



Universitat Autònoma de Barcelona

**Nous Auxiliars Quirals amb simetria  $C_2$ , un eix i dos centres estereogènics. Síntesi de (a*R,R,R*)- i (a*S,R,R*)-1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)**

**Julen Mendizabal**

**Tesi Doctoral**

**Programa de doctorat en química**

**Dr. Albert Virgili Moya**

**Departament de Química**

**Facultat de Ciències**

**2011**





**Departament de Química**  
**Facultat de Ciències**

Memòria presentada per aspirar al Grau de Doctor per Julen Mendizabal Zalakain

Vist i plau:

**Dr. Albert Virgili Moya**

**Julen Mendizabal Zalakain**

Bellaterra, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2011



## ***Agraïments***

La investigació portada a terme en aquesta Tesi Doctoral i recollida en la present memòria ha estat possible gràcies a la financiació de las sigüents entitats públiques:

- Projecte: “Compostos difuncionals i macrocíclics amb propietats enantiodiferenciadores. Preparació i estudi estructural, teòric i experimental.” BQU2003-01231.
- Projecte: “Compostos y materials polifuncionals i/o macrocíclicos amb cavitats enantiodiferenciadores. Preparació i estudi estructural, teòric i experimental.” Ministeri d'Educación i Ciència (MEC)

Així mateix, voldria mostrar el meu agraïment personal per las ajudes econòmiques rebudes de la següent institució:

- Beca de Personal Investigador en Formació (PIF) del Departament de Química de la UAB.
- Beca de Suport a la Recerca del Departament de Química de la UAB.



## ***Agraïments Personals***

Fa ja un temps que aquesta “aventura” anomenada Tesi va començar, temps superior al que en un primer moment imaginava, temps en el que hi ha hagut de tot, però temps que ara que ja s’acaba sé que trobaré a faltar.

M’agradaria recordar a tothom que m’ha acompanyat durant aquests anys, però em conec... Mirant enrere, la primera persona que em ve al cap és el “jefe”, a ell li dec estar aquí amb la memòria escrita i a ell, li vull agrair la confiança dipositada en mi, així com la seva paciència i el “bon rotllo” que sempre genera i les paelles i excursions en bici, per suposat. A en Carles J., que tot i que hem coincidit menys sempre ha estat disponible quan he tingut qualsevol dubte. A en Pere, que és un “gentleman” i que tant li agraeixo l’ajuda prestada tant a nivell científic com personal i com no a en Fèlix, per haver-me ofert tants bons consells i per tota l’ajuda en general.

Recordant a la resta de gent que he anat trobant pel camí, tinc especial “carinyo” a la “Rínxols”, amb qui tants i tants cafès he pres i tantes i tantes vegades ens hem fet de confidents i en Josep que tot i haver-se endut a la meva dona és un gran amic. A en Kepa, que és d’aquelles persones difícils de trobar, per la seva bondat, pels seus ànims i ajuda desinteressada, per ser un gran amic. No puc oblidar-me tampoc d’en Sergi, de’n Miguel, d’en Javi, de la Raquel i d’en Josep i Marta, amb qui també he compartit tants i tants bons moments.

A la Renfe, a la que li dec haver conegut a grans amics com la Marta i de retruc a tota la gent de Viladecans, com la Vero, amb qui he pogut gaudir del viatge més impressionant de la meva vida. A en César i l’Elisa, amb qui tot i que ja fa temps que no seiem al tren continuem trobant temps per veure’ns i fins i tot anar a alguna classe d’ ”spinning”.

A la resta de la planta, àlies els “Font”, “Ortuño”, “Moreno”, ... i especialment a la Rosa, en Guillaume i la Mireia, i per suposat a en Sergio que sempre trobava temps per arreglar les coses que s’anaven espatllant i per aquelles excursions en bici els divendres en sortir del laboratori.

No puc oblidar a la gent del Servei de RMN, per tota la seva ajuda i amabilitat i a en Teo i en Miquel també per la seva ajuda i comprensió.

A la Elena i l'Isaac, per les bones estones a les classes d' "spinning" i perquè tot i que últimament coincidim menys (això d'escriure la tesi...), sempre hi ha temps per dinar junts i/o prendre una cervesa.

Finalment, no puc oblidar la meva vida fora d'aquí. A en Dennis i la Maria per haver apostat per mi i per ser uns jefes immillorables, als companys de feina, per totes les rialles i bons moments que passem i per fer de la feina un lloc tant agradable. Als meus amics, especialment a en Jacques i en Mauri, als meus companys de pis i a la meva família, que encara que no en siguin conscients, cadascú a la seva manera ha contribuït i molt amb el seu gra de sorra. Hi ha una altra persona, que en aquests moments està gaudint d'un increïble viatge de dos mesos per la India, que amb la seva paciència i injeccions d'ànims m'ha ajudat moltíssim, a tu: disfruta moltíssim de l'experiència.

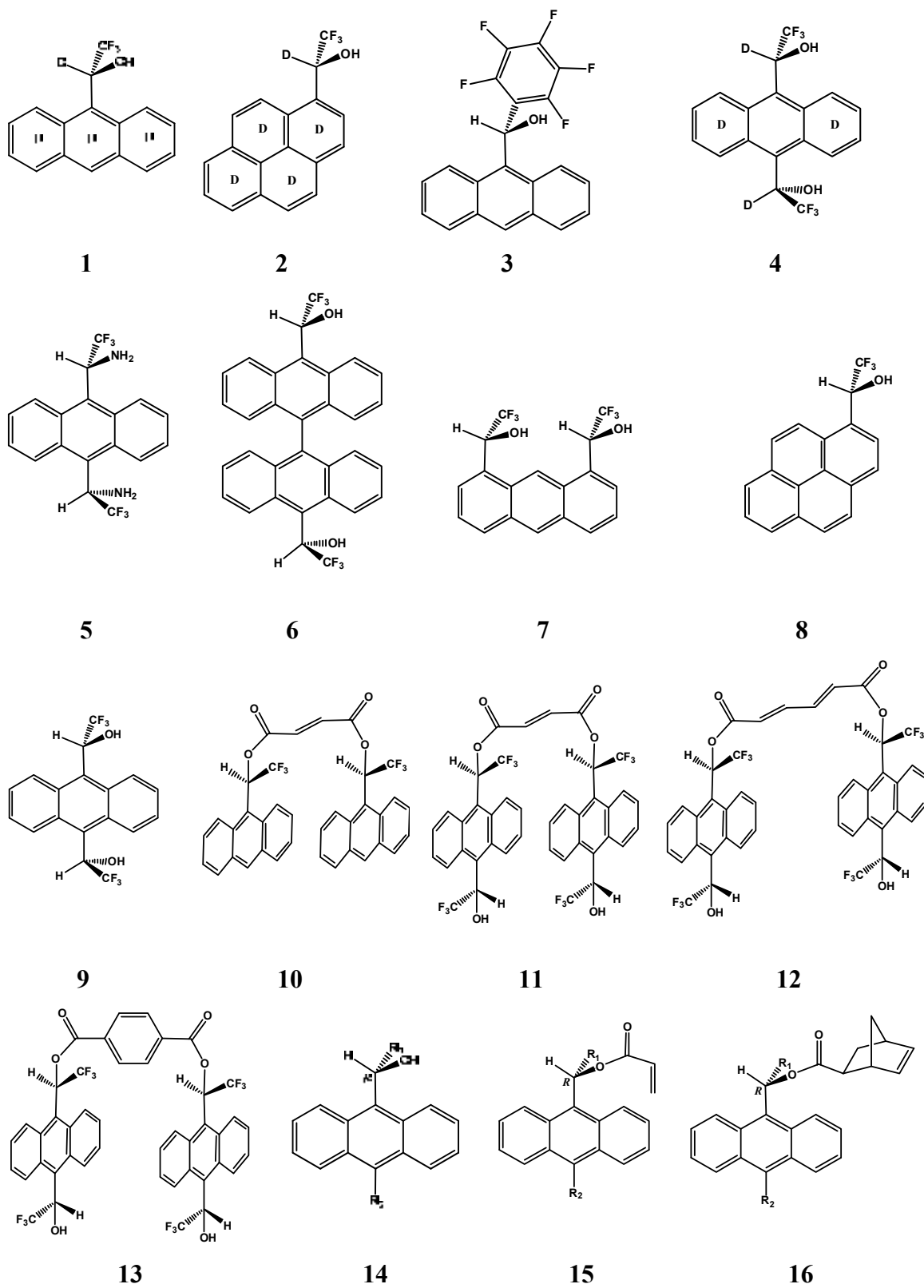


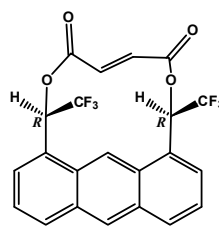
*“I learned this, at least, by my experiment; that if one advances confidently in the direction of his dreams, and endeavors to live the life which he has imagined, he will meet with a success unexpected in common hours.”*

Henry David Thoreau

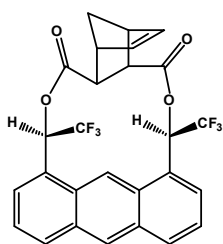


Índex de Molècules

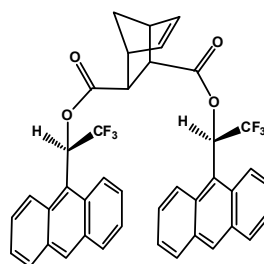




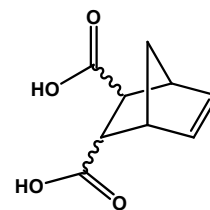
17



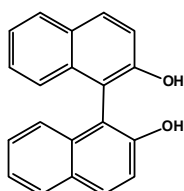
18



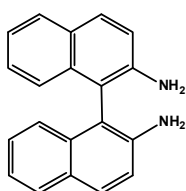
19



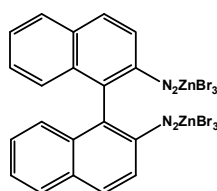
20



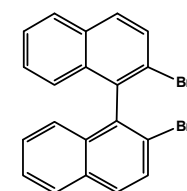
21



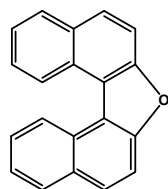
22



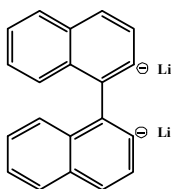
23



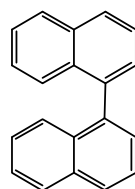
24



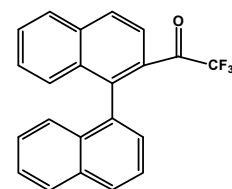
25



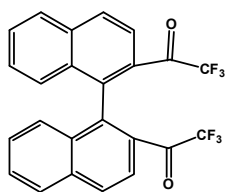
26



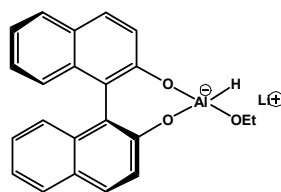
27



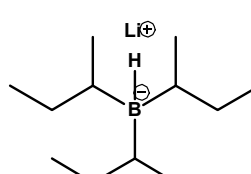
28



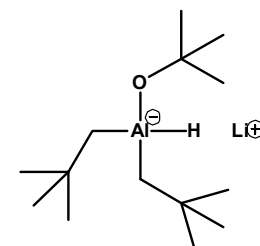
29



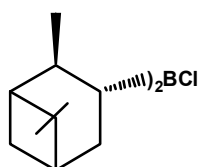
30



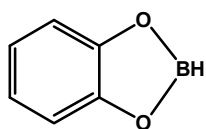
31



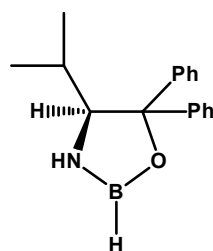
32



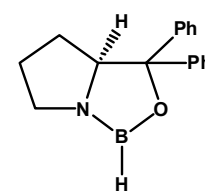
33



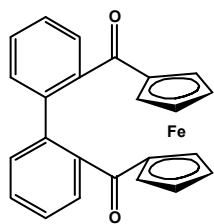
34



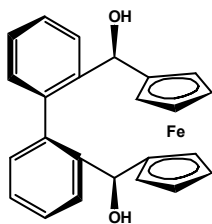
35



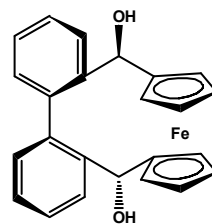
36



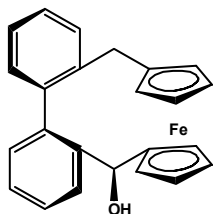
37



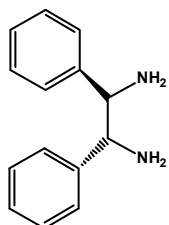
38



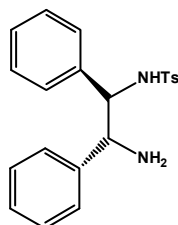
39



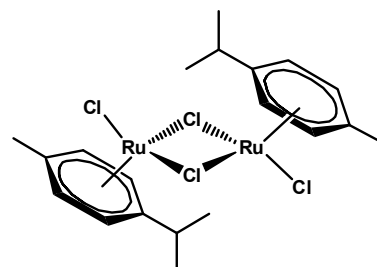
40



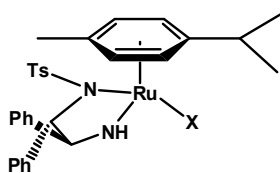
41



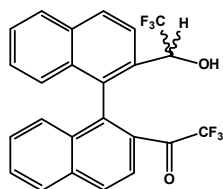
42



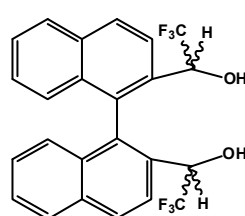
43



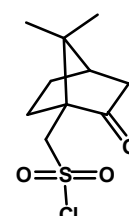
44



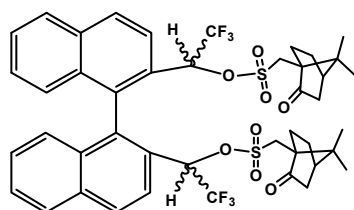
45



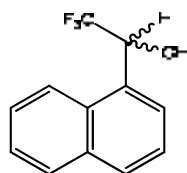
46



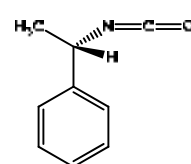
47



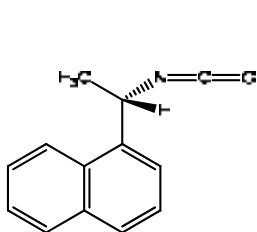
48



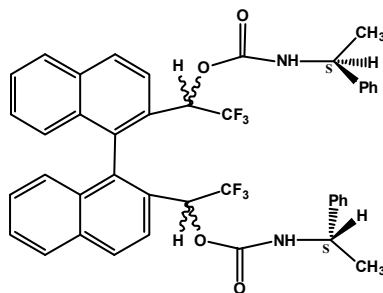
49



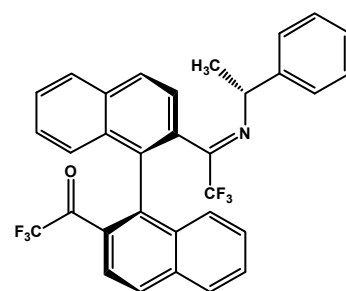
50



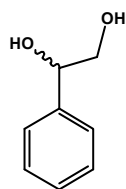
51



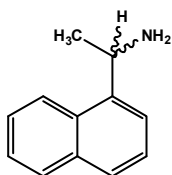
52



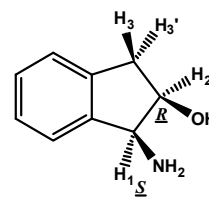
53



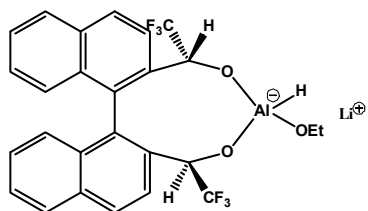
54



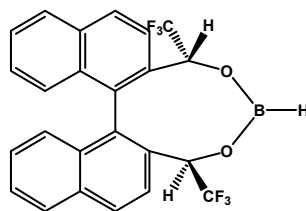
55



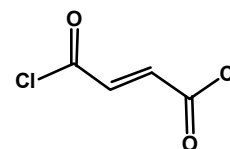
56



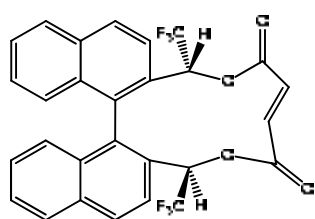
57



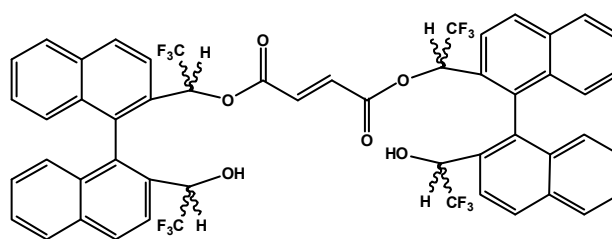
58



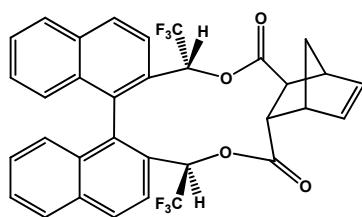
59



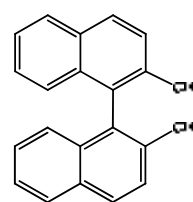
60



61



62



63

## ÍNDEX

AGRAÏMENTS.....	5
AGRAÏMENTS PERSONALS .....	7
<b>1 INTRODUCCIÓ.....</b>	<b>1</b>
1.1 ESTEREOQUÍMICA .....	3
1.1.1 Breu Història.....	3
1.1.2 Estereoquímica més enllà del centre estereogènic.....	6
1.1.2.1 Eix de quiralitat i estereoisòmers.....	7
1.1.2.2 Pla de quiralitat.....	9
1.1.2.3 Quiralitat helicoïdal.....	10
1.2 LA IMPORTÀNCIA DE LA DISPOSICIÓ ESPACIAL .....	12
1.2.1 Relació entre estructura i activitat.....	12
1.2.1.1 Activitat biològica específica d'un enantiòmer.....	13
1.2.1.2 Mateixa activitat qualitativa i quantitativa per a cada enantiòmer .....	13
1.2.1.3 Mateixa activitat qualitativa i diferent activitat quantitativa per a cada enantiòmer. ...	14
1.2.1.4 Diferent activitat qualitativa per a cada enantiòmer.....	15
1.2.1.5 El desastre de la Talidomida.....	16
1.2.1.6 Talidomida: conseqüències socials i econòmiques .....	18
1.3 DETERMINACIÓ DE LA PURESA ENANTIOMÈRICA .....	19
1.3.1 Determinació de la pureza enantiomèrica per RMN. Agents de Solvació Quiral (CSA). .....	19
1.3.1.1 Principis sobre la complexació CSA-solut.....	20
1.3.1.2 Aspectes estructurals dels CSA's .....	22
1.3.2 Fases estacionàries quirals. Resolució d'enantiòmers .....	23
<b>2 OBJECTIUS .....</b>	<b>25</b>
2.1 INTRODUCCIÓ.....	27
2.2 OBJECTIUS .....	29
<b>3 RESULTATS I DISCUSSIÓ: SÍNTESI DE NOUS CSA'S AMB ESQUELET BISNAFTALÈNIC .....</b>	<b>33</b>
3.1 INTRODUCCIÓ .....	35
3.2 INTENTS DE SÍNTESI DE 2,2'-DIBROMO-1,1'-BINAFTALÈ .....	36
3.3 SÍNTESI DE 1,1'-(1,1'-BINAFTALÈ-2,2'-DIIL)BIS(2,2,2-TRIFLUOROETANONA).....	38
3.4 INTENT DE SÍNTESI DE 1,1'-(1,1'-BINAFTALÈ-2,2'-DIIL)BIS(2,2,2-TRIFLUOROETANONA) VIA ACILACIÓ DE FRIEDEL-CRAFTS .....	40
3.5 ESTUDI ESTRUCTURAL DE LA 1,1'-BINAFTALÈ-2,2'-TRIFLUOROETANONA.....	41
3.5.1 Assignació dels espectres de protó dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanova) .....	41

3.6	DIFRACCIÓ DE RAIGS-X DE 1,1'-(1,1'-BINAFTALÈ-2,2'-DIIL)BIS(2,2,2-TRIFLUOROETANONA).....	44
3.7	ESTUDI DE LA REDUCCIÓ ESTEREOSELECTIVA DE 1,1'-(1,1'-BINAFTALÈ-2,2'-DIIL)BIS(2,2,2-TRIFLUOROETANONA) .....	46
3.8	REDUCCIÓ DE 1,1'-(1,1'-BINAFTALÈ-2,2'-DIIL)BIS(2,2,2-TRIFLUOROETANONA) AMB HIDRURS	51
3.8.1	<i>Introducció</i> .....	51
3.8.1.1	Reducció amb hidrurs d'alumini i bor modificats.....	51
3.8.1.2	Reducció catalítica enantioselectiva .....	53
3.8.2	<i>Resultats</i> .....	55
3.8.2.1	Reducció de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanol) amb hidrurs metàl·lics	56
3.8.3	<i>Assignació dels espectres de protó dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanol)</i> .....	59
3.8.3.1	Assignació dels espectres de carboni dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanol).....	62
3.8.3.2	Reducció de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanol) amb hidrurs metàl·lics modificats.....	65
3.8.4	<i>Reducció de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanol) amb hidrurs metàl·lics quirals</i>	67
3.8.5	<i>Assignació de la configuració relativa dels diols 46</i> .....	71
3.8.5.1	Estudi per difracció de raigs-X .....	71
3.8.6	<i>Anàlisi de la puresa òptica dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanol) provinents de la reducció de la dicetona racèmica amb hidrurs</i> .....	73
3.8.6.1	Determinació de la puresa òptica dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanol) provinents de la reducció de la dicetona racèmica amb hidrurs mitjançant RMN	74
3.8.7	<i>Resolució dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanol) provinents de la reducció de la dicetona racèmica amb hidrurs mitjançant CHPLC</i>	76
3.9	SÍNTESI DELS CETOALCOHOLS 45 PER REDUCCIÓ DE (ARS)-29 AMB (S)-MECBS I POSTERIOR REDUCCIÓ AMB (R)-MECBS .....	77
3.10	ESTUDI ESPECTRAL DELS CETOALCOHOLS DIASTEREOSIOMÈRICS 45 .....	79
3.10.1	<i>Assignació dels espectres de protó dels cetoalcohols diastereoisomèrics</i> .....	79
3.10.2	<i>Assignació dels espectres de carboni dels cetoalcohols diastereoisomèrics 45</i> ..	81
3.11	SÍNTESI DELS CETOALCOHOLS AMB $\text{NaBH}_4$ .....	83
3.11.1	<i>Anàlisi de la puresa òptica dels cetoalcohols diastereoisomèrics provinents de la reducció de la dicetona racèmica via <math>\text{NaBH}_4</math> mitjançant HPLC quiral</i> .....	83
3.12	REDUCCIÓ ESTEREOSELECTIVA DE CETONES VIA TRANSFERÈNCIA D'HIDROGEN .....	84
3.12.1	<i>Introducció</i> .....	84
3.12.2	<i>Síntesi estereoselectiva dels diols 46 via transferència d'hidrogen</i> .....	88
3.12.3	<i>Síntesi del complex <math>\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]</math></i> .....	88



3.12.4 Síntesi estereoselectiva dels diastereoisòmers del diol 46 amb RuCl( <i>p</i> -cimè)[(R,R)-TsDPEN] .....	89
3.12.5 Anàlisi de la puresa òptica dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) provinents de la reducció de la dicetona racèmica via RuCl( <i>p</i> -cimè)[(R,R)-TsDPEN] mitjançant CHPLC.....	91
3.12.6 Síntesi estereoselectiva dels cetoalcohols 45 amb RuCl( <i>p</i> -cimè)[(R,R)-TsDPEN]	92
3.12.7 Anàlisi de la puresa òptica dels cetoalcohols diastereoisomèrics provinents de la reducció de la dicetona racèmica amb RuCl( <i>p</i> -cimè)[(R,R)-TsDPEN] mitjançant CHPLC.....	93
3.13 RESOLUCIÓ DE LES PARELLES ENANTIOMÈRIQUES DE 1,1'-(1,1'-BINAFTALÈ-2,2'-DIIL)BIS(2,2,2-TRIFLUOROETANOL) MITJANÇANT LA SEVA DERIVATITZACIÓ .....	95
3.13.1 Intent de resolució indirecta dels diastereoisòmers de l' 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2- trifluoroetanol) via l'obtenció de de l'èster camforsulfònic. ....	96
3.13.2 Resolució dels enantiòmers de 46 via l'obtenció dels carbamats diastereoisomèrics 51. ....	98
3.13.2.1 Introducció.....	98
3.13.2.2 Obtenció de l'alcohol 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) 46 en cada una de les seves formes enantiopures.....	99
3.13.2.3 Estudi espectral dels carbamats diastereoisomèrics de 52 .....	100
3.13.2.3.1 Espectre <sup>1</sup> H-RMN dels carbamats del diol (aRS,RS,SR)-46 (40 e.e.) provinent de la reducció de la 1,1'-binaftalè-2,2'-trifluoroetanova amb RuCl( <i>p</i> -cimè)[(R,R)-TsDPEN] .....	100
3.13.2.3.2 Espectre de protó del carbamat del diol (aRS,RS,RS)-46 provinent de la reducció de la 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanova) amb RuCl( <i>p</i> -cymene)[(R,R)-TsDPEN]	103
3.13.3 Resolució cinètica de la dicetona (aRS)-29 i la seva posterior reducció estereoselectiva. 105	
3.14 ASSIGNACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA DELS DIFERENTS DIASTEREISÒMERS DE 1,1'-(1,1'-BINAFTALÈ-2,2'-DIIL)BIS(2,2,2-TRIFLUOROETANOL) .....	109

## 4 RESULTATS I DISCUSSIÓ: EXPERIMENTS D'ENANTIODIFERENCIÓ I CERCA DE NOVES APLICACIONS..... 113

4.1 EXPERIMENTS D'ENANTIODIFERENCIACIÓ: ESTUDI PER RMN D'INTERACCIONS ASSOCIATIVES DELS ALCOHOLS ENANTIOPURS 46 AMB DIFERENTS MESCLES RACÈMIQUES .....	115
4.2 METODOLOGIA SEGUIDA EN ELS EXPERIMENTS D'ENANTIODIFERENCIACIÓ.....	116
4.3 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DELS DIOLS (AR,R,R)-46 I (AS,R,R)-46 AMB DIFERENTS SOLUTS.....	117
4.3.1 Estudi de solvatació entre el diols (aR,R,R)-46 i (aS,R,R)-46 i l' 1-fenil-1,2-etandiol 54	118
4.3.1.1 Estudi de la solvatació entre el diol (aS,R,R)-46 i l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic 54 ..	119
4.3.1.2 Estudi de la solvatació entre el diol (aR,R,R)-46 i l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic 54..	121
4.3.2 Estudi de solvatació entre el diols (aR,R,R) i (aS,R,R)-46 i la 1-(1-naftil)etilamina	122

4.3.2.1	Estudi de la solvatació entre el diol (a <i>S,R,R</i> )-46 i la 1-(1-naftil)etilamina.....	122
4.3.2.2	Estudi de la solvatació entre el diol (a <i>R,R,R</i> )-46 i la 1-(1-naftil)etilamina .....	124
4.3.3	<i>Estudi de solvatació entre el diols (aR,R,R)-46 i (aS,R,R)-46 i el cis-1-amino-2-indanol 56</i>	128
4.3.3.1	Estudi de la solvatació entre el diol (a <i>S,R,R</i> )-46 i el cis-1-amino-2-indanol 56.....	128
4.3.3.2	Estudi de la solvatació entre el diol (a <i>R,R,R</i> )-46 i el cis-1-amino-2-indanol 56 .....	130
4.3.4	<i>Comparació amb altres CSA's sintetitzats prèviament al grup d'investigació ..</i>	133
4.4	INTENTS PRELIMINARS DE SÍNTESI D'HIDRURS QUIRALS DERIVATS DEL DIOL (AR,R,R)-46.....	134
4.4.1	<i>Intent de síntesi de l'hidrur derivat d'alumini.....</i>	136
4.4.2	<i>Intent de síntesi del hidrur de bor quiral derivat del diol (aR,R,R)-46.....</i>	137
4.5	SÍNTESI ASIMÈTRICA EN LA REACCIÓ DE DIELS ALDER.....	138
4.5.1	<i>Introducció.....</i>	138
4.5.2	<i>Antecedents .....</i>	141
4.5.3	<i>Síntesi del Fumarat de (aR,R,R)-1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(trifluoroetanol)-46</i>	144
4.5.3.1	Anàlisi espectral del dienòfil 60 .....	145
4.5.3.1.1	Assignació de l'espectre de protó del dienòfil 60.....	145
4.5.3.2	Assignació del espectre de carboni del dienòfil 60.....	147
4.5.4	<i>Anàlisi espectral del dienòfil pinça 61 .....</i>	148
4.5.4.1	Assignació de l'espectre de protó del compost 61 .....	148
4.5.4.2	Assignació de l'espectre de carboni del compost 61.....	150
4.5.5	<i>Reacció entre el ciclopentadiè i el dienòfil 60 .....</i>	151
4.5.5.1	Elucidació estructural de l'adducte 62.....	151
<b>5</b>	<b>PREPARACIÓ DELS PRODUCTES.....</b>	<b>155</b>
5.1	OBSERVACIONS GENERALS .....	157
5.2	PREPARACIÓ DELS PRODUCTES.....	158
5.2.1	<i>Síntesi de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè per la via clàssica .....</i>	158
5.2.1.1	Síntesi de 2,2'-Dibromo-1,1'-binaftalè amb microones.....	159
5.2.1.2	Síntesi de 2,2'-dimetil -1,1'-bisnaftalè .....	160
5.2.2	<i>Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol).....</i>	160
5.2.2.1	Síntesi de la 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) a partir de 2,2'-dibromo-1,1'-bisnaftalè.....	160
5.2.2.2	Intent de síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) a partir del 1,1'-bisnaftalè via acilació de Friedel-Craft. ....	161
5.2.2.3	Intent de síntesi de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) a partir de 1-(1,1'-binaftalè-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol via acilació de Friedel-Crafts .....	162
5.2.2.4	Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb (S)-MeCBS. ....	162
5.2.2.5	Síntesi de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb NaBH <sub>4</sub> .....	163
5.2.2.6	Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb LiAlH <sub>4</sub> .....	164
5.2.2.7	Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb L-Selectride. ....	165

5.2.2.8	Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb catecolborà..	165
5.2.2.9	Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb TTBOAH. .	166
5.2.2.10	Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb NaH.....	167
5.2.2.11	Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb “DIP-Chloride”	167
5.2.2.12	Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)(2,2,2-trifluoroetanol) amb RuCl( <i>p</i> -cimè)[(R,R)-TsDPEN].....	168
5.2.3	<i>Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2-il)(2,2,2-trifluoroetanol) per reducció amb (S)-MeCBS</i>	170
5.2.3.1	Síntesi dels cetoalcohols 45 amb NaBH <sub>4</sub> .....	171
5.2.3.2	Síntesi dels cetoalcohols 45 per reducció amb RuCl( <i>p</i> -cimè)[(R,R)-TsDPEN] .....	172
5.2.3.3	Síntesi dels dièster camforsulfònic del diol ( <i>aRS,RS,SR</i> )-46 .....	173
5.2.3.4	Síntesi dels carbamats dels diferents diastereoisòmers del diol-46.....	173
5.2.4	<i>Resolució cinètica de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)</i>	175
5.2.5	<i>Reducció de (aS)-1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb RuCl(<i>p</i>-cimè)[(R,R)-TsDPEN].....</i>	175
5.2.6	<i>Reducció del cetoalcohol (aR,R)-45 amb RuCl(<i>p</i>-cimè)[(R,R)-TsDPEN] .....</i>	176
5.2.7	<i>Intent de síntesi del “BINAL-H” derivat del (aR,R,R)- 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol).....</i>	177
5.2.8	<i>Intent de síntesi del alcoxiborà derivat del (aR,R,R)- 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol).....</i>	177
5.2.9	<i>Síntesi del fumarat del (aR,R,R)-1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)</i>	178
5.2.9.1	Síntesi de l'adducte de Diels-Alder de (aR,R,R)-1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol).....	179
<b>6</b>	<b>RESUM I CONCLUSIONS .....</b>	<b>181</b>
6.1	RESUM I CONCLUSIONS.....	183
<b>7</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>185</b>



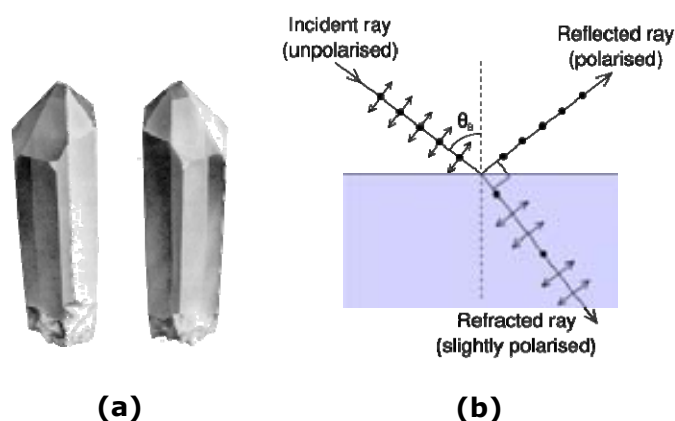
# **1 INTRODUCCIÓ**



## 1.1 ESTEREOQUÍMICA

### 1.1.1 Breu Història

Els orígens de l'estereoquímica<sup>1</sup> daten de 1801, quan el mineròleg francès René Just Haüy va donar a conèixer l'existència de cristalls de quarç hemièdrics<sup>2</sup>, és a dir, aquells amb facetes singulars orientades de tal manera que poden descriure's com imatges especulars no superponibles. Aquests cristalls van ser anomenats *enantiomorfs*, del grec *enantio*, que significa oposat, i *morfo*, que significa forma [Fig. 1.1].



**Figura 1.1:** (a) Cristalls de quarç dextro i levorotatoris. (b) Polarització per reflexió

Anys més tard, en 1809, el físic francès Etienne-Louis Malus descobrí el fenomen de la polarització de la llum per reflexió i tres anys més tard un altre científic francès, Jean-Baptiste Biot, observà que els cristalls de quarç amb dues cares paral·leles tallades ortogonalment a un eix del cristall fan girar el pla de la llum polaritzada un angle determinat, el valor del qual és proporcional al gruix del cristall. Aquesta propietat es va denominar poder rotatori. Es deu també a Biot el descobriment de que algunes substàncies líquides i les dissolucions d'alguns sòlids com l'alcamfor, l'àcid tartàric o la glucosa, també són capaces de girar el pla de la llum polaritzada. Es va fer evident, per tant, que la rotació òptica no era una propietat exclusiva de l'arquitectura del cristall o

<sup>1</sup> Quiroga Feijóo, M.L.; *Estereoquímica. Conceptos y Aplicaciones en Química Orgánica*. Editorial Síntesis. 2007. pàg 12-13. ISBN 978-84-975660-6-6.

<sup>2</sup> Haüy, R.J. *Traité de Minéralogie* (5 vols). 1801. Bibliothèque Nationale de France, Gallica.

de l'estat d'agregació de les molècules, sinó que hauria de tenir el seu origen en l'estructura molecular.

Finalment, unes dècades després, Louis Pasteur realitzà un important descobriment quan, l'any 1848, aconseguí separar els cristalls enantiomorfs del tartrat sòdic amònic obtinguts per cristal·lització lenta d'una mescla de rotació òptica nula extreta de la pell del raïm [Fig. 1.2]. A partir d'un i l'altre preparà les respectives dissolucions, les quals presentaven una rotació òptica idèntica però de sentit oposat (dextrògira i levògira). Per tant, semblava evident que la rotació òptica de les mescles enantiomorfes era el resultat de la suma de l'activitat òptica d'aquestes molècules<sup>3</sup>.

Pasteur representà ambdues molècules (dextro i levo) de l'àcid tartàric com dues hèlixs girades en sentits oposats per tal d'expressar la seva naturalesa dissimètrica i utilitzà el terme enantiòmers per tal de denominar aquelles molècules que, com l'àcid tartàric, existeixen en dues formes que guarden entre si una relació d'objecte-imatge especular no superposable.



**Figura 1.2:** Cristalls de tartrat sòdic amònic

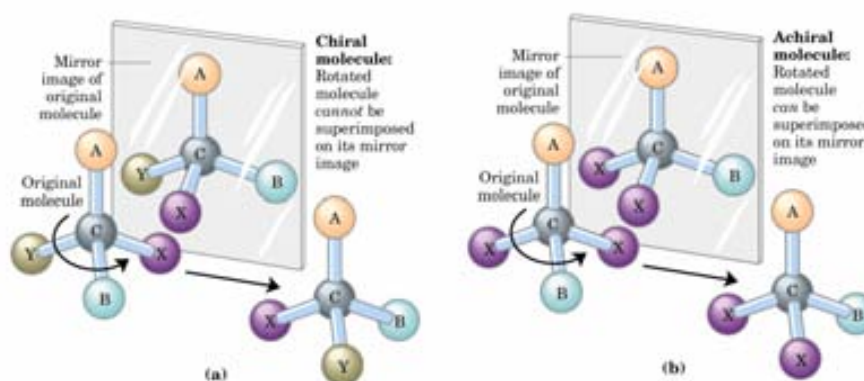
De totes maneres, encara no s'havia arribat a cap conclusió sobre quin paper jugava l'ordenació espacial dels àtoms. La resposta a aquesta qüestió arribà l'any 1874, quan Jacobius Henricus van't Hoff i Joseph Achille Le Bel, van proposar, de manera independent i quasi a la vegada, la base estructural de l'activitat òptica, *l'àtom de*

---

<sup>3</sup> Pasteur, L. **Doctoral Thesis.** *PasteurCEuvre tome 1- Dissymétri Moléculaire.* 1847. Bibliothèque Nationale de France, Gallica.

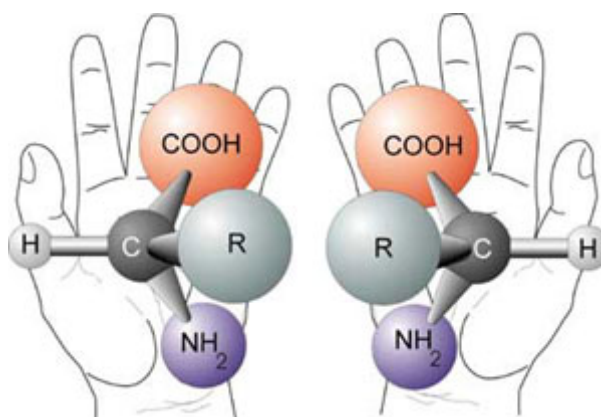


*carboni asimètric*, en el que els quatre substituents de l'àtom de carboni són diferents [Fig. 1.3].



**Figura 1.3:** Estructura dissimètrica del carboni

La següent contribució dins d'aquest camp la realitzà Lord Kelvin l'any 1893, el qual introduí el terme quiral (del grec  $\chi\epsilon\iota\rho$ , que significa mà) per denominar la dissimetria del model de carboni tetraèdric  $C^*abcd$  [Fig.1.4].



**Figura 1.4:** Etimologia, molècules quirals, del grec  $\chi\epsilon\iota\rho$

Fins al moment, s'han vist les relacions entre la rotació òptica i els àtoms de carboni quirals, però a continuació es veuran altres tipus de molècules, com poden ser les fosfines o els sulfòxids, que presenten quiralitat amb absència d'àtoms de carboni tetraèdrics. Per tant, la definició de quiralitat haurà de ser revisada i actualitzada per tal de poder estendre la seva aplicabilitat.

En general, una molècula és *aquiral* si té un eix de rotació impropí, és a dir, una rotació seguida d'una reflexió en el pla perpendicular a la rotació. Els avenços en la definició de quiralitat veniren de la mà de Cahn, Ingold i Prelog, quan l'any 1966

establiren les regles de la seqüència<sup>4</sup> per tal de designar de manera inequívoca la prioritat dels substituents. Posteriorment, l'any 1984, Mislow i Siegel<sup>5</sup> introduïren els conceptes generals d'*estereocentre* i *centre estereogènic* referint-se a qualsevol àtom en una molècula, substituït de tal manera que permutant dos grups es donés lloc a estereoisòmers. Aquesta definició va permetre tenir una visió més àmplia on també es consideraven altres àtoms diferents del carboni com a generadors de quiralitat.

### 1.1.2 Estereoquímica més enllà del centre estereogènic

La presència d'un centre quiral no és una condició necessària per a la dissimetria molecular<sup>6</sup>. De fet, es pot considerar que la quiralitat es pot deure a tres elements diferents: centres quirals, eixos quirals i plans quirals, tot i que a vegades podem considerar un altre element anomenat helicitat<sup>7</sup>. En aquest apartat es farà referència als aspectes configuracionals i a la nomenclatura de molècules que continguin quiralitat axial, planar i helicoïdal. Com a exemples podem citar els bifenils o,o'-disubstituïts i els compostos ansa [Fig. 1.5]. Es tracta d'estructures que presenten rigidesa torsional, és a dir, que la barrera energètica que limita la seva estabilitat configuracional és superior a 25 kcal mol<sup>-1</sup>, per la qual cosa, les parelles d'enantiòmers són estables a temperatura ambient.

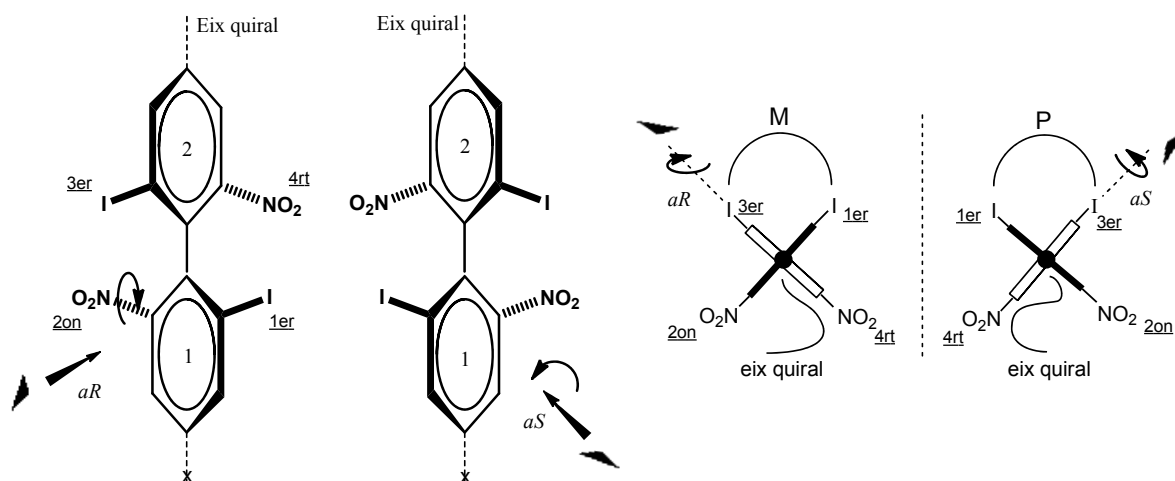
---

<sup>4</sup> (a) Cahn, R.S.; Ingold, C.K.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1966**, 5, 385, (b) Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1982**, 21, 567.

<sup>5</sup> Mislow, K.; Siegel J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3319.

<sup>6</sup> Testa, B.; *Principles of Organic Stereochemistry*. Marcel Dekker, Inc . **1979**. pàg 62-71.

<sup>7</sup> (a) Blackwood J. E., Gladys C. L., Loening K. L., Petrarca A. E., Rush J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 509, (b) IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry, 1974. (c) Mislow K., *Introduction to Stereochemistry*, Benjamin, New York, pàg 38-39.



**Figura 1.5:** Exemple de molècules amb eix quiral. (a) Aplicació de la regla de la seqüència i de la regla de la quiralitat. (b) Projecció ortogonal respecte l'eix quiral.

Altres classes de molècules quirals a considerar en aquest context són: alguns cumulens amb nombre imparell de dobles enllaços, alquilidencicloalcans, espirans, paraciclofans i determinats complexos metàl·lics de la sèrie dels metalocens i aren-complexes. En aquests casos, és convenient introduir nous elements per a referir-se a la quiralitat: un *eix* o un *pla de quiralitat*.

### 1.1.2.1 Eix de quiralitat i estereoisòmers

Quan els quatre substituents a, b, c, d, d'una àtom central X ocupen els vèrtexs d'un tetràedre (I), es diu que existeix un centre quiral [Fig. 1.6]. Si aquest tetràedre és estirat com a l'estructura (II), llavors el centre quiral es converteix en un eix quiral XY. En aquest nou tetraedre estirat, les condicions requerides per què es doni la quiralitat són menys restringides que en el tetraedre regular. De fet, l'estructura (III) mostra que la condició mínima perquè es doni quiralitat és que a sigui diferent de b. En altres paraules, un tetraedre estirat serà quiral si els parells de substituents de l'extrem X i de l'extrem Y tenen cadascun d'ells substituents diferents.

Quan s'aplica la regla de la seqüència a un eix quiral, es necessita d'una regla addicional respecte del centre quiral, que estableix que, situat l'observador en sobre l'eix, els grups més propers prevalen sobre els més llunyans. Segons això, la assignació de la configuració absoluta és independent del punt de vista des de el qual es mira l'eix. Encara que, mirant l'estructura II des de l'extrem X, i assumint que  $a > b$  i  $c > d$ , s'obté la seqüència mostrada en el model IVa, mentre que mirant l'estructura II des de l'extrem Y, s'obté la seqüència del model IVb. Com de costum, al mirar els models IVa i IVb

des del substituent més llunyà (4), s'obté un camí horari amb seqüència 1-2-3. Per tant, els models IVa i IVb són idèntics, assignant a l'estructura II la configuració (*R*). Una altra manera de representar l'estructura II, és disposant horitzontalment els grups més propers i verticalment els grups més llunyans, unint amb una línia horitzontal i una vertical cada parell. D'aquesta manera s'obté el diagrama IVc, en el qual, la ruta donada per la seqüència 1-2-3 gira en sentit horari, obtenint, per tant, una configuració (*R*).

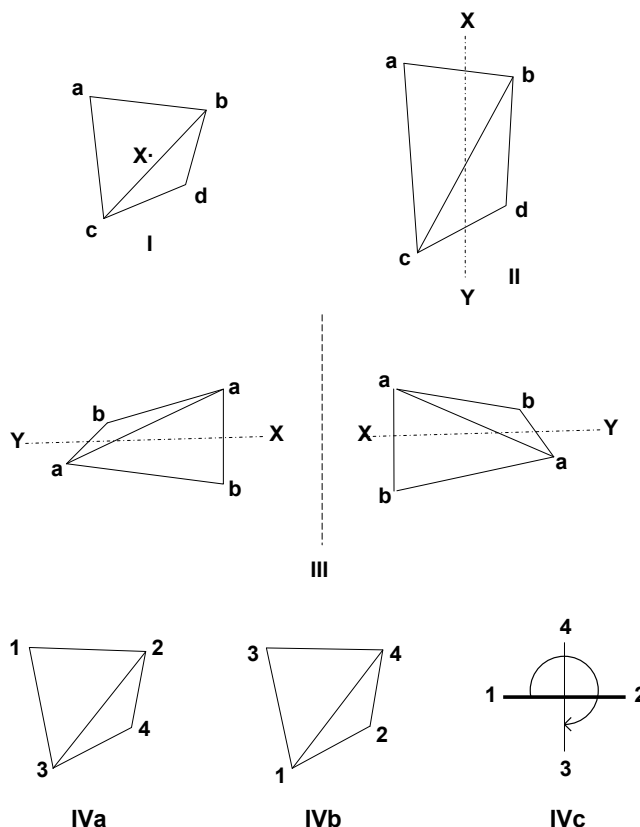


Figura 1.6: Models d'eix quiral

Podem trobar diferents exemples de molècules amb possibilitat de contenir un eix quiral en funció dels substituents a, b, c, d, que inclouen [Fig. 1.7]:

Al·lens (V)

Alquilidencicloalcans (VI)

Espirans (VII)

Adamantans (VIII)

Bifenils (IX) i anàlegs biarílics

Bifenils amb un pont (X) i bifenils amb dos ponts

Anilines substituïdes (XI) i estirens (XII)

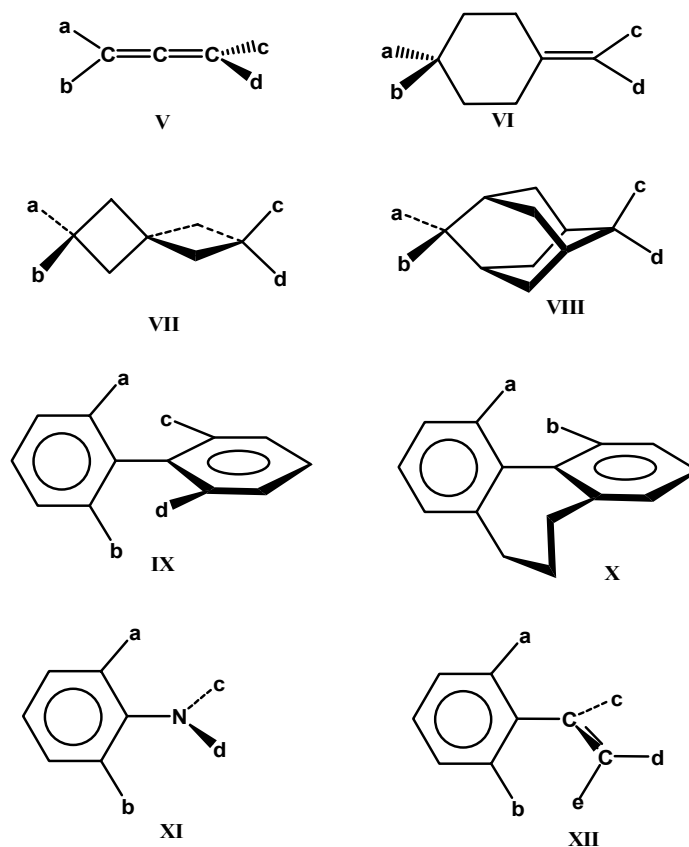


Figura 1.7: Exemples d'eix quiral

### 1.1.2.2 Pla de quiralitat

En un compost com XIII, el pla que conté l'anell de benzè, els dos àtoms d'oxigen i l'àtom de brom, s'anomena pla quiral [Fig 1.8]. La molècula és quiral sense necessitat de contenir cap centre ni eix quiral. L'estructura XIII representa un enantiòmer, l'altra forma enantiomèrica conté el pont a la cara oposada del pla quiral. El pla que conté els mateixos àtoms, però en absència del pont de polimetilè (2-bromohidroquinona) és un pla de simetria. La incorporació del pont desimetritza el pla convertint-lo en un pla quiral.

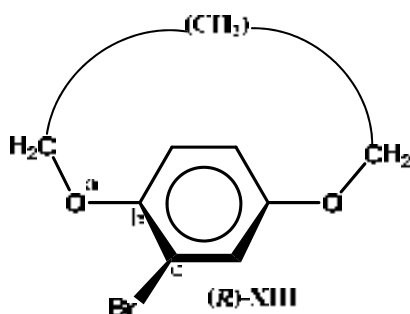


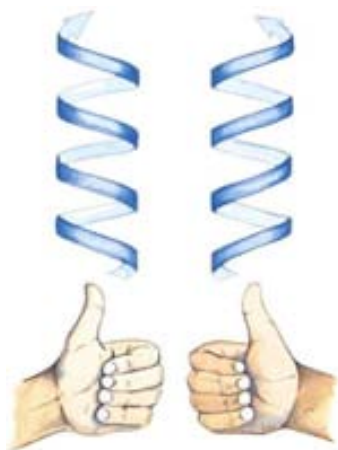
Figura 1.8: Exemple de molècula amb pla quiral

La regla de la seqüència en aquest cas ha hagut de ser estesa per incloure casos d'estereoisomerisme relacionats amb plans quirals. Segons aquesta regla, de l'àtom directament unit al pla se'n diu àtom pilot i és el que marca la posició de l'observador. En la molècula exemple, aquest àtom pilot és el carboni metilènic de l'esquerra. Començant per l'àtom pilot, es classifiquen els àtoms del pla en l'ordre que van apareixent seguint els enllaços. En casos d'ambigüetat, s'aplica la regla de la seqüència<sup>8</sup>.

### 1.1.2.3 Quiralitat helicoïdal

Les hèlixs són objectes quirals. Una hèlix que mostra un sentit de rotació horari mirant-la a través del seu eix des de davant fins darrera s'anomena P (plus), mentre que una hèlix que gira en sentit antihorari s'anomena M (minus).

La quiralitat helicoïdal es troba sovint a la natura, per exemple en les closques de cargols i en els remolins. Els llevataps són un famós exemple de producte fabricat que conté quiralitat helicoïdal. En química també es poden trobar exemples d'aquest tipus de quiralitat. Les molècules helicoïdals tenen dissimetria axial, sent per tant, un cas particular d'estructures amb eixos quirals [Fig 1.9].



**Figura 1.9:** Exemple de quiralitat helicoïdal

L'impediment estèric dels benzofenantrens impedeixen que els extrems de la molècula estiguin en el mateix pla, de manera que es força a aquesta a perdre aquesta planaritat.

---

<sup>8</sup> Krow G., The determination of absolute configuration of planar and axially dissymmetric molecules, in *Topics in Stereochemistry*, vol.5 (edited by Eliel E. L. and Allinger N. L.), Wiley, New York, **1970**, 31.

També podem trobar importants i famosos exemples d'helicitat conformacional en algunes estructures secundàries de polipèptids. Moltes proteïnes tenen zones importants de les seves cadenes estabilitzades en forma d'hèlix- $\alpha$ , les quals poden ser P o M.

Com s'ha mencionat anteriorment, les molècules helicoïdals tenen quiralitat axial, però la seva configuració no es descriu convenientment en termes de la nomenclatura (*aR*) i (*aS*). Per altra banda, pot ser d'utilitat en alguns casos descriure en termes de nomenclatura helicoïdal la configuració o conformació de la quiralitat axial de molècules on la seva helicitat no resulta obvia. Per exemple, l'estereoquímica dels bifenils pot ser descrita en termes d'helicitat. Aquesta aplicació resulta especialment útil en el cas de bifenils irresolubles com els que es veuen en la Figura 1.10, en els que no existeix un eix configuracionalment estable, i per tant, la utilització dels descriptors *R* i *S* resultaria inadequada.

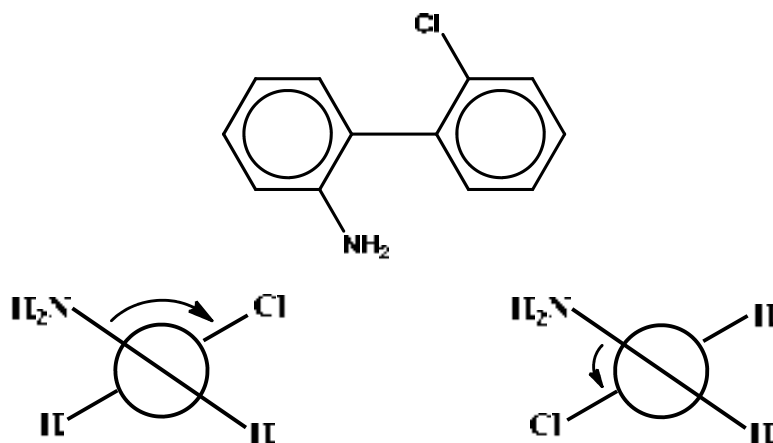


Figura 1.10: Assignació configuració axial a sistemes bifenílics.

Per altra banda, bifenils configuracionalment estables degut a ponts, són de vegades convenientment caracteritzats per la seva helicitat [Fig. 1.11]. S'han descrit interessants aplicacions en alcaloids d'aporfina.

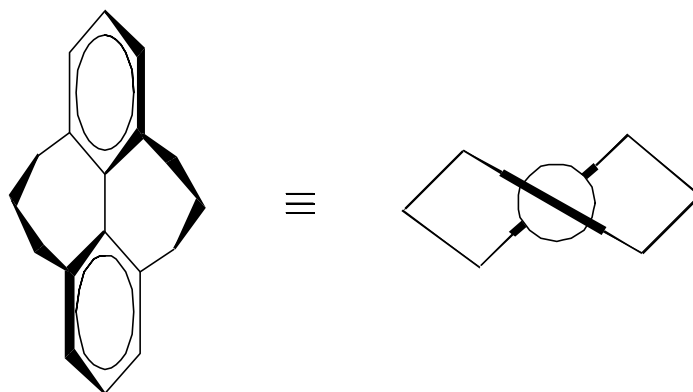


Figura 1.11: bifenils ponteats

## 1.2 LA IMPORTÀNCIA DE LA DISPOSICIÓ ESPACIAL

### 1.2.1 Relació entre estructura i activitat

L'activitat farmacològica *in vivo* es troba molt relacionada amb la disposició espacial dels àtoms i els grups funcionals que componen les molècules degut al reconeixement molecular<sup>9</sup>, donat que, tant enzims com proteïnes tenen cavitats específicament dissenyades per tal d'unir-se amb certes molècules amb un altíssim nivell d'estereoselectivitat [Fig. 1.12]. Hermann Emil Fisher proposà l'any 1894 que les reaccions de substàncies quirals estaven governades pel principi de "clau-pany", donant el producte provinent del millor acoblament estereoquímic i, per tant, seleccionat naturalment. Aquest comportament es coneix com *biodiscriminació quiral*.

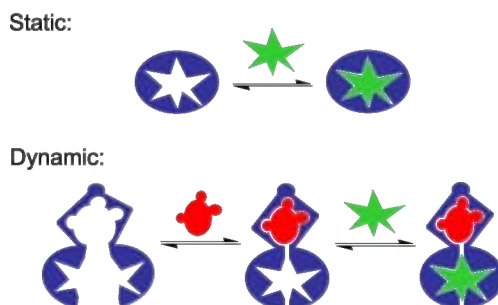


Figura 1.12: Exemple de reconeixement quiral: estàtic i dinàmic

<sup>9</sup> Gellman, S. H. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1231.



Per tant, l'activitat de cada enantiòmer no ha de ser necessàriament la mateixa, de fet, moltes vegades les diferències són notables<sup>10</sup>. Quan això succeeix, del més actiu dels dos se'n diu *eutòmer*, mentre que el menys actiu és el *distòmer*. Tenint en compte això, trobem quatre possibilitats en funció de la diferent relació d'activitat dels enantiòmers<sup>11</sup>.

### 1.2.1.1 Activitat biològica específica d'un enantiòmer

Com a exemple trobem la levodopa<sup>12</sup>, únic enantiòmer actiu utilitzat per augmentar els nivells de dopamina en el tractament de la malaltia del Parkinson, degut a la seva capacitat de traspasar la barrera encefàlica, cosa que no pot fer la dopamina per ella mateixa. Una vegada la levodopa entra en el sistema nerviós central (SNC), es metabolitza a dopamina [Fig 1.13].

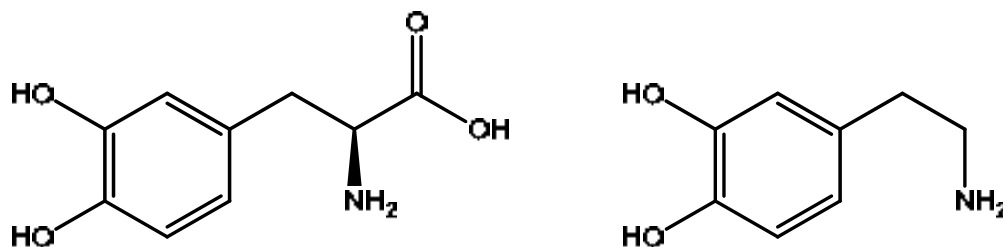


Figura 1.13: Levodopa (esquerra) i dopamina (dreta)

### 1.2.1.2 Mateixa activitat qualitativa i quantitativa per a cada enantiòmer

Aquesta situació es dona de vegades, quan els enantiòmers es poden interconvertir *in vivo*. Per exemple, es pot donar el cas en què s'administra un *distòmer* pur i aquest és convertit en l'*eutòmer*. Aquest és el cas de l'ibuprofè<sup>13</sup>, un antiinflamatori no esteroïdal

<sup>10</sup> (a) Nguyen, L.A.; Heb, H; Pham-Huyc, C.; *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85. (b) Slováková, A.; Hutt, A.J. *Ceska Slov Farm.* **1999**, *48*, 107. (c) Ehrlich, G.E. *Am. J. Hosp. Pharm.* **1992**, *49*, 15. (d) Sinko, G.; *Arh Hig Rada Toksikol.* **2005**, *56*, 351. (e) Brocas, D. R.; Jamali, F.; *Pharmacotherapy.* **1995**, *15*, 551. (f) Islam, M.R.; Mahdi, J. G.; Bowen, I. D. *Drug Saf.* **1997**, *17*, 149.

<sup>11</sup> Quiroga Feijóo, M. L.; *Estereoquímica. Conceptos y Aplicaciones en Química Orgánica*. Editorial Síntesis. **2007**, 118-120. ISBN 978-84-975650-6-6.

<sup>12</sup> (a) IUPAC: Àcid (S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoic. (b) Carlsson, A.; Lindqvist, M.; Magnusson T. *Nature.* **1957**, *180*, 1200. (c) Abbot, A. *Nature.* **2007**, *447*, 368. (d) Benes, F.M.; *Trends in Pharmacological Sciences* **2001**, *22*, 46. (e) Fahn, S.; *Movement Disorder society's 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* **2006**. Kyoto, Japan.

<sup>13</sup> (a) IUPAC: Àcid 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoic. (b) Adams, S.; Nicholson, J.; Burrows, C. Patented by the Boots Group. **1961**.

[Fig 1.14]. De fet, es va trobar que l'(*S*)-(+)-ibuprofè (dexibuprofè) era la forma activa tant *in vitro* com *in vivo*. Posteriors assajos *in vivo* van mostrar l'existència d'una isomerasa (2-arilpropionil-CoA epimerasa), que converteix l'(*R*)-ibuprofè en la forma activa (*S*)<sup>14</sup>.

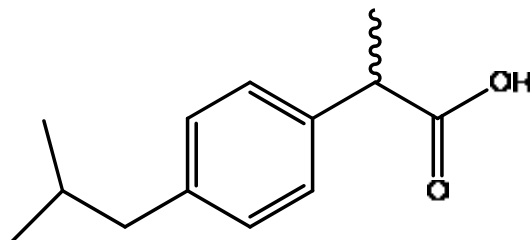


Figura 1.14: Ibuprofè

### 1.2.1.3 Mateixa activitat qualitativa i diferent activitat quantitativa per a cada enantiòmer.

Dins d'aquest apartat, trobem exemples com el propranolol i la dexfenfluramina [Fig. 1.15]. El primer<sup>15</sup>, és un conegut beta bloquejant no selectiu àmpliament utilitzat en el tractament de la hipertensió<sup>16</sup>. Es comercialitza en forma de racemat donat que els dos enantiòmers són actius. La qüestió però, és que l'enantiòmer (*S*) –l'eutòmer- és quaranta vegades més efectiu que l'enantiòmer (*R*).

La segona molècula esmentada, la dexfenfluramina<sup>17</sup>, és un serotoninèrgic anorèctic, emprat per perdre pes. En aquest compost, l'eutòmer, la (*S*)-(+)-dexfenfluramina és quatre vegades més activa que el distòmer, la (*R*)-(-)-dexfenfluramina.

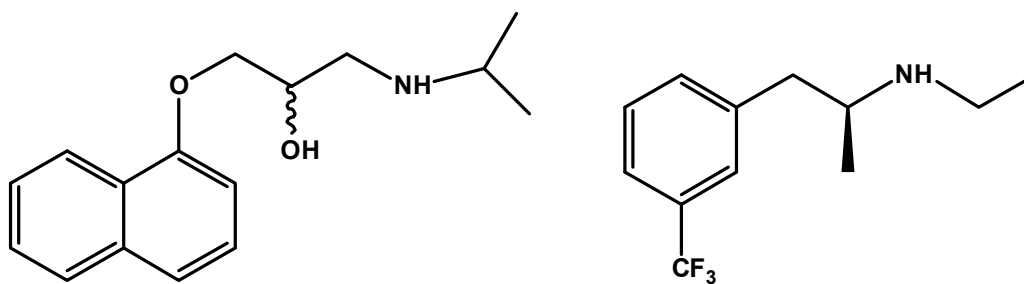


Figura 1.15: Propranolol (esquerra) i dexfenfluramina (dreta)

<sup>14</sup> (a) Chen, C.S.; Shieh, W. R.; Lu, P.H.; Harriman S.; Chen, C.Y. *Biochim Biophys Acta*. **1991**, *1078*, 411. (b) Tracy, T.S.; Hall, S.D. *Drug Metab. Dispos.* **1992**, *20*, 322. (c) Reichel, C.; Brugger, R.; Bang H.; Geisslinger, G.; Brune K.; *Mol Pharmacol*. **1997**, *51*, 576.

<sup>15</sup> IUPAC: 1-(isopropilamino)-3-(naftalen-1-iloxi)propan-2-ol.

<sup>16</sup> Rossi, S. *Adelaide: Australian Medicines Handbook*. Ltd. **2006**. ISBN 0-9757919-2-3.

<sup>17</sup> IUPAC: N-etil-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-amina.

### 1.2.1.4 Diferent activitat qualitativa per a cada enantiòmer.

Existeixen múltiples exemples de molècules en les que els seus enantiòmers presenten diferent activitat, tant qualitativa com quantitativa.

Un d'ells, la fluoxetina<sup>18</sup> [Fig 1.16], es va comercialitzar inicialment en forma de racemat fins que a la segona fase dels assajos clínics es verificà que la (*R*)-fluoxetina era l'eutòmer responsable de l'efecte antidepressiu<sup>19</sup>, mentre que la (*S*)-fluoxetina era un eutòmer per al tractament de la migranya, tot i que aquest últim punt encara es troba sota debat<sup>20</sup>.

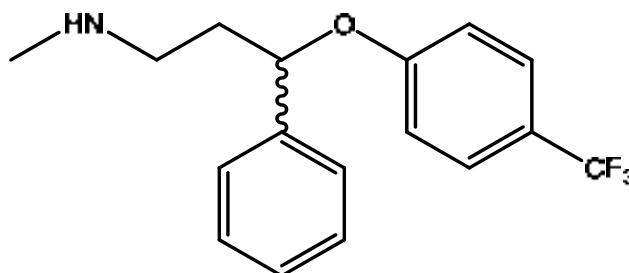


Figura 1.16: Fluoxetina

Un altre exemple que podem trobar és el propoxifè, el qual té dos diastereoisòmers actius: dextropropoxifè<sup>21</sup> (Darvon®) [Fig 1.17], és una opiaci suau que s'utilitza com a analgèsic<sup>22</sup> i el levopropoxifè<sup>23</sup> (Novrad®), que té activitat antitussígena<sup>24</sup>. Caldria esmentar en aquest cas, com a curiositat, que els noms d'aquests dos enantiòmers també són enantiomèrics.

<sup>18</sup> IUPAC: *N*-metil-3-fenil-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propan-1-amina. (b) Wong, D.T.; Perry, K.W.; Bymaster, F.P. *Nat. Rev. Drug discov.* **2005**, *4*, 764.

<sup>19</sup> (a) Carlsson, A.; Wong, D.T. *Life Sci.* **1997**, *61*, 1203. (b) Wong, D.; Horng, J.; Bymaster, F.; Hauser, K.; Molloy, B. *Life Sci.* **1974**, *15*, 471. (c) Wong, D.T.; Bymaster, F.P.; Engleman, E.A. *Life Sci.* **1995**, *57*, 411. (d) Benfield, P.; Heel, R.C.; Lewis, S.P. *Drugs.* **1986**, *32*, 481.

<sup>20</sup> Steiner, T.J.; Ahmed, F.; Findley, L. J.; et al.; *Cephalalgia* **1998**, *18*, 283.

<sup>21</sup> IUPAC: [(2*R*, 3*R*)-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-butan-2-il]proponoate.

<sup>22</sup> (a) Collins, S.L.; Edwards, J.E.; Moore, R.A.; McQuay, H.J. *Cochrane Database Syst Rev.* **2000**. (2). Cd001440. (b) Moore, A.; Collins, S.; Carroll, D.; McQuay, H.; Edwards, J.; *Cochrane database Syst Rev.* **2000**. (2). CD001547. (c) Barkin, R.L.; Barkin, S.J.; Barkin, D.S. *Am. J. Ther.* **2006**, *13*, 534.

<sup>23</sup> IUPAC: [(2*R*, 3*S*)-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-butan-2-il]proponoate.

<sup>24</sup> Wainer, I. W.; *Am. J. Hosp.Pharm.* **1992**. 49. 4.

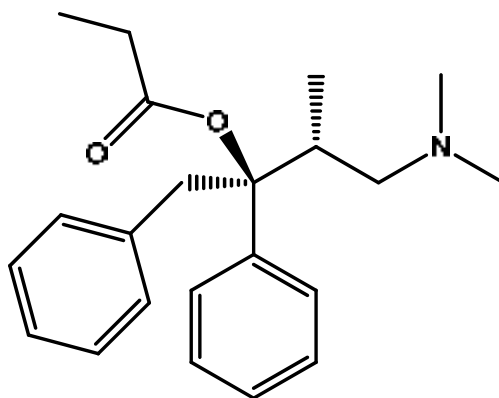


Figura 1.17: D-propoxifè

Per desgràcia, trobem altres exemples ben coneguts, com l'antiinflamatori no esteroïdal benoxaprofè<sup>25</sup>, o la terodilina<sup>26</sup>, fàrmac amb major prescripció en Europa en el tractament de la incontinència urinària. Ambdós casos presenten un enantiòmer actiu i un de tòxic en la mescla racèmica. No obstant, el cas més significatiu és, sense dubte, el de la talidomida.

### 1.2.1.5 El desastre de la Talidomida

La Talidomida<sup>27</sup> és un fàrmac originalment desenvolupat pel grup farmacèutic alemany Grünenthal l'any 1957 [Fig 1.18].

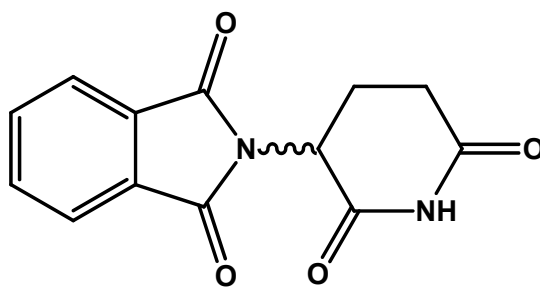


Figura 1.18: Talidomida

<sup>25</sup> (a) IUPAC: Àcid 2-[2-(4-clorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il]propanoic. (b) Marschall, E.; *Science* **1985**, 229, 1071.

<sup>26</sup> (a) IUPAC: *N*-tertbutil-4,4-di(fenil)butan-2-amina (b) Connolly, M.J.; Astridge, P.S.; White, E.G.; Morley, C. A.; Cowan, J. C. *Lancet*. **1991**, 338, 344.

<sup>27</sup> IUPAC: (±)-*N*-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-*1H*-isoindol-1,3-(2*H*)-diona (b) Mückler, H.; Patented by The Grünenthal Group. **1957**.

Comercialitzada a Alemanya sota el nom de Contergan® i a la resta del món amb una ampla varietat de noms, es prescrivia com a sedant<sup>28</sup> i antihemètic, per tal de tractar els marejos i ajudar a dormir a les dones embaraçades degut a la seva “*inusual seguretat*”<sup>29</sup>.

No obstant, estudis realitzats per Lenz i McBride<sup>30</sup> l'any 1962 van revelar que la Talidomida era el primer fàrmac altament teratogènic en ser descobert<sup>31</sup> i responsable d'uns 10.000 neixaments amb malformacions en 46 països<sup>32</sup>.

Durant els anys posteriors es van dur a terme estudis exhaustius que van concloure que el problema residia en el fet que el fàrmac s'administrava en forma de racemat, sent l'enantiòmer (*R*) efectiu en el tractament dels marejos, mentre que l'enantiòmer *S* era el causant de les malformacions [Fig. 1.19]. Un altre problema afegit va ser que els assajos van demostrar que els dos enantiòmers podien interconvertir-se *in vivo*<sup>33</sup>. Per tant, administrar un únic enantiòmer no aportava cap solució.

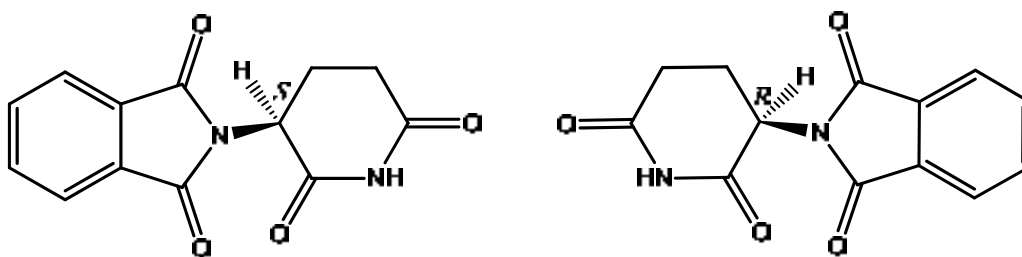


Figura 1.19: Enantiòmers de la Talidomida

<sup>28</sup> (a) Wettstein, A.R.; Meagher, A.P. *Lancet* **1997**, 350, 1445. (b) Tseng, S.; Pak, G.; Washenik, K.; Pomeranz, M.K.; Shupack, J.L. *J. Am. Acad. Derm.* **1996**, 35, 969.

<sup>29</sup> Koren, G.; Pastuszak, A.; Ito, S. *New Engl. J. Med.* **1998**, 338, 1128.

<sup>30</sup> (a) Lenz, W. Pfeiffer, R.A.; Kosenow, W.; Hayman, D.J. *Lancet* **1962**, 279, 4. (b) Burley, D.M.; Lenz, W. *Lancet* **1962**, 279, 271. (c) Knapp, K.; Lenz, W.; Nowack, E. *Lancet*. **1962**, 280, 725. (d) McBride, W.G.; Lenz, W.; Bignami, G.; Bovet, D.; Bovet-Nitti, F.; Rosnati, V.; Hobolth, N. *Lancet* **1962**, 280, 1332. (e) Lenz, W.; Maier, W. *Lancet*. **1964**, 284, 1124. (f) Lenz, W. *Medical Genetics* University of Chicago Press, **1963**. (g) Lenz, W. *Am. J. Dis. Child.* **1966**, 112, 99. (h) Lenz, W. *Lecture given at the 1992 UNITH Congress*, **1992**.

<sup>31</sup> (a) Dally, A. *Lancet*. **1998**, 351, 1197. (b) Vanchieri, C.; *Ann. Intern. Med.* **1997**, 127, 951.

<sup>32</sup> Florence, A.L. *Brit. Med. J.* **1960**, 2, 1954.

<sup>33</sup> Eriksson, T.; Bjorkman, S.; Roth, B.; Fyge, A.; Hoglund, P. *Chirality*. **1995**, 7, 44.

Actualment, s'estan fent estudis per tal de tornar a comercialitzar la talidomida en la seva forma racèmica com a antitumoral degut a la seva capacitat antiangiogènica<sup>34</sup>. Aquesta activitat consisteix en reduir la formació de vasos sanguinis que vascularitzen els teixits, causa de l'efecte teratogènic, que es podria aprofitar per evitar la proliferació de les cèl·lules tumorals. Evidentment, en cas de sortir al mercat, el control de la seva administració hauria de ser molt rigorós perquè les dones embarassades no el prenguessin.

### 1.2.1.6 Talidomida: conseqüències socials i econòmiques

La talidomida ha estat la causant de la major tragèdia en la història de la indústria farmacèutica alemanya i potser en el món. Avui en dia encara es poden veure aquestes conseqüències<sup>35</sup>. Després d'un judici que va durar des de el 27 de maig de 1968 fins el 18 de desembre de 1970, un dels més llargs i complexos fins a l'actualitat a Alemanya, la companyia pagà de manera voluntària, una suma de 57 milions d'euros a la fundació "Ajuda als nens minusvàlids" i el Govern Federal afegí una suma de 50 milions d'euros. Fins a finals de 2007, s'han pagat un total d'aproximadament 440 milions d'euros en compensacions i encara hi han unes 2800 persones a Alemanya afectades per la talidomida amb dret a compensació<sup>36</sup>.

És per aquest motiu que des de ja fa un temps, la quiralitat és un dels assumptes de major importància en el món de la química orgànica per les seves possibles connotacions a nivell econòmic i en la salut.

Aquests dramàtics esdeveniments van impactar profundament a la comunitat científica, fet que propicià un augment notable en l'estudi de síntesis estereoselectives i en tècniques de separació d'enantiòmers.

---

<sup>34</sup> (a) The return of Thalidomide. *Recenti progressi in medicina* **2001**, 92, 213. (b) Thalidomide. Clinical trials in cancer. *Medicina* **2000**, 60 Suppl 2, 61

<sup>35</sup> Fusenig, A.; Compe, C.; Ramm H-J. *1946-2006: 60 years of Grünenthal*. Corporate Communication. Grünenthal GmbH, Aachen, **2006**.

<sup>36</sup> Bischoff, H.; Fusenig, A. *The Thalidomide Tragedy-offprint*. Grünenthal GmbH, Aachen, **2007**.

### 1.3 Determinació de la puresa enantiomèrica

Com s'ha vist en apartats anteriors, el comportament químic i biològic d'una molècula ve determinat, molt sovint, per la seva estereoquímica. És per això que en els últims anys, un dels principals objectius de la ciència ha estat l'estudi de les interaccions quirals així com el disseny i la síntesi de molècules enantiomèricament pures<sup>37</sup>.

La necessitat de disposar d'aquest tipus de productes quirals ha impulsat la investigació i el desenvolupament de mètodes que permetin, a més a més de la síntesi, la determinació precisa i reproduïble de la puresa enantiomèrica.

Inicialment, la puresa enantiomèrica es determinava mitjançant el poder rotatori, però aquest resulta poc precís i difícilment aplicable a compostos nous. Degut a aquestes limitacions, es fa necessari l'ús d'altres mètodes d'anàlisi. Actualment, les tècniques més utilitzades per a la determinació de la puresa enantiomèrica són la cromatografia de gasos (GC)<sup>38</sup> i la cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC)<sup>39</sup>, ambdues fent servir columnes amb fases estacionàries quirals i la Ressonància Magnètica Nuclear.

Aquesta última, tot i ser una tècnica aquiral, permet, mitjançant la utilització d'auxiliars quirals com poden ser els agents de solvatació quiral (CSA), entre d'altres (reactius lantànids i Agents de Derivatització Quiral), la diferenciació i quantificació dels enantiòmers d'una mescla racèmica.

#### 1.3.1 Determinació de la puresa enantiomèrica per RMN. Agents de Solvatació Quiral (CSA).

Els *Chiral Solvating Agents* (CSA) són molècules enantiomèricament pures que, constitueixen, juntament amb la RMN, un mètode senzill i eficaç per a la determinació de la puresa enantiomèrica d'un substrat quiral.

Aquest mètode no implica una reacció química prèvia a l'enregistrament de l'espectre, donat que es basa en el reconeixement quiral, el qual es deu a una associació

---

<sup>37</sup> Pregosin, P. S. In *Advances in Biochirality*, Ed. Pályi G., Zucchi C., Caglioti L., Elsevier, **1999**.

<sup>38</sup> (a) Sicoli, G.; Jiang, Z.; Jicsinsky, L.; Shurig, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4092. (b) Shurig, V.; Nowotny, A. P. *Angew. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 939.

<sup>39</sup> Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*,347.

diferenciada amb els dos enantiòmers del substrat donant lloc a dos complexos diastereoisomèrics, els quals, a diferència dels enantiòmers de la mescla inicial, poden ser diferenciats per RMN pel fet de presentar bandes anisòcrones (diferent freqüència de ressonància).

Les interaccions entre els enantiòmers i el CSA són de tipus no enllaçants, com poden ser ponts d'hidrogen, interaccions àcid-base,  $\pi$ -stacking o de van der Waals. És per això que en l'estructura d'un CSA trobem grups tipus amina, alcohol o àcid. Dos punts d'interacció del CSA poden basar-se en qualsevol d'aquests tipus d'interacció, mentre sigui específic amb dos centres del solut. Per exemple, els agents de solvatació del tipus ariltrifluorometilcarbinols interaccionen amb dues posicions bàsiques d'un solut [Fig.1.20].

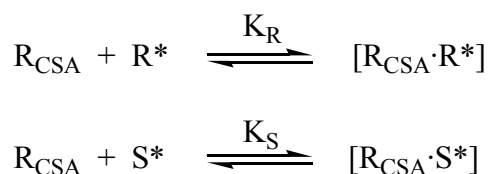


Figura 1.20: Model de solvatació entre ariltrifluorometilcarbinols com a CSA i substrats dibàsics

### 1.3.1.1 Principis sobre la complexació CSA-solut

Com s'ha esmentat abans, la diferenciació de senyals d'enantiòmers en presència d'un CSA es basa en la formació de complexos diastereoisomèrics temporals entre el CSA ( $R_{CSA}$  o  $S_{CSA}$ ) i cadascuna de les formes enantiomèriques del substrat ( $R^*$  i  $S^*$ ).

Considerant la formació de complexos d'associació binaris ( $R_{CSA}$  i  $S_{CSA}$ ) els equilibris implicats es poden expressar com:



on  $K_R$  i  $K_S$  són les constants d'associació.

Aquests equilibris generen dues espècies diastereoisomèriques que presenten espectres intrínsecs diferents, les quals a la seva vegada coexisteixen, degut al ràpid equilibri (en termes de RMN), amb les espècies no complexades  $R^*$  i  $S^*$ , els nuclis de



les quals són isòcrons i presenten espectres idèntics. Per tant, els senyals de RMN observats per a cada enantiòmer,  $\delta_{R\text{ obs}}$  i  $\delta_{S\text{ obs}}$ , corresponen a la mitjana ponderada dels senyals de l'enantiòmer lliure i l'enantiòmer associat. La diferència de desplaçaments químics ve determinada per:

$$\delta_{R\text{ obs}} = p_R \delta_R + (1 - K_R p_R) \delta_{[RCSA \cdot R^*]}$$

$$\delta_{S\text{ obs}} = p_S \delta_S + (1 - K_S p_S) \delta_{[RCSA \cdot S^*]}$$

on  $p_R$  i  $p_S$  són les poblacions relatives dels enantiòmers lliures.

L'anisocronia observada,  $\Delta(\Delta\delta)$ , es defineix com :

$$\begin{aligned} \Delta(\Delta\delta) &= | \Delta\delta_{R\text{ obs}} - \Delta\delta_{S\text{ obs}} | = | (\delta_{R\text{ obs}} - \delta_{RAC}) - (\delta_{S\text{ obs}} - \delta_{RAC}) | = \\ &= | \delta_{R\text{ obs}} - \delta_{S\text{ obs}} | \end{aligned}$$

on  $\delta_{RAC}$  és el desplaçament químic que presenta el solut en absència d'un entorn quiral.

Expressant les constants d'equilibri com  $K_i = (1 - p_i) / p_i$  i substituint  $\delta_{R\text{ obs}}$  i  $\delta_{S\text{ obs}}$  per les equacions anteriors s'obté la següent equació:

$$\Delta(\Delta\delta) = p_R (\delta_R + K_R \delta_{[RCSA \cdot R^*]}) - p_S (\delta_S + K_S \delta_{[RCSA \cdot S^*]})$$

Per tant, l'anisocronia observada pot ser deguda a una diferència entre les constants d'associació (diferent estabilitat dels complexos) i/o a que els complexos tinguin un espectre de RMN intrínsecament diferent (diferències entre  $\delta_{[RCSA \cdot R^*]}$  i  $\delta_{[RCSA \cdot S^*]}$ ) degut a un entorn magnètic no equivalent (és a dir, una geometria diferent dels complexos).

Factors que influeixen en la diferenciació de desplaçaments químics  $\Delta(\Delta\delta)$ :

La diferenciació en els desplaçaments químics pot venir influenciada per una sèrie de factors que, per tant, afectaran a la precisió en què es mesura l'excés enantiomèric:

El fet d'utilitzar un CSA òpticament pur afecta a la magnitud de la no-equivalència espectral,  $\Delta(\Delta\delta)$  millora. A més, addicionant-lo fins a la saturació de solvatació, s'augmenta la diferenciació espectral.

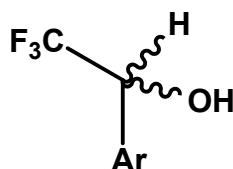
Una bona elecció del dissolvent és important a l'hora de fer l'experiment de solvatació. Per una banda, és necessari diluir la solució donat que una alta viscositat pot provocar una pèrdua de resolució en l'espectre, però, per una altra banda, una excessiva

dilució fa disminuir lleument el reconeixement quiral. Finalment, és important saber que els dissolvents polars competeixen amb el CSA per la solvatació del solut.

La temperatura és el factor que, en general, provoca una major variabilitat de  $\Delta(\Delta\delta)$ . Donat que el procés de formació del complex és exotèrmic, en disminuir la temperatura els equilibris de complexació es desplacen cap a la formació dels complexos ( $K_R$  i  $K_S$  augmenten) i augmenten les diferències espectrals entre ells ( $\Delta\delta_{[RCSA\cdot R^*]}$  i  $\Delta\delta_{[RCSA\cdot S^*]}$  seran més diferents).

### 1.3.1.2 Aspectes estructurals dels CSA's

La determinació de la puresa enantiomèrica ve determinada per una sèrie de factors, però és el reconeixement quiral dels Agents de Solvatació Quiral el que, a primera instància provoca les diferències espectrals a partir de les quals podem fer la mesura. Així doncs, per tal de millorar la tècnica, és indispensable la optimització dels factors estructurals que influeixen en la discriminació estereoisomèrica. A mode d'exemple ens fixarem en els CSA's del tipus ariltrifluorocarbonils, un model àmpliament utilitzat [Fig. 1.21].



**Figura 1.21:** Representació general d'un ariltrifluorometilcarbinol

La capacitat de reconeixement quiral dependrà de diversos factors. Aquells substituents amb una funcionalitat complementària a la del solut afavoreixen les interaccions CSA-solut, que donen lloc a la no equivalència espectral. Si ens fixem a la Figura 1.21, els protons "àcids" (hidroxílic i metínic) poden interaccionar amb dos centres bàsics d'un solut enantiomèric fent augmentar així la població del complex diastereoisomèric.

Per altra banda, les superfícies aromàtiques grans (grup aril) generen, gràcies a la densitat d'electrons  $\pi$ , una major anisotropia magnètica, que juntament amb la seva orientació és un factor rellevant pel que fa a la diferenciació dels senyals anisòcrons dels complexos generats. També és important el factor d'estabilització per forces  $\pi$ -stacking,

que atorga als complexos diastereoisomèrics. La rigidesa estructural del CSA pot jugar un doble paper amb conseqüències oposades. Per un costat fa disminuir el promig conformacional, reduint el nombre de conformacions a aquelles que generen la “no equivalència espectral”. En el cas de l'exemple proposat, un augment de la rigidesa de l'enllaç  $C_{sp^2}-C_{sp^3}$  produiria millores en el reconeixement quiral. Però, per altra banda, la llibertat conformacional permetria una millor adequació a la molècula substrat, permetent doncs, una orientació adequada entre els dos membres del complex enantiodiferenciador.

L'augment de funcionalització del CSA pot generar un entorn quiral més important a partir d'una major formació de complexos diastereoisomèrics. A més, pot generar un equilibri de formació entre dues associacions, mitjançant el gir o lleuger moviment del substrat, sense que això comporti una separació molt gran de les espècies. Aquest augment de la població de les espècies complexades genera una no-equivalència espectral de major magnitud.

La recerca en la obtenció de noves molècules de tipus CSA persegueix estructures assequibles sintèticament, d'espectre senzill i el més universals possibles. Quantitativament, la fita es troba en la recerca de la màxima separació en l'anàlisi de dos enantiòmers.

### 1.3.2 Fases estacionàries quirals. Resolució d'enantiòmers

La resolució dels enantiòmers d'una mescla mitjançant cromatografia líquida d'alta resolució (CHPLC) amb fases estacionàries quirals (Chiral Stationary Phase, CSP) és una eina molt utilitzada<sup>40</sup>. El desenvolupament de diferents rebliments quirals ha permès adaptar-se a la naturalesa de molts tipus de substrats diferents. Així, es poden trobar CSP formades per proteïnes<sup>41</sup>, per ciclodextrines o per cel·lulosa<sup>42</sup>. També existeixen les anomenades sintètiques, que estan formades per molècules de baix pes molecular òpticament actives. Són de cost més elevat, però presenten una capacitat

---

<sup>40</sup> Allenmar, S. In *Chromatographic enantioseparation. Methods and Applications*. New York; Ellis Horwood, 1988, cap.7, p. 9.

<sup>41</sup> Hermansson, J. J. *Chomatogr.* 1983, 269, 71.

<sup>42</sup> Hoffman, J. L. *Anal. Biochem.* 1970, 33, 209.

d'enantiodiferenciació superior i més específica. Moltes de les columnes sintètiques han estat dissenyades per W. H. Pirkle<sup>43</sup>.

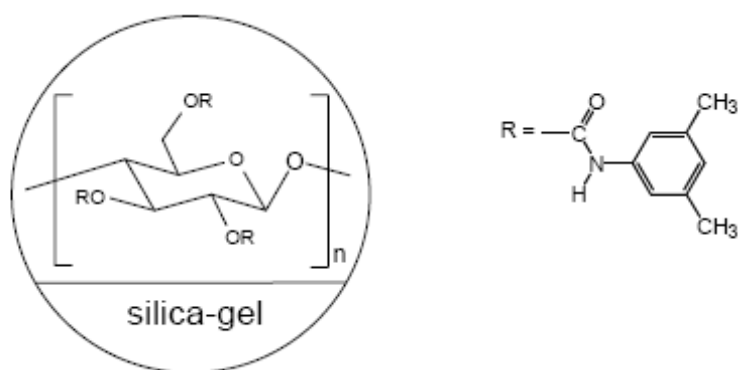
La separació d'enantiòmers mitjançant una fase estacionària quiral es basa en un reconeixement enantioselectiu, és a dir, en una interacció diferenciada entre els enantiòmers i la fase quiral. La mescla d'enantiòmers s'injecta a la columna quiral i és adsorbida a la superfície del rebliment, produint-se interaccions no enllaçants de tipus pont d'hidrogen, dipol-dipol,  $\pi$ -stacking o interaccions estèriques. Es formen així, complexos diastereoisomèrics per a cada un dels enantiòmers amb diferents energies de formació. L'elució de la mostra impulsada per la fase mòbil a través de tota la columna anirà produint continues adsorcions en les que s'assolirà l'equilibri de formació del complex diastereoisomèric cada vegada, per a obtenir al final, una separació física dels enantiòmers. Aquesta separació dependrà del que es defineix com a factor de selectivitat:

$$\alpha = \frac{KA}{KB}$$

que és funció de les constants d'equilibri dels enantiòmers, com a exemple, A i B.

La complexació diastereoisomèrica es basa en una interacció, per tres punts, entre el substrat i la fase estacionària quiral, basada en la teoria descrita per Dalgliesh<sup>44</sup>.

Finalment, es mostra, a la Figura 1.22, l'estructura de la CSP que es va fer servir a la present Tesi Doctoral.



**Figura 1.22:** Rebliment de la columna Chiralcel-OD.

<sup>43</sup> (a) Pirkle, W.H.; Pochapsky, T.C.; Mahler, G.; Corey, D.; Reno, D.; Alessi, D. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4991. (b) Wolf, C.; Pranatharthiharan, L.; Volpe, E. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3287.

<sup>44</sup> Dalgliesh, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *137*, 3940.

## **2 OBJECTIUS**



## 2.1 INTRODUCCIÓ

Al llarg de l'evolució, la natura ha optimitzat els processos biològics mitjançant el reconeixement quirals arribant així a un molt alt nivell d'especificitat. Només en un organisme unicel·lular es poden donar milers de reaccions diferents, sense que aquestes interfereixin entre elles i a més regulades en tot moment.

Per tal d'estudiar els processos que es donen a la natura, poder influir en ells o imitar-los, fet que suposa un gran repte a la ciència actual, és indispensable tenir en compte les interaccions estereoespecífiques. En el camp de la química farmacèutica s'ha comprovat que l'efecte terapèutic d'un fàrmac pot dependre de la quiralitat del compost.

Conseqüentment, s'ha desenvolupat un gran interès en la síntesi estereoselectiva, els mètodes de resolució d'enantiòmers, l'anàlisi de la puresa enantiomèrica i la determinació de la configuració absoluta de compostos químics<sup>45</sup>. La present Tesi Doctoral se situa dins d'aquests àmbits.

En una primera part, s'aprofundirà en els mètodes de determinació de la puresa enantiomèrica, una de les línies de recerca principals del nostre grup d'investigació: el disseny, la síntesi i l'estudi de nous agents de solvatació quirals (CSA). L'ús d'aquests auxiliars quirals es basa en la formació de complexos diastereoisomèrics amb els dos enantiòmers d'un substrat quirals, permetent així l'enantiodiferenciació mitjançant una tècnica aquiral com la Ressonància Magnètica Nuclear (RMN). Els factors claus que permeten aquesta diferenciació de cada enantiòmer del substrat són una diferent geometria i/o estabilitat dels complexos. El repte a l'hora de dissenyar nous CSA's és el de poder enantiodiferenciar el màxim nombre de substrats quirals i amb una màxima eficàcia.

A la Figura 2.1 es mostren alguns CSA's sintetitzats al grup de recerca amb resultats força interessants. El desenvolupament d'aquests s'ha basat en:

Extensió de la superfície aromàtica, com seria el cas del 9-antrilpentafluorofenilmetanol, **3**, i del 2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol, **8**.

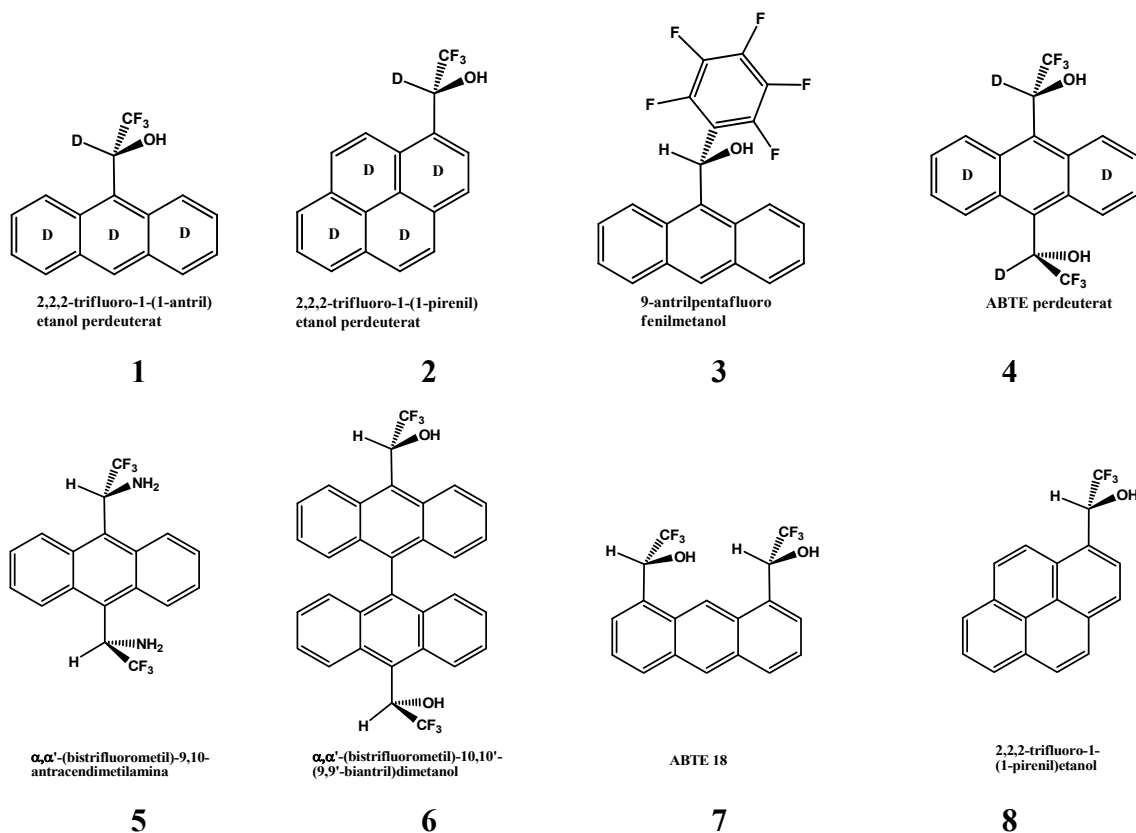
---

<sup>45</sup> Pregosin, P.S. "Transferring chirality in homogeneous catalysis" in *Advances in Biochirality*, Elsevier, 1999.

Malauradament, aquest fet no va aportar una millora en la complexació del CSA, però si que va modificar la influència anisotròpica sobre els substrats<sup>46</sup>.

Síntesi de compostos perdeuterats<sup>47</sup> com **1**, **2** ó **4**, que simplifiquen l'espectre de protó per l'absència de senyals del CSA, i per tant, permeten analitzar un nombre més ampli de protons del substrat al no haver solapament de bandes.

Introducció d'un segon centre quiral respecte CSA's clàssics (1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol o naftiletilamina), que permeten un augment considerable de la capacitat enantiodiferenciadora<sup>48</sup>, com poden ser **5**, **6**, **7**, **9**, **12** ó **13**.

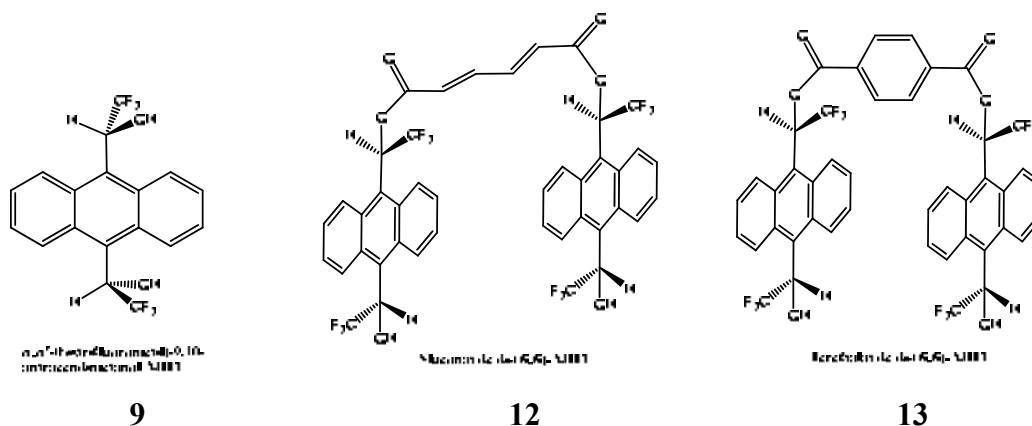


<sup>46</sup> (a) Muñoz, A.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1529. (b) Pérez-Trujillo, M; Virgili, A.; Molins, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1615.

<sup>47</sup> (a) Pomares, M.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5069. (b) Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7274.

<sup>48</sup> (a) Pomares, M.; Sanchez-Ferrando, F.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 753. (b) Sanchez-Aris, M.; Estivill, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3129. (c) Pérez-Trujillo, M et al. *Tetrahedron : Asymmetry* **2005**, 16, 3084.





**Figura 2.1:** Alguns exemples d'agents de solvatació quiral desenvolupats al nostre grup d'investigació.

## 2.2 OBJECTIUS

Degut als bons resultats obtinguts amb els CSA's difuncionals i tipus pinça sintetitzats en el grup, respecte dels monofuncionals de referència, però també tenint en compte els baixos rendiments en la síntesi d'aquests últims, es pensà en augmentar la càrrega quiral de les noves molècules objectiu, però sense introduir un major nombre de centres reactius. Així, per tant, es va decidir introduir un eix com a nou element de quiralitat, optant així, per funcionalitzar molècules amb esquelet bisnafalènic.

Tot i que a la bibliografia es troben descrites molt poques estructures basades amb bisnafalè i que a més continguin centres quirals<sup>49</sup>, l'esquelet de l'1,1'-bisnafalè és probablement una de les subestructures amb un eix quiral més emprades com a lligands o auxiliars<sup>50</sup>. Molècules amb  $C_2$  i simetria axial han provat el seu èxit en síntesi asimètrica donat que redueixen el nombre total de possibles estats de transició<sup>51</sup>. Molècules com el BINOL<sup>52</sup> i els seus derivats<sup>53</sup> o el BINAP<sup>54</sup> han estat àmpliament utilitzades en síntesi enantioselectiva i catàlisi.

<sup>49</sup> Schlosser M.; Bailly F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16042.

<sup>50</sup> Seyden-Penne J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**. (b) Jacobsen E.N.; Pfaltz A.; Yamamoto H.; Eds., *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer, New York, **1999**.

<sup>51</sup> Whitesell J.K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.

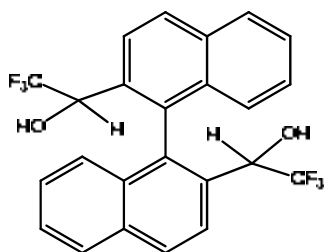
<sup>52</sup> Brunel J.M., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5744.

<sup>53</sup> (a) Pu L. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 2405. (b) Chen Y.; Yekta S.; Yudin A.K. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3155.

Així doncs, com a primer objectiu de la present Tesi Doctoral, es va plantejar la síntesi estereoselectiva de 1,1'-(1,1'-bisnafthalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) [Fig 2.2].

**Objectiu 1:**

Disseny i optimització de la síntesi estereoselectiva dels diferents diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-bisnafthalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol). Obtenció i separació de diferents enantiòmers.



46

**Figura 2.2:** 1,1'-(1,1'-bisnafthalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)

**Objectiu 2:**

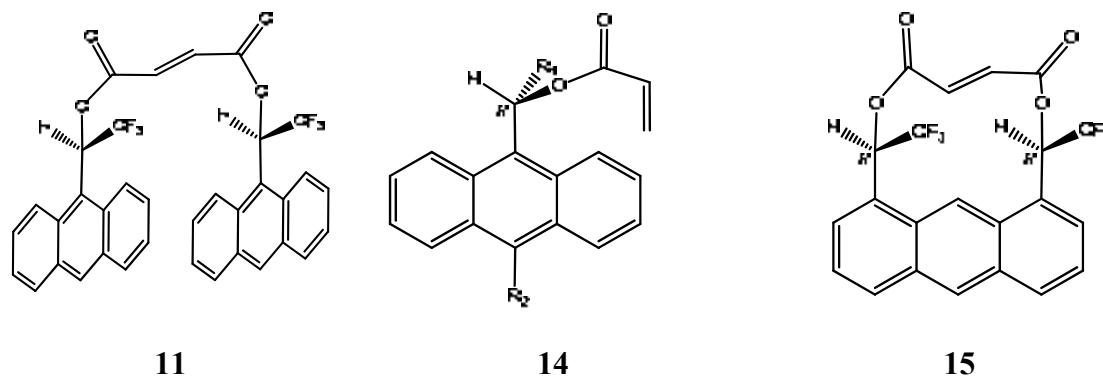
Comprovar la capacitat enantiodiferenciadora dels diferents enantiòmers de 1,1'-(1,1'-bisnafthalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) en front d'una sèrie de substrats racèmics.

Finalment, l'última part de la present Tesi Doctoral, se centrarà en el desenvolupament de nous mètodes de síntesi asimètrica. Concretament, s'assajarà l'ús de derivats dels nous CSA's sintetitzats com a auxiliars quirals en reaccions de cicloaddició tipus Diels-Alder enantioselectives.

Aquesta aplicació dels agents de solvatació quiral ja havia estat estudiada prèviament al nostre grup de recerca utilitzant els dienòfils que es mostren a la figura 2.3. En la

<sup>54</sup> Berthod M.; Mignani G.; Woodward G.; Lemaire M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801.

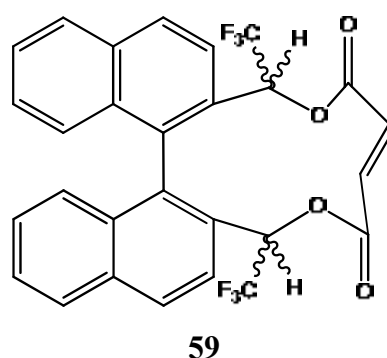
reacció de Diels-Alder amb el ciclopentadiè es va obtenir un excés enantiomèric de fins al 80% per als adductes finals, que tenen fins a quatre centres quirals<sup>55</sup>.



**Figura 2.3:** Dienòfils basats en CSA's, assajats en la reacció de Diels-Alder.

### Objectiu 3:

Disseny i síntesi dels dienòfils derivats dels diastereoisòmers del nostre diol objectiu [Fig 2.4] i del clorur de fumaril. Estudiar l'enantioselectivitat de la reacció de cicloaddició de Diels-Alder amb diversos diens i la geometria dels adductes resultants.



**Figura 2.4:** Dienòfil objectiu

<sup>55</sup> (a) Carrière. A.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymetry* **1996**, 7, 227. (b) Carrière. A.; Virgili, A.; Figueredo, M. *Tetrahedron: Asymetry* **1996**, 7, 2793. (c) Nolis, P *Treball de Recerca*, Universitat Autònoma de Barcelona **2004**.



**3 RESULTATS I DISCUSSIÓ: SÍNTESE  
DE NOUS CSA's AMB ESQUELET  
BISNAFTALÈNIC**

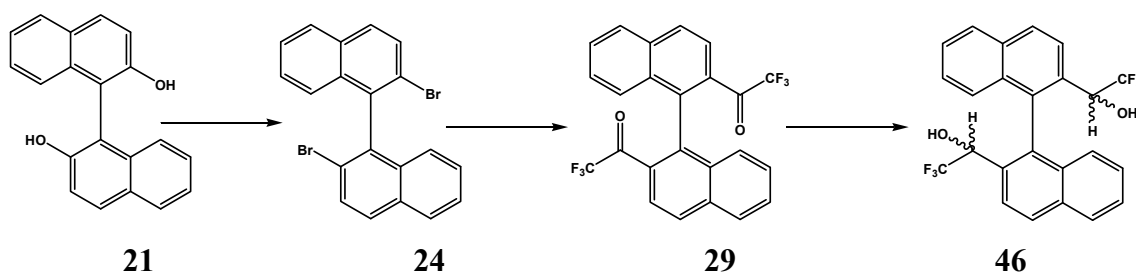


### 3.1 Introducció

Amb l'objectiu de sintetitzar nous agents de solvatació quirals (CSA's) basats en arilcarbinols i amb estructura bisnaftalènica i tenint en compte l'àmplia experiència del nostre grup de treball en la síntesi d'aquest tipus de molècules, creiem que la metodologia emprada en la síntesi de l'ABTE<sup>48a</sup> i altres CSA's anteriors ens podrà ser útil. La primera dificultat es troba, doncs, en escollir el millor i més accessible compost de partida amb esquelet de bisnaftalè. Encara que el compost 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè és comercialment assequible, es pensà que seria interessant fer la corresponent cerca bibliogràfica per intentar la seva síntesi a partir d'un precursor més econòmic com el 1,1'-binaftalè-2,2'-diol que a més es comercialitza de forma enantiopura .

L'esquema 3.1 resumeix l'equació química general per poder arribar a l'esquelet objectiu **46** proposat a partir de 1,1'-binaftalè-2,2'-diol.

Amb l'halogen en posició 2 i 2' es pot realitzar una posterior trifluoroacetilació, per a finalment, i mitjançant una reducció estereoselectiva del grups trifluorocarbonils proquirals, arribar als arilcarbinols desitjats en forma diastereoisomèrica, fet que ha de permetre la seva senzilla separació mitjançant una columna cromatogràfica i poder així realitzar els assajos pertinents amb cadascun dels diastereoisòmers del ariltrifluorometilcarbinol objectiu en forma enantiopura.

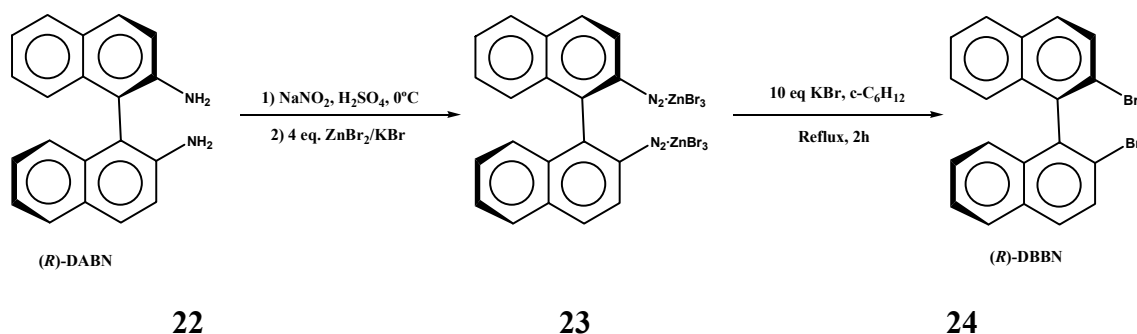


**Esquema 3.1:** Representació esquemàtica de la ruta sintètica proposada per obtenir els CSA's diastereoisomèrics desitjats **46**

### 3.2 Intents de síntesi de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè

A la bibliografia es descriuen diferents rutes que permeten arribar al derivat halogenat del binaftalè 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè. Aquestes rutes però, les podríem dividir en dos grups, aquelles en les que s'obté el producte desitjat de forma enantiopura i aquelles en les que s'obté una barreja racèmica.

En el primer cas, es parteix del 2,2'-diamino-1,1'-binaftalè enantiopur, **22**, i via sal de diazoni, **23**, s'arriba al derivat bromat<sup>56</sup> (Reacció 3.1).



**Reacció 3.1:** Síntesi enantiopura del (R)-2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè

Aquesta ruta no es va tenir en compte per l'elevat cost del producte de partida i perquè el fet de tenir el 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè en forma enantiopura no era garantia de poder mantenir aquesta puresa enantiomèrica en el posterior procés d'acetilació, donat que en el moment que es realitza la litiació, pas imprescindible per a dur a terme la desitjada doble acilació, no hi ha cap impediment estèric que eviti girar a l'eix de la molècula binaftalènica.

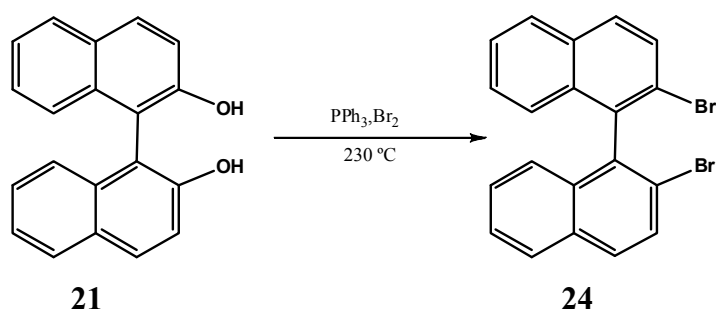
Es va optar per provar aquelles rutes que donen com a resultat el producte en forma racèmica<sup>57</sup>. Per altra banda, podríem assumir que la reducció estereoselectiva de les cetones derivades de l'acetilació, hauria de desembocar a diastereoisòmers per tant, compostos fàcilment separables.

<sup>56</sup> Takashi, H.; Shionoiri, H.; Suzuki, T.; Ando, M.; Hagiwara, H. *Chem.Lett.* **1999**, *28*, 1245.

<sup>57</sup> (a) Miyashita, A.; Takaya, H.; Souchi, T.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245. (b) Clayden, J.; Kubinsky, P. M.; Sammiceli, F.; Helliwell, M.; Diorazio, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4387. (c) Xu, L.; Li, F.; Xia, C.; Sun, W. *Synt. Commun.* **2003**, *33*, 2763.

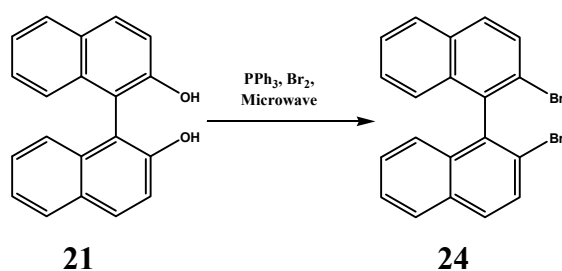


A la literatura trobem bàsicament dues rutes que permeten sintetitzar el 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè de forma racèmica. La primera, desenvolupada per Miyashita *et. al.*<sup>57a</sup> [Fig. 3.2], on s'utilitza 1,1'-binaftalè-2,2'-diol, PPh<sub>3</sub>, Br<sub>2</sub>, acetonitril i alta temperatura per tal de realitzar l'intercanvi de l'hidroxil pel brom, obtenint un 11% de rendiment global. Aquesta ruta es va assajar en repetides ocasions i en cap cas es va arribar, ni tant sols, a igualar el rendiment descrit a la literatura. És per això que es va decidir abandonar-la, donat que no aportava cap benefici des del punt de vista econòmic al nostre treball.



**Reacció 3.2:** Síntesi racèmica de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè

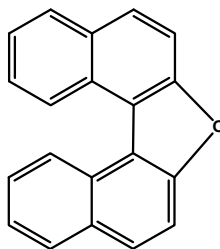
Tenint en compte els pobres resultats obtinguts amb la ruta clàssica, es decidí assajar una variant d'aquesta, desenvolupada per Chung-gu Xia *et. al.*<sup>57c</sup> [Fig. 3.3] l'any 2003, on es prenia com a referència el mètode abans descrit però, en aquest cas s'utilitzava com a font de calor les microones, aconseguint d'aquesta manera, un important augment en el rendiment global de la reacció.



**Reacció 3.3:** Síntesi racèmica de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè mitjançant microones

Aquesta via es va poder assajar gràcies a la col·laboració del grup del Dr. Ramon Alibés, el qual disposa d'un aparell de microones específic per dur a terme reaccions químiques. Malauradament, i a pesar dels intents realitzats en diferents condicions de temperatura, potència, pressió i temps, tampoc es van obtenir els resultats esperats, fet que en principi pensem pot ser atribuïble a la diferència dels equips de microones

utilitzats. A l'article només es fa referència a la potència de l'equip que és de 800 W, per la qual cosa pensem que els autors van fer servir un microones convencional. Com s'ha comentat, aquesta reacció es va assajar en condicions diverses i en cap cas el grau de conversió obtingut va ser favorable, fet pel qual aquesta via també va ser abandonada, optant d'aquesta manera per adquirir el derivat halogenat **24** comercial. El que sí es va observar, era la formació en quantitats importants de dinafto[2,1-*b*:1',2'-*d*]furà [Fig. 3.1], molècula que ja no permetia l'evolució cap als productes desitjats.



**25**

**Figura 3.1:** dinafto[2,1-*b*:1',2'-*d*]furà

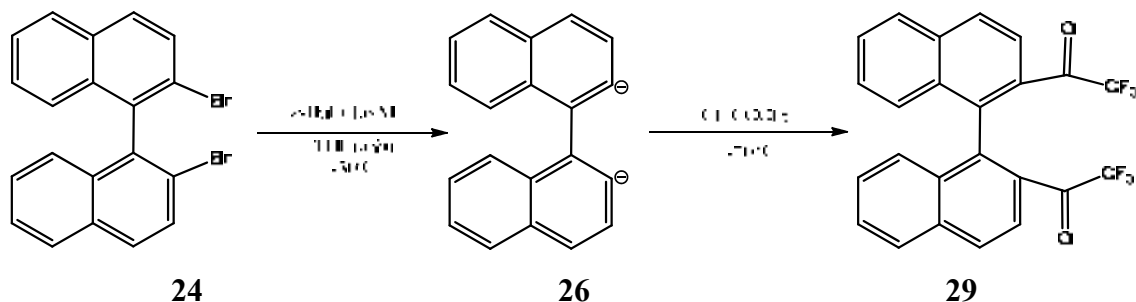
### **3.3 Síntesi de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona)**

La metodologia emprada per la síntesi de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona) parteix, com ja s'ha comentat amb anterioritat, de la ruta emprada en la síntesi de l'ABTE<sup>58</sup> la qual, es portava a terme en el sí d'èter anhidre i utilitzant anhídrid trifluoroacètic com a agent trifluoroacetilant. Aquesta ruta però, no va donar els resultats esperats en termes de rendiment, ja que en cap cas, es va aconseguir superar el 30% descrit a l'article de referència<sup>48a</sup>, tot i que la litiació s'aconseguia de manera quantitativa. Possiblement, el problema residia en el dissolvent i/o en l'electròfil emprat per a trifluoroacetilar el derivat di-litiat del binaftalè, els quals, tot i les mesures preses per aconseguir introduir-los en el medi de reacció de la forma més anhidre possible, aportaven alguna font de protons de forma incontrolada. Així doncs, després de fer una major cerca bibliogràfica, i assajar l'ús de l'agent metilant CH<sub>3</sub>I<sup>59</sup> de manera anàloga a

<sup>58</sup> Pomares, M. *Tesi Doctoral*, UAB **2002**.

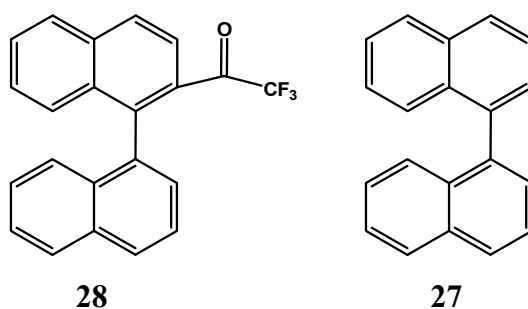
<sup>59</sup> Kasak, P.; Martin, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5279.

la duta a terme en el procés de trifluoroacetilació per comprovar el paper que jugava el nostre electròfil i obtenint rendiments de metilació quantitativs, es van adoptar les condicions de reacció descrites per a la síntesi del diàcid derivat del 2,2'-Dibromo-1,1'-binaftalè<sup>60</sup> en la qual s'utilitzava THF anhidre com a dissolvent en comptes d'èter dietílic. També es va decidir substituir l'anhidrid trifluoroacètic per un electròfil menys reactiu, però també més fàcil d'anhidritzar com és el trifluoroacetat d'etil (Reacció 3.4).



**Reacció 3.4:** Síntesi de la Diketona racèmica

Per tant, el derivat **29** es va sintetitzar en el sí de THF anhidre partint del 2,2'-dibromobisnaftalè **24** i *n*-butil-liti 1.6 M (solució en hexà). Un cop format el derivat diluït, s'addicionà el trifluoroacetat d'etil, molt lentament, al baló de reacció formant-se la 2,2'-diketona **29** amb un 86% de rendiment. El compost s'aïllà per cromatografia en columna, obtenint-se com a productes minoritaris, 1,1'-binaftalè-2-trifluoretanona **28** i el 1,1'-bisnaftalè, **27**, compostos de protonació parcial o total del dianió intermedi [Fig. 3.2].

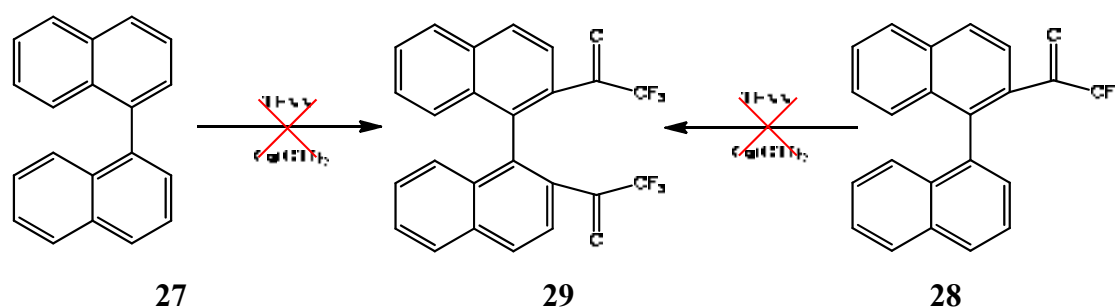


**Figura 3.2:** 1,1'-(1,1'-binaftalè-2il)-2,2,2-trifluoretanona, **28**, i 1,1'-binaftalè, **27**, obtinguts com a subproductes de la síntesi de **29**

<sup>60</sup> Takashi, H.; Nozawa, E.; Katano, M.; Suzuki, T.; Hagiwara, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3485.

### 3.4 Intent de síntesi de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona) via acilació de Friedel-Crafts

Donats els bons resultats obtinguts per Eva Monteagudo (Tesi Doctoral en curs) per la acilació del 9-metilantracé amb triflat de coure, es va intentar la acilació de Friedel-Crafts tant de bisnaftalè, **27**, com de 1-(1,1'-binaftalè-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona, **28** (Reacció 3.4).

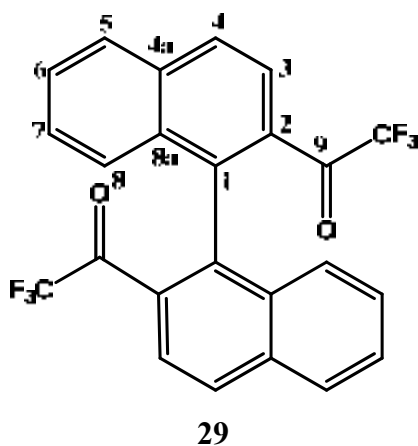


**Reacció 3.4:** Intent de síntesi de la dicetona **29** mitjançant una reacció de Friedel-Crafts.

La reacció<sup>61</sup> es va dur a terme a reflux, fent servir anhidrid trifluoroacètic com a dissolvent i agent trifluoroacetilant, triflat de coure com a àcid de Lewis i segons el cas, la monocetona **28** o el bisnaftalè **27** com a producte de partida. Tot i haver variat diferents paràmetres com els equivalents dels diferents reactius i els temps de reacció, en cap cas l'evolució de la reacció va ser favorable, fet pel qual es decidí abandonar aquesta ruta.

<sup>61</sup> (a) Corbett, M.S.; Lin, X.; Sanyal, A.; Snyder, J.K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 931. (b) Singh, R.P.; Kamble, R.M.; Chandra, K.L.; Saravanan, P.; Singht, V.K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 241.

### 3.5 Estudi estructural de la 1,1'-binaftalè-2,2'-trifluoroetanona



#### 3.5.1 Assignació dels espectres de protó dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona)

La dicetona **29** és una molècula amb un eix de simetria  $C_2$  perpendicular a l'eix que uneix les dues subunitats naftalèniques. Aquest fet simplifica els espectres de RMN donat que tots els nuclis equivalents per simetria presenten senyals isòcrones.

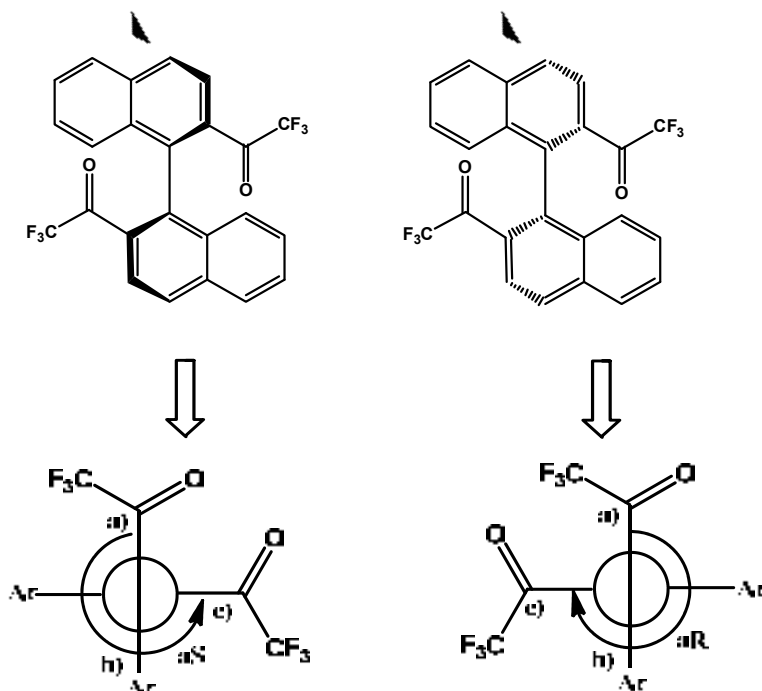
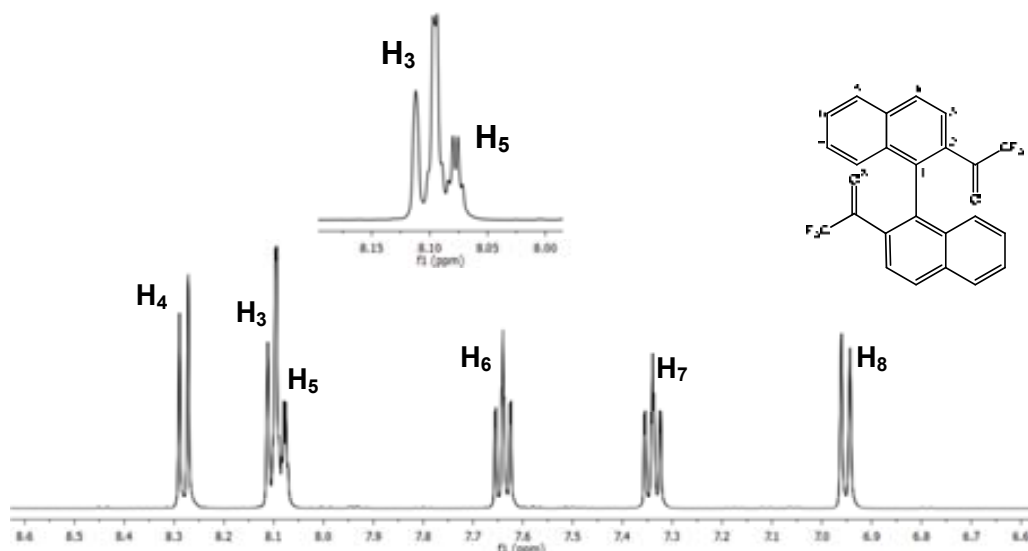
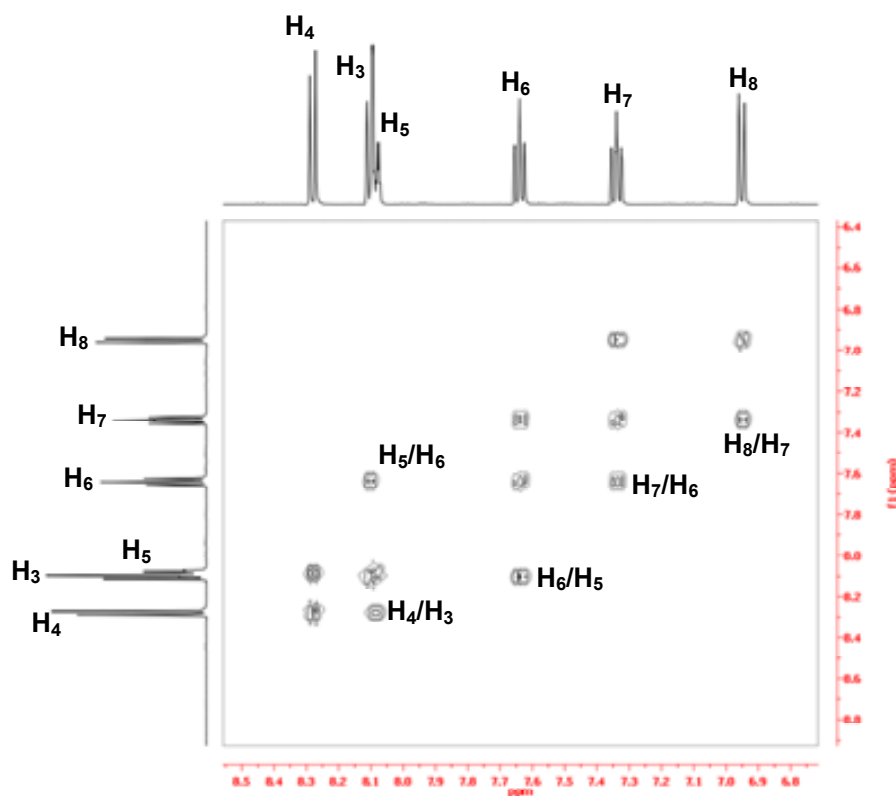


Figura 3.3: Enantiòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(trifluoroetanona)

La molècula es va poder caracteritzar completament gràcies a la combinació de la informació obtinguda a través dels espectres bidimensionals de correlació homonuclear de protó (COSY), de correlació directa protó-carboni (HSQC) i de correlació protó-carboni a llarga distància (HMBC). A continuació, s'explica com s'ha realitzat l'assignació.



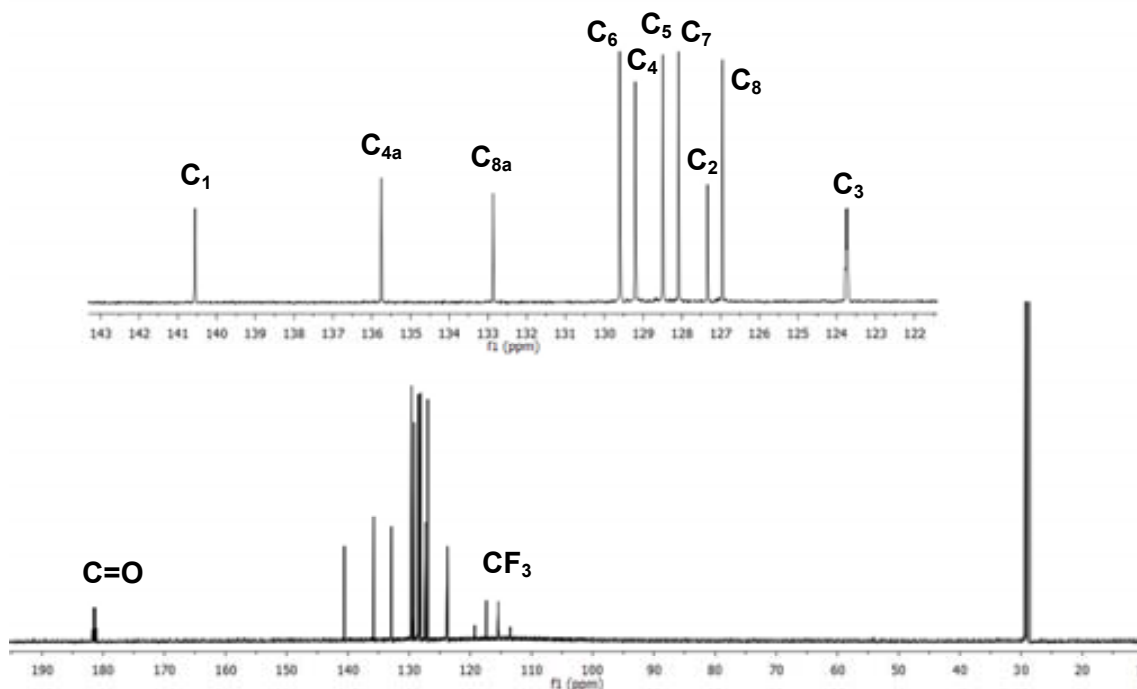
**Espectre 3.1:** Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de la dicetona **29** en acetona- $\text{d}_6$  a 600 MHz



**Espectre 3.2:** Espectre COSY de la dicetona **29** en acetona- $\text{d}_6$  a 600 MHz

L'espectre  $^1\text{H-NMR}$  (Espectre 3.1) i el COSY (Espectre 3.2) mostren l'existència de dos sistemes d'espín a la molècula, que es corresponen amb els protons  $\text{H}_3$  i  $\text{H}_4$  i els protons  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$  i  $\text{H}_8$  dels anells naftalènics. Aquesta informació però, no era suficient per tal de discriminar entre les parelles  $\text{H}_3/\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5/\text{H}_8$  i  $\text{H}_6/\text{H}_7$ , de manera que va ser necessari treballar amb l'espectre  $^{13}\text{C-RMN}$  (Espectre 3.3) i els dels experiments heteronuclears.

La discriminació d'aquests protons es va realitzar gràcies a l'espectre de correlació a llarga distància HMBC (annex). En aquets cas, el carboni quaternari  $\text{C}_1$  és l'únic que pot mostrar dos únics acoblaments a llarga distància amb un protó de multiplicitat doblet de cadascun dels sistemes d'espín mencionats. Aquests acoblaments són amb els protons  $\text{H}_3$  i  $\text{H}_8$ . Per altra banda, es van poder identificar els carbonis quaternaris a partir de l'espectre de correlació directa protó-carboni HSQC (Espectre de l'annex), ja que no presenten senyal, i dels quatre candidats  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_9$  i  $\text{C}_{10}$ , només el  $\text{C}_1$  presentava els acoblaments esmentats. Un cop assignades aquestes senyals, l'assignació de les bandes corresponents a tots els protons i els carbonis va ser senzilla.



Espectre 3.3: Espectre de  $^{13}\text{C-RMN}$  de la dicetona **29** en acetona- $\text{d}_6$  a 150 MHz

A les taules següents es troben recollits els corresponents desplaçaments químics i constants d'acoblament dels protons (Taula 3.1) i dels carbonis (Taula 3.2) de la dicetona **29**. De l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN cal destacar l'acoblament dels carbonis  $\text{C}_{10}$  i  $\text{C}_9$  amb els àtoms de fluor a través d'un i dos enllaços respectivament i l'acoblament entre el  $\text{C}_3$  i els fluors a través de l'espai, un fenomen descrit a la bibliografia<sup>62,63</sup>.

Protó	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>
$\delta$ (ppm)	8.37	8.22-8.14	8.22-8.14	7.73	7.43	7.04
Multiplicitat	d	dq	d	dd	dd	d
J (Hz)	8.7	-	-	8.5	8.5	8.5

Taula 3.1: Desplaçaments químics, multiplicitat i constants d'acoblament dels protons de **29** en acetona-d<sub>6</sub>

Carboni	C <sub>9</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>4a</sub>	C <sub>8a</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>4</sub>
$\delta$ (ppm)	181.4	140.6	135.8	132.9	129.6	129.2
J <sub>C-F</sub> (Hz)	34.8	-	-	-	-	-

Carboni	C <sub>5</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
$\delta$ (ppm)	128.5	128.1	127.3	126.9	123.7	116.2
J <sub>C-F</sub> (Hz)	-	-	-	-	3.8	292.6

Taula 3.2: Desplaçament químic i constants d'acoblament dels carbonis de **29** en acetona-d<sub>6</sub>

### 3.6 Difracció de raigs-X de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetana)

Un cop purificada la dicetona **29** mitjançant cromatografia en columna, aquesta cristal·litzà amb relativa facilitat en la barreja de dissolvents (hexà:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) utilitzats com a fase mòbil de la cromatografia. S'aïllà doncs, un monocristall de **29** pur i

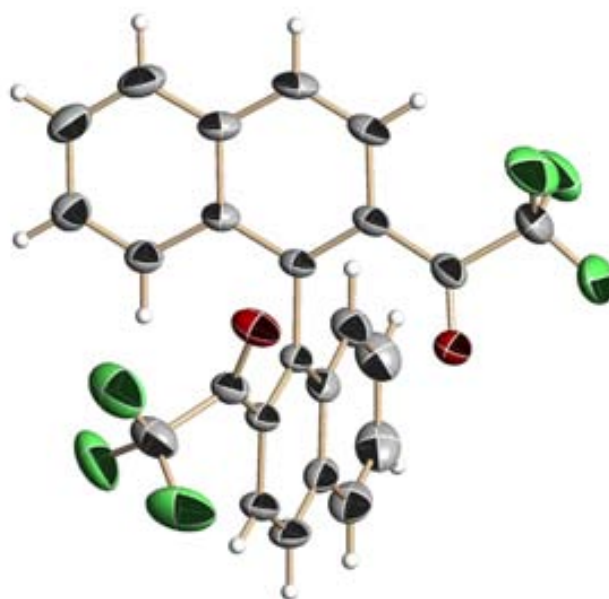
<sup>62</sup> Jaime-Figueroa, S.; Kurz, L.J.; Liu, Y.; Cruz, R. *Spectrochimica Acta Part A* **2000**, *56*, 1167.

<sup>63</sup> Mele, A.; Salani, G.; Viani, F.; Bravo, P. *Magn. Reson. Chem.* **1997**, *35*, 168.



s'enregistrà un espectre de raigs X, el qual ens proporcionarà informació geomètrica. A la Figura 3.4, la difracció del monocristall revelà que, tal i com s'esperava, la dicetona conté un eix de simetria  $C_2$  que bisecta l'eix quiral i passa pel mig dels anells naftalènics. També es va poder observar que la disposició dels grups carbonil era en *anti*- en cada enantiòmer de la dicetona **29**, mostrant, per a cada enantiòmer, igual proquiralitat per a les dues cares externes i internes, però sent contràries entre elles.

A la Figura 3.5 es mostra l'estructura cristal·lina que adopta el compost. La cel·la elemental conté dues unitats de dicetona, una meitat corresponent a l'enantiòmer *R* i l'altra meitat a l'enantiòmer *S*, el que implica que la molècula cristal·litza en forma racèmica. Les dimensions de la cel·la són 8.1053 x 10.0479 x 12.4881 Å, amb uns angles respectius de 97.033 x 96.709 x 94.475 °.



**Figura 3.4:** Estructura de raigs-X d'un cristall racèmic **29**.

Només es mostra l'enantiòmer (*S*).

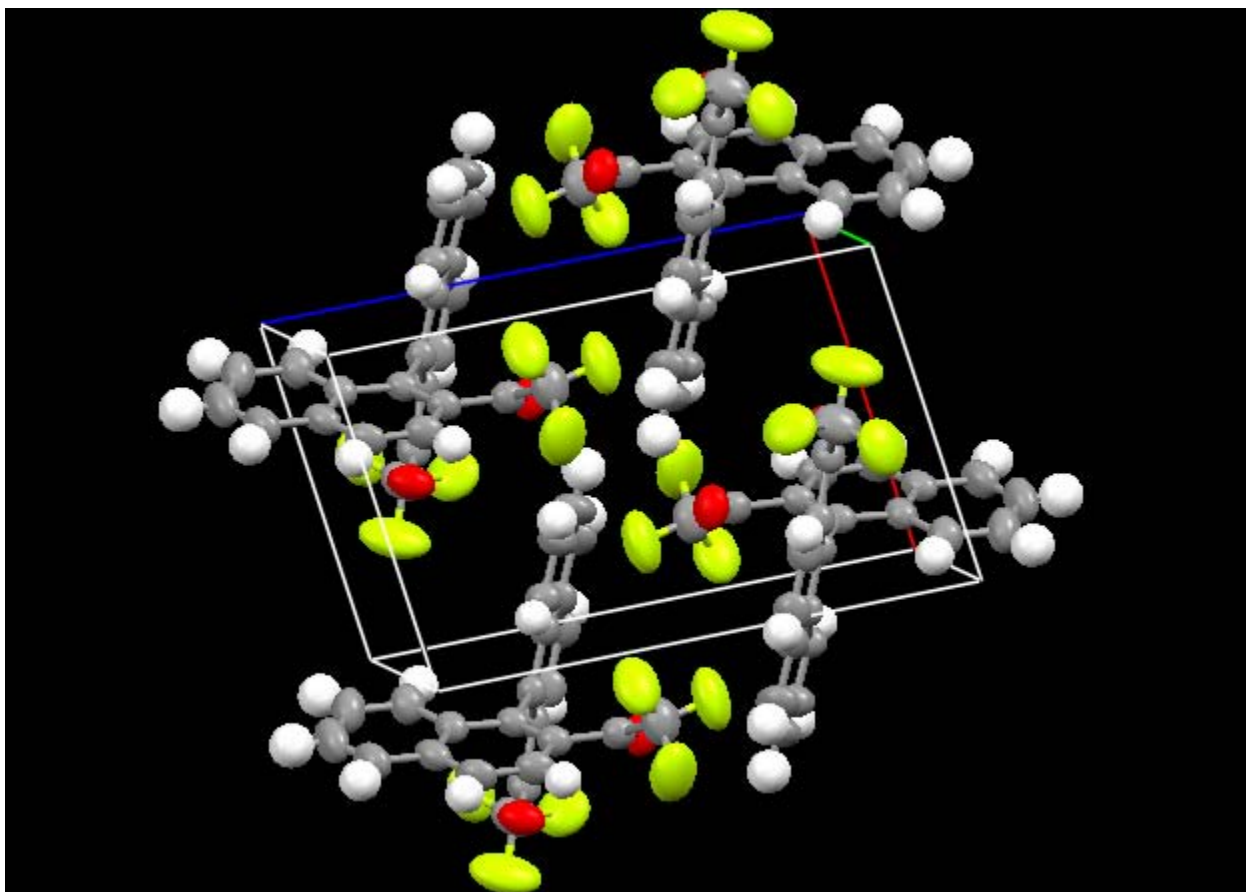
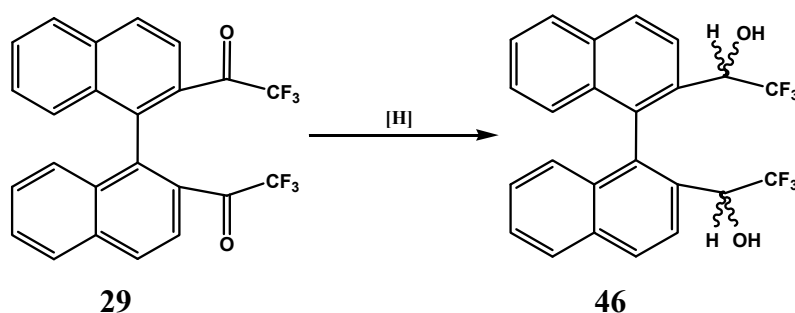


Figura 3.5: Cel·la elemental de la (RS)- 1,1'-binaftalè-2,2'-trifluoroetanona 29

### 3.7 Estudi de la reducció estereoselectiva de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona)<sup>64</sup>

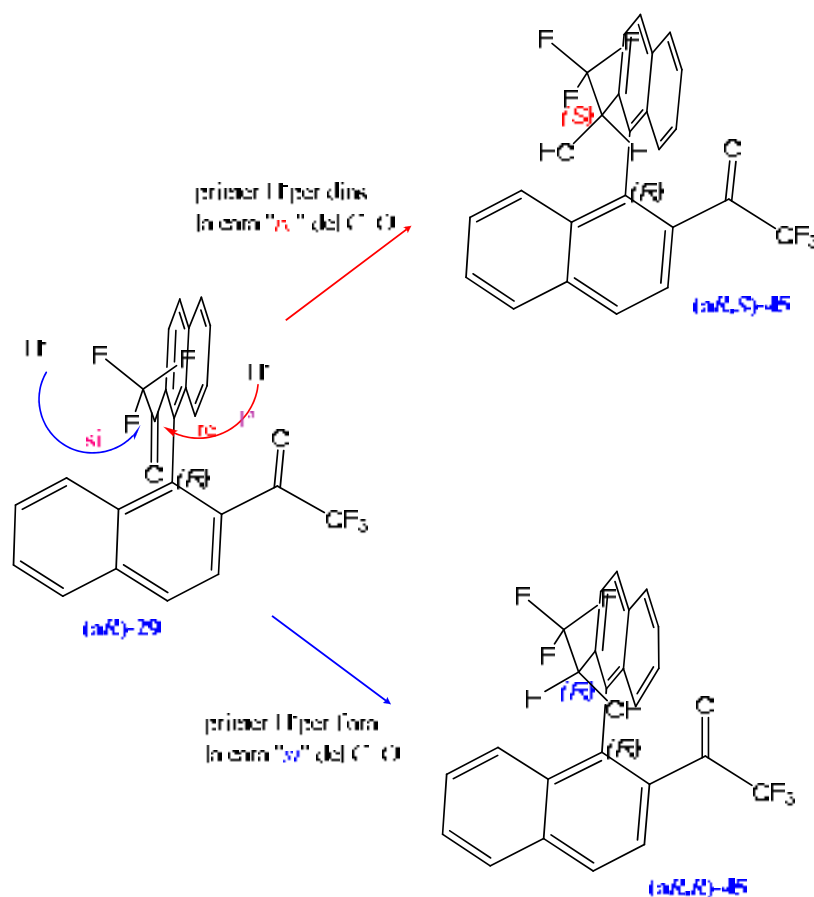


Esquema 3.2: Reducció de la dicetona 29.

<sup>64</sup> (a) Itsuno, S. *Enantioselective reduction of ketones* In Paquette L. *Organic Reactions*. John Wiley & Sons, 1998, 52, 395. (b) Nicolau, K.C.; Sorensen, E.J. *Catalytic Asymmetric Reactions, an overview* In *Classics in total synthesis*. Weinheim: VCH, 1996. Appendix, p. 358. (c) Singh, V.K. *Synthesis* 1992, 605.

A l'hora d'obtenir alcohols secundaris enantiomèricament enriquits, un dels mètodes més emprats és la reducció enantioselectiva de cetones proquirals, les quals poden ser de naturalesa diversa, igual que els mètodes d'inducció asimètrica, els quals poden ser tant estequiomètrics, com catalítics.

En el nostre cas, cal tenir en compte dues circumstàncies, si considerem la mescla dels dos enantiòmers (racèmic) corresponents a l'eix quiral de la dicetona **29**: la reducció d'un primer grup carbonil dóna lloc a un compost tipus cetol (cetona + alcohol) que es podrà presentar com a dos diastereoisòmers, òbviament racèmics (veure Esquema 3.3).



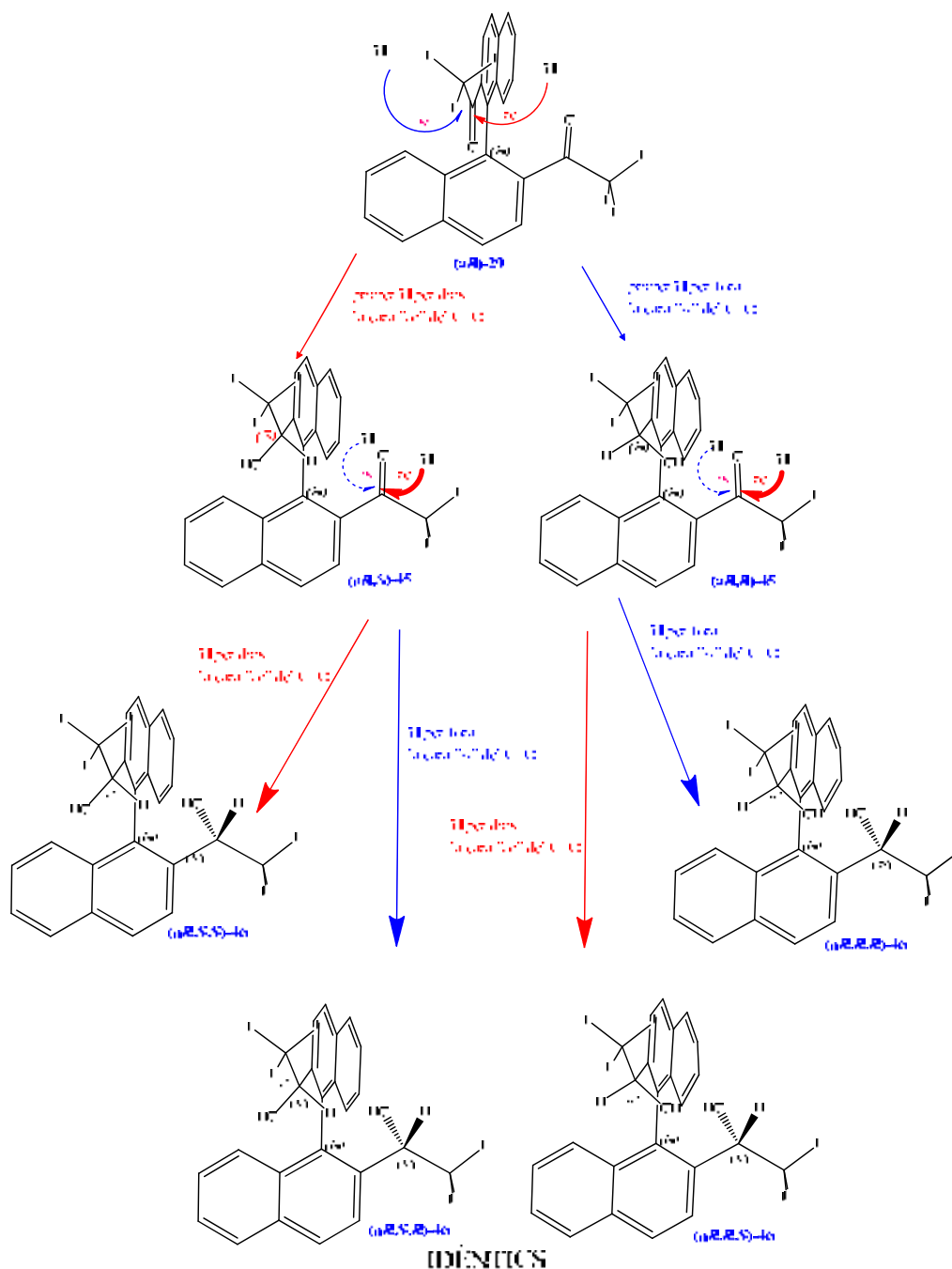
**Esquema 3.3:** Possibles productes de monoreducció de (*R*)-dicetona **29**

A l'esquema 3.3 es mostra com a partir de la dicetona *aR*, la reducció pot generar dos cetolalcohols diastereoisomèrics diferents (*aR,R*)-**45** i (*aR,S*)-**45** segons l'hidrur accedeixi per la cara *si* o *re* del grup carbonil respectivament. Així doncs, la presència de cares diastereotòpiques pot conduir a proporcions diferents de diastereoisòmers.

Òbviament, la cetona enantiòmera, (aS)-**29**, conduirà als altres enantiòmers dels representats a la figura i al final tindrem per la reducció d'un carbonil els dos compostos racèmics (aRS,SR)-**45** i (aRR,SS)-**45**, que podran estar o no en proporcions diferents.

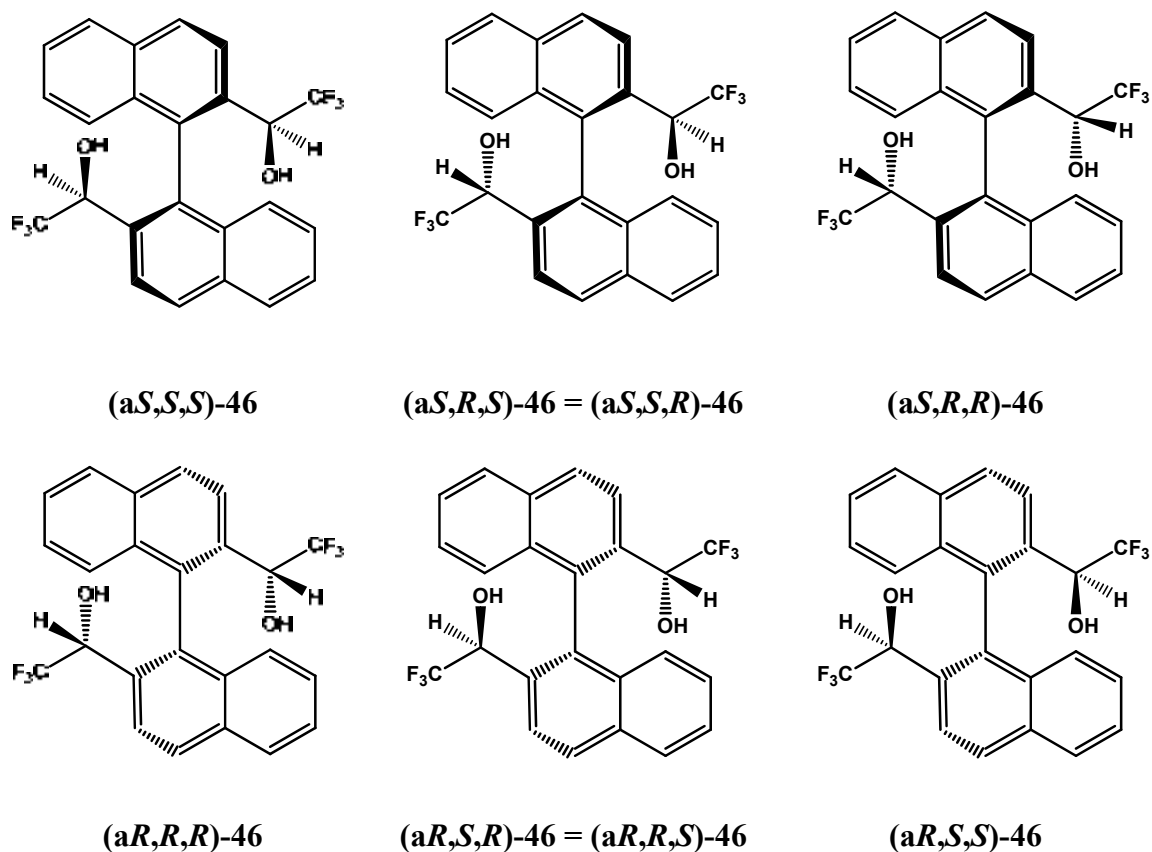
Cal observar la diferència entre les dues cares carboníliques. Així, per a l'enantiòmer (aR)-**29**, cada carbonil presenta una cara interna (la que s'enfronta a l'altre carbonil), la cara *re* i una cara externa, la cara *si*. Òbviament, la situació serà la contrària en el cas de l'enantiòmer (aS)-**29**. La presència dels dos cetols racèmics vindrà determinada principalment per qüestions d'efectes electrònics i d'impediments estèrics del substrat (conformacions) i per la natura de l'agent reductor des del punt de vista de la seva selectivitat quiral. Per a cada enantiòmer de la dicetona, obtindriem, després de la monoreducció, les corresponents mescles de diastereoisòmers corresponents (aR,S)-**45** i (aR,R)-**45** per a la dicetona (aR)-**29** i (aS,R)- i (aS,S)-**45** per a la dicetona (aS)-**29**.

Imaginem a continuació que es redueix el segon carbonil (Esquema 3.4). Des del punt de vista més genèric, es podrien reduir tots i cada un dels enantiòmers de la reducció prèvia per ambdues cares diastereotòpiques. L'esquema adjunt més adalt exemplifica el cas de la dicetona (aR)-**29**.



**Esquema 3.4:** Possibles productes de di-reducció de la dicetona (aR)-29

Dels quatre compostos possibles cal posar de manifest que aquells que provenen de l'atac alternatiu de l'hidrur (o hidrogen) per les dues cares diferents de cada grup cetònic resulten ser idèntics, tant si la primera ha estat per una cara interior i la segona per una cara exterior com si la reducció completa ha estat en ordre invers. La presència de l'eix  $C_2$  de simetria comporta que els compostos (aR,S,R)-46 i (aR,R,S)-46 siguin idèntics. En definitiva la reducció completa del racèmic de la nostra dicetona 29 origina tres parelles de enantiòmers: (aRS,RS,RS)-46, (aRS,RS,SR)-46 i (aRS,SR,SR)-46 [Fig. 3.6].



**Figura 3.6:** Alcohols diastereoisomèrics obtinguts de la reducció de la dicetona racèmica **29**, on els diastereoisòmers de la part superior de la figura són enantiòmers dels de la part inferior

De fet, és un cas similar o paral·lel als compostos *meso* amb tres centres quirals, on el que està contingut en el pla de simetria se'l denomina com a centre *pseudo* quiral. Com a conseqüència lògica de que la simetria sigui  $C_2$  i no planar, en el nostre cas aquest compost (*aR,S,R*)-**46** és òpticament actiu (no té pla de simetria) mentre que els compostos *meso* derivats de centres estereogènics no desvien el pla de vibració de la llum polaritzada. Algun autor<sup>65</sup> esmenta els termes “*eixos i plans pseudoquirals*” com a extensió del terme anterior.

Donat que els cetoalcohols **45**, obtinguts de la reducció de només un grup carbonil de la dicetona de partida **29**, presenten encara un carbonil amb cares diastereotòpiques, la segona reducció pot presentar una certa selecció, independentment de que el reductor sigui o no enantiodiferenciador. Òbviament, tant el mecanisme de reducció com la situació conformacional dels cetoalcohols seran estratègics a l'hora de determinar la quiralitat en els isòmers final obtinguts dels diols **46**.

<sup>65</sup> M. Nógrádi, “Stereochemistry. Basic concepts and applications”, Pergamon Pres, Oxford, 1981

### 3.8 Reducció de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona) amb hidrurs

#### 3.8.1 Introducció

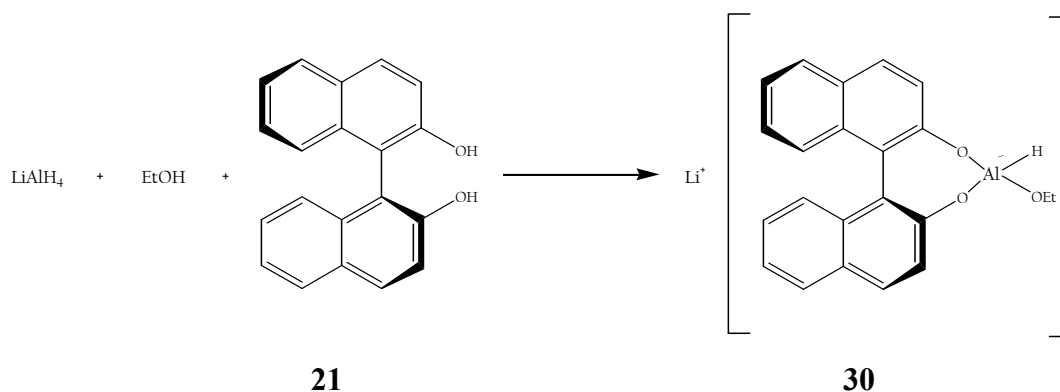
##### 3.8.1.1 Reducció amb hidrurs d'alumini i bor modificats.

Un dels mètodes estequiomètrics més desenvolupats per reduir grups carbonils de cetones és la reducció amb hidrurs metàl·lics modificats.

Majoritàriament a partir de  $\text{LiAlH}_4$  s'han fet modificacions que consisteixen en el reemplaçament de dos o tres hidrurs per modificadors quirals, procediment relativament senzill gràcies a l'alta reactivitat d'aquests centres.

Amb el temps s'han dissenyat una gran varietat de modificadors quirals de diferent naturalesa química, a fi efecte d'abastar tot tipus de cetones proquirals. Avui en dia, gràcies a les millores estructurals introduïdes amb el temps, podem arribar a resultats pròxims al 100% d'enantioselectivitat.

Els primers modificadors quirals eren de tipus alcohol<sup>66a</sup> però, degut a problemes d'estabilitat, han estat completament desplaçats per bifenols<sup>67,65c</sup>.



Esquema 3.5: Síntesi de BINAL-H

<sup>66</sup> (a) Itsasuno, S. *Enantioselective Reduction of Ketones* In Paquette L. *Organic Reactions*. John Wiley&Sons, **1998**, 52, p.395. (b) Nicolau, K. C.; Sorensen, E. J. *Catalytic Asymmetric Reactions*, an overview In *Classics in Total Synthesis*. Weinheim: VCH, 1996. Appendix, p. 358. (c) Singh, V. K. *Synthesis* **1992**, 605.

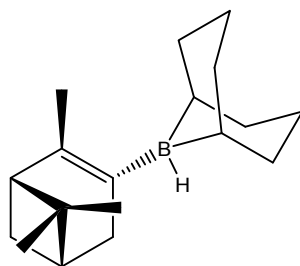
<sup>67</sup> (a) Brunel, J.M. *Chem. Rev.* **2005**, 105,857. (b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92.

Com a exemple, trobem el reductor que es troba a l'esquema 3.5, el BINAL-H, que va proporcionar una gran millora en l'enantioselectivitat, obtenint-se valors del 95% per la reducció de l'acetofenona o un 100% per la butirofenona<sup>68</sup>. En general s'acostumen a obtenir valors d'aquest ordre en cetones aromàtiques, però també mostra un bon comportament amb cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades, acetilestannats i cetones acetilèniques.<sup>65c,69</sup>

Paral·lelament als hidrurs d'alumini, existeixen reductors de bor que, amb modificacions diverses, actuen com a inductors d'asimetria quan s'utilitzen en condicions estequiomètriques.

Un primer cas és la substitució d'hidrurs en el  $\text{NaBH}_4$  per modificadors quirals enantiopurs amb diferent naturalesa química. Entre d'altres modificadors, s'han fet servir àcids carboxílics com l'àcid tartàric<sup>70</sup>,  $\alpha$ -aminoàcids<sup>71</sup>, com la prolina o la cisteïna<sup>72</sup>. Amb aquests modificadors s'obtenen valors d'enantioselectivitat que varien entre mitjans i alts.

També s'han dissenyat diferents borhidrurs alquílics quirals amb estructures com la que es mostra a la Figura 3.7<sup>73</sup>. Aquests tipus de reductors són adequats per a una gran varietat de cetones i donen bons excessos enantiomèrics.



**Figura 3.7:** Exemple d'un hidrur de bor alquílic enantiopur, (hidrur de *B*-3-pinanol-9-borabicyclo [3.3.1]nonil)

<sup>68</sup> Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709.

<sup>69</sup> Chong, J. M.; Mar, E.K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7709.

<sup>70</sup> (a) Hirao, A. *et.al. Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 693. (b) Yatagai, M.; Ohnuki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1826.

<sup>71</sup> Umino, N.; Iwakuma, T.; Itoh, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1479.

<sup>72</sup> Soai, K. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1989**, *47*, 11.

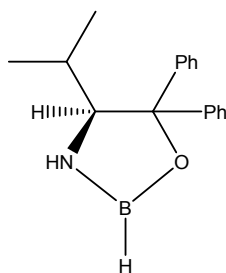
<sup>73</sup> Brown, H. C.; Singaram, B.; Matthew, C. P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2712.



### 3.8.1.2 Reducció catalítica enantioselectiva

Tot i que els mètodes estequiomètrics de reducció enantioselectiva han anat evolucionant, els mètodes d'inducció catalítica asimètrica són, en general, preferents pel fet de no haver de fer servir un equivalent de reactiu quirals enantiopur.

Un dels mètodes reducció catalítica de cetones més destacat, tant pels bons resultats enantiomèrics, com pels bons rendiments i l'extensa aplicació, és la reducció tipus CBS (Corey-Bakshi-Shibata)<sup>74</sup>. Aquest tipus de reducció es refereix a la reducció de cetones proquirals amb borà (o derivats) en presència de quantitats catalítiques d'oxazaborolidina, que actua com a catalitzador i inductor d'estereoespecificitat. Aquest mètode va ser inicialment aplicat l'any 1969 per Fiaud i Kagan<sup>75</sup> i el primer estudi exhaustiu va ser l'any 1981, quan Itsuno *et. al.*<sup>76</sup> van descriure aquest tipus de reducció sobre diferents cetones aromàtiques amb borà i quantitats estequiomètriques d'oxazaborolidina **35**, que es mostra a la Figura 3.8.



**35**

**Figura 3.8:** Estructura de la primera oxazaborolidina **35** aplicada en reduccions asimètriques en forma catalítica

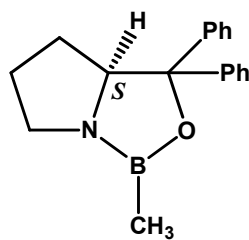
L'any 1987 Corey *et al.*<sup>77</sup> van descriure la funció catalítica de l'oxazaborolidina, desconeguda fins llavors. Els avenços en aquesta reacció es van enfocar en el disseny de nous catalitzadors amb l'objectiu de millorar l'enantioselectivitat del procés.

<sup>74</sup> (a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986. (b) Martens, J.; Wallbaum, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475.

<sup>75</sup> Fiaud, J.C.; Kagan, H. B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2742.

<sup>76</sup> Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 315.

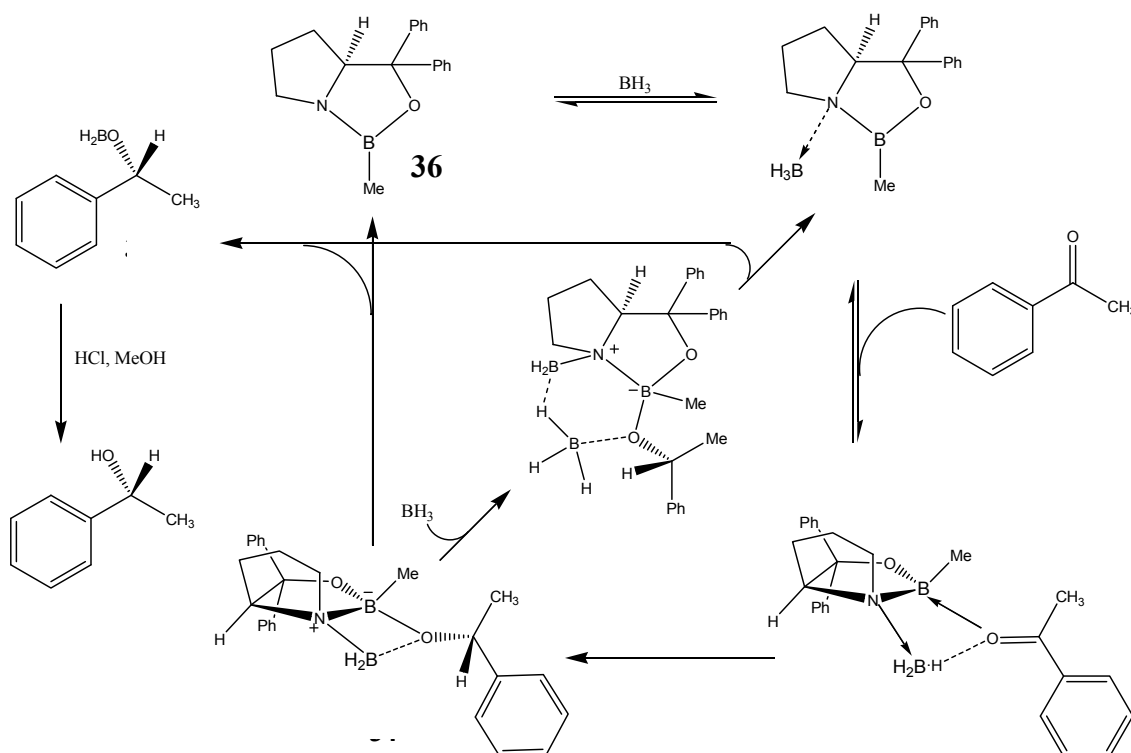
<sup>77</sup> Corey, E.J.; Bakshi, R.K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.



**36**

**Figura 3.9:** Oxazaborolidina de Corey **36** amb configuració absoluta (*S*)

El mecanisme de la reducció es descriu a l'Esquema 3.6, on es pren com a exemple de cetona proquiral la benzofenona i la (*S*)-oxazaborolidina **36** com a catalitzador. El primer pas és la coordinació del borà al nitrogen (centre bàsic) de l'oxazaborolidina **36** que tal com es demostrà per raigs X<sup>78</sup> ho fa de forma selectiva per la cara  $\alpha$  (respecte l'hidrogen del centre quiral). L'aproximació de la cetona és en *cis* respecte el borà, de manera que es minimitzen els efectes estèrics. Aquesta disposició genera un estat de transició de 6 membres, en el que es transfereix l'hidrur selectivament a una cara del carbonil, donant l'isòmer (*R*) de 1-feniletanol.



**Esquema 3.6:** Esquema proposat per a la reducció de cetones tipus CBS

<sup>78</sup> Corey, E. J. Azimiora, M.; Sarshar, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3429.

També s'han descrit altres condicions de reacció en adaptació a la gran diversitat de substrats susceptibles de ser reduïts. S'han emprat diferents reductors com  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ <sup>79</sup>, dietilanilina-borà<sup>80,24</sup>, trietilamina-borà<sup>81</sup>, diborà<sup>82</sup> i catecolborà. El catecolborà s'utilitza en la reacció de substrats susceptibles a reaccionar amb el borà, com poden ser olefines o amides, o per treballar a temperatura baixa, en la que amb el borà s'aprecia una disminució de l'estereoselectivitat. Concretament el catecolborà juntament amb la oxazaborolidina, han estat emprats en el nostre grup d'investigació en diverses ocasions, obtenint bons resultats tant en el rendiment global de la reacció com en el control enantiomèric<sup>83</sup>.

### 3.8.2 Resultats

La metodologia descrita a l'apartat anterior (reducció amb hidrurs) ens serveix com a punt de partida per l'intent de síntesi dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanol), **46**, en forma enantiopura. En aquest cas es va partir del substrat dicetònic 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanova), **29**, en forma racèmica, el qual s'esperava es reduís segons es mostra a l'Esquema 3.7 per tal de donar els diols diastereoisomèrics (*aR,R,R*)-**46** i (*aS,R,R*)-**46**.

El procés engloba una doble reducció asimètrica, el resultat de la qual serà difícil de preveure, tot i que en casos similars descrits a la bibliografia, és d'esperar un alcohol amb configuració absoluta (*R*) quan es realitza la reducció amb catecolborà i (*S*)-MeCBS<sup>78</sup>. A la primera reducció, ens plantegem quin efecte tindrà l'altre grup carbonílic (tant proper a l'espai) i l'eix quiral en la selectiva complexació del substrat amb el catalitzador. En el segon pas, tampoc es pot preveure com afectarà el centre quiral del nou carbinol ja generat.

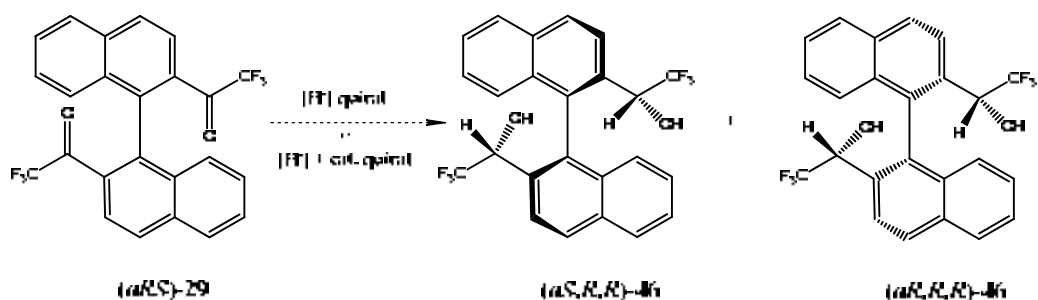
<sup>79</sup> Xu, J.; Wei, T.; Xia, J.; Zhang, Q.; Wu, H. *Chirality* **2004**, *16*, 341.

<sup>80</sup> Salunkhe, A. M.; Burkhardt, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1523.

<sup>81</sup> Cai, D.; Tschaen, D.; Shi, Y. J.; Verhoeven, T. R.; Reamer, R. A.; Douglas, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3243.

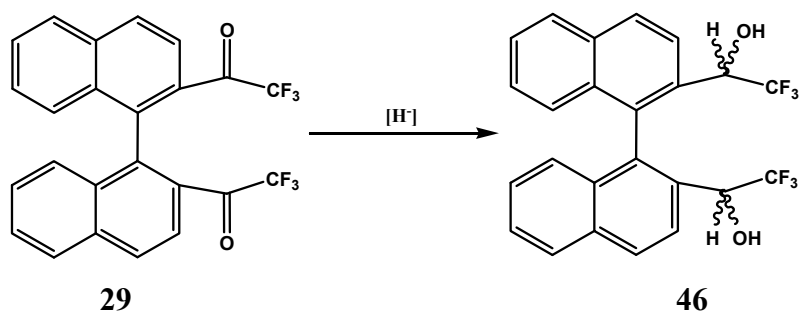
<sup>82</sup> Periasamy, M.; Kanth, J.V.B.; Prasad, A. S. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6411.

<sup>83</sup> (a) Estivill, C. Tesi Doctoral UAB. **2006**. (b) Pomares, M.; Ivanov, P. M.; Estivill, C.; Sanchez-Aris, M.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1431.

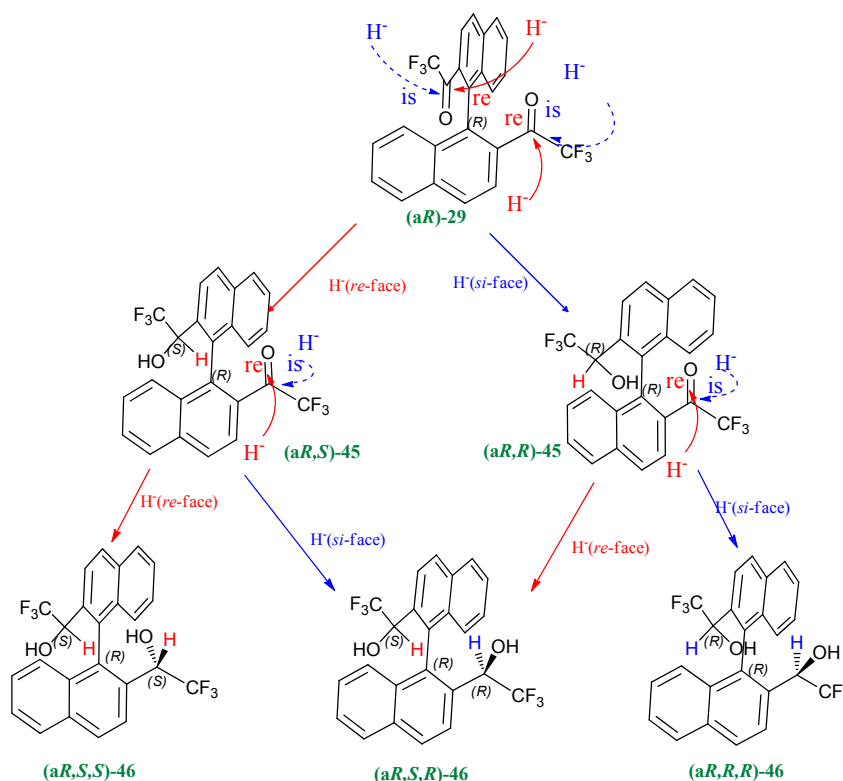


Esquema 3.7: Ruta sintètica proposada per a la síntesi estereoselectiva dels diols **46**

### 3.8.2.1 Reducció de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetana) amb hidrurs metàl·lics



En un primer moment, tot i el nostre interès en la reducció enantioselectiva de la trifluorometilcetona bisnaftalènica **29**, es va realitzar un primer assaig amb excés de  $\text{NaBH}_4$  per tal de comprovar la viabilitat de la reducció i poder disposar dels corresponents diols. Per altra banda, l'estudi estructural dels diols, es pot fer amb les mescles racèmiques. Aquesta reducció, que va ser pràcticament quantitativa, va donar uns resultats bastant sorprenents en termes de diastereoselectivitat. Com a resultat de la di-reducció s'obtingué una barreja de només dues de les tres parelles ((*aRS,SR,RS*)- i (*aRS,SR,SR*)-**46**) d'enantiòmers esperats, i molt enriquida en una d'elles (Esquema 3.8). Això posa de manifest les diferències diastereotòpiques de les cares dels grups dels carbonils a reduir exaltades per la presència de la quiralitat axial de la dicetona de partida i per la presència de la quiralitat del primer alcohol format. Aquesta reacció tot i haver-se assajat en diferents condicions (temperatura, dissolvent, temps,...) sempre ha donat resultats comparables, tant pel que fa als diastereoisòmers obtinguts com per la proporció en que aquests es van obtenir.



**Esquema 3.8:** Possibles productes de di-reducció de la dicetona (*R*)-**29** amb  $\text{NaBH}_4$ . Només s'indiquen els compostos derivats de (*R*)-**29**

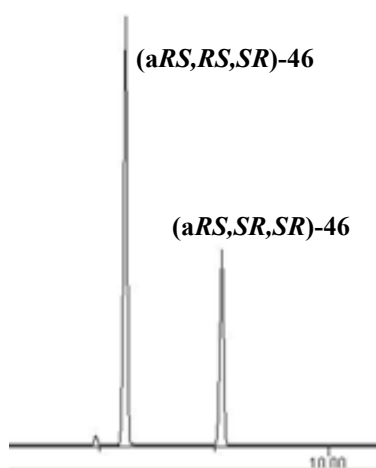
Com es veurà més endavant, els estereoisòmers aïllats d'aquesta reducció van ser les mescles racèmiques (*aRS,RS,SR*)-**46** i (*aRS,SR,SR*)-**46** amb una relació 7:3. L'esquema adjunt, encara que similar a l'esquema 3.4, ens permet indicar, per l'enantiòmer (*aR*) de la dicetona **29**, com ha tingut lloc l'atac de l'hidrur sobre cada grup carbonil per tal de donar cadascun dels diols aïllats. Considerant que la proporció dels diastereoisòmers obtinguts és 7:3, el total de reducció dels carbonils via cares internes respecte de les externes és 75:25.

Mentre que l'isòmer (*aRS,SR,SR*)-**46** prové de l'atac del reductor ( $\text{H}^-$ ) per les dues cares internes de la dicetona, el compost (*aRS,RS,RS*)-**46** prové de l'entrada d'un hidrur per una cara interior i de l'altre per una cara exterior. En aquest cas però, no sabem quina ha estat la primera reducció. Per això ens caldrà conèixer i estudiar la formació dels compostos intermedis, els cetols-**45**. Òbviament l'enantiòmer (*aS*)-**29** reacciona generant els enantiòmers corresponents. Caldria destacar en aquest punt que, de forma totalment inesperada, no s'ha obtingut el diol (*aRS,RS,RS*)-**46** (tal i com s'indica a

l'Esquema 3.8) que vindria del doble atac per les cares exteriors dels grups carbonílics, les quals presenten menys impediments estèrics. Així doncs, i contràriament als resultats obtinguts, cabria esperar la formació d'aquest diol en una proporció no despreciable. Si podem constatar, en base als resultats obtinguts, que la cara interior està afavorida per a la reducció, la presència del diol (*aRS,SR,SR*)-**46** podria justificar-se també per la reducció concertada dels dos carbonils.

A la figura 3.10 es reproduïx el cromatograma de gasos del cru de la reacció de reducció de la dicetona racèmica **29** amb  $\text{NaBH}_4$ , en el que s'observa la relació 7:3 dels diols diastereoisomèrics.

Resultats comparables es varen obtenir utilitzant  $\text{LiAlH}_4$  com a agent reductor de la dicetona racèmica **29**, malgrat la seva major reactivitat en comparació amb el  $\text{NaBH}_4$ . Tenint en compte aquest fet, es planteja la possibilitat de que factors electrònics o també la formació del primer centre estereogènic provinent de la monoreducció, poguessin tenir influència en la reducció del segon grup carbonil de la dicetona. Així doncs, es decidí assajar la reducció de la dicetona racèmica amb hidrurs metàl·lics amb una major demanda estèrica als emprats en el present apartat a fi de forçar l'atac de l'hidrur per les cares externes dels carbonils i intentar modificar la diastereoselectivitat del doble procés de reducció.



**Figura 3.10:** Cromatograma del cru de la reducció de la 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanova) **29** mitjançant  $\text{NaBH}_4$ .

No obstant, abans de passar a descriure altres processos de reducció de la dicetona **29**, estudiarem a continuació els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN dels tres diols **46** que ens permetrà posteriorment una discussió més fonamentada de les diferents estructures.

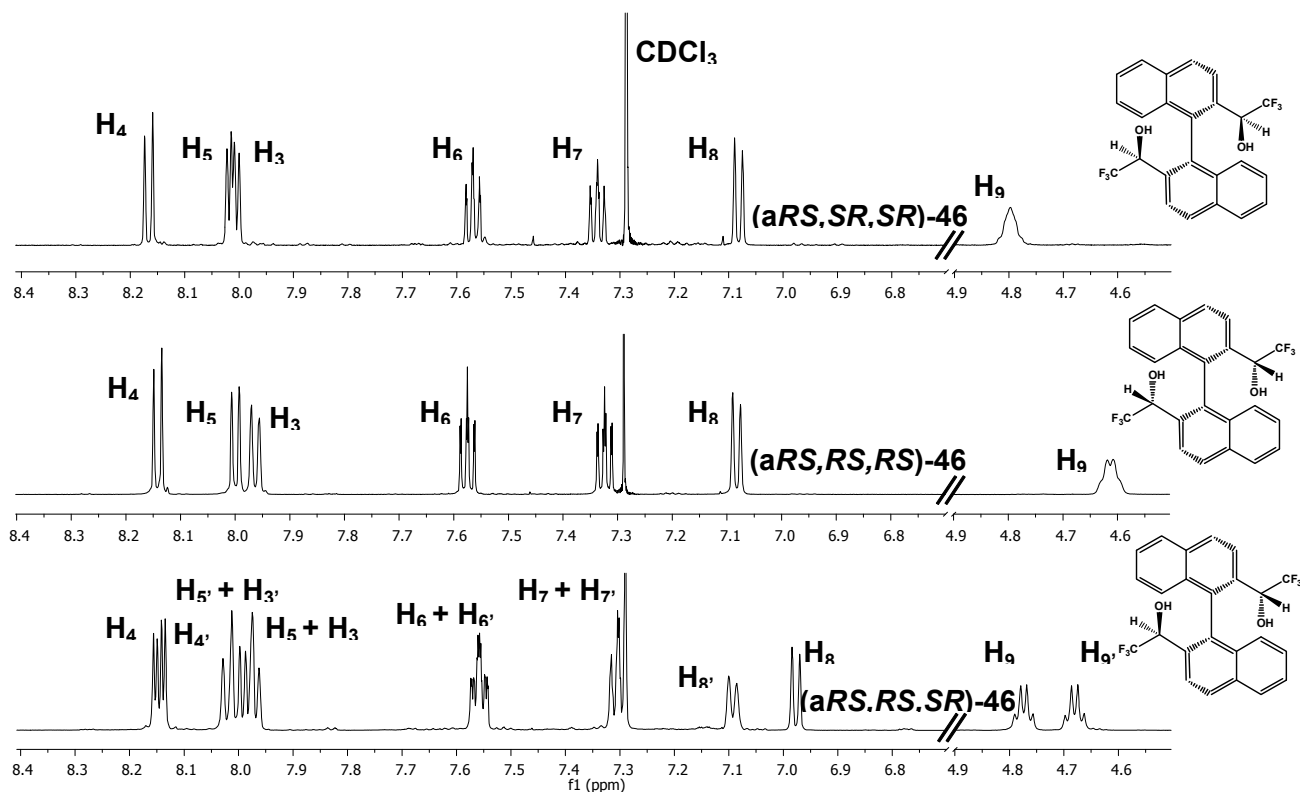
Presentem també la seva assignació que ha estat possible gràcies a diversos tipus d'espectres mono i bidimensionals (annex). La presència conjunta de les tres estructures en aquest punt, ens sembla més adient per a la posterior discussió global de tots els resultats.

Cal indicar que el tercer diastereoisòmer del diol **46** ((*aRS,RS,RS*)-**46**) es va aïllar amb bons rendiments quan la dicetona **29** es va reduir en el sí de 2-propanol com a font d'hidrogen i en presència de catalitzador enantiopur RuCl(p-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN] com es descriu més endavant en el apartat 3.12.4.

### 3.8.3 Assignació dels espectres de protó dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)

Els espectres de les tres parelles diastereoisomèriques de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) van ésser enregistrats emprant CDCl<sub>3</sub> com a dissolvent.

Partint de l'assignació realitzada en la dicetona, l'assignació dels senyals de protó per als diols (*aRS,SR,SR*)-**46** i (*aRS,RS,RS*)-**46** resultà senzilla, donat que només s'havien de tenir en compte les senyals del protó metínic i del protó hidroxílic addicionals. L'assignació del diols (*aRS,SR,SR*)-**46** i (*aRS,RS,RS*)-**46** es basa en l'experiment de difracció de raig-X, tal i com es descriu més endavant a l'apartat 3.8.5. En canvi, aquesta resultà més complexa en el cas del diol (*aRS,RS,SR*)-**46**, el qual ja no conservava l'eix de simetria C<sub>2</sub> i per tant, presentava totes les senyals desdoblades. En aquest cas, van ser necessaris espectres de correlació (Annexes) i nOe selectius per tal de poder realitzar una assignació completa.



**Espectre 3.4:** Espectre  $^1\text{H}$ -RMN dels diols diastereoisomèrics **46** en  $\text{CDCl}_3$  a 600 MHz

Com es pot observar als espectres mostrats més adalt (Espectre 3.4), la part aromàtica resta pràcticament invariable, apareixent a camps més alts, dues senyals, una corresponent al protó metínic i amb multiplicitat quadruplet per acoblament amb el grup trifluorometil i una altra senyal amb corresponent al protó hidroxílics, a  $\delta$  entre 3.30 i 2.20, el qual en alguns casos es pot trobar acoblat al protó metínic. Els desplaçaments químics de protó, així com les seves constant d'acoblament, es troben recollits a les Taula 3.3, Taula 3.4 i Taula 3.5.

Protó	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>9</sub>	OH
$\delta$ (ppm)	8.17	8.01	8.00	7.57	7.34	7.08	4.80	2.21
Multiplicitat	d	d	d	t	t	d	m	d
$J$ (Hz)	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	-	6.2

**Taula 3.3:** Assignació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN en acetona- $d_6$  de  $(aRS,SR,SR)$ -1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)



Protó	H <sub>4</sub>	H <sub>4</sub> '	H <sub>5</sub>	H <sub>5</sub> '	H <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> '	H <sub>6</sub>	H <sub>6</sub> '
$\delta$ (ppm)	8.17	8.15	8.14	8.02	8.00	7.98	7.96	7.56
Multiplicitat	d	d	d	d	d	d	t	t
$J$ (Hz)	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8

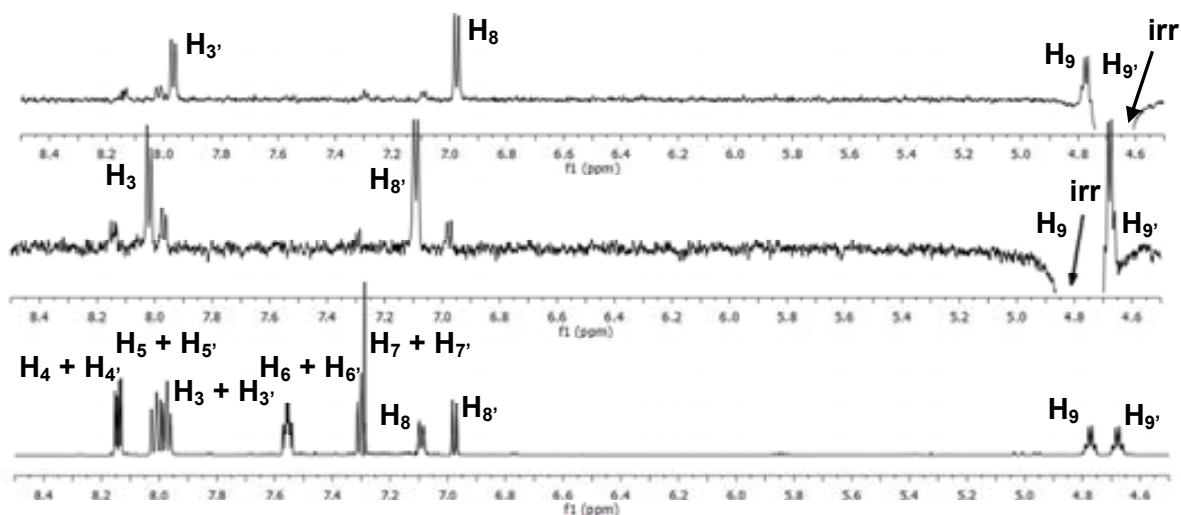
Protó	H <sub>7</sub>	H <sub>7</sub> '	H <sub>8</sub> '	H <sub>8</sub>	H <sub>9</sub>	H <sub>9</sub> '	OH	OH'
$\delta$ (ppm)	7.56	7.30	7.09	6.98	4.77	4.68	2.64	2.48
Multiplicitat	t	t	d	d	q	q	-	-
$J$ (Hz)	8.8	8.8	8.8	8.8	6.9	6.9	-	-

Taula 3.4: Assignació de l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN en acetona-d<sub>6</sub> de (a*RS,RS,SR*)-1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)

Protó	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>9</sub>	OH
$\delta$ (ppm)	8.14	8.00	7.96	7.57	7.32	7.08	4.62	3.31
Multiplicitat	d	d	d	t	t	d	m	-
$J$ (Hz)	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	-	6.2

Taula 3.5: Assignació de l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN en acetona-d<sub>6</sub> del (a*RS,RS,RS*)-1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)

En el cas del diol (a*RS,SR,RS*)-**46**, es van realitzar espectres nOe monodimensional per tal de confirmar assignacions realitzades, donat que això permetia observar relaxament creuat entre els dos grups binaftalènics units per l'eix quiral. Concretament, entre els protons H<sub>9</sub> i H'<sub>8</sub> i els protons H'<sub>9</sub> i H<sub>8</sub> pertanyents a diferents anells naftalènics, presenten efecte nOe degut a la seva proximitat a l'espai, tal i com s'observa a l'espectre 3.5.

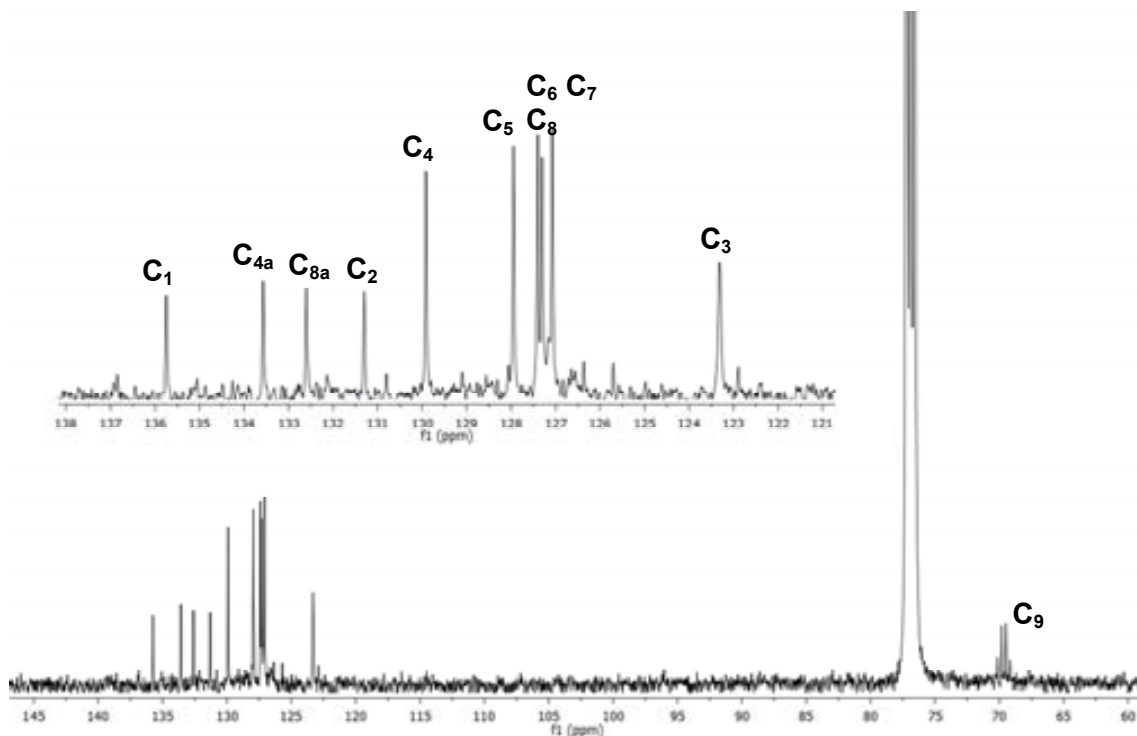


**Espectre 3.5:** Espectres nOe selectiu del diol (*aRS,RS,SR*)-**46** en  $\text{CDCl}_3$  a 600 MHz

### 3.8.3.1 Assignació dels espectres de carboni dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)

Anàlogament, els espectres de carboni dels diols diastereoisomèrics (Espectre 3.6) van ser enregistrats emprant  $\text{CDCl}_3$  com a dissolvent. L'assignació dels senyals dels carbonis directament units a protó es realitzà mitjançant l'experiment de correlació directa HMQC (Annex) i la dels carbonis quaternaris  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_{4a}$  i  $\text{C}_{8a}$  mitjançant l'experiment de correlació a llarga distància HMBC (Annex). L'espectre 3.6 i la taula 3.6 corresponen a l'estereoisòmer (*aRS,RS,RS*)-**46**.

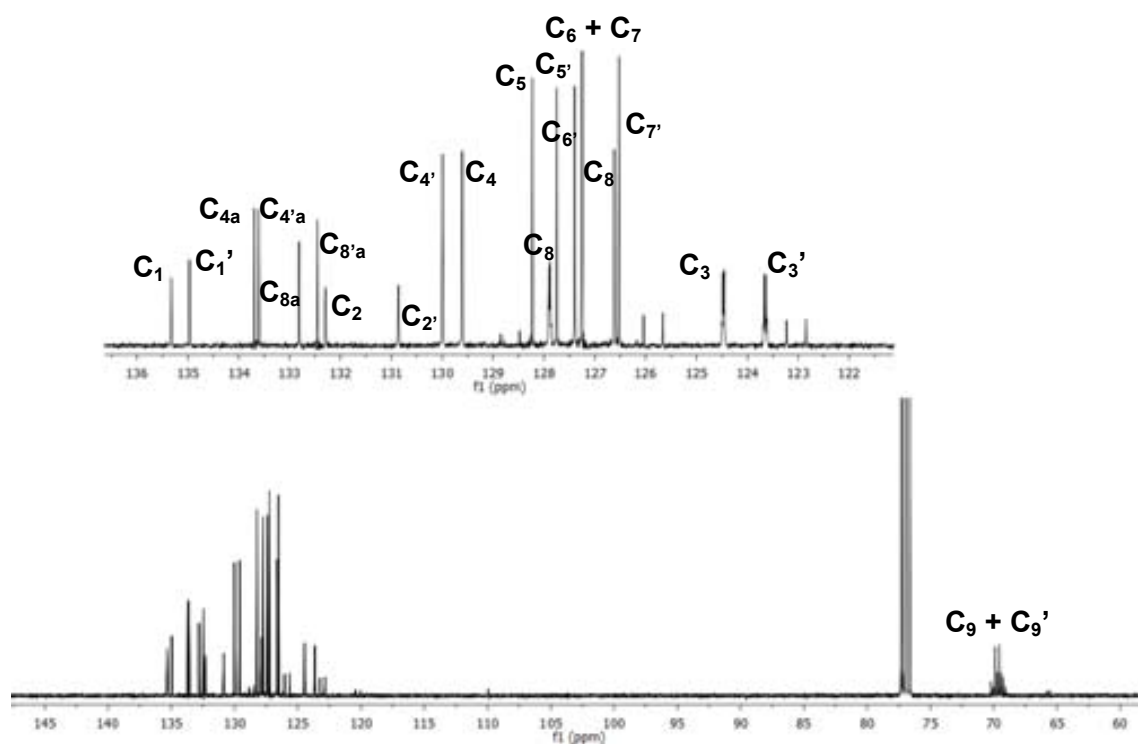
Igual que en el cas dels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN, l'assignació dels senyals de  $^{13}\text{C}$  del diol (*aRS,RS,SR*)-**46** fou més complicada degut a l'absència d'un eix de simetria  $\text{C}_2$  a la molècula, fet que provocava la presència de moltes més senyals i d'haver de distingir les senyals de cada anell binaftalènic. L'espectre 3.7 i la taula 3.7 corresponen a l'estereoisòmer (*aRS,RS,SR*)-**46**.



**Espectre 3.6:** Assignació de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  del (aSR,SR,SR)- 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) a 150 MHz

Carbo ni	C <sub>1</sub>	C <sub>4a</sub>	C <sub>8a</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>9</sub>
$\delta$	135.	133.	132.	131.	130.	128.	127.	127.	127.	123.	69.
(ppm)	8	8	6	3	0	4	5	4	2	7	0

**Taula 3.6:** Assignació de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  de (aSR,SR,SR)- 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)



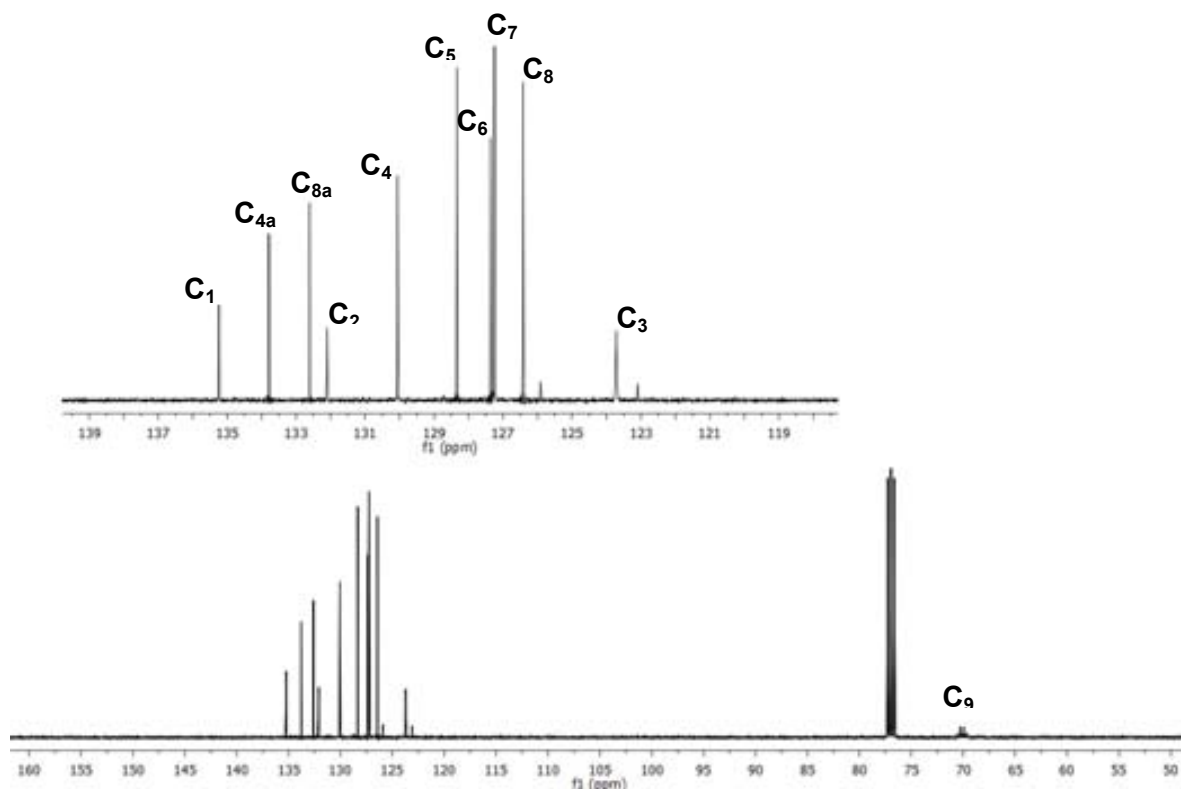
**Espectre 3.7:** Assignació de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  del (*aRS,RS,SR*)-1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)

Carboni	C <sub>1</sub>	C <sub>1'</sub>	C <sub>4a</sub>	C <sub>4a'</sub>	C <sub>8a</sub>	C <sub>8a'</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>2'</sub>	C <sub>4'</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>
$\delta$ (ppm)	135.3	135.0	133.6	133.5	132.8	132.4	132.3	130.9	130.0	129.6	128.5

Carboni	C <sub>8'</sub>	C <sub>5'</sub>	C <sub>6'</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>7'</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>3'</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>9'</sub>
$\delta$ (ppm)	128.2	127.8	127.4	127.3	126.3	126.6	126.5	124.5	123.6	70	69

**Taula 3.7:** Assignació de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  del (*aSR,RS,SR*)-1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol).

Finalment, en l'espectre 3.8 i la taula 3.8 es recullen les emissions corresponents al diastereoisòmer (*aRS,SR,SR*)-**46**.



**Espectre 3.8:** Assignació de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  del (*aSR,SR,SR*)-1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol).

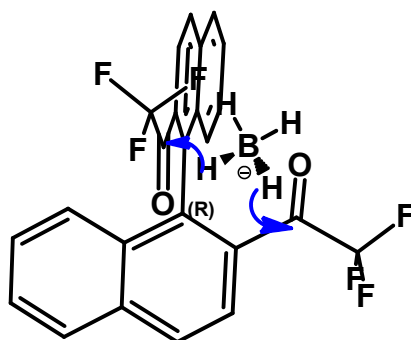
Carboni	C <sub>1</sub>	C <sub>4a</sub>	C <sub>8a</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>
$\delta$ (ppm)	135.1	133.9	132.7	131.4	130.1	128.4	127.4	127.3	126.4	70.0

**Taula 3.8:** Assignació de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  del (*aRS,RS,RS*)-1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)

### 3.8.3.2 Reducció de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb hidrurs metàl·lics modificats

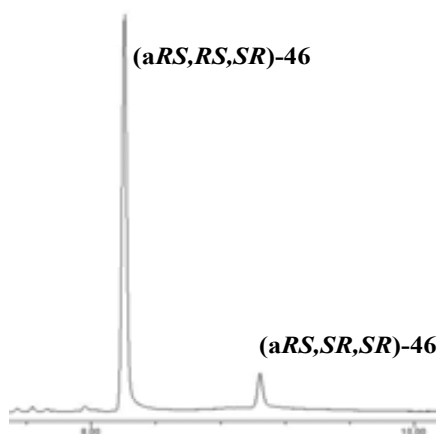
Degut als resultats obtinguts amb la utilització d'hidrurs metàl·lics convencionals, es decidí assajar la reducció de la barreja racèmica de la dicetona **29** variant el tipus d'hidrur per d'altres més voluminosos com el L-Selectride, TTBOAH (hidrur de tri-*tert*-butoxialumini i liti, **32**) i el catecolborà a fi efecte de forçar l'atac d'aquests per les cares externes dels carbonils de la dicetona racèmica **29**, fet que conduiria a la obtenció de la parella enantiomèrica (*aRS,RS,RS*)-**46** que no s'havia pogut aconseguir mitjançant la

utilització dels hidrurs descrits a l'apartat anterior i poder així extreure alguna conclusió sobre a què era degut aquest comportament diastereoselectiu en la reducció de la dicetona **29**, donat que no s'obtenien resultats estadístics en les reduccions amb  $\text{NaBH}_4$  i  $\text{LiAlH}_4$ . La idea era intentar esbrinar si aquest comportament amb hidrurs aquirals es devia a una qüestió estèrica, electrònica o a ambdues. Per aquest motiu, com ja s'ha comentat amb anterioritat, els hidrurs emprats tenien diferent volum dels descrits a l'apartat anterior i també diferent nombre d'equivalents d'hidrur (un en comptes de quatre). Aquest últim punt també es va considerar important donat que en el cas que l'hidrur accedís a les cares internes dels carbonils dels enantiòmers de la dicetona, no podria dur a terme la doble reducció d'aquesta com sí seria factible en el cas dels hidrurs comentats a l'apartat anterior (Figura 3.9).



**Figura 3.11:** Doble reducció concertada de la dicetona amb  $\text{NaBH}_4$  (es mostra l'enantiòmer (R)).

Desgraciadament, aquests intents resultaren infructuosos, doncs es tornaren a obtenir els mateixos alcohols diastereoisomèrics, i en el cas del L-Selectride, amb una proporció molt més gran del diol (*aRS,RS,SR*)-**46** (9:1) que en el cas dels hidrurs convencionals descrits a l'apartat anterior [Fig. 3.12]. Això quedaria justificat per la impossibilitat de formació del producte derivat de la doble reducció concertada.



**Figura 3.12:** Cromatograma del cru de reducció de la dicetona **29** amb L-Selectride

Per altra banda, també s'assajà la reducció de la dicetona amb NaH, el qual no podria donar la reacció de direducció de manera concertada, no afavorint d'aquesta manera la obtenció dels enantiòmers (*aRS,SR,SR*)-**46** (provinents de l'atac per les cares internes dels carbonils) i per altra banda, degut al seu volum petit, no hauria de mostrar cap tipus d'estereoselectivitat en la reducció de la dicetona, ja que el seu reduït volum li permetria accedir als grups carbonils proquirals des de qualsevol de les seves cares. Desgraciadament, aquesta reacció no mostrà cap tipus d'evolució, molt probablement degut a la nul·la solubilitat de l'hidrur en el dissolvent utilitzat.

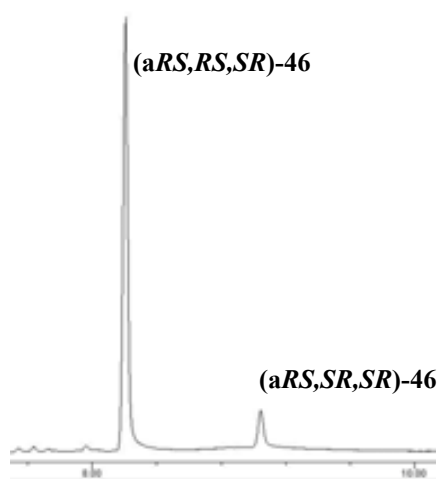
Malauradament, tot i els esforços realitzats per tal de variar la diastereoselectivitat de la reducció de la dicetona racèmica, aquesta en cap cas va ser més favorable als nostres interessos que l'aconseguida amb el NaBH<sub>4</sub> i el LiAlH<sub>4</sub>.

### 3.8.4 Reducció de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanova) amb hidrurs metàl·lics quirals

Tot i haver utilitzat hidrurs aquirals de naturalesa diversa, tant des del punt de vista de catió com de requeriment estèric, que no haurien d'haver presentat selectivitat facial a l'hora de reduir els dos grups carbonils, els resultats obtinguts mostren un alt grau de diastereoselectivitat, obtenint-se en tots els casos els mateixos diastereoisòmers del diols **46**. Així doncs, es decidí abordar la reducció de la barreja racèmica de la dicetona **29** mitjançant reductors quirals com el "DIP-Chloride"<sup>84</sup> i catalitzadors quirals com la (*S*)-MeCBS, que juntament amb el catecolborà permet reduir cetones amb un elevat excés enantiomèric. Aquesta última via havia estat àmpliament utilitzada en el nostre grup de recerca, amb resultats molt satisfactoris<sup>83</sup>, per reduir molècules amb dos grups trifluoroacetil, però que no contenien cap element estereogènic com l'eix de la nostra molècula **29**, i en les que els carbonils no estaven tan propers a l'espai com en el cas de **29**. La reacció es va dur a terme en el sí de THF anhidre, fent servir catecolborà com a reductor i (*S*)-MeCBS com a catalitzador quiral a -78 °C, donant una reducció quantitativa de la dicetona de partida (*aRS*)-**29**. El tractament i posterior purificació del

<sup>84</sup> Brown, H.C.; Wetherill, R.B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 41.

cru mitjançant cromatografia en columna va permetre separar dues úniques fraccions, que concordaven amb les dues parelles d'enantiòmers obtingudes en el cas de la reducció mitjançant  $\text{NaBH}_4$ , (*aRS,RS,SR*)-**46** i (*aRS,SR,SR*)-**46**. No obstant, en aquest cas la proporció del diol (*aRS,RS,SR*)-**46** encara va ser més gran, concretament de 9:1 [Fig. 3.13]. Aquesta diferència tant acusada en els percentatges de cadascuna de les parelles obtingudes i amb una conversió global gairebé quantitativa, era incompatible amb el fet de que cadascuna d'aquestes parelles contingués un únic eix. Així, forçosament cadascuna de les parelles havia de contenir, en major o menor proporció els dos eixos de la dicetona de partida; en altres paraules, havien de ser diols pràcticament racèmics.



**Figura 3.13:** Cromatograma del cru de la reducció de la 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanova) mitjançant (*S*)-MeCBS

L'assignació de l'estereoquímica dels diols obtinguts es basa en el temps de retenció de l'anàlisi per cromatografia de gasos i en els espectres de RMN. Al registrar els espectres de protó de cadascuna de les fraccions aïllades, es va veure, que igual que en el cas anterior, el producte majoritari de la reducció corresponia al diol amb configuracions absolutes de centres oposades (*aRS,RS,SR*)-**46**, el qual a diferència dels altres dos, com ja s'ha explicat en un apartat anterior, no conté un eix de simetria  $C_2$  i, per tant, té el doble de senyals de protó, fet que s'aprecia sobretot en els protons metànics units al grup  $\text{CF}_3$ .

A la bibliografia, no es troba gaire informació sobre reduccions estereoselectives d'atropoisòmers funcionalitzats amb dues cetones. Casualment, Giovanna Delogu *et.*



*al.*<sup>85</sup> han dut a terme estudis sobre la reducció estereoselectiva de cetones atropoisomèriques en sistemes bifenílics fent servir CBS com a catalitzador quiral i obtenint resultats molt semblants als que es descriuen en el present treball. L'equip de recerca italià també obté només dues de les tres possibles parelles d'enantiòmers, i sent també majoritari l'alcohol amb diferent configuració en els centres estereogènics generats, però amb la diferència de que en el seu cas el diolcohol minoritari, (*aR,R,R*)-**39** és aquell que té la mateixa configuració d'eix i centres estereogènics. La diferència addicional és que aquets autors obtenen els diols amb excès enantiomèric moderat-alt [Fig 3.14]. Cal remarcar, que en el seu estudi, igual que en el nostre, els substrats emprats per dur a terme la reducció tenien la rotació de l'eix totalment impedita. Sent en el seu cas deguda a la presència d'un sistema ferrocènic.

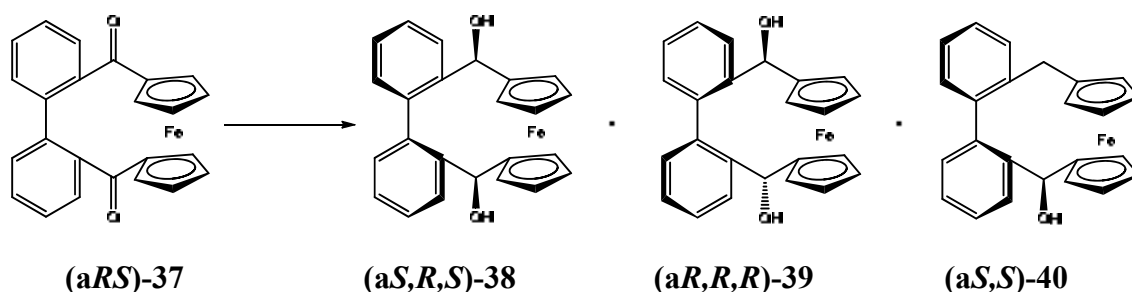


Figura 3.14: Reducció de ferrocendicetona **37** amb (*S*)-MeCBS

Encara es va dur a terme la reducció de la dicetona racèmica (*aRS*)-**29** amb l'agent reductor quiral "DIP-Chloride", **33** [Fig. 3.15], però només es va aïllar un 1.5% de diols **46**.

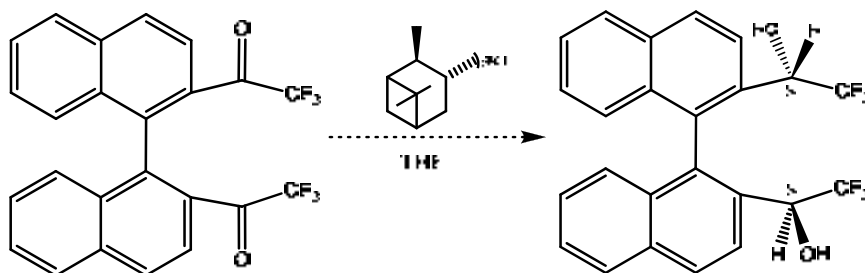


Figura 3.15: Reducció de la dicetona **29** amb DIP-Chloride

<sup>85</sup> (a) Delogu, G.; Fabbri, D.; Candia, C.; Patti, A.; Pedotti, S. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2002**, *13*, 891. (b) Delogu, G.; Dettori, M.A.; Patti, A.; Pedotti, S.; Forni, A.; Casalone, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2467. (c) Pedotti, S.; Patti, A.; Forni, A.; Casalone, G. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2005**, *16*, 3049. (d) Patti, A.; Pedotti, S. *Tet. Asymm.* **2005**, *16*, 965.

Arribat aquest punt, es pensà que la reducció de la dicetona racèmica **29** via hidrurs no aportaria cap benefici al present treball, motiu pel qual es decidí abandonar aquesta via optant per d'altres descrites a la bibliografia.

A continuació, es mostra una taula, a mode de resum, amb els diferents experiments de reducció realitzats i els resultats que es van obtenir.

Hidrur	Rel. Molar	Dissolvent	T <sup>a</sup> (°C)	Temps (h)	Rendiment	(aRS,RS,SR) %	(aRS,SR,SR) %
NaBH <sub>4</sub>	2.4	THF	t.a.	18	quantitatiu	65	35
NaBH <sub>4</sub>	2.4	THF	reflux	15	quantitatiu	65	35
NaBH <sub>4</sub>	2.4	Toluè	reflux	20	quantitatiu	65	35
NaBH <sub>4</sub>	2.4	THF	-78	22	quantitatiu	65	35
NaBH <sub>4</sub>	6	Èter	-100	10	quantitatiu	65	35
NaBH <sub>4</sub>	2.4	Èter	t.a.	9	quantitatiu	65	35
LiAlH <sub>4</sub>	2.4	Èter	t.a.	15	quantitatiu	65	35
Catecolborà	4	THF	t.a.	3	34	57	43
Catecolborà + (S)-MeCBS	4 + 0.6	THF	t.a.	3	quantitatiu	90	10
Catecolborà + (R)-MeCBS	4 + 0.6	Toluè	-78	3	quantitatiu	90	10
Catecolborà + (S)-MeCBS	4 + 0.6	Toluè	-78	5	quantitatiu	90	10
Catecolborà	4	THF	t.a.	3	34	95	5
L-Selectride	4	THF	t.a.	Instantani	quantitatiu	90	10
L-Selectride	4	THF	-78	5	quantitatiu	90	10

Hidrur	Rel. Molar	Dissolvent	T <sup>a</sup> (°C)	Temps (h)	Rendiment	( <i>aRS,RS,SR</i> ) %	( <i>aRS,SR,SR</i> ) %
NaH	2.4	THF	-70	2 dies	0	-	-
TTBOAH	4	THF	t.a	7	quantitatiu	85	15
DIP-Chloride	2.2	Èter	-25	10 dies	1.5	100	-

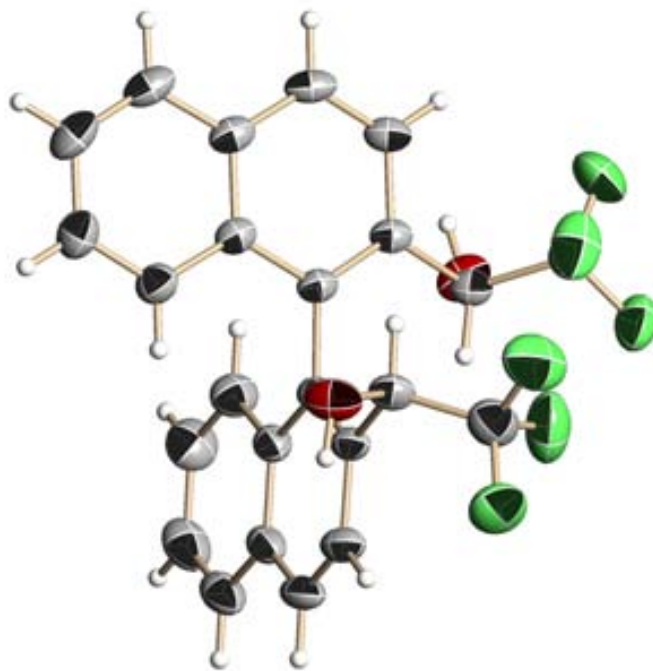
Taula 3.9: Resultats de la reducció de la dicetona racèmica amb diferents hidrurs metàl·lics

### 3.8.5 Assignació de la configuració relativa dels diols 46

D'una reacció de reducció de la dicetona racèmica amb NaBH<sub>4</sub> es va obtenir un monocristall de l'isòmer (*aRS,SR,SR*)-**46**. La difracció de raigs-X d'aquest cristall ens permetria saber la configuració relativa dels centres estereogènics respecte de l'eix. Conseqüentment, per eliminació, sabríem també la del diastereoisòmer que no es va poder obtenir per la reducció via hidrur. D'aquesta manera, tenint en compte que l'alcohol amb diferent configuració de centres és perfectament reconeixible per RMN ja que és l'únic que no conté un eix de simetria C<sub>2</sub>, es podria assignar la configuració de l'eix i dels centres per a cadascuna de les tres parelles d'alcohols **46**.

#### 3.8.5.1 Estudi per difracció de raigs-X

La difracció de raigs X del monocristall provinent de la reducció de la dicetona amb NaBH<sub>4</sub> demostrà, com ja se sospitava, que el cristall era una barreja racèmica, i que igual que en el cas de la dicetona, cada enantiòmer conté un eix de simetria C<sub>2</sub> que travessa perpendicularment l'enllaç C-C entre els anells bisnaftlènics de la molècula. Així, es va poder assignar la configuració relativa [Fig. 3.16], de forma que la configuració de l'eix i dels centres generats era la contrària, és a dir, que els enantiòmers del cristall eren (*aR,S,S*)-**46** i (*aS,R,R*)-**46**, el que implicava que en la reducció de la dicetona via NaBH<sub>4</sub>, l'alcohol minoritari es formava per l'apropament de l'hidrur per les cares internes i, per tant, més impedides de la dicetona. Queda així demostrada l'assignació de <sup>1</sup>H- i <sup>13</sup>C-RMN fets anteriorment en els apartats 3.1.8.2.2 i 3.1.8.2.3 respectivament.



**Figura 3.16:** Estructura molecular del diol (*aRS,SR,SR*)-**46** en estat sòlid. Només es representa l'enantiòmer (*aR,S,S*)-**46**

A la següent figura [Fig. 3.17] es mostra la cel·la elemental del diol (*aRS,SR,SR*)-**46** la qual està composta per 8 molècules de cada enantiòmer. Les dimensions de la cel·la són 28.6373 x 10.0479 x 12.4881 Å, amb uns angles respectius de 90° x 90° x 90°. Com es pot observar en ambdues figures, els grups hidroxílics apunten cap en fora, la qual cosa permet observar ponts d'hidrogen intermoleculars entre les molècules que componen les cel·les en comptes d'intramoleculars. Concretament, es poden observar ponts d'hidrogen compartits entre 4 molècules.

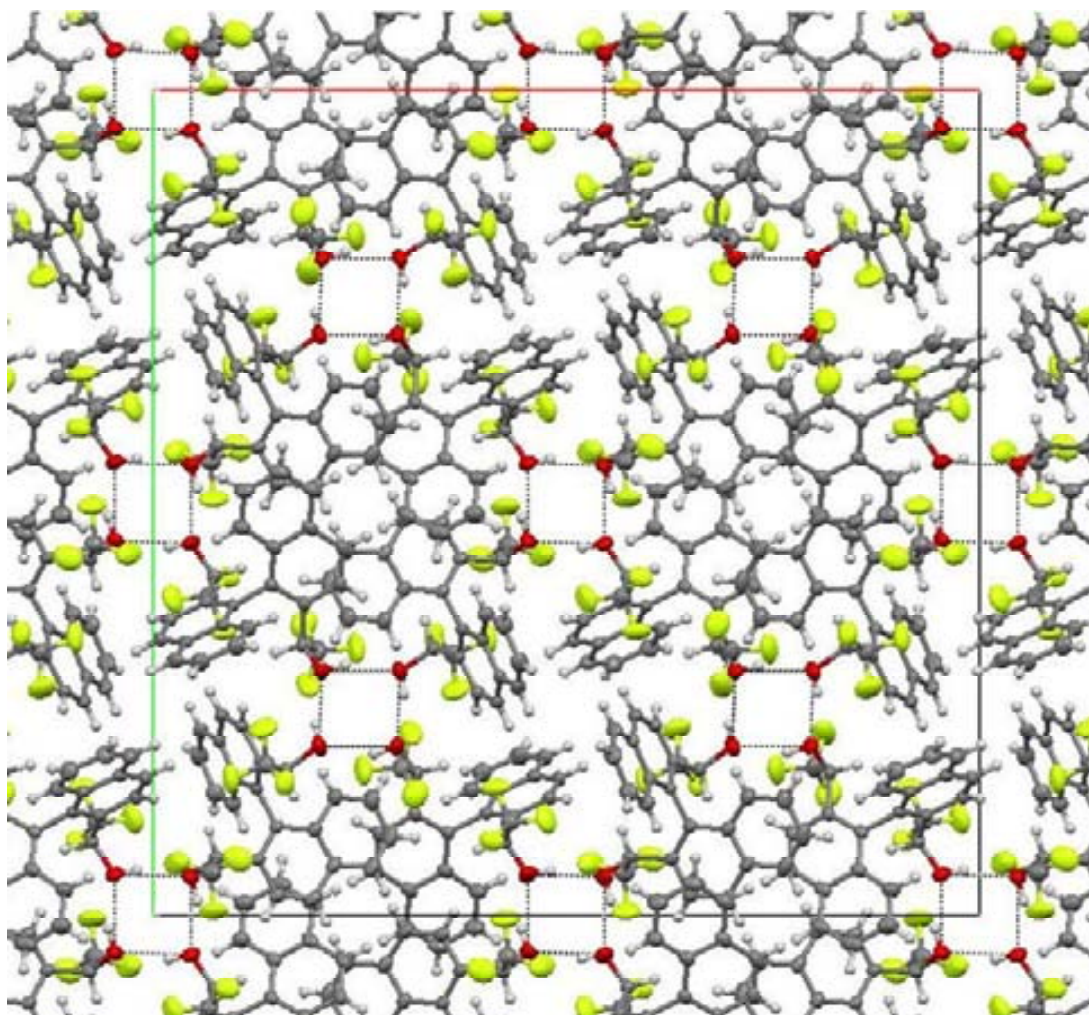


Figura 3.17: Cel·la elemental del diol ( $\alpha_{RS,SR,SR}$ )-46 on es poden apreciar els punts d'hidrogen intermoleculars

### 3.8.6 Anàlisi de la puresa òptica dels diastereoisòmers de l' 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanol) provinents de la reducció de la dicetona racèmica amb hidrurs.

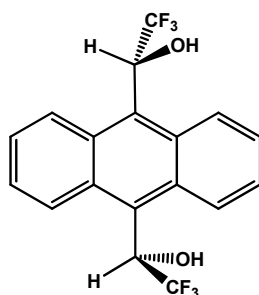
Els compostos provinents de les reduccions de la dicetona **29** amb  $\text{NaBH}_4$  i CBS es varen estudiar des del punt de vista del contingut enantiomèric. Com és obvi, la primera, donat el caràcter aquiral del hidrur, ens servirà de metodologia estàndard per veure la possible enantioselecció de la segona. Lògicament, en el cas de la reducció amb  $\text{NaBH}_4$  a partir d'un racèmic, el fet d'obtenir només dos dels tres productes possibles de reducció de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanol) amb rendiment quantitatiu, i en una proporció tan diferenciada, implicaria que aquests productes no

poden ser enantiopurs. De totes formes, va semblar interessant comprovar-ho. Al mateix temps ens introduïem en la separació quiral dels nostres diols **46**.

A continuació, s'exposen els resultats obtinguts amb les diferents metodologies emprades per tal de resoldre els enantiòmers de cadascun dels diols diastereoisomèrics obtinguts.

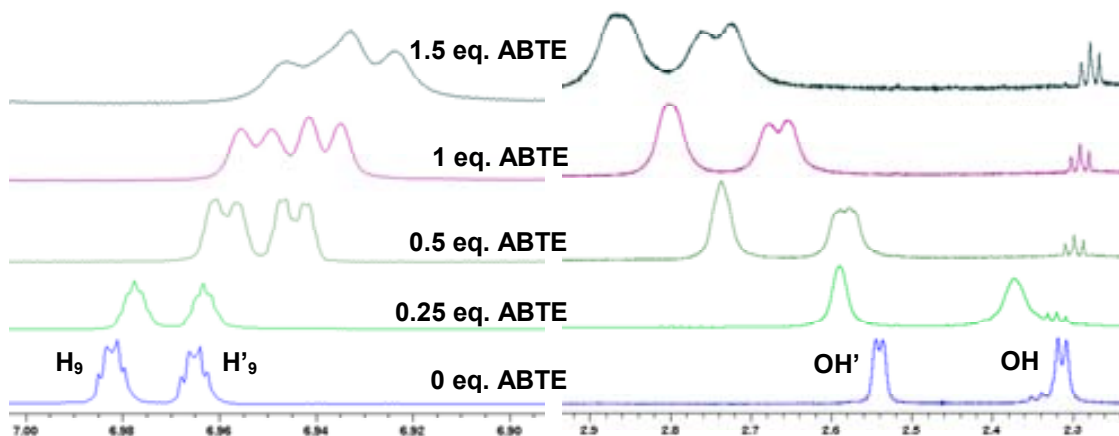
### 3.8.6.1 Determinació de la puresa òptica dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetanol) provinents de la reducció de la dicetona racèmica amb hidrurs mitjançant RMN

En un primer moment, degut a l'àmplia experiència del grup de recerca en la determinació dels excessos enantiomèrics de compostos mitjançant RMN, es va optar per aquesta tècnica a l'hora de calcular la puresa òptica de cadascun dels nostres compostos. Aquesta es va dur a terme amb de l'addició d'un CSA (Chiral Solvating Agent) com és el (*R,R*)-ABTE [Fig. 3.18], del que en el grup de recerca es coneix àmpliament el seu comportament i del que es disposava per preparació pròpia.

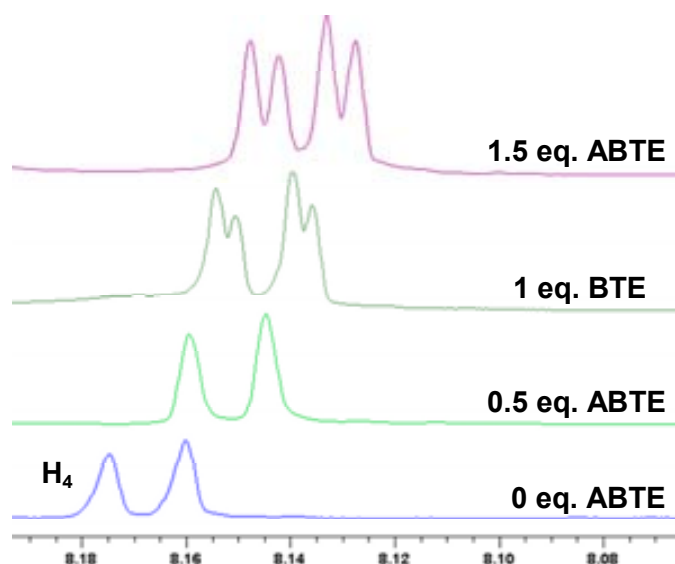


**Figura 3.15:**  $\alpha,\alpha'$ -(Bistrifluorometil)-9,10-antracendimetanol (ABTE), **9**

A continuació es poden observar els resultats obtinguts amb la solvatació dels diols (*aRS,RS,SR*)-**46** provinents de la reducció de la dicetona **29** amb (*S*)-MeCBS [Fig. 3.19 i 3.20].



**Figura 3.16:** Solvatació amb ABTE del diol (*aRS,SR,RS*)-46 provinent de la reducció de la dicetona **29** amb (*S*)-MeCBS i catecolborà



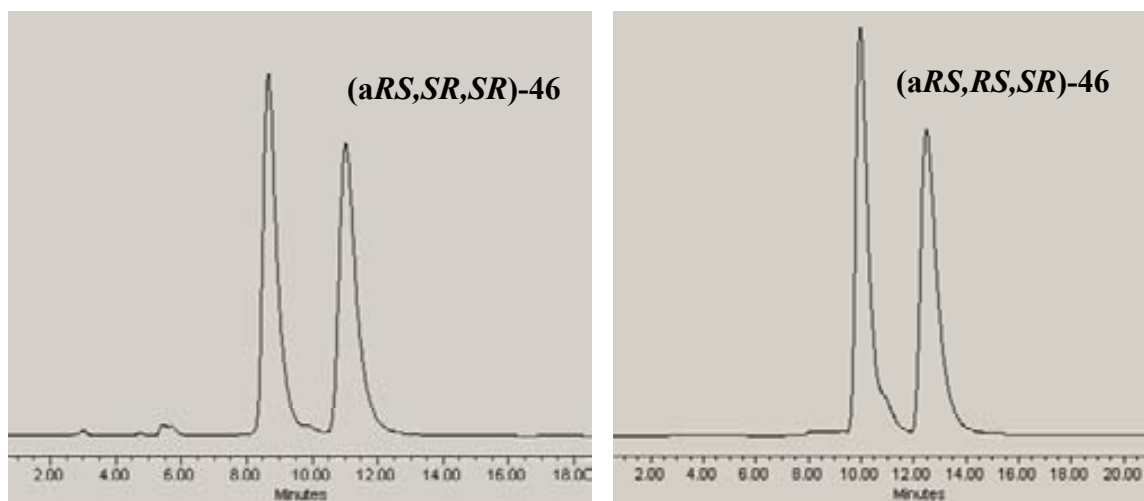
**Figura 3.17:** Solvatació amb ABTE del diol (*aRS,SR,SR*)-46 provinent de la reducció de la dicetona **29** amb (*S*)-MeCBS i catecolborà

Com es pot observar en els espectres de protó de les solvatacions del diol (*aRS,SR,SR*)-46, la resolució dels senyals desdoblats per efecte dels complexos diastereoisomèrics formats entre CSA-diòl tot i ser suficient per intuir que el percentatge de cada enantiòmer en cadascun dels diòls és del 50%, no és suficient per a considerar que la resolució mitjançant aquesta tècnica, en aquest cas, és òptima. Per aquest motiu, es decidí fer l'estudi dels excessos enantiomèrics de cada diòl mitjançant cromatografia líquida amb fase estacionària quiral (CHPLC).

### 3.8.7 Resolució dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil) bis(2,2,2-trifluoroetanol) provinents de la reducció de la dicetona racèmica amb hidrurs mitjançant CHPLC

La resolució enantiomèrica dels diols diastereoisomèrics mitjançant cromatografia líquida (CHPLC), es va dur a terme emprant una columna analítica amb fase estacionària quiral del tipus Chiralcel-OD, aplicant un flux de 1 ml/min i una fase mòbil composta per hexà:isopropanol (95:5).

A continuació es mostren els cromatogrames obtinguts per a cadascun dels diols diastereoisomèrics obtinguts a partir de la reducció de la dicetona racèmica amb (S)-MeCBS i catecolborà, sent aquests resultats exactament iguals que en el cas de la reducció amb NaBH<sub>4</sub>.

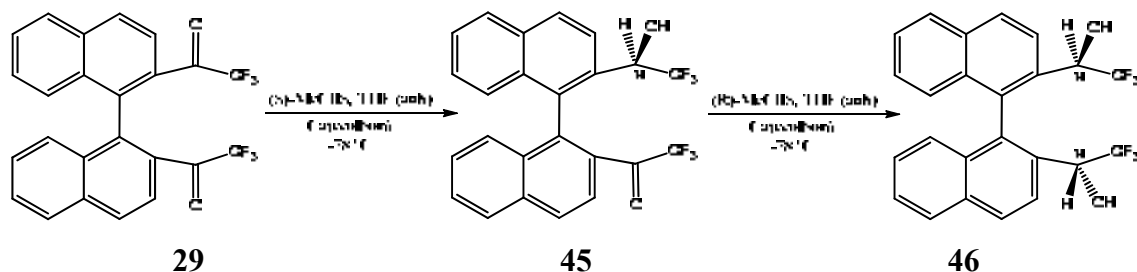


**Figura 3.21:** Cromatogrames HPLC dels diols (*RS,SR,RS*)-46 (esquerra) i (*RS,SR,SR*)-46 (dreta) obtinguts de la reducció de la dicetona **29** (S)-MeCBS i catecolborà

Els cromatogrames [Fig. 3.21] dels diols obtinguts mostren com malauradament, cadascun d'aquests diols resultants d'aquesta reducció, en presència d'un auxiliar quiral és una mescla racèmica. Aquest resultat va ser sorprenent, doncs a la bibliografia hi han molts exemples de reduccions enantioselectives de cetones amb (S)-MeCBS amb molt bons excessos enantiomèrics. Així doncs, es pot veure com a resultat de la reducció de la dicetona racèmica de partida amb un hidrur metàl·lic i un auxiliar quiral com la (S)-MeCBS, s'obté un alt grau de diastereoselectivitat, tot i que no l'esperat i un nul excés enantiomèric.



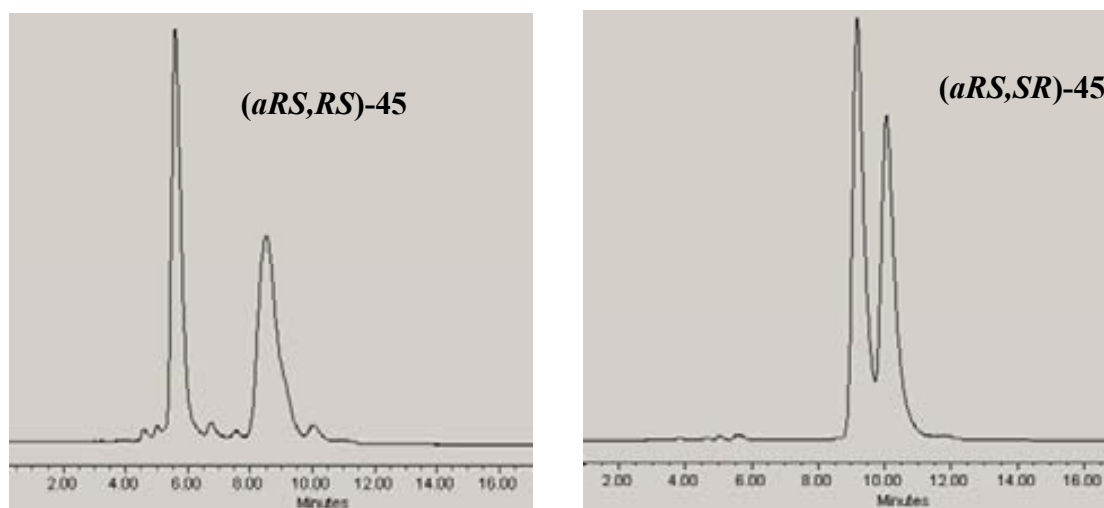
### 3.9 Síntesi dels cetoalcohols **45** per reducció de (*aRS*)-**29** amb (*S*)-MeCBS i posterior reducció amb (*R*)-MeCBS



Una vegada realitzats els intents de reducció de la dicetona amb diferents hidrurs, quirals i no quirals, i sense obtenir els resultats desitjats, es va pensar que donat que el diol **46** que s'obtenia majoritàriament en totes les reduccions era aquell que contenia els dos centres estereogènics amb configuració absoluta oposada, o sigui (*aRS,RS,SR*)-**46**, seria interessant estudiar com evolucionava la reacció de reducció de **29** si s'aïllaven els productes de monoreducció amb la (*S*)-MeCBS de cada enantiòmer de la dicetona racèmica **29** i es reduïa el segon carbonil fent servir com a catalitzador la (*R*)-MeCBS.

Aquesta reacció es va dur a terme de manera anàloga a la reducció completa de la dicetona racèmica **29** però sent aquesta ara en dues etapes, es van fer servir la meitat d'equivalents d'(*S*)-MeCBS i de catecolborà per a la primera etapa, donat que el que es pretenia era realitzar la reducció de només un grup carbonil. Es va observar una diferent cinètica de formació de cadascun dels cetoalcohols **45**, obtenint-se el cetoalcohol (*aRS,SR*)-**45** molt més ràpidament que el cetoalcohol (*aRS,RS*)-**45**, el que podia suposar que un enantiòmer de la dicetona tingués una cinètica de reducció més elevada que l'altre. Un cop sintetitzats els intermedis de monoreducció, aquests es varen separar per cromatografia en columna i posteriorment es va realitzar la reducció de cadascun d'ells amb l'enantiòmer (*R*)-MeCBS **36**. En la columna cromatogràfica del cru de la primera reducció també es van separar, encara que de manera molt minoritària, els diols (*aRS,RS,SR*)-**46** i (*aRS,SR,SR*)-**46**. El rendiment aïllat dels dos cetols va ser molt similar, aproximadament un 13% cadascun. Malauradament, tot i els esforços de portar a terme la reducció en dues etapes, el resultat final d'aquesta va ser anàleg al de la di-reducció de la dicetona **29** amb un únic enantiòmer de oxazaborolidina. Per tant, el catalitzador quiral no té cap afectació en el procés de reducció a l'hora d'induir quiralitat.

També vàrem dur a terme l'anàlisi de la puresa òptica dels cetoalcohols diastereoisomèrics provinents de la reducció de la dicetona racèmica amb (*S*)-MeCBS mitjançant CHPLC. Tenint en compte que els resultats obtinguts per aquesta via (reducció de la dicetona en dos passos) foren completament anàlegs als obtinguts mitjançant la completa reducció de la dicetona amb un únic enantiòmer de la MeCBS, es van analitzar els productes de monoreducció amb (*S*)-MeCBS mitjançant cromatografia líquida amb fase estacionària quiral (CHPLC) per veure si la racemització dels diols finals **46** es donava després de la reducció del primer carbonil proquiral o si la reducció es donava de manera racèmica des del primer moment.

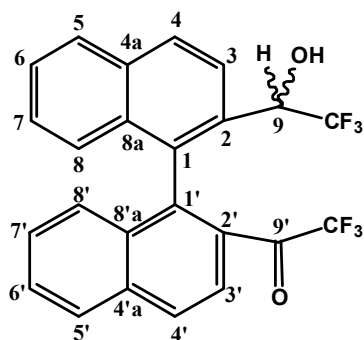


**Figura 3.22:** Cromatogrames CHPLC dels cetoalcohols **45** diastereoisomèrics obtinguts de la reducció de la dicetona **29** amb (*S*)-MeCBS

Tal i com es pot observar en els cromatogrames de cada cetoalcohol **45**, aquests són racèmics, fet que implica que, tot i la utilització d'un auxiliar quiral com la (*S*)-MeCBS en la reducció de la dicetona racèmica de partida, la reducció es dona per ambdues cares de cada grup carbonil proquiral del producte de partida. Però curiosament, tot i que la reducció del primer carbonil no és estereoselectiva per a cap dels dos enantiòmers de la dicetona de partida, quan té lloc la reducció del segon carbonil, com a productes d'aquesta, igual que en el cas dels hidrurs comentats en apartats anteriors només s'obtenen dues de les tres parelles possibles de diols, les quals, igual que en tots els casos anteriors, corresponen a les parelles (*aRS,SR,RS*)-**46** i (*aRS,SR,SR*)-**46**.

Com es veurà més endavant, els estereoisòmers obtinguts corresponien als racèmics (*aRS,RS*)-**45** i (*aRS,SR*)-**45**, sent la parella amb igual configuració d'eix i centre ((*aRS,RS*)-**45**) la que presenta menor temps d'elució tant en cromatografia de gasos com per cromatografia *flash*.

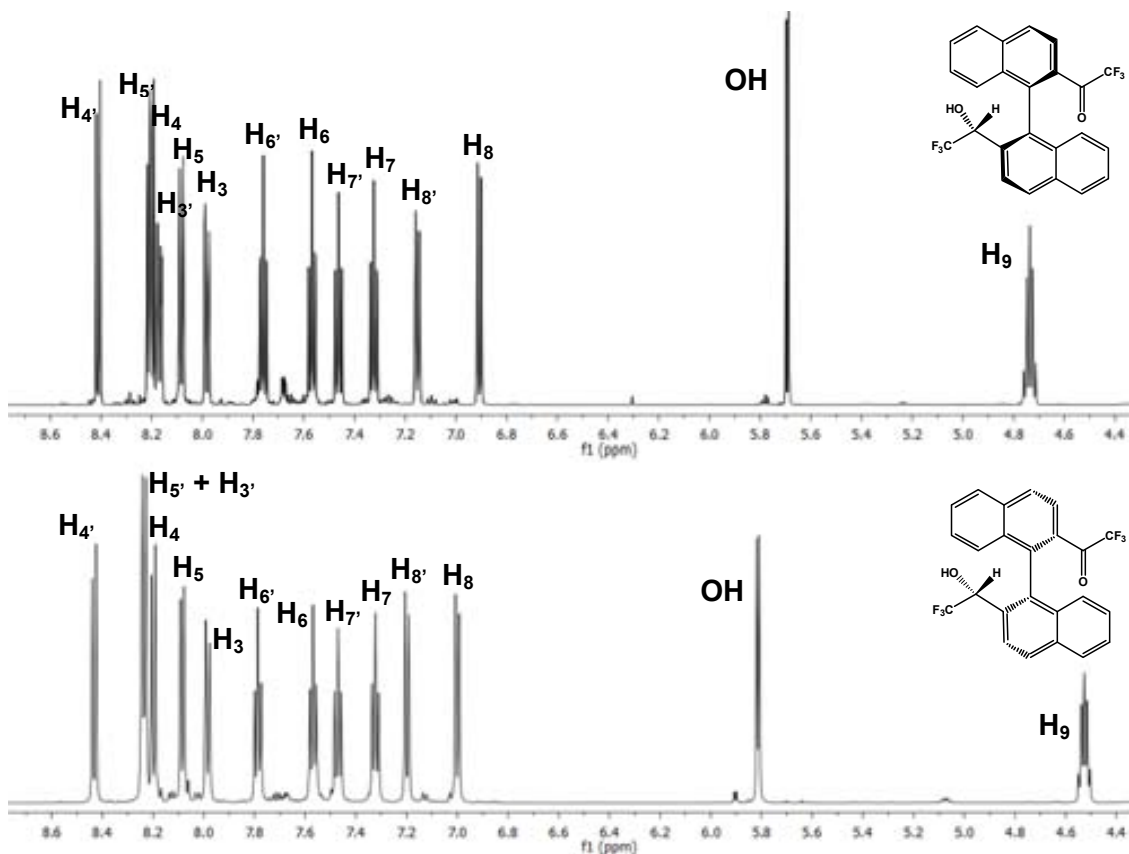
### 3.10 Estudi espectral dels cetoalcohols diastereoisomèrics **45**



#### 3.10.1 Assignació dels espectres de protó dels cetoalcohols diastereoisomèrics

L'assignació dels senyals de protó dels cetols diastereoisomèrics, igual que en el cas del diol (*aRS,RS,SR*)-**46**, resultà relativament complexa donat que aquests productes de mono-reducció tampoc conserven l'eix de simetria  $C_2$  i per tant, presenten totes les senyals desdoblades. En aquest cas, van ser necessaris espectres de correlació protó-carboni i protó-carboni (Annexes) per tal de poder realitzar una completa assignació.

Com es pot observar als espectres mostrats més avall, la part aromàtica resta pràcticament invariable, apareixent a camps més alts, dues senyals, una corresponent al protó metínic i amb multiplicitat quadruplet per acoblament amb el grup trifluorometil, i una altra senyal amb multiplicitat singlet-duplet corresponent al protó hidroxílic, el qual en alguns casos es pot trobar acoblat al protó metínic. En aquest cas però, la integració d'aquests senyals és la meitat que en el cas del diol (*aRS,RS,SR*)-**46** donada la reducció de només un dels dos grups carbonil. Els desplaçaments químics de protó, així com les seves constant d'acoblament, es troben recollits a la Taula 3.10 i Taula 3.11.



**Espectre 3.9:** Assignació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN a 600 MHz en acetona- $\text{d}_6$  dels cetoalcohols diastereoisomèrics. Cetol (*aR,R*)-45 adult i cetol (*aS,R*)-45 abaxial

Protó	H <sub>4'</sub>	H <sub>5'</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>3'</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>6'</sub>	H <sub>6</sub>
$\delta$ (ppm)	8.41	8.21	8.20	8.17	8.08	7.98	7.76	7.57
Multiplicitat	d	d	d	dq	d	d	t	t
<i>J</i> (Hz)	8.8	5.8	6.3	8.8	8.2	8.7	7.5	7.5

Protó	H <sub>7'</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8'</sub>	H <sub>8</sub>	OH	H <sub>9</sub>
$\delta$ (ppm)	7.46	7.32	7.15	6.91	5.69	4.74
Multiplicitat	t	t	d	d	d	q
<i>J</i> (Hz)	7.2	7.7	8.6	8.5	6.2	7.2

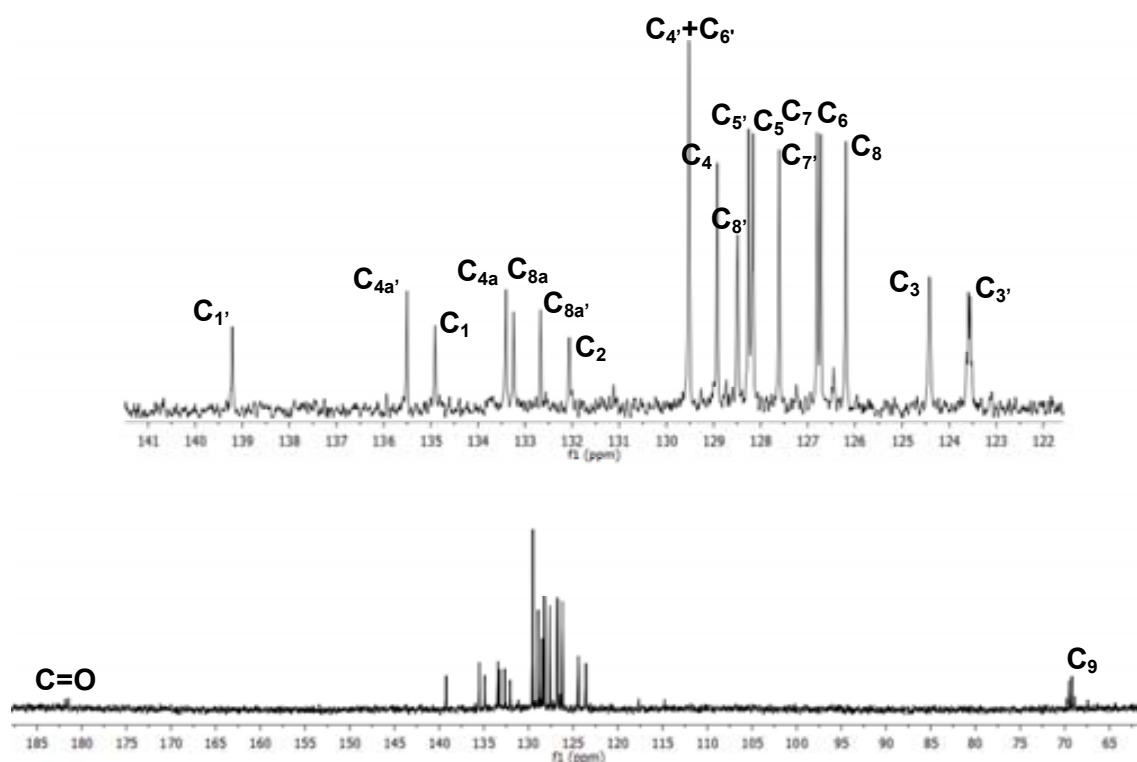
**Taula 3.10:** Assignació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN en acetona- $\text{d}_6$  del cetoalcohol (*aRS,RS*)-45

Protó	H <sub>4'</sub>	H <sub>5'</sub>	H <sub>3'</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>6'</sub>	H <sub>6</sub>
δ (ppm)	8.43	8.24	8.24	8.20	8.08	7.98	7.79	7.57
Multiplicitat	d	d	d	d	d	d	t	t
J (Hz)	8.9	8.6	8.6	8.8	8.3	8.8	7.5	7.2

Protó	H <sub>7'</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8'</sub>	H <sub>8</sub>	OH	H <sub>9</sub>
δ (ppm)	7.47	7.32	7.20	7.00	5.81	4.55
Multiplicitat	t	t	d	d	d	q
J (Hz)	7.3	8.0	8.6	8.5	5.7	6

Taula 3.11: Assignació de l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN en acetona-d<sub>6</sub> del cetoalcohol (a*RS*,*SR*)-45.

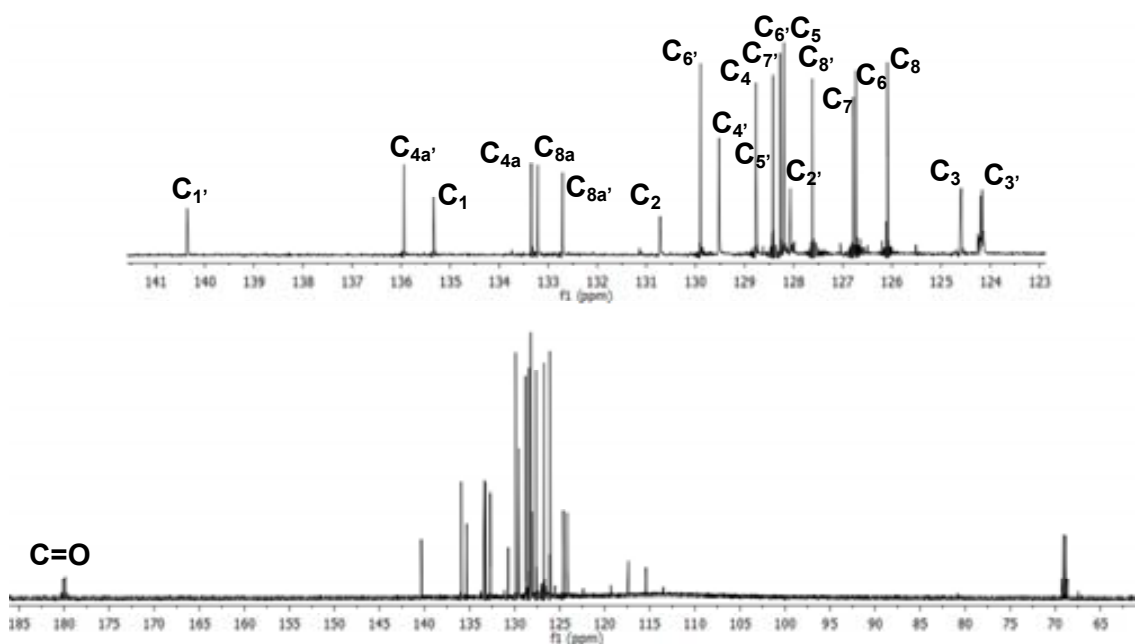
### 3.10.2 Assignació dels espectres de carboni dels cetoalcohols diastereoisomèrics 45



Espectre 3.10: Assignació de l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN a 100 MHz en acetona-d<sub>6</sub> cetoalcohol (a*RS*,*RS*)-45

<b>Carboni</b>	<b>C=O</b>	<b>C<sub>1</sub>'</b>	<b>C<sub>4a</sub>'</b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>4a</sub></b>	<b>C<sub>8a</sub></b>	<b>C<sub>8a</sub>'</b>	<b>C<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>4</sub>'</b>	<b>C<sub>6</sub>'</b>	<b>C<sub>4</sub></b>
<b>δ (ppm)</b>	181.7	139.2	135.5	134.9	133.4	133.2	132.7	132.1	129.5	129.5	128.9
<b>Carboni</b>	<b>C<sub>8</sub>'</b>	<b>C<sub>5</sub>'</b>	<b>C<sub>5</sub></b>	<b>C<sub>7</sub></b>	<b>C<sub>7</sub>'</b>	<b>C<sub>6</sub></b>	<b>C<sub>8</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>3</sub>'</b>	<b>C<sub>9</sub></b>	
<b>δ (ppm)</b>	128.5	128.3	128.2	127.6	126.8	126.7	126.2	124.4	123.6	69.4	

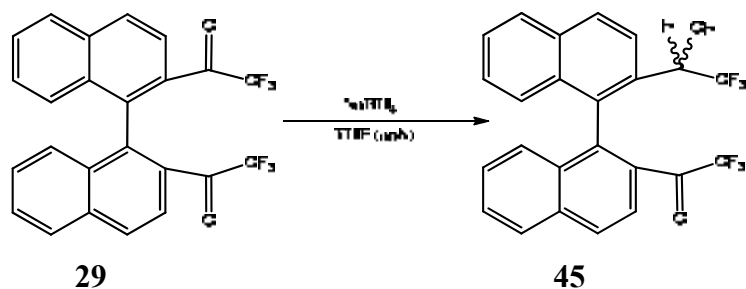
Taula 3.12: Assignació de l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN en acetona-d<sub>6</sub> del cetalcohol (*aRS,RS*)-45.



Espectre 3.12: Assignació de l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN a 150 MHz en acetona-d<sub>6</sub> del cetol (*aRS,SR*)-45.

<b>Carboni</b>	<b>C=O</b>	<b>C<sub>1</sub>'</b>	<b>C<sub>4a</sub>'</b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>4a</sub></b>	<b>C<sub>8a</sub></b>	<b>C<sub>8'a</sub></b>	<b>C<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>6</sub>'</b>	<b>C<sub>4</sub>'</b>	<b>C<sub>4</sub></b>
<b>δ (ppm)</b>	180.0	140.3	135.9	135.3	133.3	133.2	132.7	130.7	129.9	129.5	128.7
<b>Carboni</b>	<b>C<sub>5</sub>'</b>	<b>C<sub>7</sub>'</b>	<b>C<sub>6</sub>'</b>	<b>C<sub>5</sub></b>	<b>C<sub>2</sub>'</b>	<b>C<sub>8</sub>'</b>	<b>C<sub>7</sub></b>	<b>C<sub>6</sub></b>	<b>C<sub>8</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>3</sub>'</b>
<b>δ (ppm)</b>	128.4	128.3	128.3	128.2	128.1	127.6	126.8	126.7	126.1	124.6	124.1

### 3.11 Síntesi dels cetoalcohols amb $\text{NaBH}_4$

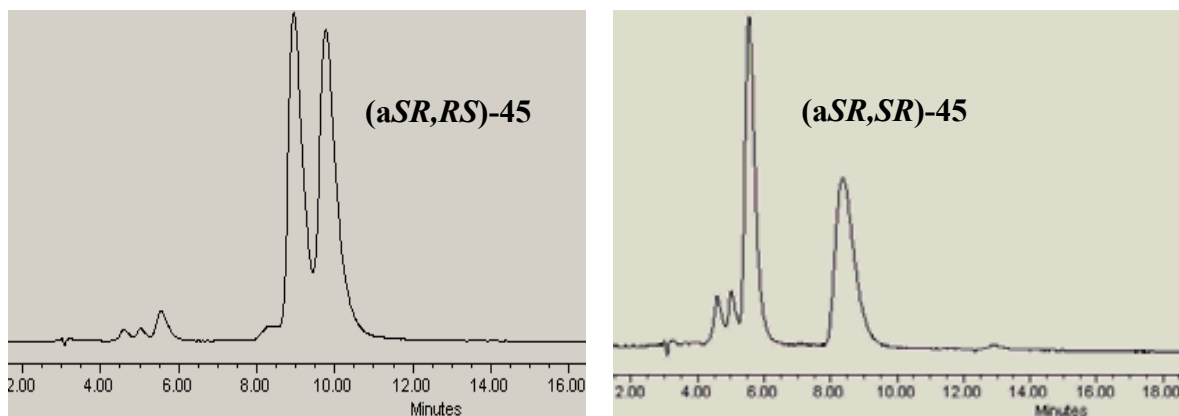


A partir dels resultats obtinguts en la síntesi dels cetoalcohols diastereoisòmerica a partir de la reducció de (*aRS*)-**29** amb (*S*)-MeCBS i catecolborà, on cadascuna de les parelles diastereoisomèriques s'obtenia en forma racèmica, es decidí realitzar aquesta síntesi a partir d'hidrurs convencionals com  $\text{NaBH}_4$ . La idea era comprovar si el diferent grau de diastereoselectivitat obtingut per ambdues vies en la síntesi dels diols-**46**, es mantenia en la síntesi dels productes de monoreducció i poder així intentar extreure alguna conclusió sobre el mecanisme de la reacció.

Aquesta reacció es va dur a terme de manera anàloga a la reducció dels dos grups carbonil de la dicetona **29**, però en aquest cas fent servir una quarta part dels mols de  $\text{NaBH}_4$  emprats en la di-reducció de la dicetona amb la intenció de minimitzar la formació de productes de di-reducció. Un cop sintetitzats els intermedis de monoreducció, aquests es varen separar per cromatografia en columna, on també es varen separar, encara que de manera minoritària, els diols (*aRS,SR,RS*)-**46** i (*aRS,SR,SR*)-**46**. Es van aïllar els cetols (*aRS,RS*)-**45** i (*aRS,SR*)-**45** amb rendiments del 14 i 26% respectivament. Sembla doncs, que la primera reducció té certa preferència a tenir lloc per la cara interna.

#### 3.11.1 Anàlisi de la puresa òptica dels cetoalcohols diastereoisomèrics provinents de la reducció de la dicetona racèmica via $\text{NaBH}_4$ mitjançant HPLC quiral.

Igual que en el cas de la reducció dels dos grups carbonil de la dicetona racèmica **29** amb (*S*)-MeCBS, es decidí determinar la puresa òptica de cadascun dels cetoalcohols diastereoisomèrics mitjançant CHPLC quiral [Fig. 3.19] per tal, de veure si igual que en el cas anterior, aquests eren són racèmics o no.



**Figura 3.23:** Cromatogrames HPLC dels cetoalcohols diastereoisomèrics obtinguts de la reducció de la dicetona **29** amb NaBH<sub>4</sub>.

Tal i com es pot observar en els cromatogrames corresponents a cada cetoalcohol, igual que en el cas de la reducció amb (*S*)-MeCBS aquests són racèmics, fet que implica que, també igual que en el cas anterior, la diastereoselectivitat observada en l'obtenció dels diols diastereoisomèrics **46** no s'aprecia en la primera reducció, i que per tant aquesta deu ser en part deguda a la generació del centre estereogènic provinent de la reducció del primer carbonil.

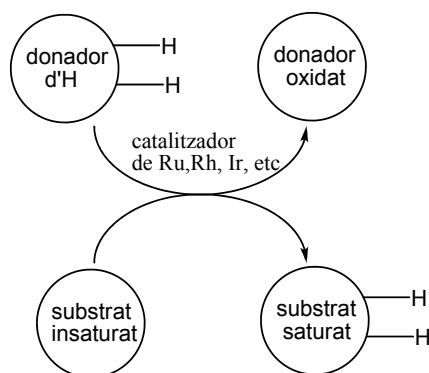
### 3.12 Reducció estereoselectiva de cetones via transferència d'hidrogen

#### 3.12.1 Introducció

La reacció de transferència d'hidrogen consisteix en transferir dos àtoms d'hidrogen, formalment en forma de protó i hidrur, des d'una molècula donadora a un substrat insaturat [Fig. 3.20]<sup>86</sup>.

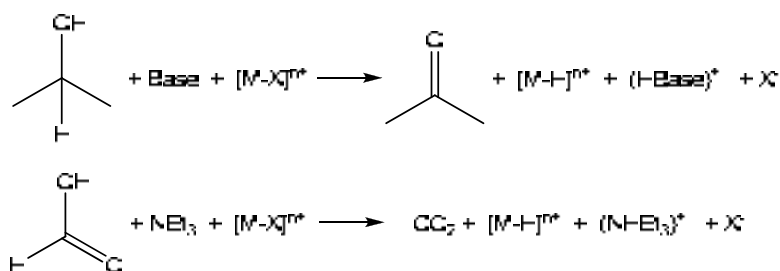
<sup>86</sup> (a) Van Leeuwen, P.V.N.M. en *Homogeneous Catalysis*, Kluwer Academic Publisher, **2004**, pàg. 94-100. (b) Gladiali S.; Alberico E. en *Transition Metals for Organic Synthesis* (2a edició) editors Beller M.; Bolm C. Wiley-VCH, **2004**, vol. 2, pàg. 145-66. (c) Zassinovich G.; Mestroni G., Gladiali S.; *Chem Rev.* **1992**, *92*, 1051. (d) Noyori R.; Hashiguchi S. *Acc. Chem Res.* **1997**, *30*, 97-102. (e) Gladiali S.; Alberico E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226. (f) Ohkuma T.; Kitamura M.; Noyori R. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*, editor Ojima I., Wiley-VCH, **2000**, pàg. 69-83.





**Figura 3.24:** Procés de transferència d'hidrogen entre el donador i el substrat

En aquesta reacció, les substàncies donadores més habituals són, l'isopropanol, que en presència d'una base en quantitats catalítiques és oxidat a acetona en el procés, o l'àcid fòrmic, habitualment en presència de  $\text{Et}_3\text{N}$  en quantitat estequiomètrica, que evoluciona cap a la formació de  $\text{CO}_2$ , hidrur metàl·lic i protó (Esquema 3.9).



**Esquema 3.9:** Oxidacions de diferents donadors d'hidrogen

L'avantatge de la reacció de transferència d'hidrogen catalítica és que no requereix les instal·lacions ni les mesures de seguretat que són necessàries per a la manipulació d'hidrogen a pressió. Els inconvenients són òbviament el major cost dels alcohols respecte a l' $\text{H}_2$  i, per exemple, quan s'utilitza isopropanol, la necessitat de gestionar un mol d'acetona per mol de substrat reduït. En tot cas, aquesta reacció és, en termes de costos de reactius i de volum de residus, molt avantatjosa si es compara amb els procediments clàssics de reducció de cetones amb hidrurs metàl·lics o de bor en quantitats. És per aquest motiu que aquesta reacció ha estat molt investigada, a partir de la dècada dels 80, particularment en el moment en que es van obtenir les primeres reaccions enantioselectives<sup>86f</sup>.

Els substrats més emprats en les reaccions de transferència d'hidrogen són els alquens, cetones, aldehids i imines, que són reduïts a alcans, alcohols i amines. Atenent

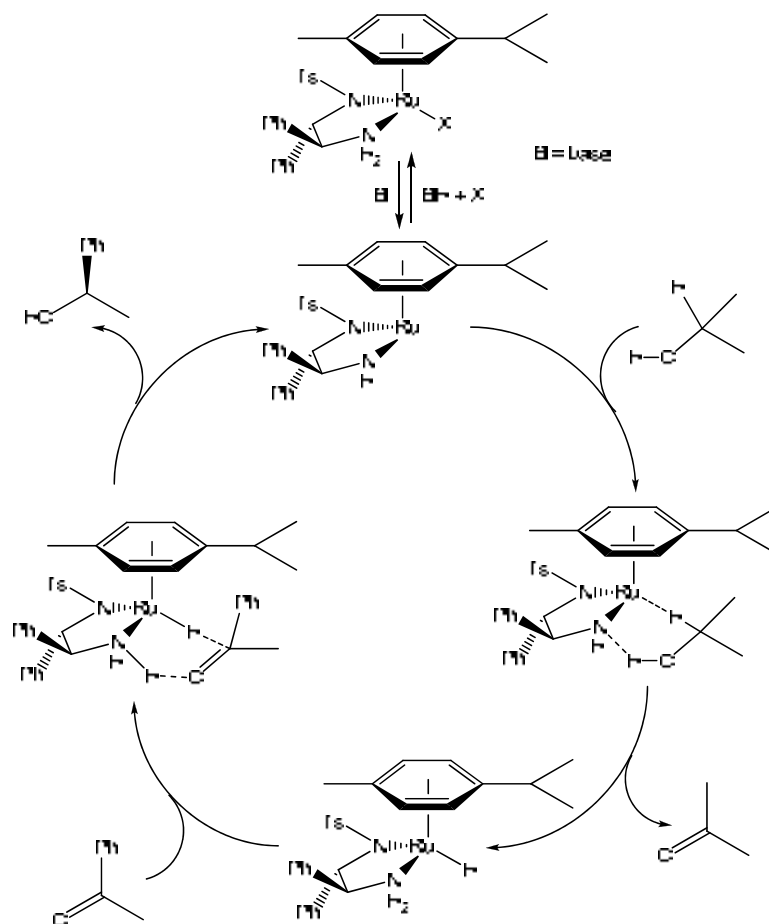
al nombre de treballs descrits a la bibliografia, però, la reacció més estudiada ha estat la reducció de cetones utilitzant isopropanol com a donador d'hidrogen.

Una de les contribucions més importants en aquesta àrea és deguda a Noyori i col·laboradors. Aquests autors varen publicar, a mitjans de la dècada dels 90, la reducció de cetones amb  $^i\text{PrOH}$  o  $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ , catalitzada pel complex de  $\text{Ru(II)}$  amino-amidat. Aquest catalitzador produeix excelents estereoselectivitats en alguns dels alcohols secundaris preparats, amb molt bones conversions<sup>87</sup>. Noyori va proposar per aquest catalitzador un mecanisme diferent als que s'havien acceptat fins aquell moment per aquesta reacció<sup>88</sup>. En aquest, la transferència d'hidrur i protó es produeix en dues etapes successives, que van precedides de la formació de l'hidrur metàl·lic via  $\beta$ -eliminació del lligand isopropanolat coordinat al metall i de l'activació del grup carbonil per coordinació al metall. En el mecanisme proposat pel catalitzador de Noyori, la transferència d'hidrur i protó és concertada i no ve precedida per la coordinació del carbonil al metall (Esquema 3.10).

---

<sup>87</sup> (a) Fujii A.; Hashiguchi S.; Uematsu N.; Ikariya T.; Noyori R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521 (b) Hashiguchi S.; Fujii A.; Takehara J.; Ikariya T.; Noyori R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562.

<sup>88</sup> Samec J. S. M.; Backvall J-E.; Andersson P. G.; Brandt P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237.



**Esquema 3.10:** Mecanisme de transferència estereoselectiva d'hidrogen amb el catalitzador aminoamidat de Noyori

En aquest mecanisme, la manca d'activació via coordinació del grup carbonil al metall es proposa que estigui compensada per una forta interacció de l'enllaç d'hidrogen entre l'H del fragment amidur i l'oxigen carbonílic. L'espècie que inicia el cicle catalític en aquest mecanisme és una espècie de 16 electrons, però aquesta podria estar estabilitzada per la presència d'un lligand amidur ( $\text{RNH}^-$ ), que pot donar dos electrons addicionals a través d'un enllaç  $\pi$  amb el metall. En aquest procés, la presència d'un grup amina primària coordinat al metall és fonamental, ja que proporciona la possibilitat de transferència de protó "intramolecular". Finalment, cal esmentar que, d'acord amb aquest mecanisme, el lligand  $\eta^6$ -cimè no es dissocia del metall en cap etapa del cicle catalític.

### 3.12.2 Síntesi estereoselectiva dels diols 46 via transferència d'hidrogen

Provades totes les possibilitats abans descrites en la reducció de la dicetona racèmica **29** tant amb hidrurs quirals com no quirals i en base als resultats obtinguts, es decidí abandonar aquesta via.

A la bibliografia, es descriuen reduccions de cetones proquirals mitjançant la utilització de catalitzadors metàl·lics a temperatura ambient i pressió atmosfèrica, on la funció del catalitzador és transferir de manera enantioselectiva hidrogen molecular d'una font, com pot ser l'isopropanol, que actua com a dissolvent, a la cetona que es vol reduir. El problema amb el que ens varem trobar, va ser que tot i la àmplia bibliografia descrita respecte a aquest tipus de reduccions, era molt poca en la que es feia referència a la reducció d' ariltrifluorometilcetones<sup>89</sup>.

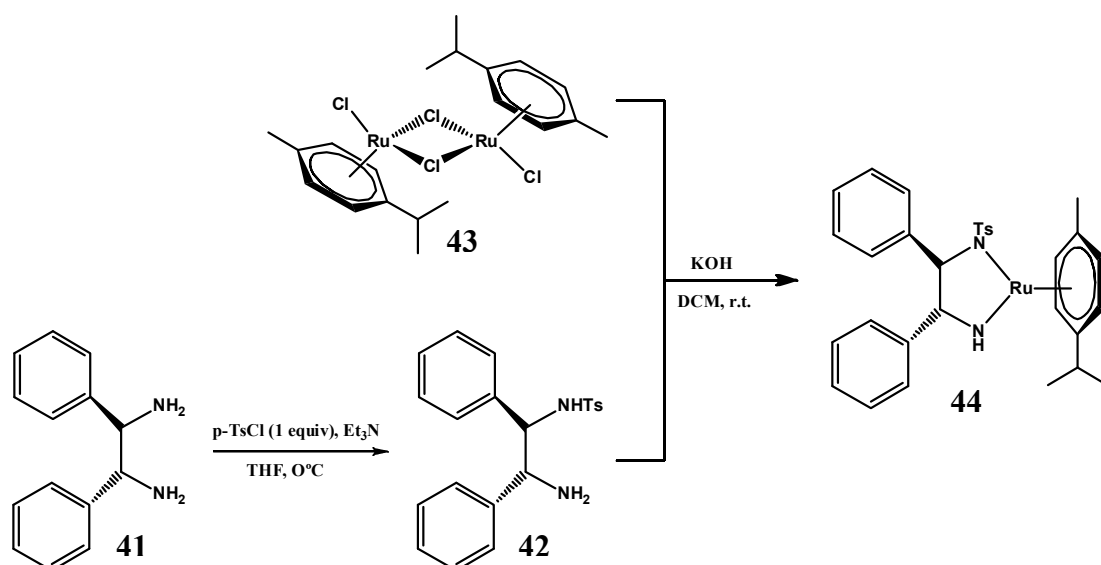
### 3.12.3 Síntesi del complex RuCl(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN]

Baldwin *et al.*<sup>90</sup>, descriuen en un article sobre síntesi asimètrica de *R*-“strongylodiols”, la utilització d'un catalitzador de ruteni que permet la reducció asimètrica d'inones de manera satisfactòria i la síntesi d'aquest. La ruta descrita és senzilla i assequible econòmicament, més encara si es té en compte la petita proporció, en termes d'equivalents, que cal de catalitzador per poder dur a terme la reacció de reducció.

---

<sup>89</sup> (a) Mohar, B.; Stephan, M.; Sterck, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5935. (b) Noyori, R.; Ikariya, T.; Iwane, H.; Miyagi, M.; Okano, K.; Murata, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1119. (c) Lassaletta, J.M.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Dietrich, H.; Magriz, A.; Ros, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 127.

<sup>90</sup> Baldwin, J. E.; Lee, V.; Courtney, T.; Kirkham, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7219.

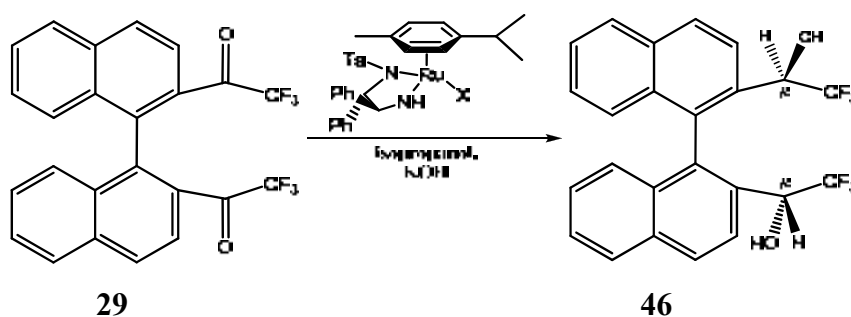


**Esquema 3.11:** Síntesi del catalitzador quiral de Ruteni  $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$

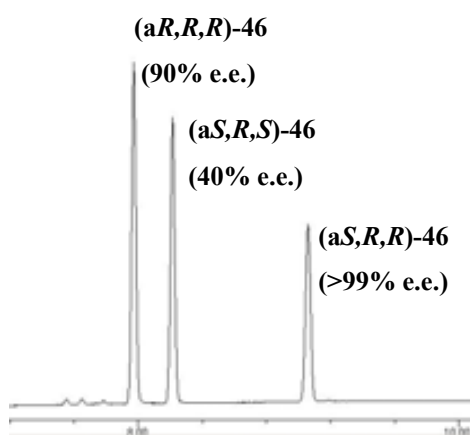
Com es mostra a l'esquema superior, la síntesi del catalitzador consta de dues etapes. Una primera, on es realitza la tosilació de l'amina **41** encarregada d'aportar la quiralitat al complex, i una segona en que aquesta es coordina a un àtom de ruteni que a la seva vegada es troba coordinat amb un anell aromàtic, formant així el complex que permetrà la transferència d'hidrogen.

### 3.12.4 Síntesi estereoselectiva dels diastereoisòmers del diol **46** amb $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$

La reacció de reducció estereoselectiva de la barreja racèmica de la 1,1'-binaftalè-2,2'-trifluoroetanona **29** via transferència es va realitzar seguint el procediment descrit a la bibliografia.



La reacció es va dur a terme emprant 2-propanol com a dissolvent i font d'hidrogen, el complex  $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$  com a catalitzador de transferència estereoselectiva d'hidrogen i KOH per tal de convertir el complex estable de ruteni de 18 electrons en el complex reactiu de 16 electrons. El rendiment de la reacció és quantitatiu i en aquest cas sí s'obtenen els tres possibles diastereoisòmers del diol **46**, sent majoritari, aquell que no havia estat possible d'obtenir mitjançant la reducció amb hidrurs, és a dir, el diol (*aRS,RS,RS*)-**46**. El resultat de la reacció global després dels processos analítics que es descriuen a continuació, demostren la reducció majoritària cap a centres amb configuració absoluta (*R*). Sent globalment 40% de (*aR,R,R*)-**46** (compost no obtingut abans) pràcticament enantiopur, 35% de (*aS,RS,SR*)-**46** en proporció gairebé racèmica i un 25% de (*aS,R,R*)-**46** en forma enantiopura.



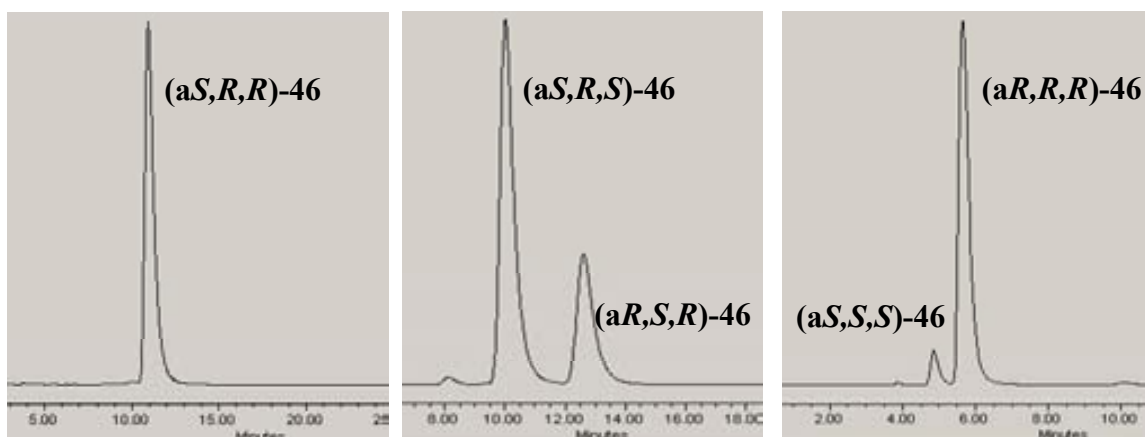
**Figura 3.25:** Cromatograma de gasos del cru de la reducció de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoetana) **29** racèmica mitjançant transferència d'hidrogen amb  $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$

La completa purificació dels productes requereix de l'ús de dues columnes cromatogràfiques per tal de poder separar completament els diols (*aR,R,R*)-**46** i (*aS,R,R*)-**46**, ja que tal i com apreciar a la Figura 3.25, presenten una retenció molt semblant.

La reducció via transferència d'hidrogen s'ha assajat a diverses temperatures amb la finalitat d'afavorir la formació d'uns alcohols respecte d'uns altres, però els resultats eren pràcticament invariables.

### 3.12.5 Anàlisi de la puresa òptica dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) provinents de la reducció de la dicetona racèmica via $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$ mitjançant CHPLC.

Els resultats obtinguts mitjançant la transferència d'hidrogen, tot i mostrar una menor diastereoselectivitat en la reducció, donat que ara sí s'obtenen els tres productes possibles en comptes de dos, mostra uns resultats més prometedors tenint en compte els objectius marcats inicialment: la síntesi dels diastereoisòmers dels diols **46** en forma enantiopura. Per tant, a fi d'avaluar l'enantioselectivitat de la nova ruta emprada, igual que en els casos anteriors, es va determinar la puresa òptica de cadascun dels diastereoisòmers del diol **46** mitjançant cromatografia líquida amb fase estacionària quiral (CHPLC).

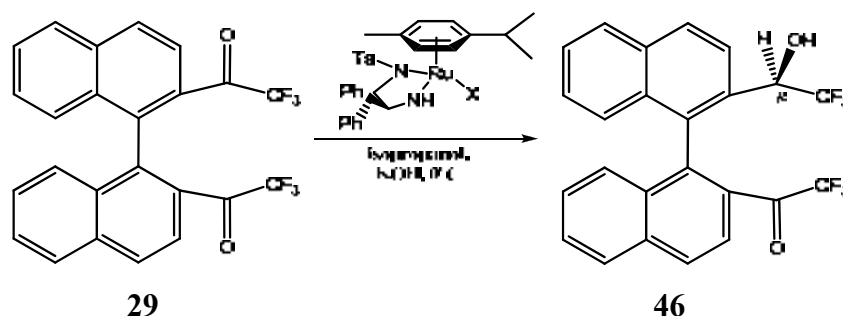


**Figura 3.26:** Cromatogrames CHPLC dels tres diols diastereoisomèrics obtinguts per reducció de la dicetona racèmica **29** amb  $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$

Observant els cromatogrames de cadascun dels diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol), es pot comprovar com efectivament, i tal i com es preveia, aquests ja no són racèmics. De fet, tot i continuar obtenint, la parella enantiomèrica  $(aRS,RS,SR)\text{-46}$ , la qual ara s'obté amb un e.e. del 40%, s'obtenen també els alcohols diastereoisomèrics objectiu amb simetria  $C_2$  amb uns molt bons excessos enantiomèrics, superior al 99% en el cas de  $(aS,R,R)\text{-46}$  i del 90% per a la  $(aR,R,R)\text{-46}$ . Aquesta substancial millora de l'enantioselectivitat aconseguida amb aquesta via

respecte a la utilització d'hidrurs metàl·lics quirals, no se sap a que pot ser atribuïble, encara que se sospita que el major volum del catalitzador hi pugui tenir alguna relació.

### 3.12.6 Síntesi estereoselectiva dels cetoalcohols **45** amb RuCl(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN]

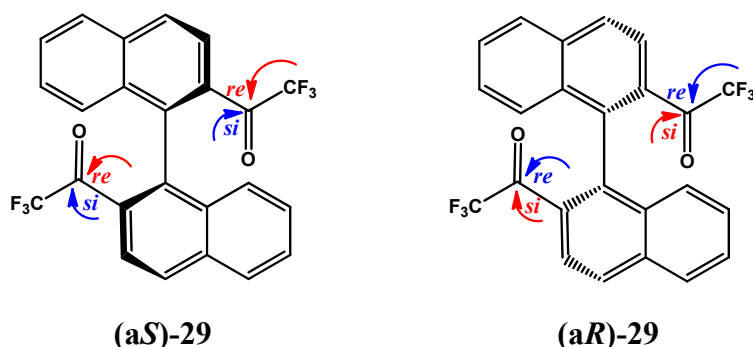


Amb la intenció d'entendre la reducció de la dicetona racèmica de partida **29** mitjançant transferència d'hidrogen i d'intentar saber a què era deguda aquesta diferència tan acusada en els productes de di-reducció respecte d'aquells obtinguts via hidrur, tant en la enantioselectivitat com en la diastereoselectivitat, es varen sintetitzar els intermedis, els cetoalcohols **45**, de monoreducció i es comprovà la seva puresa enantiomèrica per, igual que en el cas de la reducció amb hidrurs metàl·lics, intentar extreure algun tipus de conclusió sobre el mecanisme a través del qual té lloc la transferència d'hidrogen.

Anàlogament al cas anterior, la síntesi dels cetoalcohols **45** a partir de la monoreducció de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona), fent servir RuCl(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN] com a catalitzador, es portà a terme utilitzant el mateix procediment i equivalents que en el cas de la di-reducció, ja que és un procés catalític en relació al complex de ruteni, i en el cas de l'isopropanol, que actua com a font d'hidrogen, també actua com a dissolvent. Així, minimitzar el seu ús no aportaria cap avantatge i en canvi podria aportar el problema de la no solubilització del producte de partida **29**. Així doncs, l'estratègia que es va seguir va ser la de dur a terme la reacció a baixa temperatura per tal de rebaixar la seva cinètica i poder així fer un seguiment més acurat de la formació tant dels productes de monoreducció, com dels de di-reducció, i poder decidir el moment idoni en el qual aturar la reacció. Aquest seguiment es realitzà mitjançant cromatografia de gasos i revelà una diferència molt acusada en la velocitat de formació, sent el cetoalcohol de més ràpida formació, aquell que mostra un menor



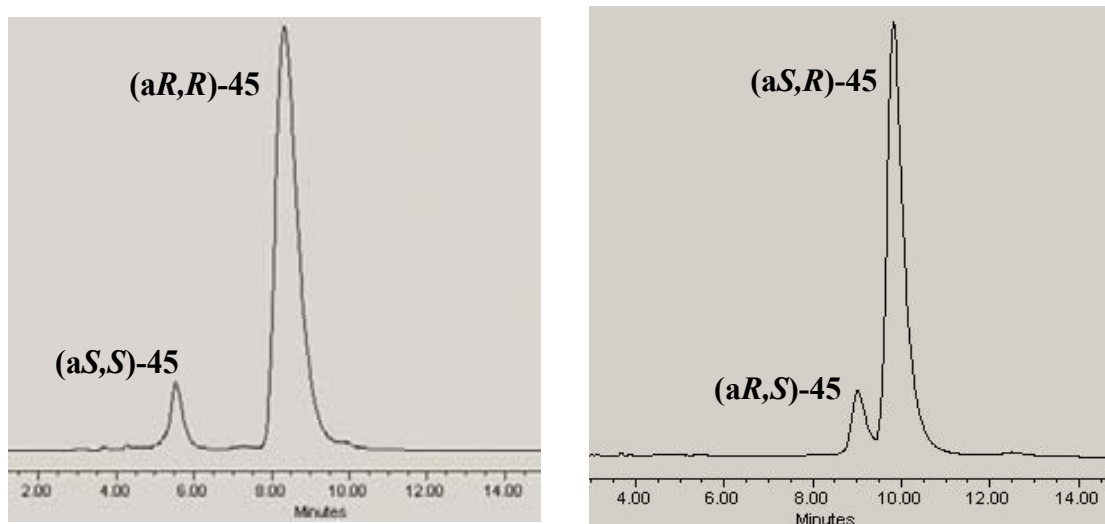
temps de retenció (cetoalcohol (*aR,R*)-45). Aquest fet podria trobar la seva explicació en que si la reacció de reducció és realment estereoselectiva, llavors el catalitzador quiral de transferència d'hidrogen reconeix una cara proquiral del grup de cada enantiòmer de la dicetona. Tenint en compte que el substrat de partida és la dicetona racèmica, per a l'enantiòmer (*aR*), la primera transferència d'hidrogen tindrà lloc per la cara externa de la dicetona, i per tant la cara menys impedida estèricament, i per a l'altre enantiòmer ((*aS*)), la transferència es realitzarà per la cara interna imés impedida del grup carbonil [Fig. 3.27], donant el cetoalcohol (*aS,R*)-45.



**Figura 3.27:** Representació dels possibles atacs de l'hidrur als carbonils de cada enantiòmer de la dicetona **29**. Les cares internes de cadascun es troben definides en color blau i les externes en vermell. Es pot apreciar com per a cada enantiòmer, la proquiralitat de les cares externes i internes dels carbonils és la contrària

### 3.12.7 Anàlisi de la puresa òptica dels cetoalcohols diastereoisomèrics provinents de la reducció de la dicetona racèmica amb $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$ mitjançant CHPLC.

La síntesi dels cetoalcohols diastereoisomèrics provinents de la monoreducció de la dicetona racèmica de partida via transferència estereoselectiva d'hidrogen, i el seu posterior anàlisi mitjançant cromatografia líquida quiral (CHPLC) va permetre observar, tal i com es preveia per la diferent velocitat de formació, esmentada a l'apartat anterior, que cadascun dels cetoalcohols, havia de presentar un alt grau d'enantioselectivitat. Així doncs, quan cadascun dels productes de monoreducció, prèviament purificats per cromatografia *flash* es van injectar en l'aparell d'HPLC equipat amb una columna amb fase estacionària quiral tipus Chiralcel-OD i fent servir una fase mòbil hexà-isopropanol (95:5), s'observà que aquests presentaven una elevada puresa òptica.



**Figura 3.28:** Cromatogrames dels cetoalcohols diastereoisomèrics obtinguts de la reducció de la dicetona **45** amb  $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$

Per tant, a partir d'aquestes dades, es pot concloure que en el cas de la reducció via transferència d'hidrogen, aquesta presenta un alt grau d'estereoselectivitat en la reducció del primer grup carbonil per a cadascun dels dos enantiòmers de la dicetona i que per tant, en aquest cas, la presència d'un element d'asimetria com l'eix quiral, no té la mateixa afectació que en el cas de la reducció mitjançant hidrurs. Però un cop s'ha generat un centre estereogènic, aquest deu influir d'alguna manera en el procés de reducció del segon carbonil, ja que cadascun dels cetoalcohols diastereoisomèrics du a terme la segona reducció donant com a resultat dos dialcohols diastereoisomèrics quasi òpticament purs. És a dir, cada enantiòmer de la dicetona de partida (cada eix) dona com a resultat de la monoreducció bàsicament un únic cetoalcohol enantiomèricament pur, i com a resultat de la segona reducció, dos dialcohols diastereoisomèrics (mateix eix i diferent configuració de centres), motiu pel qual, com a resultat de la reducció completa d'una barreja racèmica de dicetona, s'obtenen finalment tres parelles diastereoisomèriques dels diols, dues d'elles amb elevat grau de puresa enantiomèrica.

### 3.13 Resolució de les parelles enantiomèriques de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) mitjançant la seva derivatització

Com acabem de descriure, la reducció de la dicetona racèmica **29** utilitzant el complex amino-amidat de ruteni dóna lloc a tres parelles diastereoisomèriques dels diols **46**, amb diferents excessos enantiomèrics cadascuna d'elles. Per tal de resoldre cadascuna d'aquestes parelles i poder esbrinar la configuració absoluta de cadascun dels alcohols, així com associar cada alcohol al corresponent enantiòmer de la dicetona de partida, es decidí emprar la resolució clàssica. Aquest mètode consisteix en fer reaccionar la barreja racèmica o enantiomèricament enriquida amb algun auxiliar quiral del tipus de derivatització (*Chiral Derivatizing Agents, CDA's*), seguit d'una separació cromatogràfica amb una columna "flash" i d'una transformació química final per tal d'eliminar l'auxiliar quiral<sup>91</sup>. Aquest CDA ha de ser enantiomèricament pur, per tal que els productes resultants de la reacció siguin diastereoisomèrics i, per tant, perfectament diferenciables per RMN i per altres tècniques de separació aquirals.

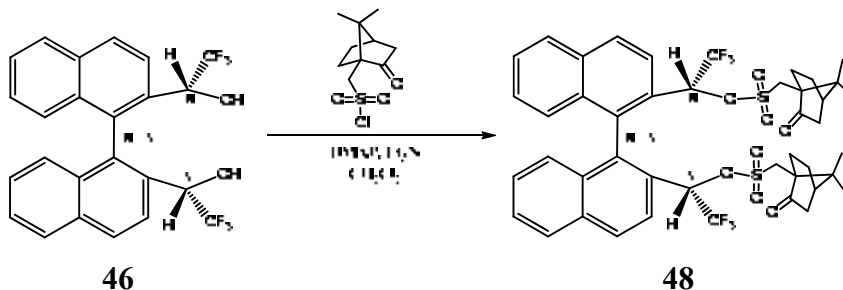
Una vegada sintetitzats els diastereoisòmers i separats per una metodologia convencional, es procedeix a obtenir un altre cop l'alcohol, però ara de forma enantiopura per mitjà d'una transformació simple.

Per altra banda, aquesta tècnica permet, en cas d'obtenir un monocristall del producte derivatitzat, assignar de manera inequívoca la configuració absoluta dels elements estereogènics dels alcohols diastereoisomèrics objecte d'estudi de la present Tesi Doctoral mitjançant la difracció de raigs-X de l'esmentat monocristall. La assignació de la configuració absoluta dels estereoisòmers de **46**, no creiem que es pugui fer amb molta seguretat en base a dades bibliogràfiques, donats els pocs precedents de reduccions d'ariltrifluorometilcetones descrits a prèviament<sup>92</sup>.

<sup>91</sup> Pirkle, W.H. Finn, J. *Asymmetric Synthesis* **1**, 6, 87.

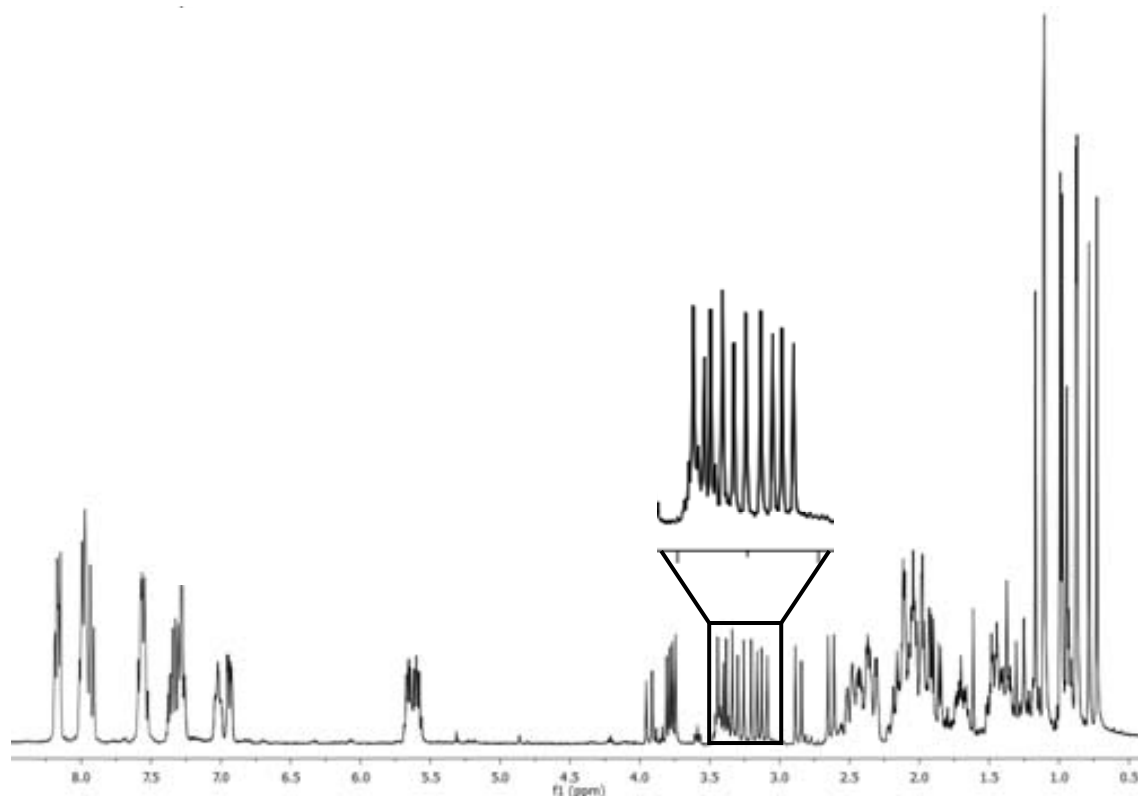
<sup>92</sup> (a) Yamada, I.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3425.

### 3.13.1 Intent de resolució indirecta dels diastereoisòmers de l' 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) via l'obtenció de de l'èster camforsulfònic.



Dels diferents CDA's que es poden trobar accessibles comercialment, en un primer moment es decidí assajar la resolució enantiomèrica dels diferents diastereoisòmers dels alcohols **46** mitjançant la síntesi dels èsters camforsulfònics corresponents. Aquesta derivatització es va provar com a primera aproximació de resolució, donat que aquest tipus d'èsters tenen certa facilitat per a cristal·litzar i es disposava en el laboratori del clorur de l'àcid camforsulfònic en forma enantiopura (+)-**47**. La reacció d'esterificació es va dur a terme fent servir el (+)-**47**, DMAP i Et<sub>3</sub>N en el sí de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre com a dissolvent i el diol (a*RS*,*RS*,*SR*)-**46** racèmic provinent de la reducció de la de la dicetona (a*RS*)-**29** amb (*S*)-CBS i catecolborà.

Tot i que la reacció de derivatització es va donar amb un rendiment quasi quantitatiu, no va ser possible separar els diastereoisòmers dels èsters **48** per cromatografia *flash* (Espectre 3.10), motiu pel qual es va abandonar la utilització d'aquest CDA, optant per la utilització d'isocianats quirals, àmpliament utilitzats prèviament en el grup de recerca<sup>58</sup>.



**Espectre 1.12:** Espectre  $^1\text{H}$ -RMN a 360 MHz amb  $\text{CDCl}_3$  de la barreja dels diastereoisòmers de **48**

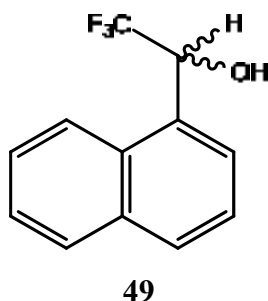
Com es pot observar a l'Espectre 3.12, la derivatització de la parella d'enantiòmers del diol (*aRS,RS,SR*)-**46** provinent de la reducció de la dicetona (*aRS*)-**29** amb (*S*)-MeCBS i catelcolborà amb clorur de camforsulfonil permet, tot i no haver pogut separar la barreja per cromatografia *flash*, quantificar la proporció de cadascun d'ells. En aquest cas, i a partir de les integrals de les senyals de protó, es pot veure com aquesta proporció és del 50% (4 grups de senyals diastereotòpiques entre 3 i 3.5 ppm amb mateixa integral, provinents 2 a 2 de cada enantiòmer del diol asimètric ((*aRS,SR,RS*)-**46**) per a cadascun dels diols enantiomèrics. Aquest resultat concorda perfectament amb les dades obtingudes anteriorment mitjançant l'anàlisi de mostres d'aquest mateix diol per CHPLC.

### 3.13.2 Resolució dels enantiòmers de **46** via l'obtenció dels carbamats diastereoisomèrics **51**.

#### 3.13.2.1 Introducció

Donat que no es va poder resoldre el diol (*aRS,RS,SR*)-**46** mitjançant la formació de l'èster camforsulfònic, es decidí derivatitzar els estereoisòmers del diol **46** en forma de carbamat a partir d'un isocianat quirals.

En el nostre grup de treball s'ha resultat satisfactòriament la mescla d'enantiòmers de l' $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol (ABTE), **9**, mitjançant la formació de carbamats diastereoisomèrics<sup>58</sup> i posterior separació per columna *flash* amb gel de sílice. Es coneix que els carbamats presenten unes característiques que faciliten el procés de separació cromatogràfica així com certa facilitat a l'hora de cristal·litzar. A la literatura existeixen exemples de separacions cromatogràfiques de carbamats derivats d'alcohols racèmics i isocianats enantiopurs assequibles comercialment<sup>93,94</sup>. Pirckle i Hoekstra<sup>95</sup> van descriure un mètode eficaç de resolució del 2,2,2-trifluoro-1-naftiletanol **49** [Fig. 3.25] per mitjà de la reacció amb l'isocianat **51**.



**Figura 3.29:** 2,2,2-Trifluoro-1-naftiletanol

Tenint en compte això, es pensà que en el cas dels alcohols **46** preparats en aquest capítol, també s'obtidrien bons resultats en la separació dels carbamats diastereoisomèrics a partir de les diferents barreges enantiomèriques de l'alcohol i d'un isocianat enantiopur. Els isocianats més emprats són (*S*)-(-)-1-feniletil isocianat i (*S*)-(-)-1-(1-naftil)etil isocianat [Fig. 3.30].

<sup>93</sup> Pirckle, W. H.; Hauske, J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1839

<sup>94</sup> Pirckle, W. H.; Finn, J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2935

<sup>95</sup> Pirckle, W. H.; Hoekstra, M. S. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3904

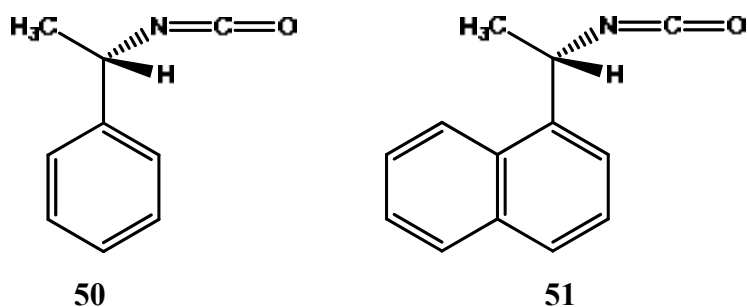


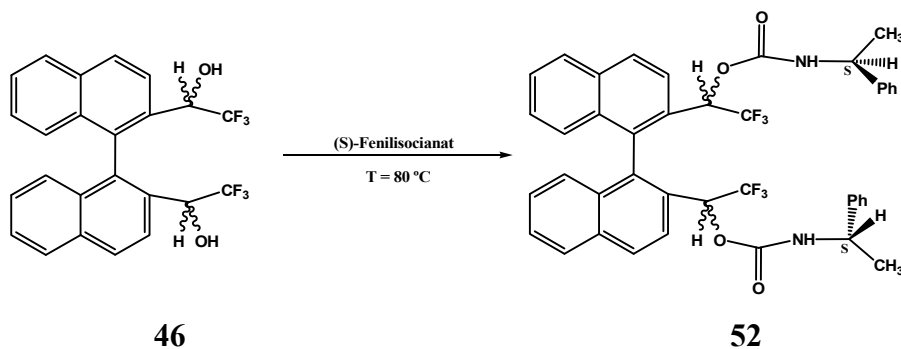
Figura 3.30: (S)-(-)-1-feniletíl isocianat, **50** i (S)-(-)-1-(1-naftil)etil isocianat, **51**

Aquesta via consisteix en separar de forma preparativa en una columna de sílica o mitjançant precipitació selectiva els carbamats obtinguts de la reacció de la mescla enantiomèrica d'una parella de l'alcohol **46** amb un isocianat enantiopur. Els bons resultats descrits a la bibliografia classifiquen l'isocianat **51** com un bon agent de derivatització quiral, però degut al seu elevat preu, es va utilitzar (S)-(-)-feniletíl isocianat **50** de característiques similars a l'anterior i del qual existeixen els dos enantiòmers de forma comercial i a un preu assequible.

### 3.13.2.2 Obtenció de l'alcohol 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) **46** en cada una de les seves formes enantiopures.

Per aconseguir separar les tres mescles racèmiques de l'alcohol **46**, mitjançant el mètode anteriorment descrit, es van seguir els següents passos:

- Derivatització de la corresponent mescla racèmica de l'alcohol **46** amb (S)-(-)-feniletíl isocianat **50**. La reacció de síntesi dels carbamats diastereoisomèrics **52** es va realitzar utilitzant sempre un excés de **50**, que fa les funcions de dissolvent (Esquema 3.17).

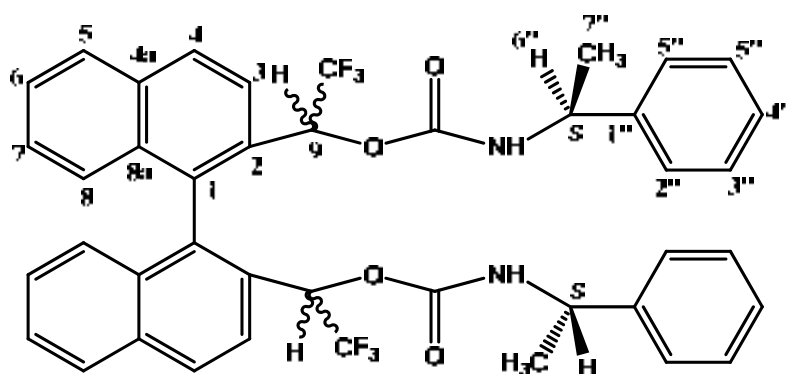


Esquema 3.17: Formació de les diferents parelles diastereoisomèriques dels carbamats **52**

La mescla de reacció s'escalfa a 80 °C durant 72 h i s'obtenen els dos carbamats diastereoisomèrics.

b) Separació dels dos carbamats diastereoisomèrics **52** per columna "flash" en gel de sílice. La separació preparativa es va realitzar amb una fase mòbil de toluè:clorur de metilè (2:1), obtenint-se una bona separació dels dos carbamats sintetitzats.

### 3.13.2.3 Estudi espectral dels carbamats diastereoisomèrics de **52**



#### 3.13.2.3.1 Espectre $^1\text{H}$ -RMN dels carbamats del diol (*aRS,RS,SR*)-**46** (40 e.e.) provinent de la reducció de la 1,1'-binaftalè-2,2'-trifluoroetanona amb $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$

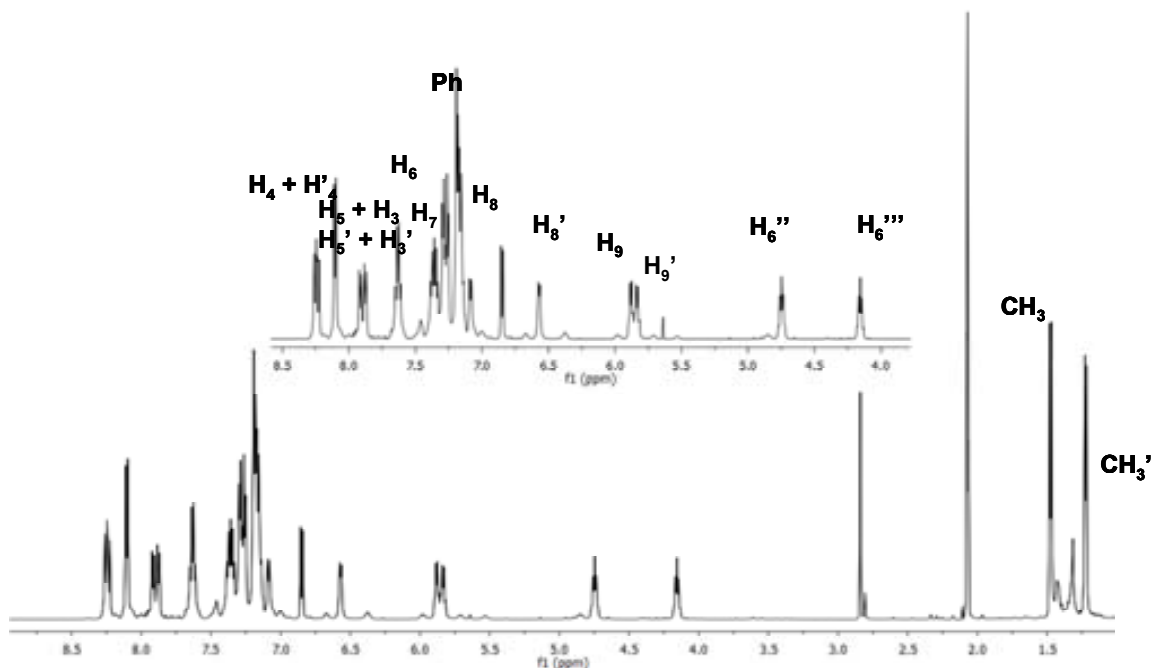
Els espectres dels carbamats dels diferents diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) van ésser enregistrats emprant acetona- $\text{d}_6$  com a dissolvent.

Igual que en el cas dels dialcohols, els carbamats resultants de la derivatització dels diols (*aRS,RS,RS*)-**46** i (*aRS,SR,SR*)-**46** presenten un eix de simetria  $C_2$  perpendicular a l'eix de la molècula, de manera que els senyals corresponents als anells binaftalènics resulten equivalents. En canvi, en el cas dels carbamats derivats dels diols enantioisomèrics (*aRS,RS,SR*)-**46**, aquests no presenten cap element de simetria, fet pel qual totes les senyals de protó es troben desdoblades. Cal destacar que no s'aprecien isòmers a temperatura ambient degut a la presència d'un doble enllaç carboni-nitrogen. Aquest fet probablement pugui ser atribuïble al volum del grup feniletíl, que juntament amb la proximitat a l'espai dels anells binaftalènics, poden forçar una conformació anti-



del nitrogen dels carbamats, no podent intercanviar aquests a sin- degut a impediments estèrics.

A continuació es mostren els espectres  $^1\text{H}$ -RMN dels dos carbamats diastereoisomèrics provinents de la barreja d'enantiòmers (*aRS,RS,SR*)-46 que van ser aïllats mitjançant cromatografia en columna fent servir hexà:toluè (80:20) com a fase mòbil.

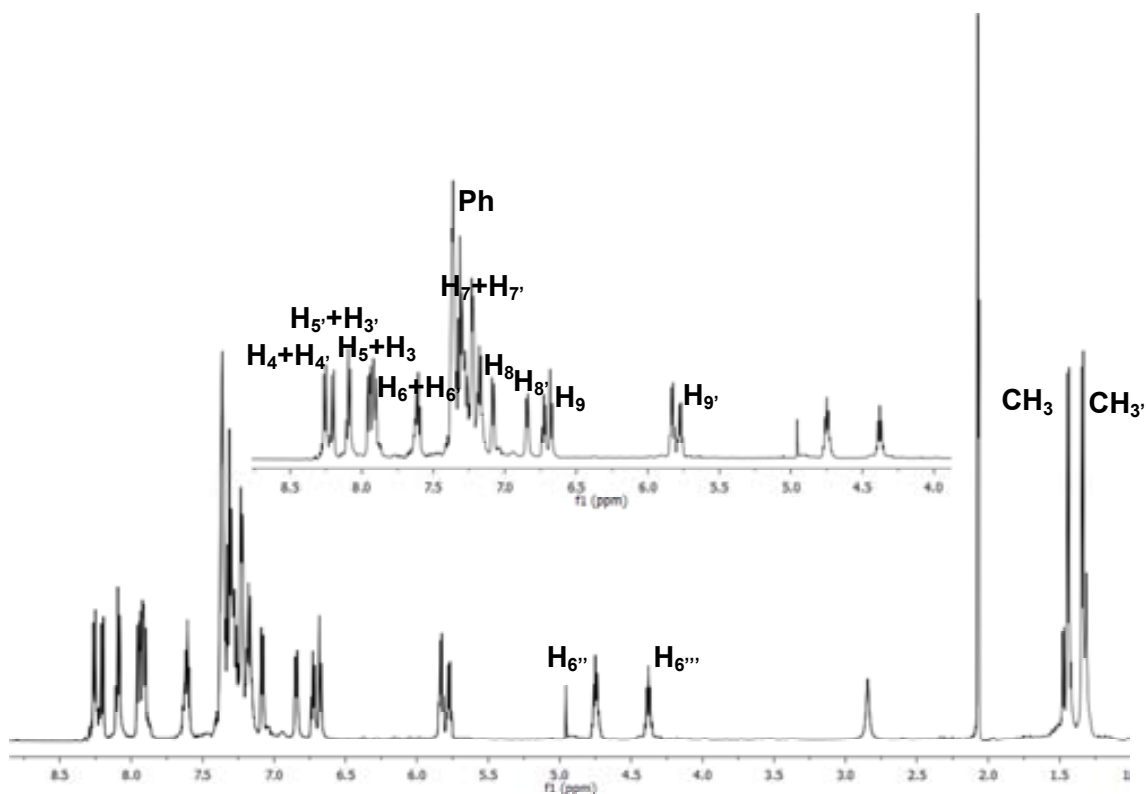


**Espectre 3.8:** Espectre de protó en acetona- $d_6$  a 600 MHz del primer carimat eluït de la derivatització del diol (*aRS,RS,SR*)-46

Protó	$\text{H}_4+\text{H}_4'$	$\text{H}_5+\text{H}_3$	$\text{H}_5'+\text{H}_3'$	$\text{H}_6'+\text{H}_6'$	$\text{H}_7+\text{H}_7'$	Ph
$\delta$ (ppm)	8.24	8.10	7.90	6.49	6.16	6-20- 5.80
Multiplicitat	t	d	dd	t	t	m

Protó	$\text{H}_8$	$\text{H}_8'$	$\text{H}_9$	$\text{H}_9'$	$\text{H}_6''$	$\text{H}_6'''$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3'$
$\delta$ (ppm)	5.55	5.21	4.39	4.32	3.01	2.30	1.48	1.23
Multiplicitat	d	d	q	q	q	q	d	d

**Taula 11:** Assignació de l'espectre de protó dels carbamats provinents dels diols (*aRS,RS,SR*)-46



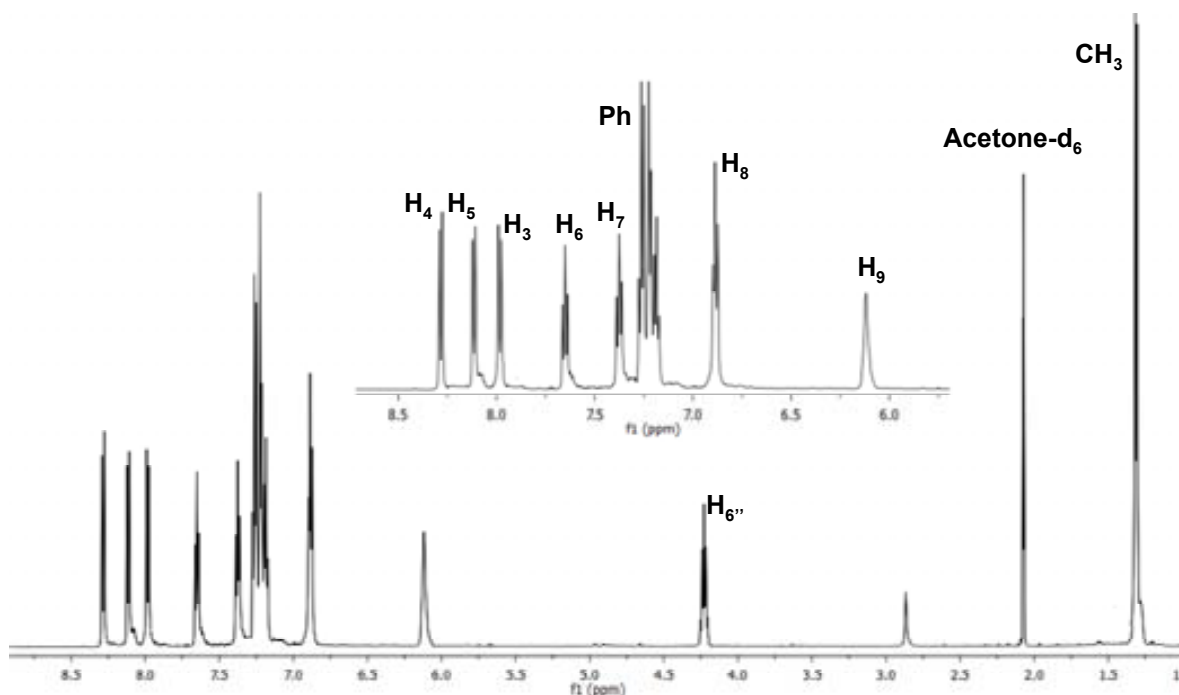
**Espectre 3.9:** Espectre de protó en acetona- $d_6$  a 600MHz del segon carbatat eluït de la derivatització del diol (*aRS,RS,SR*)-**46**

Protó	$H_4+H_4'$	$H_5+H_3$	$H_5'+H_3'$	$H_6'+H_6'$	$H_7+H_7'$	Ph
$\delta$ (ppm)	8.23	8.08	7.92	7.59	7.40- 7.13	7.40- 7.13
Multiplicitat	d	d	dd	t	-	-

Protó	$H_8$	$H_8'$	$H_9$	$H_9'$	$H_6''$	$H_6'''$	$CH_3$	$CH_3'$
$\delta$ (ppm)	7.10	6.85	6.72	5.80	4.45	4.37	1.44	1.34
Multiplicitat	d	d	dq	dq	m	m	d	d

**Taula 12:** Assignació de l'espectre de protó dels carbatats provinents dels diols (*aRS,RS,SR*)-**46**

A continuació es mostra l'espectre  $^1H$ -RMN de l'únic carbatat provinent de la barreja d'enantiòmers (*aRS,SR,SR*)-**46** que va poder ser aïllat mitjançant cromatografia en columna fent servir hexà:toluè (80:20) com a fase mòbil.



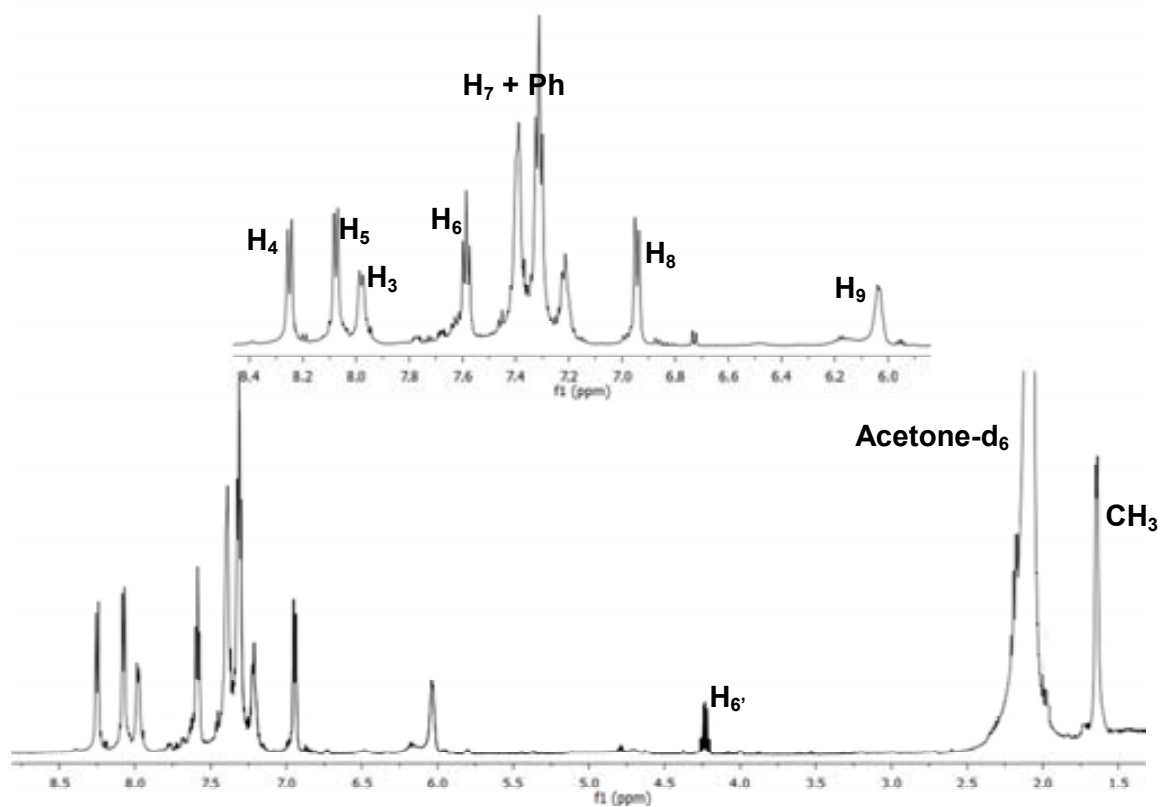
**Espectre 3.10:** Espectre de protó en acetona- $d_6$  a 600MHz de l'únic carbamat obtingut de la derivatització del diol (aRS,SR,SR)-46

Protó	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	Ph	H <sub>8</sub>	H <sub>9</sub>	H <sub>6''</sub>	CH <sub>3</sub>
$\delta$ (ppm)	8.29	8.11	7.98	7.65	7.37	7.23	6.90	6.13	4.23	1.32
Multiplicitat	d	d	d	t	t	m	dd	-	q	d

**Taula 13:** Assignació de l'espectre de protó dels carbamats provinents dels diols (aRS,RS,SR)-46

### 3.13.2.3.2 Espectre de protó del carbamat del diol (aRS,RS,RS)-46 provinent de la reducció de la 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona) amb RuCl(p-cymene)[(R,R)-Ts-DPEN]

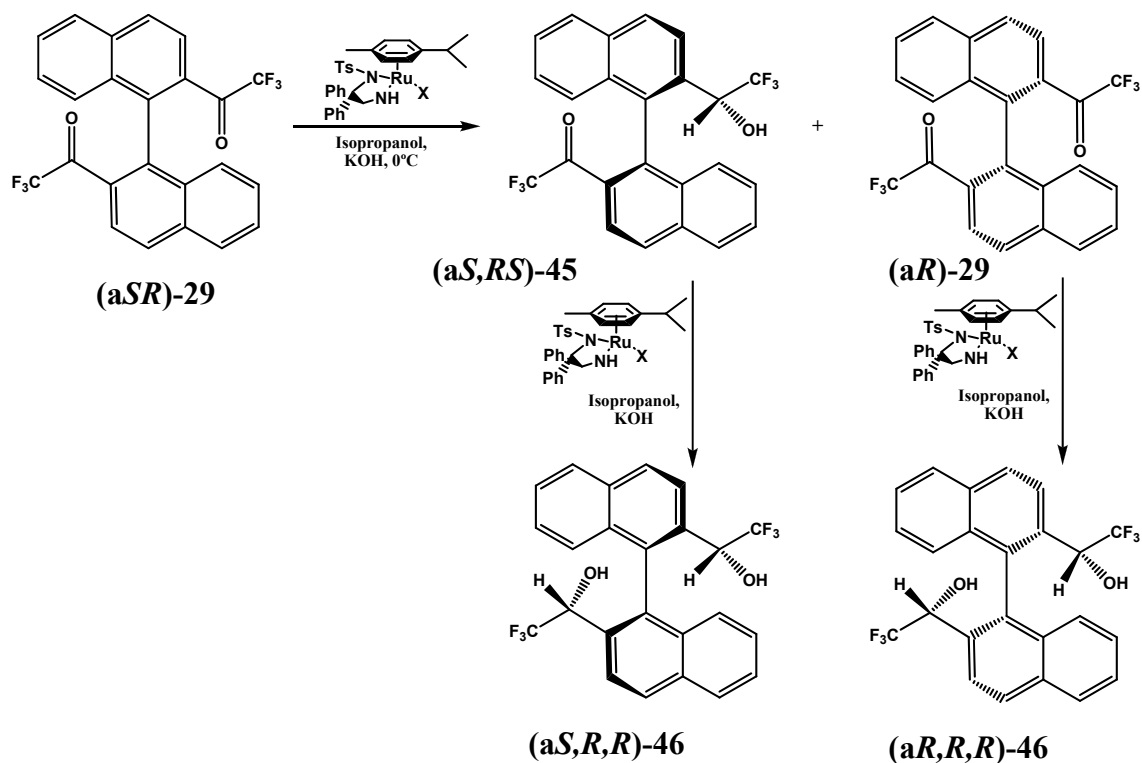
En el cas dels carbamats derivats del diol (aRS,RS,RS)-46, només es va poder obtenir el diastereoisòmer majoritari (proporció 95:5 observada per CHPLC) després de la purificació del cru a través d'una columna de gel de sílice, fent servir com a fase mòbil una barreja de toluè:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7/2).



Protó	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	Ph	H <sub>8</sub>	H <sub>9</sub>	H <sub>6</sub> '	CH <sub>3</sub>
δ (ppm)	8.23	8.08	7.97	7.57	7.38	7.3-7.2	6.93	6.10	4.23	1.63
Multiplicitat	d	d	d	t	t	m	d	-	dq	d

**Taula 3.14:** Assignació de l'espectre de protó dels carbamats provinents dels diols  
(*aRS,RS,SR*)-46

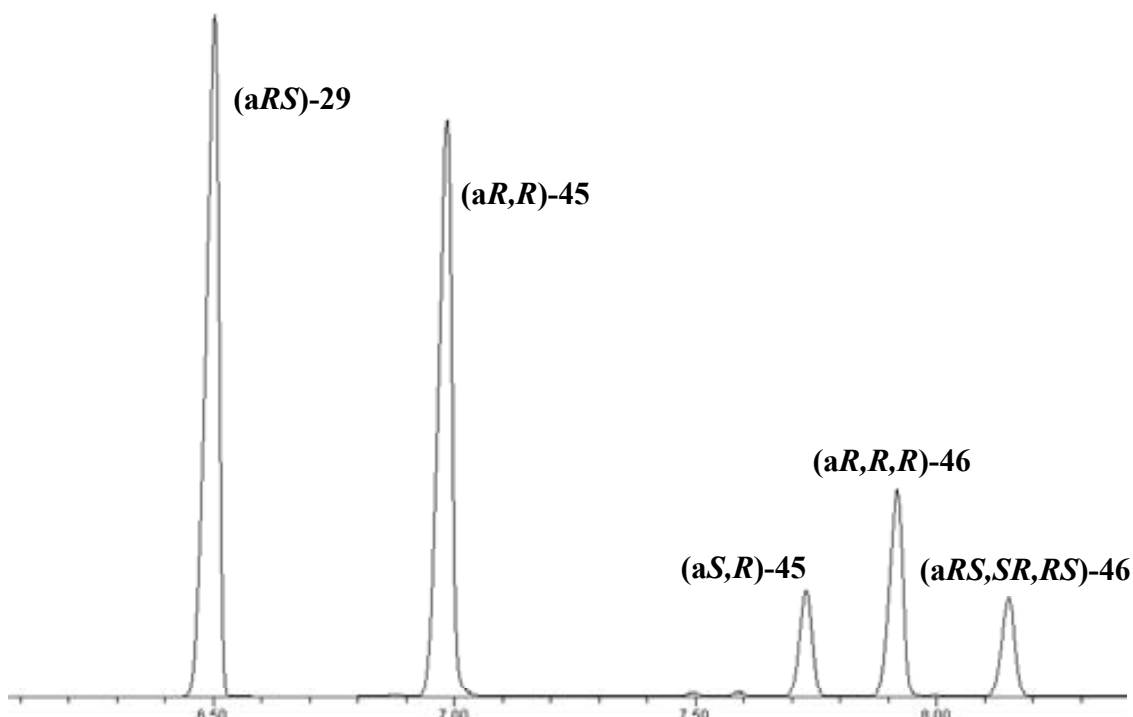
### 3.13.3 Resolució cinètica de la dicetona (*aRS*)-29 i la seva posterior reducció estereoselectiva.



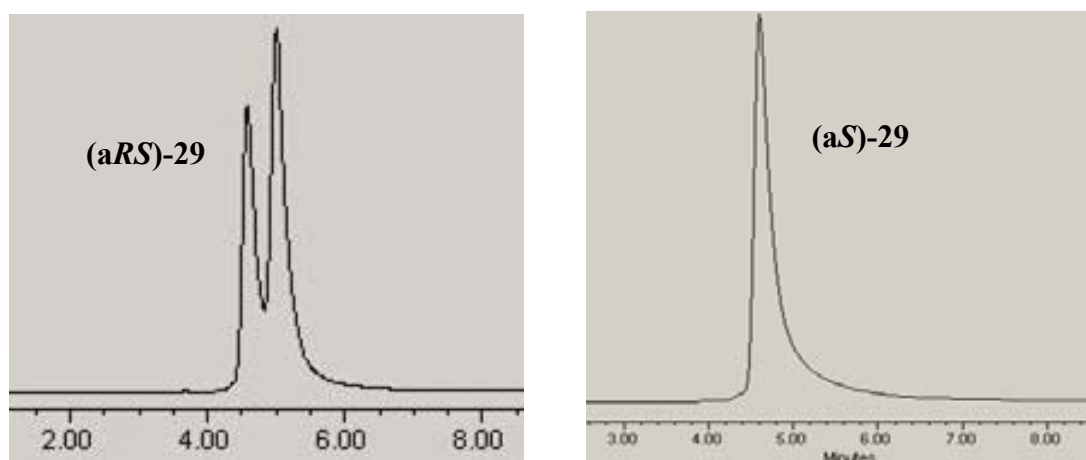
La síntesi dels productes de monoreducció, tant per la via dels hidrurs metàl·lics, com per transferència d'hidrogen, va permetre observar una acusada diferència en la cinètica de formació de cadascun dels dos cetoalcohols diastereoisomèrics **45**. Aquesta però, era oposada en ambdós casos, és a dir, si en el cas de la reducció via transferència d'hidrogen el cetoalcohol que mostrava una major velocitat de formació era aquell amb temps de retenció més baix (*(aR,R)*-**45**), en el cas de la reducció amb hidrurs metàl·lics (veure capítol 3.11), era el de major temps de retenció (*(aSR,RS)*-**45**), el que es formava més ràpidament. Per altra banda, la síntesi via transferència d'hidrogen dels diastereoisòmers dels diols **46** per la mateixa metodologia dels productes de monoreducció **45**, va permetre observar una relació directa entre els productes de mono i els de direducció. D'aquesta manera, es va poder establir de forma inequívoca la relació entre cada cetol **45** i els dos diols **46** derivats del mateix. Així, el cetoalcohol amb menor temps de retenció el que evolucionava cap als diols (*(aR,R,R)*-**46** i (*(aR,S,R)*-**46** i el cetoalcohol amb major temps de retenció el que donava com a resultat de la direducció els diols (*(aS,R,R)*-**46** i (*(aS,R,S)*-**46**. Aquest fet, suggerí la idea de que potser,

seria d'utilitat aprofitar aquesta diferència en la cinètica de formació de cada producte de monoreducció per intentar, mitjançant la via de transferència d'hidrogen, obtenir de manera enantiopura, un enantiòmer de la dicetona i un dels dos productes de monoreducció, també en forma enantiopura. Aquesta estratègia, permetria resoldre els dos enantiòmers de la dicetona racèmica de partida (*aRS*)-**29** i obtenir així, a partir de cadascun d'ells, dos diastereoisòmers enantiopurs del producte de direducció.

Així doncs, el primer pas va consistir en intentar aconseguir la monoreducció de només un dels enantiòmers de la dicetona racèmica, deixant l'altre sense reaccionar. Per dur a terme aquest assaig, es van emular les condicions emprades en la síntesi dels cetoalcohols diastereoisomèrics via transferència d'hidrogen amb  $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$ , fent servir també en aquest cas temperatura baixa per reduir la velocitat de reacció i realitzant un seguiment de l'evolució de la reacció per cromatografia de gasos. Aquesta estratègia va resultar molt eficaç ja que es podia observar com pràcticament només s'anava formant el cetoalcohol de menor temps de retenció, no formant-se l'altre cetoalcohol de manera apreciable fins que la proporció entre dicetona i el primer cetoalcohol era aproximadament 50:50, fet que implicava que bàsicament reaccionava només un únic enantiòmer de la dicetona amb el catalitzador de transferència d'hidrogen i l'altre no es reduïa fins que el primer enantiòmer no s'hagués monoreduït completament donant el seu cetoalcohol corresponent. Arribat aquest punt, es va decidir aturar la reacció evaporant tot l'isopropanol al rotavapor. Seguidament, es realitzà una cromatografia *flash* del cru de reacció i es separaren majoritàriament dos productes [Fig. 3.27], que es corresponien amb la dicetona de partida i el cetoalcohol amb menor temps de retenció. Ambdós productes es van analitzar mitjançant cromatografia líquida quiral (CHPLC) i es va poder comprovar que tots dos eren enantiopurs [Fig. 3.32].



**Figura 3.31:** Cromatograma de gasos del cru de reacció de reducció de la dicetona racèmica amb  $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$  transcorreguda 1 h i 45 min (moment en que s'atura)

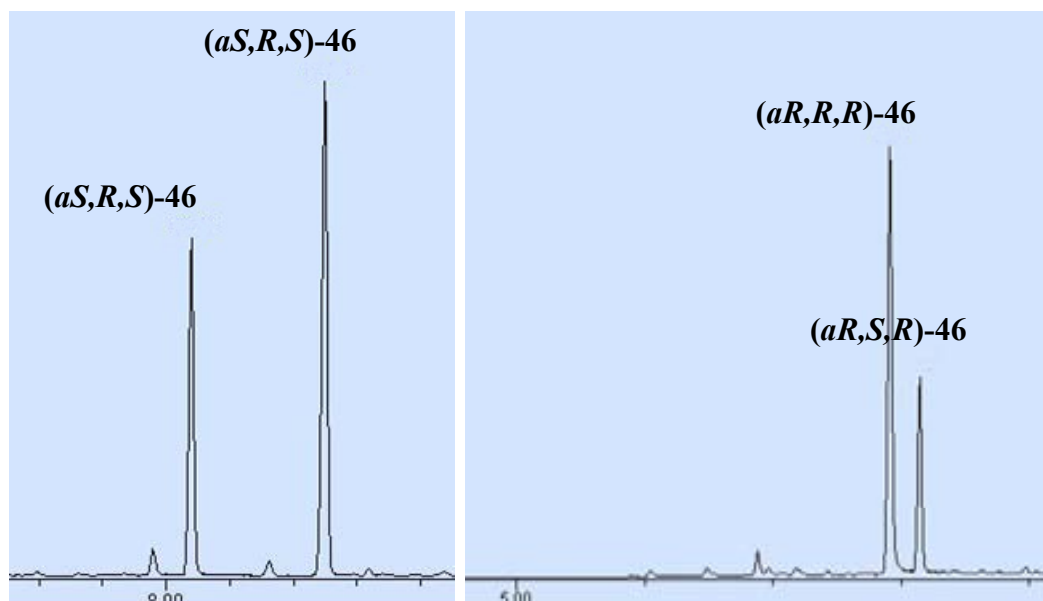


**Figura 3.32:** Anàlisi per CHPLC: (a) Dicetona racèmica (esquerra). b) Dicetona enantiopura ((*aS*)-29) provinent de la resolució amb  $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$ .

Una vegada aconseguit amb èxit el primer objectiu plantejat, la idea era reduir per separat cadascun d'aquests productes, és a dir, per una banda el cetoalcohol enantioenriquit (*aR,R*)-45 i per altra banda la dicetona enantiopura (*aS*)-29. Aquestes dues reduccions, com s'ha comentat anteriorment, haurien de donar dos dialcohols cadascuna d'elles, però sent, enantiopurs en el cas de la dicetona i pràcticament

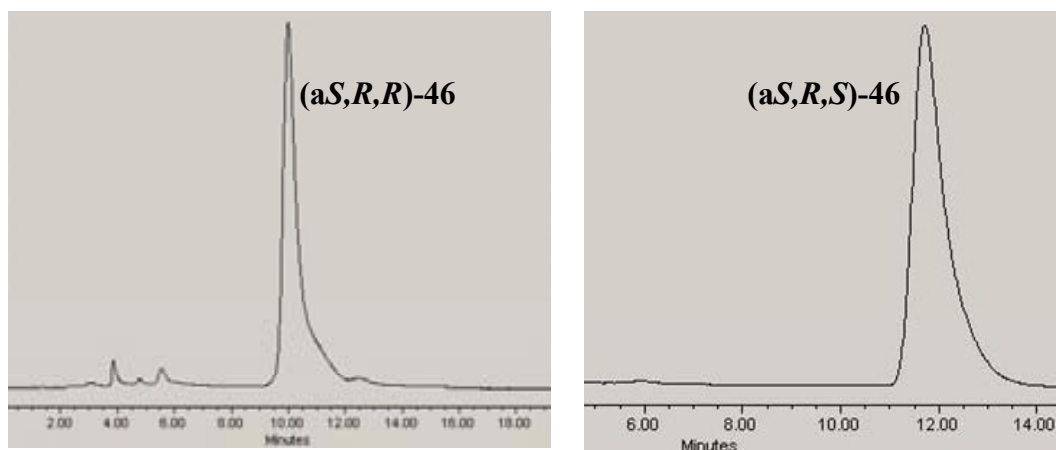
enantiopurs en el cas del cetoalcohol. Partint del cetol (*aR,R*)-**45** s'obtindrien els diols (*aR,R,R*)-**46** i (*aR,R,S*)-**46**, essent el primer majoritari, i a partir de la dicetona (*aS*)-**29** s'haurien d'obtenir els diols (*aS,R,R*)-**46** i (*aS,S,R*)-**46**, essent també el primer majoritari.

La hipòtesi plantejada inicialment es va complir parcialment (veure [Fig. 3.33] i [Fig. 3.34]), donat que sí va ser encertada en el cas de la dicetona, però no en el cas de la reducció del cetoalcohol. Obtenint-se d'aquesta manera, els dos diols (*aS,R,R*)-**46** i (*aS,S,R*)-**46** enantiopurs en el cas de la dicetona, però en el cas del cetoalcohol, la seva reducció donà com a resultat una barreja també de dos diols i sent el diol (*aR,R,R*)-**46** el majoritari (98% e.e.), però en el cas del diol (*aR,R,S*)-**46**, aquest no s'obtingué de manera enantiopura, sinó només amb un 14% e.e. Tot i haver de fer la reacció completa en dos passos, s'aconsegueix obtenir els diastereoisòmers objectiu de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)-**46** amb un elevat grau de puresa enantiomèrica sense necessitat de realitzar cap tipus de derivatització, fet que permet obtenir aquests dialcohols objectiu amb un major rendiment global.

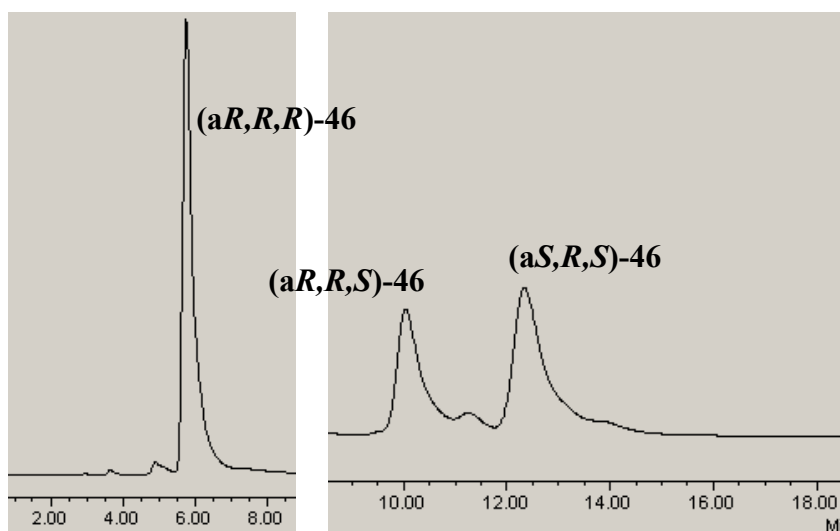


**Figura 3.33:** Cromatogrames de gasos dels diols obtinguts de la reducció de la dicetona enantiopura (*aS*)-**29** (esquerra) i del cetoalcohol (*aR,R*)-**45** (dreta)





**Figura 3.34:** Cromatografia CHPLC dels diols obtinguts de la reducció de la dicetona (aS)-29 enantiopura



**Figura 3.35:** Cromatografia HPLC-quiral dels diols obtinguts de la reducció del cetol (aR,R)-45

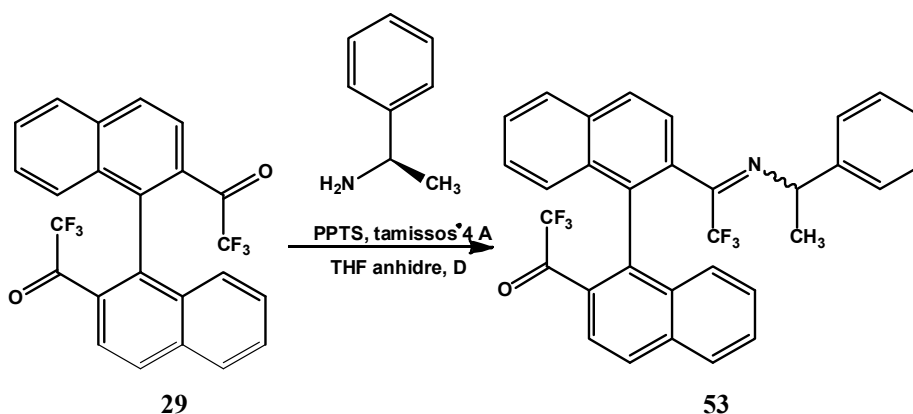
### 3.14 Assignació de la configuració absoluta dels diferents diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)

Desgraciadament, la síntesi dels carbamats dels diferents diastereoisòmers de cadascun dels alcohols **46**, realitzada amb la finalitat de resoldre'ls i obtenir-los de forma enantiopura no va permetre obtenir un cristall de cap dels carbamats enantiopurs, fet que ens hauria permès esbrinar la configuració absoluta dels centres estereogènics dels dos alcohols amb eix de simetria  $C_2$  i esbrinar també, de quina manera es du a

terme l'aproximació del catalitzador de ruteni als carbonils de la dicetona, donat que a la bibliografia no es troba informació de reduccions d'aquest tipus amb dicetones aromàtiques i trifluorometilades<sup>89</sup>.

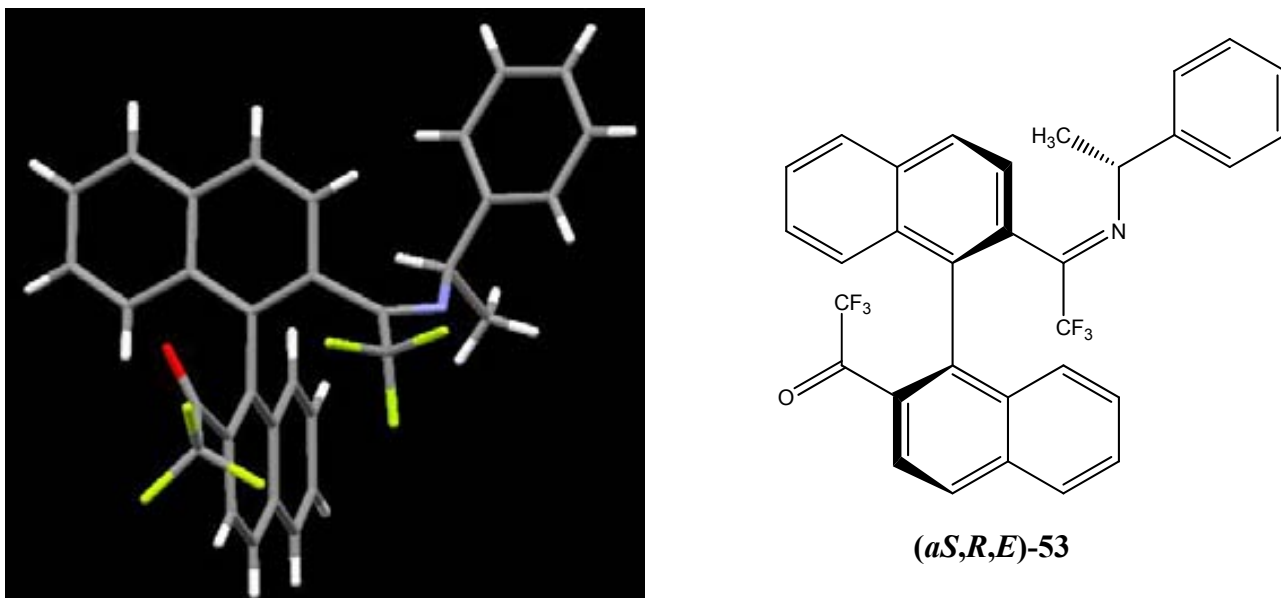
Afortunadament, tot i no haver assolit aquest objectiu mitjançant aquesta aproximació, es va poder determinar la configuració absoluta dels centres estereogènics de cadascun dels alcohols gràcies a la tasca d'en Josep Recasens, estudiant de doctorat del mateix grup de recerca, el qual treballava en la derivatització de la dicetona racèmica (*aRS*)-**29** amb amines primàries quirals amb la intenció de poder separar cadascun els seus enantiòmers i poder així fer una posterior reducció d'aquests en la seva forma enantiopura. D'aquesta manera, s'obtindrien els diferents alcohols diastereoisomèrics de manera enantiopura donat que sempre es partiria d'un únic enantiòmer de la dicetona.

La derivatització portada a terme, consistia en fer reaccionar la dicetona racèmica amb (*R*)- $\alpha$ -metilbenzilamina (Esquema 3.35), obtenint-se d'aquesta manera les iminines diastereoisomèriques **49**, cadascuna de les quals presentava dues configuracions (*E* i *Z*) degut al doble enllaç C-N, de manera que s'obtenien finalment 4 diastereoisòmers.



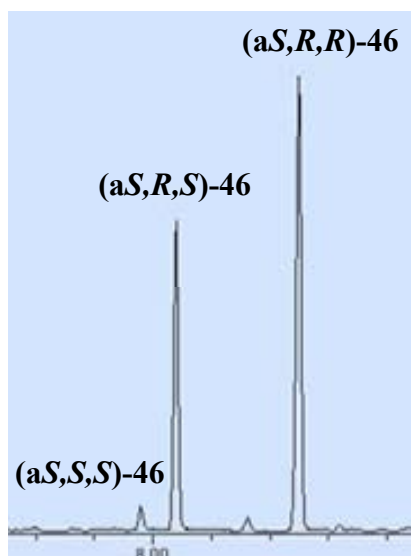
**Esquema 3.35:** Derivatització de la dicetona racèmica (*aRS*)-**29** amb (*R*)- $\alpha$ -metilbenzilamina.

Donada la impossibilitat de separar els diferents diastereoisòmers mitjançant cromatografia *flash*, es decidí intentar recristal·litzar els productes, de manera que es dissoleren en una barreja de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*i*PrOH i es deixà evaporar lentament el dissolvent, obtenint-se d'aquesta manera uns cristalls de color groc, els quals per difracció de raigs-X, es va poder comprovar que corresponien als dos diastereoisòmers (*E* i *Z*) amb configuració absoluta d'eix (*S*) [Fig. 3.32].



**Figura 3.36:** Estructura molecular del del diastereoisòmer  $(aS,R,E)$ -53 provinent de la derivatització de la dicetona racèmica **29** amb  $(R)$ - $\alpha$ -metilbenzilamina

Un cop separades les imines amb configuració d'eix  $S$ , s'hidrolitzaren amb àcid acètic i aigua en calent i s'obtingué d'aquesta manera la dicetona enantiopura ( $aS$ ), la qual es reduí mitjançant transferència d'hidrogen, donant com era d'esperar, dos únics alcohols diastereoisomèrics [Figura 3.37], un amb diferent configuració absoluta de centres i un altre que es corresponia amb aquell que tenia diferent configuració absoluta d'eix i centres, fet que se sap donat que de l'altre alcohol amb simetria  $C_2$ , s'havia pogut difractar un monocristall.



**Figura 3.37:** Cromatograma de gasos del cru de reducció de la  $(aS)$ -**29** amb  $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$

Així doncs, tenint en compte que es partia d'un únic enantiòmer de la dicetona, amb configuració (*aS*) i, s'ha obtingut l'alcohol amb simetria  $C_2$  amb configuració dels seus centres inversa a la de l'eix de la molècula, podem assegurar doncs, que el catalitzador de ruteni  $\text{RuCl}(p\text{-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$  redueix majoritàriament a carbinols amb configuració absoluta (*R*) els grups carbonils de la dicetona binaftalènica **29**.

**4 RESULTATS I DISCUSSIÓ:  
EXPERIMENTS  
D'ENANTIODIFERENCIÓ I CERCA  
DE NOVES APLICACIONS**



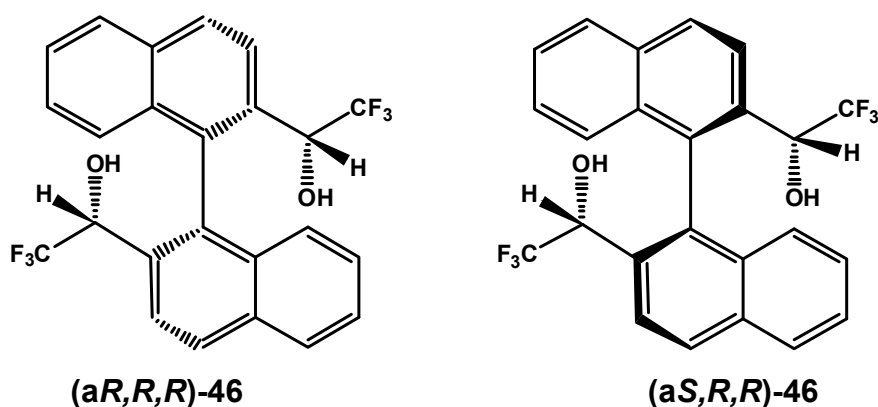
#### 4.1 Experiments d'enantiodiferenciació: estudi per RMN d'interaccions associatives dels alcohols enantiopurs **46** amb diferents mescles racèmiques

Els CSA's (*Chiral Solvating Agents*), com ja s'ha explicat amb anterioritat, són compostos que afegits en forma enantiopura sobre una mescla, interaccionen amb cadascun dels enantiòmers de manera diferent formant complexos diastereoisomèrics, permetent diferenciar i integrar per RMN els senyals dels dos enantiòmers.

La síntesi dels estereoisòmers de l'alcohol **46** es va plantejar amb la finalitat, entre d'altres, d'aconseguir un agent de solvatació quiral versàtil i universal, és a dir, que pogués tenir aplicacions diverses i que gràcies a la seva elevada càrrega quiral i aromaticitat tingués una bona capacitat enantiodiferenciadora envers diferents substrats.

El seu comportament com a CSA es compararà amb el d'altres CSA's sintetitzats en el nostre grup d'investigació. Amb això es pretèn comprovar si les suposicions fetes *a priori* a l'hora d'escollir aquesta estructura han estat encertades.

Les proves de solvatació han estat realitzades amb els alcohols amb simetria axial (*aR,R,R*)-**46** i (*aS,R,R*)-**46**.



**Figura 4.1:** Diols diastereoisomèrics amb simetria  $C_2$  obtinguts a partir de la reducció de la dicetona racèmica amb  $\text{RuCl}(\text{p-cimè})[(R,R)\text{-TsDPEN}]$

Els alcohols **46** sintetitzats presenten una major “càrrega quiral” que d'altres sintetitzats amb anterioritat en el grup de treball, fet que “*a priori*” ha demostrat ser molt rellevant a l'hora d'aconseguir un bon reconeixement quiral.

Els experiments realitzats consisteixen en confrontar un compost racèmic amb qualsevol dels dos diastereoisòmers enantiomèricament purs de l'alcohol **46** i observar el desdoblament de les bandes produït per l'anisocronia generada per la formació dels complexos diastereoisomèrics.

L'estructura de **46** així com les corresponents conformacions, poden permetre la formació de dos ponts d'hidrogen simultanis. També la influència dels grups aromàtics, així com la seva distribució a l'espai, poden ser importants.

## **4.2 Metodologia seguida en els experiments d'enantiodiferenciació**

L'anàlisi de mescles d'enantiòmers per RMN és un experiment força senzill de realitzar. Habitualment consisteix en enregistrar en primer lloc espectres de protó de la barreja d'enantiòmers a analitzar i del CSA per separat per comprovar que els senyals d'un producte i l'altre no interfereixin massa entre ells. Seguidament, es realitzen les addicions de quantitats conegudes del CSA sobre la mescla d'enantiòmers, adquirint un espectre de protó per a cada una de les addicions de CSA realitzades fins que s'aconsegueix una diferenciació ( $\Delta\delta$ ) entre les senyals de cada enantiòmer prou bona. Una vegada s'observa una diferenciació òptima dels enantiòmers, la integració de les senyals de cada nucli permetrà conèixer la proporció dels enantiòmers presents en la mostra analitzada i per tant es podrà calcular l'excés enantiomèric.

S'ha de comentar que també existeixen una sèrie de factors externs, al marge dels compostos utilitzats, que poden afavorir la resolució de les bandes. S'han de tenir en compte una sèrie de condicions experimentals com ara realitzar una minimització de la línia base, ja que una millora en la relació senyal-soroll juntament amb una bona resolució espectral produiran que les integrals dels senyals donin un excés enantiomèric real amb el menor error possible. Per altra banda, realitzar els experiments amb un espectròmetre d'alta freqüència (400, 500 ó 600 MHz), treballar amb una bona homogeneïtat del camp magnètic o una bona estabilitat del *lock* de deuteri, són les condicions òptimes per a realitzar l'experiment CSA-mostra racèmica. En general s'ha de treballar amb la millor resolució possible.

De forma general, qualsevol condició que afavoreixi el procés de complexació diastereoisomèrica ajudarà també a maximitzar la  $\Delta\delta$ . Així doncs, és important realitzar



una bona elecció del dissolvent a utilitzar, donat que aquest no ha de competir en el procés de complexació. Els més habituals són: cloroform ( $\text{CDCl}_3$ ), tetraclorur de carboni ( $\text{CCl}_4$ ), clorur de metilè ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ), benzè ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ), toluè deuterat o bé sulfur de carboni ( $\text{CS}_2$ ). En aquest treball s'han realitzat tots els experiments en cloroform ja que és el dissolvent més utilitzat en RMN de Química Orgànica, tot i que el benzè és un dissolvent molt apropiat ja que l'anisotropia que genera el seu anell fa augmentar la diferenciació de senyals.

De forma general, el nucli més observat és el de  $^1\text{H}$  donada la seva abundància natural en front altres nuclis. A més a més, la integració dels senyals de protó dona directament informació de la proporció dels enantiòmers en la barreja.

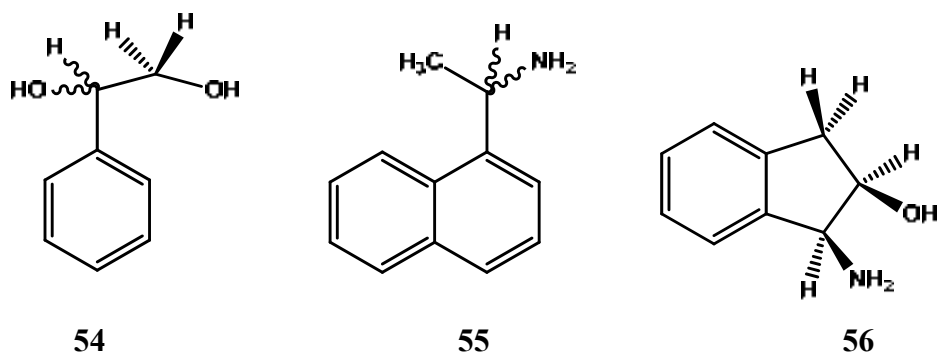
Per altra banda, s'ha de tenir en compte que la concentració de solut a utilitzar, tot i que és un factor que pot diversificar els resultats a obtenir, no és particularment determinant; generalment s'utilitza la mínima concentració que permet un adequat enregistrament de l'espectre de RMN, minimitzant així la quantita de CSA a utilitzar.

També la diferenciació dels carbonis ( $^{13}\text{C}$ -RMN) és possible i s'ha utilitzat en certes ocasions en el nostre grup d'investigació. En aquest cas, la comparació de pics de  $^{13}\text{C}$  ens pot indicar la relació entre enantiòmers, òbviament suposant un mateix temps de relaxació per a ambdós enantiòmers.

### **4.3 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DELS DIOLS (aR,R,R)-46 i (aS,R,R)-46 AMB DIFERENTS SOLUTS**

Una vegada sintetitzats amb èxit els diastereoisòmers del diol **46**, calia avaluar la seva capacitat com a agent solvatant. Els soluts quirals escollits per tal de dur a terme l'estudi són de naturalesa diversa donat que entre ells trobem grups funcional hidroxil o amina.

Tal i com proposa el model de solvatació d'ariltrifluorometilcarbinols<sup>39</sup>, explicat amb més detall al capítol introductori, per tal que existeixi una interacció entre CSA i solut, aquest últim ha de posseir un o més punts bàsics a la seva estructura. En el present estudi s'han emprat substrats que compleixen aquest requisit, però en futurs estudis, es podria estudiar la capacitat enantiodiferenciadora dels solvatadors envers substrats àcids.



Cal especificar que els assaigs de solvatació van ésser realitzats amb els diastereosiòmers que presentaven una major pureza enantiòmerica així com un eix de simetria  $C_2$ . El diol (*aRS,SR,RS*)-**46** tot i presentar activitat òptica, es va decidir no utilitzar ja que al no contenir un eix de simetria  $C_2$  a la seva estructura podria generar un major nombre de complexos diastereoisomèrics amb el solut donant com a resultat un increment en el nombre de senyals a l'espectre de protó, afectant d'aquesta manera a la seva resolució<sup>96</sup>.

#### 4.3.1 Estudi de solvatació entre el diols (*aR,R,R*)-**46** i (*aS,R,R*)-**46** i l' 1-fenil-1,2-etandiol **54**

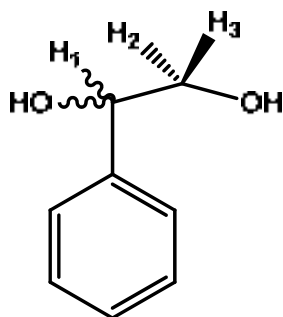
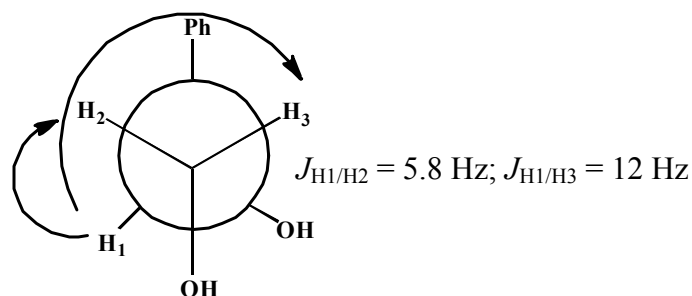


Figura 4.1: 1-fenil-1,2-etandiol racèmic **54**

El solut mostrat a la figura superior, mostra dos centres bàsics que poden formar enllaços d'hidrogen amb els protons metínic i hidroxílics de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) (CSA), a més conté un anell aromàtic que permet formar interaccions del tipus  $\pi,\pi$  *stacking* amb els anells naftalènics de l'alcohol.

<sup>96</sup> Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, 89,1581

Aquest alcohol es troba en un conformació preferent, afavorida per la interacció intramolecular dels dos grups hidroxil<sup>97</sup>. Segons aquesta conformació, els protons H<sub>2</sub> i H<sub>3</sub> serien anisòcrons i per tant, presenten desplaçament químic i valors d'acoblament diferents amb el protó H<sub>1</sub>, essent la  $J_{H_1/H_2}$  mitjana (angle gauche) i la  $J_{H_1/H_3}$  gran (angle anti) [Fig. 4.2]

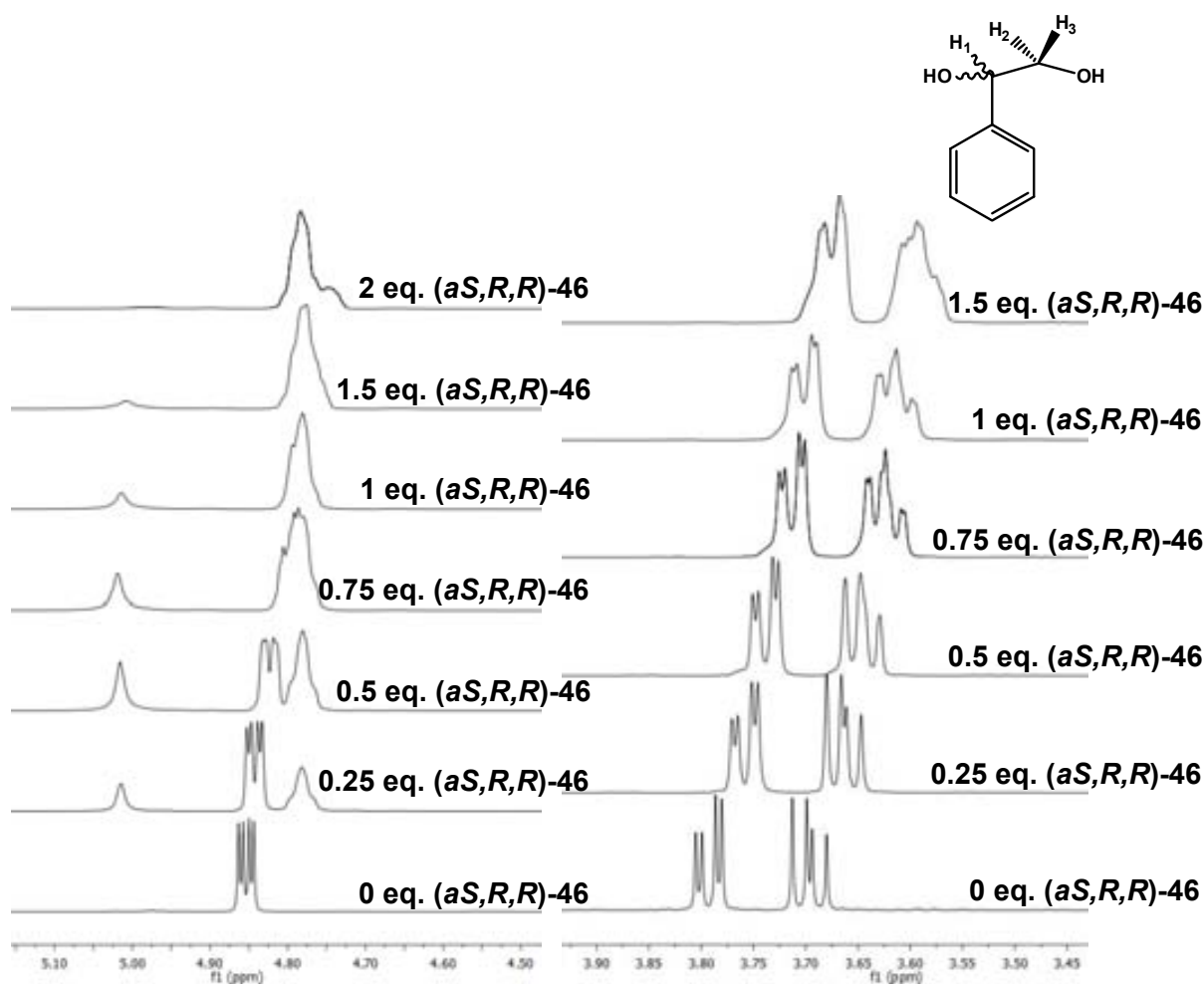


**Figura 4.2:** Projectió de Fisher de la conformació majoritària de **54**

#### 4.3.1.1 Estudi de la solvatació entre el diol (a*S,R,R*)-**46** i l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic **54**

La prova de solvatació es va realitzar sobre una mostra de solut preparada a partir de 3 mg (1 equivalent) de l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic **54** dissolts en 0.6 ml de CDCl<sub>3</sub> i s'introduïren en un tub de ressonància. Per altra banda es van preparar mostres que contenen 0.25 equivalents de CSA i que es van addicionar progressivament. Després de cada addició es va enregistrar un espectre (Espectre 4.1).

<sup>97</sup> Moragas, M. *Tesi Doctoral*. UAB. 2007.

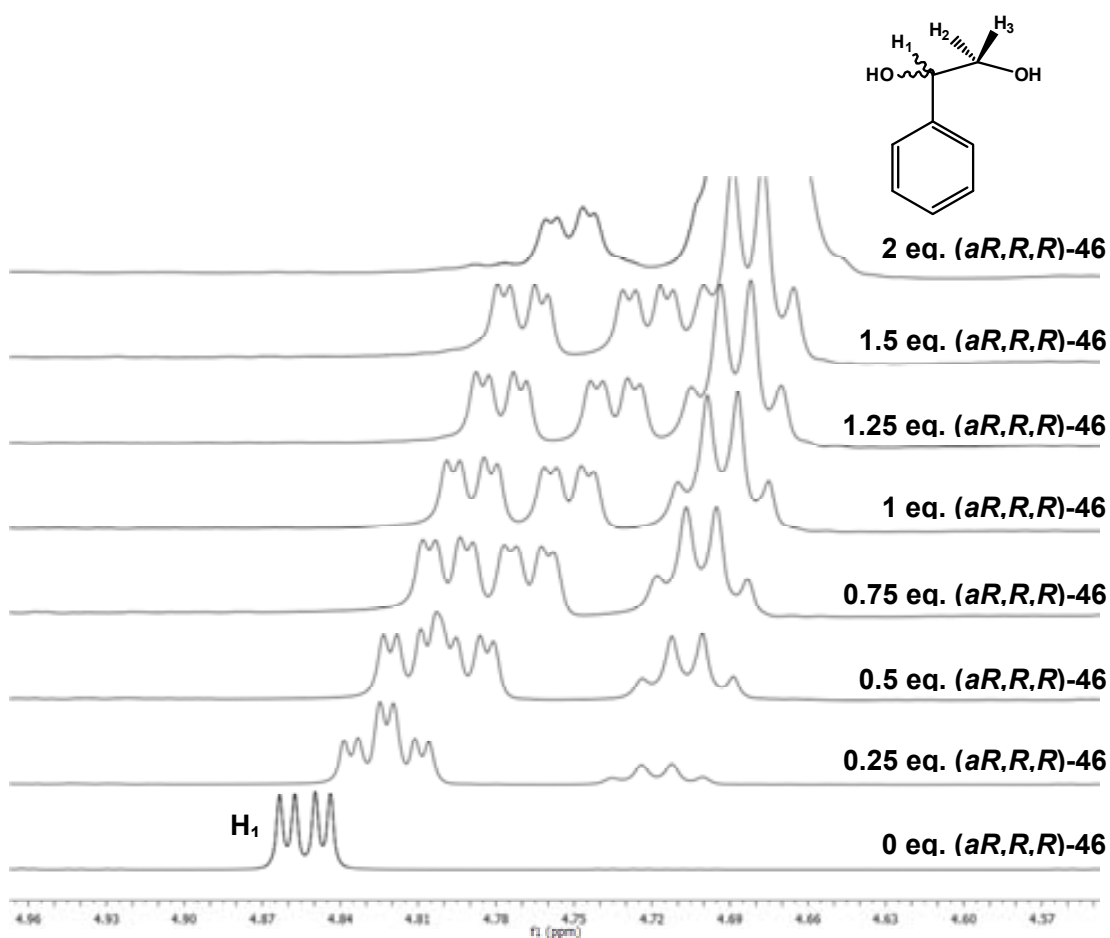


**Espectre 4.1:** Desdoblament dels senyals dels protons H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> i H<sub>3</sub> de l'1-phenil-1,2-etandiol racèmic **50** a 273 K

Com es pot observar a l'espectre 4.2, el desplaçament dels senyals de protó del substrat racèmic indiquen hi ha certa complexació entre el substrat i l'agent solvatant. Malauradament, aquesta no fa possible la resolució dels senyals de cadascun dels enantiòmers, impeding d'aquesta manera la seva integració i, per tant, el càlcul de la proporció de cadascun dels enantiòmers a la barreja. Probablement, aquest fet sigui degut a que el diastereoisòmer (*aS,R,R*)-**46** presenta una conformació majoritària on els hidroxils estan en posició anti l'un respecte de l'altre, dificultant d'aquesta manera la complexació bidentada del substrat. Per altra banda, en el cas del protó H<sub>1</sub> el desplaçament de la senyal de protó deguda a l'addició d'agent solvatant fa que aquesta quedi solapada amb el senyal del protó metínic del diol, impeding d'aquesta manera apreciar qualsevol tipus de resolució.

#### 4.3.1.2 Estudi de la solvatació entre el diol (*aR,R,R*)-**46** i l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic **54**

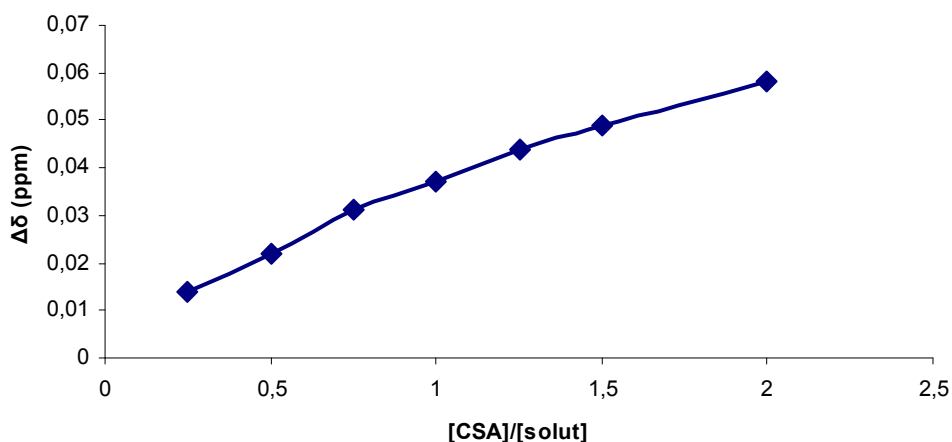
La prova de solvatació es va realitzar sobre una mostra de solut preparada a partir de 3 mg de 1-fenil-1,2-etandiol racèmic **54** (0.022 mmol, 1 equivalent) dissolts en 0.6 ml de CDCl<sub>3</sub> i s'introduïren en un tub de ressonància. Per altra banda, es van preparar 10 mostres que contenen 2.44 mg de (*aR,R,R*)-**46** (0.005 mmol, 0.25 equivalents). Després de cada addició es va enregistrar un espectre a 273 K (Espectre 4.2).



**Espectre 4.2:** Desdoblament dels senyals del protó H<sub>1</sub> de l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic **50** al afegir successives quantitats de (*aR,R,R*)-**46** a 273 K. Espectre realitzat a 273 K.

Tal i com es pot apreciar a la Espectre 4.1, a mesura que es van afegint diferents quantitats del diol (*aR,R,R*)-**46**, la senyal corresponent al protó H<sub>1</sub> es va desdoblant fins a acabar completament resolta amb l'addició de només 0.75 equivalents d'agent

solvent. En definitiva, el protó  $H_1$  (doble doblet) es resol en dos dobles doblets, un per a cada enantiòmer associat al nostre CSA.



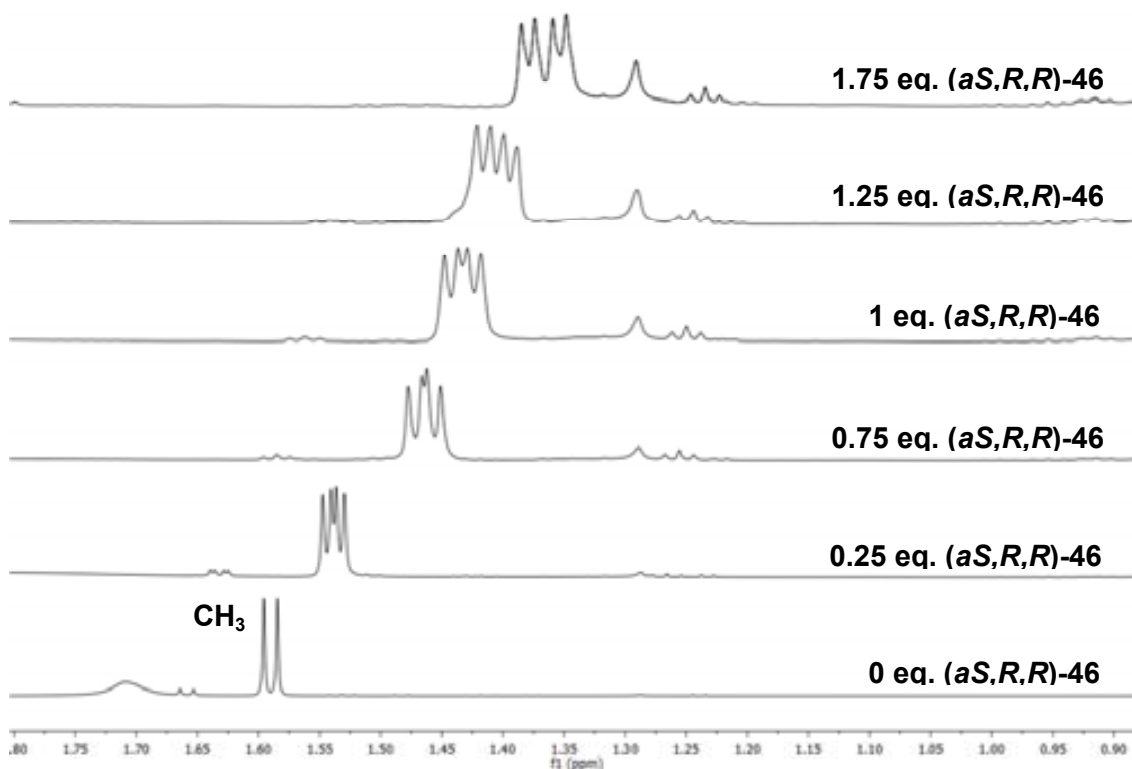
**Figura 4.3:** Evolució de l'enantiodiferenciació del protó  $H_1$  de l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic **50** en afegir successives quantitats de  $(aR,R,R)$ -**46**

Com es pot observar a la Figura 4.3, a mesura que s'afegien successives quantitats de CSA, la resolució dels senyals augmenta de manera lineal sense observar-se cap tipus de saturació en aquest efecte. Per tant, un cop afegits 2 equivalents de CSA, es decidí no afegir-ne més donat que la resolució era prou bona.

### 4.3.2 Estudi de solvatació entre el diol $(aR,R,R)$ i $(aS,R,R)$ -**46** i la 1-(1-naftil)etilamina

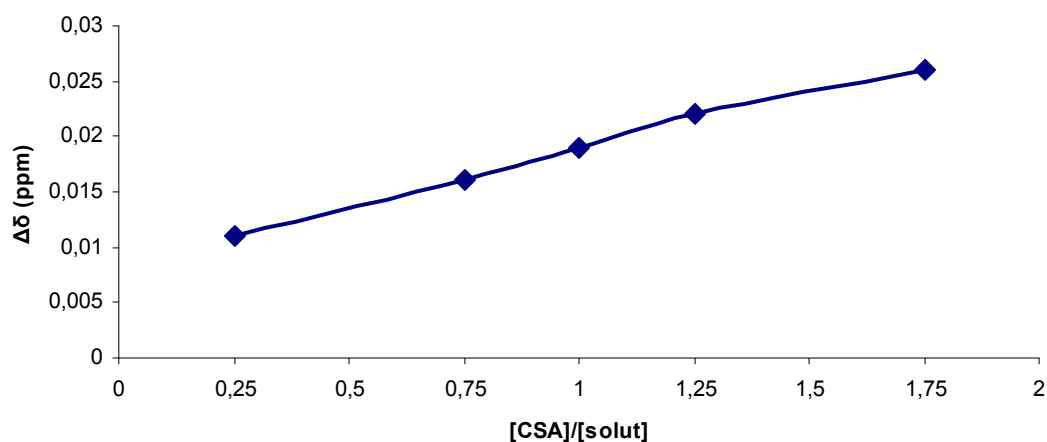
#### 4.3.2.1 Estudi de la solvatació entre el diol $(aS,R,R)$ -**46** i la 1-(1-naftil)etilamina

Les proves de solvatació sobre l'amina **55** es van realitzar seguint la mateixa metodologia que en el cas de l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic. Es va preparar una mostra de solut de 3  $\mu\text{l}$  (0.0185 mmol, 1 equivalent) d'amina dissolta en 0.6 ml de  $\text{CDCl}_3$ . Paral·lelament, es van preparar diverses mostres de 2.1 mg de  $(aS,R,R)$ -**46** (0.046 mmol, 0.25 equivalent). Després de cada addició es van enregistrar els espectres de protó.



**Espectre 4.2:** Evolució del grup metil de l'amina racèmica **55** en addicionar quantitats de (*aS,R,R*)-**46** a 273 K. Espectre realitzat a 600 MHz.

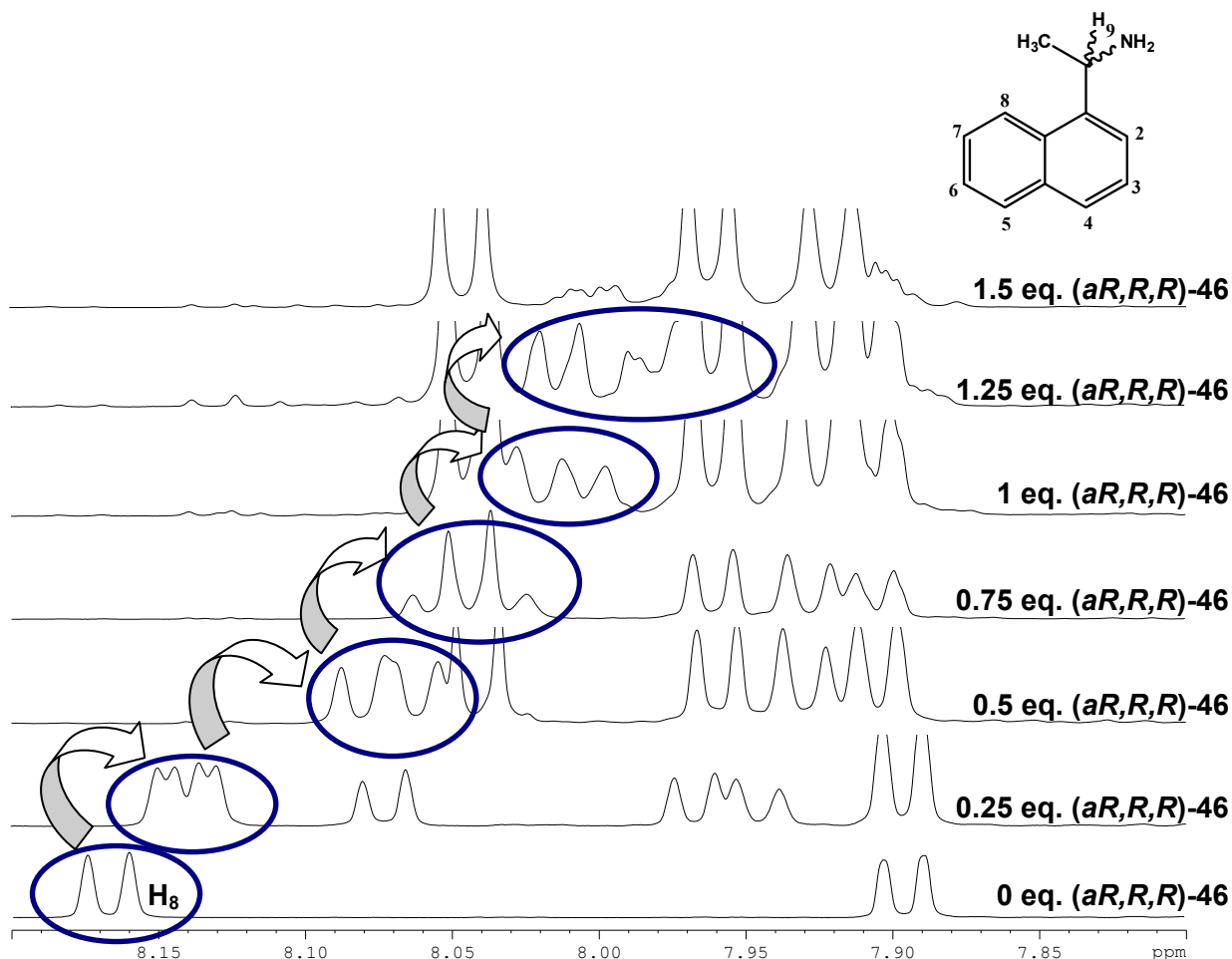
A l'espectre 4.2, la resolució dels enantiòmers de l'amina racèmica **55**, requereix de gairebé 2 equivalents d'agent solvatant (*aS,R,R*)-**46**. En aquest punt, la senyal corresponent als protons del grup metil queda gairebé resolta, ambdós dd d'igual intensitat.



**Figura 4.4:** Evolució de l'enantiodiferenciació del grup metil de l'amina racèmica **55** en addicionar successives quantitats de (*aS,R,R*)-**46**.

#### 4.3.2.2 Estudi de la solvatació entre el diol (*aR,R,R*)-46 i la 1-(1-naftil)etilamina

Les proves de solvatació sobre l'amina **55** es van realitzar seguint la mateixa metodologia que en el cas de l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic. Es va preparar una mostra de solut de 3  $\mu$ l (0.0185 mmol, 1 equivalent) d'amina dissolts en 0.6 ml de  $\text{CDCl}_3$ . Paral·lelament, es van preparar diverses mostres de 2.1 mg de (*aS,R,R*)-46 (0.046 mmol, 0.25 equivalent). Després de cada addició es van enregistrar els espectres de protó.

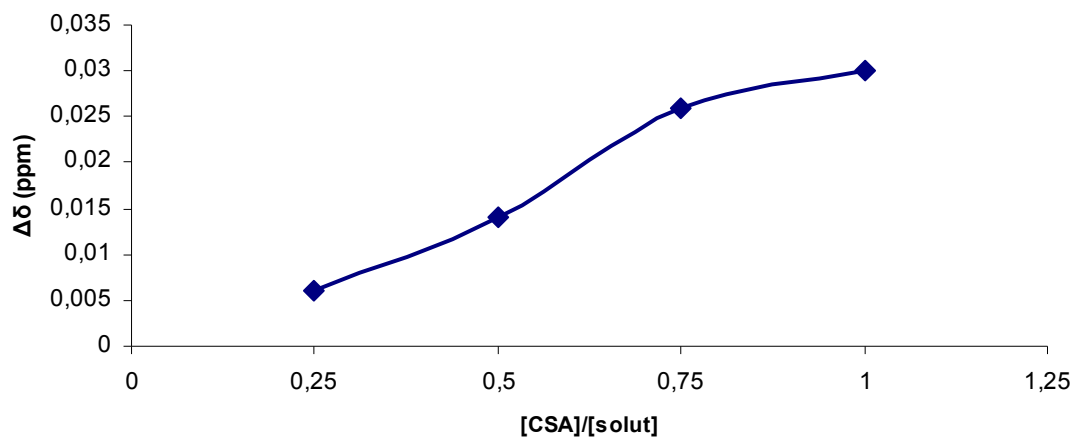


**Espectre 4.3:** Evolució del protó  $\text{H}_8$  de l'amina racèmica **55** en addicionar quantitats de (*aR,R,R*)-46 a 273 K. Espectre realitzat a 600 MHz

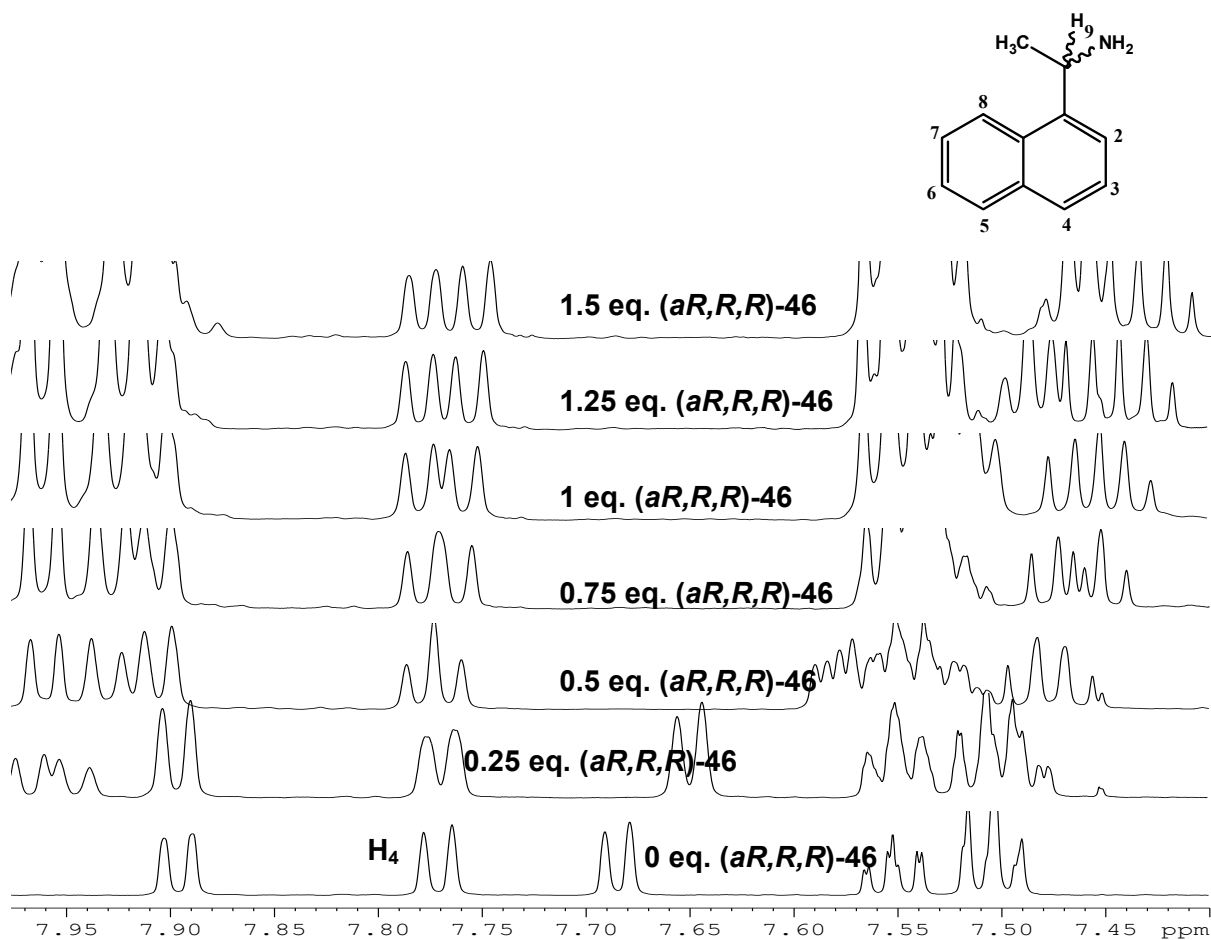
En la resolució del protó  $\text{H}_8$  de l'amina racèmica **55** amb (*aR,R,R*)-46 es pot observar com a mesura que es va afegint agent solvant, van apareixent les senyals corresponents a cadascun dels complexos diastereoisomèrics i amb les mateixes integrals d'àrea, però desgraciadament, el desplaçament de les senyals provoca que aquestes quedin solapades per les senyals pròpies de l'agent solvant a partir de



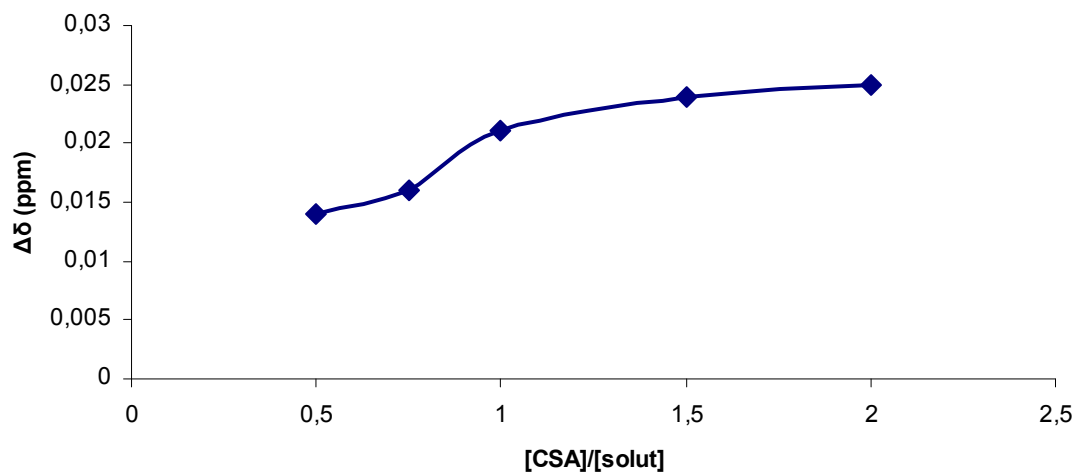
l'addició d'1 equivalent de CSA i impedit així un bon estudi de la capacitat de resolució del diol (*aR,R,R*)-46 enfront aquest substrat.



**Figura 4.5:** Evolució de l'enantiodiferenciació del protó H<sub>8</sub> de l'amina racèmica 55 en afegir successives quantitats de (*aR,R,R*)-46

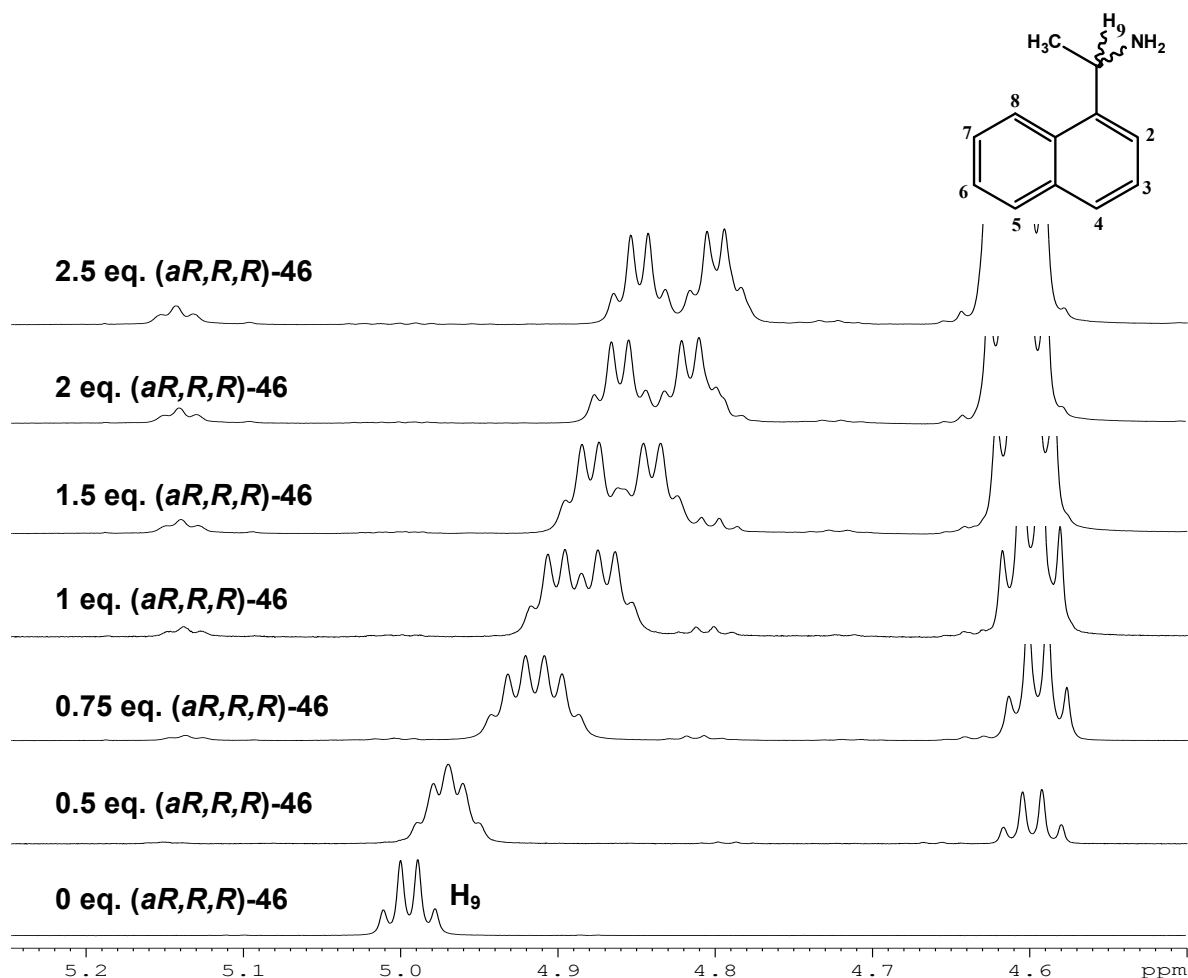


**Espectre 4.5:** Evolució del protó H<sub>4</sub> de l'amina racèmica 55 en afegir quantitats de (*aR,R,R*)-46 a 273 K. Espectre realitzat a 600 MHz



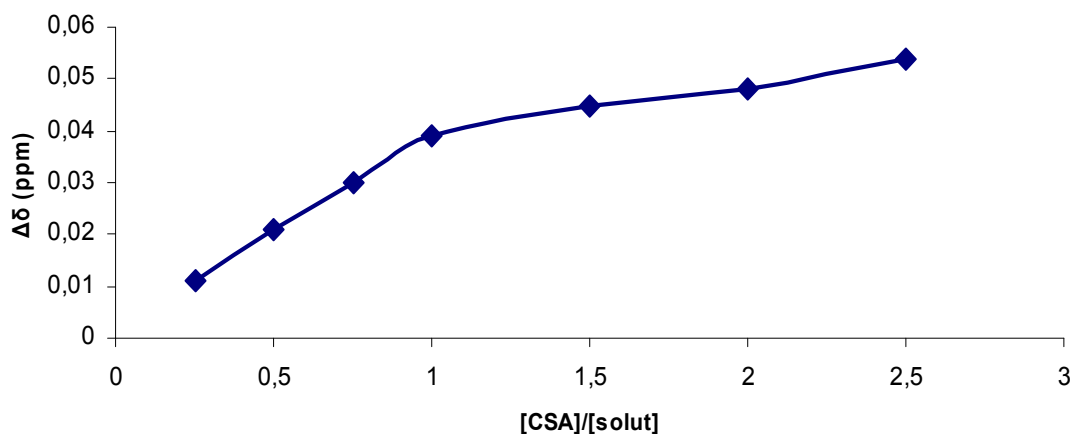
**Figura 4.6:** Evolució de l'enantiodiferenciació del protó  $H_4$  de l'amina racèmica **55** en addicionar successives quantitats de (*aR,R,R*)-**46**

A la Figura 4.6 es pot observar com una vegada s'ha afegit el primer equivalent de CSA, l'augment de la resolució no és gaire acusat en les successives addicions donat que, com es pot apreciar, la forma de la corba s'apropa a la de una constant. Així doncs, una vegada addicionats 2 equivalents de CSA, es decidí no continuar amb l'addició de més auxiliar quiral.



**Espectre 4.6:** Evolució del protó  $H_9$  de l'amina racèmica **55** en addicionar quantitats de  $(aR,R,R)$ -**46** a 273 K. Espectre realitzat a 600 MHz

La completa resolució del protó  $H_9$ , tot i la seva major amplada deguda al fet de ser multiplet, s'obté amb l'addició de només 1.5 equivalents d'agent solvant. En base als resultats obtinguts, podem observar que respecte a aquets substrat, el diol  $(aR,R,R)$ -**46**, tot i el seu menor excés enantiomèric (90% e.e.), presenta una major capacitat enantiodiferenciadora que el diol  $(aS,R,R)$ -**46**, la qual molt probablement sigui deguda a la diferent disposició dels grups hidroxils en cadascun d'ells, fent que la complexació sigui més afavorida en el cas del diol  $(aR,R,R)$ -**46**.

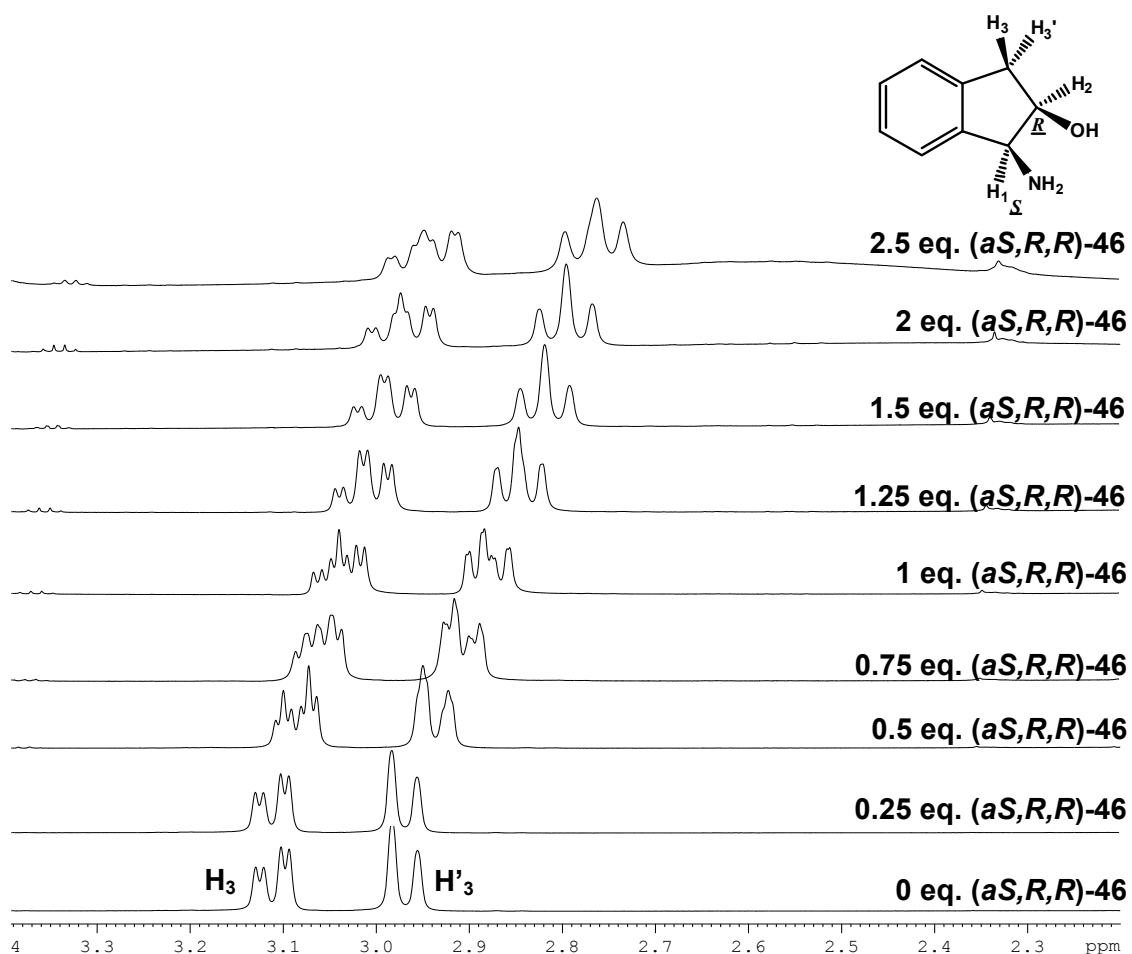


**Figura 4.7:** Evolució de l'enantiodiferenciació del protó  $H_9$  de l'amina racèmica **55** en afegir successives quantitats de  $(aR,R,R)$ -**46**.

### 4.3.3 Estudi de solvatació entre el diol $(aR,R,R)$ -**46** i $(aS,R,R)$ -**46** i el *cis*-1-amino-2-indanol **56**

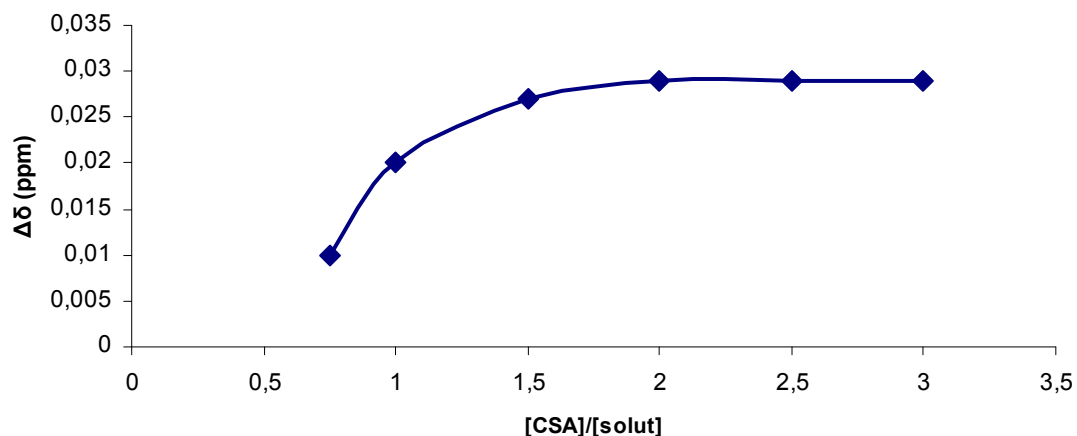
#### 4.3.3.1 Estudi de la solvatació entre el diol $(aS,R,R)$ -**46** i el *cis*-1-amino-2-indanol **56**

La prova de solvatació es va realitzar sobre una mostra de solut preparada a partir de 3 mg de *cis*-1-amino-2-indanol **52** (0.020 mmol, 1 equivalent) enriquit (2/1) en l'enantiòmer  $(1R,2S)$ -**54**, dissolts en 0.6 ml de  $CDCl_3$  i s'introduïren en un tub de ressonància. Per altra banda, es van preparar 10 mostres que contenen 2.26 mg de  $(aS,R,R)$ -**46** (0.005 mmol, 0.25 equivalents). Després de cada addició es va enregistrar un espectre a 273 K.



**Espectre 4.7:** Evolució dels protons  $H_3$  i  $H_3'$  del cis-1-amino-2-indanol racèmic **56** en addicionar quantitats de  $(aS,R,R)$ -46 a 273 K. Espectre realitzat a 600 MHz.

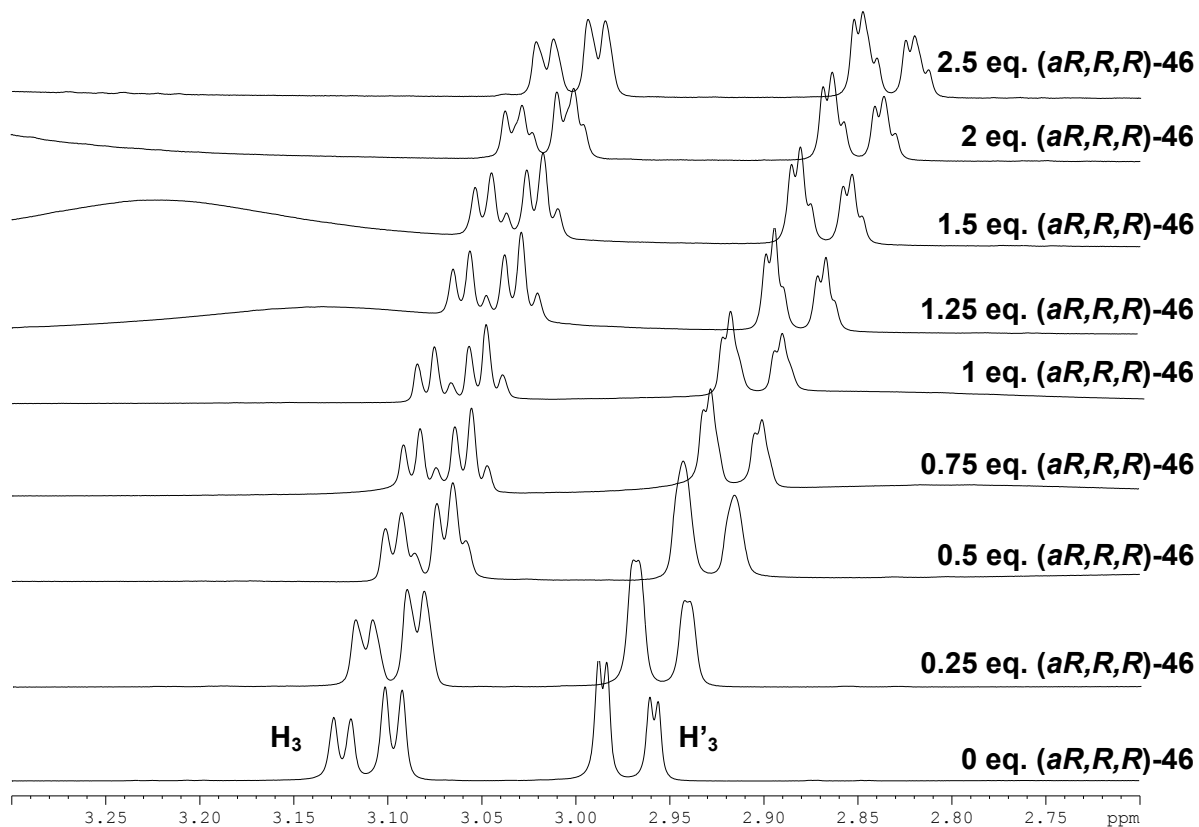
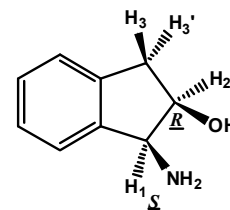
En la solvatació del cis-1-amino-2-indanol **56** amb el diol  $(aS,R,R)$ -46 només el protó  $H_3$  presenta certa enantiodiferenciació. Tot i així després d'haver addicionat 2.5 equivalents d'agent solvatant aquesta encara no es completa, però sí suficient per poder comprovar que ambdós enantiòmers del substrat es troben en diferent 2:1.



**Figura 4.8:** Evolució de l'enantiodiferenciació del protó H<sub>3</sub> del cis-1-amino-2-indanol racèmic **56** en afegir successives quantitats de (*aS,R,R*)-**46**

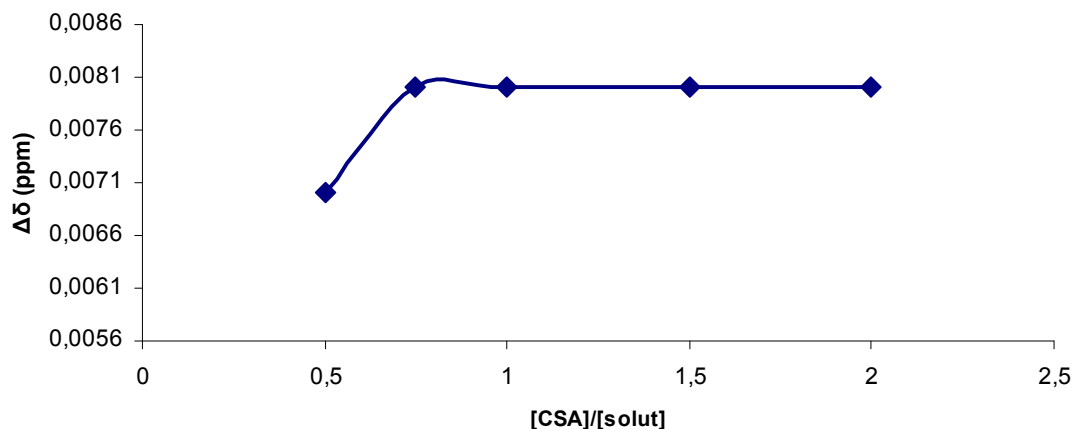
#### 4.3.3.2 Estudi de la solvatació entre el diol (*aR,R,R*)-**46** i el cis-1-amino-2-indanol **56**

La prova de solvatació es va realitzar sobre una mostra de solut preparada a partir de 3 mg de cis-1-amino-2-indanol **56** (0.020 mmol, 1 equivalent) enriquit (2/1) en l'enantiòmer (*1R,2S*)-**56**, dissolts en 0.6 ml de CDCl<sub>3</sub> i s'introdueixen en un tub de ressonància. Per altra banda, es van preparar 10 mostres que contenen 2.26 mg de (*aR,R,R*)-**46** (0.005 mmol, 0.25 equivalents).

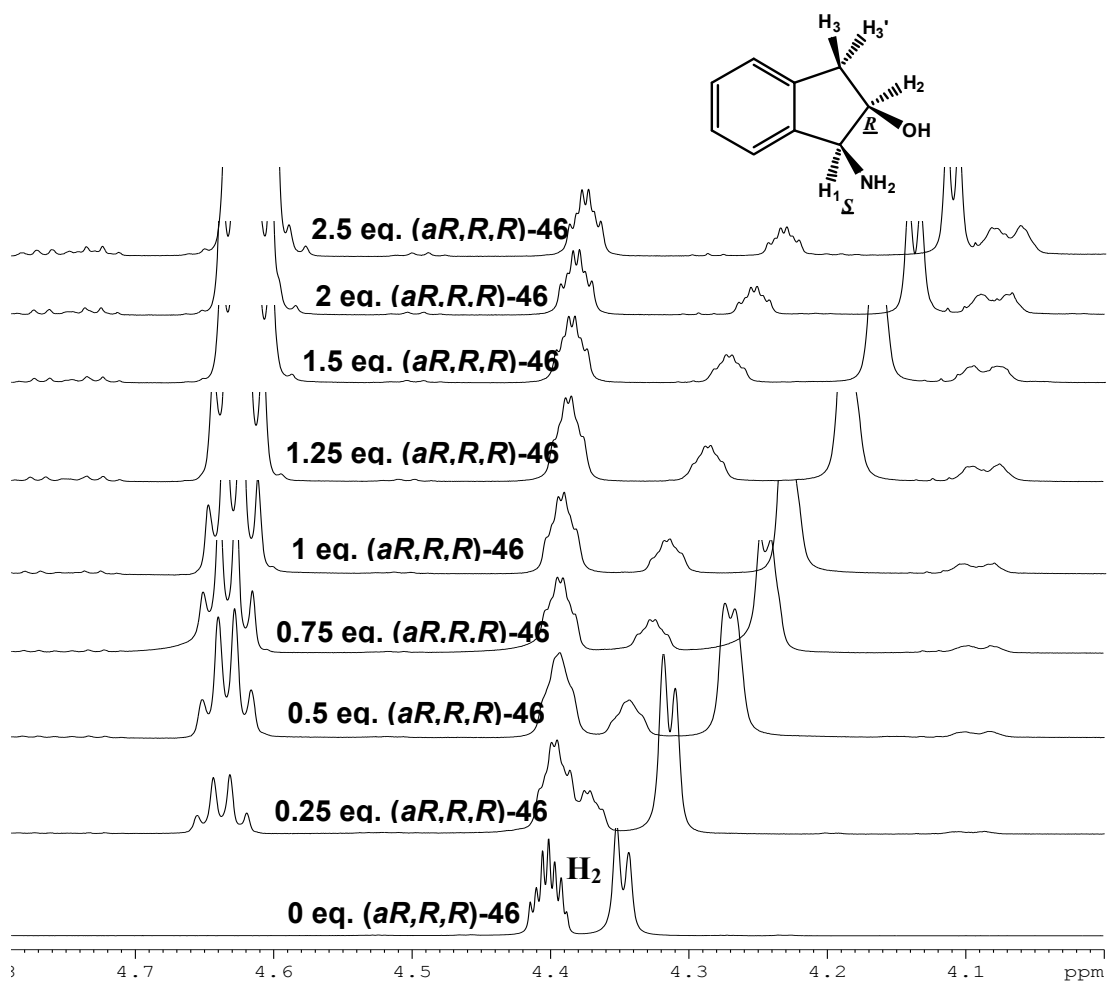


**Espectre 4.8:** Evolució dels protons H<sub>3</sub> i H<sub>3'</sub> del cis-1-amino-2-indanol **56** en addicionar quantitats de (aR,R,R)-**46** a 273 K. Espectre realitzat a 600 MHz

Igual que en el cas de la solvatació del del cis-1-amino-2-indanol (2/1) **56** amb el diol (aS,R,R)-**46**, els protons H<sub>3</sub> i H<sub>3'</sub> presenten certa enantiodiferenciació, suficient apreciar la diferent proporció dels enantiòmers del substrat en la mostra però no la suficient per obtenir la total resolució dels senyals de cada complex diastereoisomèric.



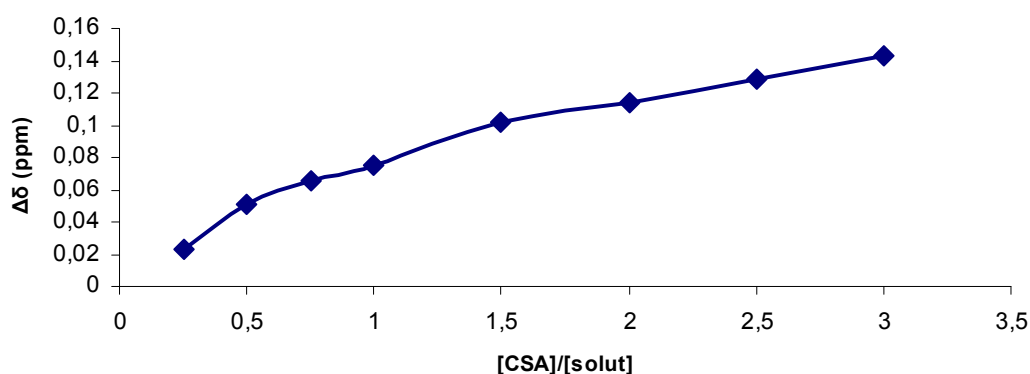
**Figura 4.9:** Evolució de l'enantiodiferenciació del protó H<sub>3</sub> del cis-1-amino-2-indanol **56** en addicionar successives quantitats de (*aR,R,R*)-**46**



**Espectre 4.9:** Evolució del protó H<sub>2</sub> del cis-1-amino-2-indanol **56** en addicionar quantitats de (*aR,R,R*)-**46** a 273 K. Espectre realitzat a 600 MHz



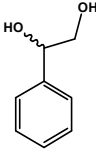
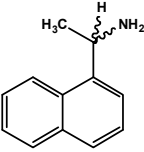
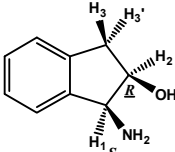
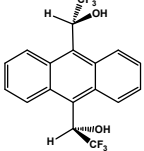
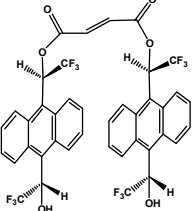
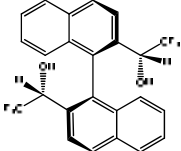
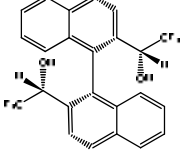
Contràriament al cas de protó H<sub>3</sub>, que presenta una pobra enantiodiferenciació enfront els dos diastereoisòmers del diol **46**, en el cas del protó H<sub>2</sub>, la resolució presentada en addicionar successius equivalents de (*aR,R,R*)-**46** és més que suficient per poder integrar les senyals corresponents als complexos diastereoisomèrics provinents de la solvatació de cada enantiòmer del cis-1-amino-2-indanol amb l'addició de només 0.5 equivalents d'agent solvatant.



**Figura 4.10:** Evolució de l'enantiodiferenciació del protó H<sub>2</sub> del cis-1-amino-2-indanol racèmic **56** en addicionar successives quantitats de (*aR,R,R*)-**46**

#### 4.3.4 Comparació amb altres CSA's sintetitzats prèviament al grup d'investigació

A la taula següent es mostren els resultats de les solvatacions dels diols (*aR,R,R*)-**46** i (*aS,R,R*)-**46** comparats amb els d'altres CSA's sintetitzats anteriorment al grup de recerca. Com es pot observar, excepte en el cas de la 1-(1-naftil)etilamina, les enantiodiferenciacions obtingudes amb els altres dos substrats estan al mateix nivell o són fins i tot millors (en el cas del cis-1-amino-2-indanol) que amb els millors CSA's sintetitzats anteriorment al grup. Cal destacar la gran diferència de comportament entre dels diols (*aR,R,R*)-**46** i (*aS,R,R*)-**46**, sent la capacitat enantiodiferenciadora molt superior en el cas del diastereoisòmer (*aR,R,R*)-**46**, probablement deguda a la diferent disposició espacial dels grups hidroxil en cada diastereoisòmer.

$\Delta(\delta\Delta)$ (ppm)			
	1.5 eq H <sub>9</sub> 0,021	1.6 eq H <sub>9</sub> 0,092 H <sub>Me</sub> -----	2.0 eq H <sub>3</sub> 0,013 H <sub>3'</sub> 0,049
	3.2 eq H <sub>1</sub> 0,068 H <sub>2</sub> 0,039 H <sub>3</sub> 0,039	2.5 eq H <sub>9</sub> 0,238 H <sub>Me</sub> 0,057	4.0 eq H <sub>3</sub> 0,032 H <sub>3'</sub> 0,058
	-	1.75 eq. CH <sub>3</sub> 0.026	2 eq. H <sub>3</sub> 0.029
	2 eq. H <sub>1</sub> 0.058	2.5 eq. H <sub>4</sub> 0.054 1 eq. H <sub>8</sub> 0.03 2.5 eq. H <sub>4</sub> 0.054	3 eq. H <sub>2</sub> 0.143 2 eq. H <sub>3</sub> 0.008

**Taula 4.1:** Comparació de la capacitat enantiodiferenciadora de (a*R,R,R*)-**46** i (a*S,R,R*)-**46** envers els CSA's amb millor capacitat enantiodiferenciadora sintetitzats al grup de recerca

#### 4.4 INTENTS PRELIMINARS DE SÍNTESI D'HIDRURS QUIRALS DERIVATS DEL DIOL (a*R,R,R*)-**46**

Entre una gran varietat de reaccions asimètriques, la reducció enantioselectiva de carbonils proquirals, és una de les transformacions quirals més extensament estudiades donat que ofereixen la possibilitat d'obtenir alcohols secundaris enantiomèricament purs<sup>98</sup>. En aquest camp, s'han elaborat diferents reactius per modificació del LiAlH<sub>4</sub>

<sup>98</sup> (a) Valentine, D.J.; Scott, J.W. *Synthesis* **1978**, 329; (b) Singh, V. K. *Synthesis* **1992**, 605; (c) Corey, E. J.; Helal, C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1968.

amb alcaloids<sup>99</sup>, sucres<sup>100</sup> i aminoalcohols<sup>101</sup>. Tot i la gran quantitat d'auxiliars quirals accessibles per a la reducció asimètrica de cetones proquirals amb LiAlH<sub>4</sub>, només el Binaftol (BINOL)<sup>102</sup> i spiro[4,4]nonà-1,6-diol<sup>103</sup> donen resultats satisfactoris.

Un cop sintetitzats amb èxit els diols diastereoisomèrics objectiu de manera enantioselectiva, es decidí ampliar el ventall d'aplicacions dels nous CSA's amb esquelet bisnaftalènic i elevada simetria i càrrega quiral. Com ja s'ha comentat en altres ocasions, aquest tipus d'estructura en la seva forma enantiopura, té un gran nombre d'aplicacions com a auxiliar quiral en reaccions estereoselectives<sup>104</sup>. En un primer moment i tenint en compte la seva gran similitud tant en estructura com en acidesa al Binaftol, es pensà que seria interessant intentar preparar un hidrur quiral anàleg al BINAL-H<sup>105,106</sup>, sintetitzat anys enrere per Noyori i col·laboradors, el qual proporcionà bons excessos enantiomèrics en la reducció de cetones proquirals. En aquets cas però, el nou hidrur comptaria amb tres elements estereogènics en comptes d'un, fet que podria implicar una major capacitat d'aquest producte envers al BINAL-H de reduir cetones de manera enantioselectiva degut a un possible millor enantioreconeixement. També es pensà en sintetitzar l'alcoxiborà derivat d'aquests alcohols amb la mateixa intenció i poder així comparar quin dels dos presentaria millor capacitat enantiodiferenciadora.

---

<sup>99</sup> (a) Cervinka, O.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, *30*, 1684; (b) Cervinka, O.; Belovsky, O.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1967**, *32*, 3897.

<sup>100</sup> (a) Landor, S.R.; Miller, B.J.; Tatchell, A. R. *J. Chem. Soc. C.* **1966**, 1822; (b) Landor, S.R.; Miller, B.J.; Tatchell, A. R. *J. Chem. Soc. C.* **1967**, 197.

<sup>101</sup> (a) Yamaguchi, S.; Mosher, H. S.; Pohland, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9254; (b) Yamaguchi, S.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1870.

<sup>102</sup> (a) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709; (b) Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717.

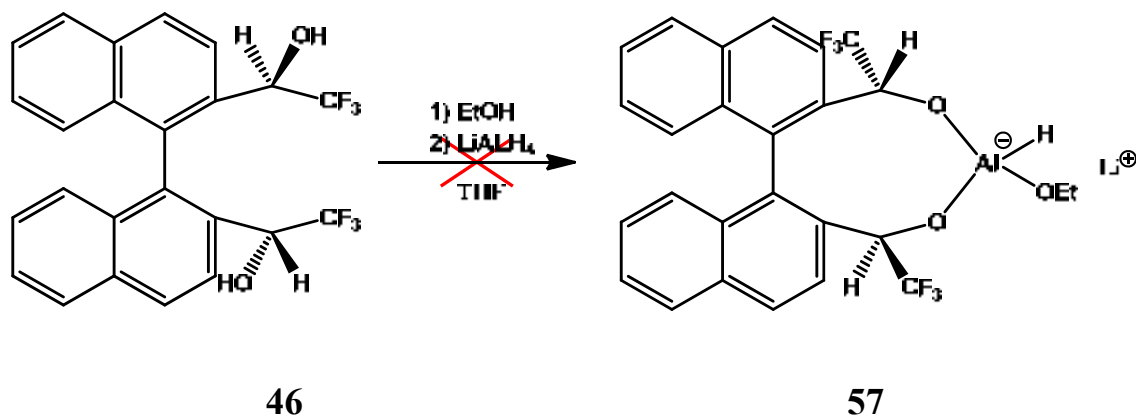
<sup>103</sup> Srivastava, N.; Mital, A.; Kumar, A. *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 493.

<sup>104</sup> Brunel, J.M. *Chem. Rev.* **2007**, 107.

<sup>105</sup> (a) Noyori, R.; Tomino, I.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5843. (b) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129. (c) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709. (a) Nishizawa, M.; Yamada, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 247.

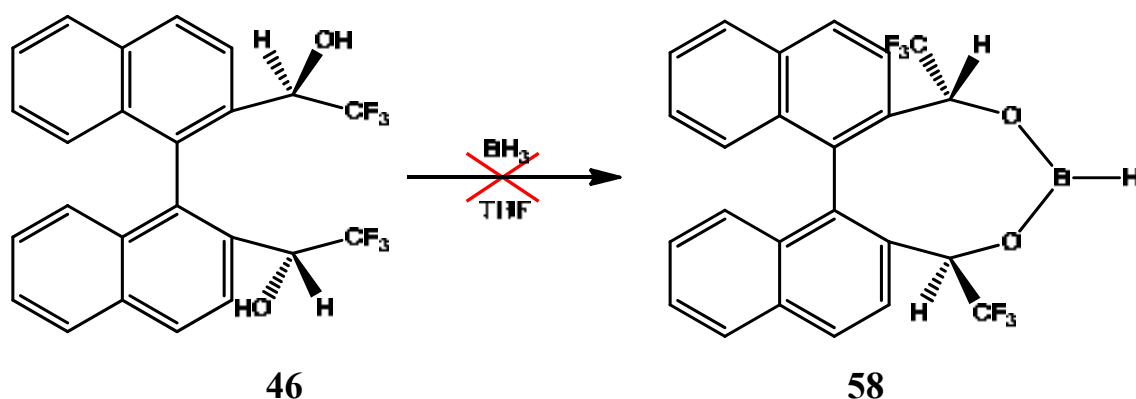
<sup>106</sup> Noth, H.; Shlegel, A.; Suter, M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 231.

## 4.4.1 Intent de síntesi de l'hidrur derivat d'alumini



Tenint en compte l'existència d'una major bibliografia al respecte, i donada la major reactivitat del  $\text{LiAlH}_4$  envers el  $\text{BH}_3$  es va optar per iniciar l'estudi dels hidrurs quirals per la síntesi del derivat d'Alumini en comptes del derivat de Bor. Aquesta, es va dur a terme seguint les dades descrites a la bibliografia<sup>102b</sup>, on el BINAL-H es preparava *in-situ* en el sí de THF anhidre a partir d'una barreja inicial d'etanol i  $\text{LiAlH}_4$  en quantitats equivalents, seguit de l'addició del binaftol enantiomèricament pur. Malauradament, tot i la quantitat d'assajos duts a terme, la síntesi de l'hidrur, tal i com es descriu a la bibliografia, era bastant difícil i en cap cas es va poder obtenir el derivat d'alumini desitjat degut a l'aparició d'un precipitat blanc en el moment en que s'addicionava el diol (*aR,R,R*)-**46**, fet que indicava que la reacció no havia evolucionat. A la bibliografia es menciona aquest fet i es comenta que quan això succeeix, s'addicioni més  $\text{LiAlH}_4$  per assegurar la formació del compost, però que en aquest cas i degut a la pèrdua de l'estequiometria que suposa aquesta nova addició, els excessos enantioisomèrics resultants de la reducció de cetones són considerablement més baixos degut a que això pot implicar que quedi  $\text{LiAlH}_4$  lliure. En el present treball, quan es donà aquesta situació, es decidí provar la reacció de reducció de cetones proquirals tant afegint més  $\text{LiAlH}_4$  com no afegint més, i en cap cas es va obtenir cap resultat. En vista dels resultats negatius en la síntesi del nou hidrur quiral, es decidí abandonar la seva síntesi, tot i la fase inicial en que es trobava l'estudi a fi de provar més sort amb altres hidrurs o bé buscar noves aplicacions en un termini de temps no molt llarg, donat l'estat avançat en que es trobava la present tesi doctoral.

#### 4.4.2 Intent de síntesi del hidrur de bor quiral derivat del diol (*aR,R,R*)-46



Tenint en compte els nuls resultats obtinguts en la síntesi de l'hidrur d'alumini quiral, es pensà que la utilització d'un hidrur de partida menys reactiu com el  $\text{BH}_3$  poder ajudava a resoldre els problemes trobats amb el  $\text{LiAlH}_4$ . Anàlogament al cas anterior i seguint les condicions descrites a la bibliografia per a la síntesi de l'alcoxiborà derivat del BINOL<sup>107</sup>, l'intent de síntesi de l'alcoxiborà derivat del diol (*aR,R,R*)-46 es va dur a terme en THF anhidre a partir d'una barreja en quantitats molars equivalents de del diol (*aR,R,R*)-46 i  $\text{BH}_3$ . Desgraciadament, igual que en el cas anterior, no es va poder sintetitzar el compost quiral derivat de l'acoblament del diol i el  $\text{BH}_3$  tot i que quan el diol era afegit a la dissolució del borhidrur es podia observar la formació de bombolles d'hidrogen, fet que en principi indicaria un acoblament entre el grup alcoxi provinent de l'alcohol i el Bor, però quan després s'addicionava una cetona proquiral, no es veia cap evolució de la reacció. Igual que en el cas anterior, arribat aquest punt, es decidí abandonar aquest estudi preliminar amb la intenció de cercar noves possibles aplicacions per a aquests compostos amb esquelet bisnaftalènic.

<sup>107</sup> Tomohiko, K.; Masako, N.; Koreharu, O.; Tohru, H. *Tet. Asym.* **1992**, 3, 227.

## 4.5 SINTESI ASIMÈTRICA EN LA REACCIÓ DE DIELS ALDER

### 4.5.1 Introducció

La reacció de *Diels-Alder* fou descoberta fa més de 80 anys per Otto Diels<sup>108</sup> i *Kart Alder*<sup>109</sup>, però encara avui continua essent una de les reaccions més importants en química orgànica, amb àmplies aplicacions en la preparació de fàrmacs i productes naturals<sup>110</sup>. Permet la síntesi de molècules complexes amb la formació de nous enllaços carboni-carboni incloent fins a quatre nous centres quirals.

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

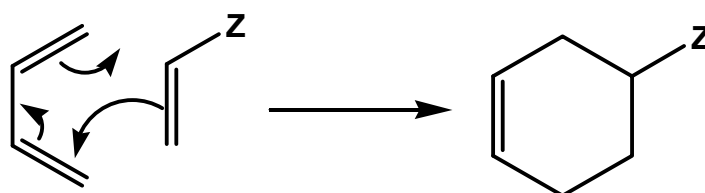


Figura 4.11: Representació esquemàtica de la reacció de Diels-Alder.

S'han realitzat diversos estudis sobre el mecanisme de la reacció de *Diels-Alder*<sup>111</sup>, i s'arriba a la conclusió que en la majoria dels casos té lloc de manera concertada i la reorganització dels electrons es produeix a través d'un únic estat de transició. Tenint en compte la teoria d'orbitals frontera, es produeix una interacció entre orbitals HOMO (*highest occupied molecular orbital*) del diè i LUMO (*lowest unoccupied molecular*

<sup>108</sup> Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, 450, 237

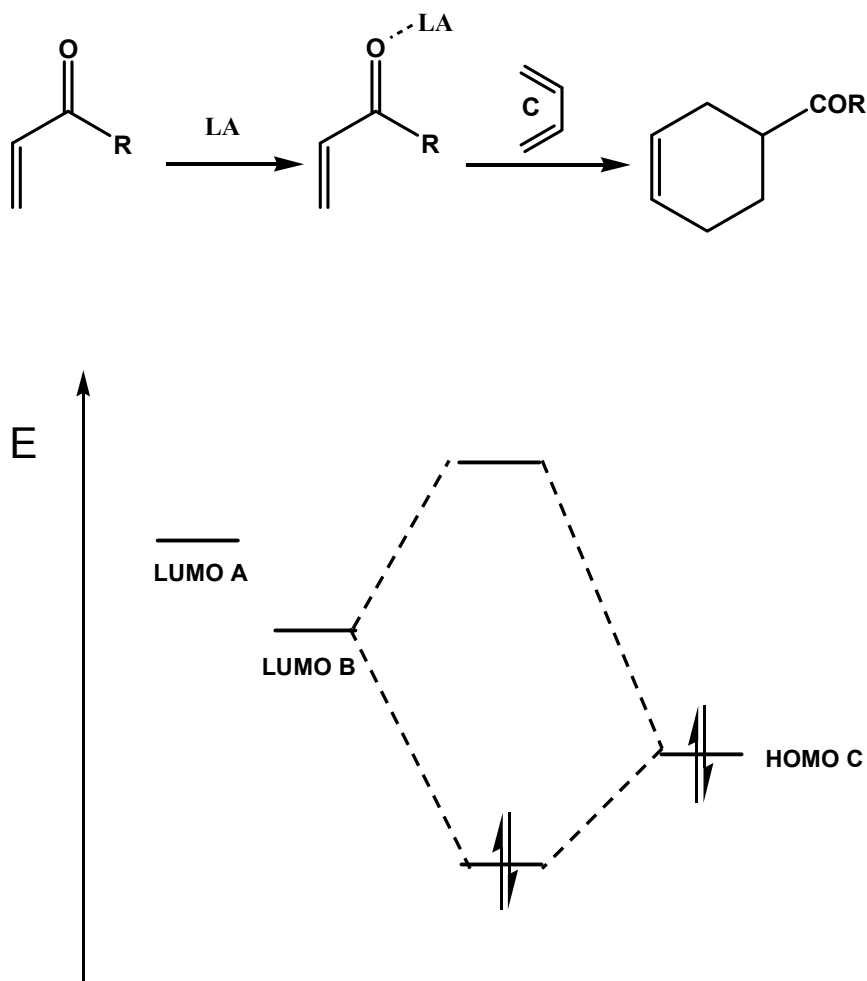
<sup>109</sup> Alder, K. in "Newer Methods of Preparative Organic Chemistry", *Interscience* **1948**. New York

<sup>110</sup> Northrup, A. B.; MacMilan, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458

<sup>111</sup> (a) Dewar, M.J.S.; Olivella, S.; Stewart, J.J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5771. (b) Houk, K.N.; González, J.; Li, Y. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 81. (c) Dewar, M.J.S.; Pierini, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 203.

*orbital*) del dienòfil<sup>112</sup> que indueix la formació dels enllaços. Perquè el solapament d'orbitals sigui efectiu, és necessari que els dobles enllaços del diè estiguin en *cis*, si la conformació és *trans*, la reacció no pot tenir lloc. Altres factors a tenir en compte, és que la reacció es dona de millor manera si el diè és ric en electrons (té algun grup electronador), i el dienòfil pobre en electrons (té algun grup electroatraient), tot i que també es poden donar reaccions on la situació es inversa.

Tot i això, moltes vegades la reacció de *Diels-Alder* tendeix a ser molt lenta, és per això que s'han desenvolupat una sèrie de catalitzadors, la majoria àcids de Lewis (LA), que coordinen amb el dienòfil baixant els seus nivells LUMO, facilitant d'aquesta manera la interacció amb els nivells HOMO del diè [Fig. 4.12].



**Figura 4.12:** Interacció dels orbitals frontera diè-dienòfil de Diels-Alder quan el dienòfil és activat per un àcid de Lewis

<sup>112</sup> Woodward, R.B.; Hoffman, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *8*, 4388.

El diè i el dienòfil es poden apropar de diverses maneres, generant productes diferents. Si el diè i el dienòfil tenen substituents, poden reaccionar de tal manera que els substituents del dienòfil se situïn lluny del diè (aproximació *exo*) o a prop del diè (aproximació *endo*) generant així dos productes diastereomèrics (Figura 4.13). En absència de catalitzador, en general hi ha certa preferència pel producte *endo* (regla Alder<sup>113</sup>), perquè aquest té l'estat de transició més baix i es forma sota control cinètic. El producte *exo* en canvi, és energèticament més estable perquè té menys impediment estèric i es forma sota control termodinàmic.

Si tant el diè com el dienòfil tenen substituents i no són simètrics, hi han dues formes *endo* i dues formes *exo* possibles: poden reaccionar de tal forma que els substituents estiguin a prop o lluny entre sí. Per preveure aquesta regioselectivitat en reaccions no catalitzades i sense efectes importants de dissolvent, se segueix la regla de Houk<sup>114</sup> que prediu que els nous enllaços es formen forma predominant amb un solapament d'orbitals amb coeficients petits entre sí i grans entre sí, i amb la millor combinació de càrregues formals.

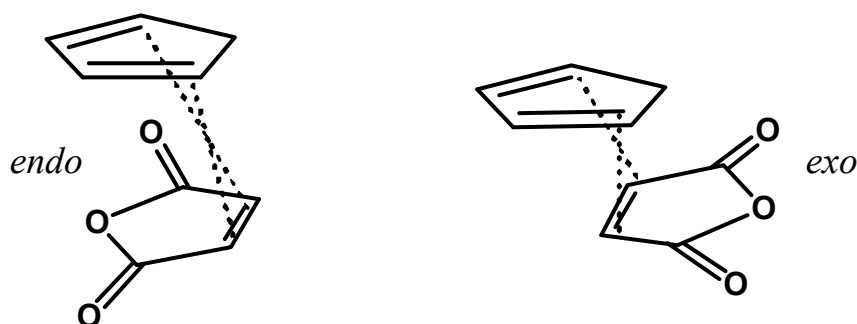


Figura 4.13: Aproximacions *endo* i *exo* en la cicloadició de ciclopentadiè i anhídrid maleic

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

<sup>113</sup> Alder, K. *Experientia* **1955**, Suppl. II, 86.

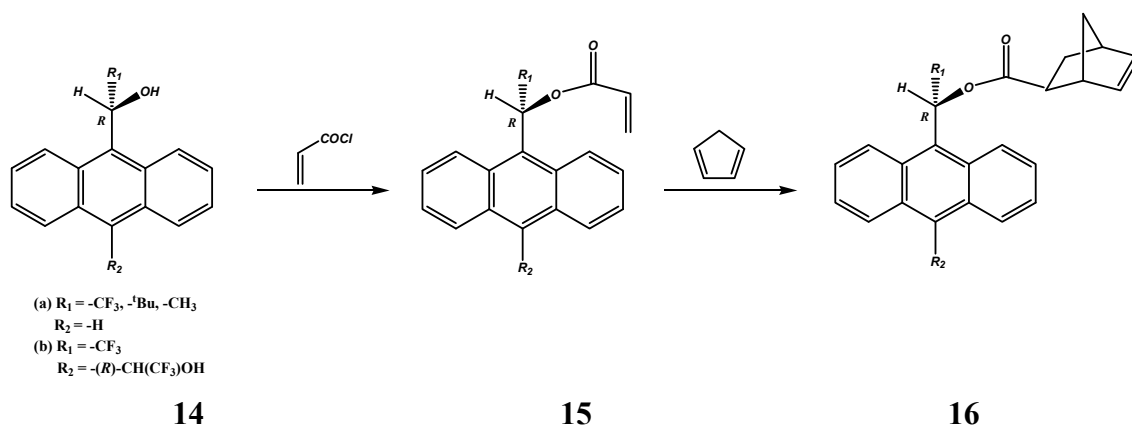
<sup>114</sup> Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95,4092.



Tant per controlar la diastereoselectivitat com l'enantioselectivitat de la reacció de *Diels-Alder* s'han desenvolupat un gran nombre d'auxiliars quirals<sup>115</sup>, catalitzadors quirals<sup>116</sup> o, fins i tot, s'han utilitzat combinacions d'aquests dos mètodes, obtenint una doble inducció asimètrica<sup>117</sup>. Dins del primer grup se centra l'estudi de la present tesi.

#### 4.5.2 Antecedents

En el nostre grup d'investigació, ja s'havien fet estudis previs de derivats antracènics com a auxiliars quirals en reaccions tipus *Diels-Alder*<sup>118</sup>. Concretament, Anne Carrière<sup>119</sup> i Marta Pomares<sup>120</sup> havien realitzat estudis amb antrilcarbinols, utilitzant ciclopentadiè com a diè.



**Reacció 4.1** : Reacció de *Diels-Alder* entre diferents acrilats i ciclopentadiè.

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

<sup>116</sup> (a) Kagan, H.B.; Biant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007. (b) Corey, E.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650. (c) Nicolau, K.C. *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. (d) Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7843. (e) Jorgensen, K. A. *Eur. J. Org. Chem. Microview* **2004**, 2093.

<sup>117</sup> Kim, Y.H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 955.

<sup>118</sup> (a) Siegel, C.; Thornton, E.R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *29*, 5225. (b) Sanyal, A.; Snyder, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2527.

<sup>119</sup> (a) Carrière, A.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 227. (b) Carrière, A.; Virgili, A.; Figueredo, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2793

<sup>120</sup> Pomares, M. *Tesi Doctoral* **2002**. Universitat Autònoma de Barcelona.

Partint de l'antrilarbinol en forma enantiopura es va sintetitzar el seu derivat acrilat i a continuació es va realitzar l'addició del ciclopentadiè (Reacció 4.1). La reducció de l'adducte resultant, donava una barreja d'enantiòmers del 4-(hidroximetil)norbornà i per comparació del poder rotatori descrit<sup>121</sup> es va poder assignar la configuració absoluta de l'enantiòmer majoritari.

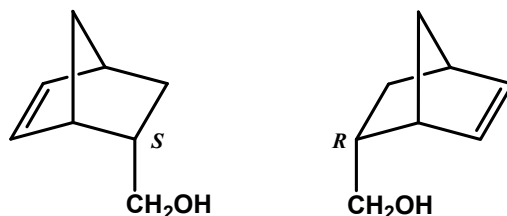


Figura 4.14: enantiòmers del 4-(hidroximetil)norbornà

Optimitzant les condicions de reacció, modificant dissolvent, temperatura i àcid de Lewis emprat, s'aconseguí una selectivitat del 100% per als isòmers *endo* i la millor enantioselectivitat per a  $R_1 = -CF_3$  amb una relació 82/15 *R/S*.

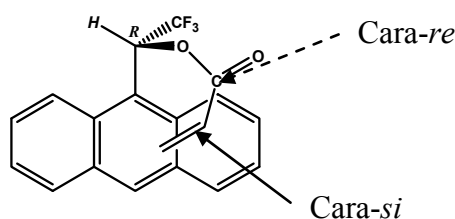


Figura 4.15: Conformació que afavoreix l'atac per la cara-*si*

Es proposà una conformació reactiva de l'acrilat en la qual el grup antril no permetia l'accés per la cara-*re*, permetent, d'aquesta manera, l'aproximació del ciclopentadiè per la cara-*si* [Fig. 4.15]. És per aquest motiu que l'adducte majoritari és l'enantiòmer de configuració *R*.

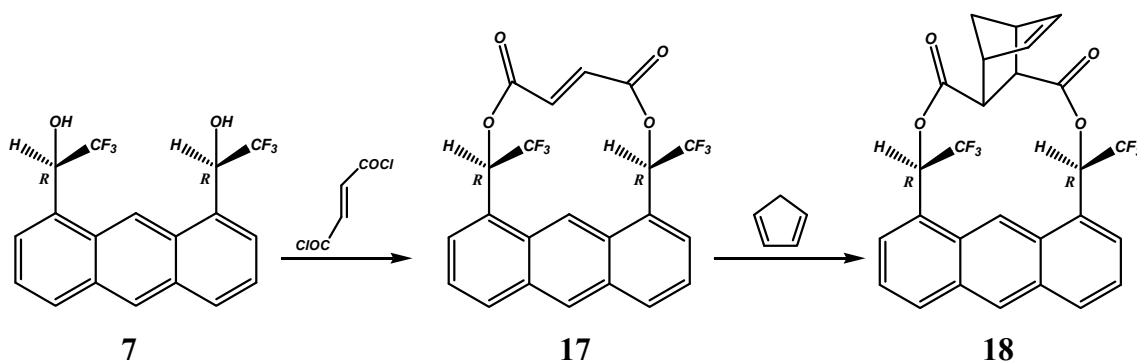
Posteriorment, Pau Nolis<sup>122</sup> va seguir l'estudi a partir d'un nou agent de solvació difuncional (*ABTE-18*<sup>123</sup>) com a auxiliar quiral. L'objectiu era aprofitar la difuncionalitat del compost per a sintetitzar una dienòfil cíclic, en el qual una de les

<sup>121</sup> Berson, J.A.; Suzuki, S.; Reynolds-Warnhoff, P.; Willner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3986.

<sup>122</sup> Nolis, P. *Treball de Recerca* **2004**, Universitat Autònoma de Barcelona.

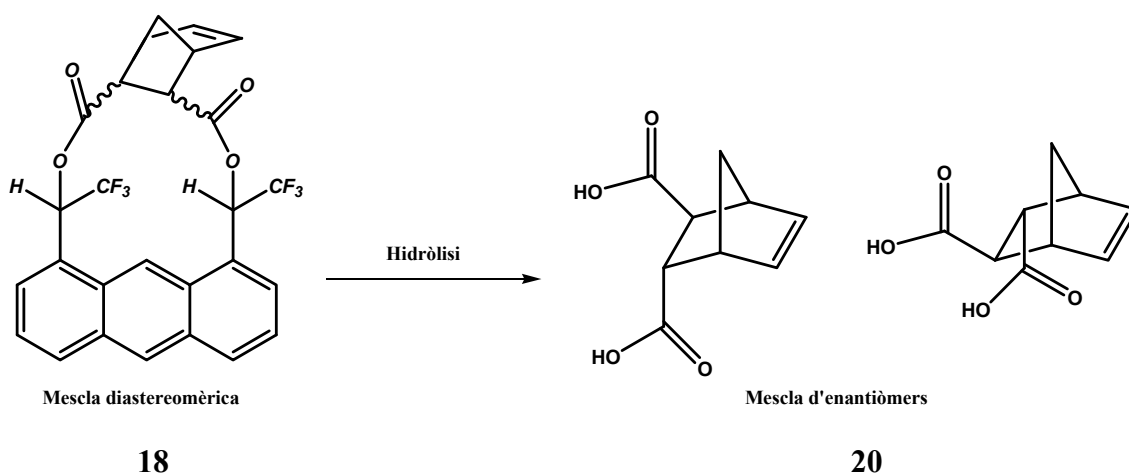
<sup>123</sup> Pérez-Trujillo, M. *et. al. Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3084

cares estaria completament impedita a l'accés del diè i, per tant, s'obtidria una elevada enantioselectivitat en la reacció de cicloaddició.



**Reacció 4.1:** Síntesi del fumarat d'ABTE-18 i addició amb ciclopentadiè

Concretament, es tractava de la reacció de Diels-Alder asimètrica entre el dièster de l'àcid fumàric i el ciclopentadiè, per tal d'obtenir un compost final amb 4 nous centres quirals, el dièster de l'àcid norbornènic que es mostra a la figura (reacció 4.2). Es va realitzar un estudi detallat per RMN i Mecànica Molecular del dienòfil **17** i de l'adducte **18**, que presentava diverses conformacions possibles. La hidròlisi de l'adducte va proporcionar el diàcid norbornènic (*S,S*)-**20** amb un 80 % d'e.e.

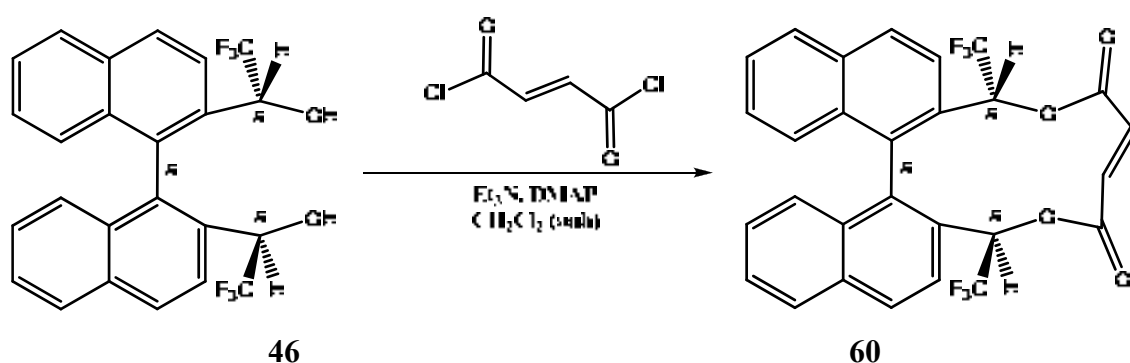


**Reacció 4.2:** Productes d'hidròlisi obtinguts

### 4.5.3 Síntesi del Fumarat de (*aR,R,R*)-1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(trifluoroetanol)-46

L'estudi de Pau Nolis i col·laboradors havia proporcionat una via interessant per a l'obtenció de derivats dicarboxílics quirals. El problema que es presentava era la síntesi laboriosa de l'alcohol **7**.

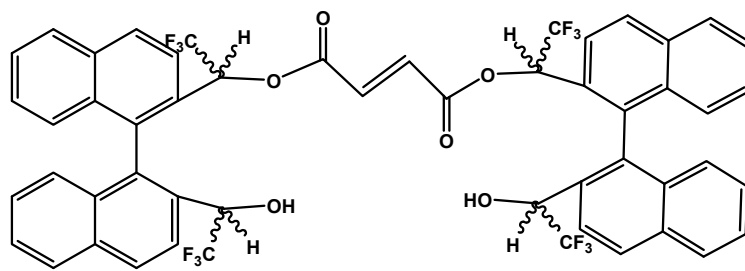
Per aquesta raó, i tenint en compte els bons resultats en la síntesi dels nous CSA's amb esquelet bisnaftalènic, es va decidir provar la seva aplicació en la síntesi de derivats dicarboxílics quirals.



**Reacció 4.3:** Síntesi del fumarat de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(trifluoroetanol)

El nou dienòfil bisnaftalènic **60** es va sintetitzar per la mateixa ruta que el dienòfil **17**, mitjançant l'esterificació del diol (*aR,R,R*)-**46** amb clorur de fumaril, fent servir DMAP com a catalitzador i en presència de trietilamina. El dièster resultant (*aR,R,R*)-**60** es va obtenir amb un 80 % de rendiment (Reacció 4.3).

Si l'addició del clorur de fumaril sobre l'alcohol de partida es fa massa ràpid, tot i l'alt grau de dilució amb que es du a terme la reacció, observem la formació del compost pinça **61** (20 % rendiment) amb l'estructura que es mostra a la figura 4.16

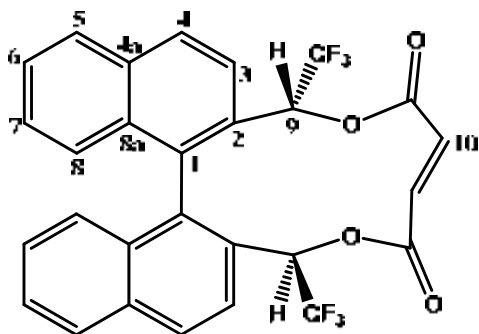


61

Figura 4.16: Subproducte de la síntesi del fumarat de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(trifluoroetanol)-46

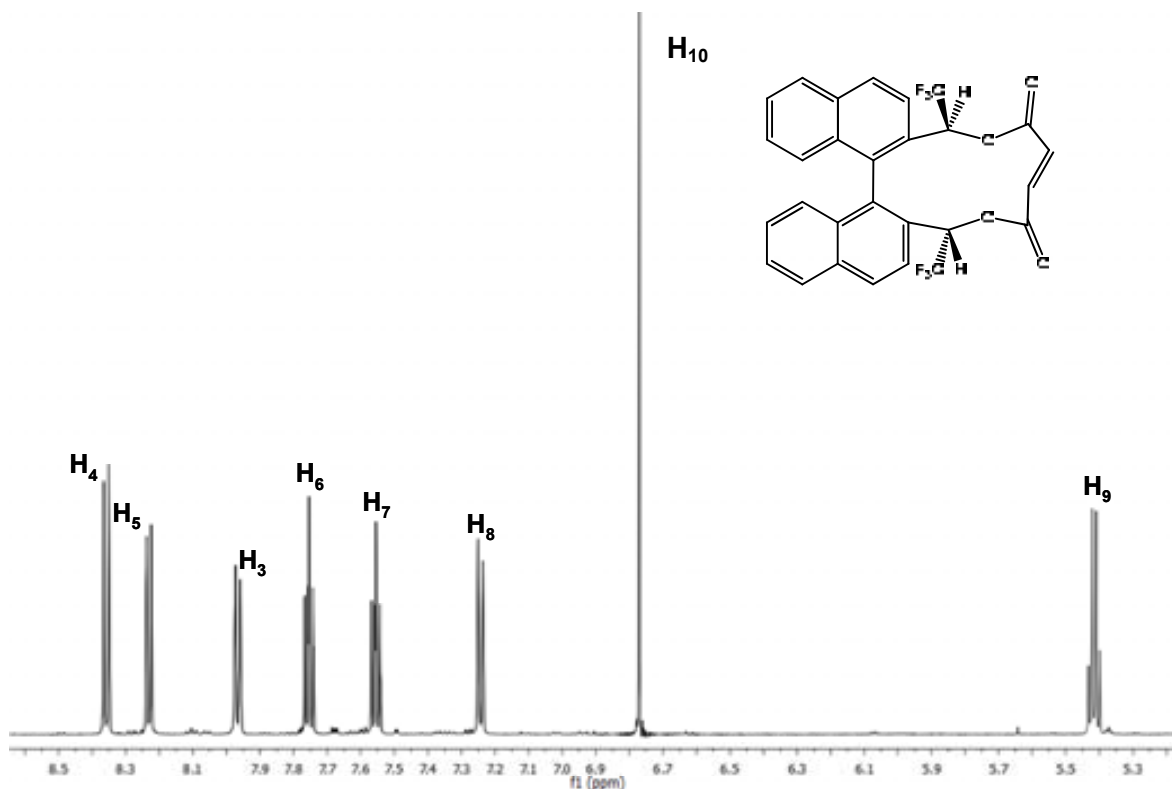
Aquest subproducte obtingut en la síntesi del dienòfil objectiu, tot i no ser objecte d'estudi a la present tesi doctoral, presenta una estructura molt interessant que s'estudiarà en pròximes tesis del grup de recerca amb la finalitat de millorar els resultats obtinguts fins ara.

#### 4.5.3.1 Anàlisi espectral del dienòfil 60



##### 4.5.3.1.1 Assignació de l'espectre de protó del dienòfil 60

L'anàlisi de protó del dienòfil **60** és molt senzill perquè igual que en el cas del diol de partida, es tracta d'una molècula amb un eix de simetria  $C_2$  i té quasi totes les senyals a la zona aromàtica, excepte la corresponent al protó metínic a la dels protons olefínics.

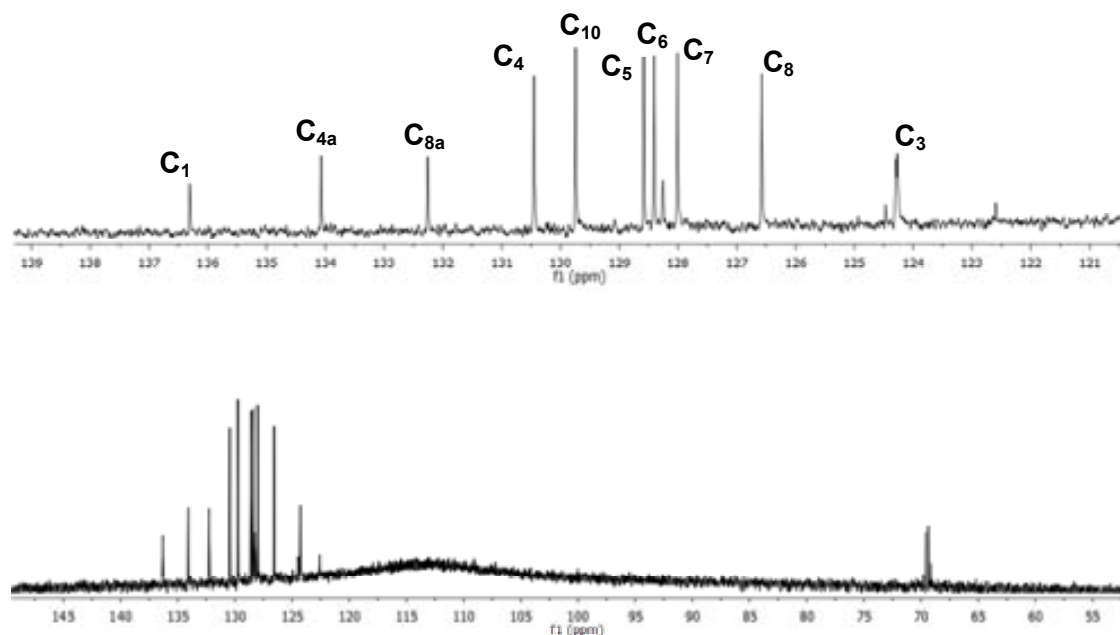


**Espectre 4.10:** Assignació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN a 600 MHz en acetona- $d_6$  del dienòfil **60**

Protó	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>11</sub>	H <sub>9</sub>
$\delta$ (ppm)	8.36	8.23	7.97	7.76	7.56	7.24	6.77	5.42
Multiplicitat	d	d	d	t	t	d	s	q

**Taula 4.2:** Assignació de l'espectre de protó del dienòfil **60**

L'assignació s'ha realitzat amb l'ajuda de l'espectre bidimensional COSY, que es mostra a l'annex. A diferència molècules similars descrites en capítols anteriors d'aquesta tesi, destaca a l'espectre  $^1\text{H}$ -RMN el singlet a 6.77 ppm, que correspon als protons H<sub>10</sub> que són magnèticament equivalents i per tant, presenten el mateix desplaçament químic.

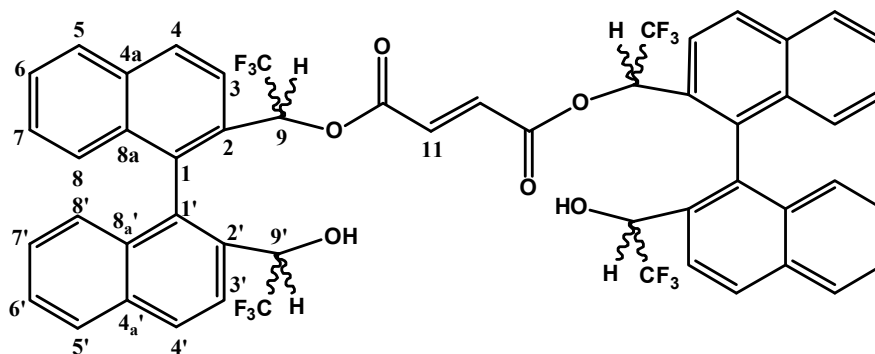
4.5.3.2 Assignació del espectre de carboni del dienòfil **60**Espectre 4.11: Assignació de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN a 150 MHz en acetona- $d_6$  del dienòfil **60**.

Carboni	C <sub>1</sub>	C <sub>4a</sub>	C <sub>8a</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>8</sub>
$\delta$ (ppm)	136.3	134.1	132.2	130.5	129.7	128.6	128.4

Carboni	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>9</sub>
$\delta$ (ppm)	128.0	126.5	124.2	69

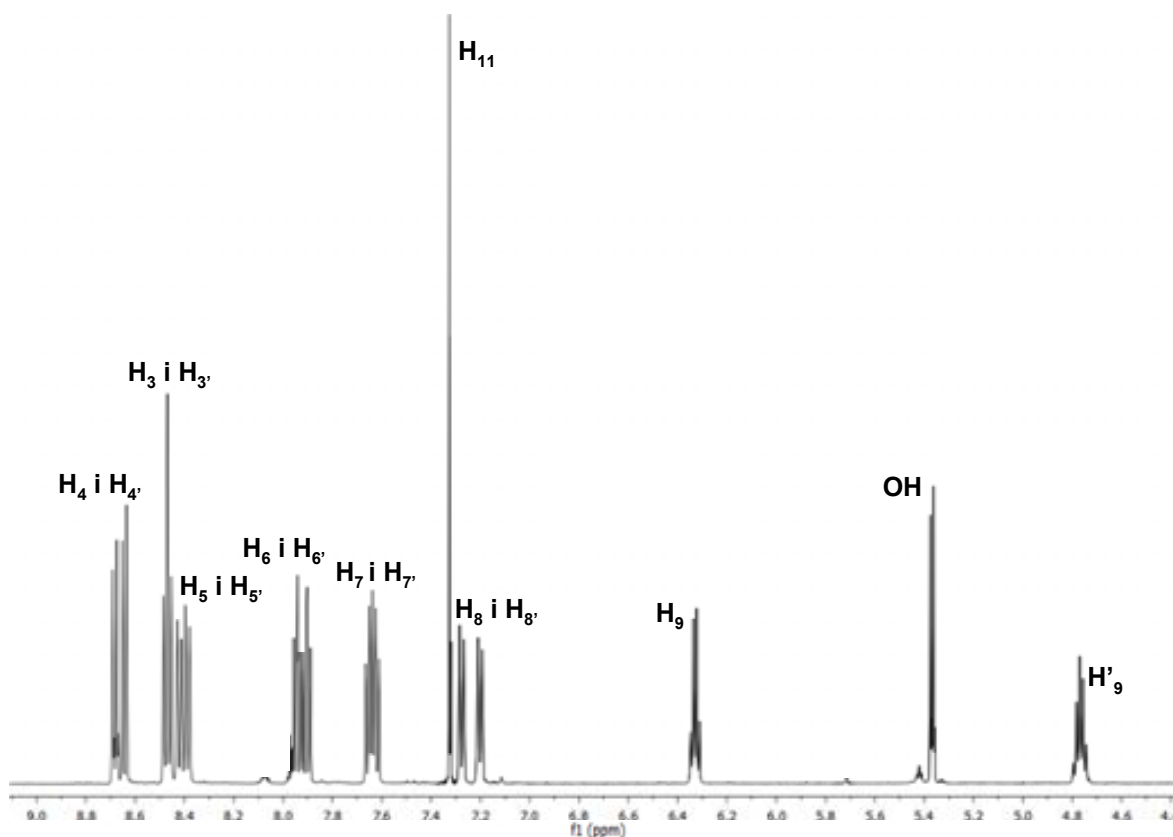
Taula 4.3: Assignació de l'espectre de carboni del dienòfil **60**

### 4.5.4 Anàlisi espectral del dienòfil pinça 61



#### 4.5.4.1 Assignació de l'espectre de protó del compost 61

L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del compost pinça dienòfil **61**, a diferència del cas anterior, tot i també contenir un eix de simetria  $\text{C}_2$  que bisecta el doble enllaç de l'èster fumàric, resulta de més difícil assignació donada la diferent funcionalització de cada anell naftalènic dels bisnaftalens situats a banda i banda de l'èster fumàric.



**Espectre 4.12:** Assignació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN a 600 MHz en acetona- $d_6$  del dienòfil **61**



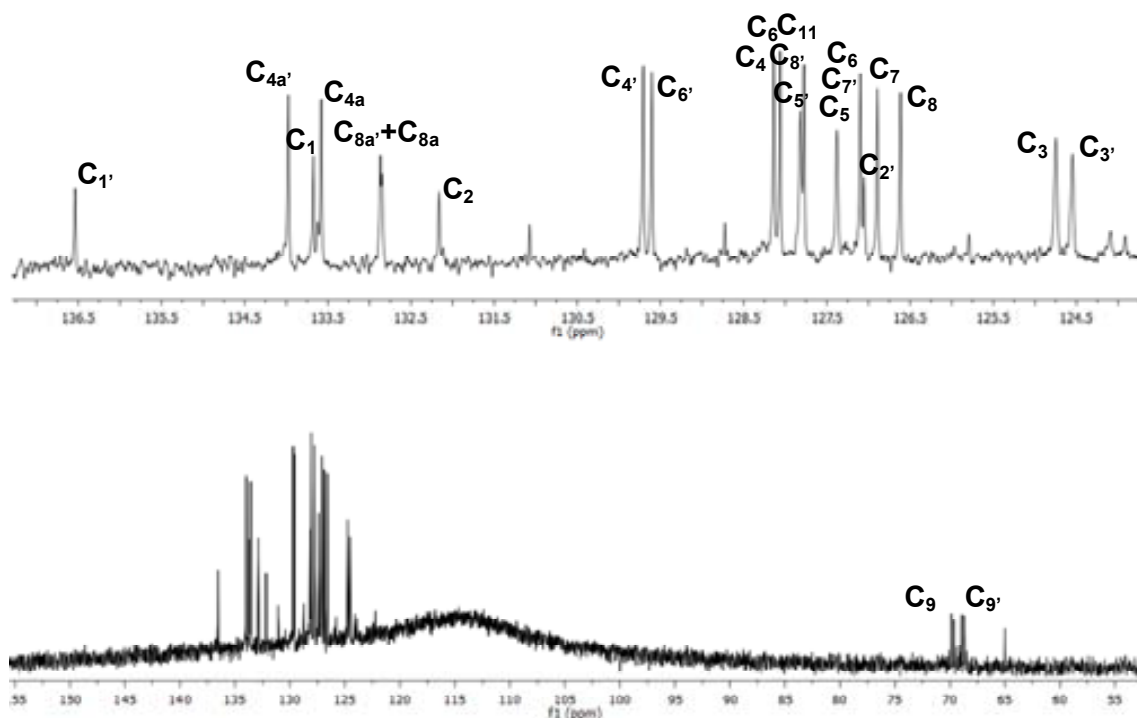
Igual que en el cas del dienòfil **60** s'ha realitzat amb l'ajuda dels espectres bidimensionals COSY i NOESY. També igual que en el cas del dienòfil **60**, destaca a l'espectre  $^1\text{H}$ -RMN el singlet a 7.32 ppm, que correspon als protons  $\text{H}_{11}$  que són magnèticament equivalents i per tant, presenten el mateix desplaçament químic. En aquest cas però, també es poden observar els senyals corresponents als OH's i als protons metínics ( $\text{CH}-\text{CF}_3$ ) corresponents als anells naftalènics que no han reaccionat amb el clorur de fumaril per donar lloc a l'èster fumàric, generant d'aquesta manera una pèrdua de simetria respecte del diol de partida que fa que les senyals corresponents als anells binaftalènics apareguin desdoblades, donat que ara la part superior i la part inferior de l'esquelet binaftalènic ja no presenten simetria  $\text{C}_2$ .

Protó	$\text{H}_4+\text{H}_4'$	$\text{H}_3+\text{H}_3'$	$\text{H}_5+\text{H}_5'$	$\text{H}_6+\text{H}_6'$	$\text{H}_7+\text{H}_7'$
$\delta$ (ppm)	8.67	8.47	8.41	7.93	7.64
Multiplicitat	dd	t	dd	dt	q

Protó	$\text{H}_{11}$	$\text{H}_8$	$\text{H}_{8'}$	$\text{H}_9+\text{H}_{9'}$	OH	$\text{H}_9'$
$\delta$ (ppm)	7.32	7.28	7.21	6.33	5.37	4.77
Multiplicitat	s	d	d	q	d	q

Taula 4.4: Assignació de l'espectre de carboni del dienòfil **61**

4.5.4.2 Assignació de l'espectre de carboni del compost 61



Espectre 4.13: Assignació de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN a 150 MHz en acetona- $d_6$  del dienòfil 61.

Carboni	C <sub>1</sub>	C <sub>4a</sub>	C <sub>1'</sub>	C <sub>4a'</sub>	C <sub>8a</sub> + C <sub>8a'</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>2'</sub>	C <sub>4'</sub>
$\delta$ (ppm)	136.5	134	133.7	133.6	132.8	132.2	131.1	129.7

Carboni	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>5'</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>6'</sub>	C <sub>11</sub>	C <sub>8'</sub>	C <sub>7</sub>
$\delta$ (ppm)	129.6	128.2	128.1	127.8	127.7	127.3	127.1	127.0

Carboni	C <sub>8</sub>	C <sub>7'</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>3'</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>9'</sub>
$\delta$ (ppm)	126.8	126.5	124.5	124.7	69	67

Taula 4.5: Assignació de l'espectre de carboni del dienòfil 61

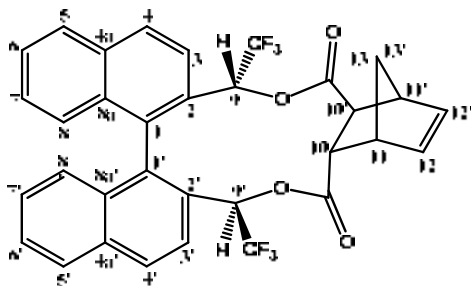
### 4.5.5 Reacció entre el ciclopentadiè i el dienòfil **60**

En la reacció de *Diels-Alder* amb el dienòfil **60** s'ha escollit el ciclopentadiè com a diè degut a la seva simetria i carència de substituents, fet que en aquesta fase inicial de l'estudi facilita l'avaluació dels excessos diastereoisomèrics i l'assignació dels possibles adductes resultants.

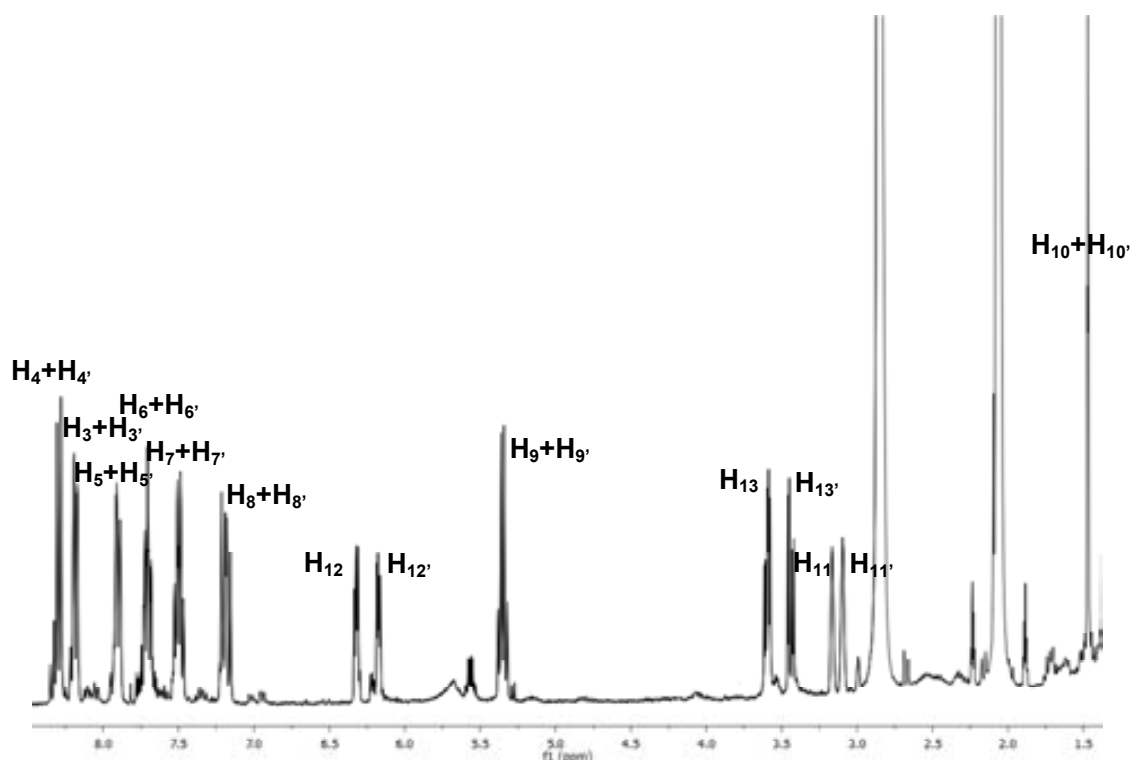
La síntesi es va realitzar en les condicions descrites per *Carrière* i col·laboradors<sup>119</sup>, utilitzant un equivalent de EtAlCl<sub>2</sub> com a catalitzador en el sí de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambient.

L'adducte-**62** s'obté amb un 80 % de rendiment. L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN del cru (Espectre 4.14) obtingut després del tractament mostra la presència d'una única forma diastereomèriques de **62**. Per purificació en cromatografia en columna, s'obté l'adducte majoritari pur.

#### 4.5.5.1 Elucidació estructural de l'adducte **62**



L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de l'adducte obtingut mostra senyals a zones diverses. Els senyals a la zona olefinica i a la zona alifàtica corresponen a la part norbornènica de l'adducte.



**Espectre 4.14:** Assignació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN a 360 MHz en acetona- $\text{d}_6$  de l'adducte de Diels-Alder **62**.

L'assignació dels senyals s'ha realitzat amb ajuda de l'espectre de correlació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (veure annex) i diversos experiments nOe monodimensionals (veure annex).

En primer lloc s'identifiquen els protons olefínics, 12 i 12', i a camps més alts, els protons diastereotòpics del pont i del cap de pont, que presenten nOe entre ells. Seguidament s'assignen els protons per correlació a l'espectre COSY, on es poden apreciar clarament dos sistemes de spin, un pertanyent a l'esquelet binaftalènic i un altre corresponent al bicicle provinent de la reacció de cicloadició.

La zona aromàtica de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN és molt similar a l'espectre del dienòfil **60**, però es pot apreciar com aquesta ara està més desdoblada degut a que la presència de l'anell bicíclic trenca la simetria  $C_2$  que presentaven tant el dienòfil **60**, com el diol **46** de partida.

Cal destacar que aquest desdoblament només observable en la part aromàtica és deguda com ja s'ha comentat a la pèrdua de simetria provocada pel bicicle derivat de la reacció de cicloadició, però en cap cas a la presència de diastereoisòmers provinents de l'aproximació *endo* o *exo*, les quals, degut a les diferències estèriques, apareixerien com a desdoblaments però amb diferent intensitat. Per tant, la no presència d'aquests

desdoblaments indica que la reacció de cicloadició ha donat producte amb un grau de puresa enantiomèrica molt elevat.

Protó	H <sub>4</sub> +H <sub>4</sub> '	H <sub>3</sub> +H <sub>3</sub> '	H <sub>5</sub> +H <sub>5</sub> '	H <sub>6</sub> +H <sub>6</sub> '	H <sub>7</sub> +H <sub>7</sub> '	H <sub>8</sub> +H <sub>8</sub> '	H <sub>12</sub>
<b>δ (ppm)</b>	8.29	8.18	7.90	7.70	7.50	7.19	6.32
<b>Multiplicitat</b>	d	d	d	t	q	dd	dd

Protó	H <sub>12</sub> '	H <sub>9</sub> +H <sub>9</sub> '	H <sub>13</sub>	H <sub>13</sub> '	H <sub>11</sub>	H <sub>11</sub> '	H <sub>10</sub> +H <sub>10</sub> '
<b>δ (ppm)</b>	6.17	5.35	3.60	3.44	3.16	3.10	1.47
<b>Multiplicitat</b>	dd	q	dd	dd	s	s	s

Taula 4.6: Assignació de l'espectre de protó de l'adducte 62



## **5 PREPARACIÓ DELS PRODUCTES**





## 5.1 OBSERVACIONS GENERALS

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) de protó i carboni, així com els demés espectres mono i bidimensionals, s'han enregistrat en aparells Bruker Avance-III 400MHz, Bruker Avance 500 MHz i Bruker AV600 MHz al Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona. Els desplaçaments químics es donen en ppm, utilitzant com a referència interna el propi dissolvent deuterat. Les abreviatures utilitzades per descriure la multiplicitat de les emissions observades són les següents: s (singlet), d (doblet), dd (doble doblet), ddd (doblet de doblet de doblets), t (triplet), dt (doblet de triplets), tt (triplet de triplets), q (quartet), (quint (quintuplet), h (sextet), m (multiplet) i b (ample). Sempre i quan no s'indiqui el contrari, la temperatura d'adquisició dels espectres ha estat 298 K.

Els espectres de masses exactes (HRMS) han estat enregistrats pel Servei de Masses de la Universitat de Santiago de Compostela.

Els espectres d'infraroig (IR) s'han enregistrat amb un espectrofotòmetre Tensor 27 Bruker, amb mòdul ATR. Les abreviatures utilitzades per descriure la intensitat de les diferents absorcions observades són: i (intensa), m (mitja), f (feble).

Els anàlisis per cromatografia de gasos (GC) s'han realitzat en un cromatògraf Agilent 6850 amb columna capil·lar HP-5MS 30 m x 0.25 mm x 0.25 µm.

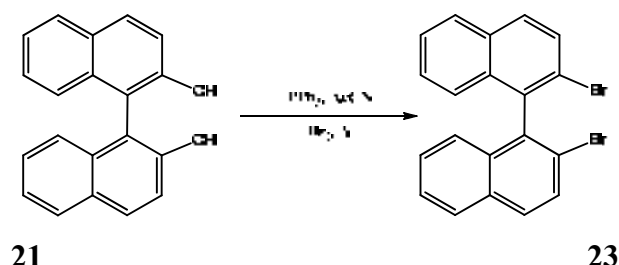
Les rotacions específiques  $[\alpha]_D$  s'han determinat en un polarímetre model J-715 (Jasco) amb regulador de temperatura, emprant una cubeta de 0.1 dm de longitud.

Els punts de fusió han estat determinats en un bloc Kofler de la marca Reichert .

Els anàlisis elementals han estat realitzats pel Servei de Microanàlisi de l'Institut de Química Avançada de Catalunya amb un analitzador EA 1108 CHNS-O Carlo Erba Instruments.

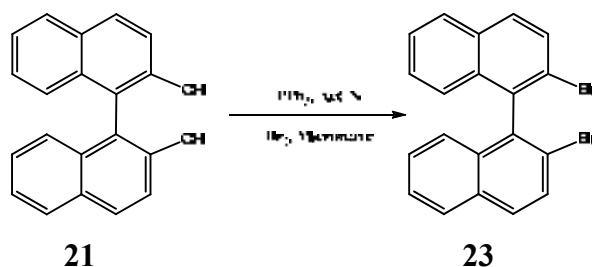
## 5.2 PREPARACIÓ DELS PRODUCTES

### 5.2.1 Síntesi de 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè per la via clàssica



En un baló de tres boques i 100 ml de capacitat equipat amb agitació magnètica, termòmetre i embut d'addició, es col·loquen 4 g de trifenilfosfina (15.2 mmol) i 12.5 ml d'acetonitril anhidre. El sòlid es dissol temperant el baló amb aigua calenta mentre s'agita. Un cop dissolt, es refreda la dissolució amb un bany de gel i si s'addicionen 0.83 ml de  $\text{Br}_2$  (16.24 mmol) gota a gota durant 30 min. Després d'haver addicionat el  $\text{Br}_2$ , s'introdueixen en el baló 2 g de BINOL (6.98 mmol) i s'evapora la majoria del dissolvent a pressió reduïda mentre s'incrementa la temperatura de 60 a 150 °C. Fet això, es torna a augmentar la temperatura a 230 °C amb un bany de sorra. Arribat aquest punt es dona una reacció exotèrmica degut a la formació d'HBr. La mescla de reacció s'agita a aquesta temperatura durant una hora. Passat aquest temps, s'augmenta la temperatura fins a 300 °C durant 30 min més. Llavors es refreda fins a 200 °C mantenint la agitació. S'afegeix Celite a la fina i negra pasta resultant i s'escalfa la barreja per afavorir l'agitació. Després es refreda la mescla per sota de 70 °C, es dissol amb toluè calent i es filtra amb un kitasato. L'oli marró resultant es purifica repetidament per cromatografia en columna fent servir com a fase mòbil una mescla d'hexà/AcOEt (4:1), obtenint 2,2'-Dibromo-1,1'-bisnaftalè, **23**, amb un 3% de rendiment.

## 5.2.1.1 Síntesi de 2,2'-Dibromo-1,1'-binaftalè amb microones

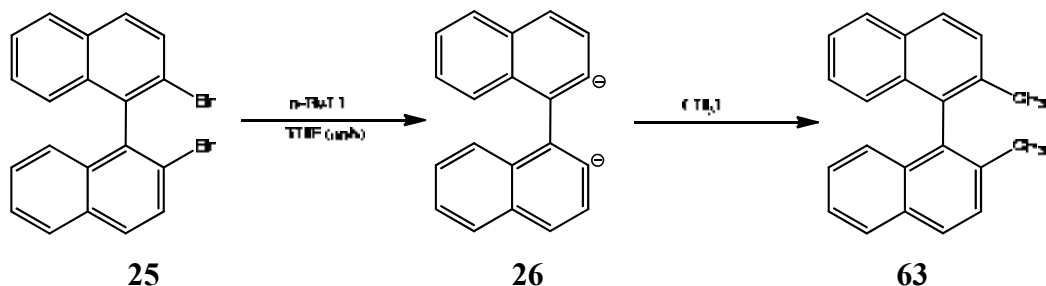


En un baló de dues boques i 25 ml de capacitat equipat amb agitació magnètica, termòmetre i embut d'addició, es col·loquen 2 g de trifenilfosfina (7.62 mmol) i 5.5 ml d'acetonitril anhidre. La solució s'agita i es refreda amb un bany de gel i s'addicionen lentament 0.55 ml de Br<sub>2</sub> (11 mmol). Un cop acabada l'addició s'afegeix 1 g de BINOL (3.49 mmol) a la solució, la qual s'escalfa a 60 °C durant 30 min per tal d'eliminar l'acetonitril. Un cop evaporat, el cru es va dividir en diferents alíquotes que varen ser introduïdes al microones (CEM Discover) i sotmeses a diferents condicions de pressió, temperatura i potència d'irradiació.

	<b>Potència (W)</b>	<b>Pressió (psi)</b>	<b>Temperatura (°C)</b>	<b>Temps (min)</b>
<b>Alíquota 1</b>	200	150	150	15
<b>Alíquota 2</b>	200	150	150	5
<b>Alíquota 3</b>	200	150	150	20
<b>Alíquota 4</b>	200	15	150	4x5
<b>Alíquota 5</b>	200	150	150	2x10
<b>Alíquota 6</b>	20	150	150	3x10
<b>Alíquota 7</b>	200	150	150	2x15
<b>Alíquota 8</b>	270	150	150	60
<b>Alíquota 9</b>	250	200	200	20
<b>Alíquota 10</b>	250	200	220	30

L'oli marró resultant es purifica repetidament per cromatografia en columna fent servir com a fase mòbil una mescla d'hexà/AcOEt 4:1, obtenint-se el 2,2'-dibromo-1,1'-binaftalè com a producte minoritari, amb un rendiment màxim del 10%.

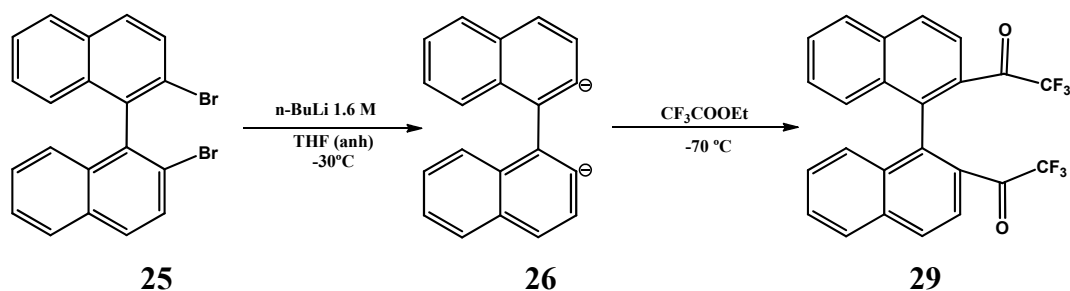
### 5.2.1.2 Síntesi de 2,2'-dimetil -1,1'-bisnafthalè



En un baló de 10 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, es col·loquen 50 mg de 2,2'-dibromo-1,1'-bisnafthalè (0.12 mmol) i es refreda la solució a  $-78^{\circ}\text{C}$  amb un bany de neu carbònica i gel. Un cop assolida la temperatura, s'addicionen lentament 0.18 ml de *n*-BuLi 1.6 M (0.29 mmol) i es deixa evolucionar la reacció durant 30 min. Seguidament, tot mantenint la temperatura baixa, s'addicionen 0.113 ml de  $\text{CH}_3\text{I}$  (1.8 mmol). Se segueix la reacció per capa prima fins que no s'observa cap evolució, obtenint-se finalment el producte desitjat amb rendiment quantitatiu.

### 5.2.2 Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnafthalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)

#### 5.2.2.1 Síntesi de la 1,1'-(1,1'-bisnafthalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) a partir de 2,2'-dibromo-1,1'-bisnafthalè



En un baló de 50 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, col·loquem 516 mg de 2,2'-dibromo-1,1'-bisnafthalè (1.25 mmol) racèmic i 20 ml de THF anhidre. Un cop dissolt, es baixa la temperatura de la dissolució a  $-30^{\circ}\text{C}$  amb un bany d'acetona i  $\text{N}_2$  (l) i es comença l'addició lenta del *n*-BuLi (30 min). Una vegada addicionat tot el *n*-BuLi, es deixa evolucionar la reacció durant 5 minuts més per posteriorment, refredar la

dissolució fins a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  (per addició d'una major quantitat d' $\text{N}_2$  (l)) abans de començar a addicionar el  $\text{CF}_3\text{COOEt}$  (2.7 g, 18.75 mmol), la qual també es realitza lentament (30 min). Un cop acabada l'addició es deixa evolucionar la reacció durant 30 minuts. Passat aquest temps, es para la reacció per addició d'aigua i s'extreu la fase orgànica amb èter dietílic (3 x 20 ml), després s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  (anhidre), es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor. La purificació es realitza per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (95:5). S'obtenen 478 mg (1 mmol) de producte (86% de rendiment). Les seves dades físiques i espectroscòpiques són:

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3062 (C=C, f), 1714 (C=O, i), 1151 (i), 1084 (m), 1035 (m), 1014 (m), 998 (m), 938 (m), 859 (f), 821 (m), 762 (i), 730 (i).

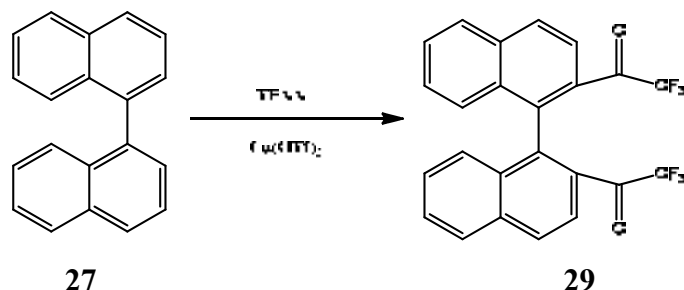
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  = 8.37 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.22–8.14 (m, 4H), 7.73 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  = 181.4 (C=O), 140.6 ( $\text{C}_1$ ), 135.8 ( $\text{C}_{8a}$ ), 132.9 ( $\text{C}_{4a}$ ), 129.6 ( $\text{C}_6$ ), 129.2 ( $\text{C}_4$ ), 128.5 ( $\text{C}_5$ ), 128.1 ( $\text{C}_7$ ), 127.3 ( $\text{C}_2$ ), 126.9 ( $\text{C}_8$ ), 123.7 ( $\text{C}_3$ ), 116.2 ( $\text{CF}_3$ )

Anal. Calc. per  $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2$ : C, 64.52; H, 2.68; F, 25.26. Trobat: C, 64.39; H, 2.80; F, 25.40.

Punt de fusió:  $130\text{-}132\text{ }^{\circ}\text{C}$

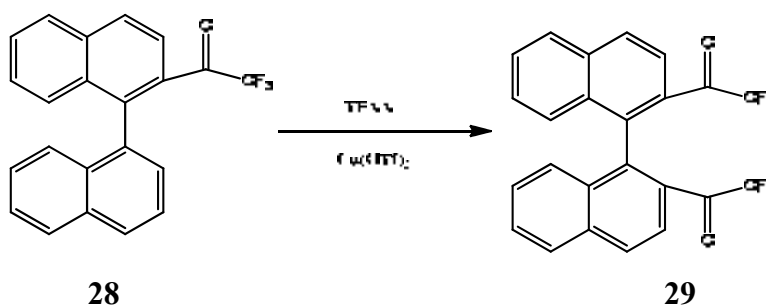
### 5.2.2.2 Intent de síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaphthalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanova) a partir del 1,1'-bisnaphtalè via acilació de Friedel-Craft.



En un baló de 10 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica s'introdueixen 252 mg de 1,1'-bisnaphtalè (1 mmol), 40 mg de triflat de coure (0.11 mmol) i 4 ml d'anhídrid trifluoroacètic (28 mmol) i es deixa evolucionar a reflux. El seguiment de la reacció es

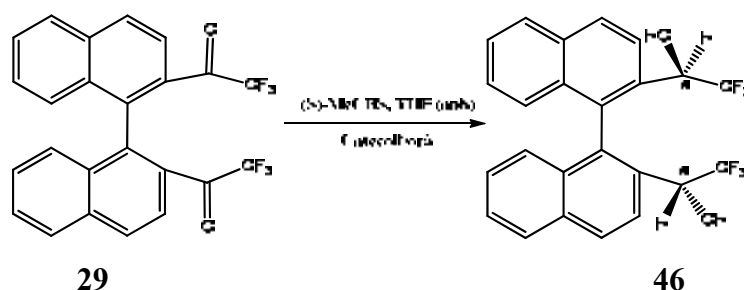
realitza per capa prima, no observant-se cap evolució després d'una setmana, fet que es confirma per cromatografia de gasos.

### 5.2.2.3 Intent de síntesi de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona) a partir de 1-(1,1'-binaftalè-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona via acilació de Friedel-Crafts



En un baló de 10 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica s'introdueixen 348 mg de 1-(1,1'-binaftalè-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona (1mmol) , 40 mg de triflat de coure (0.11 mmol) i 4 ml d'anhídrid trifluoroacètic (28 mmol) i es deixa evolucionar a reflux. El seguiment de la reacció es realitza per capa prima, però igual que en el cas anterior no s'observa cap evolució de la reacció després d'una setmana.

### 5.2.2.4 Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnafthalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb (S)-MeCBS.

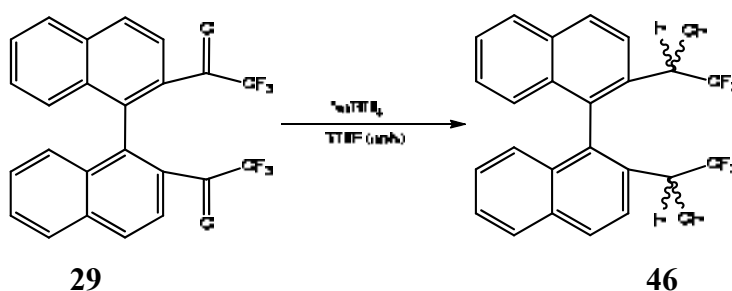


En un baló de 10 ml, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inert, es col·loquen 60 mg de 1,1'-(1,1'-bisnafthalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) (0.13 mmol), 3 ml de THF anhidre i 0.081 ml de (S)-MeCBS 1 M (0.08 mmol) en THF. La solució es refreda a -78 °C amb un bany d'acetona i neu carbònica, i un cop assolida la temperatura,

s'addiciona lentament la dissolució de catecolborà 1 M en toluè (40 min). Un cop acabada l'addició, es deixa evolucionar la reacció durant 2 h més a baixa temperatura.

El tractament de la reacció, un cop aquesta ha finalitzat, consisteix en fer rentats amb volums adequats de: 1 fracció d'H<sub>2</sub>O, 4 fraccions de NaOH 10% (fins que aquesta ja no adquireix coloració marronosa), 2 fraccions d'HCl 1 M i 2 fraccions d'H<sub>2</sub>O. Seguidament s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent amb el rotavapor. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40:60). S'obtenen 57 mg (0.12 mmol) de producte (95% de rendiment) en forma de sòlid de color blanc dels quals el 90% corresponen al diol (*aRS,RS,SR*)-**46** i el 10% al diol (*aRS,SR,SR*)-**46**.

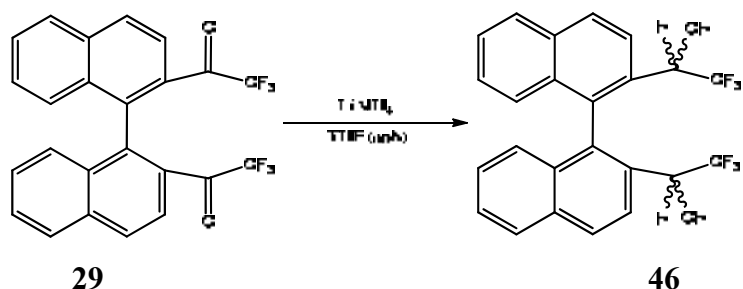
#### 5.2.2.5 Síntesi de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb NaBH<sub>4</sub>



En un baló de 10 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inert, introduïm 50 mg de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanon) (0.11 mmol) i 2 ml de THF anhidre. Una vegada dissolt, s'afegeixen 10.2 mg de NaBH<sub>4</sub> (0.27 mmol) i se segueix l'evolució de la reacció per capa fina.

El tractament de la reacció, un cop aquesta ha finalitzat, consisteix en fer rentats amb volums adequats de: 1 fracció d'H<sub>2</sub>O, 2 fraccions de NaOH 10%, 1 fracció d'HCl 1 M i 2 fraccions d'H<sub>2</sub>O. Seguidament s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent amb el rotavapor. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40:60). S'obtenen 47 mg (0.1 mmol) de producte (95% de rendiment) dels quals el 70% corresponen al diol (*aRS,RS,SR*)-**46** i el 30% al diol (*aRS,SR,SR*)-**46**.

### 5.2.2.6 Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb $\text{LiAlH}_4$

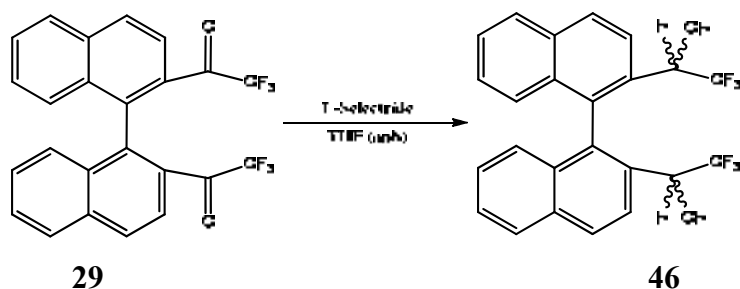


En un baló de 10 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inert, introduïm 50 mg de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanon) (0.11 mmol) i 2 ml de THF anhidre. Una vegada dissolt, s'afegeixen 10 mg de  $\text{LiAlH}_4$  (0.27 mmol) i se segueix l'evolució de la reacció per capa fina.

El tractament de la reacció, un cop aquesta ha finalitzat, consisteix en fer rentats amb volums adequats de: 1 fracció d' $\text{H}_2\text{O}$ , 2 fraccions de  $\text{NaOH}$  10%, 1 fracció d' $\text{HCl}$  1 M i 2 fraccions d' $\text{H}_2\text{O}$ . Seguidament s'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent amb el rotavapor. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40:60). S'obtenen 46 mg (0.1 mmol) de producte (95% de rendiment) dels quals el 70% corresponen al diol (*aRS,RS,SR*)-**46** i el 30% al diol (*aRS,SR,SR*)-**46**.



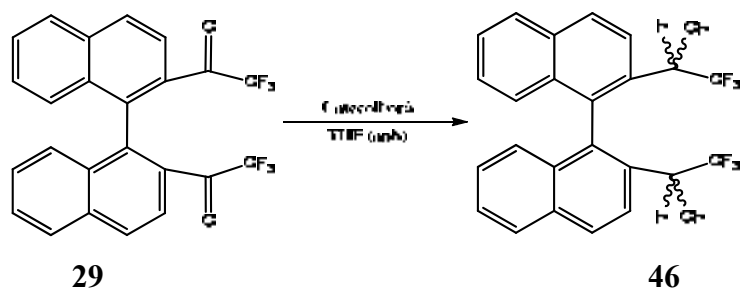
### 5.2.2.7 Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb L-Selectride



En un baló de 10 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inert, introduïm 60 mg de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanon), **29**, (0.13 mmol) i 3 ml de THF anhidre i es refreda la solució a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Una vegada dissolt, s'afegeixen 102 mg de L-Selectride (0.54 mmol) i se segueix l'evolució de la reacció per capa fina.

El tractament de la reacció, un cop aquesta ha finalitzat, consisteix en fer rentats amb volums adequats de: 1 fracció d' $\text{H}_2\text{O}$ , 2 fraccions de NaOH 10%, 1 fracció d'HCl 1 M i 2 fraccions d' $\text{H}_2\text{O}$ . Seguidament s'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent amb el rotavapor. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40:60). S'obtenen 57 mg (0.12 mmol) de producte (95% de rendiment) dels quals el 90% corresponen al diol (*aRS,RS,SR*)-**46** i el 10% al diol (*aRS,SR,SR*)-**46**.

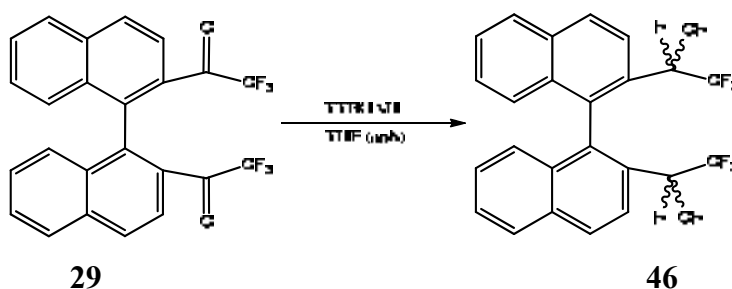
### 5.2.2.8 Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb catecolborà



En un baló de 10 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inert, introduïm 50 mg de 1,1'-(1,1'-bisnftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona) (0.112 mmol) i 2 ml de THF anhidre. Una vegada dissolt, s'afegeixen 33.6 mg de catecolborà (0.28 mmol) i se segueix l'evolució de la reacció per capa fina.

El tractament de la reacció, un cop aquesta ha finalitzat, consisteix en fer rentats amb volums adequats de: 1 fracció d'H<sub>2</sub>O, 2 fraccions de NaOH 10%, 1 fracció d'HCl 1 M i 2 fraccions d'H<sub>2</sub>O. Seguidament s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent amb el rotavapor. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40:60). S'obtenen 17 mg (0.04 mmol) de producte (34% de rendiment) dels quals el 95% corresponen al diol (*aRS,RS,SR*)-46 i el 5% al diol (*aRS,SR,SR*)-46.

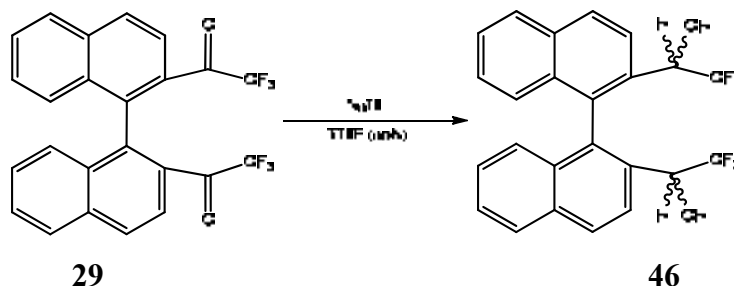
#### 5.2.2.9 Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb TTBOAH.



En un baló de 10 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inert, introduïm 50 mg de 1,1'-(1,1'-bisnftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona) 16 (0.112 mmol) i 2.5 ml de THF anhidre. Una vegada dissolt, s'afegeixen 114 mg de TTBOAH (hidrur de tri-tert-butoxialumini i liti) ( 0.445 mmol) i se segueix l'evolució de la reacció per capa fina.

El tractament de la reacció, un cop aquesta ha finalitzat, consisteix en fer rentats amb volums adequats de: 1 fracció d'H<sub>2</sub>O, 2 fraccions de NaOH 10%, 1 fracció d'HCl 1 M i 2 fraccions d'H<sub>2</sub>O. Seguidament s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent amb el rotavapor. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40:60). S'obtenen 46 mg (0.1 mmol) de producte (94% de rendiment) dels quals el 85% corresponen al diol (*aRS,RS,SR*)-46 i el 15% al diol (*aRS,SR,SR*)-46.

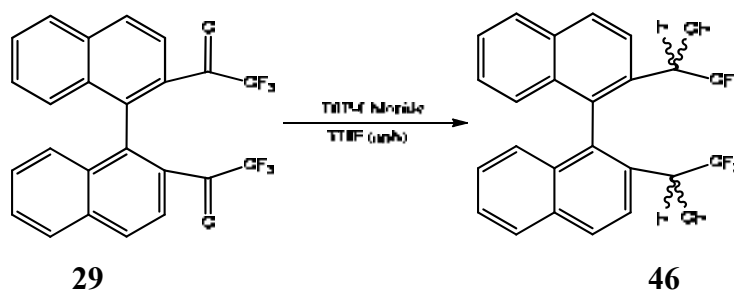
## 5.2.2.10 Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb NaH



En un baló de 10 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inert, introduïm 50 mg de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanonona), **29**, (0.11 mmol) i 2.5 ml de THF anhidre. Una vegada dissolt, s'afegeixen 6.5 mg de NaH (0.27 mmol) i se segueix l'evolució de la reacció per capa fina.

Després de 8 dies no s'aprecia evolució de la reacció, per tant, es decideix aturar la reacció.

## 5.2.2.11 Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) amb “DIP-Chloride”

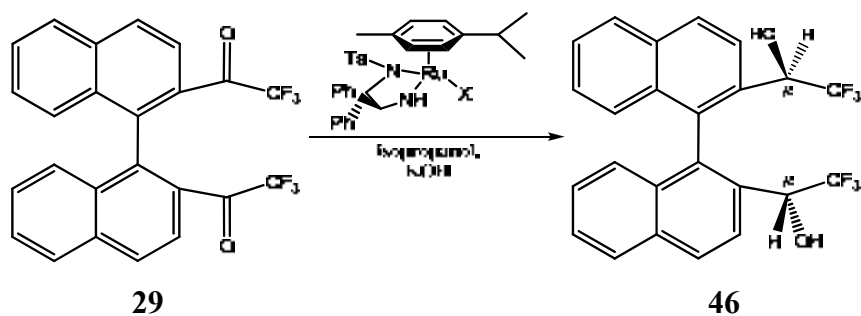


En un baló de dues boques de 5 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inert, s'introdueixen 158 mg de “DIP-Chloride” (0.493 mmols) i 1 ml d'èter dietílic anhidre. Una vegada dissolt, la solució es refreda a  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  i s'hi addiciona poc a poc una dissolució de 100 mg (0.224 mmol) de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanonona), **29**, en 2 ml d'èter dietílic anhidre amb l'ajut d'una xeringa i se segueix l'evolució de la reacció per capa fina.

Després de 10 dies gairebé no s'aprecia evolució de la reacció. Per tant, es decideix aturar la reacció i fer-ne el tractament. Aquest consisteix en fer rentats amb volums

adequats de: 1 fracció d'H<sub>2</sub>O, 2 fraccions de NaOH 10%, 1 fracció d'HCl 1 M i 2 fraccions d'H<sub>2</sub>O. Seguidament s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent amb el rotavapor. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20:80). S'obtenen 2.5 mg de producte (1.5% de rendiment) corresponents al diol (*aRS,SR,SR*)-**46**.

### 5.2.2.12 Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)(2,2,2-trifluoroetanol) amb RuCl(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN]



En un baló de 10 ml equipat amb agitació magnètica i amb atmosfera inert, s'introdueixen 400 mg de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) (0.89 mmol), 8 mg de RuCl(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN] (0.0131 mmol), 0.92 mg de KOH (0.0165 mmol) i 2.6 ml d'isopropanol. Es realitza el seguiment de la reacció per capa fina. Un cop aquesta ha acabat, s'evapora el dissolvent al rotavapor i es purifica el cru mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40:60). S'obtenen 386 mg (0.86 mmol) de producte (93% de rendiment) dels quals el 40% correspon al diol (*aR,R,R*)-**46**, el 35% al diol (*aR,R,S*)-**46** i el 25% restant al diol (*aS,R,R*)-**46**. Les seves dades físiques i espectroscòpiques són:

(*aS,R,R*)-1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3311 (OH,f), 2963 (C-C, f), 1260 (i), 1162 (m), 1119 (i), 1057 (i), 1018 (i), 940 (f), 920 (f), 868 (f), 750 (m), 713 (m).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.80 (b, 2H), 2.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ = 135.5 (C<sub>1</sub>), 133.8 (C<sub>4a</sub>), 132.6 (C<sub>8a</sub>), 131.3 (C<sub>2</sub>), 130.0 (C<sub>4</sub>), 128.4 (C<sub>5</sub>), 127.5 (C<sub>6</sub>), 127.4 (C<sub>7</sub>), 127.2 (C<sub>8</sub>), 123.7 (C<sub>3</sub>), 69.0 (CF<sub>3</sub>)

$[\alpha] = -44.1$

Punt de fusió: 146-148 °C

(*aRS,RS,SR*)-1,1'-*(1,1'*-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3418 (OH, f), 3068 (C=C, f), 1265 (m), 1167 (m), 820 (i), 751 (m), 708 (m).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.15$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.77 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.68 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.64 (b, 1H), 2.48 (b, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta = 135.3$  ( $\text{C}_1$ ), 135.0 ( $\text{C}_{1'}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{4a}$ ), 133.5 ( $\text{C}_{4a'}$ ), 132.8 ( $\text{C}_{8a}$ ), 132.4 ( $\text{C}_{8a'}$ ), 132.3 ( $\text{C}_2$ ), 130.9 ( $\text{C}_{2'}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{4'}$ ), 129.6 ( $\text{C}_4$ ), 128.5 ( $\text{C}_5$ ), 128.2 ( $\text{C}_{8'}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{5'}$ ), 127.4 ( $\text{C}_6'$ ), 127.3 ( $\text{C}_6$ ), 126.8 ( $\text{C}_7$ ), 126.6 ( $\text{C}_8$ ), 126.5 ( $\text{C}_{7'}$ ), 124.5 ( $\text{C}_3$ ), 123.6 ( $\text{C}_{3'}$ ), 70 ( $\text{C}_9$ ), 69 ( $\text{C}_{9'}$ ).

$[\alpha]_{(aR,R,S)} = -14.1$

$[\alpha]_{(S,R,S)} = 18.5$

Punt de fusió: 163-165 °C

(*aR,R,R*)-1,1'-*(1,1'*-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3253 (OH, f), 3068 (C=C, f), 2923 (C-C, f), 1263 (m), 1172 (i), 1138 (i), 813 (i), 748 (i), 707 (i).

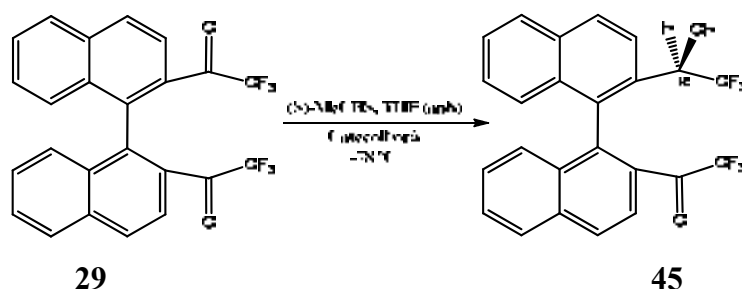
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.14$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.57 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.62 (b, 2H), 3.31 (b, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta = 135.1$  ( $\text{C}_1$ ), 133.9 ( $\text{C}_{4a}$ ), 132.7 ( $\text{C}_{8a}$ ), 131.4 ( $\text{C}_2$ ), 130.1 ( $\text{C}_4$ ), 128.4 ( $\text{C}_5$ ), 127.4 ( $\text{C}_6$ ), 127.3 ( $\text{C}_7$ ), 126.4 ( $\text{C}_8$ ), 70 ( $\text{C}_9$ ).

$[\alpha] = -85.8$

Punt de fusió: 178-183 °C

### 5.2.3 Síntesi de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2-il)(2,2,2-trifluoroetanol) per reducció amb (*S*)-MeCBS



En un baló de 25 ml de capacitat equipat amb agitació magnètica i atmosfera inert, col·loquem 200 mg de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanon) (0.45 mmol) en 10 ml de THF anhidre i 1.07 ml de (*S*)-MeCBS 1 M en THF. La solució resultant es refreda a -78 °C mitjançant un bany d'acetona i neu carbònica. Un cop assolida la temperatura, es comença l'addició lenta (40 min) de 0.5 ml de catecolborà 1 M en toluè. Acabada l'addició, es deixa evolucionar la reacció a baixa temperatura durant 2 h més. El cru de la reacció es renta H<sub>2</sub>O (1x10 ml), NaOH al 10% (3x10ml), HCl 1 M (1x10 ml) i novament H<sub>2</sub>O (2x10ml). La fase orgànica s'asseca i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil Hexà:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80:20). S'obtenen 54 mg (0.12 mmol) de producte en forma de sòlid groc (27% de rendiment) dels quals el 13% correspon al cetoalcohol (*aRS,RS*)-**45** i el 14 % al cetoalcohol (*aRS,SR*)-**45**. Les seves dades físiques i espectroscòpiques són:

#### (*aRS,RS*)-**45**

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3571 (OH, f), 3066 (C<sub>sp2</sub>-H), 2923 (C<sub>sp3</sub>-H, f), 1724 (C=O, i), 1123 (i), 818 (i), 752 (i).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ = 8.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.17 (dq, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.74 (q, <sup>3</sup>J<sub>H/F</sub> = 7.2 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta = 181.7$  (C=O); 139.2 ( $\text{C}_{1'}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{4a'}$ ), 134.9 ( $\text{C}_1$ ), 133.4 ( $\text{C}_{4a}$ ), 132.2 ( $\text{C}_{8a}$ ), 132.7 ( $\text{C}_{8a'}$ ), 132.1 ( $\text{C}_2$ ), 129.5 ( $\text{C}_{4'}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{6'}$ ), 128.9 ( $\text{C}_4$ ), 128.5 ( $\text{C}_{8'}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{5'}$ ), 128.2 ( $\text{C}_5$ ), 127.6 ( $\text{C}_7$ ), 126.8 ( $\text{C}_{7'}$ ), 126.7 ( $\text{C}_6$ ), 126.2 ( $\text{C}_8$ ), 124.4 ( $\text{C}_3$ ), 123.6 ( $\text{C}_{3'}$ ), 69.4 ( $\text{C}_9$ ).

$[\alpha] = -63.2$  (90 e.e)

Punt de fusió: 182-184 °C

(*aRS,SR*)-**45**

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3568 (OH, f), 2962 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ , f), 1712 (C=O, i), 1119 (i), 817 (i).

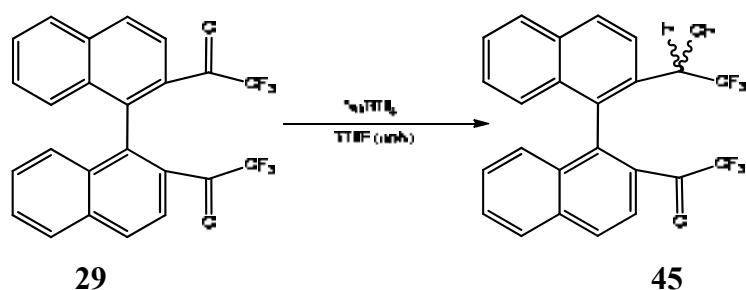
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta = 8.43$  (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.79 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.81 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.55 (q, 1H,  $^3J_{\text{H/F}}=6.5\text{Hz}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta = 180.0$  (C=O); 140.3 ( $\text{C}_{1'}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{4a'}$ ), 135.9 ( $\text{C}_1$ ), 133.3 ( $\text{C}_{4a}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{8a}$ ), 132.7 ( $\text{C}_{8a'}$ ), 130.7 ( $\text{C}_2$ ), 129.9 ( $\text{C}_{6'}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{4'}$ ), 128.7 ( $\text{C}_4$ ), 128.4 ( $\text{C}_{5'}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{7'}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{6'}$ ), 128.2 ( $\text{C}_5$ ), 128.1 ( $\text{C}_{2'}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{8'}$ ), 126.8 ( $\text{C}_7$ ), 126.7 ( $\text{C}_6$ ), 126.1 ( $\text{C}_8$ ), 124.6 ( $\text{C}_3$ ), 124.1 ( $\text{C}_6$ ).

$[\alpha] = -80.3$  (90 e.e.)

Punt de fusió: 184-186 °C

### 5.2.3.1 Síntesi dels cetoalcohols **45** amb $\text{NaBH}_4$

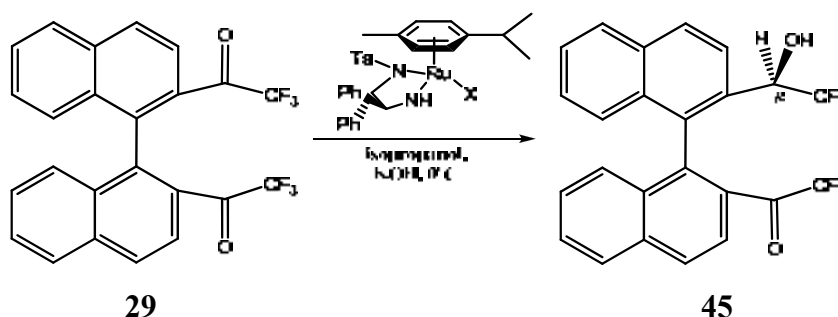


En un baló de 25 ml de capacitat, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inert, s'introdueixen 200 mg de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona)

(0.448 mmol) i 12 ml de THF anhidre. Una vegada dissolts, s'afegeixen 4.2 mg de NaBH<sub>4</sub> (0.112 mmol) i se segueix l'evolució de la reacció per capa fina.

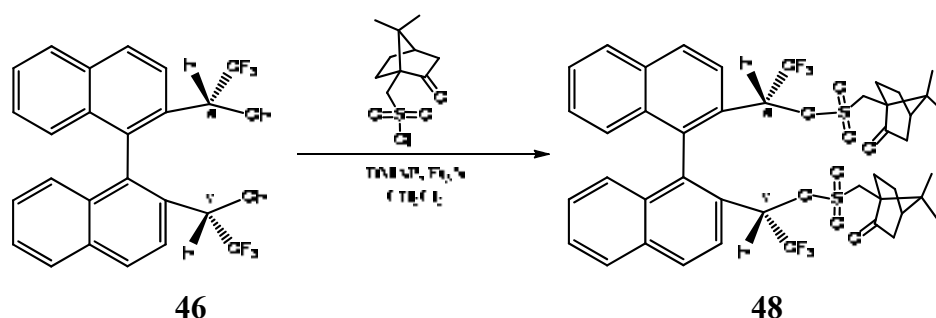
El tractament de la reacció, un cop aquesta ha finalitzat, consisteix en fer rentats amb volums adequats de: 1 fracció d'H<sub>2</sub>O, 2 fraccions de NaOH 10%, 1 fracció d'HCl 1 M i 2 fraccions d'H<sub>2</sub>O. Seguidament s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent amb el rotavapor. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80:20). S'obtenen 81 mg ( 0.18 mmol) de producte (40% de rendiment) dels quals el 14% corresponen al cetoalcohol (*aRS,RS*)-**45** i el 26 % al cetoalcohol (*aRS,SR*)-**45**.

### 5.2.3.2 Síntesi dels cetoalcohols **45** per reducció amb RuCl(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN]



En un baló de 10 ml equipat amb agitació magnètica, s'introdueixen 250 mg de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanona), **29**, (0.568 mmol), 0.5 mg de KOH ( $8.9 \cdot 10^{-3}$  mmol) i 5.2 mg de RuCl(*p*-cime)[(*R,R*)-TsDPEN] ( $8.24 \cdot 10^{-3}$  mmol) i es dissolen en 2 ml d'isopropanol. A continuació es baixa la temperatura fins a 0 °C amb un bany d'aigua i gel. El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de gasos. Una vegada obtinguts els cetoalcohols desitjats, s'atura la reacció evaporant l'isopropanol a pressió reduïda. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80:20). S'obtenen 108 mg (0.24 mmol) de producte (43 % de rendiment) dels quals el 34% corresponen al cetoalcohol (*aR,R*)-**45** i el 9% al cetoalcohol (*aR,S*)-**45**.

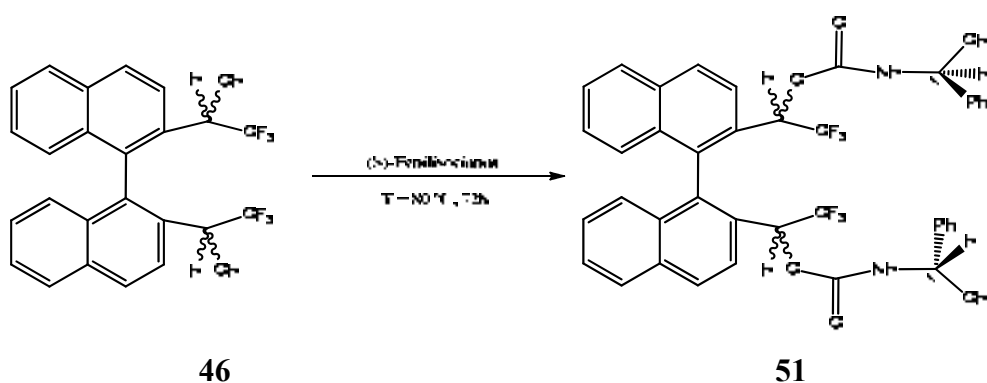


5.2.3.3 Síntesi dels dièster camforsulfònic del diol (*aRS,RS,SR*)-46

En un baló de 50 ml de capacitat, amb agitació magnètica i atmosfera inert, es prepara una barreja formada per 140 mg de diol (*aRS,RS,SR*)-46 (0.31 mmol), 22.2 mg de DMAP (0.182 mmol), 0.607 ml de trietilamina (4.35 mmol) i 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. A continuació, en un altre baló de 50 ml, es prepara una solució de 466.8 mg de clorur de camforsulfonil (1.86 mmol) en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. Aquesta segona solució s'addiciona lentament sobre la primera (2.5 h) i es deixa evolucionar la reacció tota una nit.

El tractament de la reacció, un cop aquesta ha finalitzat, consisteix en fer rentats amb volums adequats de: 1 fracció d' $\text{H}_2\text{O}$ , 3 fraccions de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sat, 2 fraccions d'  $\text{HCl}$  1 M i 2 fraccions de  $\text{NaCl}$  sat. Seguidament s'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent amb el rotavapor. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40:60). S'obtenen 243 mg (0.26 mmol) (90% de rendiment) de la barreja de diastereoisòmers.

## 5.2.3.4 Síntesi dels carbamats dels diferents diastereoisòmers del diol-46



En un baló d'1 ml proveït d'agitació magnètica, introduïm 140 mg de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) (0.31 mmol) i 0.220 ml de (*S*)-fenilisocianat (1.55 mmol), acoblem un refrigerant de reflux, escalfem fins a 80 °C i deixem evolucionar la reacció durant 20 h, temps durant el qual es va seguint la reacció per capa fina. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil toluè/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90:10). S'obtenen 186 mg de producte (95% de rendiment). Les seves dades espectroscòpiques són:

**Primer dicarbamat derivat del diol (a*R,R,S*)-46**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ = 8.24 (t, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.90 (dd, 2H), 6.49 (t, 2H), 6.20-5.80 (m, 5H), 5.55 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.39 (q, 1H), 4.32 (q, 1H), 3.01 (q, 1H), 2.30 (q, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.23 (d, 3H).

**Segon dicarbamat derivat del diol (a*R,R,S*)-46**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ = 8.23 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.92 (dd, 2H), 7.59 (t, 2H), 7.40-7.13 (m, 7H), 7.10 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.72 (dq, 1H), 5.80 (dq, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.34 (d, 3H).

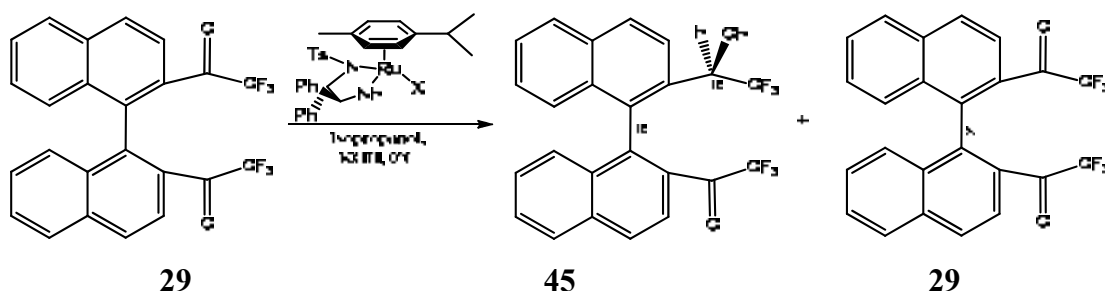
**Dicarbamat derivat del diol (a*S,R,R*)-46**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ = 8.29 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.23 (m, 5H), 6.90 (dd, 2H), 6.13 (q, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.32 (d, 3H).

**Dicarbamat derivat del diol (a*R,R,R*)-46**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ = 8.23 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.3-7.2 (m, 5H), 6.93 (d, 2H), 6.10 (q, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.63 (d, 3H).

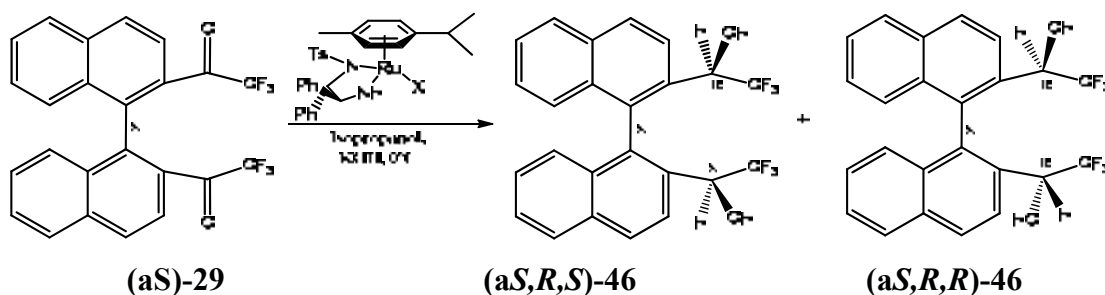
### 5.2.4 Resolució cinètica de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanova)



En un baló de 10 ml de capacitat i equipat amb agitació magnètica, es prepara una dissolució amb 250 mg de 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanova) (0.57 mmol), 0.5 mg de KOH ( $8.9 \cdot 10^{-3}$  mmol), 5.2 mg de RuCl(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN] ( $8.24 \cdot 10^{-3}$  mmol) i 3 ml d'isopropanol (38.62 mmol). El seguiment de la reacció es realitza per cromatografia de gasos i es deixa evolucionar fins que s'observa la formació del segon cetoalcohol ((*aS,R*)-45). Arribat aquest punt, s'evapora el dissolvent al rotavapor. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80:20). S'obtenen 85 mg (0.19 mmol) de cetoalcohol (34% de rendiment) (*aR,R*)-45 i 99 mg (0.22 mmol) de dicetona (*aS*)-29 (40% de la inicial).

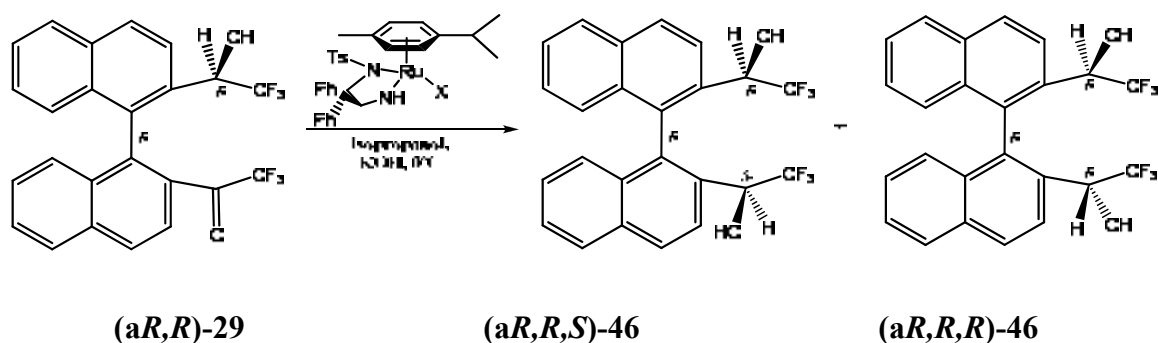
$$[\alpha]_{(aS)-29} = 56.3$$

### 5.2.5 Reducció de (*aS*)-1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanova) amb RuCl(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN]



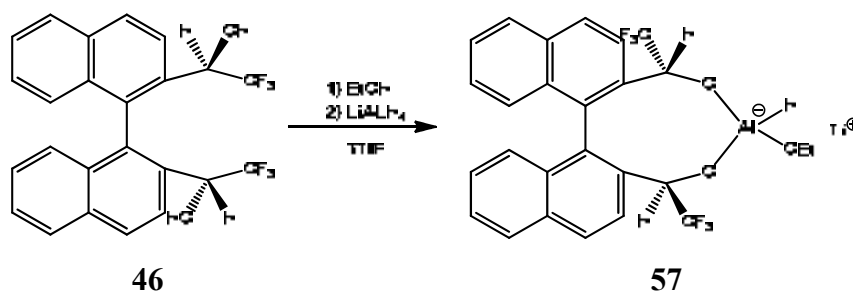
En un baló de 10 ml de capacitat i equipat amb agitació magnètica, es prepara una dissolució amb 80 mg de (a*S*)-1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol), **29**, (0.18 mmol), 0.2 mg de KOH ( $3.5 \cdot 10^{-3}$  mmol), 1.66 mg de RuCl(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN] ( $2.64 \cdot 10^{-3}$  mmol) i 1 ml d'isopropanol (12.35 mmol). El seguiment de la reacció es realitza per capa fina. Acabada la reacció, s'evapora el dissolvent al rotavapor. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant con a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60:40). S'obtenen 76 mg (0.17 mmol) de producte (95% de rendiment) dels quals, el 40% pertany al diol (a*S,R,S*)-**46** i el 60% al diol (a*S,R,R*)-**46**.

### 5.2.6 Reducció del cetoalcohol (a*R,R*)-**29** amb RuCl(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN]



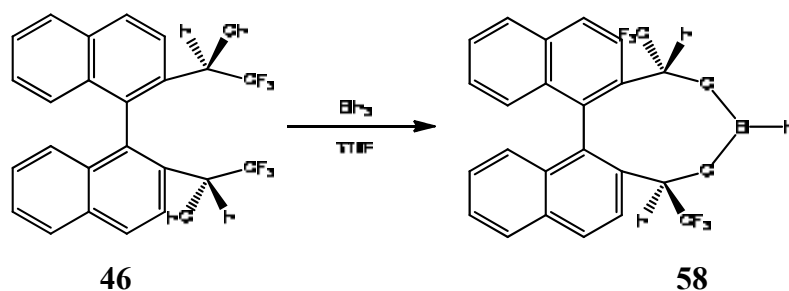
En un baló de 10 ml de capacitat i equipat amb agitació magnètica, es prepara una dissolució amb 85 mg de cetoalcohol (a*R,R*)-**29**, (0.19 mmol), 0.16 mg de KOH ( $3.16 \cdot 10^{-3}$  mmol), 1.66 mg de RuCl(*p*-cimè)[(*R,R*)-TsDPEN] ( $2.64 \cdot 10^{-3}$  mmol) i 1 ml d'isopropanol (12.35 mmol). A continuació es baixa la temperatura fins a 0 °C amb un bany d'aigua i gel. El seguiment de la reacció es realitza per capa fina. Acabada la reacció, s'evapora el dissolvent al rotavapor. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant con a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60:40). S'obtenen 81 mg (0.18 mmol) de producte (95% de rendiment) dels quals, el 30% pertany al diol (a*S,R,S*)-**46** i el 70% al diol (a*R,R,R*)-**46**.

### 5.2.7 Intent de síntesi del “BINAL-H” derivat del (*aR,R,R*)- 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)



En un baló de 5 ml proveït d'agitació magnètica, tancat amb sèptum de goma, assecat a la flama i sota atmosfera d'argó, s'introdueix una solució 0.66-1.99 M de  $\text{LiAlH}_4$  en THF (0.11 mmol) (filtrada amb Celite) via xeringa i seguidament s'addiciona gota a gota una dissolució d'etanol 2 M (0.11 mmol) durant 10 minuts. Una vegada no s'aprecia efervescència, s'addiciona una solució de diol (*aR,R,R*)-**46** 0.6 M en THF (0.11 mmol) gota a gota. Un cop acabada l'addició es deixa agitant la solució durant 30 min. Malauradament, la solució es torna blanquinosa, fet que indica que la reacció no ha evolucionat cap al producte desitjat.

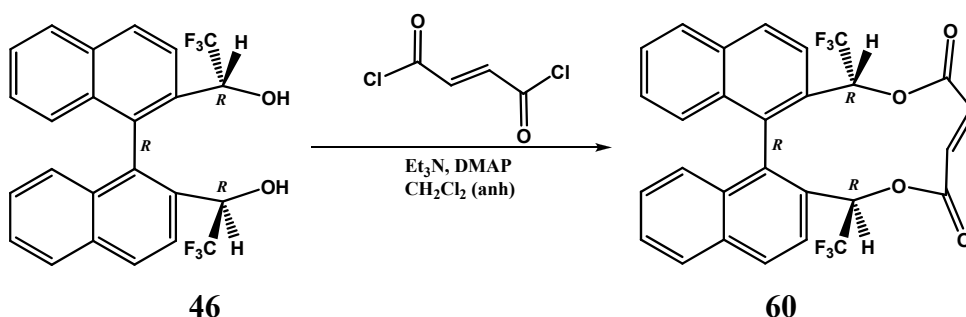
### 5.2.8 Intent de síntesi del alcoxiborà derivat del (*aR,R,R*)- 1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)



En un baló de 5 ml proveït d'agitació magnètica, tancat amb sèptum de goma, assecat a la flama i sota atmosfera d'argó, s'introdueix una solució 0.66-1.99 M de  $\text{BH}_3$  en THF (0.11 mmol) (filtrada amb Celite) via xeringa i seguidament s'addiciona gota a gota una dissolució d'etanol 2 M (0.11 mmol) durant 10 minuts. Una vegada no s'aprecia efervescència, s'addiciona una solució de (*aR,R,R*)-**46** 0.6 M (0.11 mmol) gota a gota.

Un cop acabada l'addició es deixa agitant la solució durant 30 minuts. Malauradament, durant l'addició del diol **46**, la solució es torna blanquinosa degut a l'aparició d'un col·loide, indicant que la reacció per a l'obtenció del borohidrur quiral no ha evolucionat favorablement.

### 5.2.9 Síntesi del fumarat del (*aR,R,R*)-1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)



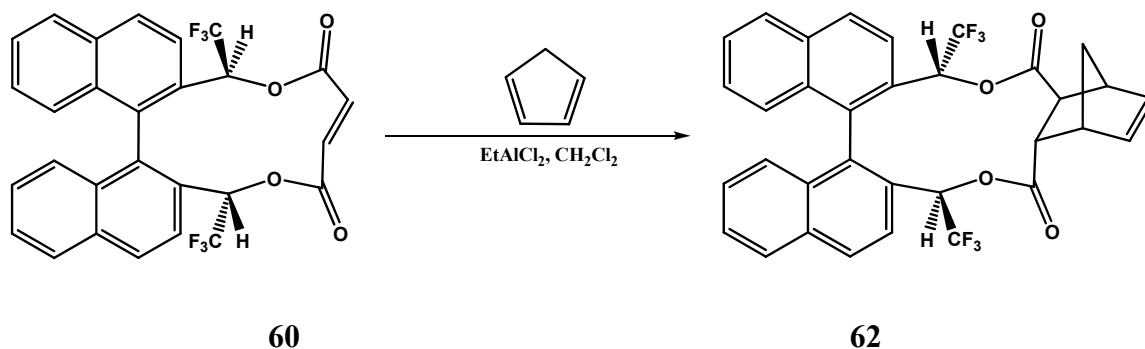
En un baló de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, es dissolen 130 mg de (*aR,R,R*)-1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol), **46**, (0.29 mmol) en 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Seguidament, s'addicionen 17.8 mg de DMAP (0.145 mmol) i 0.094 ml de trietilamina (2.68 mmol) prèviament destil·lada. Es deixa agitant la solució durant 15 min i a continuació s'inicia l'addició lenta (30 min) de 34.3 µl (0.317 mmol) de clorur de fumaril amb l'ajuda d'una microxeringa. La solució va adquirint una coloració negra. La reacció es controla per capa fina.

Un cop finalitzada la reacció, es renta el cru amb HCl 1M (1x10 ml), solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x10 ml) i finalment H<sub>2</sub>O (2x10 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80:20). S'obtenen 122.5 mg (0.23 mmol) de producte (80 % de rendiment) en forma de sòlid blanc. Les seves dades físiques i espectroscòpiques són:

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>): δ = 8.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.76 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 8.3, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (s, 2H), 5.42 (q, *J* = 6.8, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta = 136.3$  ( $\text{C}_1$ ), 134.1 ( $\text{C}_{4a}$ ), 132.2 ( $\text{C}_{8a}$ ), 130.5 ( $\text{C}_4$ ), 129.7 ( $\text{C}_{11}$ ), 128.6 ( $\text{C}_5$ ), 128.4 ( $\text{C}_8$ ), 128.0 ( $\text{C}_6$ ), 126.5 ( $\text{C}_7$ ), 124.2 ( $\text{C}_3$ ), 69 ( $\text{C}_9$ ).

### 5.2.9.1 Síntesi de l'adducte de Diels-Alder de (a*R,R,R*)-1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol)



A una solució del fumarat de (a*R,R,R*)-1,1'-(1,1'-bisnaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) (60 mg, 0.11 mmol) en diclormetà anhidre (25 ml) a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen, se li addiciona el catalitzador  $\text{EtAlCl}_2$  (220  $\mu\text{l}$  1 M en hexà, 0.22 mmol). La solució es manté en agitació durant 15 minuts i posteriorment, s'addiciona ciclopentadiè (prèviament destil·lat de dicitlopentadiè) lentament (20  $\mu\text{l}$ , 0.24 mmol). Un cop la reacció ha acabat (20 h) es renta amb 50 ml d' $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgànica s'asseca amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i és concentrada. La purificació té lloc per cromatografia en columna de gel de sílice, utilitzant com a fase mòbil hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70:30). Malauradament, i a pesar de realitzar varies columnes consecutives, no s'aconsegüí purificar completament el producte, quedant sempre un cert percentatge de dienòfil de partida. Així doncs, el rendiment de la reacció s'estimà a partir de la integració de les senyals de protó del cru de reacció, sent aquest al voltant del 80%. Cal destacar que només s'observa un únic diastereoisòmer dels possibles adductes resultants de la reacció de cicloaddició. Les seves dades físiques i espectroscòpiques són:

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta = 8.29$  (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 8.18 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.70 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.50 (q,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.19 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.32 ( $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.17 ( $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.35 (q,  $J = 5.35$  Hz, 2H), 3.60 (1H), 3.44 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.17 (1H), 3.09 (d, 1H), 1.47 (2H).





## **6 RESUM I CONCLUSIONS**



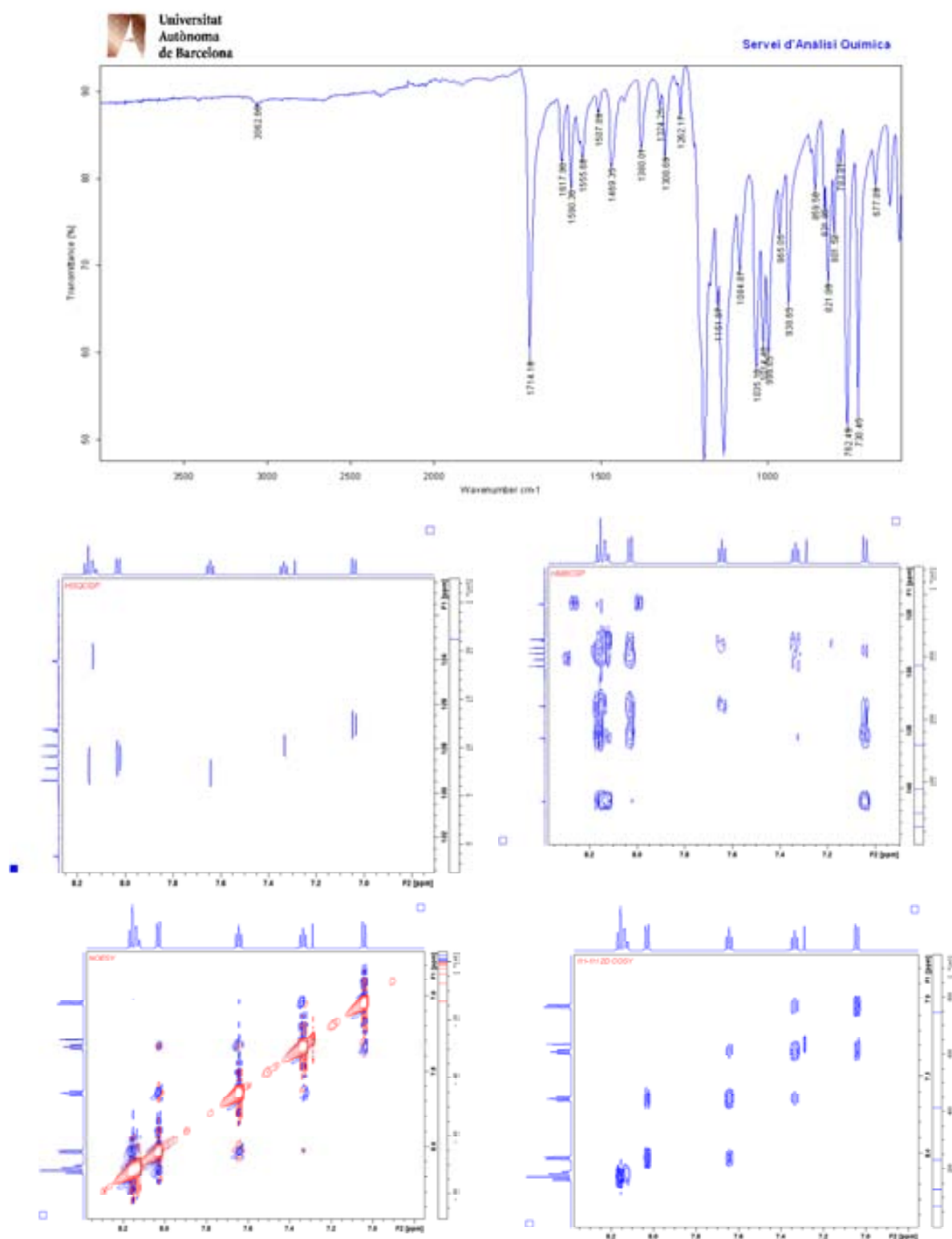
## 6.1 RESUM I CONCLUSIONS

- S'han sintetitzat per primera vegada els diferents diastereoisòmers de 1,1'-(1,1'-binaftalè-2,2'-diil)bis(2,2,2-trifluoroetanol) **46**, del qual s'ha realitzat un estudi espectral i estereoquímic.
- S'han resolt els enantiòmers del di-alcohol **46** mitjançant HPLC quiral.
- S'han sintetitzat de manera enantiopura els enantiòmers del di-alcohol **46**, a partir de la obtenció de forma enantiopuratenció del producte de partida mitjançant la seva resolució cinètica.
- S'ha assignat la configuració absoluta dels diferents distereoisòmers del di-alcohol **46**, a partir de la difracció de raigs X d'un dels diastereoisòmers del dialcohol i del producte de partida enantiopur derivatitzat amb amb (R)- $\alpha$ -metilbenzilamina.
- S'han sintetitzat per primera vegada els diferents diastereoisòmers del producte de monoreducció, **45**, del qual s'ha realitzat un estudi espectral i estereoquímic.
- S'ha estudiat el comportament com a agent de solvatació quiral dels diastereoisòmers (aS,R,R)-**46** i (aR,R,R)-**46**, realitzant assaigs de solvatació amb tres soluts diferents. S'han comparat els resultats obtinguts amb els d'altres CSA's sintetitzats anteriorment al grup de recerca.
  - S'ha confirmat la inducció de quiralitat per part dels dos diastereoisòmers del di-alcohol **46**.
  - El diastereoisòmer (aR,R,R)-**46** ha mostrat un millor comportament com a solvador quiral que el diastereoisòmer (aS,R,R)-**46**.
  - En comparació amb altres CSA's sintetitzats en el grup de recerca, els resultats obtinguts han estat comparables.

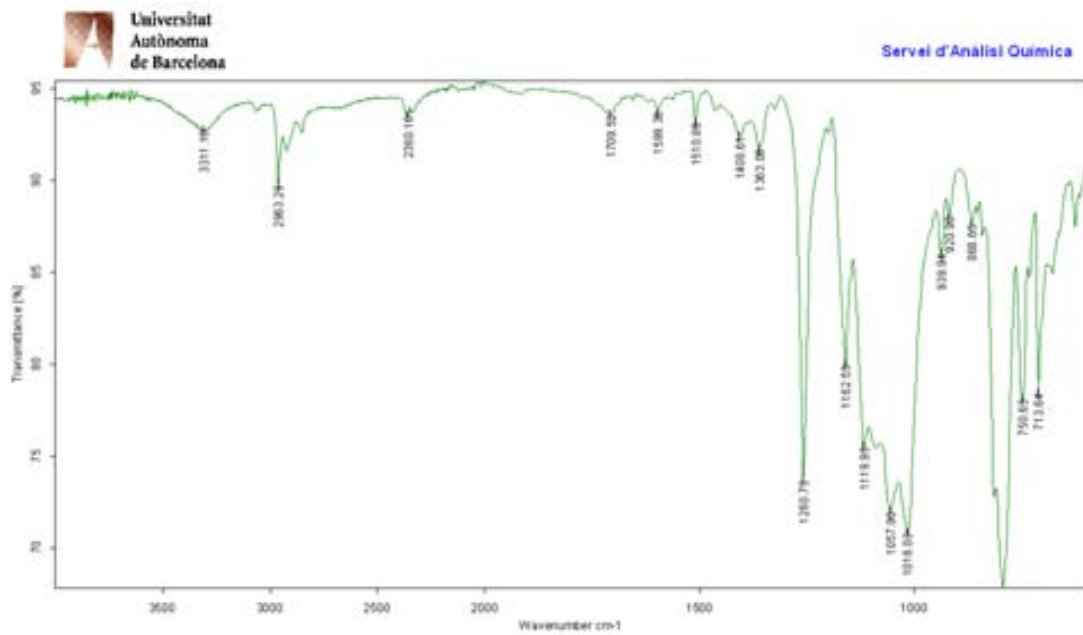
- S'han intentat sintetitzar hidrurs d'alumini o bor quirals derivats del diol (*aR,R,R*)-**46** amb la intenció d'estudiar la capacitat d'aquesta estructura d'induir quiralitat en la reducció enantioselectiva de cetones proquirals, però malauradament no estat possible la obtenció de cap dels derivats.
- S'ha sintetitzat el fumarat del diol (*aR,R,R*)-**46** i s'ha assajat la seva aplicació en reaccions de tipus Diels-Alder estereoselectives, estant aquestes encara en una fase molt inicial però amb resultats positius.

## **7 ANNEXES**



**Dicetona 29:**Figura 7.1: Espectres 2D (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de la dicetona-29

**(aSR,RS,RS)-46:**



Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions  
 8 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

12C: 22-24 13C: 0-2 H: 16-18 O: 2-2 F: 0-6

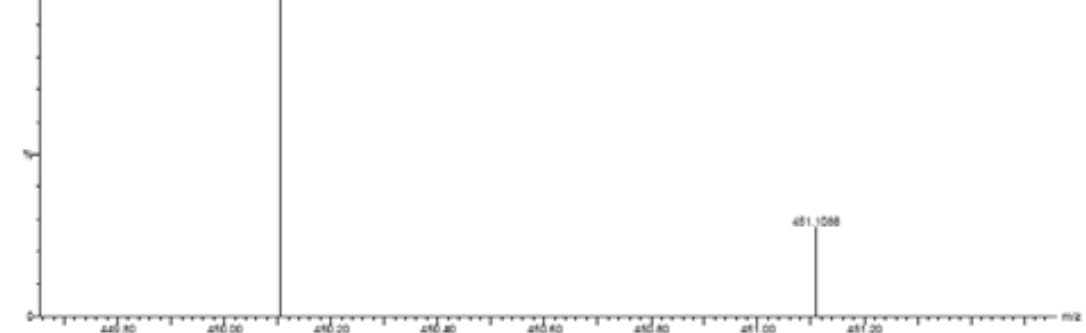
VRGLI\_SA\_JULEN\_AULENI\_450 18 (1.581) cm (1622)

UNICAR DE MASAS\_RAIOI\_SANTIAGO

16-Jun-2009

VRGLI\_SA\_JULEN\_AULENI\_450

Voltage 5kV



Minimum: 8.00

Maximum: 100.00

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FTI	Formula
450.1090	100.00	450.1094	-0.4	-0.9	14.0	2814776.5	C22H24O2F6
451.1088	26.97	451.1088	0.0	0.0	14.0	5555409.0	C22H24O2F6



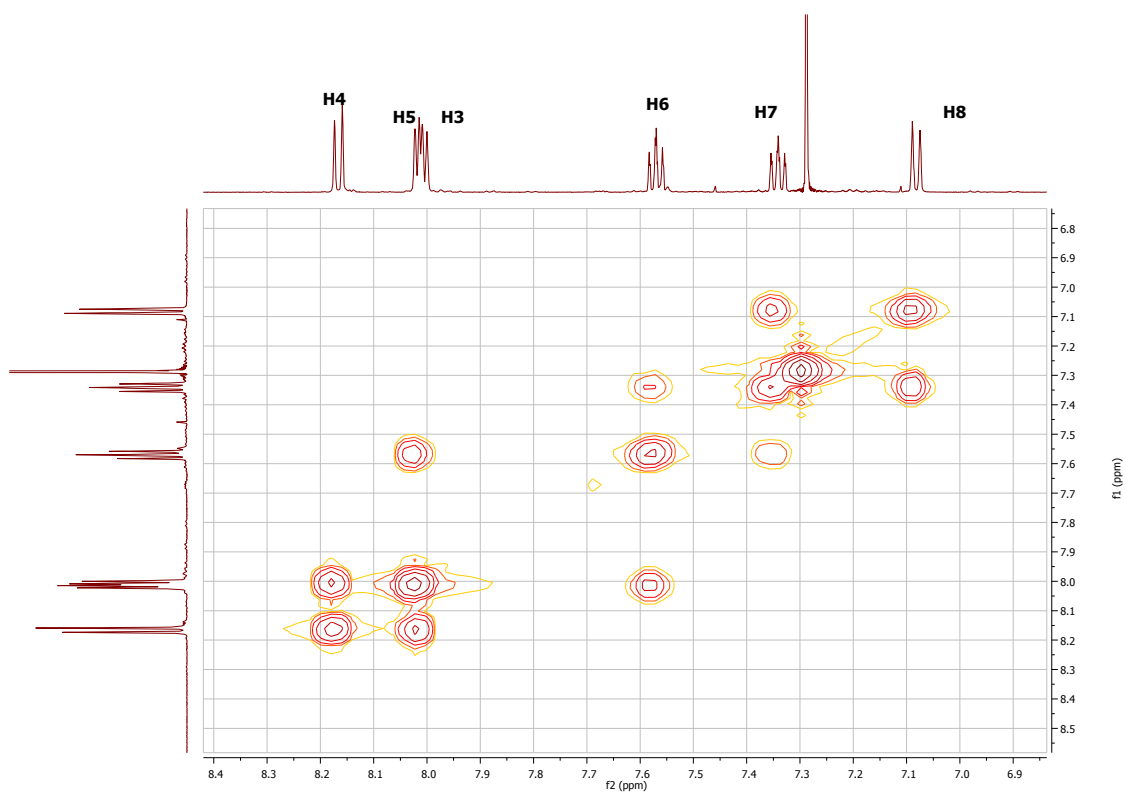


Figura 7.2: Espectre COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diol (aSR,RS,RS)-46

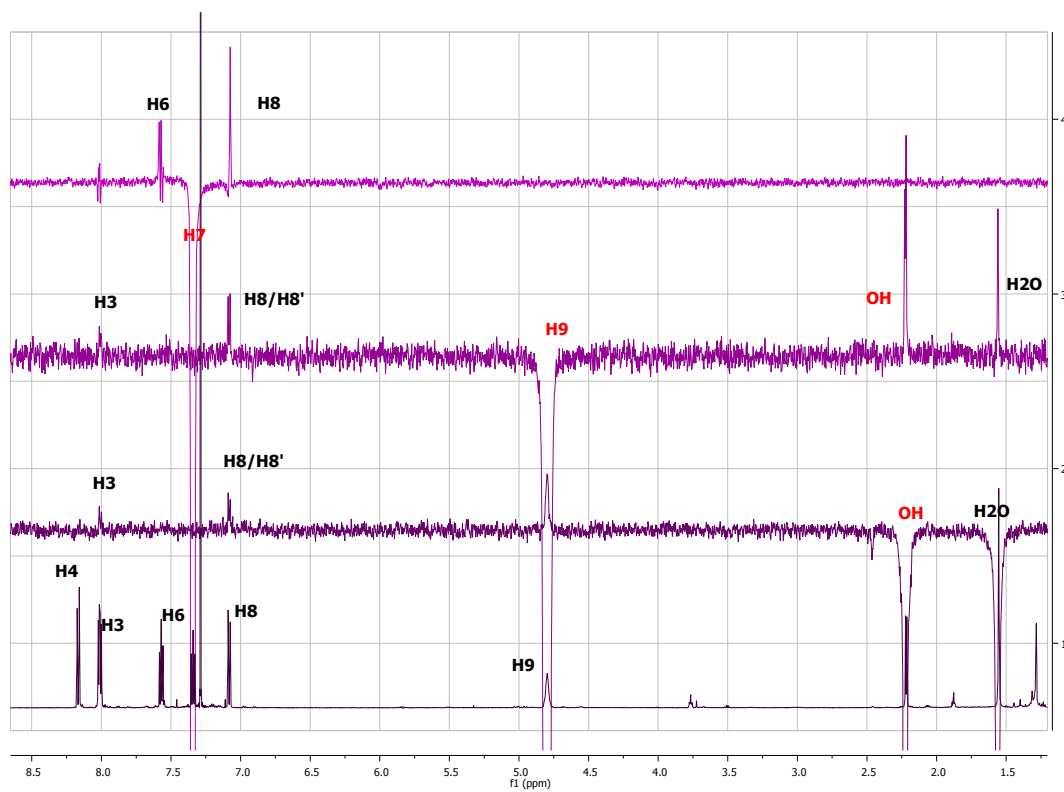


Figura 7.3: Espectre nOe 1D (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diol (aSR,RS,RS)-46

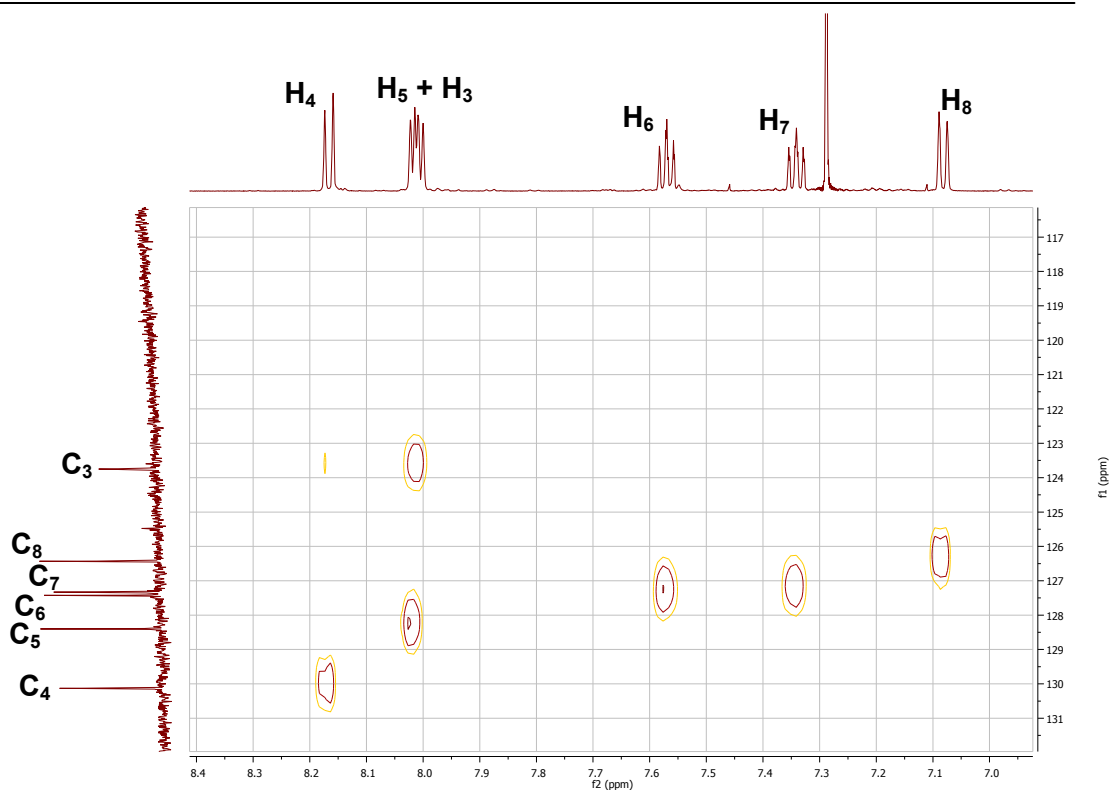


Figura 7.4: Espectre HSQC (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diol (aSR,RS,RS)-46

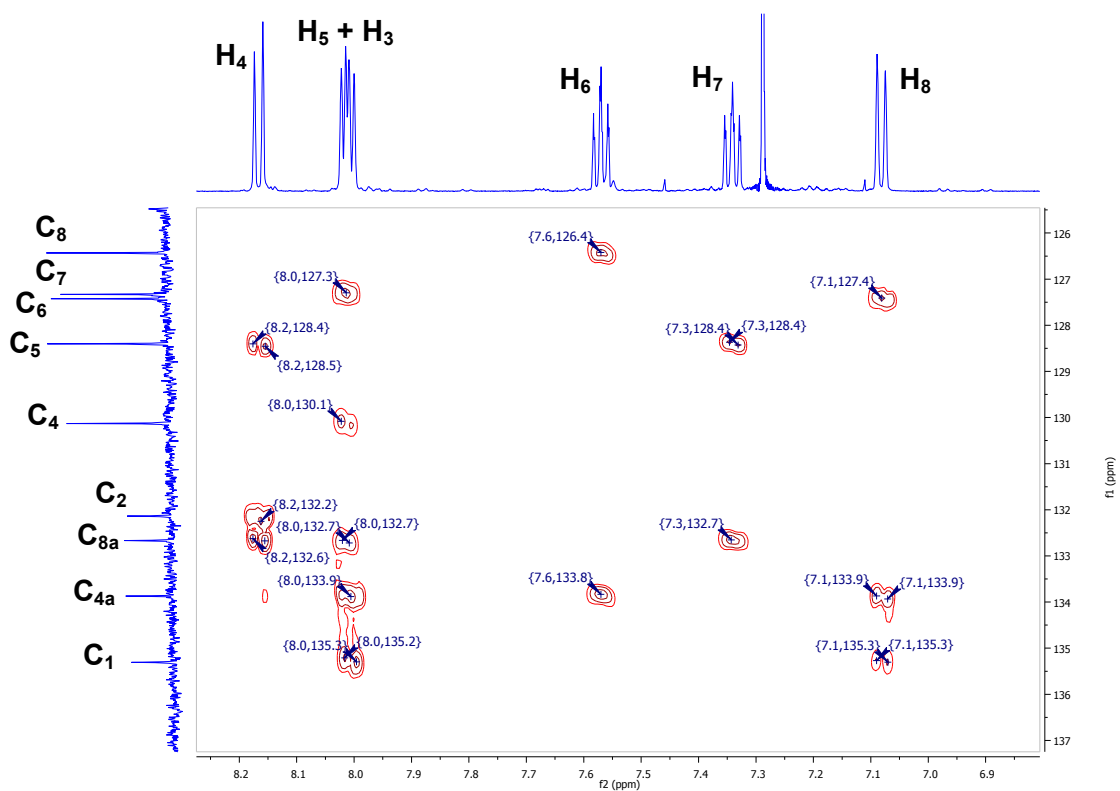
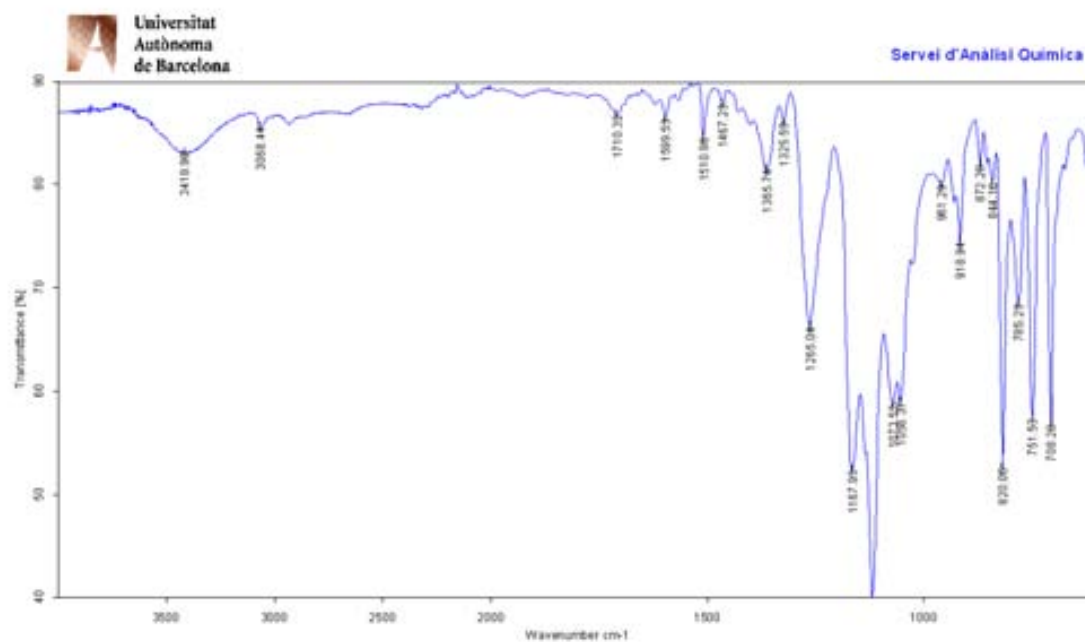


Figure 7.5: espectre HMBC (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diol (aSR,RS,RS)-46

**(aSR,RS,SR)-46**

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions  
4 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

12C: 23-24 13C: 0-2 H: 16-18 O: 2-2 F: 0-6

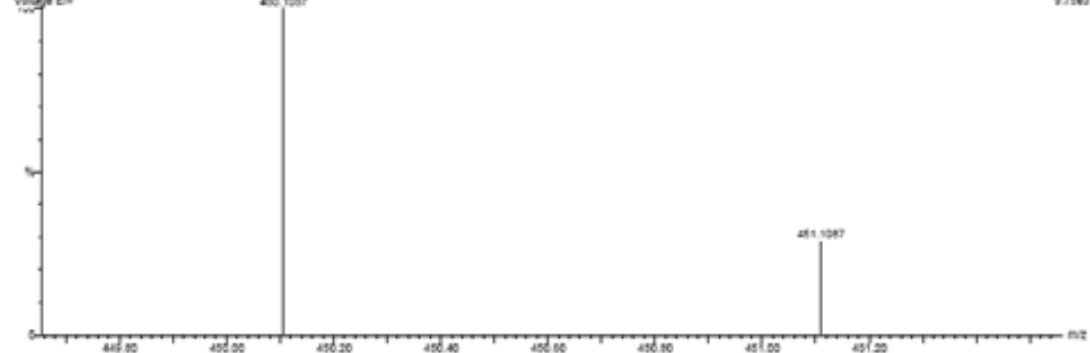
VIRQU\_EA\_JULEN\_JULEN02\_450 13 (1.127) CM (12.13)

UNICAOB DE MASAS\_RAOTI\_SANTIAGO

16-JUN-2009

VIRQU\_EA\_JULEN\_JULEN02\_450

Voltage E=



Minimum: 5.00

Maximum: 100.00

Mass

RA

Calc. Mass

450.1084

451.1089

0.3

-0.1

5.0

5.0

-2.5

50.0

DBE

14.0

14.0

i-FIT

2778767.0

3547392.0

Formula

C22H4 O2 F6

C22H4 O2 F6

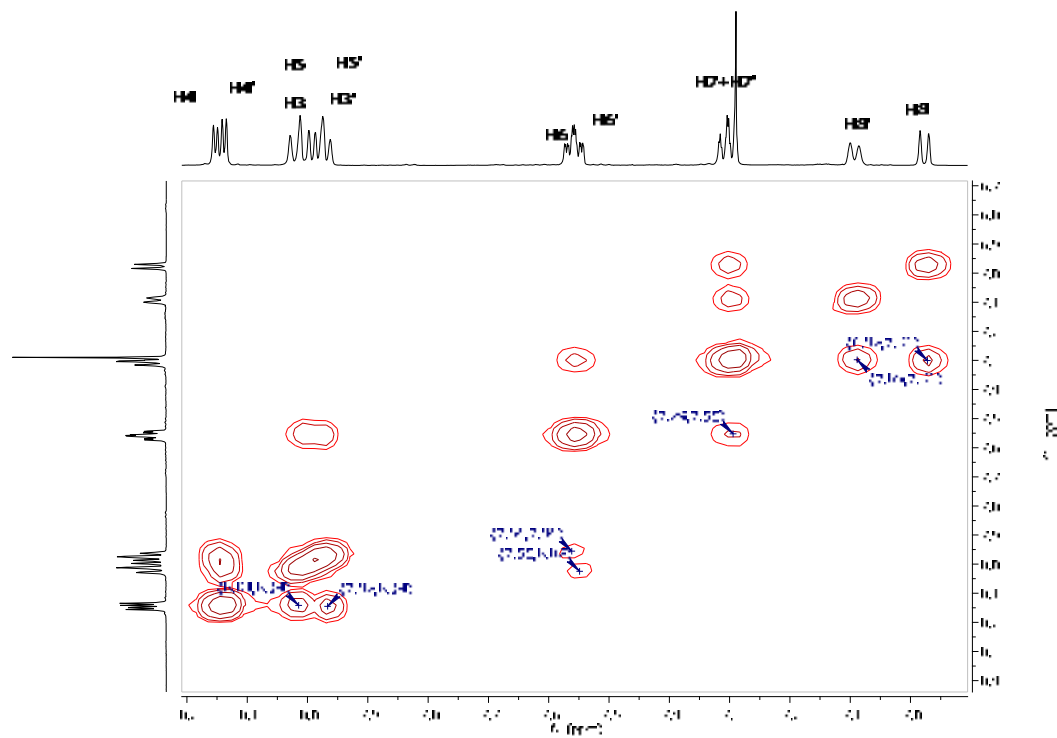


Figura 7.6: Espectre COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diol (aSR,RS,SR)-46

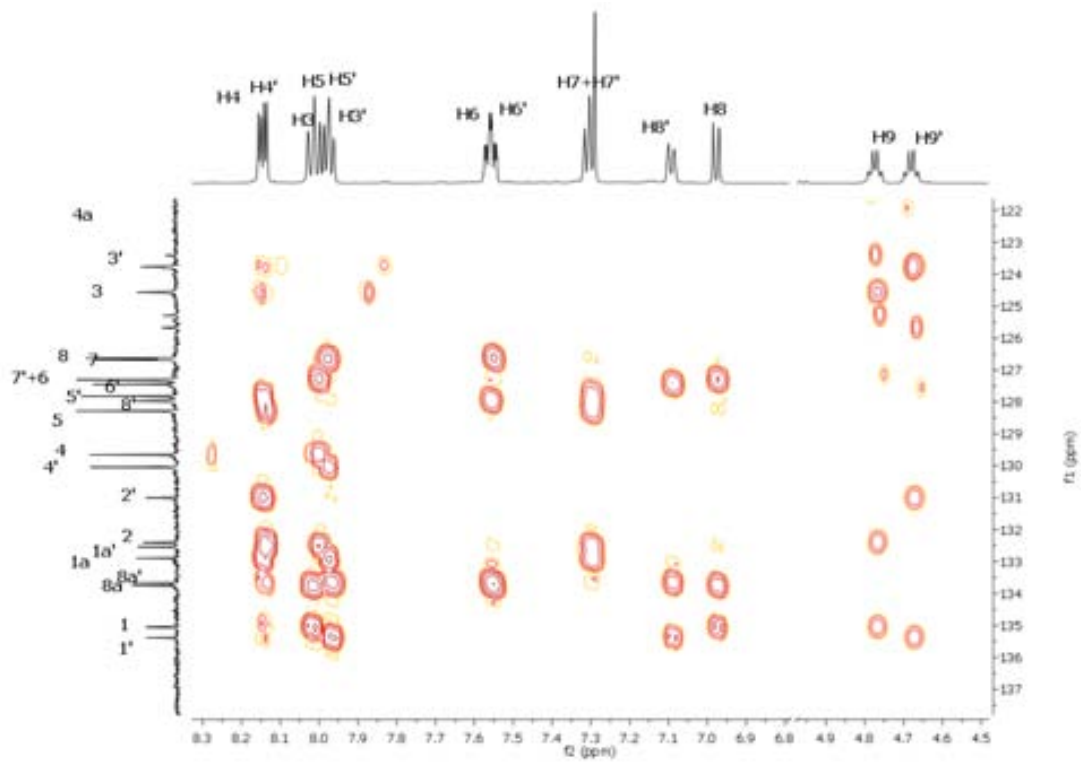


Figura 7.7: Espectre HMBC (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del diol (aSR,RS,SR)-46

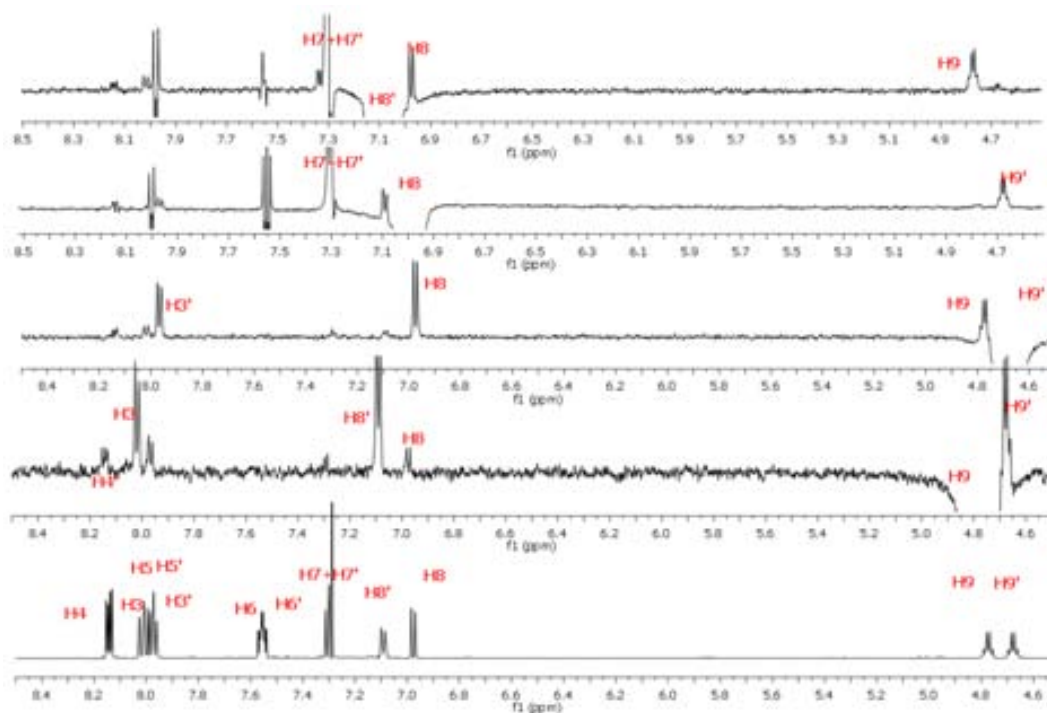
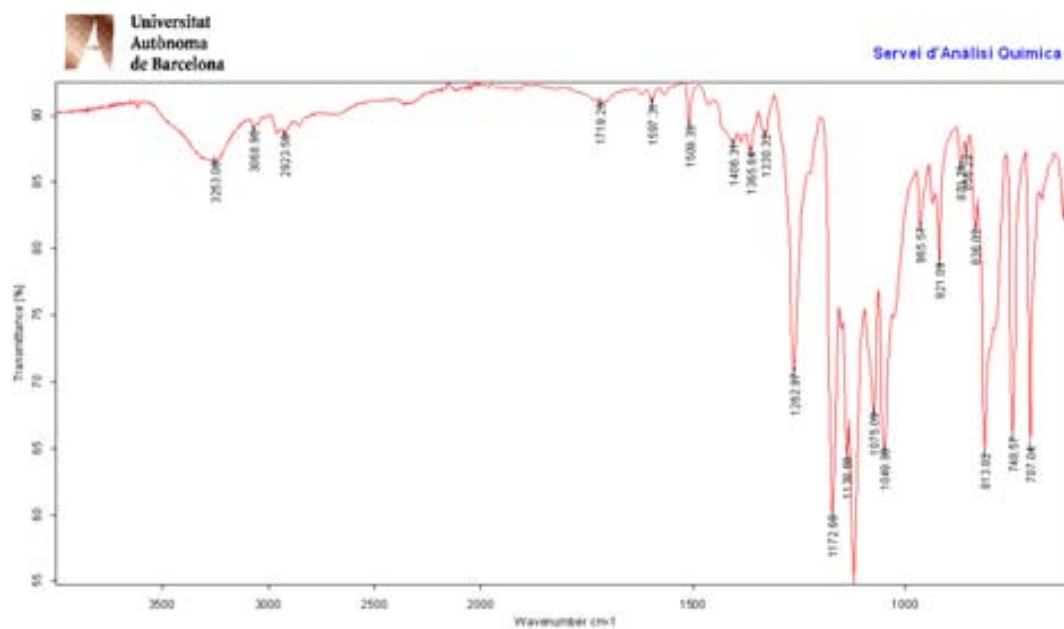


Figura 7.8: Espectre nOe 1D (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del diol (*aSR,RS,SR*)-46

(*aSR,SR,SR*)-46:



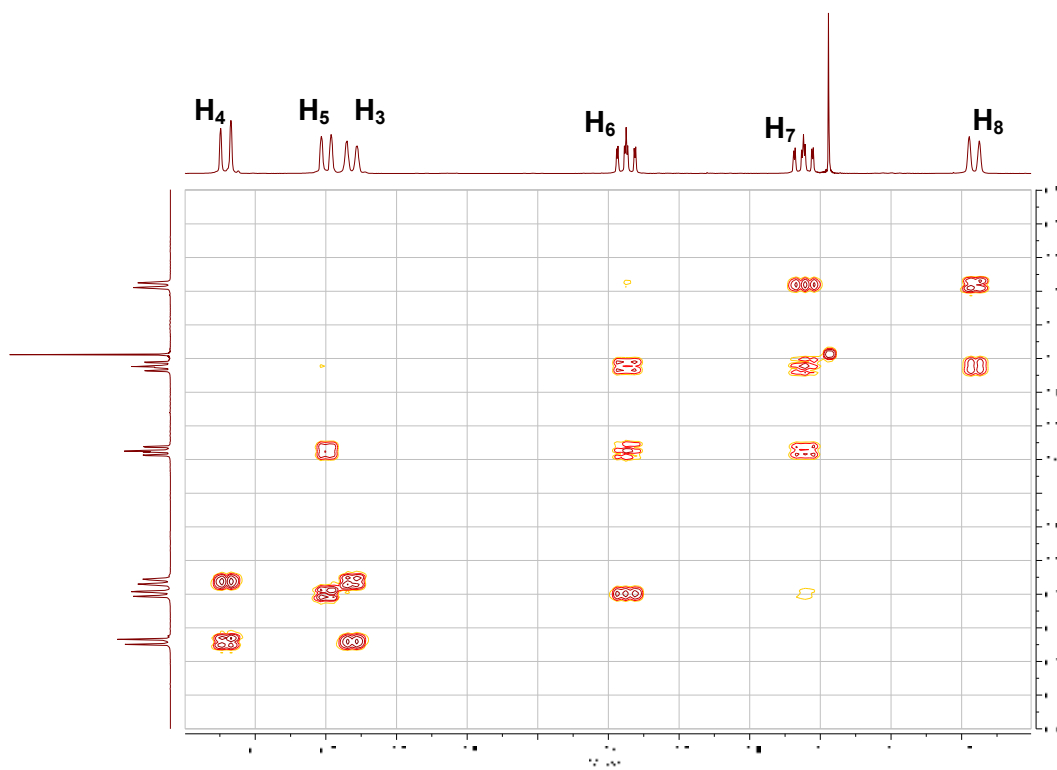
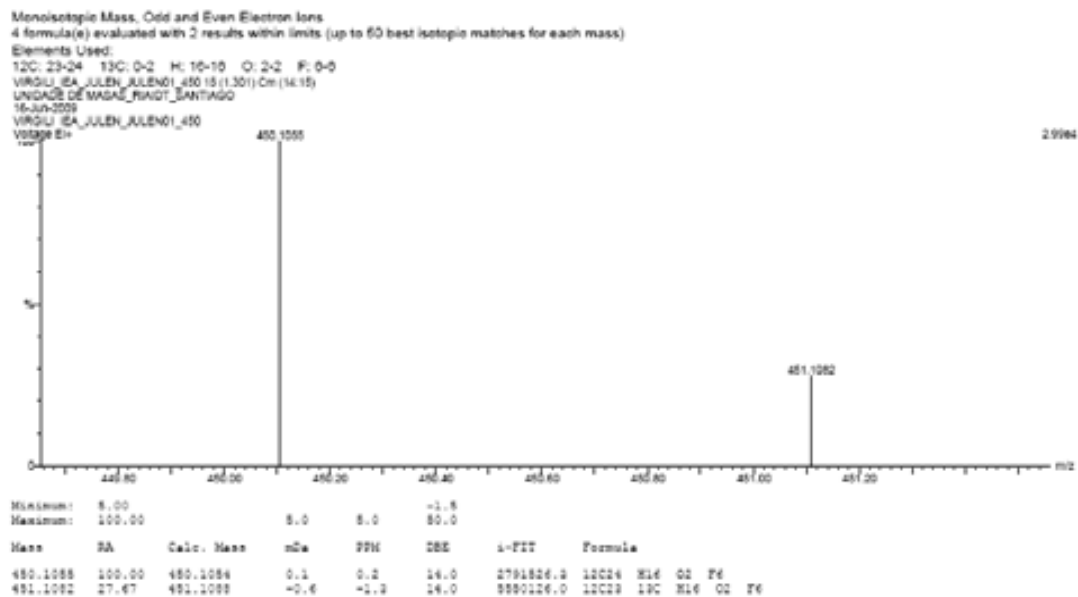


Figura 7.9: Espectre COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del diol (aSR,SR,SR)-46

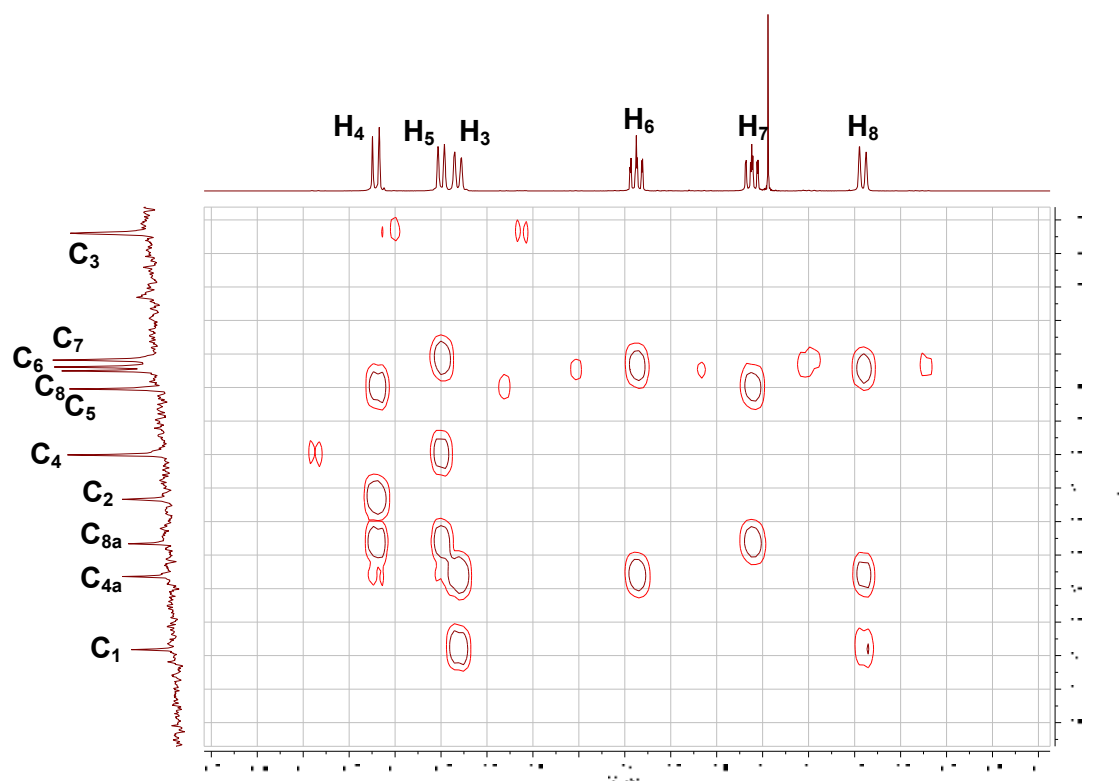
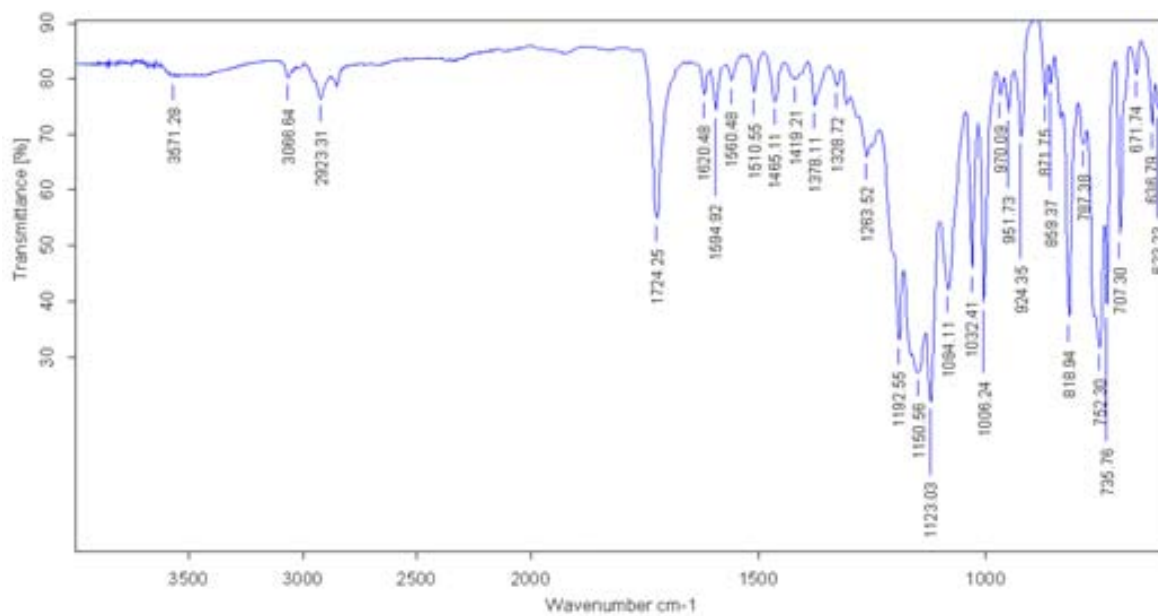


Figura 7.10: Espectre HMBC (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del diol (aSR,SR,SR)-46

**(aRS,RS)-45:**



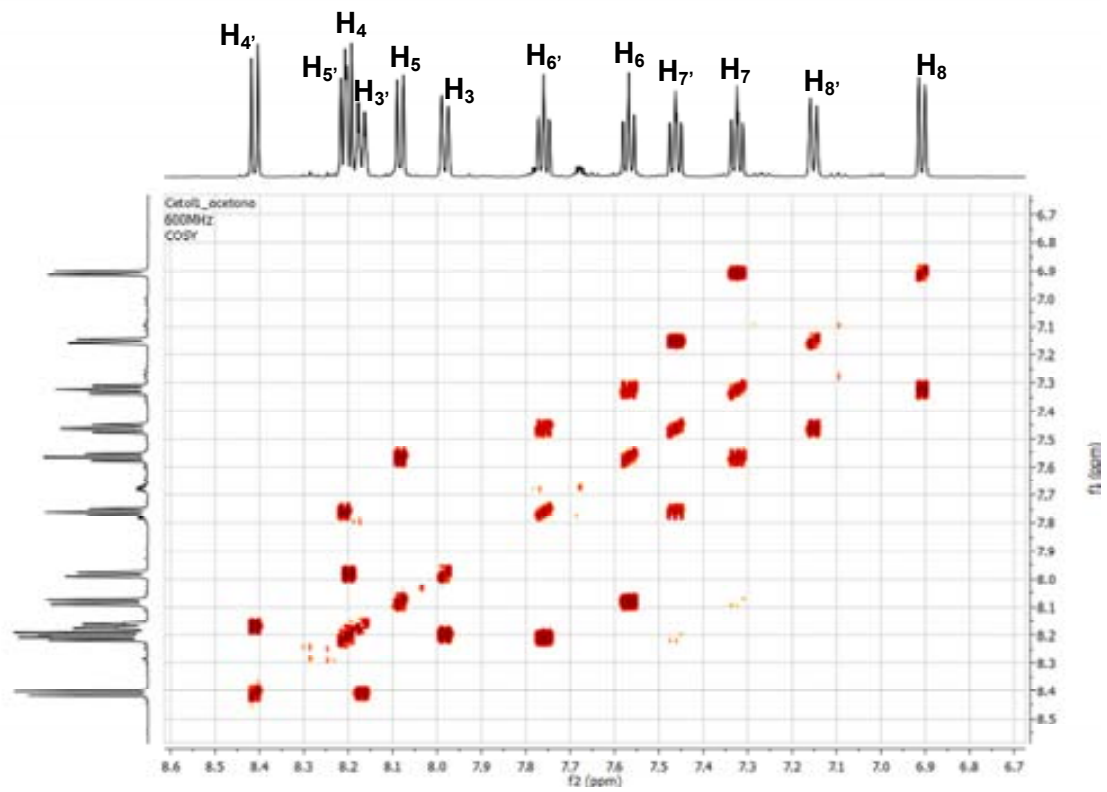


Figura 7.10: Espectre COSY (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) de (aSR,SR)-45

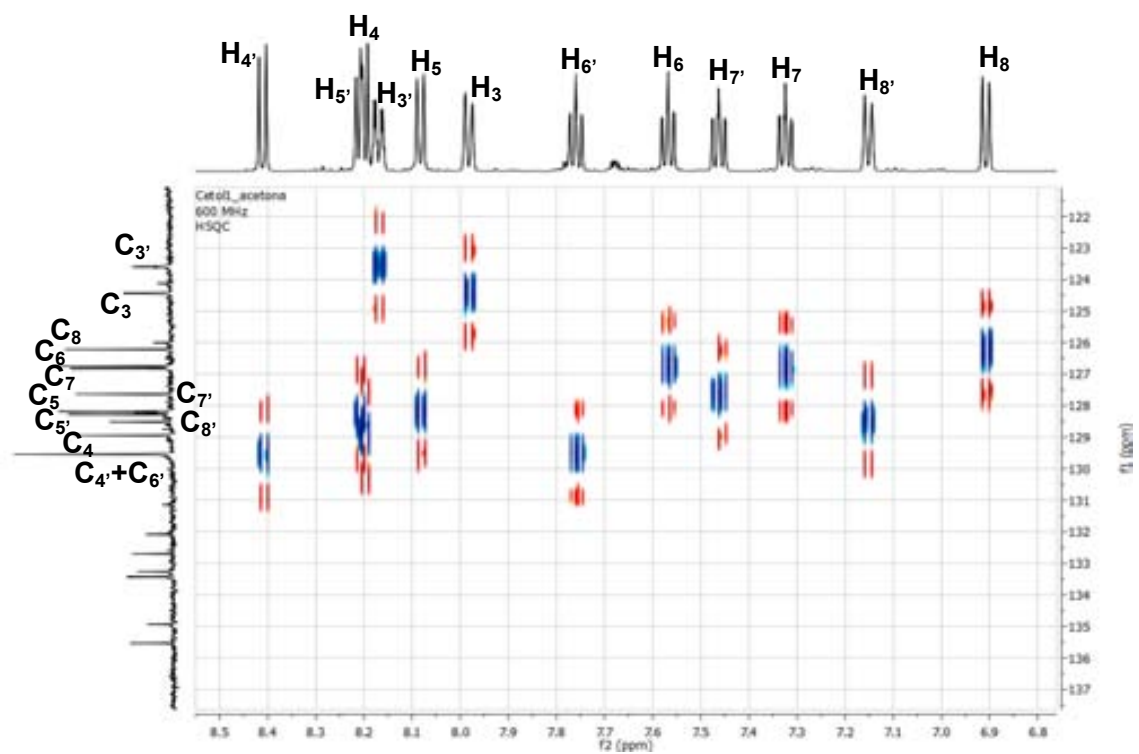


Figura 7.11: Espectre HSQC (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) de (aRS,RS)-45



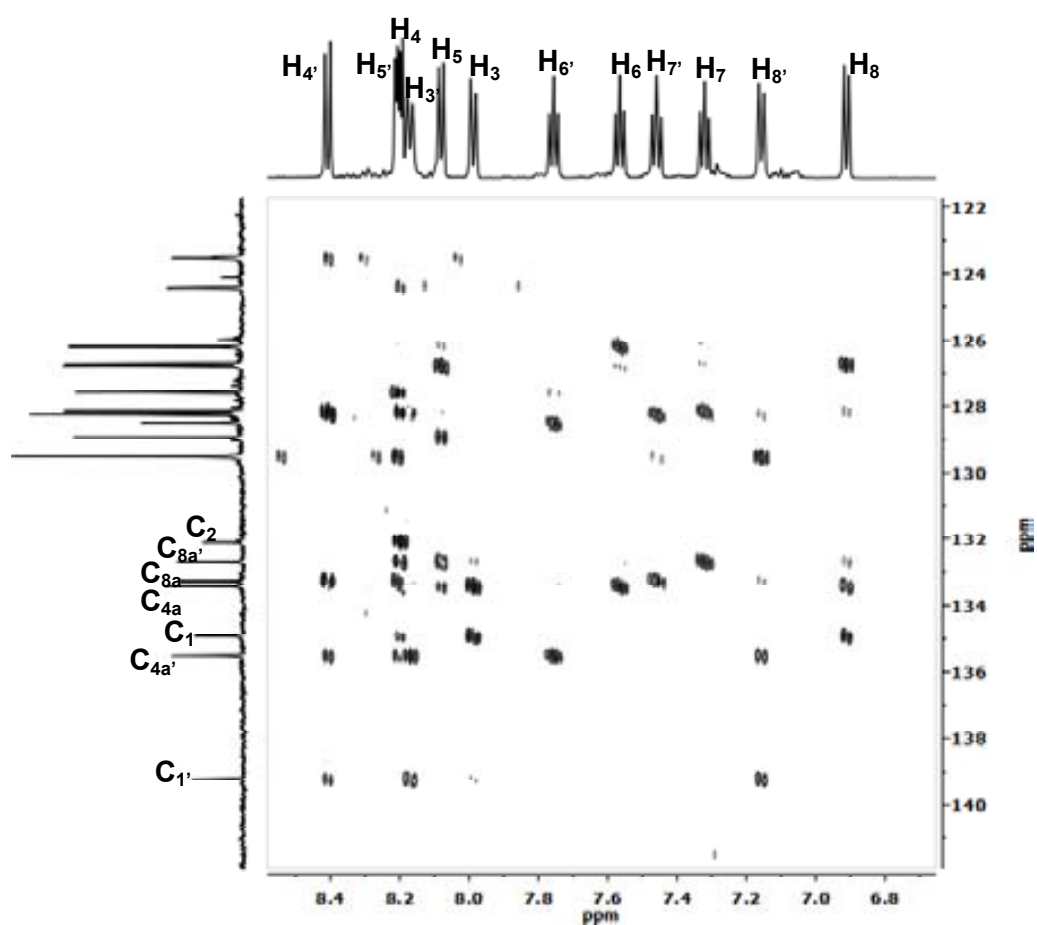
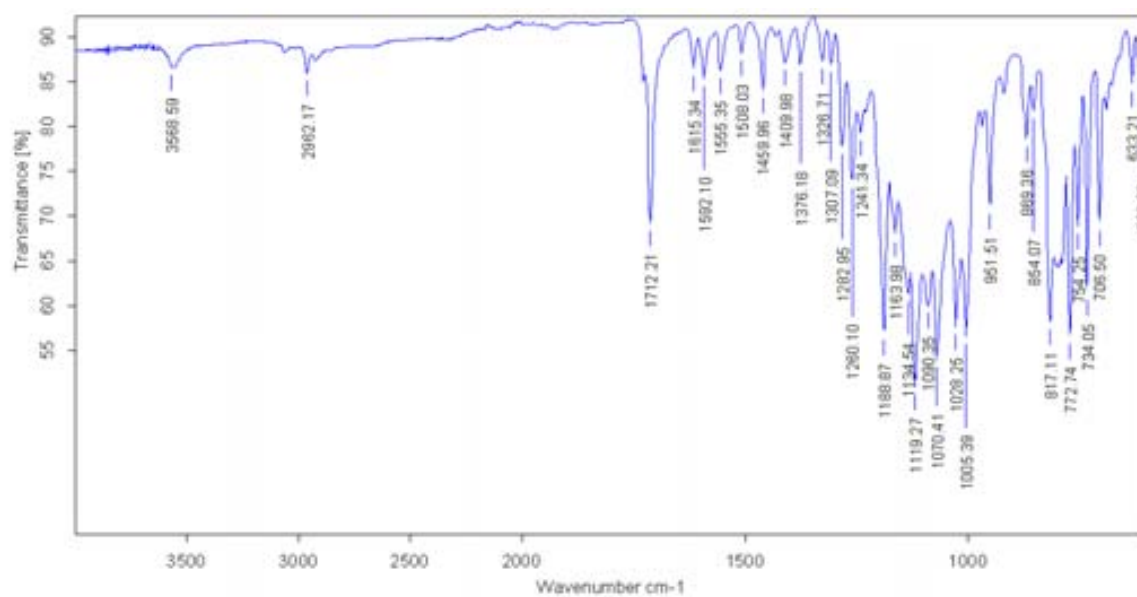


Figura 7.12: Espectre HMBC (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) de (aSR,SR)-45

(aRS,SR)-45:



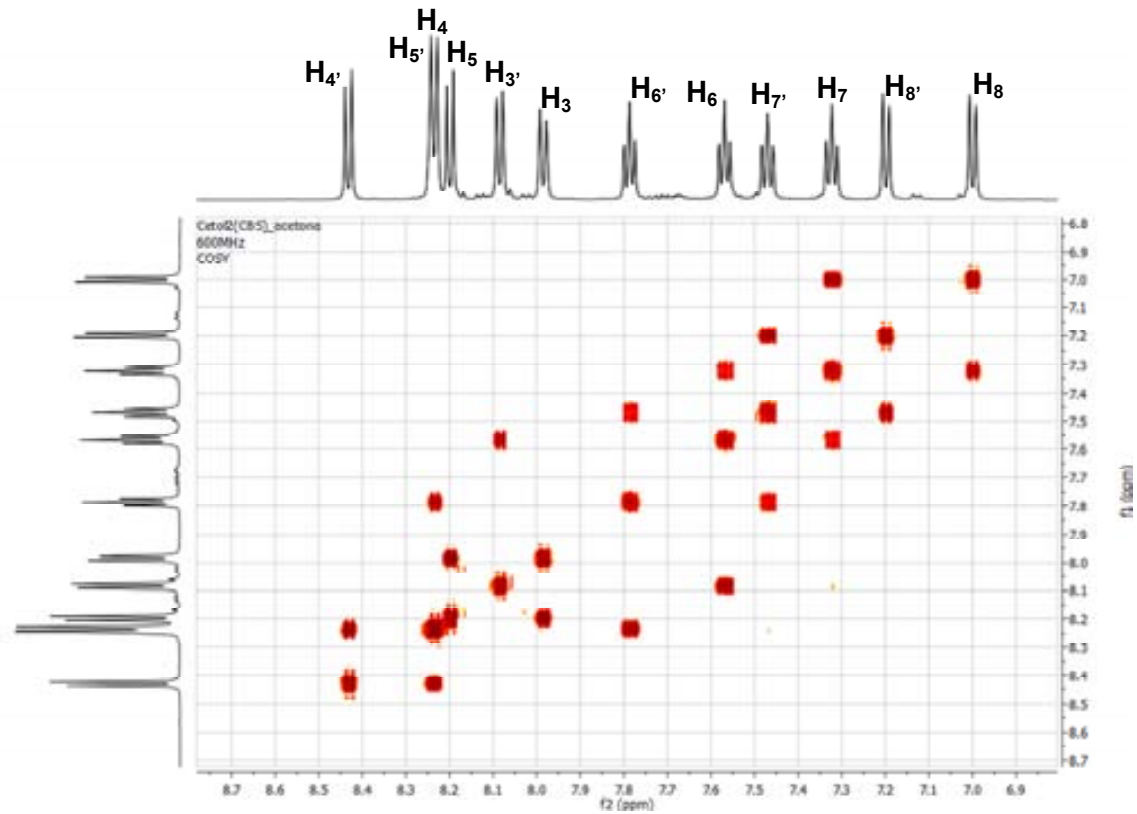


Figura 7.13: Espectre COSY (600 MHz,  $CD_3COCD_3$ ) de (aSR,RS)-45

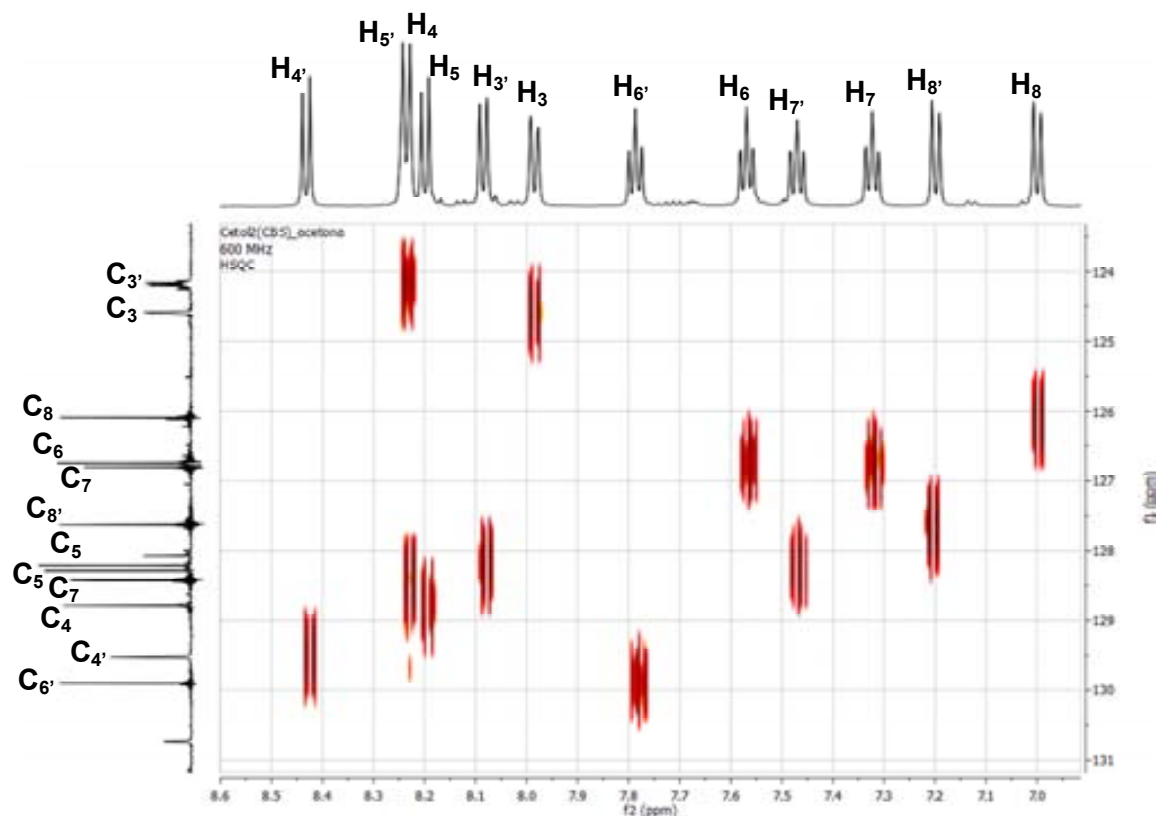


Figura 7.14: Espectre HSQC (600 MHz,  $CD_3COCD_3$ ) de (aSR,RS)-45

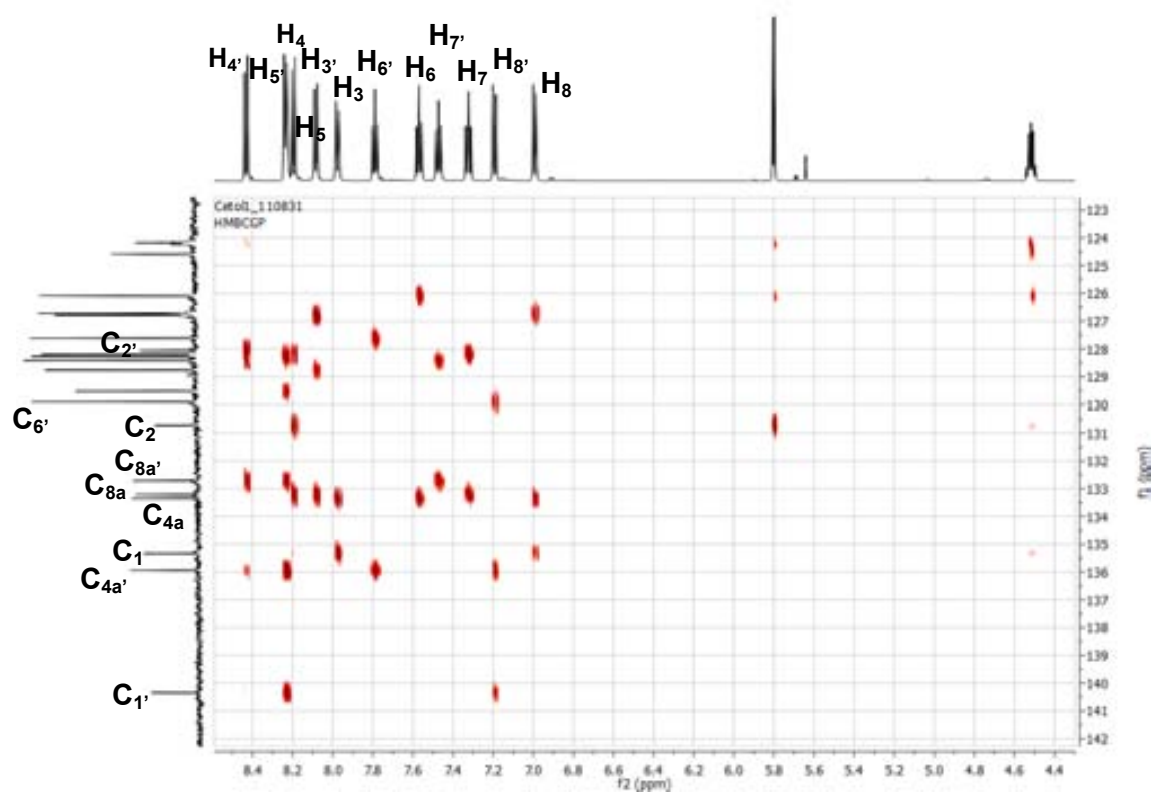


Figura 7.15: Espectre HMBC (600 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) de (aRS,SR)-45

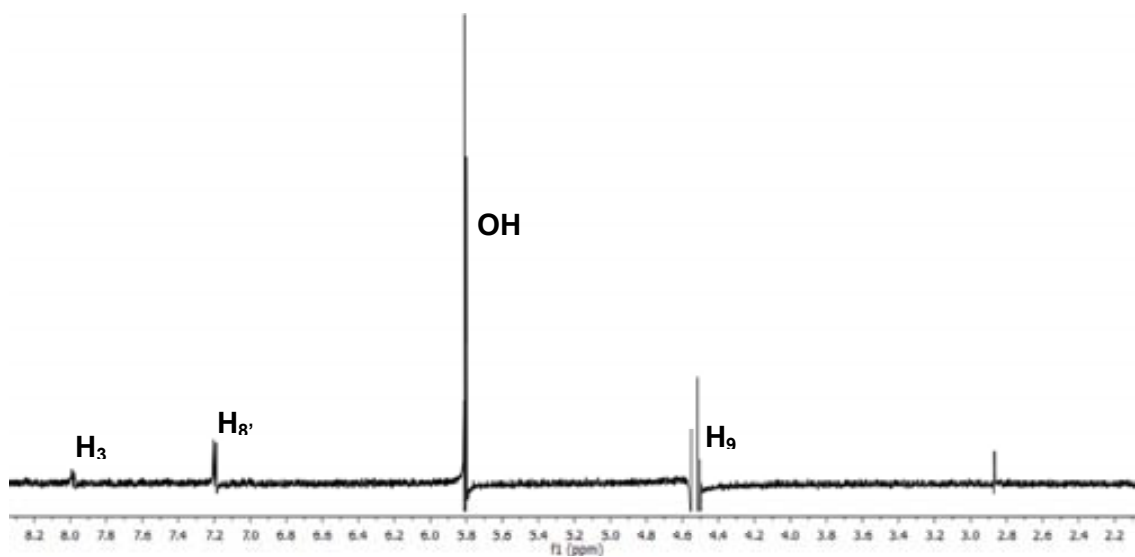


Figura 7.16: Espectre nOE selectiu (600 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) de (aSR,RS)-45

## Dienòfil-60:

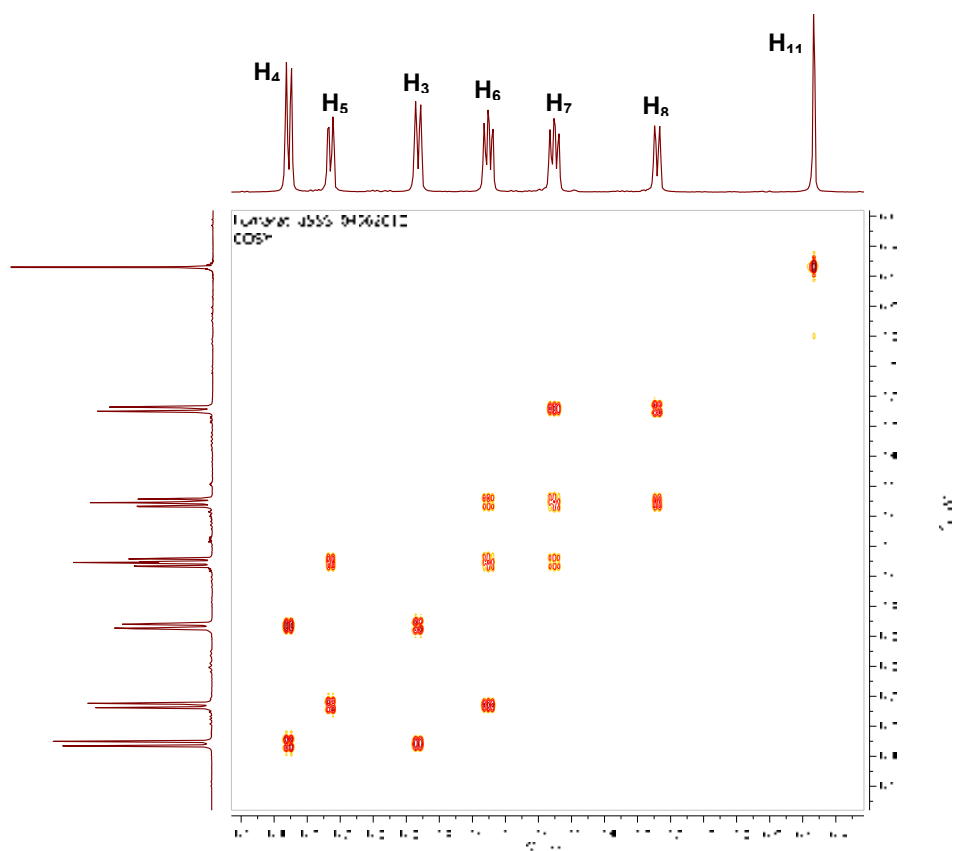


Figura 7.17: Espectre COSY (600 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) del fumarat-60

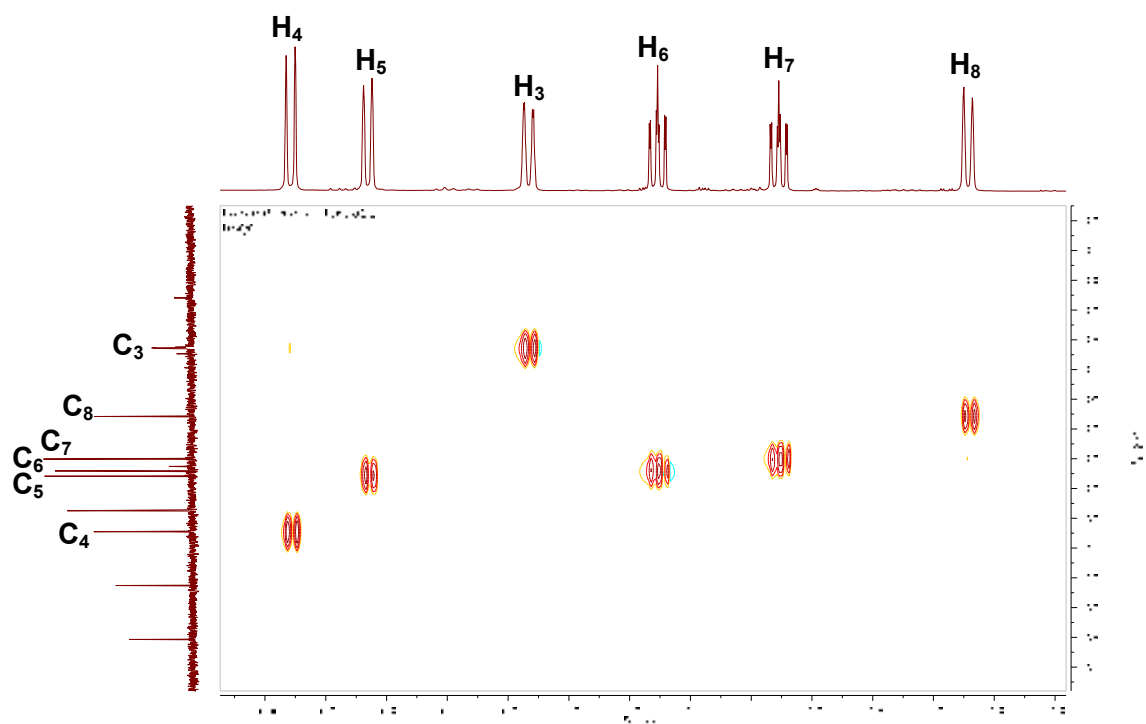


Figura 7.18: Espectre HSQC (600 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) del fumarat-60

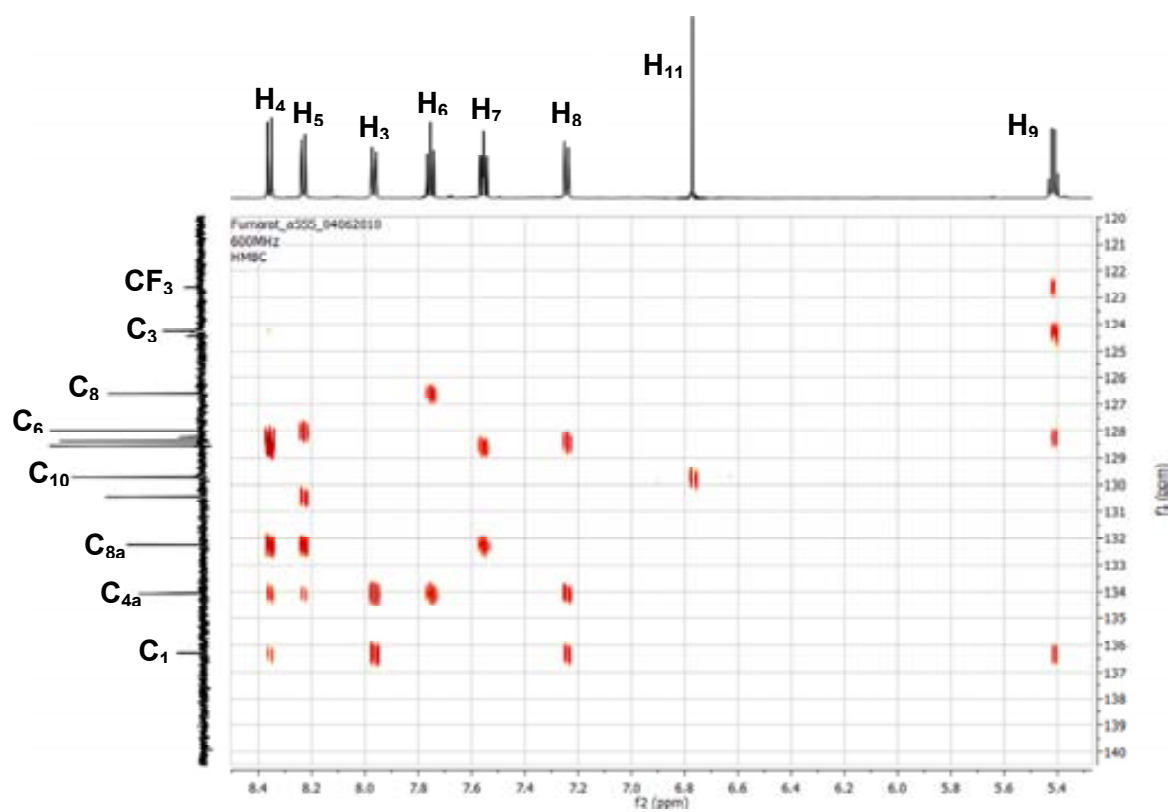
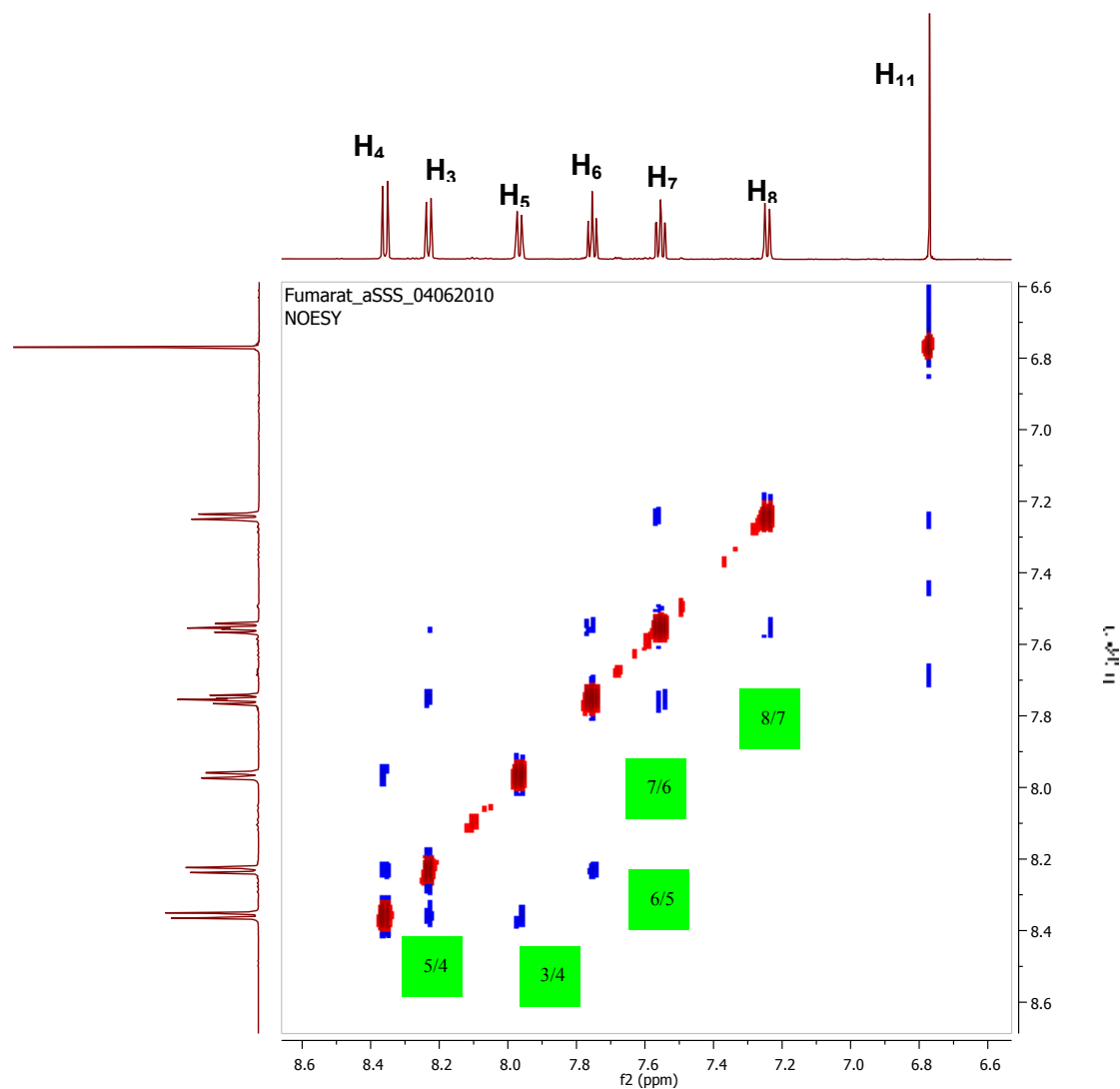


Figura 7.19: Espectre HMBC (600 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) del fumarat-60



**Figura 7.20:** Espectre NOESY (600 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) del fumarat-60

## Adducte de Diels-Alder:

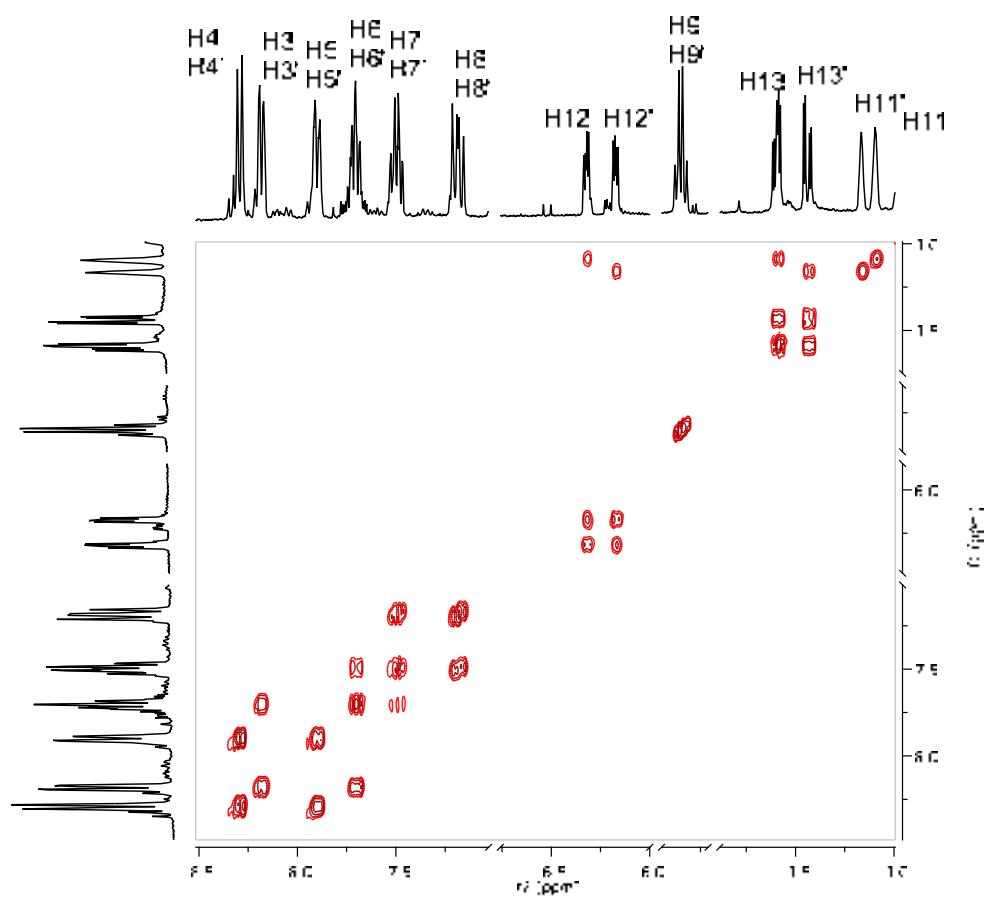


Figura 7.21: Espectre COSY (360 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) de cicloadducte 62

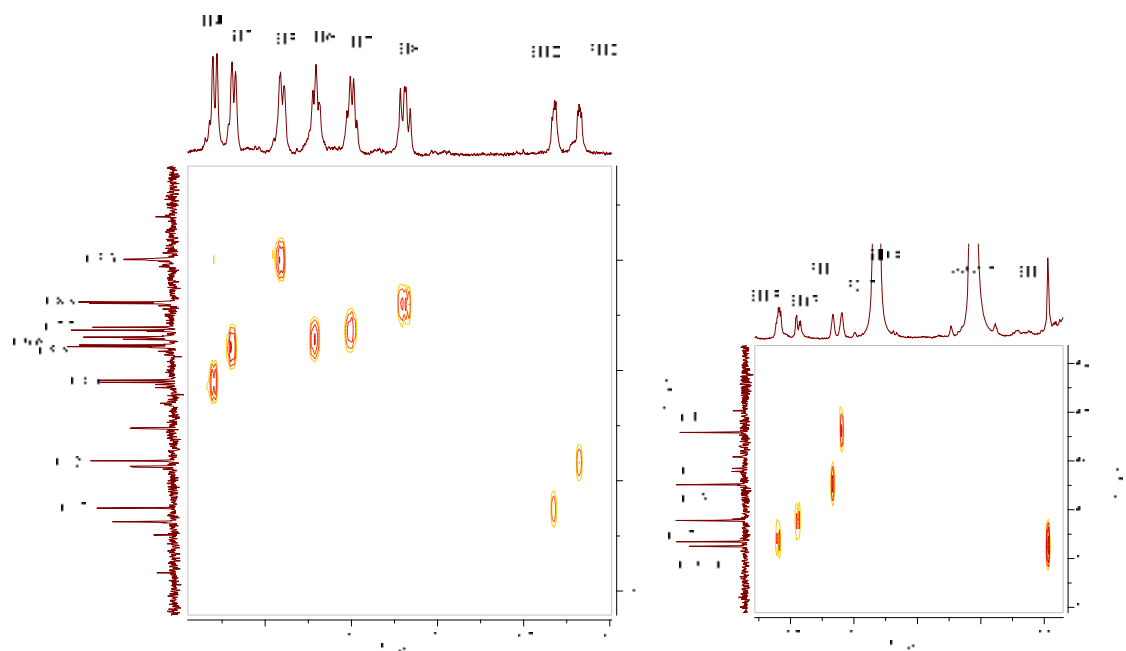


Figura 7.22: Espectre HSQC (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) de l'adducte de Diels-Alder **62**

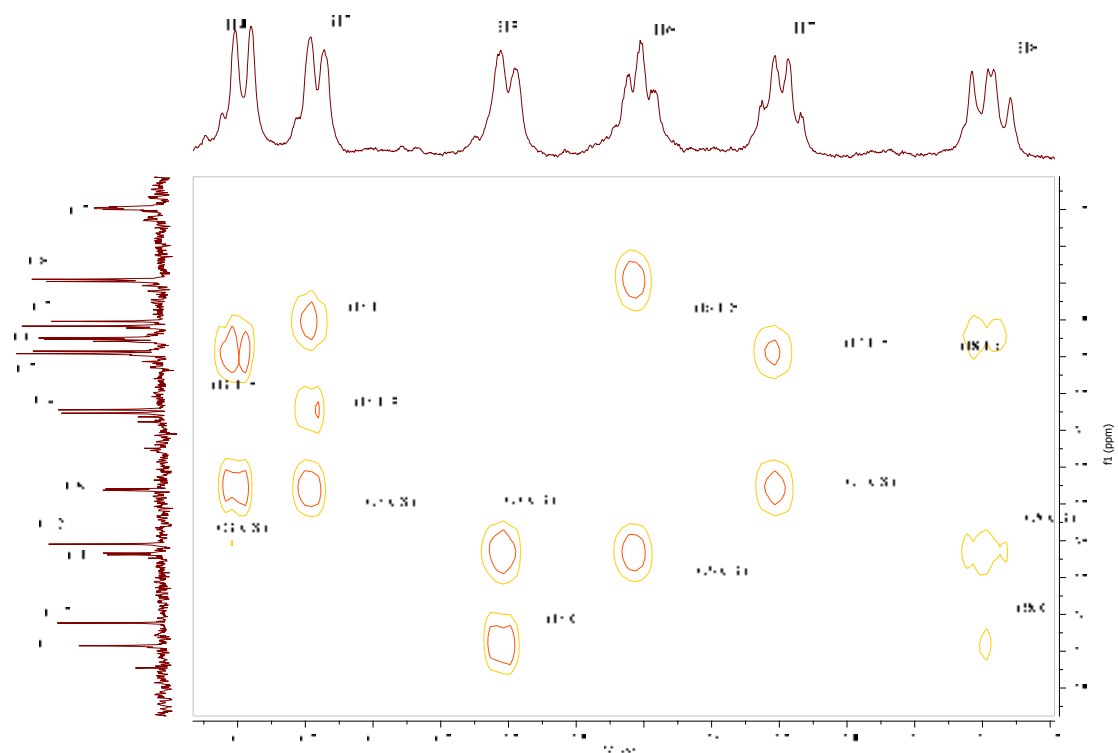
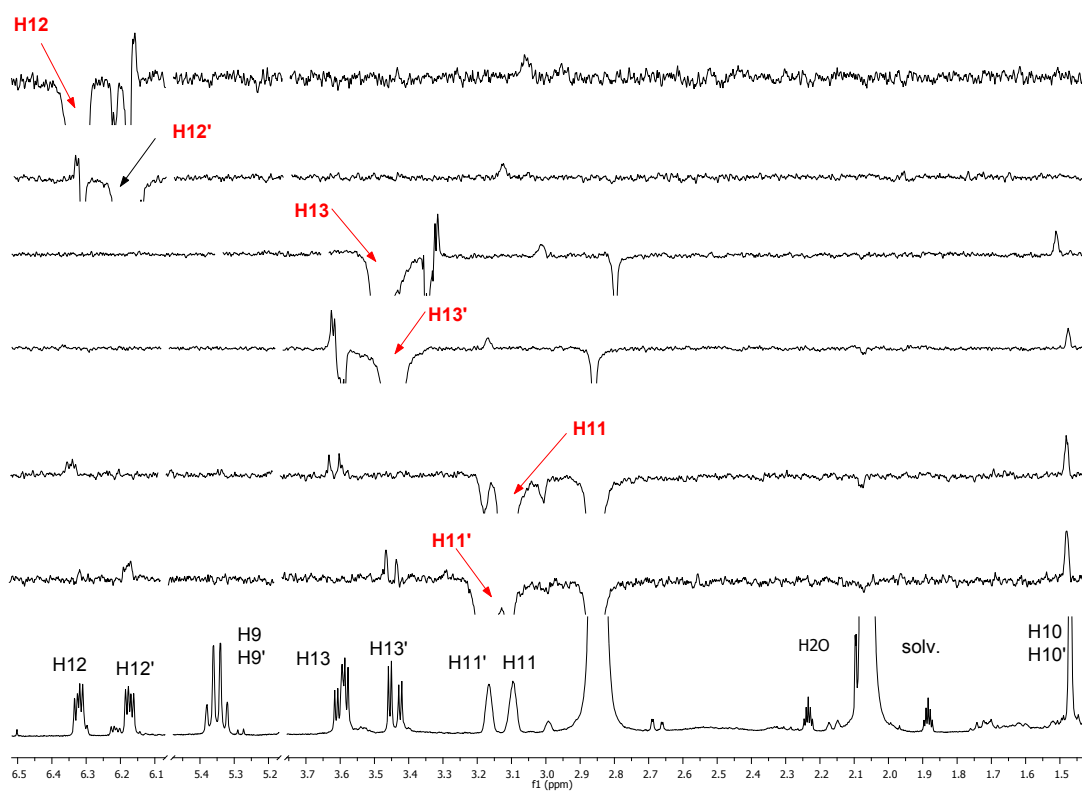


Figura 7.23: Espectre HMBC NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ) del cicloadducte **62**, respectivament.





**Figure 7.24:** espectre 1D  $^1\text{H-NMR}$  NOE de la saturació de diferents protons de l'adducte **62** (360 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ).