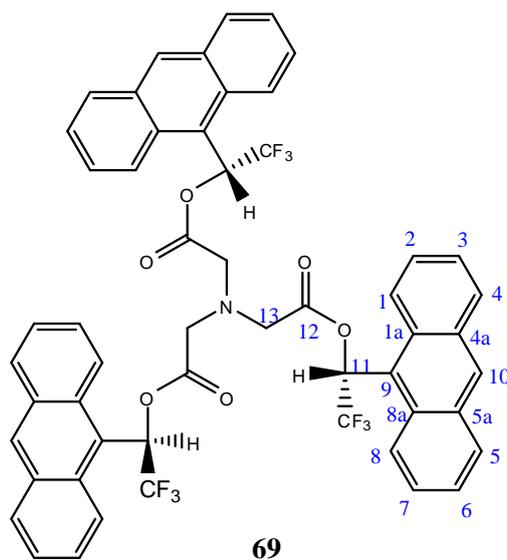
Espectro 15-11: Espectro de ^{13}C -RMN de **18** a 250K.



Espectro 15-12: Espectro de HSQC de **18** a 250K.

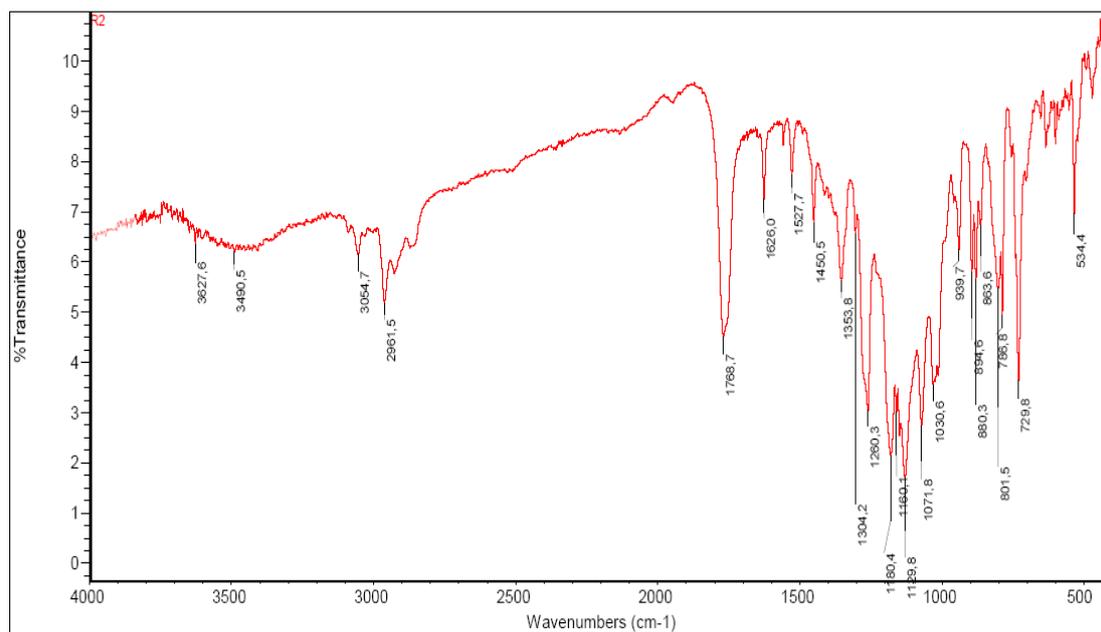


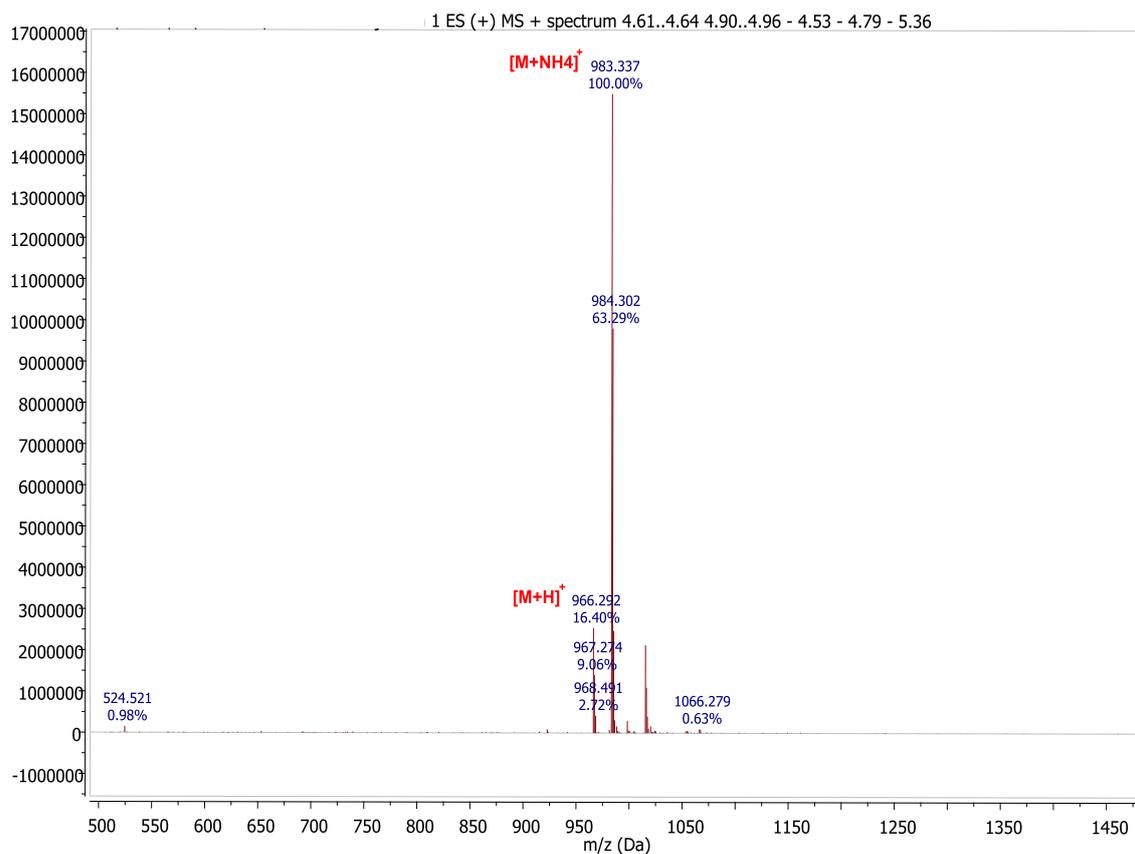
Espectro 15-13: Espectro de HMBC de **18** a 250K.

15.1.6. (*R,R,R*)-nitrilotriacetato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, **69**.Chemical Formula: $C_{54}H_{36}F_9NO_6$

Exact Mass: 965,24

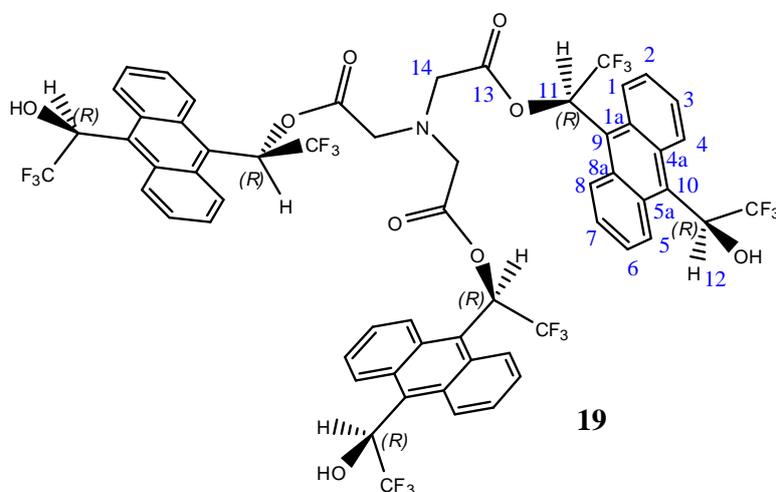
Molecular Weight: 965,85

Espectro 15-14: Espectro de IR de **69**.

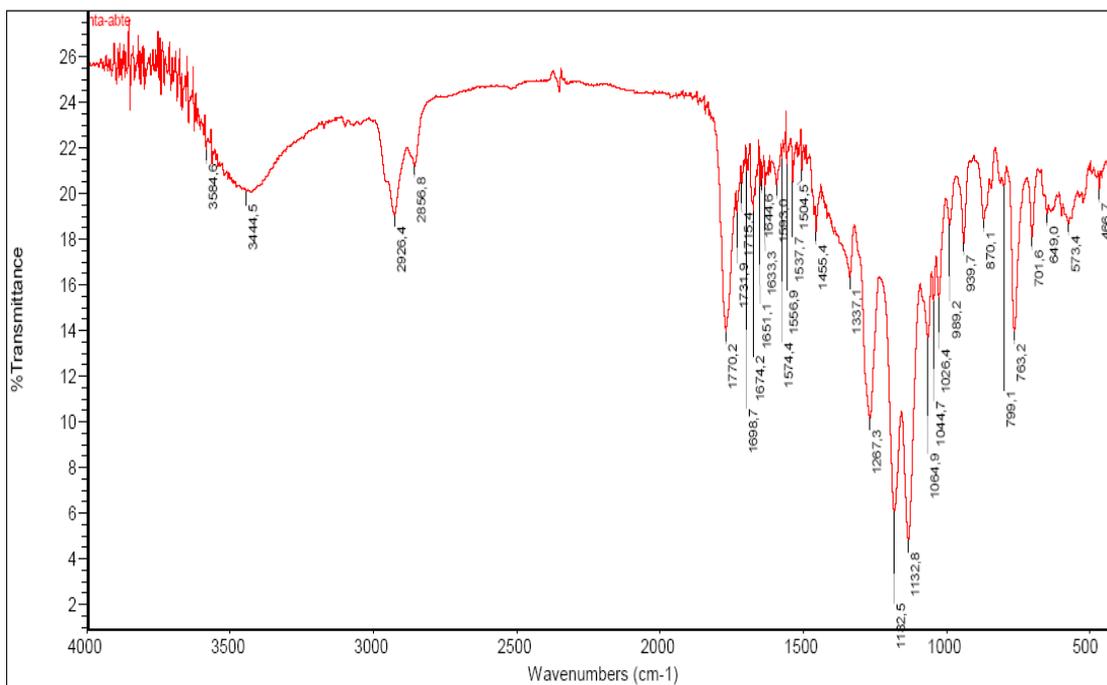


Espectro 15-15: Espectro de MS en Electrosprai de **69**.

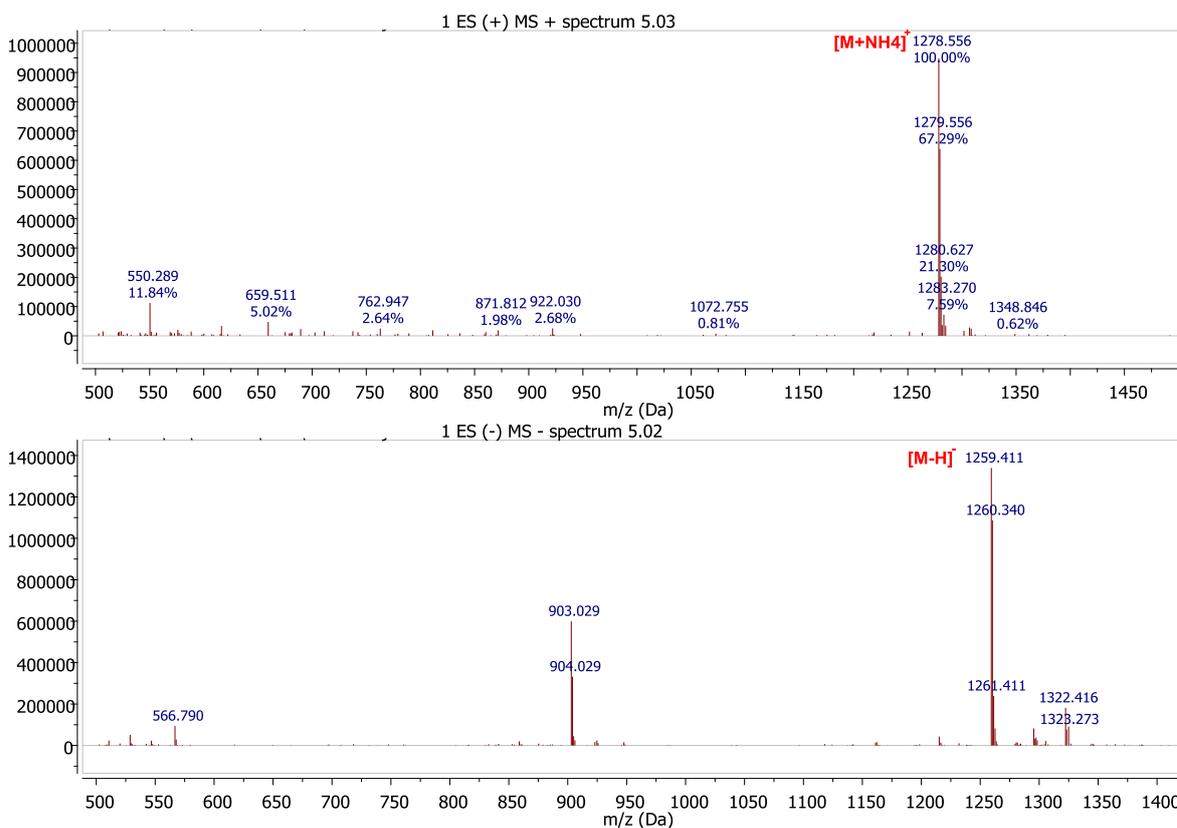
15.1.7. Nitrilotriacetato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, **19**.



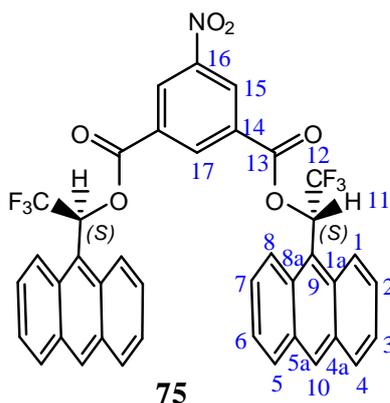
Chemical Formula: $C_{60}H_{39}F_{18}NO_9$
 Exact Mass: 1259,23
 Molecular Weight: 1259,92



Espectro 15-16: Espectro de IR de 19.

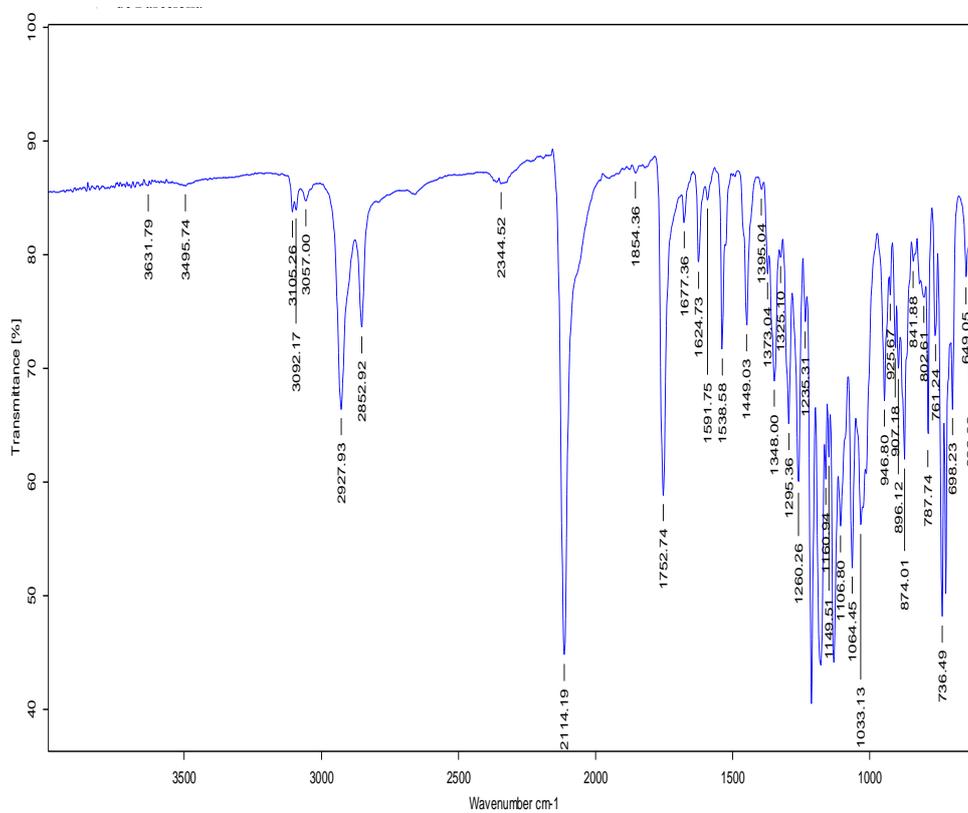


Espectro 15-17: Espectro de MS en Electrosprai de 19.

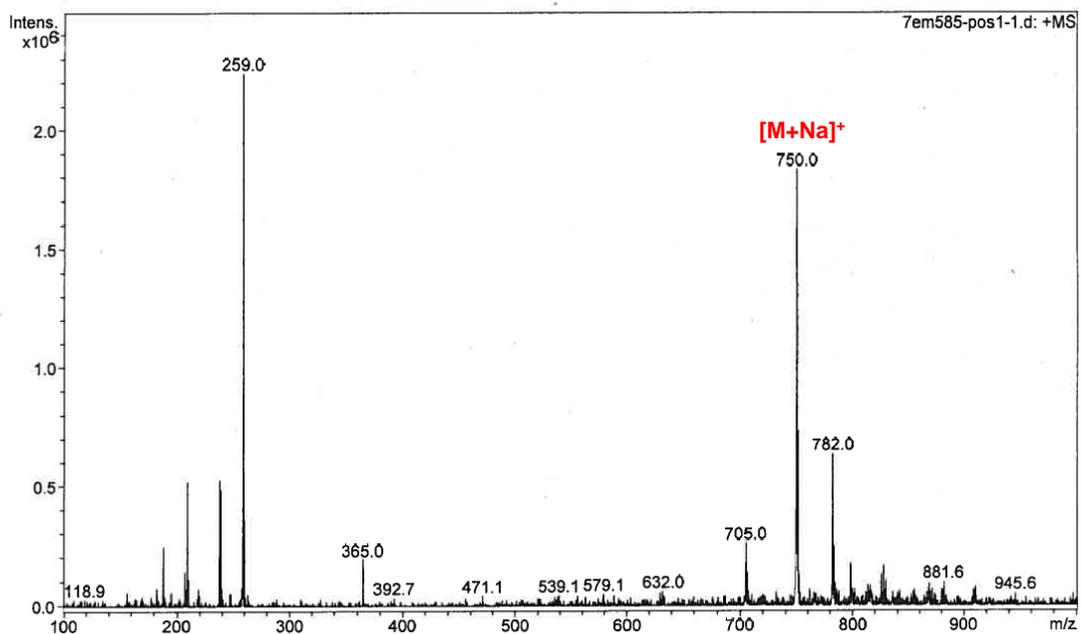
15.1.8. (*R,R*)-5-nitroisofalato de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol, 75.Chemical Formula: $C_{40}H_{23}F_6NO_6$

Exact Mass: 727,14

Molecular Weight: 727,60

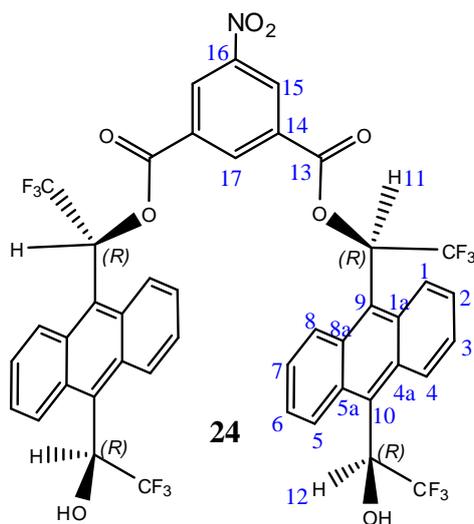


Espectro 15-18: Espectro de IR de 75.

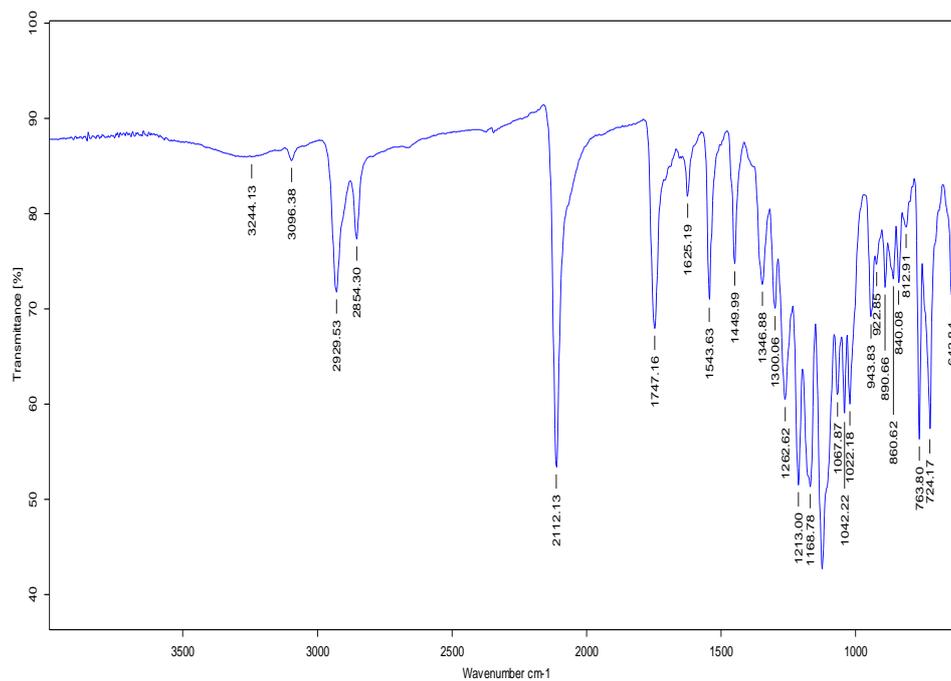


Espectro 15-19: Espectro de MS Maldi-Toff de 75.

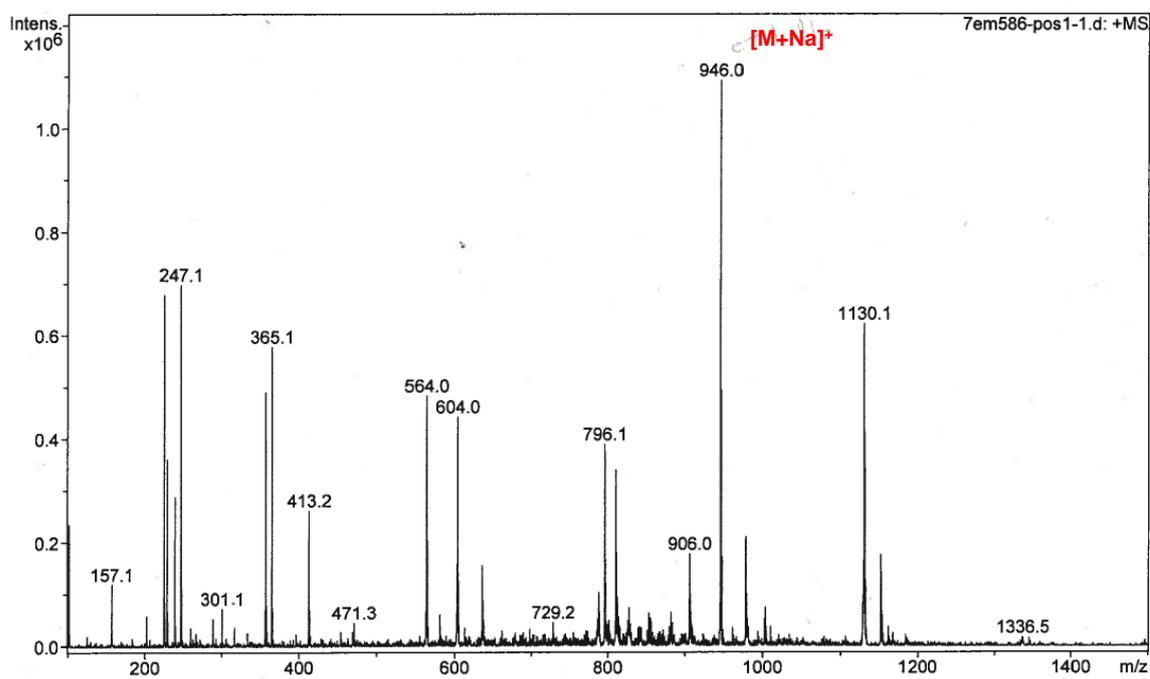
15.1.9. (*R,R,R,R*)-5-nitroisofalato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 24.



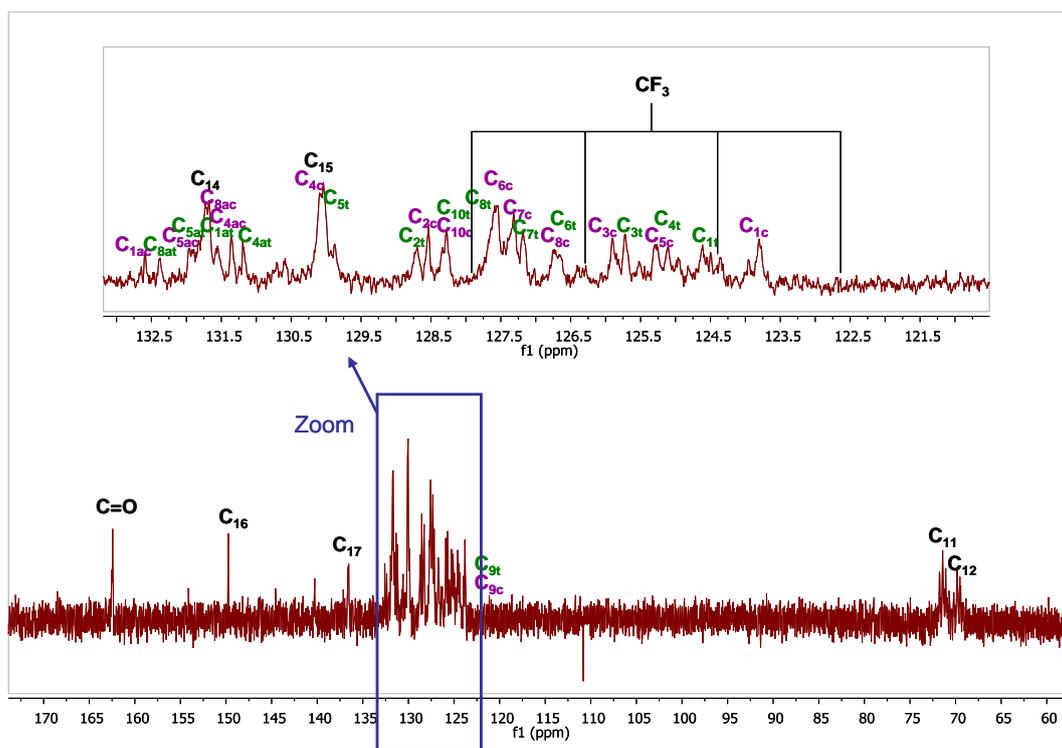
Chemical Formula: $C_{44}H_{25}F_{12}NO_8$
 Exact Mass: 923,14
 Molecular Weight: 923,65



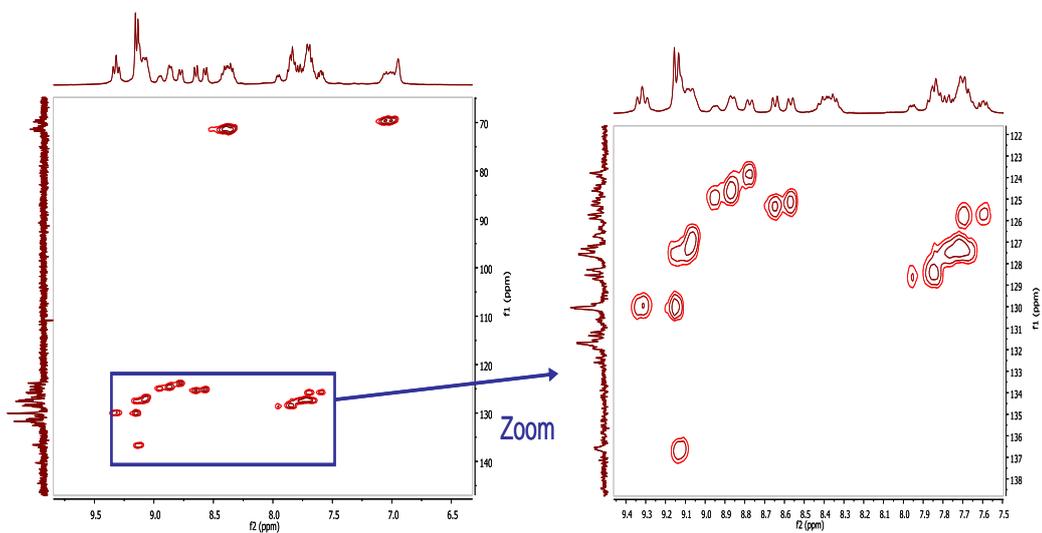
Espectro 15-20: Espectro de IR de 24.



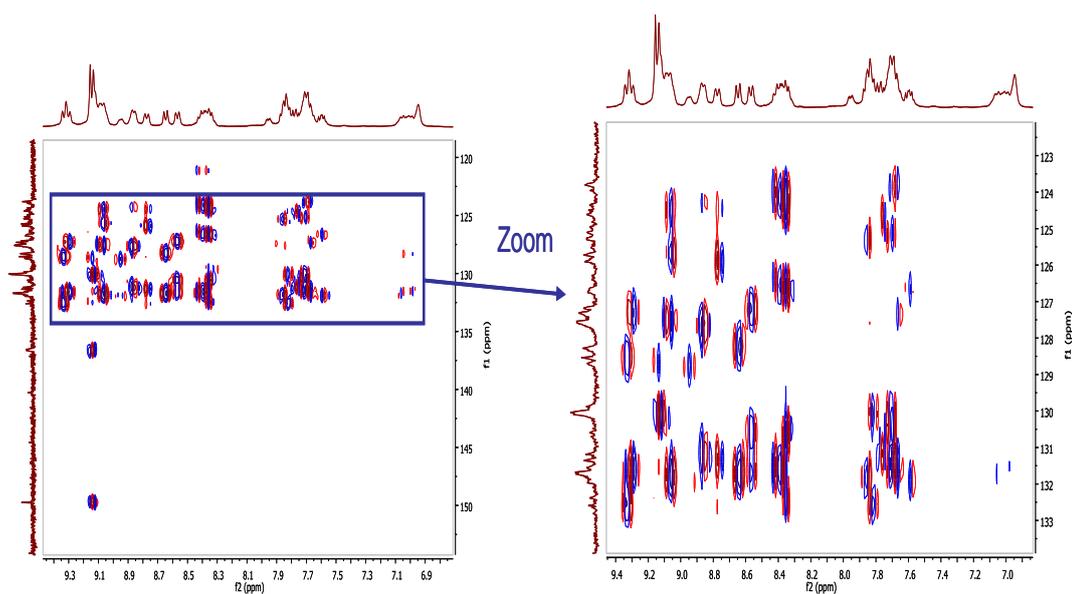
Espectro 15-21: Espectro de MS Maldi-Toff de 24.



Espectro 15-22: Espectro de ^{13}C -RMN a 250K de 24.

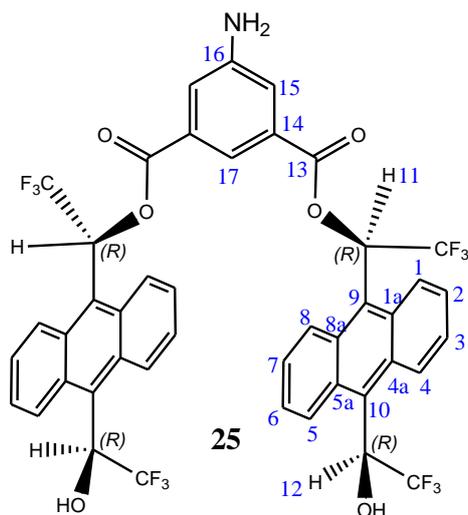


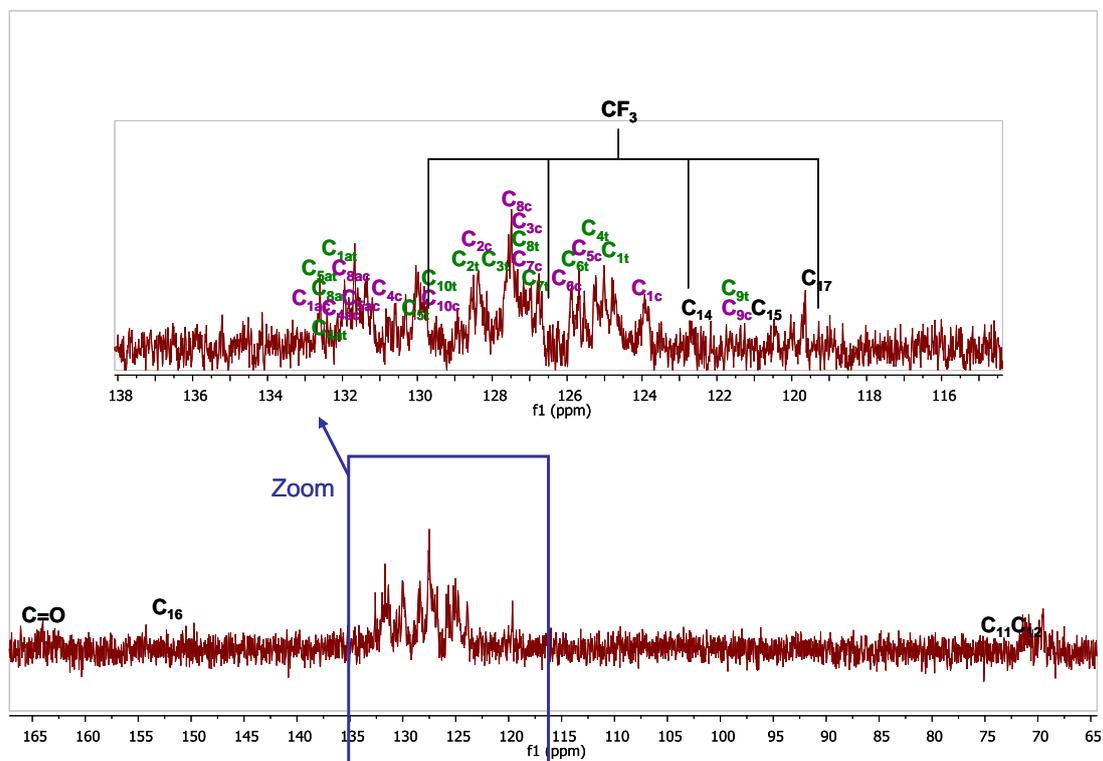
Espectro 15-23: Espectro HSQC a 250K de 24.



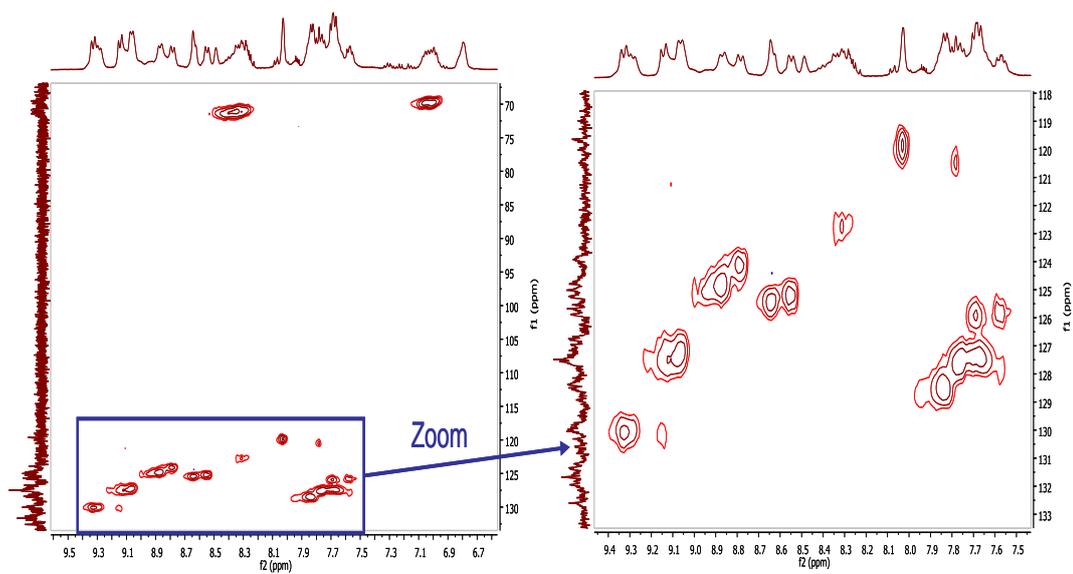
Espectro 15-24: Espectro HMBC a 250K de 24.

15.1.10. *(R,R,R,R)*-5-aminoisofalato de α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol, 25.

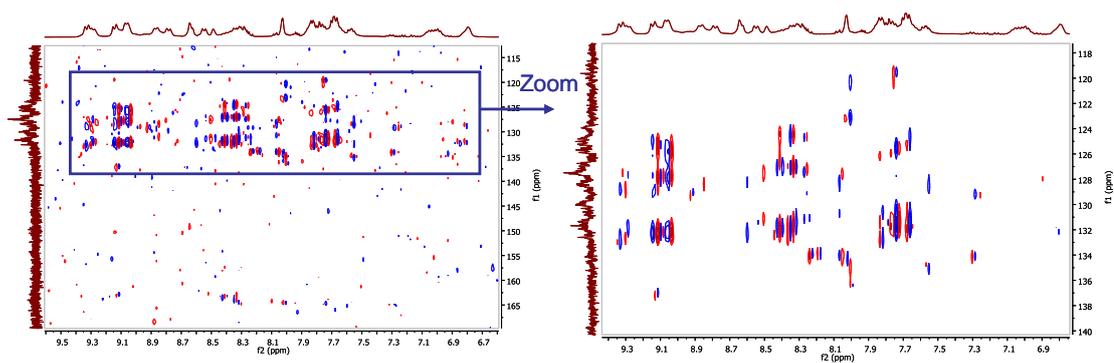




Espectro 15-25: Espectro de ^{13}C -RMN a 250K de 25.

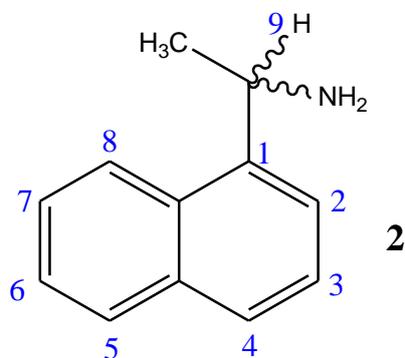


Espectro 15-26: Espectro HSQC a 250K de 25.



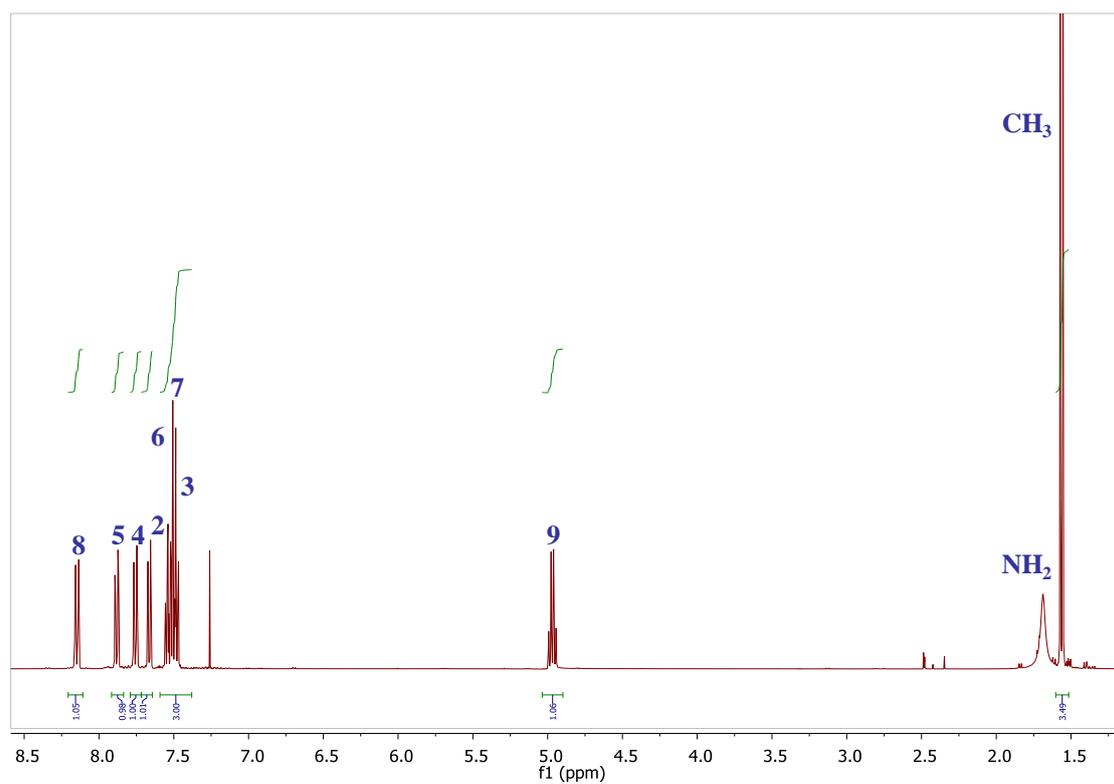
Espectro 15-27: Espectro HMBC a 250K de **25**.

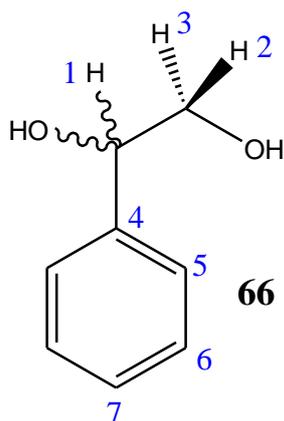
15.2. Espectros de los solutos 2, 66 y 67.

Chemical Formula: $C_{12}H_{13}N$

Exact Mass: 171,1

Molecular Weight: 171,24

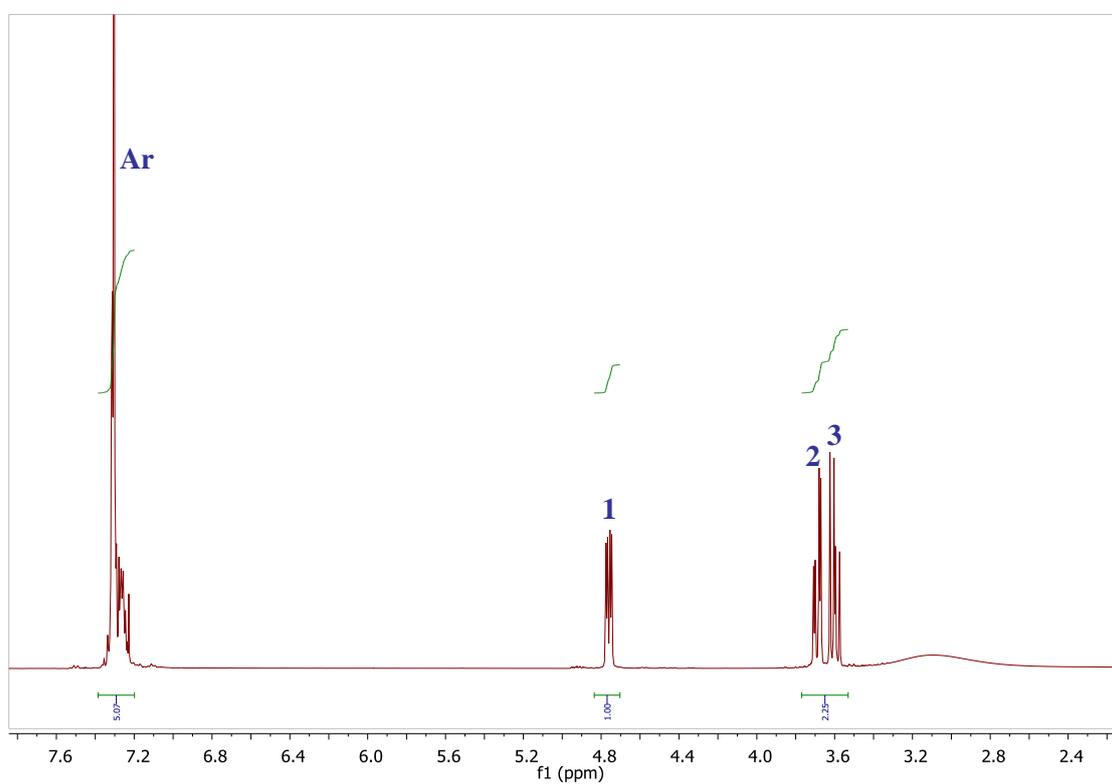
Espectro 15-28: Espectro $^1\text{H-RMN}$ a 298K de 2.



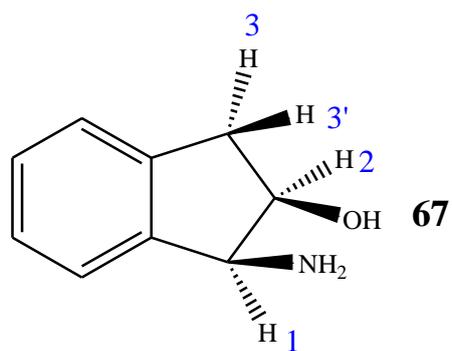
Chemical Formula: $C_8H_{10}O_2$

Exact Mass: 138,07

Molecular Weight: 138,16



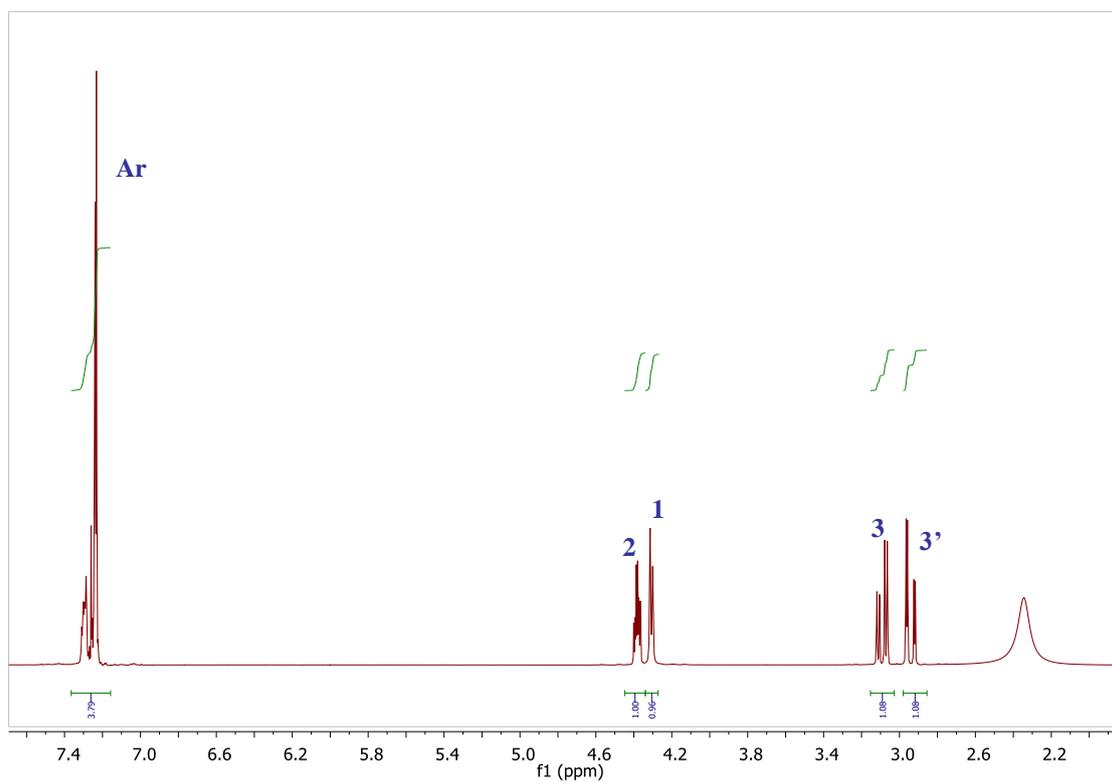
Espectro 15-29: Espectro 1H -RMN a 298K de **66**.



Chemical Formula: C₉H₁₁NO

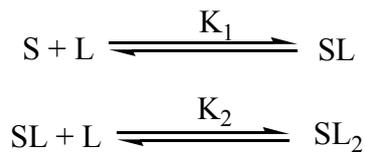
Exact Mass: 149,08

Molecular Weight: 149,19



Espectro 15-30: Espectro ¹H-RMN a 298K de **67**.

15.3. Deducción de la ecuación simplificada del método equimolar.



L_0 : Concentración inicial de CSA.

S_0 : Concentración inicial de soluto

La constante de equilibrio se define como:

$$K_1 = \frac{[SL]}{[S][L]} = \frac{[SL]}{(S_0 - [SL] - [SL_2])(S_0 - [SL] - [SL_2])} \quad \text{Ecuación 1}$$

Si $[SL_2] \ll 0$ entonces $[SL_2] \approx 0$ y la ecuación 1 se simplifica:

$$K_1 = \frac{[SL]}{[S][L]} = \frac{[SL]}{(S_0 - [SL])(S_0 - [SL])} \quad \text{Ecuación 2}$$

La diferencia de desplazamiento químico se define como:

$$\Delta\delta = \delta_{obs} - \delta_f = \frac{[SL]}{(S_0)} \delta_c; \delta_c = \text{desplazamiento del complejo} \quad \text{Ecuación 3}$$

Entonces si consideramos que $L_0 = S_0$ y sustituimos $[SL]$ dentro de la ecuación 2 tenemos que:

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

$$K_1^{1/2} \left(S_0 - S_0 \frac{\Delta\delta}{\delta_c}\right) = S_0^{1/2} \left(\frac{\Delta\delta}{\delta_c}\right)^{1/2}$$

$$1 - \frac{\Delta\delta}{\delta_c} = \frac{\Delta\delta^{1/2}}{(S_0 K_1 \delta_c)^{1/2}}$$

$$\frac{\Delta\delta}{\delta_c} = 1 - \frac{\Delta\delta^{1/2}}{(S_0 K_1 \delta_c)^{1/2}}$$



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