

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Wydział Chemii



mgr Tomasz Krzysztof Mądry

**INDUKCJA AKTYWNOŚCI OPTYCZNEJ
W DI- I TRIARYLOWYCH STEREODYNAMICZNYCH
SONDACH CHROMOFOROWYCH**

INDUCTION OF OPTICAL ACTIVITY IN DI- AND TRIARYL STEREODYNAMIC
CHROMOPHORIC PROBES

ROZPRAWA

przedstawiona Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne

Wydziału Chemii UAM

celem uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

promotor: prof. dr hab. Marcin Kwit

Poznań 2022

*Pragnę szczególnie podziękować mojemu promotorowi,
Panu prof. dr. hab. Marcinowi Kwitowi
za życzliwość, owocne konsultacje, wyrozumiałość,
pomoc, a nade wszystko za nieocenione wsparcie
na każdym etapie studiów doktoranckich.*

*Chciałbym wyrazić niepomierłą wdzięczność
Panu dr. Jakubowi Grajewskiemu
oraz **mgr. Mikołajowi Zgorzelakowi**
za wieloletnią przyjaźń, motywację, wszelakie
wskazówki i atmosferę sprzyjającą twórczej pracy.*

*Pragnę jeszcze osobno skierować słowa podziękowania
do **wszystkich Pracowników Zakładu Stereochemii
Organicznej**, zawsze gotowych do pomocy i skorych
do udziału w czysto akademickich dyskusjach (zwłaszcza
w porze obiadowej), za ogromny entuzjizm oraz liczne
uwagi merytoryczne podczas wspólnych konferencji
zarówno krajowych, jak i zagranicznych.*

*Najlepsze podziękowania składam również
mojej Narzeczonej Wiktorii, mojemu Tacie
oraz **pozostałym Członkom rodziny**
za wsparcie okazane w trudnych dla mnie
momentach, cierpliwość i wiarę, że ta rozprawa
kiedyś powstanie.*

Spis treści

1. Wykaz publikacji.....	5
2. Wystąpienia konferencyjne	6
3. Streszczenie	7
4. Abstract	9
5. Wykaz stosowanych skrótów	11
6. Hipoteza i cel badań	12
7. Wstęp literaturowy	13
7.1. Chiralność i stereoizomeria	13
7.1.1. Konfiguracja	16
7.1.2. Konformacja	17
7.1.3. Stereoizomeria szczytkowa	19
7.2. Aktywność optyczna	23
7.2.1. Skręcalność optyczna	24
7.2.2. Dichroizm kołowy	27
7.2.2.1. Podstawy teoretyczne	29
7.2.2.2. Ekscytonowy dichroizm kołowy	36
7.2.2.3. Zastosowanie ekscytonowego dichroizmu kołowego – metoda chiralności ekscytonowej	40
7.3. Dynamiczna indukcja aktywności optycznej	45
7.3.1. Budowa i mechanizm działania stereodynamicznych sond chromoforowych.....	47
7.3.1.1. Sondy porfiryne	49
7.3.1.2. Sondy trytylowe.....	52
7.3.1.3. Foldamery iminowe	55
7.3.1.4. Mostkowane biaryle	60
7.3.1.5. Pozostałe.....	66
8. Podsumowanie prowadzonych badań.....	69
8.1. Etery benzhydrylowe pochodnych kwasu winowego	70

8.2. Nowe diarylometylowe sondy chromoforowe do oznaczeń stereochemicznych chiralnych alkoholi II-rzędowych	76
8.3. Di- i triarylowe sondy chromoforowe do badań stereochemicznych chiralnych amin I-rzędowych	86
8.4. Detekcja chiralności amin przy pomocy stereodynamicznych układów wielochromoforowych.	95
9. Wnioski.....	99
10. Bibliografia.....	101
11. Załączone publikacje.....	109

1. Wykaz publikacji

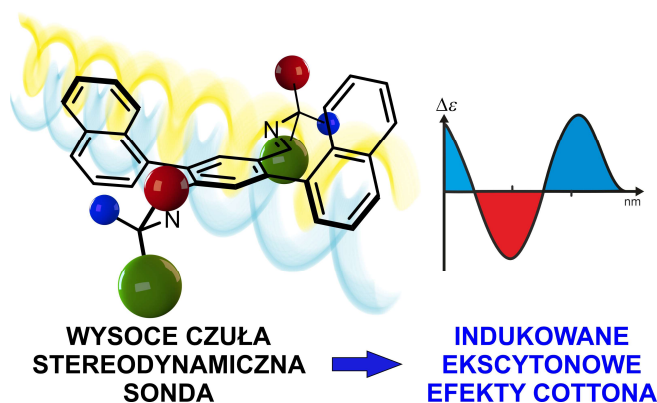
1. Jakub Grajewski, Tomasz Mądry, Marcin Kwit, Beata Warzajtis, Urszula Rychlewska, Jacek Gawroński „Benzhydryl Ethers of Tartaric Acid Derivatives: Stereochemical Response of a Dynamically Chiral Propeller” *ChemPhysChem* **2017**, *18*, 2197.
2. Tomasz Mądry, Agnieszka Czapik, Marcin Kwit „Optical Activity and Helicity Enhancement of Highly Sensitive Dinaphthylmethane-Based Stereodynamic Probes for Secondary Alcohols” *ACS Omega* **2019**, *4*, 3244.
3. Tomasz Mądry, Agnieszka Czapik, Marcin Kwit „Point-to-Axial Chirality Transmission: A Highly Sensitive Triaryl Chirality Probe for Stereochemical Assignments of Amines” *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10413.
4. Tomasz Mądry, Agnieszka Czapik, Marcin Kwit „“Double-Twist”-Based Dynamic Induction of Optical Activity in Multichromophoric System” *Symmetry* **2021**, *13*, 325.

2. Wystąpienia konferencyjne

1. *X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*, Łódź, Polska, 16–18.04.2015 r., plakat.
2. *58 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego*, Gdańsk, Polska 21–25.09.2015 r., plakat.
3. *II Poznańskie Sympozjum Młodych Naukowców*, Poznań, Polska, 5.11.2015 r., plakat.
4. *II Poznańskie Sympozjum Młodych Naukowców*, Poznań, Polska, 5.11.2015 r., wystąpienie ustne.
5. *I Wielkopolskie Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów*, Poznań, Polska, 5.12.2015 r., plakat.
6. *Progress in Organic Synthesis*, Gdańsk, Polska, 23–25.06.2016 r., plakat.
7. *Postępy w Syntezie Związków Nieracemicznych*, Łądek Zdrój, Polska, 19–22.10.2016 r., wystąpienie ustne.
8. *III Poznańskie Sympozjum Młodych Naukowców*, Poznań, Polska, 5.11.2016 r., plakat.
9. *60. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego*, Wrocław, Polska, 17–21.09.2017 r., wystąpienie ustne.
10. *IV Poznańskie Sympozjum Młodych Naukowców*, Poznań, Polska, 18.11.2017 r., wystąpienie ustne.
11. *II Wielkopolskie Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów*, Poznań, Polska, 2.12.2017 r., wystąpienie ustne.
12. *XI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*, Warszawa, Polska, 8–11.04.2018 r., plakat.
13. *German-Polish-Baltic Conference On Organic Chemistry*, Hamburg, Niemcy, 15–19.05.2018 r., wystąpienie ustne.
14. *Chemistry Beyond Nature*, Poznań, Polska, 21–26.06.2018 r., plakat.
15. *14th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry*, Lecce, Włochy, 2–6.06.2019 r., plakat.

3. Streszczenie

Chiralność, dotycząca obiektów i makro- i mikroskopowych, stanowi jedno z najbardziej fundamentalnych zjawisk warunkujących chociażby życie na Ziemi. Rezultatem chiralności mikroświata (cząsteczek) jest czynność (aktywność) optyczna substancji będąca skutkiem oddziaływania światła spolaryzowanego z przypadkowo zorientowanymi cząsteczkami chiralnymi. W zależności od energii promieniowania przejawia się ona w skręcalności optycznej (OR) lub dichroizmie kołowym (CD). Zarówno OR, jak i CD pozwalają pozyskać informacje o strukturze (tj. konfiguracji absolutnej i konformacji) związku chiralnego. W przypadku CD warunkiem sine qua non jest obecność odpowiednich grup chromoforowych w strukturze związku. Ich brak znacząco utrudnia lub wręcz uniemożliwia skuteczne wykorzystanie CD w badaniach strukturalnych. Rozwiązaniem tego problemu jest zastosowanie stereodynamicznej sondy chromoforowej (reportera), która wiążąc się z cząsteczką chiralną (induktorem), tworzy czynny w CD kowalencyjny układ typu induktor–reporter.



Rysunek 3.1. Indukowany dichroizm kołowy w cząsteczce sondy multichromoforowej.

Celem mojej rozprawy doktorskiej było opracowanie multichromoforowych sond i wykorzystanie ich w detekcji chiralności dioli, alkoholi II-rzędowych oraz amin I-rzędowych (Rysunek 3.1). Przede wszystkim zamierzałem wykazać i zrozumieć mechanizm indukcji aktywności optycznej w chiralnych układach typu induktor–reporter. Posłużyłem się komplementarnymi metodami (m.in. spektroskopiami ECD i NMR czy obliczeniami DFT).

W efekcie otrzymałem sondy chromoforowe o zróżnicowanej konstytucji i zakresie spektralnym. Umożliwiają one dogodne badania strukturalne nawet „trudnych” związków chiralnych, a więc takich, które charakteryzują się bardzo małym zróżnicowaniem podstawników centrum stereogenicznego. Prosta synteza oraz nieskomplikowana struktura

pochodnych difenylometanu i di(1-naftylo)metanu czyni z nich doskonałe sondy w analizie strukturalnej chiralnych alkoholi II-rzędowych i dioli. Multichromoforowe pochodne, bazujące na szkielecie aldehydu tereftalowego, okazały się niezwykle czułe nawet na znikome różnice strukturalne w pobliżu centrum stereogenicznego amin I-rzędowych.

Poza opracowanymi sondami chromoforowymi stanowiącymi precyzyjne, wydajne oraz użyteczne narzędzia do badań stereochemicznych istotnym efektem moich badań było zaproponowanie mechanizmów chirogenezy. Wykazałem bowiem, że przeniesienie chiralności od centrum stereogenicznego do osi chiralnej przebiega w sposób efektywny w przypadku induktorów nawet o bardzo małym zróżnicowaniu strukturalnym. To właśnie jest wyróżnikiem opracowanych przeze mnie układów na tle innych sond chromoforowych opisanych w literaturze.

4. Abstract

Chirality of macro- and microscopic objects is a phenomenon of a paramount significance for the life on earth. Chirality of microworld (chemical structures) results in optical activity of compounds caused by interactions of the polarized light with unoriented chiral molecules. Optical activity manifests itself depending on the energy of the light wave as optical rotation (OR) or circular dichroism (CD). Both OR and CD provide information about the structure (i.e. conformation and absolute configuration) of chiral compound. In case of CD appropriate chromophoric groups are required within the structure of molecule, failing which can make it even impossible to be used in structural studies. Stereodynamic chromophoric probe (reporter) is used to address this problem in a proper way. The binding of the chiral molecule (inductor) by the reporter results in chiral, CD active inductor-reporter type system.

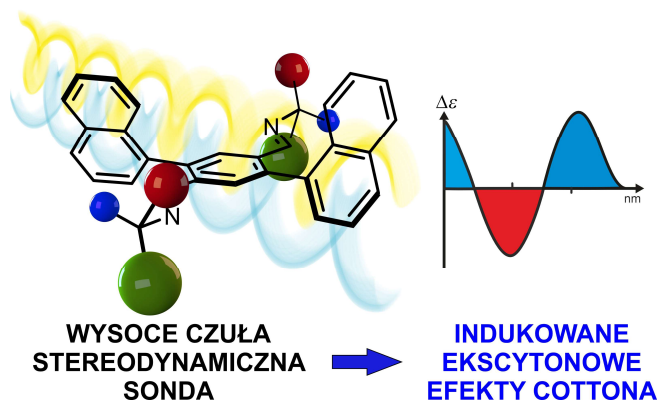


Figure 4.1. Induced circular dichroism in the multichromophoric probe molecule.

The aim of my dissertation was to develop multichromophoric probes suitable for chirality sensing of diols, secondary alcohols, and primary amines (Figure 4.1). Above all, I intended to demonstrate and understand mechanism of optical activity induction in chiral inductor-reporter systems with the aid of complementary methods (i.e. ECD and NMR spectroscopy, DTF calculations).

The result of my research was the preparation of structurally diverse chromophoric probes varying in spectral range and thus, making them suitable for convenient structural studies of “demanding” inductors characterized by negligible differences in substituents near the stereogenic centre. Simple synthesis and structural simplicity of diphenylmethyl and di(1-naphthyl)methyl derivatives make them perfect, ready available probes in the structural analysis of chiral diols and secondary alcohols. At the same time

multichromophoric, terephthalaldehyde-based derivatives turned out to be unprecedented sensitive to even negligible structural changes near the stereogenic centre of primary amines.

Apart from the described chromophoric probes which are precise, efficient, and convenient tools for stereochemical analysis the essential effect of my research was the proposition of the mechanism of chirogenesis. I proved that the chirality transmission from stereogenic centre to chiral axis is efficient even for inductor molecules of limited structural diversity. This is the feature that distinguishes probes that I have developed from other until now described reporter molecules.

5. Wykaz stosowanych skrótów

Boc	grupa <i>tert</i> -butyloksykarbonylowa
CD	dichroizm kołowy
CE	efekt Cottona
CGS	centymetr gram sekunda; układ jednostek miar
DFT	teoria funkcjonałów gęstości
ECD	elektronowy dichroizm kołowy
EDC	1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropylo)karbodiimid
edtm	elektryczny moment dipolowy przejścia
<i>ee</i>	nadmiar enancjomeryczny
HOMO	najwyższy obsadzony orbital molekularny
HTS	wysokoprzepustowe badania przesiewowe
ICD	indukowany dichroizm kołowy
IR	promieniowanie podczerwone
LCP	światło spolaryzowane kołowo w lewo
LUMO	najniższy nieobsadzony orbital molekularny
mdtm	magnetyczny moment dipolowy przejścia
MO	orbital molekularny
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
<i>op</i>	czystość optyczna
OR	skręcalność optyczna
ORD	dyspersja skręcalności optycznej
RCP	światło spolaryzowane kołowo w prawo
SOR	skręcalność właściwa
THF	tetrahydrofuran
TRK	Thomas-Reiche-Kuhn
UV-Vis	promieniowanie z zakresu światła widzialnego oraz bliskiego ultrafioletu
VCD	wibracyjny dichroizm kołowy

6. Hipoteza i cel badań

Stale rośnie zapotrzebowanie na szybkie, skuteczne, a przede wszystkim łatwo dostępne narzędzia umożliwiające badania strukturalne związków chiralnych. Dzieje się tak, głównie za sprawą dynamicznego rozwoju takich dziedzin jak chemia materiałowa, chemia medyczna, ale również stereokontrolowana synteza organiczna. Wygodnym rozwiązaniem stosowanym w analizie układów chiralnych jest wykorzystanie komplementarnych metod, w skład których wchodzi spektroskopia CD, NMR oraz obliczenia kwantowo-chemiczne. Niestety brak dobrych grup chromoforowych w obrębie cząsteczki chiralnej lub jej lipofobowy charakter często znacząco utrudniają albo wręcz uniemożliwiają zastosowanie tych metod. W rozwiązaniu tego problemu przychodzą z pomocą stereodynamiczne sondy chromoforowe, zwane reporterami, które wiążąc się z chiralnym induktorem, tworzą kowalencyjne układy typu induktor–reporter. Nadają się one do badań stereochemicznych z wykorzystaniem spektroskopii dichroizmu kołowego. Opisywane w literaturze sondy chromoforowe w większości (o ile nie wszystkie) umożliwiają analizy induktorów o dużym zróżnicowaniu sterycznym podstawników przy centrum stereogenicznym.

Nadrzędnym celem niniejszej rozprawy jest wykazanie i zrozumienie mechanizmu indukcji aktywności optycznej w stereodynamicznych sondach multichromoforowych. Badane układy należą do dwóch klas: pochodnych diarylometanu i terarylowych. Ich zadaniem jest umożliwienie skutecznej detekcji chiralności dioli, alkoholi II-rzędowych, a także amin I-rzędowych. Indukcja aktywności optycznej w opracowanych sondach przebiega w sposób kaskadowy z wykorzystaniem słabych, lecz komplementarnych oddziaływań. Otrzymane układy reporterowe charakteryzuje znaczna czułość rozumiana jako możliwość wykrycia nawet najsubtelniejszych różnic w strukturach badanych indywiduów chiralnych.

7. Wstęp literaturowy

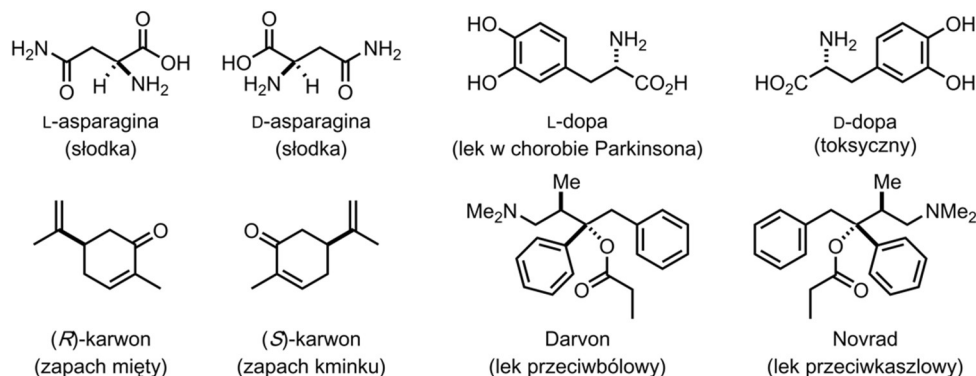
7.1. Chiralność i stereoizomeria

Termin „chiralność” pochodzi od greckiego słowa $\eta\ \chi\epsilon\acute{\iota}\rho$ [kheír] – ‘ręka’ i opisuje obiekt (tj. enancjomorf albo – w przypadku obiektów mikroskopowych, czyli m.in. cząsteczek – enancjomer), którego nie można nałożyć na jego lustrzane odbicie. Cząsteczkę, mającą element symetrii drugiego rodzaju, nazywa się achiralną, ponieważ może zostać nałożona na swoje lustrzane odbicie na drodze translacji lub obrotu w przestrzeni. Do najważniejszych badaczy chiralności zalicza się Jeana Babiście’a Biota oraz Luisa Pasteura. Pierwszy z nich wykazał zdolność skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego przez optycznie czynne związki organiczne.¹ Drugi natomiast wyizolował z mieszaniny racemicznej dwa enancjomery winianu amonowo-sodowego w przeprowadzonym w odpowiednich warunkach procesie krystalizacji.² Odkrycia te dokonane w pierwszej połowie XIX w., stanowiły jedynie preludium do badań nad charakterystyką, właściwościami, zastosowaniem oraz metodami otrzymywania optycznie czynnych związków chiralnych (Rysunek 7.1). Obecnie możliwe jest zarówno precyzyjne określenie składu mieszanin stereoizomerów (nadmiarów enancjomerycznych i diastereomerycznych) oraz struktury (konfiguracji absolutnej, konformacji), jak i stereokontrolowana synteza, w tym synteza totalna złożonych cząsteczek chiralnych.



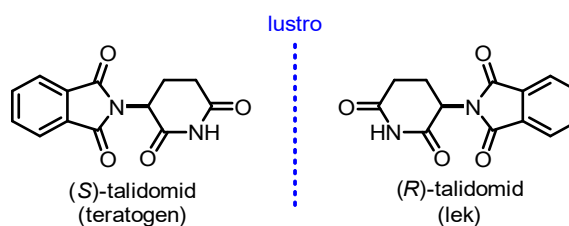
Rysunek 7.1. Rys historyczny, przedstawiający najważniejsze odkrycia związane z badaniem związków chiralnych.

Jak już wyżej wspomniano, chiralność na poziomie mikroskopowym – molekularnym przejawia się m.in. jako możliwość występowania związku chemicznego w postaci dwóch izomerów optycznych (enancjomerów). Indywidua te, mogą charakteryzować się odmiennymi właściwościami tj. biologicznymi lub chemicznymi (wybrane przykłady pokazano na Rysunku 7.2). Niesie to ze sobą poważne, nierzadko tragiczne konsekwencje.



Rysunek 7.2. Przykłady par enancjomerów o odmiennej aktywności biologicznej.

Jednym z często przytaczanych tragicznych przykładów jest talidomid – lek przeciwbólowy i uspokajający. Przepisywano go na przełomie lat 50. i 60. XX w. kobietom w pierwszych okresach ciąży (Rysunek 7.3). Z perspektywy czasu można stwierdzić, że ówczesny stan wiedzy na temat talidomidu był niewystarczający. Okazało się bowiem, iż w tym dopuszczonym do obrotu farmaceutyku, który występował w postaci racematu, tylko enancjomer *R* miał działanie lecznicze. Natomiast teratogeny enancjomer *S* powodował silne deformacje płodu.

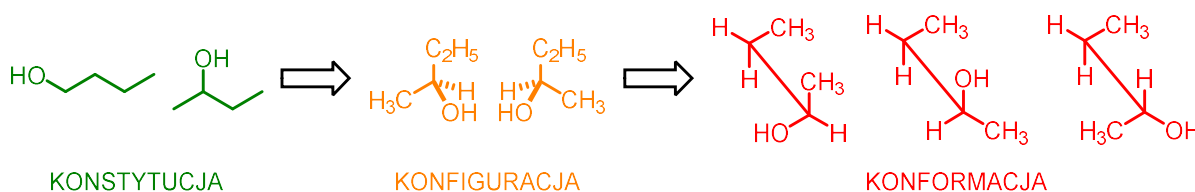


Rysunek 7.3. Wzory strukturalne enancjomerów talidomidu.

Dopiero kilkadziesiąt lat po odkryciu enancjomerii przez Pasteura, Van 't Hoff³ w Utrechcie (Holandia) oraz Le Bel⁴ w Paryżu (Francja), niezależnie i niemalże w tym samym czasie, zaproponowali wyjaśnienie zjawiska enancjomerii. Za przykład posłużyła cząsteczka tetraedryczna, pośrodku której znajduje się atom węgla połączony z czterema różnymi podstawnikami stanowiącymi równocześnie wierzchołki tetraedru. Bryła, utworzona poprzez połączenie liniami prostymi ze sobą wszystkich wierzchołków, jest chiralna.

Można postawić tezę, że odkrycie Pasteura zapoczątkowało nowy dział chemii, który obecnie nazywamy stereochemią. Wzmiankowana gałąź chemii zajmuje się strukturą (i reaktywnością) cząsteczek (lub ich układów) w przestrzeni trójwymiarowej, stąd często określa się ją jako chemię w trzech wymiarach. Uwzględniając fakt, iż przeważająca większość indywiduów chemicznych nie jest płaska, stereochemia stanowi istotny element wszystkich dziedzin chemii.

Jednym z podstawowych zagadnień stereochemii jest stereoizomeria, czyli zjawisko charakterystyczne dla cząsteczek o tej samej konstytucji, lecz innym rozmieszczeniu atomów w przestrzeni. Zależności pomiędzy stereoizomerią a izomerią konstytucyjną przedstawiono na Rysunku 7.4.⁵



Rysunek 7.4. Wzajemna relacja między izomerią konstytucyjną, konfiguracyjną oraz konformacyjną.

Stereoizomeria to pojęcie szerokie, gdyż dotyczy zarówno izomerii konfiguracyjnej, jak i konformacyjnej. O izomerii konfiguracyjnej mówimy, gdy dwa stereoizomery tego samego związku charakteryzują się różną konfiguracją. Oznacza to, że niemożliwe jest ich wzajemne przekształcenie bez zerwania przynajmniej jednego z wiązań chemicznych. Izomerami konfiguracyjnymi są enancjomery oraz diastereoizomery.

Innym przykładem izomerii konfiguracyjnej (diastereoizomerii) jest izomeria geometryczna. Wynika ona z różnego rozmieszczenia podstawników przy wiązaniach wielokrotnych, a także w układach cyklicznych. Izomerami tego typu są izomery *cis/trans* i *E/Z*.

Izomeria konformacyjna ilustruje zjawisko występowania tej samej cząsteczki w wielu różnych strukturach (konformacjach), znajdujących się w lokalnych minimach energii potencjalnej i różniących się od siebie jedynie czasowym ułożeniem przestrzennym. Struktury te mogą być wzajemnie przekształcane w wyniku obrotu wokół wiązań pojedynczych (lub inwersji trygonalnego atomu, np. azotu). W rzeczywistości analizowana próbka związku rzadko składa się wyłącznie z jednego konformera. Zazwyczaj jest to mieszanina wielu konformerów (o charakterze dynamicznym). Dopiero dokładna analiza konformacyjna pozwala określić ich strukturę oraz procentową zawartość – populację.

7.1.1. Konfiguracja

W Kompendium Terminologii Chemicznej (tzw. Złotej Księgi) IUPAC konfiguracja definiowana jest jako:

*In the context of stereochemistry, the term is restricted to the arrangements of atoms of a molecular entity in space that distinguishes stereoisomers, the isomerism between which is not due to conformation differences.*⁶

Przytoczony opis jest ściśle związany z definicją konformacji, która brzmi następująco:

*The spatial arrangement of the atoms affording distinction between stereoisomers which can be interconverted by rotations about formally single bonds. Some authorities extend the term to include inversion at trigonal pyramidal centres and other polytopal rearrangements.*⁶

Przedstawienie konfiguracji w taki sposób doskonale pasuje do przypadków typowych. Z powyższych definicji jednoznacznie wynika, że izomery *s-cis* oraz *s-trans* 1,3-butadienu to izomery konformacyjne, natomiast (*Z*)- oraz (*E*)-but-2-eny to izomery konfiguracyjne.

Znacznie mniej oczywista jest sytuacja w przypadku izomerów amidów oraz tioamidów, dla których należałoby w pierwszej kolejności określić krotność wiązania C-N. W zależności od przyjętej krotności wiązania byłyby to izomery konformacyjne dla wiązania pojedynczego bądź konfiguracyjne dla wiązania półtorakrotnego. Podobny problem dotyczy również atropoizomerów, jakimi mogą być izomery podstawionych pochodnych bifenylu. Przy podstawieniu bifenylu grupami tworzącymi dużą zawadę steryczną w pozycjach 2,5 oraz 2',5', możliwe jest zahamowanie swobodnej rotacji wokół wiązania *C_{ipso}-C_{ipso}*. W pewnych warunkach nadal będzie można przekształcić jeden izomer w drugi, aczkolwiek ze względu na barierę rotacji możliwa jest izolacja poszczególnych stereoizomerów (enancjomerów). Powstałe w ten sposób enancjomery różnią się tzw. chiralnością osiową i określane są jako izomery konfiguracyjne.

W wielu podręcznikach akademickich można spotkać rozszerzenie definicji stereoizomerii (izomerii konformacyjnej). Uwzględniana jest wtedy możliwość izolacji poszczególnych izomerów w określonych warunkach. Przyjmuje się, że ze względu na niskie różnice energetyczne, a tym samym szybką rotację wokół wiązania pojedynczego, wyizolowanie poszczególnych konformerów nie jest możliwe.⁷

Podsumowując, zarówno konfiguracja, jak i konformacja to pojęcia komplementarne, które nie zawsze łatwo ściśle rozróżnić. Warto jednak zwrócić uwagę na to, że konfiguracja jest pojęciem szerszym i nie odnosi się wyłącznie do związków chiralnych, czego przykładem mogą być izomery geometryczne.

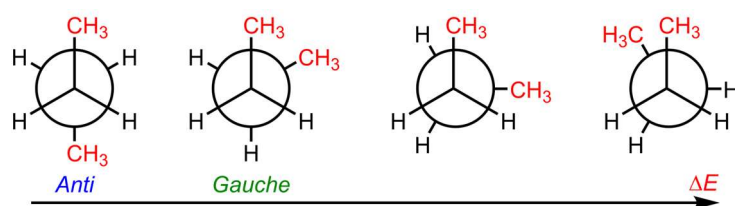
Związki chiralne można charakteryzować poprzez określenie ich konfiguracji względnej (np. *cis/trans*, *syn/anti*) lub absolutnej. W przypadku układów zawierających elementy chiralności (np. centra stereogeniczne) ważne jest określenie konfiguracji absolutnej dla każdego z nich. Po raz pierwszy w sposób eksperymentalny konfiguracja absolutna cząsteczki chiralnej została oznaczona w roku 1951 przez Bijvoeta.⁸ Badacz wykorzystał anomalne rozproszenie promieniowania rentgenowskiego i w ten sposób określił konfigurację absolutną winianu sodowo-rubidowego jako *R,R*. Drugą grupą metod (obok rentgenograficznych) oznaczania konfiguracji absolutnej związków chiralnych są tzw. metody chiralooptyczne. Wykorzystując pomiary skręcalności właściwej (OR), a także widm elektronowego lub wibracyjnego dichroizmu kołowego (odpowiednio ECD i VCD), wsparte obliczeniami teoretycznymi, można jednoznacznie określić konfigurację absolutną lub nadmiar enancjomeryczny (*ee*, z ang. *enantiomeric excess*), niezależnie od stanu skupienia próbki.

W różnych gałęziach przemysłu, szczególnie farmaceutycznego, rośnie znaczenie wysokoprzepustowego badania przesiewowego (z ang. *High-Throughput Screening*, HTS) w syntezie oraz badaniu nowych farmaceutyków. W związku z tym, że znaczna część leków to układy chiralne i optycznie czynne, podejmuje się próby opracowania bardzo szybkich – bo trwających zaledwie kilka minut – analiz, wykorzystujących metody chiralooptyczne do precyzyjnego oznaczania stężenia, konfiguracji absolutnej oraz czystości optycznej.^{9–13}

7.1.2. Konformacja

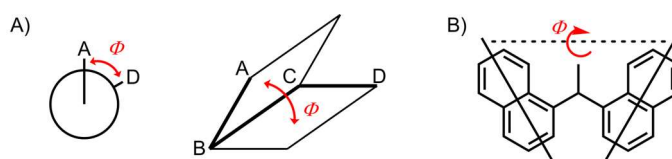
Większość organicznych związków chemicznych istnieje jako dynamiczna mieszanina konformerów. Zmiana konformacji danej cząsteczki odbywa się w wyniku obrotu wokół wiązań pojedynczych, czemu nie towarzyszy ani zrywanie, ani tworzenie nowych wiązań chemicznych. Ponadto izomery konformacyjne uznaje się za niemożliwe do rozdzielenia w temperaturze zbliżonej do temperatury pokojowej. Dzieje się tak ze względu na ich dynamiczny charakter, który wynika ze stosunkowo niskich różnic energii względnych.⁷

Izomerię konformacyjną można w obrazowy sposób zilustrować na przykład *n*-butanem, narysowanym w projekcji Newmana (Rysunek 7.5). Niskoenergetyczne konformery *synklinalny* (*gauche*) i *antyperiplanarny* (*anti*) oraz dwa naprzeciwległe stany przejściowe powstają w wyniku obrotu wokół wiązania C2-C3. Stereoizomery *gauche* są chiralne, a ich energie względne mają o 0,9 kcal · mol⁻¹ więcej niż energia konformera *anti*. Jest to spowodowane wzajemnym oddziaływaniem dwóch grup metylenowych, nazywanym odpychaniem wicynalnym. Bezpośrednie wzajemne przekształcenie form *gauche* wymaga przejścia przez *synperiplanarne* maksimum energetyczne o energii 5-6 kcal · mol⁻¹ powyżej energii *anti*, natomiast pośrednie przekształcenie przez formę *anti* wymagałoby przejścia przez stan przejściowy o energii względnej 3,4 kcal · mol⁻¹.¹⁴



Rysunek 7.5. Konformacja *n*-butanu przedstawiona w projekcji Newmana.

W przypadku cząsteczek bardziej złożonych podaje się wartości odpowiednich kątów torsyjnych, by precyzyjnie i jednoznacznie opisać konformery. Kąt torsyjny to najczęściej kąt dwuścienny pomiędzy dwoma płaszczyznami, wyznaczonymi przez cztery kolejne atomy wchodzące w skład cząsteczki. Gdyż czasami płaszczyzny te tworzone są z płaskich elementów cząsteczki np. grup fenyłowych lub naftyłowych. Oba przypadki zostały zobrazowane na Rysunku 7.6.



Rysunek 7.6. Definicja kąta torsyjnego Φ jako kąta dwuściennego między dwoma płaszczyznami utworzonymi pomiędzy A) czterema kolejnymi atomami oraz B) płaskimi fragmentami naftyłowymi.

Aby poznać strukturę i (z reguły przybliżoną) liczbę możliwych konformerów danego związku chemicznego, niezbędne jest przeprowadzenie analizy konformacyjnej. Obecnie istnieją liczne programy komputerowe, które nierzadko w sposób zautomatyzowany prowadzą analizę konformacyjną dla danego modelu cząsteczki i na zadanym przez użytkownika poziomie teorii.

Procentową zawartość każdego z możliwych konformerów wylicza się stosując rozkład Boltzmann.¹⁵ Dla zespołu kanonicznego ułamkowa liczba układów w stanie i -tym, P_i (określana również jako populacja lub prawdopodobieństwo obsadzenia i -tego stanu) o energii E_i opisana jest wzorem:

$$P_i = \frac{e^{-\beta E_i}}{Q}, \quad (1)$$

gdzie

$$Q = \sum_j e^{-\beta E_j}, \quad (2)$$

to wzór na sumę statystyczną oraz

$$\beta = \frac{1}{k_B T}, \quad k_B = \text{stała Boltzmann}. \quad (3)$$

Określenie liczby i struktury możliwych konformerów jest kluczowe podczas interpretacji otrzymanych wyników eksperymentalnych.

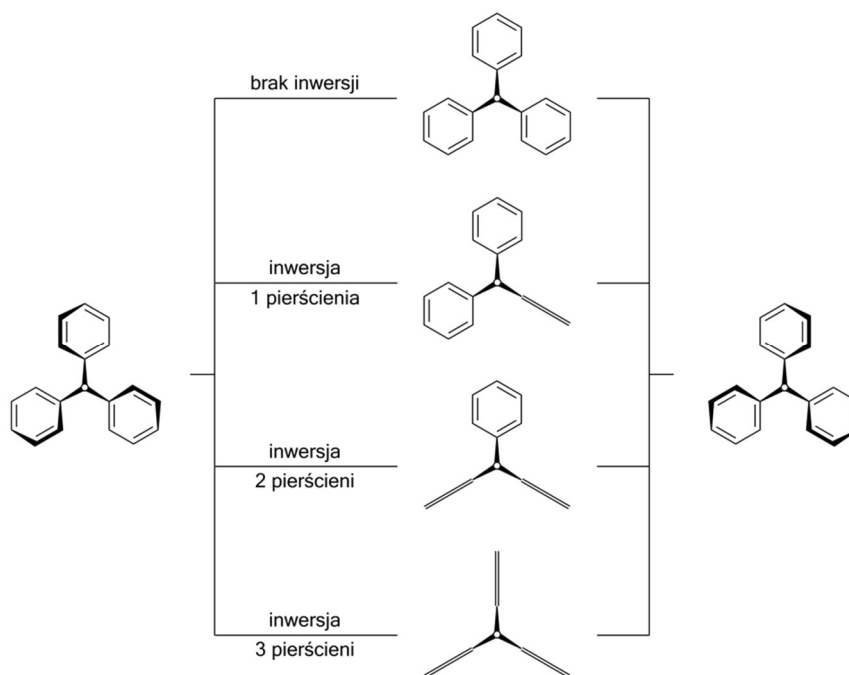
7.1.3. Stereoizomeria szczątkowa

Pojęcie stereoizomerii szczątkowej (ang. *residual stereoisomerism*) wprowadził w latach 70. XX w. Kurt Mislow z Uniwersytetu w Princeton. Zjawisko to opisał na przykładzie konformacyjnie labilnych związków triarylowych określanych, ze względu na ich charakterystyczny kształt, mianem propellerów lub molekularnych śmigieł. Najprostsze układy tego typu opisuje się wzorami ogólnymi Ar_3Z (np. Ar_3B)^{16,17} i Ar_3ZX (np. Ar_3CH , Ar_3P)¹⁸⁻²¹, gdzie X to czwarty podstawnik o symetrii stożkowej w czasie trwania obserwacji (np. atom wodoru, halogenu, grupa metylowa lub wolna para elektronowa). W układach tego typu przechylone w jednakowym kierunku grupy aryłowe zachowują się jak łopatki wspomnianego śmigła, czyniąc układ helikalnym.

Związki te zdolne są do dynamicznej izomeryzacji, związanej ze zmianą helikalności układu, która może przebiegać na cztery sposoby, zgodnie z *mechanizmami inwersji* (z ang. *flip mechanisms*) zaproponowanymi przez Kurlanda.²² Wspomniane mechanizmy zakładają odwrócenie helikalności. Spowodowane jest ono obrotem krawędzi pierścieni w taki sposób, że *inwersji* nie ulega żaden, albo ulega jeden, dwa lub trzy pierścienie. Układ zmienia swoją helikalność w wyniku obrotu krawędzi pierścieni aryłowych przez *płaszczyznę odniesienia*, wyznaczaną przez trzy aryłowe atomy węgla połączone z atomem centralnym Z bezpośrednio

lub przez płaszczyznę do niej prostopadłą. Ruch pierścienia arylowego zgodnie z drugim przypadkiem nazywamy *inwersją pierścienia* (z ang. *ring flip*).

Badania przeprowadzone przez grupę Misłowa na układach typu Ar_3Z wykazały, że spośród czterech możliwych mechanizmów stereoizomeryzacji najniższym energetycznie, a przez to najbardziej preferowanym, jest mechanizm, polegający na odwróceniu helikalności, w którym inwersji ulegają dwa pierścienie aryłowe. Innymi słowy: jedna grupa aryłowa wykonuje obrót, przecinając swoimi krawędziami płaszczyznę odniesienia, natomiast dwie pozostałe wykonują obrót w kierunku przeciwnym. Tak skoordynowany ruch pierścieni aryłowych określił mianem mechanizmu typu *two-ring flip* (Schemat 7.1).

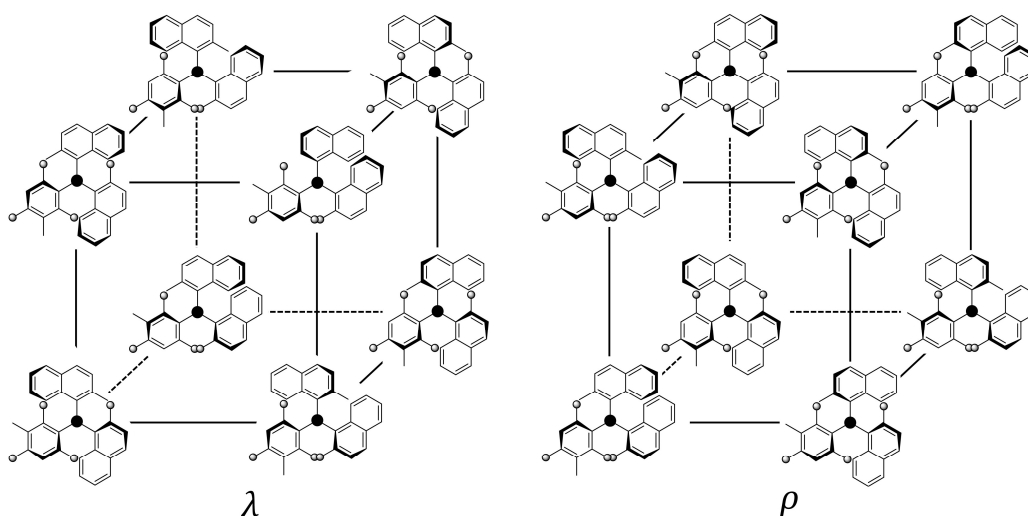


Schemat 7.1. Możliwe izomeryzacje układu Ar_3ZX oparte na mechanizmie ring-flip. Biała kropka pośrodku struktur symbolizuje podstawnik X. Struktury pośrodku schematu przedstawiają przybliżone geometrie stanów przejściowych.

Schemat na podstawie odnośnika²³.

Układ typu Ar_3ZX , którego przykładem jest racemiczny 1-(2-metoksynaftyl)-1-(2-metylnaftyl)-1-(3-metylo-2,4,6-trimetoksyfenylo)metan (**1**), może występować w postaci 32 stereoizomerów. Osiem z nich (2^3) wynika z obecności trzech różnych grup aryłowych, niemających lokalnej osi symetrii C_2 . Uwzględnienie izomerów o przeciwnej helikalności oraz konfiguracji na centrum stereogenicznym zwiększy liczbę możliwych izomerów odpowiednio do 16 (2^4), a następnie do ostatecznych 32 (2^5). Rozważając liczbę możliwych stereoizomerów, należy wziąć pod uwagę różnice energetyczne pomiędzy nimi, a także konsekwencje mechanizmu opartego na inwersji dwóch pierścieni

arylowych. Dla zachowania przejrzystości działanie mechanizmu zostanie przedstawione na przykładzie (*R*)-**1**, który może występować w postaci 16 izomerów. Te z kolei, jak przedstawiono na Rysunku 7.7, dzielą się na dwie grupy po 8 izomerów każda (zbiory λ oraz ρ). Opisywane izomery różnią się energiami. Przez to ich populacje nie są równe, chociaż w obrębie zbioru, na drodze mechanizmu *two-ring flip* możliwe jest wzajemne przekształcenie tychże izomerów. Mechanizm nie pozwala jednak na izomeryzację pomiędzy zbiorami λ i ρ , która może przebiegać dopiero w wyniku wyżej energetycznego mechanizmu opartego o inwersję jednego pierścienia.



Rysunek 7.7. Topologiczna reprezentacja ścieżek stereoizomeryzacji dla układu (*R*)-**1**, przebiegających według mechanizmu *two-ring flip*. Struktury enancjomerycznego zbioru izomerów (o konfiguracji *S* przy centrum stereogenicznym) wraz z ich ścieżkami izomeryzacji nie zostały pokazane. Wyraźna czarna kropka w centrum struktury odpowiada grupie C-H, mniejsze zaciemnione okręgi oznaczają grupy metoksylowe, a niezakończone, krótkie linie symbolizują grupy metylowe.

Znaczenie symboli λ i ρ zostało wyjaśnione w tekście.

Ilustracja na podstawie odnośnika²⁴.

Ze względu na wyraźne różnice energetyczne pomiędzy opisywanymi mechanizmami (zależne chociażby od struktury grup arylowych) zjawisko to zostało wykazane m.in. dla związku **1** na podstawie analizy temperaturowo-zależnych widm NMR. W temperaturze $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ na widmie ^1H NMR widoczne są liczne nakładające się sygnały, które pochodzą od grup metylowych mieszaniny stereoizomerów. Wraz ze wzrostem temperatury pomiaru widma się upraszczały, by ostatecznie, w temperaturze wynoszącej $87\text{ }^{\circ}\text{C}$, wskazywać na obecność jedynie dwóch diastereoizomerów **1a** i **1b** w stosunku 45:55. Krystalizacja **1** oraz kolejne rekrytalizacje umożliwiły izolację **1a** (95% czystości diastereoizomerycznej) i **1b** (wzbogacona mieszanina **1a** i **1b** 30:70), które zostały potwierdzone pomiarami NMR. Co ciekawe, w funkcji czasu, w temperaturze $122\text{ }^{\circ}\text{C}$ próbka

ulega diastereoizomeryzacji. Na przykładzie badanej wzbogaconej mieszaniny **1a** i **1b** (w stosunku molowym 30:70) już po 145 minutach otrzymywano widmo ^1H NMR tożsame z widmem surowej mieszaniny.

Przedstawione wyniki uzyskane w grupie Misłowa dowodzą, że dla **1** (oraz innych układów typu Ar_3ZX i Ar_3Z) głównym, najniższym energetycznie mechanizmem izomeryzacji jest ten oparty na inwersji dwóch pierścieni aryłowych. W temperaturze pokojowej związek ten stanowi dynamiczną mieszaninę diastereoizomerów, które mogą się wzajemnie przekształcać według postulowanego mechanizmu. W temperaturze $87\text{ }^\circ\text{C}$ izomeryzacja jest tak szybka, iż w trakcie pomiaru można zaobserwować jedynie dwie struktury diastereomeryczne. Wynika to z faktu, iż według opisywanego mechanizmu nie jest możliwe ich wzajemne przekształcenie, które przebiega jedynie według wyżej energetycznego mechanizmu inwersji tylko jednego pierścienia aryłowego. Efektem tego jest obserwowana izomeryzacja niemalże jednorodnej diastereoizomerycznie próbki w temperaturze $122\text{ }^\circ\text{C}$.

Opisany powyżej nowy rodzaj stereoizomerii, charakterystyczny dla układów o budowie molekularnego propellera, określony został przez autorów mianem stereoizomerii szczątkowej. Zdefiniowano go z wykorzystaniem pojęć nawiązujących do teorii grup²⁵ w taki oto sposób:

Let \mathbf{C} represent the set of stereoisomers which exist for a given molecule when all isomerizations are frozen out. Now, when any given set of stereoisomerizations \mathbf{M} is allowed to occur, a new set of stereoisomers, \mathbf{C}' , results. Each element of \mathbf{C}' consist of either of a single stereoisomer from \mathbf{C} (when it is unaffected by the isomerization in question) or of the rapidly interconverting mixture of two or more stereoisomers from \mathbf{C} . If \mathbf{C}' contains more than one element, we will say that the system exhibits residual stereoisomerism under the set of isomerization \mathbf{M} .²⁴

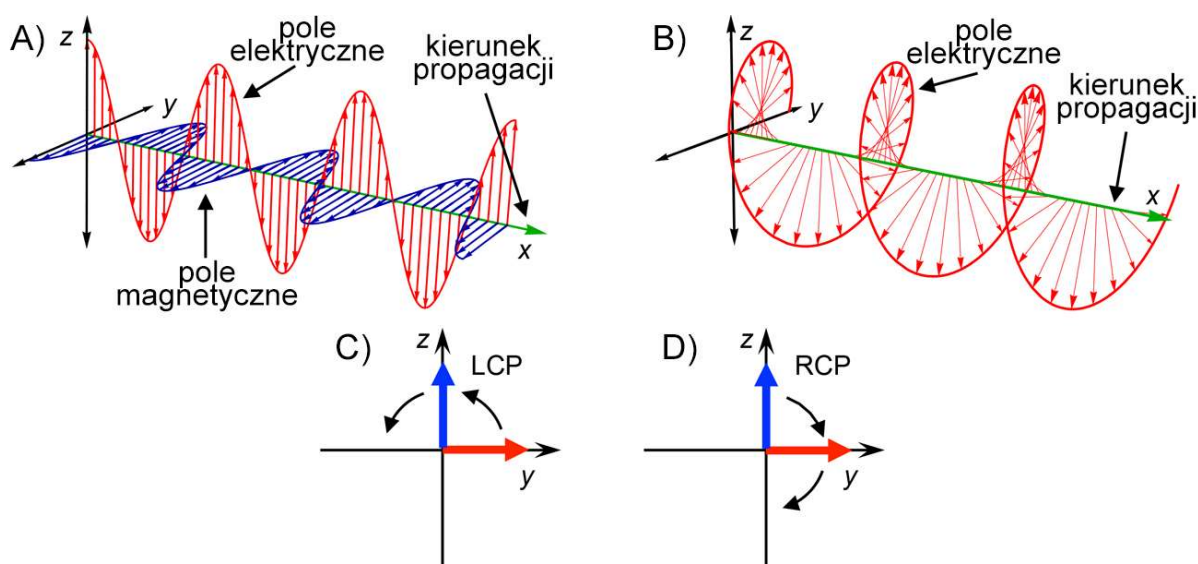
Jeżeli zatem dla (*R*)-**1**, przy braku stereoizomeryzacji, istnieje 16 konformerów, które redukują się do dwóch izomerów: (*R*)-**1a** i (*R*)-**1b**, gdy wszystkie izomeryzacje według mechanizmu typu *two-ring flip* są bardzo szybkie, to mówimy, że (*R*)-**1** wykazuje stereoizomerię szczątkową pod wpływem mechanizmu typu *two-ring flip*. Jednakże występująca w tym przypadku stereoizomeria szczątkowa zanika w podwyższonej temperaturze, ponieważ izomery (*R*)-**1a** oraz (*R*)-**1b** ulegają wzajemnej dynamicznej konwersji według mechanizmu typu *one-ring flip*. Efektem tego jest tylko jeden konformer ((*R*)-**1**).

Zaprezentowana przez autorów *stereoizomeria szczątkowa* stanowi podstawę dla podobnych pojęć, czyli „diastereoizomerii szczątkowej”, „enancjomerii szczątkowej” czy „diastereotopowości szczątkowej”. Związek **1** unaocznia właśnie enancjomerię szczątkową. W sytuacji gdy wszystkie diastereoizomery konformacyjne ulegają wzajemnej, dynamicznej konwersji według mechanizmów inwersji jednego lub dwóch pierścieni arylowych, **1** wciąż wykazuje enancjomerię szczątkową. Dzieje się tak, ponieważ wzajemne przekształcenie (*R*)-**1** w (*S*)-**1** wymaga inwersji konfiguracji na centrum stereogenicznym.

7.2. Aktywność optyczna

Zdolność pewnej grupy związków chemicznych do oddziaływania z wiązką światła spolaryzowanego liniowo została zaobserwowana już na początku XIX wieku. Wymieniony wcześniej Jean B. Biot wykazał, że kąt azymutu światła padającego zmienia się po przejściu przez część badanych związków lub ich roztworów. Okazało się, iż zaobserwowana przez tego uczonego *czynność optyczna* jest charakterystyczna dla nieracemicznych związków chiralnych. Metody analityczne, bazujące na pomiarze skręcalności optycznej, zaczęły niebawem być szeroko stosowane w przemyśle, czego przykładem jest sacharymetr, służący do pomiaru zawartości sacharozy w produktach spożywczych.

Istotny wkład w wyjaśnienie tego zjawiska przypisuje się Augustinowi J. Fresnelowi. W roku 1817 wykorzystał on teorię fali poprzecznej, żeby opisać światło. Fresnel odkrył, że fala liniowo spolaryzowana (a więc światło, którego wektor elektryczny leży wzdłuż jednej osi wraz z propagacją w przestrzeni) jest sumą dwóch fal kołowo spolaryzowanych (światło, którego wektor elektryczny rotuje prostopadle do osi propagacji w przestrzeni). Światło spolaryzowane kołowo w prawo (z ang. *Right Circularly Polarized*, RCP) cechuje się rotacją wektora elektrycznego zgodnie ze wskazówkami zegara, natomiast rotacja w kierunku przeciwnym charakterystyczna jest dla światła spolaryzowanego kołowo w lewo (LCP, Rysunek 7.8).



Rysunek 7.8. A) Oscylujące pola elektryczne (czerwone) i magnetyczne (niebieskie) światła spolaryzowanego liniowo.

B) Pole elektryczne światła spolaryzowanego kołowo w prawo. C) Kierunek rotacji pól LCP; widok wzdłuż kierunku propagacji ku początkowi. D) Kierunek rotacji pól RCP; widok wzdłuż kierunku propagacji ku początkowi.

Ilustracja zaczerpnięta z odnośnika²⁶.

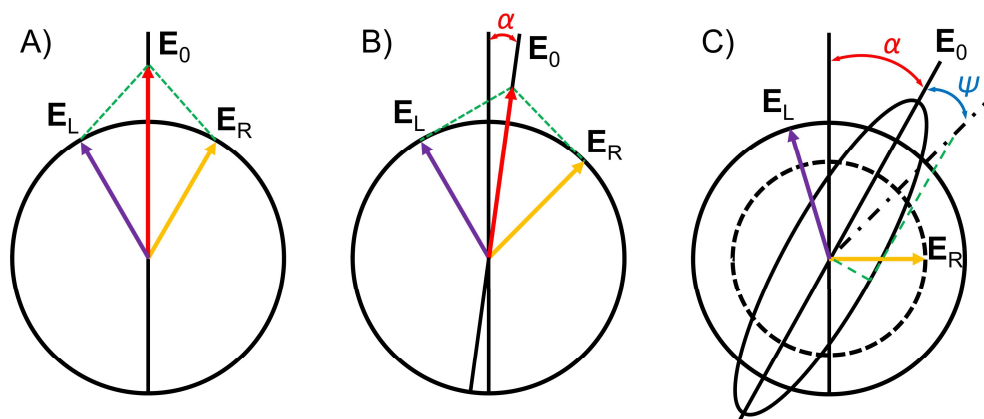
Rozpatrywane oddzielnie wiązki światła spolaryzowanego kołowo w prawo oraz w lewo są chiralne i stanowią swoje odbicia lustrzane. Wykorzystywane w pomiarach skręcalności optycznej (OR), dyspersji skręcalności optycznej (ORD) oraz dichroizmu kołowego (CD) różnice w oddziaływaniu badanego związku chiralnego ze światłem spolaryzowanym kołowo są *de facto* wzajemnym oddziaływaniem na siebie dwóch chiralnych indywiduów. Podczas przenikania światła spolaryzowanego liniowo przez chiralną próbkę możliwe jest wystąpienie różnych oddziaływań pomiędzy światłem a materią. Jedno z nich to zaobserwowane przez Biota nierównomierne załamanie polaryzacji kołowej, prowadzące do zmiany kąta azymutu światła padającego nazywane dwójłomnością kołową. Drugie zaś to dichroizm kołowy, opisany przez Aimé Cottona, który polega na różnej absorpcji fal kołowo spolaryzowanych i powoduje zmianę polaryzacji światła z liniowej na eliptyczną. Obydwa zjawiska są powszechnie stosowane w analizie optycznie czynnych związków chiralnych. Pierwsze zjawisko wykorzystuje się w polarymetrii przy pomiarach skręcalności optycznej, a drugie w spektroskopii dichroizmu kołowego.

7.2.1. Skręcalność optyczna

Podstawą skręcalności optycznej związków optycznie czynnych jest wzmiankowane wcześniej zjawisko dwójłomności kołowej. Przechodząc przez ośrodek nieczynny optycznie, obydwie opisywane przez Fresnela składowe światła spolaryzowanego liniowo załamują się w sposób

identyczny i cały czas pozostają w tej samej fazie podczas przenikania przez próbkę. W rezultacie ich rekombinacja po przejściu przez achiralny ośrodek da falę spolaryzowaną liniowo, której wektor elektryczny będzie leżał na tej samej osi co wektor światła padającego (Rysunek 7.9A). W ośrodku optycznie czynnym, inaczej dwójłomnym, względne współczynniki załamania LCP i RCP będą różne ze względu na selektywne oddziaływanie chiralnych cząsteczek z falą elektromagnetyczną o określonej polaryzacji kołowej. Inaczej mówiąc, w danym ośrodku chiralnym jedna ze składowych światła spolaryzowanego liniowo będzie rozchodziła się wolniej, przez co LCP i RCP, opuszając chiralny ośrodek nie będą już w tej samej fazie. Wektor elektryczny fali o polaryzacji liniowej powstałej na skutek rekombinacji światła spolaryzowanego kołowo w prawo i w lewo po przejściu przez optycznie czynny ośrodek, będzie skręcony względem osi światła padającego o kąt α (Rysunek 7.9B).

W trakcie badań związków optycznie czynnych, warto mieć na uwadze, że zdolność związku do zmiany kąta azymutu światła padającego jest równoznaczna z jego chiralnością, ale jej brak niekoniecznie musi oznaczać brak chiralności.



Rysunek 7.9. Relacje fazowe związane z przechodzeniem światła kołowo spolaryzowanego przez różne ośrodki.

A) W ośrodku nieczynnym optycznie rekombinacja wiązek światła spolaryzowanego kołowo w lewo (E_L) i w prawo (E_R) tworzy wiązkę światła liniowo spolaryzowanego, którego wektor elektryczny E_0 leży na tej samej osi co promień światła padającego. B) W ośrodku optycznie czynnym poza pasmem absorpcyjnym, rekombinacja E_L i E_R prowadzi do powstania wektora E_0 skręconego względem osi światła padającego o kąt α . C) W ośrodku optycznie czynnym w obrębie pasma absorpcyjnego rekombinacja nierównomiernie absorbowanych E_L i E_R skutkuje utworzeniem wektora E_0 skręconego względem osi światła padającego o kąt α . Kąt θ czyli eliptyczność elipsy definiuje się jako arctg ilorazu krótkiej osi elipsy i długiej osi elipsy.

Ilustracja na podstawie odnośnika²⁷.

Historycznie polarymetria wykorzystywana była w analizie czystości optycznej (z ang. *optical purity* – *op*) związków chiralnych o znanej skręcalności właściwej (z ang. *specific optical rotation* – SOR). Metoda ta, choć użyteczna, charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami (*vide infra*), dlatego obecnie stosuje się pojęcie nadmiaru enancjomerycznego (*ee*), do którego wyznaczenia wykorzystuje się nowsze oraz dokładniejsze metody analityczne, m.in. spektroskopię NMR²⁸ oraz chromatografię na fazach chiralnych²⁹.

Skręcalność właściwą $[\alpha]_{\lambda}^T$, w temperaturze T (w °C) i długości fali λ (zazwyczaj 589 nm – linia D widma par sodu) oblicza się zgodnie z równaniem 4:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{cl}, \quad (4)$$

gdzie α to zmierzony za pomocą polarymetru i wyrażony w stopniach kąt skręcenia płaszczyzny polaryzacji światła spolaryzowanego liniowo po przejściu przez roztwór badanego związku o stężeniu c w $\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ w kuwecie o drodze optycznej o długości l w dm. Skręcalność optyczna związków chiralnych jest wielkością zależną m.in. od temperatury, długości fali wiązki światła spolaryzowanego liniowo, rozpuszczalnika oraz stężenia próbki. Znaczący wpływ na dokładność pomiaru polarymetrycznego podczas analizy związku o małej skręcalności optycznej mają obecne w próbce zanieczyszczenia.

Wyznaczanie czystości optycznej opiera się na wykorzystaniu liniowej zależności między składem enancjomerycznym próbki a jej skręcalnością optyczną. Do wyznaczenia *op* za pomocą wzoru 5 niezbędna była znajomość skręcalności właściwej czystego enancjomeru $[\alpha]_{\lambda}^T$ oraz badanej mieszaniny $[\alpha]_{miesz.}$.³⁰

$$op = \frac{[\alpha]_{miesz.} \times 100}{[\alpha]_{\lambda}^T} \quad (5)$$

Warto zauważyć, że oznaczanie *op* w ten sposób w skrajnym przypadku może być obarczone dużym błędem, co wykazał Horeau ze współpracownikami na przykładzie chiralnych kwasów karboksylowych.^{31,32} Autorzy zauważyli, że *op* kwasu α -etylo- α -metylo bursztynowego wyznaczona na podstawie pomiarów SOR wyraźnie odbiega od faktycznego *ee* obliczonego na podstawie ilości zmieszanych enancjomerów. Zaobserwowana przez nich niezgodność między *op* a *ee* to tzw. *efekt Horeau*, który wynika najprawdopodobniej z chiralnej agregacji.⁷ Od pierwszego opisu efektu Horeau minęło ponad pięćdziesiąt lat. Mimo to do tej pory nie udało się dokładnie ustalić, w jakich warunkach owo zjawisko może być obserwowane. Polavarapu ustalił, że efekt nie wystąpi w przypadku układów wykazujących

równowagi monomer-dimer, gdy SOR monomeru i dimeru są równe lub kiedy heterochiralna stała równowagi jest dwukrotnie większa niż homochiralna stała równowagi.³³

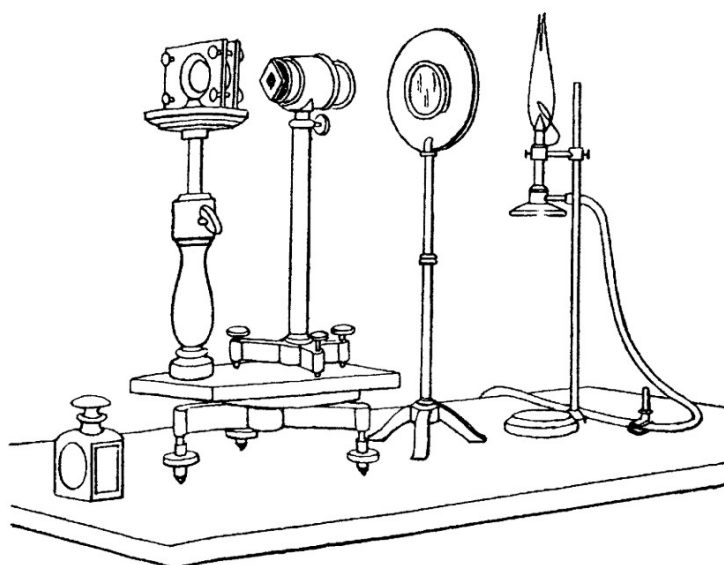
Należy również pamiętać, że nie istnieje prosta zależność między znakiem skręcalności właściwej a chiralnością związku. Istnieją jednak metody teoretyczne, dzięki którym możliwa jest ilościowa kalkulacja skręcalności właściwej. Opis dostępnych metod obliczeniowych, ich porównanie na cząsteczkach modelowych, podsumowane instrukcją krok po kroku, w jaki sposób przeprowadzać obliczenia, by uzyskać najbardziej satysfakcjonujące wyniki, zostały przedstawione przez Polavarapu w artykule przeglądowym.³⁴

7.2.2. Dichroizm kołowy

W literaturze³⁵⁻³⁷, traktującej o historii i najważniejszych badaczach zjawiska dichroizmu kołowego, dominuje przekonanie, że pierwszą osobą, która je zaobserwowała, był austriacki mineralog Wilhelm von Haidinger³⁸ (artykuł z 1847 r.), a niedługo po nim Heinrich W. Dove³⁹ (publikacja z 1860 roku). Opisywane przez nich przypadki nierównomiernej absorpcji światła spolaryzowanego kołowo w prawo i w lewo dotyczyły kryształów ametystu – odmiany kwarcu o fioletowej barwie. Wątpliwości, dotyczące tych wyników, wyraził Bart Kahr⁴⁰, powołując się na artykuł E. Perucca⁴¹, w którym uznał on zaobserwowane przez Dove'a zjawisko za konsekwencję oddziaływań dichroizmu liniowego z niecałkowitą polaryzacją kołową.

Za przełom w badaniach nad dichroizmem kołowym uznać można rok 1895, kiedy w czasopiśmie Francuskiej Akademii Nauk ukazały się dwa krótkie artykuły autorstwa Aimé Cottona, 26-letniego wówczas doktoranta prestiżowej paryskiej École Normale Supérieure. W pierwszym komunikacie, zatytułowanym *Absorption inégale des rayons circulaires droit et gauche dans certains corps actifs*⁴², opisał zjawisko nierównomiernej absorpcji składowych światła spolaryzowanego liniowo przez roztwory związków optycznie czynnych, nazywając je dichroizmem kołowym (z fr. *dichroïsme circulaire*). Druga praca, *Dispersion rotatoire anormale des corps absorbants*⁴³, dotyczyła związanej z CD anomalnej dyspersji skręcalności optycznej, która polega na charakterystycznej zmianie znaku skręcalności optycznej w pasmie absorpcji badanych roztworów związków chiralnych. Dokładniejszy opis swoich badań oraz płynących z nich wniosków Cotton zawarł w swojej rozprawie doktorskiej, za którą w 1896 r. otrzymał stopień Docteur és Sciences. W tym samym roku ukazały się również artykuły podsumowujące jego badania.^{44,45}

Eksperymenty, przeprowadzone przez Cottona na optycznie czynnych roztworach winianu chromowo-potasowego, polegały na naświetlaniu ich światłem spolaryzowanym kołowo w lewo oraz w prawo i obserwacji przechodzącego przez próbkę światła. Okazało się, że światło, przechodzące przez nieracemiczny roztwór, różni się jasnością (w przypadku światła monochromatycznego) oraz odcieniem (dla światła białego), w zależności od polaryzacji kołowej światła padającego. Cotton otrzymał odpowiednią polaryzację, stosując materiał polaryzujący pomiędzy źródłem światła a analizowanym roztworem. Aparatura, używana przez niego w badaniach dichroizmu kołowego, została zilustrowana na Rysunku 7.10. Obecnie stosowane zautomatyzowane spektropolarymetry umożliwiają pomiary w szerokim zakresie długości fal.



Rysunek 7.10. Ilustracja aparatury badawczej zastosowanej przez Aimé Cottona do badania zjawiska dichroizmu kołowego optycznie czynnych pochodnych kwasu winowego.

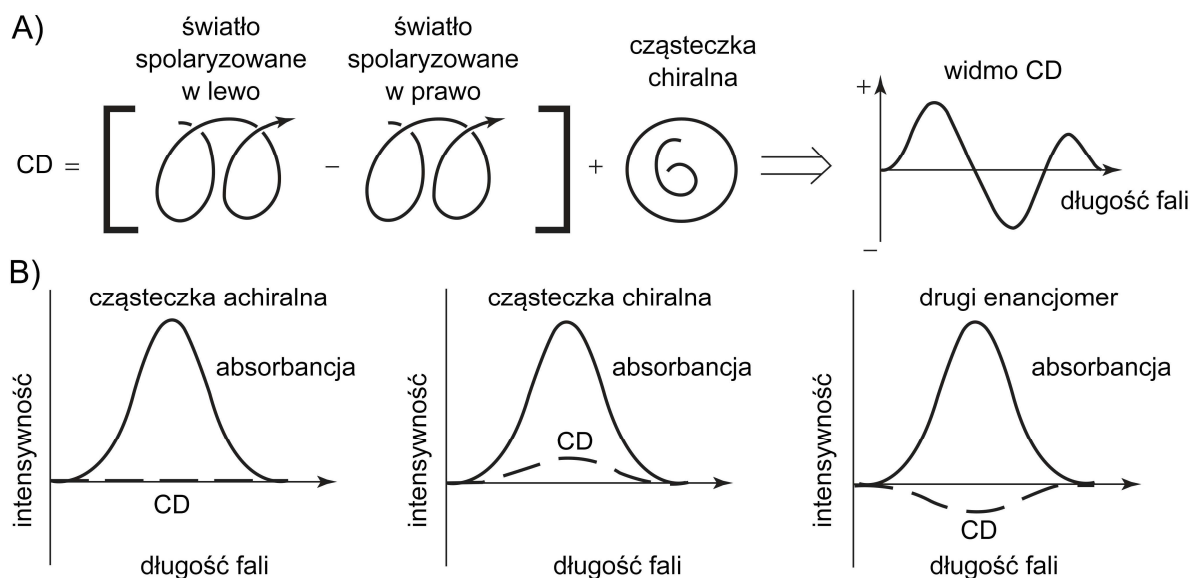
Ilustracja z odnośnika⁴⁵.

Szczegółowy opis przełomowych badań Cottona oraz stosowanych przez niego technik został skrupulatnie przedstawiony w literaturze.^{37,46}

Jak to zostało już wcześniej powiedziane, źródłem zjawiska dichroizmu kołowego jest nierównomierna absorpcja składowych światła spolaryzowanego liniowo. Przechodzące przez próbkę składowe o polaryzacji kołowej w prawo i w lewo mogą nie zostać przez nią w ogóle zaabsorbowane lub zaabsorbowane w równym stopniu. W efekcie rekombinacja tych składowych po przejściu przez badany achiralny lub racemiczny ośrodek będzie prowadzić do powstania promieniowania o polaryzacji tożsamej ze światłem padającym. W przypadku, gdy LCP i RCP są absorbowane przez próbkę w różnym stopniu, promieniowanie,

opuszczające chiralny ośrodek, będzie charakteryzować się tzw. *polaryzacją eliptyczną* (Rysunek 7.9C). Elipsę opisuje kąt θ , czyli arctg ilorazu długości krótkiej osi elipsy i długiej osi elipsy, nazywany jej eliptycznością. Większość spektropolarymetrów, mimo że mierzy różnicę w absorbancji światła LCP i RCP ($A_l - A_r$), z przyczyn historycznych rejestruje widmo CD w jednostkach eliptyczności θ , w tysięcznych częściach stopnia (mdeg) zależnych od długości fali λ (w nm) zamiast w różnicy absorbancji ΔA zależnej od λ .⁴⁷ Dla układów biologicznych eliptyczność zazwyczaj jest bardzo mała i przyjmuje wartości w granicach 10 mdeg, co odpowiada ΔA rzędu 3×10^{-4} . Dlatego istotne jest zachowanie odpowiednich warunków pomiaru.⁴⁸

Charakterystyczne sygnały w zakresie pasma absorpcji grup chromoforowych obecne na widmach CD oraz ORD roztworów nieracemicznych związków chiralnych (Rysunek 7.11) nazywane są efektami Cottona (CE).



Rysunek 7.11. A) Widmo CD jako wynik zróżnicowanej absorpcji promieniowania spolaryzowanego kołowo w prawo i w lewo. B) Wpływ chiralności próbki na kształt mierzonego widmo CD.

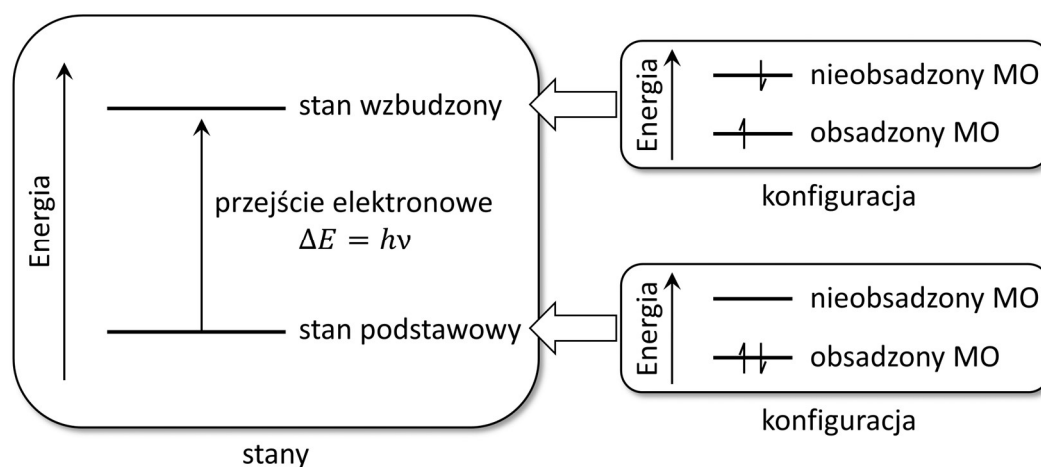
Ilustracja na podstawie odnośnika⁴⁷.

7.2.2.1. Podstawy teoretyczne

Promieniowanie elektromagnetyczne w pojęciu mechaniki kwantowej rozumiane jest jako niemająca masy oraz ładunku cząstka nazywana fotonem ($h\nu$). W długofalowym zakresie IR (>1000 nm) oddziaływanie jądra atomowego z promieniowaniem elektromagnetycznym prowadzi do drgań molekularnych, które mogą być obserwowane

w spektroskopii IR oraz komplementarnej VCD.ⁱ Fale krótsze nie powodują znaczących drgań cięższych jąder, lecz otaczająca je chmura gęstości elektronowej może być spolaryzowana w kierunku oscylującego pola elektronów. Skutkuje to przejściem elektronowym ze stanu podstawowego do stanu wzbudzonego. Zjawisko to jest wykorzystywane w spektroskopii absorpcyjnej UV-Vis oraz ECD do pozyskiwania istotnych informacji o strukturze elektronowej cząsteczek. Powrót cząsteczek ze stanu wzbudzonego do stanu podstawowego wykorzystuje się w spektroskopii fluorescencyjnej.⁵²

Oddziałujące z cząsteczką lub związkami kompleksowym światło z zakresu spektralnego UV-Vis (zwykle 200-750 nm) może spowodować wzbudzenie elektronowe z jednego orbitalu molekularnego na inny, powodując przejście z konfiguracji stanu podstawowego do stanu wzbudzonego (Rysunek 7.12). Przejście to wiąże się bezpośrednio ze zmianą gęstości elektronowej cząsteczki.⁵²

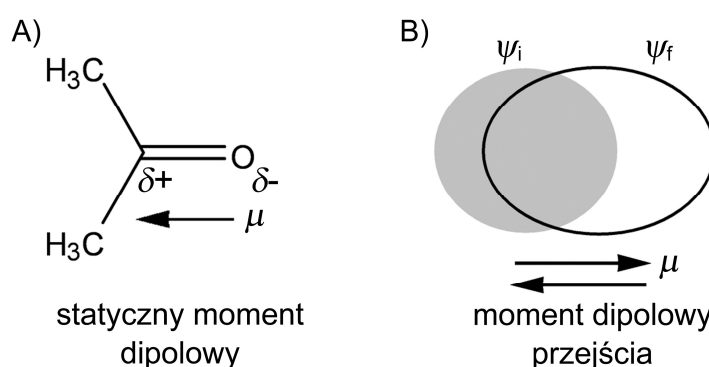


Rysunek 7.12. Diagram energetyczny przedstawiający przejście elektronowe ze stanu podstawowego do stanu wzbudzonego. Ilustracja na podstawie odnośnika⁵².

Wielkość cząsteczek lub kompleksów jest zazwyczaj o kilka rzędów wielkości mniejsza od długości fali promieniowania UV-VIS, dlatego absorpcja fotonu powoduje indukację oscylującego elektrycznego momentu dipolowego przez pole elektryczne.⁵² Do przejścia elektronowego dochodzi, ponieważ albo pola elektryczne, albo magnetyczne (albo obydwa jednocześnie) promieniowania elektromagnetycznego „spychają” elektrony do nowego stanu stacjonarnego. Działanie pola elektrycznego powoduje liniowe przegrupowanie elektronów. Z tej przyczyny dla każdego przejścia można określić *elektryczny moment dipolowy przejścia* (edtm), μ , wyznaczający liniowe przemieszczenie ładunku podczas przejścia. Edtm to wielkość

ⁱ Teoretyczne podstawy spektroskopii optycznej zostały przedstawione w literaturze.⁴⁹⁻⁵³

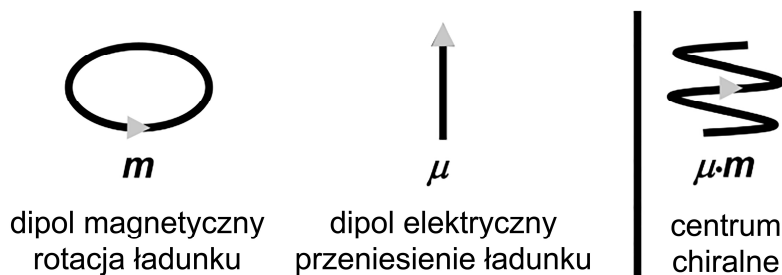
wektorowa o punkcie początkowym w centrum masy cząsteczki. Kierunek, wskazywany przez edtm równy jest polaryzacji przejścia, czyli kierunkowi, w którym „pchane” są elektrony podczas przejścia.⁵⁰ Kwadrat dipolowego momentu przejścia jest proporcjonalny do intensywności przejścia elektronowego. Dla przejść dipolowo wzbronionych $\mu = 0$, natomiast dla przejść dozwolonych $\mu > 0$. Nie należy mylić elektrycznych momentów dipolowych przejść ze statycznymi elektrycznymi momentami dipolowymi, określającymi polaryzację ładunku cząsteczki w stanie podstawowym (Rysunek 7.13). Kierunek statycznego momentu dipolowego ustala się na podstawie struktury cząsteczki; dipol przejścia natomiast ma własność oscylacyjną, przez co wybór jego kierunku jest arbitralny i zależny od fazy funkcji falowych.⁵²



Rysunek 7.13. Statyczny moment dipolowy (A) oraz elektryczny moment dipolowy przejścia (B). Okręgi – szary oraz biały – przedstawiają rozkłady elektronowe odpowiednio w stanie podstawowym i wzbudzonym.

Ilustracja na podstawie odnośnika⁵².

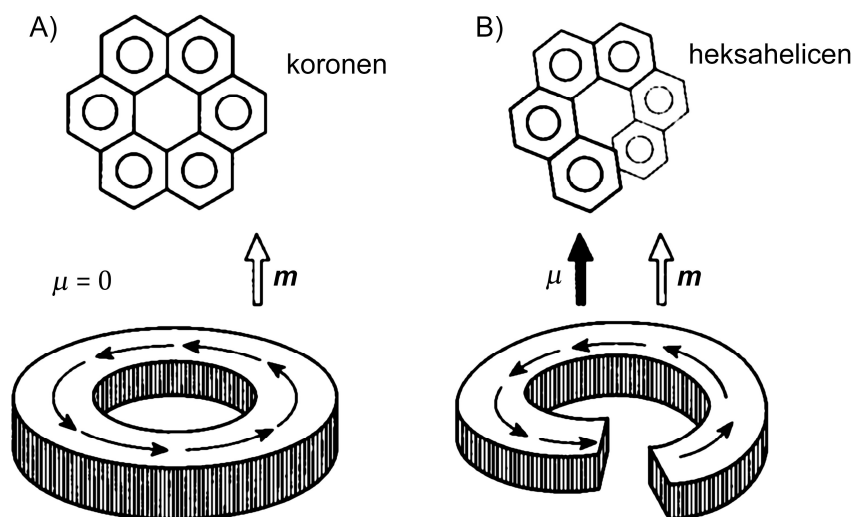
W przeciwieństwie do liniowego efektu wywołanego przez pole elektryczne, pole magnetyczne indukuje kołowe przegrupowanie gęstości elektronowej. Zatem, dla każdego przejścia elektronowego można również wyznaczyć *magnetyczny moment dipolowy przejścia* (mdtm), m , określający cyrkulację ładunku podczas przejścia.⁵⁰ W spektroskopii absorpcyjnej UV-Vis dominującą rolę w sprzężeniu stanu podstawowego ze stanem wzbudzonym odgrywiają zazwyczaj edtm, ponieważ są one około pięć rzędów wielkości większe niż magnetyczne momenty dipolowe.⁵² W przypadku CD intensywności odpowiednich efektów wynikają z wzajemnych oddziaływań między elektrycznymi i magnetycznymi momentami dipolowymi przejść.



Rysunek 7.14. Źródło aktywności optycznej oparte na połączonym efekcie elektrycznych i magnetycznych momentach dipolowych przejść.

Ilustracja na podstawie odnośnika⁵².

Jeśli chodzi o cząsteczkę achiralną, rozkład elektronów w wyniku wzbudzenia światłem jest zawsze planarny. Zazwyczaj jest on liniowy ($\mu \neq 0$, $m = 0$) lub kołowy ($\mu = 0$, $m \neq 0$), ale może też być płaską spiralą, wówczas $\mu \neq 0$ oraz $m \neq 0$. W cząsteczce chiralnej przegrupowanie elektronów jest zawsze helikalne (Rysunek 7.14 i Rysunek 7.15). Helikalny ruch elektronów to wynik równoległej polaryzacji μ oraz m , a także ich wzajemnego połączenia, które wymusza helikalną trajektorię ruchu. Praworęczna helisa ruchu elektronów jest łatwiej indukowana przez światło o polaryzacji kołowej w lewo (o odpowiedniej częstotliwości) niż przez to o polaryzacji kołowej w prawo. W konsekwencji obserwuje się dodatni sygnał (+CE) na widmie CD. Fakt, że światło spolaryzowane kołowo w lewo lepiej indukuje przejście helikalne o kierunku prawym (praworęczne), bierze się ze sposobu w jaki wektory elektryczny i magnetyczny światła reagują odpowiednio z μ oraz m .⁵⁰



Rysunek 7.15. Rozkład elektronów w wyniku wzbudzenia światłem dla przejścia w A) cząsteczki achiralnej i B) chiralnej.

Edtm reprezentowany jest czarną strzałką, natomiast mdtm białą. Wybór „przepływu” dipoli jest arbitralny i może być rozumiany jako wskazanie polaryzacji w danym czasie. Ten sam wynik (μ równoległe do m) otrzymuje się dla praworęcznej helisy helicenu, niezależnie od wyboru kierunku przepływu.

Ilustracja na podstawie odnośnika⁵⁰.

Przy porównywaniu wyników obliczeń teoretycznych z danymi eksperymentalnymi rezygnuje się z wyrażania intensywności sygnału absorpcyjnego bądź CD odpowiednio w postaci ε oraz $\Delta\varepsilon$. Znacznie wygodniejsze okazuje się wykorzystanie natężenia scałkowanego sygnału, czyli pola powierzchni pod pasmem absorpcji lub CD. Oto współczynnik absorpcji ε_I scałkowany po całym paśmie absorpcji:

$$\varepsilon_I = \int \left(\frac{\varepsilon}{\lambda} \right) d\lambda. \quad (6)$$

W przypadku absorpcji natężenie scałkowane sygnału jest proporcjonalne do siły dipola, D_{0a} dla przejścia ze stanu podstawowego 0 do stanu wzbudzonego a :

$$D_{0a} = \left(6909 \frac{hc}{8\pi^3 N_A} \right) \int \left(\frac{\varepsilon}{\lambda} \right) d\lambda = 9,181 \times 10^{-39} \int \left(\frac{\varepsilon}{\lambda} \right) d\lambda, \quad (7)$$

gdzie h , c i N_A to odpowiednio stała Plancka, prędkość światła *in vacuo* oraz liczba Avogadra. Jednostkami współczynnika absorpcji ε są $M^{-1} \cdot cm^{-1}$, natomiast dla długości fali λ są to cm .⁴⁹ Siłę dipola wyraża się zazwyczaj w jednostkach układu CGSⁱⁱ ($erg \cdot cm^3$)ⁱⁱⁱ. Siłę dipola D_{0a} można również przedstawić jako kwadrat elektrycznych momentów dipolowych przejścia elektronu ze stanu 0 do stanu a :

$$D_{0a} = \boldsymbol{\mu}_{0a} \cdot \boldsymbol{\mu}_{0a}. \quad (8)$$

Inna powszechnie stosowana miara natężenia scałkowanego sygnału absorpcji to bezwymiarowa siła oscylatora. Wielkość ta jest proporcjonalna do siły dipola:

$$f_{0a} = \left(\frac{8\pi^2 m}{3he^2} \right) \nu_{max} D_{0a}, \quad (9)$$

gdzie e , m to odpowiednio ładunek oraz masa elektronu, a ν_{max} jest częstotliwością maksimum absorpcji. Zgodnie z założeniami fizyki klasycznej, sens fizyczny siły oscylatora stanowi ilość elektronów, jaka ulega przejściu.⁴⁹ Siłę oscylatora określa się w literaturze także jako miarę prawdopodobieństwa, że cząsteczka zaabsorbuje padające promieniowanie elektromagnetyczne w pewnym zakresie energii.⁵² Określenie siły oscylatora mianem miary prawdopodobieństwa w domyśle zakłada, iż $f \in [0,1]$. Jednakże w przypadku m.in. kropek kwantowych⁵⁴ f przyjmuje wartości ujemne oraz znacznie przekraczające 1.

ⁱⁱ Układ jednostek miar CGS (Centymetr Gram Sekunda, cgs).

ⁱⁱⁱ Jednostką pracy i energii w układzie CGS jest erg (od gr. *τὸ ἔργον* [érgon]– ‘praca’). Odpowiednikiem w układzie SI jest džul, przy czym $1 \text{ erg} = 10^{-7} \text{ J}$.

Istotną własnością siły oscylatora jest opisana niezależnie przez Thomasa⁵⁵ i Kuhna⁵⁶ *reguła sumy*, określana również jako *reguła TRK* (Thomas-Reiche-Kuhn)⁵⁷. Zgodnie z regułą TRK⁵³ suma sił oscylatora ze stanu a do wszystkich innych możliwych stanów równa jest liczbie elektronów n danego układu:

$$\sum_b f_{ab} = n. \quad (10)$$

Zakładając, że wzbudzenia następują ze stanu podstawowego, a więc wartości sił oscylatora przyjmują jedynie wartości dodatnie, możemy *de facto* określić siłę oscylatora jako miarę ilości elektronów, które uległy przejściu do stanu wyższego.

Innym ważnym parametrem, łączącym teorię z eksperymentem w spektroskopii dichroizmu kołowego, jest siła rotatora R . Dla każdego przejścia elektronowego w cząsteczce chiralnej siłę rotatora wyznacza się, korzystając z równania Rosenfelda⁵⁸, jako część urojona (Im) iloczynu skalarnego dwóch wektorów – elektrycznego i magnetycznego momentów dipolowych przejść:

$$R_{0a} = \text{Im}\{\boldsymbol{\mu}_{0a} \cdot \mathbf{m}_{a0}\}, \quad \text{iv} \quad (11)$$

gdzie R_{0a} to siła rotatora przejścia ze stanu podstawowego 0 do stanu wzbudzonego α .⁴⁹ Powyższy wzór można przekształcić, uzyskując:

$$R_{0a} = \boldsymbol{\mu}_{0a} \cdot \mathbf{m}_{a0} \cos\theta, \quad (12)$$

gdzie θ to kąt pomiędzy dwoma dipolami.⁵²

Elektryczny moment dipolowy przejścia $\boldsymbol{\mu}$ elektronu ze stanu 0 do stanu a definiuje się w notacji całkowej jako:

$$\boldsymbol{\mu}_{0a} = \int \psi_0^* \tilde{\boldsymbol{\mu}} \psi_a d\tau = e \sum_i \int \psi_0^* \mathbf{r}_i \psi_a d\tau. \quad (13)$$

Wyrażenie to łączy funkcję falową stanu podstawowego ψ_0 z funkcją falową stanu wzbudzonego ψ_a oraz sumą na wszystkich elektronach, których pozycja dana jest wektorami \mathbf{r}_i .⁵⁹ Operator momentu dipolowego oznaczony jest symbolem $\tilde{\boldsymbol{\mu}}$. Elektryczny moment dipolowy przejścia zazwyczaj jest rzędu 1 debaja = 10^{-18} esu \cdot cm^v. Magnetyczny moment

^{iv} Symbol $\text{Im} \{ \}$ oznacza „część urojona z ”.

^v Debaj (symbol: D) stosując jednostki układu CGS definiowany jest jako moment dipolowy powstały w wyniku oddziaływań dwóch ładunków o przeciwnych znakach, ale tej samej wielkości 1 esu (jednostka elektrostatyczna), oddalonych od siebie o 1 cm. W jednostkach układu SI 1 D $\approx 3,33564 \times 10^{-30}$ C \cdot m.

dipolowy przejścia w tej samej notacji dla przejścia ze stanu 0 do stanu a przedstawia się następująco:

$$\mathbf{m}_{a0} = \int \psi_a^* \tilde{\mathbf{m}} \psi_0 d\tau = \frac{e}{2mc} \sum_i \int \psi_a^* \mathbf{r}_i \times \mathbf{p}_i \psi_0 d\tau, \quad (14)$$

gdzie \mathbf{p}_i to pęd elektronu i . Zazwyczaj magnetyczne momenty dipolowe przejść są rzędu 1 magneton Bohra (BM) = $0,9274 \times 10^{-20}$ erg · gaus⁻¹.⁵⁹ Ze względu na jednostki stosowane do opisu momentów dipolowych przejść, jednostką siły rotatora jest Debaj-Bohr magneton (DBM) równy $0,9274 \times 10^{-38}$ cgs.

Przejścia elektronowe między stanami mogą być dozwolone lub wzbronione. Duża wartość μ_{0a} sugeruje, że przejście jest elektrycznie dozwolone, natomiast mała wartość μ_{0a} wskazuje przejście wzbronione. Zazwyczaj przejścia elektrycznie dozwolone charakteryzują się $\epsilon_{max} > 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, $D > 1D^2$, $f > 0,025$.⁴⁹ Przejścia elektrycznie dozwolone mogą (ale nie muszą) być jednocześnie przejściami magnetycznie dozwolonymi. W przypadku cząsteczki charakteryzującej się obecnością centrum symetrii przejście elektronowe nie może być jednocześnie magnetycznie oraz elektrycznie dozwolone (tj. $\mu_{0a} \neq 0$ lub $\mathbf{m}_{a0} \neq 0$) – siła rotatora wyniesie 0 (wzór 11). Przejścia elektronowe w cząsteczce o płaszczyźnie symetrii mogą być elektrycznie oraz magnetycznie dozwolone, jednak w tym przypadku μ_{0a} oraz \mathbf{m}_{a0} będą w stosunku do siebie ortogonalne – zerowa siła rotatora (ponieważ $\cos(90^\circ) = 0$). Podsumowując, optycznie czynne będą tylko związki chiralne (nieposiadające elementów symetrii), dla których siła rotatora $R_{0a} \neq 0$.

Ważną własnością siły rotatora, analogicznie do reguły TRK dla siły oscylatora (wzór 10), jest spełnienie *reguły sumy*.⁵³ Odnosi się ona do sumy sił rotatora, która dla wszystkich przejść ze stanu a wynosi 0 zgodnie z równaniem:

$$\sum_b R_{ab} = 0. \quad (15)$$

Zależność tę określiła Berova jako:

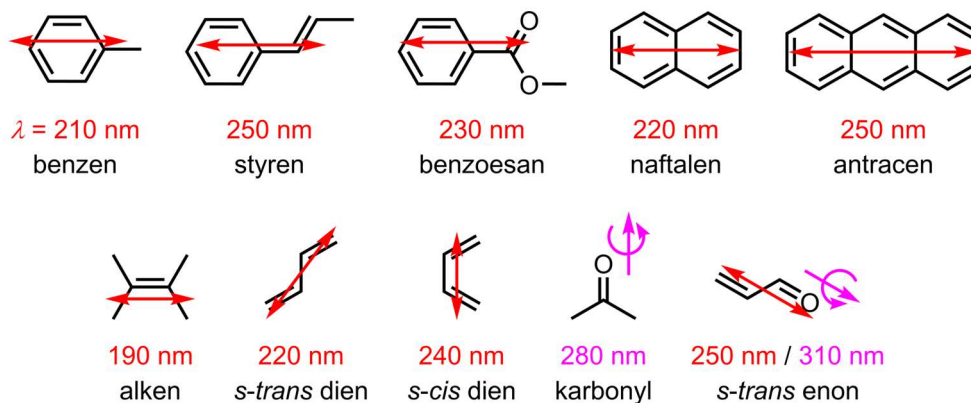
(...) *the integral of CD over the whole electromagnetic spectrum is zero*.⁶⁰

^{vi} Magneton Bohra (symbol: μ_B) jest stałą fizyczną oraz jednostką magnetycznego momentu dipolowego elektronu zazwyczaj wyrażaną w jednostkach układu CGS jako $0,9274 \times 10^{-20}$ erg · gaus⁻¹. W jednostkach układu SI $1 \mu_B = 0,9274 \times 10^{-23}$ J · T⁻¹.

Oznacza to, że obserwując dodatnie efekty Cottona na widmie CD, możemy się spodziewać również równoważących je efektów ujemnych. W rzeczywistości, na co zwrócił uwagę Kobayashi ze współpracownikami⁵², własność ta w wielu przypadkach może nie być obserwowana, ponieważ znacząca część widma CD znajduje się poza zakresem pomiarowym aktualnie dostępnej aparatury.

7.2.2.2. Ekscytonowy dichroizm kołowy

Badane metodami chiralooptycznymi układy kowalencyjne bądź supramolekularne zazwyczaj nie zawierają w strukturze jednej, izolowanej grupy chromoforowej. Często zbudowane są z co najmniej kilku chromoforów silnie absorbujących w zakresie UV-Vis.⁶⁰ Bliskie sąsiedztwo silnie absorbujących grup chromoforowych (Rysunek 7.16) może skutkować sprzężaniem się ich elektrycznych momentów dipolowych przejść. Efektem tych oddziaływań jest wyraźne rozszczepienie energii stanu wzbudzonego, które w sposób znaczący wpływa na właściwości spektralne układu.⁵² Wartości generowanych w ten sposób sił rotatora znacznie przewyższają te, które są skutkiem sumy oddziaływań każdego z chromoforów z chiralną, niechromoforową częścią cząsteczki. Zjawisko to, określane mianem sprzężenia ekscytonowego, można uznać za wyjątkowo użyteczne w analizie układów chiralnych (określane jest metodą chiralności ekscytonowej⁶¹) oraz bardzo uniwersalne, gdyż oddziałujące chromofory niekoniecznie muszą być związane kowalencyjnie.



Rysunek 7.16. Wybrane grupy chromoforowe wraz z polaryzacjami głównych przejść. Kolorem czerwonym oznaczono elektryczne momenty przejść dipolowych, kolorem fioletowym zaś magnetyczne momenty przejść dipolowych.

Ilustracja na podstawie odnośnika⁶⁰.

Narzędziem, które umożliwia interpretację widm oraz zrozumienie fotochemii układów zawierających oddziałujące jednostki chromoforowe, jest *cząsteczkowy model ekscytonowy*. Został on po raz pierwszy wprowadzony przez Alexandra Davydova^{vii} do interpretacji widma absorpcyjnego kryształu molekularnego naftalenu^{viii}. Koncepcję tę opisał Kasha w następujący sposób:

*The molecular exciton model may be defined as describing resonance interaction between excited states of composite molecule systems, in which non-degenerate states of the individual molecular components become split in the composite molecule, usually considered to be caused by dipole-dipole interaction.*⁶⁴

Należy zwrócić uwagę, że pod pojęciem *composite molecule system* nie kryją się wyłącznie wspomniane wcześniej kryształy molekularne. Znaczenie tego wyrażenia w przytoczonym fragmencie jest znacznie szersze i obejmuje też układy związane wiązaniami wodorowymi oraz te, w których jednostki chromoforowe związane są w sposób kowalencyjny.

Model ekscytonowy Davydova, wprowadzony do opisu oddziaływań w kryształach cząsteczek aromatycznych stanowił oparcie dla badanej przez Moffita i Kirkwooda teorii *sprzężonych oscylatorów* (z ang. *coupled-oscillator*).⁶⁵ Pierwotnie jej celem było zrozumienie zjawiska aktywności optycznej polipeptydów⁶⁶⁻⁶⁹, lecz później teoria ta znalazła szerokie zastosowanie w badaniach przy użyciu spektroskopii CD m.in. pod postacią teorii ekscytonowego dichroizmu kołowego.

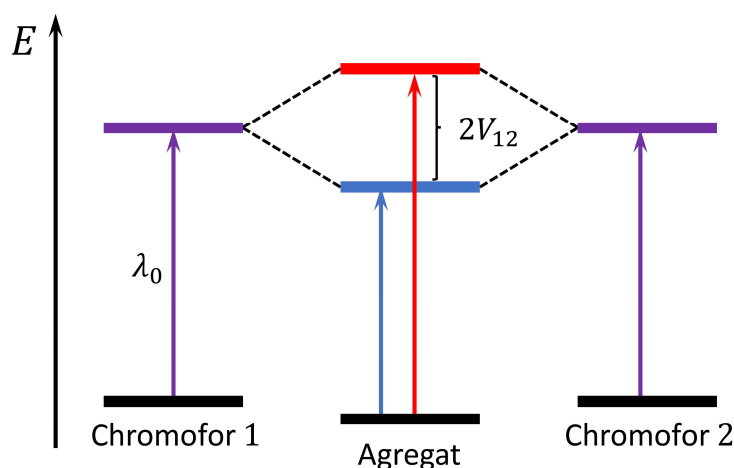
W kontekście badań zjawiska ekscytonowego dichroizmu kołowego najistotniejsze okazują się wzajemne oddziaływania sprzęgających się elektrycznych momentów dipolowych przejść.⁵² Dla uproszczenia dalsza część dyskusji operować będzie na przykładzie modelowym,

^{vii} Autorzy opisujący dokonania Davydova, jak również sam Davydov odnoszą się do artykułu⁶³ z 1948 roku wydanego w ówczesnie rosyjskojęzycznym czasopiśmie *Zhurnal Éksperimental'noĭ i Teoreticheskoi Fiziki (ZhÉTF)*, do którego dostępu autorowi niniejszej dysertacji nie udało się uzyskać. Teoria ekscytonów została opisana w dostępnej w formie cyfrowej i przetłumaczonej na język angielski książce z 1971 roku pt.: „Theory of Molecular Excitons”⁶² autorstwa A. Davydova.

^{viii} Kryształy molekularne, wg Davydova⁶², to ciała stałe złożone z cząsteczek (lub atomów gazów obojętnych) związanych bardzo słabymi oddziaływaniami Van der Waalsa. Typowe kryształy molekularne to te utworzone z anizotropowych cząsteczek aromatycznych takich jak: antracen, naftalen, benzen, itp.

zawierającym dwie jednostki chromoforowe absorbujące w zakresie UV-Vis, nazywanym w skrócie dimerem (Rysunek 7.18).

Stany wzbudzone nieoddziałujących ze sobą chromoforów w dimerze, który zawiera izolowane chromofory, są zdegenerowane. Odpowiednie ułożenie przestrzenne w tym dostateczna bliskość chromoforów dimeru, może jednak sprawić, że będą one ze sobą oddziaływać. W układach o sprzęgających się edtm, zgodnie z modelem *ekscytonu molekularnego*, dochodzi do rozszczepienia energii stanów wzbudzonych na dwa poziomy (Rysunek 7.17).



Rysunek 7.17. Diagram obrazujący rozszczepienie stanów wzbudzonych dwóch zdegenerowanych ekscytonowo-sprzężonych chromoforów połączonych chiralnym łącznikiem.

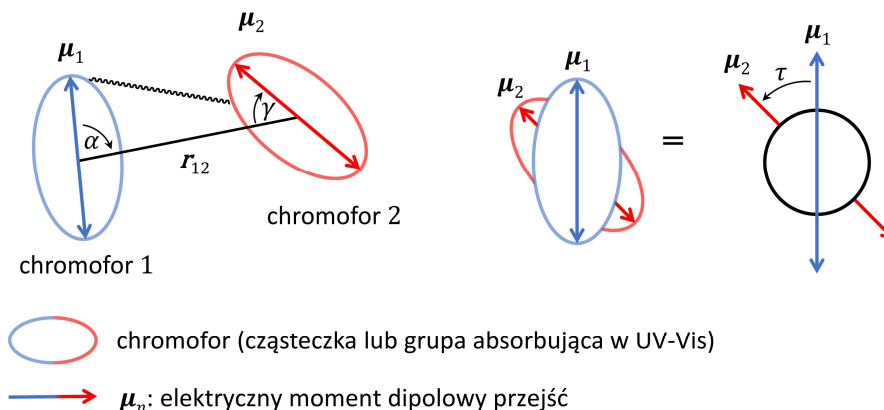
Ilustracja na podstawie odnośnika⁶⁰.

Rozszczepienie energii spowodowane oddziaływaniami ekscytonowymi ($2V_{12}$, Rysunek 7.17), nazywane jest rozszczepieniem Davydova (albo ekscytonowym).⁵² Źródło energii V_{12} , będącej wynikiem oddziaływań sprzęgających się edtm (μ_n), stanowią oddziaływania kulombowskie. Energia V_{12} może być szacowana z wykorzystaniem przybliżenia punkt-dipol, z równań:

$$V_{12} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \frac{\mu_1 \cdot \mu_2}{(r_{12})^3} - \frac{(\mu_1 \cdot r_{12})(\mu_2 \cdot r_{12})}{(r_{12})^5} \right\} \quad (16)$$

$$V_{12} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{\mu^2}{(r_{12})^3} (\sin \alpha \sin \gamma \cos \tau + 2 \cos \alpha \cos \gamma), \quad (17)$$

gdzie ϵ_0 jest stałą fizyczną i symbolizuje przenikalność elektryczną próżni^{ix}, r_{12} oznacza długość wektora od chromoforu 1 do chromoforu 2, natomiast α , γ oraz τ to kąty między wektorami przedstawionymi na Rysunku 7.18.⁵² Energia ekscytonu dla układu zdegenerowanego jest proporcjonalna do kwadratu momentu przejścia (μ) oraz odwrotnie proporcjonalna do sześcianu odległości (r_{12}) między oddziaływującymi chromoforami. Poza odległością r_{12} istotny wpływ na wartość V_{12} ma również wzajemne rozmieszczenie przestrzenne oddziaływujących chromoforów (Równanie 17).



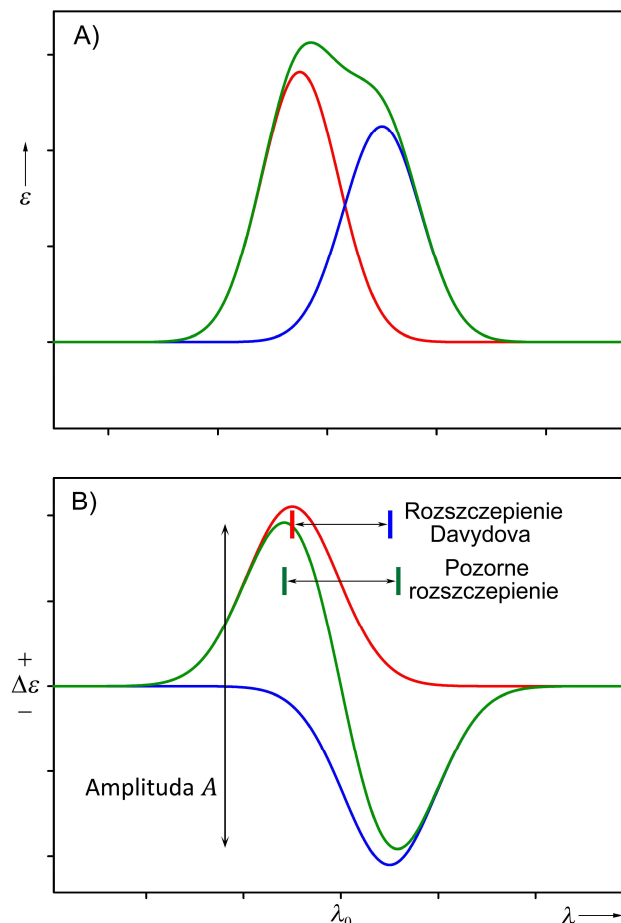
Rysunek 7.18. Parametry geometryczne dla dimerycznego układu chromoforów. Owale reprezentują jednostki lub cząsteczki absorbujące światło. Kąt τ jest zawsze mierzony przeciwnie do wskazówek zegara, gdy układ jest obserwowany w kierunku od chromofora 1 do chromofora 2.

Ilustracja na podstawie odnośnika⁵².

Sprężenie ekscytonowe w sposób znaczący wpływa na kształt widma elektronowego CD. Charakterystyczne rozszczepienie energii przedstawione na Rysunku 7.17 znajduje swoje odzwierciedlenie na widmach UV i ECD z Rysunku 7.19. W przypadku omawianego dimeru dwa stany wzbudzone generują dwa efekty Cottona o jednakowej intensywności i o przeciwnym znaku, z zachowaniem *reguły sumy* (Równanie 15). Stan wzbudzony o niższej energii (oznaczony na Rysunku 7.17 kolorem niebieskim) odpowiada za pierwszy – ujemny efekt Cottona (niebieska linia), natomiast wyżej energetyczny stan (zaznaczony na Rysunku 7.17 kolorem czerwonym) za drugi efekt Cottona – dodatni (czerwona linia). Skutkiem sprężenia ekscytonowego, obserwowanym na widmach ECD, są w przypadku dimeru – charakterystyczne dwuznakowe efekty Cottona (inaczej: kaplet) o dużej amplitudzie

^{ix} Przenikalność elektryczna próżni (ϵ_0) jest stałą fizyczną, którą z dobrym przybliżeniem można wyrazić w postaci: $\epsilon_0 \approx \frac{1}{36\pi} \cdot 10^{-9} \frac{\text{F}}{\text{m}} \approx 8,84 \frac{\text{F}}{\text{m}}$. W układzie SI jednostką ϵ_0 jest $\frac{\text{F}}{\text{m}} = \frac{\text{C}}{\text{V} \cdot \text{m}} = \frac{\text{C}^2}{\text{N} \cdot \text{m}^2} = \frac{\text{C}^2 \cdot \text{s}^2}{\text{kg} \cdot \text{m}^3}$.

(Rysunek 7.19). Znak kapletu (określany na podstawie wartości pierwszego CE) jest skorelowany z mierzonym przeciwnie do wskazówek zegara kątem wzajemnego skręcenia dwóch sprzęgających się edtm (kątem τ na Rysunek 7.18). Ujemny kaplet efektów Cottona (ujemny kąt τ) określa się mianem ujemnej chiralności ekscytonowej, natomiast dodatni kaplet (dodatni kąt τ) odpowiada chiralności dodatniej.



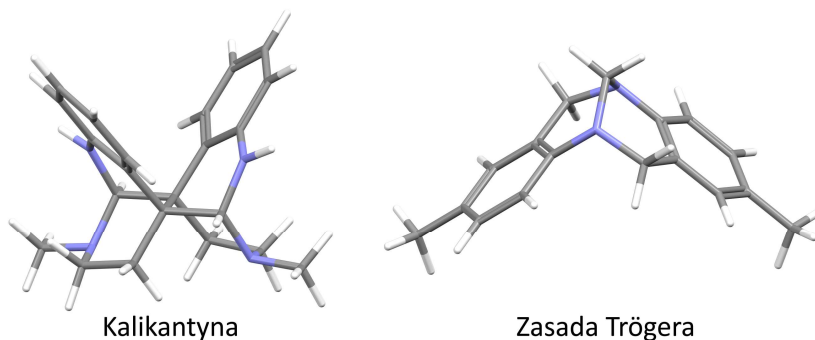
Rysunek 7.19. Oczekiwane widma A) absorpcyjne i B) CD w przypadku sprzężenia ekscytonowego. Kolorami: czerwonym oraz niebieskim oznaczono widma składowe, natomiast zielonym widma wynikowe.

Ilustracja na podstawie odnośnika⁶⁰.

7.2.2.3. Zastosowanie ekscytonowego dichroizmu kołowego – metoda chiralności ekscytonowej

Początki praktycznego wykorzystania ekscytonowego dichroizmu kołowego w stereochemii organicznej sięgają lat 60. ubiegłego wieku. W roku 1962 S. F. Mason wykorzystał je do oznaczenia konfiguracji absolutnej kalikantyny (**2**) – występującego w przyrodzie alkaloidu o symetrii C_2 , zawierającego w strukturze dwie grupy anilinowe (Rysunek 7.20)^{70,71}.

Poprawność określonej przez Masona konfiguracji kalikantyny została później potwierdzona metodami rentgenograficznymi.⁷²



Rysunek 7.20. Poprawne struktury przestrzenne związków badanych przez Masona przy użyciu ekscytonowego dichroizmu kołowego.

Metoda określania konfiguracji absolutnej, którą zastosował Mason (tj. na podstawie wyznaczonych eksperymentalnie oraz obliczonych sił rotatora) nie daje jednak gwarancji poprawności. Często opisywanym w literaturze przypadkiem, gdy metodologia ta zawiodła, jest zasada Trögera⁷³ (**3**; Rysunek 7.20), której poprawną konfigurację absolutną określono na podstawie danych rentgenostrukturalnych⁷⁴.

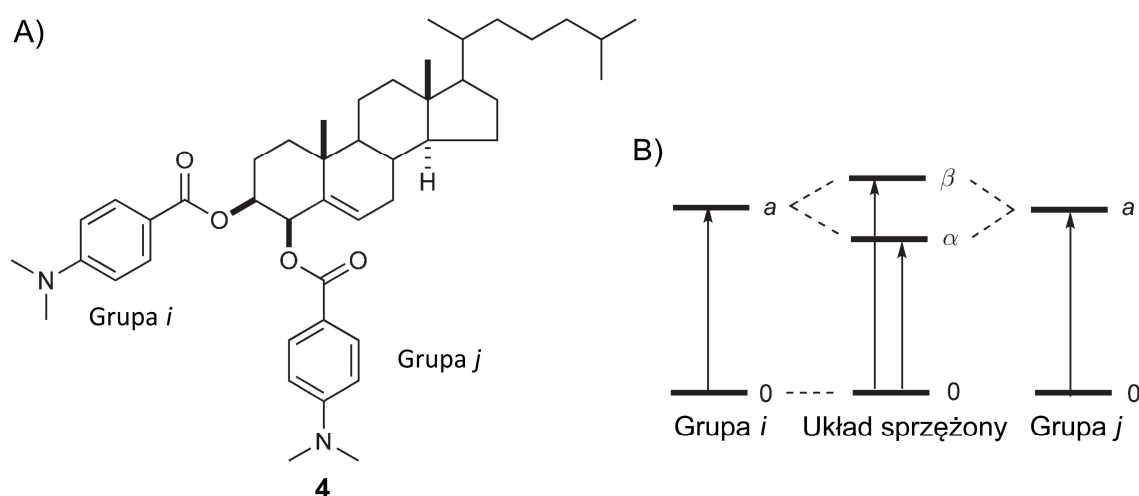
W 1969 roku N. Harada i K. Nakanishi opublikowali badania⁷⁵, w których opisali *regułę chiralności dibenzoowej*^x. Posłużyła ona do oznaczenia konfiguracji absolutnej chiralnych glikoli.^{xi} Metoda ta, bazująca na mechanizmie sprzężonych oscylatorów, polegała na wykorzystaniu charakterystycznego dwuznakowych efektów Cottona do wyznaczenia helikalności pomiędzy dwoma sąsiadującymi chromoforami benzoowymi. Znajomość wzajemnego ułożenia wspomnianych jednostek chromoforowych umożliwiała oznaczenie konfiguracji absolutnej badanego układu bez stosowania zewnętrznych wzorców.

Opisywana przez autorów *reguła chiralności benzoowej* szybko okazała się znacznie bardziej uniwersalna. Stosowanym w obecnej literaturze określeniem tej metodologii jest *metoda chiralności ekscytonowej*⁷⁶ – zgodnie z sugestią Harady i Nakanishiego.

^x Badania te stanowiły rozwinięcie wcześniejszych badań autorów dotyczących tzw. *sektorów benzoowych* i wykorzystaniu ich do określania konfiguracji absolutnej cyklicznych alkoholi II-rzędowych.^{77,78}

^{xi} Warto zwrócić uwagę, że Harada oraz Nakanishi nie byli pierwszymi, którzy podjęli się formułowania reguł dot. korelacji widm CD z konfiguracją absolutną związków chiralnych. Najbardziej znaną jest *reguła oktantów*⁷⁹ zaproponowana dla ketonów w roku 1961. Jest ona jednak ograniczona do efektów Cottona generowanych przez jeden chromofor i w przeciwieństwie do *reguły chiralności benzoowej/ekscytonowej* nie uwzględnia efektów wynikających z oddziaływań międzychromoforowych.

Układem modelowym, obrazującym skuteczność metody chiralności ekscytonowej, jest np. bis(*p*-dimetyloaminobenzoesan) cholest-5-en-3 β ,4 β -diolu (**4**; Rysunek 7.21A). Związek ten zawiera w strukturze dwie identyczne grupy chromoforowe (*i* oraz *j*) charakteryzujące się intensywną absorpcją w zakresie UV, związaną z przejściem π - π^* (stan podstawowy 0 \rightarrow stan wzbudzony *a*). Rezultatem wzajemnych oddziaływań jednostek chromoforowych jest rozszczepienie stanu wzbudzonego na dwa poziomy energetyczne (stany α i β), przy czym stan podstawowy (0) pozostaje nierozszczepiony.⁸⁰ Na skutek oddziaływań ekscytonowych możliwe są dwa przejścia elektronowe ze stanu podstawowego do stanów wzbudzonych α i β odpowiednio 0 \rightarrow α oraz 0 \rightarrow β (Rysunek 7.21B).



Rysunek 7.21. A) Struktura bis(*p*-dimetyloaminobenzoesanu) cholest-5-en-3 β ,4 β -diolu. B) Poglądowe przedstawienie rozszczepienia energetycznego stanów wzbudzonych w ekscytonowo-sprzężonym układzie dwuchromoforowym.

Ilustracja na podstawie odnośnika⁸⁰.

Najważniejsze równania opisujące ekscytonowo-sprzężony układ, tj. funkcje falowe, energie, siły dipola oraz siły rotatora dla poszczególnych stanów wzbudzonych α i β zebrane są w Tabeli 7.1. Wartość siły rotatora R^α stanu α ma znak przeciwny do wartości siły rotatora R^β dla stanu β , ale wartości absolutne obu tych wielkości są równe. Istotne jest również to, że o znaku oraz wielkości sił rotatora R^α i R^β decyduje potrójny iloczyn wektorowy $\mathbf{r}_{ij} \cdot (\boldsymbol{\mu}_{i0a} \times \boldsymbol{\mu}_{j0a})$.⁸⁰

Tabela 7.1. Najważniejsze równania charakteryzujące stany wzbudzone w metodzie ekscytonowego dichroizmu kołowego.
Dane tabelaryczne na podstawie odnośnika⁸⁰.

	Stan wzbudzony α	Stan wzbudzony β
Funkcja falowa	$\psi_a^\alpha = (1/\sqrt{2}) (\phi_{ia}\phi_{j0} - \phi_{i0}\phi_{ja})$	$\psi_a^\beta = (1/\sqrt{2}) (\phi_{ia}\phi_{j0} + \phi_{i0}\phi_{ja})$
Energia	$E^\alpha = E_a - V_{ij}$	$E^\beta = E_a + V_{ij}$
Siła dipola	$D^\alpha = (1/2) (\boldsymbol{\mu}_{i0a} - \boldsymbol{\mu}_{j0a})^2$	$D^\beta = (1/2) (\boldsymbol{\mu}_{i0a} + \boldsymbol{\mu}_{j0a})^2$
Siła rotatora	$R^\alpha = +(1/2)\pi\sigma_0\mathbf{r}_{ij} \cdot (\boldsymbol{\mu}_{i0a} \times \boldsymbol{\mu}_{j0a})$	$R^\beta = -(1/2)\pi\sigma_0\mathbf{r}_{ij} \cdot (\boldsymbol{\mu}_{i0a} \times \boldsymbol{\mu}_{j0a})$

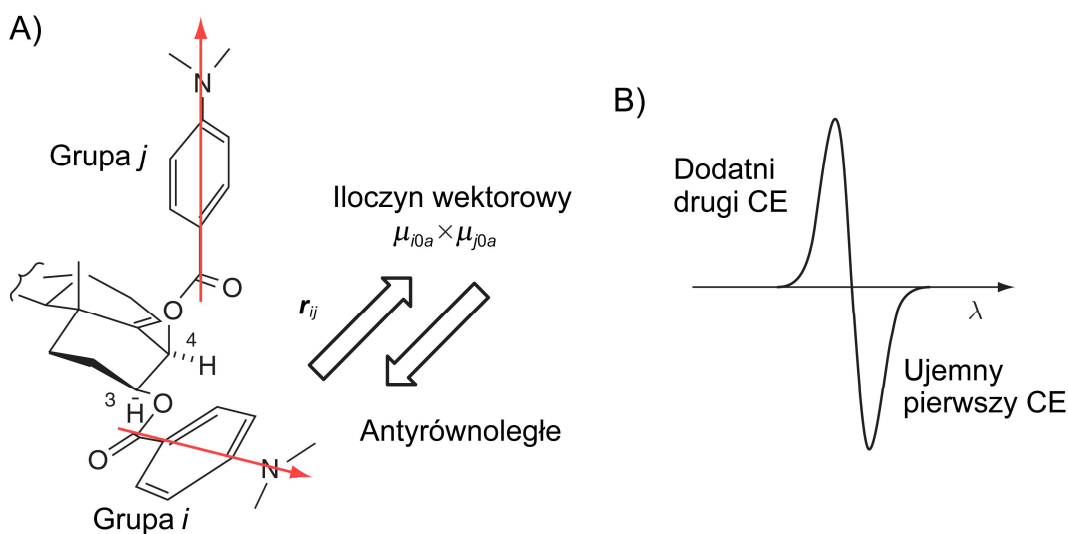
Energia wzajemnego oddziaływania dwóch elektrycznych momentów przejść $(\boldsymbol{\mu}_{i0a}, \boldsymbol{\mu}_{j0a})$ grup chromoforowych i oraz j , oznacza się jako V_{ij} i definiuje w sposób następujący:

$$V_{ij} = \mathbf{r}_{ij}^{-3} \left\{ \boldsymbol{\mu}_{i0a}\boldsymbol{\mu}_{j0a} - 3\mathbf{r}_{ij}^{-2} (\boldsymbol{\mu}_{i0a}\mathbf{r}_{ij}) (\boldsymbol{\mu}_{j0a}\mathbf{r}_{ij}) \right\}. \quad (18)$$

Dodatnia wartość V_{ij} (sytuacja ta, przedstawiona jest na Rysunku 7.21B) sygnalizuje, że stan α jest stanem niżej energetycznym, co oznacza, że odpowiadające mu przejście elektronowe będzie odpowiedzialne za pierwszy efekt Cottona, ponieważ będzie występowało przy większej długości fali niż drugi efekt Cottona wywołany przejściem elektronowym do wyżej energetycznego stanu β .

W opisywanym układzie **4** jednostki chromoforowe i oraz j mają dobrze zdefiniowane elektryczne momenty dipolowe przejść (odpowiednio $\boldsymbol{\mu}_{i0a}$ i $\boldsymbol{\mu}_{j0a}$), dzięki czemu możliwa jest dokładna korelacja obserwowanych widm ECD z ich ułożeniem przestrzennym w badanej cząsteczce. Decydujący wpływ na znak sił rotatora R^α i R^β ma wspomniany uprzednio potrójny iloczyn wektorowy, jednakże w przypadku układu **4** wektor odległości \mathbf{r}_{ij} można uznać za stały, niezależnie od wzajemnego ułożenia chromoforów. Wynika z tego, że znak sił rotatora zależy *de facto* jedynie od iloczynu wektorowego $(\boldsymbol{\mu}_{i0a} \times \boldsymbol{\mu}_{j0a})$. Kąt wzajemnego skręcenia tych wektorów (Rysunek 7.22A) jest ujemny, stąd powstały wektor $\boldsymbol{\mu}_{i0a} \times \boldsymbol{\mu}_{j0a}$ będzie antyrównoległy do wektora odległości \mathbf{r}_{ij} . W efekcie potrójny iloczyn wektorowy $\mathbf{r}_{ij} \cdot (\boldsymbol{\mu}_{i0a} \times \boldsymbol{\mu}_{j0a})$ będzie ujemny, co po podstawieniu do równań z Tabeli 7.1, wskazuje, że siła rotatora R^α również będzie ujemna, natomiast R^β dodatnia. Takie wartości sił rotatora

obserwowane będą na widmie ECD jako ujemny kaplet efektów Cottona, zilustrowany na Rysunku 7.22B.



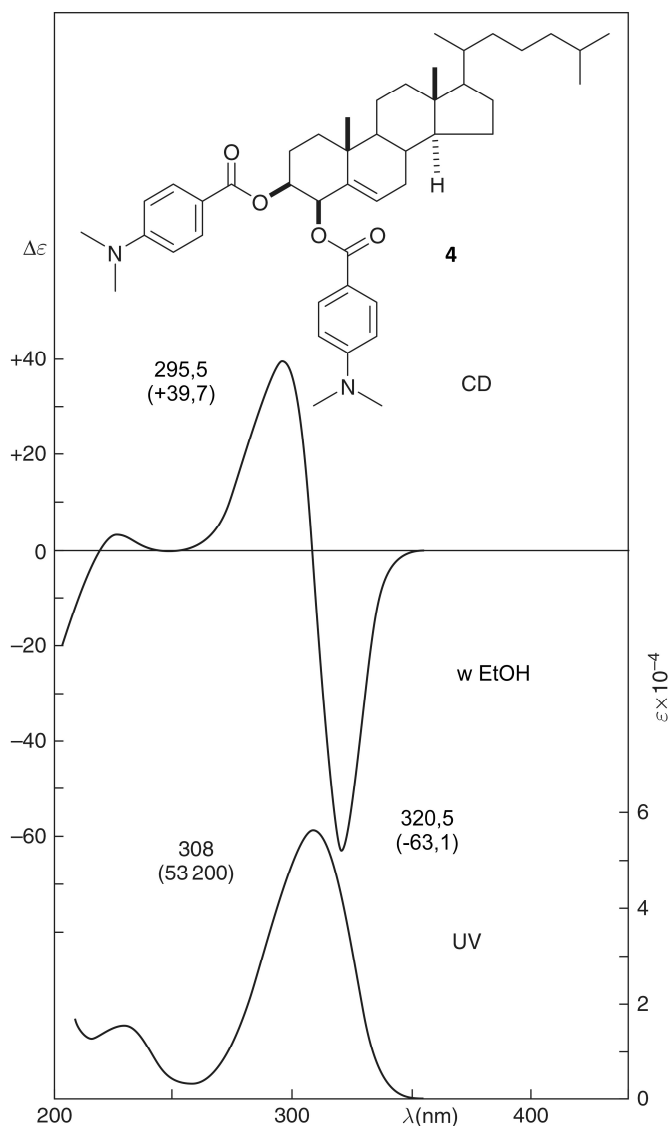
Rysunek 7.22. A) Zależności geometryczne oddziałujących elektrycznych momentów dipolowych przejść w bis(*p*-dimetyloaminobenzoesanie) cholest-5-en-3β,4β-diolu,

B) przewidywany kaplet efektów Cottona będący efektem tych oddziaływań.

Ilustracja z odnośnika⁸⁰.

Na eksperymentalnym widmie UV 4 (Rysunek 7.23) widoczne jest intensywne pasmo absorpcyjne $\pi\text{-}\pi^*$ (λ_{maks} : 308 nm, ϵ : 53 200) spolaryzowane wzdłuż długiej osi chromofora.⁸⁰ Przedstawione na tym samym rysunku zmierzone widmo CD charakteryzuje się ujemnym pierwszym (λ_1 : 320,5 nm, $\Delta\epsilon_1$: -63,1) i dodatnim drugim (λ_2 : 295,5 nm, $\Delta\epsilon_2$: 39,7) efektami Cottona oraz amplitudą^{xii} $A = -102,8$.

^{xii} Amplitudę ekscytonowego CD oblicza się zgodnie z równaniem: $A = \Delta\epsilon_1 - \Delta\epsilon_2$.



Rysunek 7.23. Eksperymentalne widma ECD oraz UV bis(*p*-dimetyloaminobenzoesanu) cholest-5-en-3 β ,4 β -diolu.

Ilustracja z odnośnika⁸⁰.

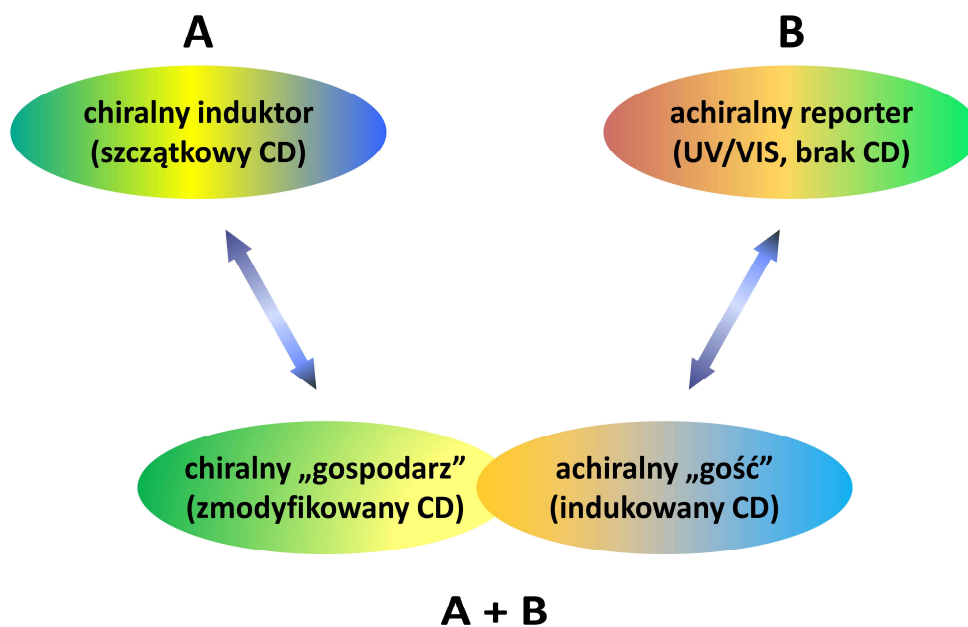
Wyniki otrzymane eksperymentalnie dla **4** okazują się zgodne z rozważaniami teoretycznymi przewidującymi sekwencję efektów Cottona dla zaproponowanej na Rysunku 7.22 konfiguracji układu, co jednoznacznie potwierdza postulowaną stereochemię badanego glikolu.

7.3. Dynamiczna indukcja aktywności optycznej

Pierwsze obserwacje dotyczące zjawiska indukcji aktywności optycznej dotyczyły roztworów związków achiralnych w chiralnych, nieracemicznych rozpuszczalnikach i były prowadzone już w latach 60.⁸¹ Zaobserwowano, że chiralny rozpuszczalnik powoduje zaburzenia

równowagi konformacyjnej cząsteczek substancji rozpuszczonej, co z uwagi na jej właściwości chromoforowe, mogło być badane za pomocą spektroskopii dichroizmu kołowego.

Późniejsze badania (podsumowane w licznych artykułach przeglądowych⁸²) dowiodły, że zjawisko to jest wyjątkowo użyteczne z punktu widzenia badań strukturalnych układów związanych kowalencyjnie oraz niekowalencyjnie. Idea zjawiska indukcji chiralności optycznej na przykładzie indukowanego dichroizmu kołowego (ICD) przedstawiona została na Schemacie 7.2. Cząsteczka chiralnego induktora (A) nie ma cech „dobrego” chromofora, stąd jej widmo CD charakteryzuje się małą intensywnością lub leży poza dostępnym zakresem pomiarowym. Cząsteczka B, często określana jako achiralny lub dynamicznie racemiczny reporter, cechuje się dobrymi właściwościami chromoforowymi w zakresie UV/VIS oraz dużą dynamiką konformacyjną^{xiii} umożliwiającą dostosowanie się reportera do chiralnego induktora. Otrzymany układ (A+B) wyróżnia intensywny ICD w rejonie absorpcji reportera.



Schemat 7.2. Indukcja aktywności optycznej w układach typu induktor–reporter.

Ilustracja na podstawie odnośnika⁸³.

Wzajemne oddziaływania w układach induktor–reporter nie kończy się jednak na indukcji aktywności optycznej w racemicznie dynamicznym reporterze, a modyfikacji mogą ulegać również właściwości spektroskopowe chiralnego induktora spowodowane zmianą

^{xiii} Pod pojęciem „dużej dynamiki konformacyjnej” należy rozumieć możliwość występowania cząsteczki w postaci wielu niskoenergetycznych konformerów o zbliżonej energii.

otoczenia cząsteczki. Wykorzystując zjawisko indukowanego dichroizmu kołowego należy pamiętać, że sama zmiana właściwości spektroskopowych w obrębie pasma absorpcji chiralnego induktora nie jest dostatecznym dowodem indukcji chiralności w cząsteczce gościa.

7.3.1. Budowa i mechanizm działania stereodynamicznych sond chromoforowych

Ponad dwadzieścia lat temu Berova, Nakanishi i współpracownicy wykazali, że chromofory porfiryne, wykazujące indukowany dichroizm kołowy mogą zostać z powodzeniem wykorzystane w określaniu konfiguracji absolutnej związków chiralnych.⁸⁴ Od tego czasu, opracowano kilkadziesiąt stereodynamicznych sond chromoforowych różnego typu m.in. przez grupy: Berovej^{60,85-87}, Rosiniego^{88,89}, Anslina⁹⁰⁻⁹⁴, Gawrońskiego⁹⁵⁻¹⁰⁰, Toniolo^{101,102}, Canary'ego¹⁰³⁻¹⁰⁵, Wolfa¹⁰⁶⁻¹¹⁵ i innych^{116,117}. Poza oczywistymi rozbieżnościami strukturalnymi różnią się one przede wszystkim metodą wiązania chiralnej cząsteczki induktora. Bardziej popularne, „kowalencyjne” sondy chromoforowe bazują na kowalencyjnym związaniu induktora i reportera. W sondach „niekowalencyjnych” (nazywanych supramolekularnymi), oddziaływanie z cząsteczką induktora opiera się w głównej mierze na wiązaniach wodorowych lub – w przypadku kompleksów zawierających kationy metali – na koordynacyjnych. Mimo upływu lat, tematyka ta jest wciąż dynamicznie rozwijana na co istotny wpływ ma rozwój zaplecza analitycznego (metod spektroskopowych i obliczeniowych) jak również szerokie potencjalne zastosowanie tego typu układów.

Jak wcześniej pokazano (podrozdział 7.2.2.3), zjawisko ekscytonowego dichroizmu kołowego może być z powodzeniem wykorzystane, m.in. do oznaczania konfiguracji absolutnej chiralnych związków optycznie czynnych. Zazwyczaj jednak skuteczne zastosowanie tej metody analitycznej nie jest możliwe ze względu na brak odpowiednich grup chromoforowych w strukturze badanych związków chiralnych. Poza szczególnymi grupami, takimi jak np. związki karbonylowe, enony czy biaryle, dla większości związków chiralnych obserwowane są jedynie efekty Cottona o małej intensywności i pojawiające się zazwyczaj w zakresie krótkofalowym.¹³ W tych przypadkach efektywne okazuje się zastosowanie zjawiska indukcji aktywności optycznej, w którym rolę induktora pełni badany układ chiralny (szczątkowe CD, pomijalna absorpcja w zakresie UV), natomiast reporterem jest stereodynamiczna sonda chromoforowa (brak CD, intensywna absorpcja w zakresie UV).

Zmiany w populacji konformerów wynikające z procesu indukcji w chiralnym układzie induktor–reporter obserwowane są jako wyraźne i charakterystyczne sygnały na widmie ECD. Analiza otrzymanych widm UV i CD pozwala na określenie konfiguracji absolutnej, nadmiaru enancjomerycznego oraz stężenia badanego chiralnego induktora.¹¹⁸ Połączenie metod chiralooptycznych z obliczeniami teoretycznymi pozwala dodatkowo przeprowadzić analizę konformacyjną badanego układu induktor–reporter i określić wpływ poszczególnych konformerów na obserwowane widmo CD.

Argumentami przemawiającymi za stosowaniem sond chromoforowych w oznaczeniach stereochemicznych są m.in.:

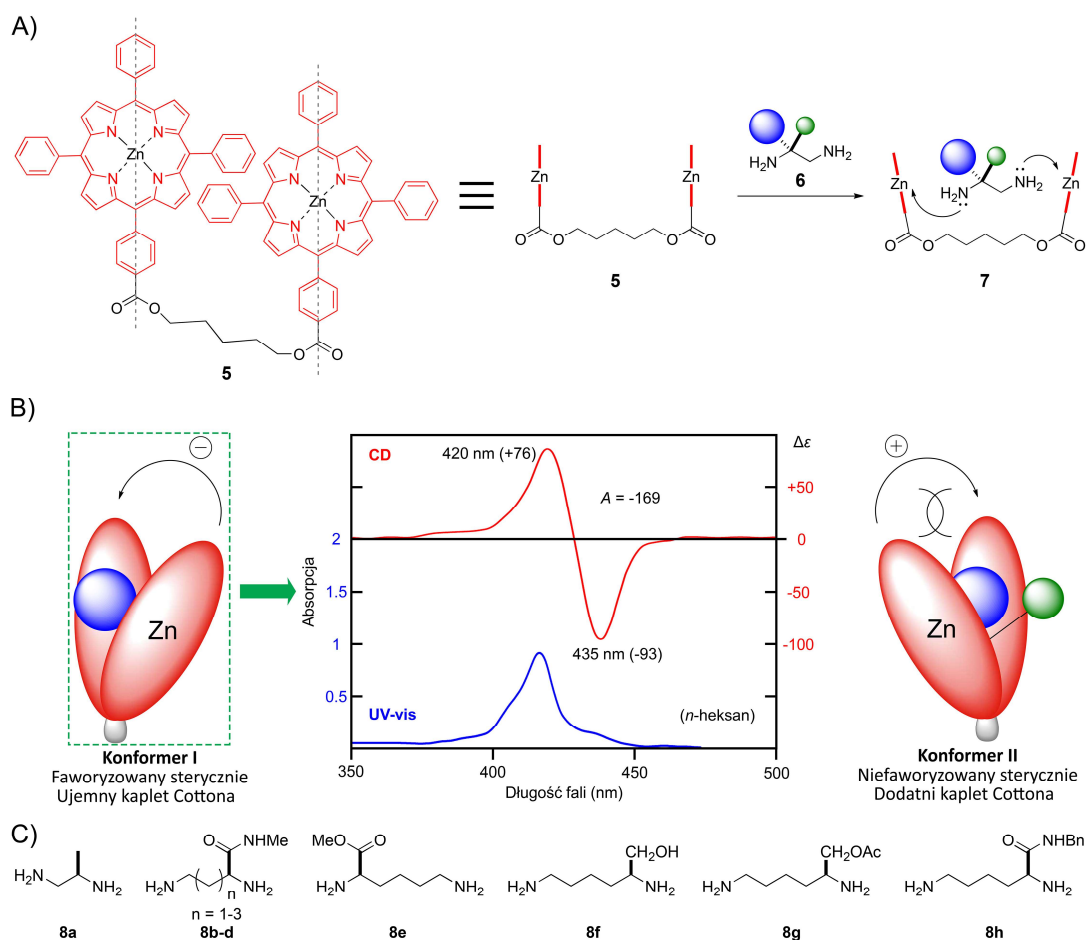
- Prosta synteza – z założenia są to układy achiralne albo występujące w postaci dynamicznej mieszaniny przekształcających się w siebie enancjomerów.
- Wysoka czułość – pomiary ECD wymagają jedynie kilku mililitrów bardzo rozcieńczonych roztworów ($c \sim 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$), co w połączeniu z wysoką wydajnością reakcji syntezy układów induktor–reporter przekłada się na minimalne zużycie badanego związku chiralnego.
- Uniwersalność – w literaturze opisane są zarówno sondy supramolekularne oraz kowalencyjne, kompatybilne z najważniejszymi grupami funkcyjnymi (alkohole, aminy, aldehydy, ketony, kwasy karboksylowe), co umożliwia ich szerokie zastosowanie.
- Potencjalne zastosowania w wysokoprzepustowych badaniach przesiewowych (z ang. *High-Throughput Screening*, HTS) – na ten aspekt zastosowań szczególny nacisk kładziony jest przez grupy Anslyna^{92–94} i Wolfa^{11,112,118}.

Kluczowym etapem przy projektowaniu nowej sondy jest uwzględnienie jej docelowego przeznaczenia, ponieważ mimo wielu lat badań nie udało się opracować sondy uniwersalnej – kompatybilnej z wieloma grupami funkcyjnymi induktora.

Ogólny mechanizm działania sond chromoforowych bazuje na wykorzystaniu różnicy w wielkości podstawników związanych bezpośrednio z centrum stereogenicznym. Sposób w jaki sonda oddziałuje z tymi podstawnikami oraz w jaki sposób raportuje „zaobserwowane” różnice jest uzależniony od struktury danego reportera. Bardziej szczegółowa zasada działania sond wraz z ich możliwościami aplikacyjnymi omówiona zostanie na konkretnych przykładach literaturowych z podziałem na typy sond zaproponowanym przez Wolfa¹¹⁴.

7.3.1.1. Sondy porfiryne

Wykorzystanie do rozpoznania chiralnego czułych w spektroskopii CD dimerycznych kompleksów porfirynowo-cynkowych (określanych *pincetami cynkowymi*, z ang. *Zn-tweezer*) zostało opisane przez Berovą, Borhana, Nakanishiego oraz współpracowników.⁸⁵ Taka pinceta jest *de facto* cząsteczką supramolekularnego reportera zdolną do wiązania chiralnych cząsteczek o dwóch centrach elektrono-donorowych (tj. diamin), poprzez wiązania koordynacyjne między nimi a atomami cynku metaloporfiryn. Powstały w ten sposób helikalny kompleks typu gość–gospodarz (lub induktor–reporter) raportuje i wzmacnia chiralność cząsteczek gościa takich, jak chiralne diaminy (Rysunek 7.24A). Ze względu na intensywne ekscytonowe efekty Cottona generowane przez jednostki porfiryne sondy te charakteryzują się wysoką wydajnością, a pomiar wymaga jedynie kilku miligramów diaminy oraz 1-2 µg pincety.⁸⁵ Supramolekularny charakter wiązania reportera z induktorem umożliwia potencjalne odzyskanie wykorzystanych związków.



Rysunek 7.24. A) Tworzenie kompleksu typu gość–gospodarz **7** pomiędzy chiralną diaminą **6** i pincetą **5**.

B) Zależność między konformacją a obserwowanymi efektami Cottona na widmie CD pincety cynkowej.

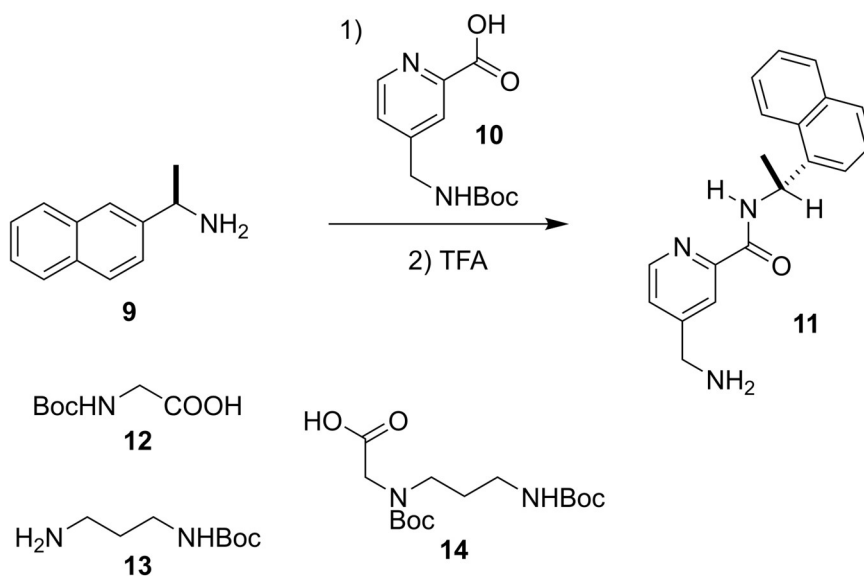
C) Chiralne diaminy badane przy użyciu **5**.

Ilustracja na podstawie odnośnika¹¹⁹.

Tworzenie się stabilnego kompleksu pincety **5** z chiralnymi diaminami **8a-h** wiąże się z faworyzowaniem określonego wzajemnego ułożenia przestrzennego grup porfiryновых (Rysunek 7.24B). Helikalność jednostek porfiryновых określa się za pomocą sygnałów na widmie CD (ujemny bądź dodatni kaplet Cottona). Kluczem do określenia stereochemii badanych cząsteczek chiralnych jest korelacja ich konfiguracji absolutnej z obserwowaną podczas eksperymentu helikalnością pincety (konformery I i II na Rysunku 7.24B). Helikalność sondy jest zazwyczaj odpowiedzią na oddziaływania steryczne między cząsteczką chiralnego gościa a dynamicznie racemicznego gospodarza. Porfiryyna znajdująca się najbliżej centrum stereogenicznego dostosowuje swoje położenie przestrzenne w taki sposób, aby zminimalizować oddziaływania steryczne z większą objętościowo grupą (niebieska sfera na Rysunku 7.24B). Oddziaływania te prowadzą do zwiększenia populacji konformeru o helikalności *P* lub *M*, czego rezultatem jest powstanie intensywnych dwuznakowych efektów

Cottona w porfirynowym paśmie Soreta (odpowiednio jako dodatni, albo ujemny kaplet).¹²⁰ Metoda ta została wykorzystana do określenia konfiguracji absolutnej chiralnych diamin **8a-h** przedstawionych na Rysunku 7.24C.

Wymóg stosowania induktorów zawierających dwie silnie koordynujące grupy funkcyjne należy do głównych ograniczeń pincety porfirynowej. Okazuje się jednak, że sonda **5** jest znacznie bardziej wszechstronna i poza zastosowaniem w oznaczeniach stereochemicznych relatywnie prostych, acyklicznych diamin, może być również wykorzystana w badaniach chiralnych aminoalkoholi oraz aminokwasów. Mogą być one analizowane w postaci pochodnych powstałych w wyniku reakcji odpowiednio z glicyną oraz etylenodiaminą.⁸⁵ W wyniku tych przekształceń do cząsteczek wprowadzona zostaje dodatkowa grupa aminowa zapewniająca „kompatybilność” chiralnego gościa z reporterem. Zastosowanie innych związków pomocniczych, takich jak kwas 4-(Boc-aminometylo)-2-karboksyperydynowy (**10**) oraz inne **12-14**, poszerzają spektrum zastosowań sondy o chiralne monoaminy (Schemat 7.3).¹¹⁴



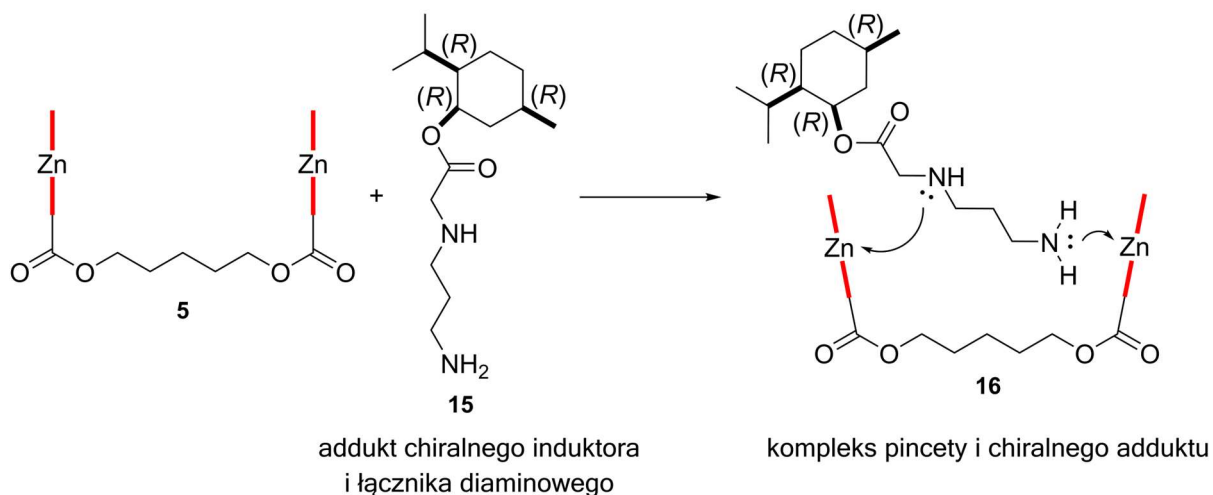
Schemat 7.3. Przykład funkcjonalizacji chiralnej monoaminy **9** za pomocą kwasu 4-(Boc-aminometylo)-2-karboksyperydynowego (**10**) wraz z innymi związkami pomocniczymi (**12-14**) wykorzystywanymi do syntezy pochodnych kompatybilnych z sondą porfirynową.

Schemat z odnośnika¹¹⁴.

Inną techniką rozszerzającą możliwości sond porfirynowych jest metoda wykorzystująca cząsteczki diaminowych nośników (z ang. *diamino carrier molecules*).⁸⁷ Kowalencyjne związanie induktora przez nośnik naśladujący pierwotnie badane diaminy (**8a-h**) prowadzi do powstania chiralnego adduktu **15** zdolnego do tworzenia oddziaływań

kompleksowych z pinceta cynkową **5** (Schemat 7.4). Wykorzystanie wspomnianych nośników umożliwiła badanie chiralnych monoamin oraz monoalkoholi.

Kolejne metody przekształcania induktorów opracowane w grupach Berovej i Borhana pozwoliły na dalsze rozszerzenie możliwości metody pincetowej o analizy kwasów karboksylowych^{116,121,122} oraz α -halogenokarboksylowych¹²³.



Schemat 7.4. Kompleks typu gość–gospodarz **16** utworzony pomiędzy adduktem przygotowanym z (+)-izomentolu i pincetą **5**.

Ilustracja na podstawie odnośnika⁸⁶.

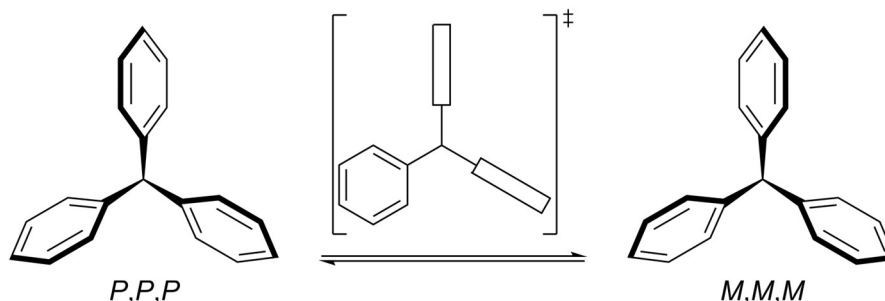
Borovkov^{124,125} oraz Dong¹²⁶ i współpracownicy zaproponowali modyfikację sondy porfirynej polegającą na zastosowaniu krótszego lub sztywnego łącznika pomiędzy jednostkami porfiryowymi. Zmiana ta umożliwia generowanie intensywnych ekscytonowych efektów Cottona nawet w przypadku kompleksów z monodentnymi cząsteczkami induktora.

W literaturze opisanych zostało bardzo wiele modyfikacji zarówno samych sond porfiryowych (jak np. wspomniana wymiana łącznika między jednostkami chromoforowymi, wymiana kationu metalu czy modyfikacja struktury chromofora), jak i metod umożliwiających badanie różnych typów chiralnych cząsteczek.^{86,114,119,120}

7.3.1.2. Sondy trytylowe

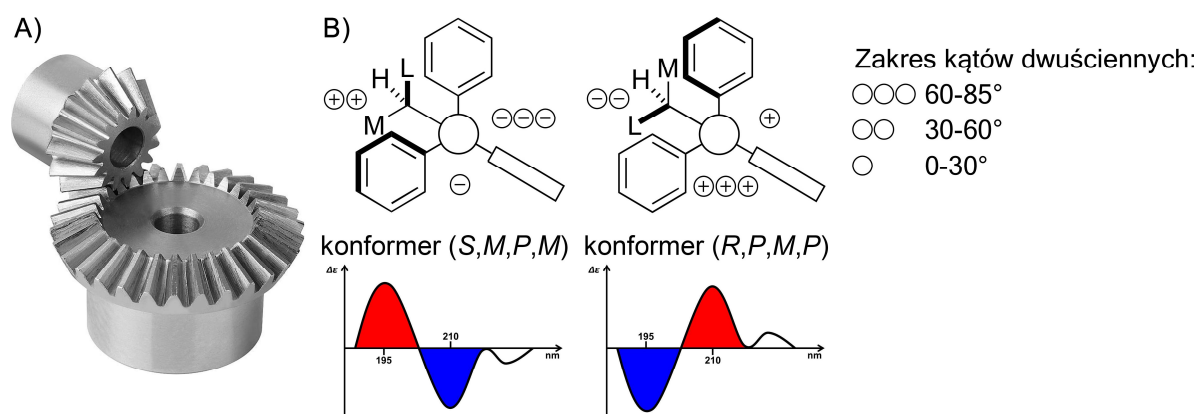
Niezwykłe właściwości grupy trytylowej polegające na zdolności do dynamicznej izomeryzacji związanej ze zmianą helikalności, były przedmiotem badań, zapoczątkowanych *de facto* pracami Mislowa^{16,23,127,128}. Trytyl można rozpatrywać jako molekularne śmigło, którego łopatkami są pierścienie fenylove skrócone zgodnie lub przeciwnie do wskazówek zegara. Ze względu na oddziaływania steryczne między pierścieniami fenyłowymi ich rotacja

przypomina ruch dwóch kół zębatych – rotacja jednego z pierścieni wymusza rotację innego. Opisane wcześniej (podrozdział 7.1.3) badania dowiodły, że w temperaturze pokojowej trytyl charakteryzuje się dużą dynamiką konformacyjną a poszczególne konformery przekształcają się wzajemnie na drodze mechanizmu inwersji dwóch pierścieni arylowych (Schemat 7.5).



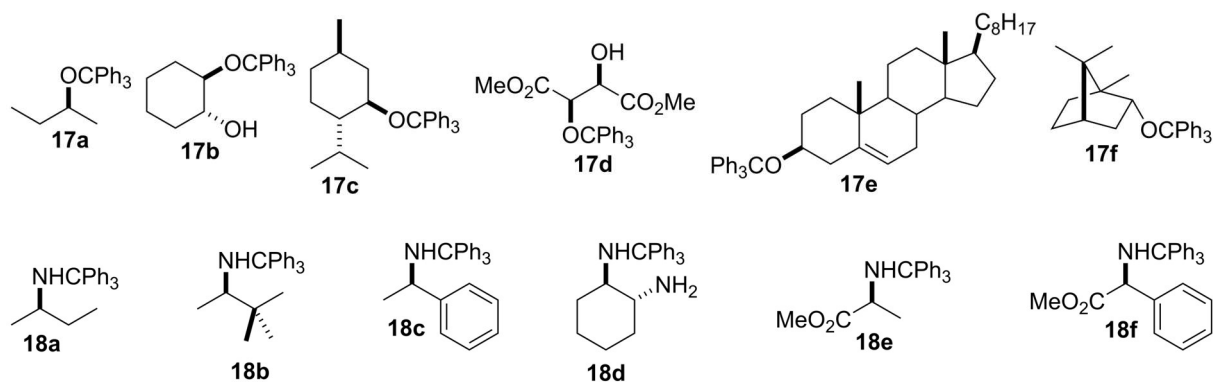
Schemat 7.5. Wzajemne przekształcanie się enancjomerycznych konformacji śmigła tryfenylometanu o symetrii C_3 według mechanizmu *two-ring flip*. Schemat na podstawie odnośnika¹¹⁴.

Grupa trytylowa znalazła szerokie zastosowanie jako kwaso-labilna grupa ochronna tioli, amin oraz grup hydroksylowych cukrów lub nukleozydów.¹²⁹ Stosunkowo niedawno jednak, za sprawą badań w grupach Gawrońskiego¹³⁰ i Rosiniego¹³¹ okazało się, że grupa trytylowa, określana często jako molekularne śmigło może zostać wykorzystana jako grupa reporterowa. Autorzy zaobserwowali, że w eterach trytylowych utworzonych z chiralnych alkoholi^{99,130,131} i amin^{95,99} grupa trytylowa traci symetrię C_3 (określoną w kryształach dla pochodnych Ph_3X , gdzie $\text{X} = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{NH}_4^+$). Zmiana symetrii z C_3 na C_1 w przypadku eterów trytylowych ($\text{X} = \text{OR}$) związana była z zaburzeniem konformacji śmigła w taki sposób, że dwa kąty dwuścienne grupy trytylowej mają przeciwny znak w odniesieniu do trzeciego kąta.¹³⁰ Kowalencyjne związanie trytylu z chiralnym alkoholem powodowało, że układ zachowywał się jak przekładnia stożkowa (z ang. *bevel gear*, Rysunek 7.25A), w której grupy fenylowe reportera dostosowywały się do konfiguracji induktora.



Rysunek 7.25. A) Model przekładni stożkowej.^{xiv} B) Dominujące konformacje szczątkowe *MPM* oraz *PMP* chiralnych eterów trytylowych o symetrii C_1 . Projektacja Newmana została przedstawiona wzdłuż wiązania O-CPh₃ z atomem tlenu z przodu.
 Ilustracja na podstawie odnośnika¹³⁰.

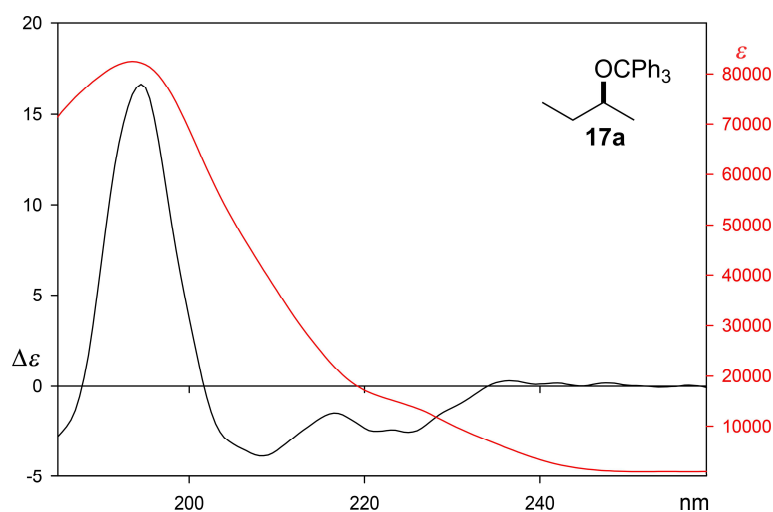
Gawroński i współpracownicy zbadali 12 cząsteczek chiralnych *O*-trytylo eterów alkoholi drugorzędowych **17a-f** (Rysunek 7.26). Analizując otrzymane widma ECD oraz wyniki modelowania molekularnego ustalili, że w przypadku zastosowania alkoholu o konfiguracji *R* dominowała konformacja *PMP* grupy trytylowej, dla (*S*)-alkoholu była to konformacja *MPM*. Oznacza to, że wielkość (z ang. *bulkiness*) podstawników L i M (Rysunek 7.25B) pokrywa się z kryteriami ważności podstawników (reguła CIP) stosowanymi do określania konfiguracji *R/S*. Wyjątek stanowił (-)-borneol (**17f**), co spowodowane było jego bardziej złożoną, bicykliczną strukturą. Autorzy podkreślają, że prawidłowe określenie różnic w wielkości grup L i M umożliwia korelację obserwowanych na widmie CD sekwencji znaków efektów Cottona z konfiguracją absolutną induktora.



Rysunek 7.26. Wybrane struktury chiralnych eterów i amin trytylowych badanych w grupie Gawrońskiego.

^{xiv} Ilustracja pochodzi ze strony internetowej producenta: www.norelem.com (dostęp z dnia: 05.02.2022 r.)

Sonda trytylowa okazała się czułą i wysoce efektywną stereodynamiczną sondą chromoforową. Występowanie stereoizomerii szczątkowej w badanych eterach obserwowane jako charakterystyczne kaplety efektów Cottona, umożliwiło oznaczenia stereochemiczne badanych układów. Etery trytylowe (*R*)-alkoholi zazwyczaj generowały dodatni efekt Cottona przy 195 i ujemny 210 nm, natomiast pochodne o konfiguracji *S* charakteryzował kaplet ujemny (Rysunek 7.27). Podobne zależności zostały zaobserwowane dla *N*-trytylo amin **18a-f** (Rysunek 7.26), które jednak charakteryzowały się znacznie większą dynamiką konformacyjną spowodowaną inwersją konfiguracji na atomie azotu.⁹⁵

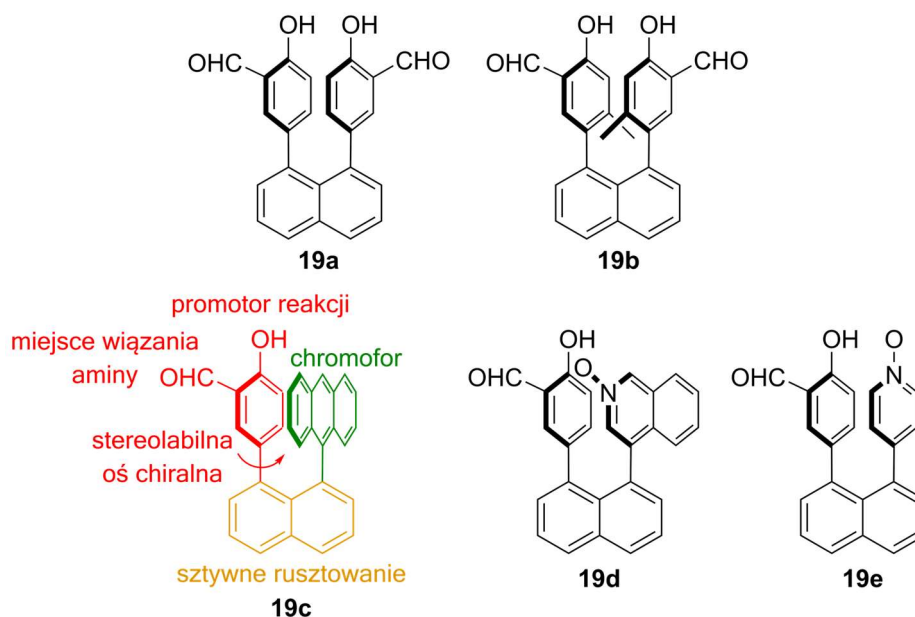


Rysunek 7.27. Widmo UV (czerwona linia) i CD (czarna linia) eteru monotrytylowego (*R,R*)-winianu dimetylu (**17d**) wykonane w cykloheksanie. Ilustracja z SI odnośnika¹³⁰.

7.3.1.3. Foldamery iminowe

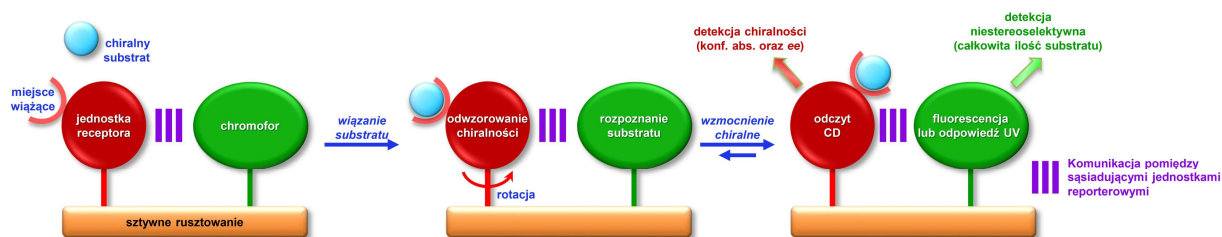
Kowalencyjne sondy chromoforowe służące do oznaczeń stereochemicznych chiralnych, nieracemicznych amin, aminokwasów i aminoalkoholi stanowiły przedmiot badań prowadzonych na przestrzeni lat w grupie Wolfa.^{111,112,115,118,132–137} Duży nacisk podczas projektowania nowych sond w tej grupie badawczej kładziony jest na ich potencjalne zastosowanie w HTS oraz związane z tym szybkość wiązania induktora i możliwość równoczesnego badania wielu parametrów mieszanych: konfiguracji absolutnej, nadmiaru enancjomerycznego czy całkowitego stężenie analitu.

Jednym z opracowanych rodzajów sond były sensory oparte o triarylowe pochodne naftyłowe (Rysunek 7.28).^{107,111,118,132,133,138}



Rysunek 7.28. Wybrane triarylowe sondy chromoforowe opracowane w grupie Wolfa, działające w oparciu o mechanizm transferu chiralności punktowej na chiralność osiową. Ilustracja na podstawie odnośników^{118,133}.

Opracowana stosunkowo niedawno triarylowa sonda **19c** charakteryzuje się modułową budową, w której każdy fragment reportera pełni określoną rolę.¹¹⁸ Podstawę stanowi grupa naftyłowa będąca sztywnym rusztowaniem dla sąsiadujących stereolabilnych jednostek: chromoforowej i wiążącej chiralny induktor (Schemat 7.6). Bliskie ułożenie przestrzenne tych jednostek umożliwia ich wzajemną komunikację za pośrednictwem oddziaływań sterycznych, dipolowych i tworzenia się asocjatyw warstwowych (z ang. *π -stacking*)



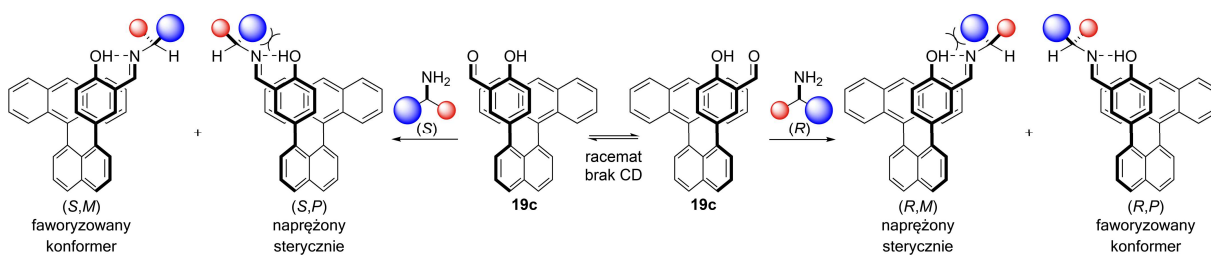
Schemat 7.6. Zilustrowanie strategii podwójnej detekcji chiralności.

Schemat na podstawie odnośnika¹¹⁸.

Przed związaniem induktora sonda występuje jako dynamiczna mieszanina wzajemnie przekształcających się stereoizomerów równomiernie absorbującą światło spolaryzowane kołowo (Schemat 7.7). Związanie chiralnego substratu przez jednostkę receptora powoduje przeniesienie jej chiralności na chiralność osiową zaburzając w ten sposób równowagę konformacyjną układu i faworyzując jeden z możliwych konformerów. W literaturze

mechanizm ten określany jest jako *point-to-axial chirality transfer*. Zmiany równowagi konformacyjnej obserwowane są jako charakterystyczne efekty Cottona w zakresie 250-300 nm i umożliwiają określenie konfiguracji absolutnej chiralnego induktora oraz nadmiaru enancjomerycznego. Celem kwaśnej grupy hydroksylowej, określonej na Rysunku 7.28 promotorem reakcji, było przyspieszenie wiązania chiralnego substratu i tym samym zmniejszenie czasu niezbędnego na wykonanie analizy.

Wzajemna komunikacja jednostki wiążącej induktor z sąsiadującą jednostką chromofora sprawia, że związanie substratu wpływa na jej właściwości optyczne (widmo UV lub fluorescencyjne). Obserwowane zmiany są niezależne od chiralności induktora i pozwalają na niestereoselektywne określenie jego całkowitego stężenia w próbce.

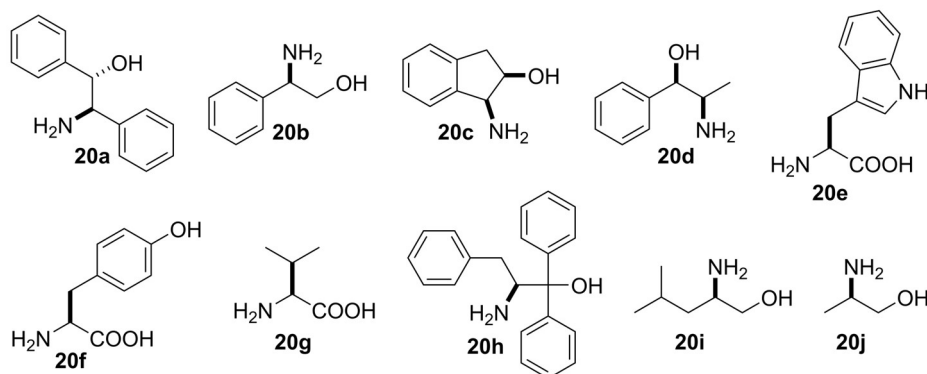


Schemat 7.7. Mechanizm transferu chiralności aminy na stereodynamiczny układ chromoforowy sondy **19c**.

Schemat na podstawie odnośnika¹¹⁸.

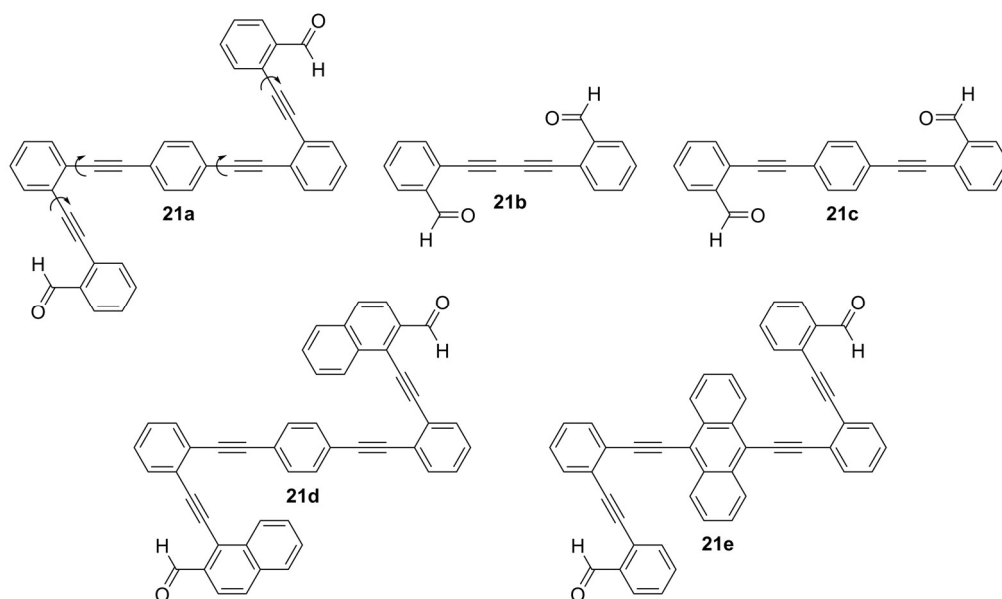
Opisywane przez autorów sondy **19c-e** testowane były na chiralnych aminach, aminokwasach oraz aminoalkoholach o zróżnicowanej konstytucji oraz właściwościach chromoforowych (Rysunek 7.29). Wszystkie sondy okazały się skuteczne w badaniach chiralooptycznych, jednakże w przypadku sondy **19c** niewielkie zmiany właściwości optycznych grupy antracenowej po związaniu substratu uniemożliwiały skuteczną analizę ilościową. Problem ten autorzy rozwiązali stosując *N*-tlenkową pochodną izochinoliny (sonda **19d**), która raportuje przyłączenie substratu przez jednostkę receptora na widmie fluorescencji (wzrost intensywności przy 515 nm) umożliwiając szybki pomiar stężenia induktora w próbce. Ponadto, mniejsza zawada steryczna tej grupy ułatwia syntezę sondy oraz jej późniejsze wykorzystanie w reakcji kondensacji z chiralnymi induktorami. Czas tworzenia układów typu induktor–reporter skraca się z 2 godzin (dla **19c**) do 20 minut (dla **19d**). Heteroarylowy charakter jednostki chromofora umożliwia także tworzenie dodatkowych wiązań wodorowych pomiędzy grupą *N*-tlenkową a związanym induktorem co przekłada się na bardziej intensywne CE na widmie dichroizmu kołowego. W przypadku sondy **19d** autorom udało się skorelować obserwowany ujemny efekt Cottona przy 260 nm z konfiguracją *S* a dodatni z konfiguracją *R*. Skuteczność otrzymanej i opisaną przez Wolfa sondy **19e** okazała się zbliżona do **19d**.

Większa symetria jednostki chromoforowej przełożyła się na łatwiejszą interpretację otrzymanych danych oraz wyraźnie większą intensywność efektów Cottona, ze względu na mniejszą liczbę możliwych konformerów.



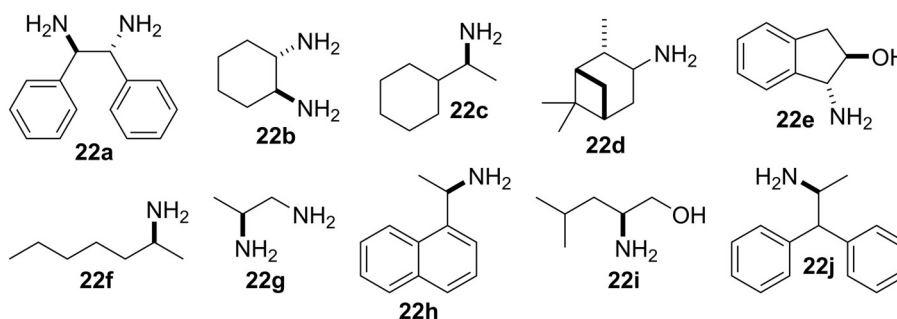
Rysunek 7.29. Struktury wybranych induktorów generujące silne efekty Cottona dla sond chromoforowych **19c** (**20a-h**) i **19d-e** (**20a-j**).

W grupie Wolfa opracowano również stereodynamiczne sondy o zróżnicowanym stopniu złożoności oparte na szkielecie aryloacetyleny zawierające dwie terminalne jednostki benzaldehydu, służące jako miejsca wiążące chiralnych amin i aminoalkoholi (Rysunek 7.30).^{115,134,139} Podobnie jak inne sondy chromoforowe, opisywane układy **21a-e** nie wykazują aktywności optycznej w spektroskopii dichroizmu kołowego. Spowodowane jest to niezakłóconą rotacją jednostek chromoforowych wokół wiązań alkinowych (**21a** na Rysunku 7.30) przez co występują one w postaci dynamicznej mieszaniny wzajemnie przekształcających się chiralnych i achiralnych konformerów. Kondensacja opisywanych sond **21a-e** z induktorami **22a-j** prowadziła do otrzymania optycznie czynnych w spektroskopii CD makrocyclicznych układów [1+1], [2+2] i acyklicznych [1+2] w zależności od struktury dialdehydu i pochodnej aminowej.



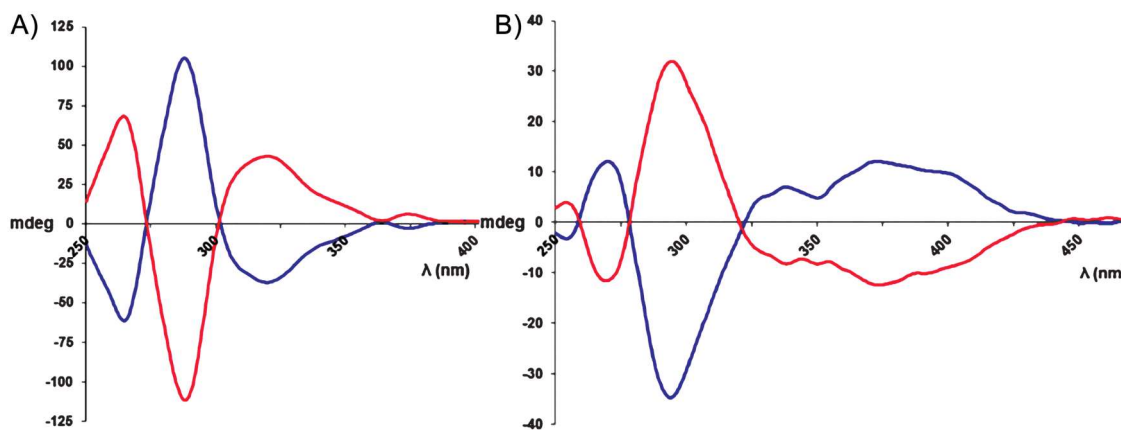
Rysunek 7.30. Struktury opracowanych w grupie Wolfa wybranych sond chromoforowych zbudowanych na bazie aryloacetyleny.

Wykorzystując metody spektroskopowe oraz obliczenia na poziomie mechaniki molekularnej (pole siłowe MM2) autorzy ustalili, że cyklokondensacji [1+1] (1*S*,2*S*)-diaminocykloheksanu, **22b**, z sondą **21a** towarzyszy transfer chiralności substratu na szkielet reportera, który przyjmuje optycznie czynną w CD konformację o helikalności *M* dla ramion oraz *P* dla osi centralnej pomiędzy nimi. Kondensacja monoamin i aminoalkoholi (Rysunek 7.31) z sondami **21a-e** prowadziła do otrzymania diiminowych układów acyklicznych [1+2], które mimo mniej sztywnej struktury w stosunku do układów makrocyclicznych również charakteryzowały się wyraźnymi efektami Cottona.¹¹⁵ Amplitudy efektów Cottona generowanych przez układy acykliczne znacząco rosły w rozpuszczalnikach protycznych oraz niskich temperaturach, co autorzy przypisywali selektywnej stabilizacji prowadzącej do zwiększenia populacji konformery o dużej aktywności w spektroskopii CD.



Rysunek 7.31. Struktury wybranych induktorów wykorzystanych w badaniach sond **21a-e**.

Indukcja chiralności osiowej w badanych przez Wolfa sondach **21a-e** była źródłem intensywnych dwuznakowych efektów Cottona (Rysunek 7.32), które obserwowane były nawet dla próbek o mikromolowych stężeniach analitu.¹¹⁵ Analizując obserwowane CE możliwe było określenie konfiguracji absolutnej badanych amin i aminoalkoholi (**22a-j**) oraz ich nadmiarów enancjomerycznych, które były wprost proporcjonalne do amplitudy CE.



Rysunek 7.32. Widma CD układów diiminowych otrzymanych z sondy **21a** z A) (*1R,2R*)-**22b** (niebieska linia) i (*1S,2S*)-**22b** (czerwona linia), B) (*1R,2R,3R,5S*)-**22d** (niebieska linia) i (*1S,2S,3S,5R*)-**22d** (czerwona linia) w temperaturze pokojowej i stężeniach odpowiednio $3,76 \times 10^{-5}$ M oraz $7,52 \times 10^{-5}$ M.

Ilustracja z odnośnika¹¹⁴.

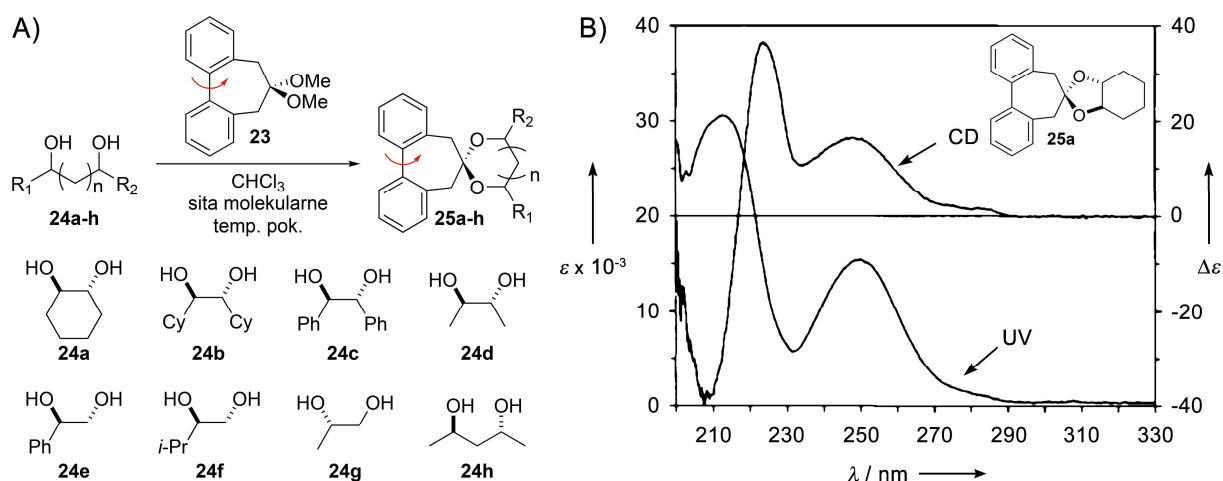
7.3.1.4. Mostkowane biaryle

Cechą charakterystyczną pochodnych bifenyłowych (lub ogólniej biaryłowych) jest możliwość występowania w postaci mieszaniny izomerów konformacyjnych – atropoizomerów *P* i *M*. Bariera energetyczna rotacji wokół wiązania $C_{Ar}-C_{Ar}$ zależna jest w głównej mierze od efektów sterycznych, natomiast efekty elektronowe są w większości przypadków mało znaczące.¹¹⁴ Stabilność (brak racemizacji) w temperaturze pokojowej, a co za tym idzie możliwość izolacji poszczególnych enancjomerów dla pochodnych bifenyłowych uzależniona jest od ich struktury. Uznaje się, że pochodne o mniej niż trzech podstawnikach w pozycjach *orto* (z wyjątkami w postaci dużych grup funkcyjnych np. fenyłowej lub *tert*-butyłowej) są podatne na racemizację w temperaturze 25 °C i nie mogą zostać wyizolowane.⁷

Stabilność konformacyjna mostkowanych biaryli istotnie różni się w zależności od wielkości pierścienia. Bifenyle o jednym atomie mostkującym łatwo izomeryzują w temperaturze pokojowej, nawet jeśli pozostałe pozycje *orto* podstawione są przez duże grupy funkcyjne. Wydłużanie mostka powoduje zwiększenie się kąta torsyjnego między dwoma pierścieniami aryłowymi, ale również wzmacnia sygnał na widmie CD oraz zwiększa barierę

energetyczną racemizacji. Uważa się, że mostkowane pochodne bifenylowe, dla których pierścień powstały w wyniku mostkowania jest pięcio- lub sześcioczłonowy są bardziej podatne na racemizację niż ich acykliczne odpowiedniki. Zależność ta zanika dla pierścieni siedmioczłonowych i większych, których stabilność jest co najmniej taka sama jak ich analogów acyklicznych.¹¹⁴

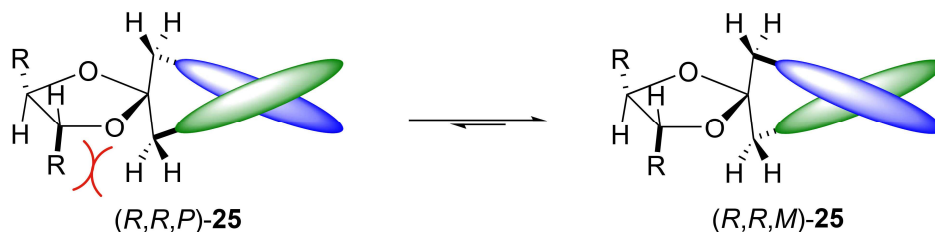
Opisywana zdolność pochodnych bifenylowych do dynamicznej izomeryzacji i tworzenia optycznie czynnych atropoizomerów została wykorzystana Rosiniego i współpracowników w badaniach stereochemicznych alifatycznych 1,2- i 1,3-dioli.^{140,141} Autorzy zaobserwowali, że ketal **23** tworzy z chiralnymi diolami **24a-h** spiro dioksolany **25a-h**, których charakterystyczne widma Cottona można skorelować z konfiguracją absolutną dioli (Rysunek 7.33A). Za pomocą metod spektroskopowych (UV, CD, NMR) wykazano, że otrzymane dioksolany **25a-h** występują w postaci dynamicznej mieszaniny wzajemnie przekształcających się diastereoizomerów. Na podstawie temperaturowych pomiarów ¹H NMR okazało się, że jeden z analizowanych układów, (*R,R*)-**25a**, w temperaturze 5 °C jest mieszaniną izomerów (*R,R,M*)-**25a** i (*R,R,P*)-**25a** w stosunku odpowiednio 92:2. Oszacowana bariera energetyczna rotacji w kierunku diastereoizomeru o mniejszej populacji wynosiła 14,8 kcal · mol⁻¹. Widmo UV wykonane dla tej mieszaniny przedstawia charakterystyczne pasma absorpcji binfenylu przy 215 oraz bardziej intensywne przy 250 nm (Rysunek 7.33B). Analizując widmo CD, autorzy zwracają uwagę na dodatni efekt Cottona przy 250 nm, który związany jest z atropoizomerem *M* sondy (ujemna wartość kąta torsyjnego przy wiązaniu C_{Ar}-C_{Ar}).



Rysunek 7.33. A) Synteza bifenylodioksolanów **25a-h**. B) Widmo UV i CD **25a** zmierzone w THF.

Ilustracja na podstawie odnośnika¹⁴⁰.

Obserwacje eksperymentalne zgodne są z wykonanymi obliczeniami na poziomie mechaniki molekularnej, przeprowadzonymi dla **25a-h**. Wynika z nich, że niezależnie od struktury badanych induktorów, najbardziej stabilne są izomery (R,R,M) -**25a-h**, co spowodowane jest mniejszymi oddziaływaniami sterycznymi między benzyłową grupą CH₂ sondy a sąsiadującym fragmentem induktora, niż ma to miejsce w przypadku izomerów (P) . Równowaga konformacyjna otrzymanych dioksolanów **25a-h** przedstawiona jest na Schemacie 7.8.



Schemat 7.8. Równowaga konformacyjna dioksolanów **25a-h** wyznaczona na podstawie obliczeń na poziomie mechaniki molekularnej. W izomerze (R,R,P) -**25a-h** protony benzyłowe oddziałują sterycznie z podstawnikiem R, w przeciwieństwie do (R,R,M) -**25a-h**, gdzie oddziałują z mniejszym atomem wodoru.

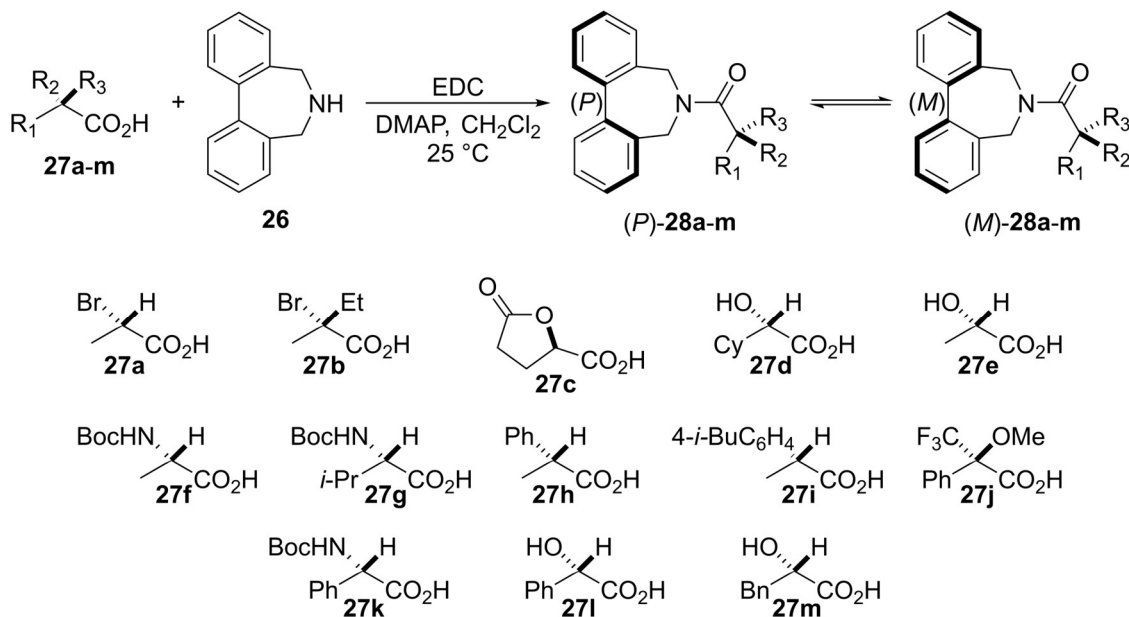
Schemat na podstawie odnośnika¹⁴⁰.

Wydajny transfer chiralności punktowej (centrowej) induktora na chiralność osiową bifenyłowej sondy przekładający się na wyraźny efekt Cottona na widmie CD umożliwia skuteczne zastosowanie sondy **23** do określania konfiguracji absolutnej 1,2- i 1,3-dioli, nieabsorbujących w UV.

Podobną metodologię, wykorzystującą bifenyłową pochodną azepiny, **26**, wykorzystano w grupie Rosiniego do określania konfiguracji absolutnej chiralnych kwasów karboksylowych.¹⁴² Mieszając badany kwas karboksylowy **27a-m** z azepinową sondą **26** w obecności EDC^{xv} w temperaturze pokojowej przez noc autorzy otrzymywali mieszaninę diastereoizomeryczną amidów **28a-m**, z wydajnościami 50-80% (Rysunek 7.34). Obserwowane dla wyizolowanych amidów **28a-m** efekty Cottona skorelowane są z konfiguracją absolutną badanych kwasów karboksylowych **27a-m**. Indukcja chiralności we fragmencie bifenyłowym możliwa jest dzięki bliskości centrum stereogenicznego cząsteczki induktora oraz ograniczonej swobodzie konformacyjnej układów **28a-m** wynikającej ze sztywności amidów trzeciorzędowych. Dwa podstawniki przy atomie azotu, wraz z atomem azotu, grupą karbonyłową i połączonym z nią centrum stereogenicznym leżą

^{xv} 1-Etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimid.

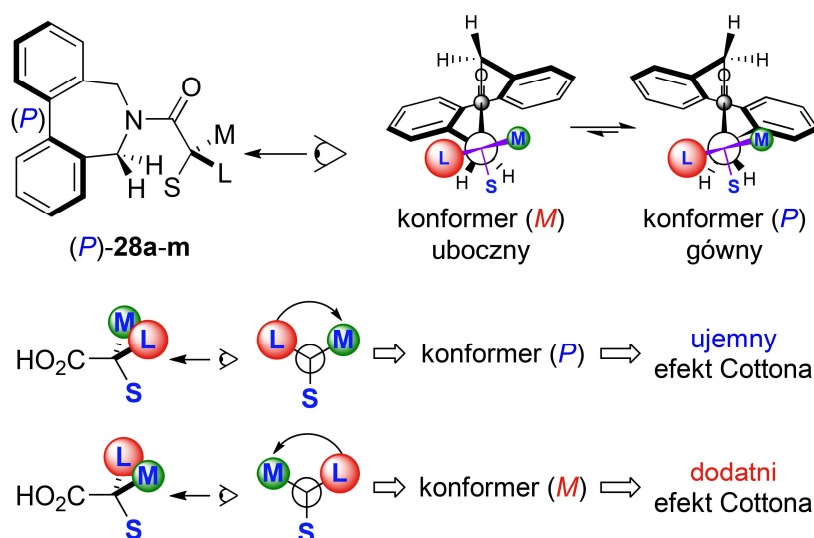
w jednej płaszczyźnie. Stąd, jedyne istotne stopnie swobody układów amidowych to skrócenie płaszczyzny grup fenylowych oraz rotacja wokół wiązania łączącego centrum stereogeniczne i karbonylowy atom węgla. Stabilność termodynamiczna izomerów *P* i *M* zależna jest od oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych pomiędzy fragmentem sondy a podstawnikami przy centrum stereogenicznym induktorów **27a-m**. Informacja na temat konfiguracji centrum stereogenicznego jest w ten sposób efektywnie przenoszona na układ bifenylowy, co obserwowane jest w postaci intensywnych efektów Cottona przy 250 nm.



Rysunek 7.34. Synteza konformacyjnie labilnych amidów **28a-m** z wykorzystaniem sondy azepinowej **26**.

Ilustracja na podstawie odnośnika¹⁴².

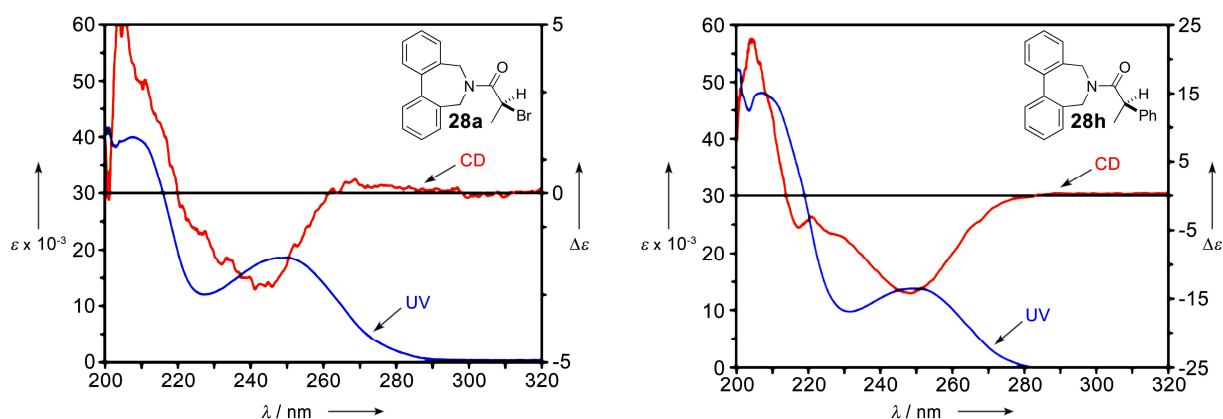
Wyniki obliczeń teoretycznych, analiz rentgenograficznych oraz pomiary NMR prowadzą do wniosku, że w badanych układach amidowych **28a-m** o trzech różnej wielkości podstawnikach przy atomie węgla α w stosunku do grupy karbonylowej (tj. L – duży, M – średni, S – mały; Rysunek 7.35) najmniejszy z nich (zazwyczaj atom wodoru) znajduje się w pozycji *anti* do grupy karbonylowej i pomiędzy protonami benzyłowymi. Pozostałe dwie grupy zlokalizowane są po obu stronach płaszczyzny amidowej z tym, że mniejszy z nich (tj. M) leży bliżej grupy karbonylowej.



Rysunek 7.35. Model indukcji chiralności 2-alkilo podstawionych kwasów karboksylowych. Podstawniki przy centrum stereogenicznym: duży, średni oraz mały – oznaczone zostały odpowiednio: L, M i S.

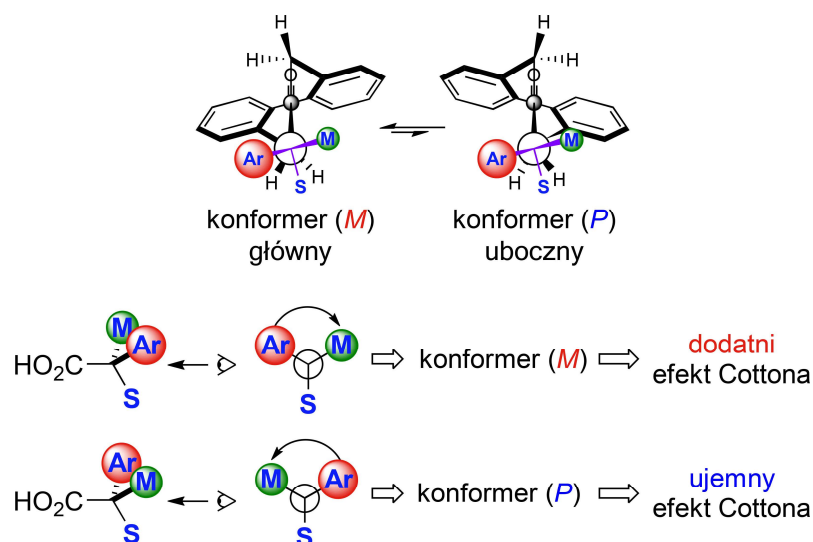
Ilustracja na podstawie odnośnika¹⁴².

W przypadku 2-alkilowych pochodnych kwasów karboksylowych (**27a-g** i **27m**) równowaga konformacyjna ustala się w oparciu o oddziaływania steryczne między największym podstawnikiem L a pierścieniem fenylowym sondy. Kiedy w mieszaninie dominował konformer *P* autorzy obserwowali ujemny efekt Cottona (widmo układu **28a** na Rysunku 7.36), natomiast w przypadku konformeru *M* jednostki bifenyłowej był to efekt Cottona o przeciwnym znaku. Generowany przez związek **28a** ujemny CE potwierdza opracowany przez autorów model indukcji chiralności, a zawada steryczna generowana przez grupę metylową jest większa niż ta pochodząca od atomu bromu. Patrząc od strony centrum stereogenicznego w kierunku grupy karbonyłowej, podstawniki L (CH₃), M (Br), S (H) ułożone są zgodnie z kierunkiem wskazówek zegara, stąd faworyzowany jest konformer *P*. Skuteczność zaproponowanego modelu została potwierdzona na innych cząsteczkach induktorów, w tym aminokwasach i pochodnych α -hydroksylowych.



Rysunek 7.36. Widma CD i UV otrzymane dla badanych układów amidowych **28a** i **28h**; zmierzone w temperaturze pokojowej w THF i stężeniu wynoszącym $\sim 1 \times 10^{-3}$ M. Ilustracja na podstawie odnośnika¹⁴².

Obserwowana indukcja aktywności optycznej dla 2-arylowych pochodnych **27h-I** kontrolowana była przez stabilizujące oddziaływania typu *face-to-edge* między grupą arylową a sąsiadującym pierścieniem fenylowym jednostki binaftyłowej. Związek **28h**, którego widmo przedstawione jest na Rysunku 7.36, generował ujemny efekt Cottona w diagnostycznym zakresie 240-250 nm, odpowiadający faworyzowanemu konformerowi *P* (Rysunek 7.37).

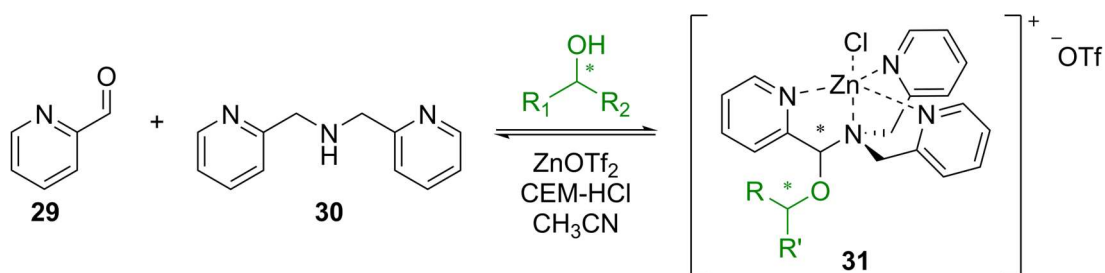


Rysunek 7.37. Model indukcji chiralności dla 2-arylo podstawionych kwasów karboksylowych. Podstawniki przy centrum stereogenicznym: grupa aryłowa, średni oraz mały – oznaczone zostały odpowiednio: Ar, M i S. Ilustracja na podstawie odnośnika¹⁴².

Należy zaznaczyć, że nad wykorzystaniem mostkowanych pochodnych biarylowych do określania konfiguracji absolutnej, równoległe do Rosiniego pracowano również w grupie Toniolo. Pozostałe sondy opisano w artykułach^{101,102,143–146}, przedstawiających wyniki badań przeprowadzone na szerokim spektrum optycznie czynnych aminokwasów i peptydów.

7.3.1.5. Pozostałe

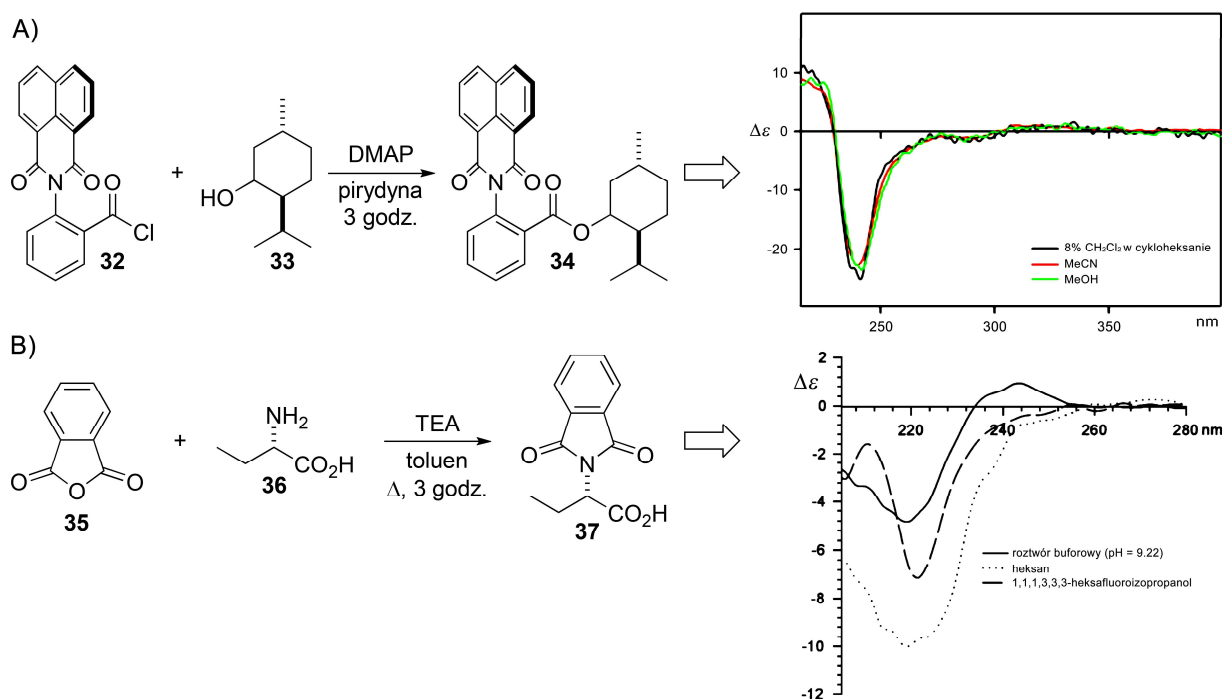
Poza opisanymi powyżej wyjątkowo rozpoznawalnymi układami chromoforowymi wykorzystywanymi w detekcji chiralności znane są inne układy, zarówno kowalencyjne jak supramolekularne. Kolejnym ciekawym przykładem może być wykorzystanie przez zespół Anslyna dynamicznego wieloskładnikowego grupowania (z ang. *dynamic multi-component assembly*).¹⁴⁷ Autorzy badali konfigurację absolutną oraz nadmiary enancjomeryczne chiralnych alkoholi drugorzędowych za pomocą dynamicznie tworzącego się układu, optycznie czynnego w spektroskopii CD. Powstały zgodnie ze Schematem 7.9 stereodynamiczny układ **31** badany był bez dalszego oczyszczania przy pomocy metod spektroskopowych. Przykładowo, dla jednego z wykorzystanych układów modelowych, 1-fenyletanolu, zaobserwowano dwa charakterystyczne efekty Cottona. Dla enancjomeru *R*, były to odpowiednio ujemny przy 270 i dodatni przy 250 nm. Znak oraz amplitudy CE autorzy skorelowali z konfiguracją absolutną wykorzystanego alkoholu oraz jego nadmiarem enancjomerycznym. Autorzy podkreślają, że mimo prostoty zaproponowanej metody jest ona niezwykle dokładna, ponieważ otrzymywany średni błąd absolutny dla pomiaru *ee* próbki wynosił niewiele ponad 2% dla wspomnianego 1-fenyletanolu.



Schemat 7.9. Opracowany w grupie Anslyna dynamiczny odwracalny układ kowalencyjny **31**. Reakcja była prowadzona przez noc w temperaturze pokojowej

Poza wspomnianą grupą trytylową (podrozdział 7.3.1.2), w grupie Gawrońskiego opracowano również inne stereodynamiczne układy chromoforowe. Struktury m.in. chiralnych amin, aminokwasów, aminoalkoholi, alkoholi, dioli i kwasów karboksylowych badane były z wykorzystaniem kowalencyjnie związanych sond: benzhydrylowej⁹⁷, ftaloilowej^{148–150}, naftolowej¹⁵¹, naftalimidowej^{96,152}. Ciekawym przykładem jest pochodna *N*-(1,8-naftaloilo)-2-aminobenzoiłu (**32**) wykorzystana do określania konfiguracji absolutnej alifatycznych alkoholi drugorzędowych.⁹⁶ Dla serii układów typu induktor–reporter o zróżnicowanej strukturze, obserwowane są charakterystyczne kaplety efektów Cottona w zakresie 250–200 nm. Autorzy wykazali korelację między znakiem obserwowanych CE

a wielkością podstawników (a tym samym konfiguracją absolutną) przy centrum stereogenicznym. Pośród badanych induktorów, największe amplitudy efektów Cottona otrzymano dla pochodnych charakteryzujących się dużym zróżnicowaniem podstawników. Przykładem takiego związku jest **34** otrzymany z (1*R*,2*S*,5*R*)-mentolu (**33**, Schemat 7.10A), dla którego *A* wynosi *ca.* 30. Gawroński i współpracownicy zwracają uwagę, że opracowany układ diarylowy charakteryzuje się wysoką czułością nawet, gdy różnica w wielkości podstawników jest minimalna, co autorzy pokazali na pochodnych cholesterolu oraz (*S*)-propan-2-olu. Na podstawie zebranych danych spektroskopowych wyznaczono, że dla alkoholi o konfiguracji absolutnej *S* ($R^1 < R^2$) pochodzący od sondy **32** efekt Cottona przy ~240 nm ma znak dodatni, natomiast dla enancjomerów *R* ($R^1 > R^2$) obserwuje się efekt ujemny.



Schemat 7.10. Przykłady opracowanych w grupie Gawrońskiego sond chromoforowych. A) pochodna naftoilowa, **32**, wykorzystana w detekcji chiralności alifatycznych alkoholi drugorzędowych. B) Pochodna ftaloilowa, **35**, służąca badaniu konfiguracji absolutnej α -aminokwasów i ich pochodnych.

Widma CD pochodzą z odnośników^{96,149}.

Przedmiotem badań w grupie Gawrońskiego było również wykorzystanie charakterystycznych dla chromofora ftaloilowego przejść π - π^* występujących przy 220 nm do określania konfiguracji absolutnej α -aminokwasów oraz ich pochodnych.¹⁴⁹ Na przykładzie dwunastu *N*-ftaloilo- α -aminokwasów pokazano, że znak długofalowego efektu Cottona przy 220 nm jest ściśle związany z helikalnością układu bichromoforowego tj. ujemny CE

wskazuje na konfigurację absolutną *S* badanego aminokwasu. Autorzy podkreślają, że wykorzystana sonda **35** jest równie skuteczna zarówno w przypadku pochodnych cyklicznych, acyklicznych jak również ich estrowych pochodnych. Schemat 7.10B przedstawia przykładowe zastosowanie **35** do określenia konfiguracji absolutnej L-alaniny (**36**). Wartość obserwowanego efektu Cottona dla **37** zmienia się w zależności od zastosowanego rozpuszczalnika, aczkolwiek ujemny znak efektu pozostaje bez zmian. Słaby dodatni efekt Cottona przy fali o długości ~245 nm, występujący na widmie związku **37** zmierzonym w roztworze buforu boranowego (pH = 9,2), wynika z jonizacji cząsteczki i związanego z nim sprzężenia dipola przejść jonu karboksylanowego z dipolem przejścia ftalimidu (przy 240 nm) spolaryzowanym prostopadle do osi C_2 chromofora.

8. Podsumowanie prowadzonych badań

Nadrzędnym celem mojej pracy było wykazanie i zrozumienie mechanizmu przeniesienia chiralności od permanentnego centrum stereogenicznego do konformacyjnie labilnych sond chromoforowych. Technika eksperymentalną z wyboru, był elektronowy dichroizm kołowy, wspomagany obliczeniami teoretycznymi (DFT), oraz – w mniejszym stopniu – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego. Poza znanymi pochodnymi difenylometanu, opisane sondy chromoforowe zostały zaprojektowane i syntezowane na potrzeby tej pracy, a ich efektywność raportowania chiralności została wykazana dla przypadków tzw. „trudnych” induktorów. Induktory te, można rozumieć jako cząsteczki chiralne o bardzo małym zróżnicowaniu strukturalnym wokół centrum stereogenicznego. Związki tego typu były bardzo rzadko przedmiotem zainteresowania lub wręcz w ogóle ich nie badano. W miarę możliwości starałem się, by efektem każdego z fragmentu badań było zaproponowanie reguły korelującej obserwowane na widmach ECD efekty Cottona ze strukturami badanych związków.

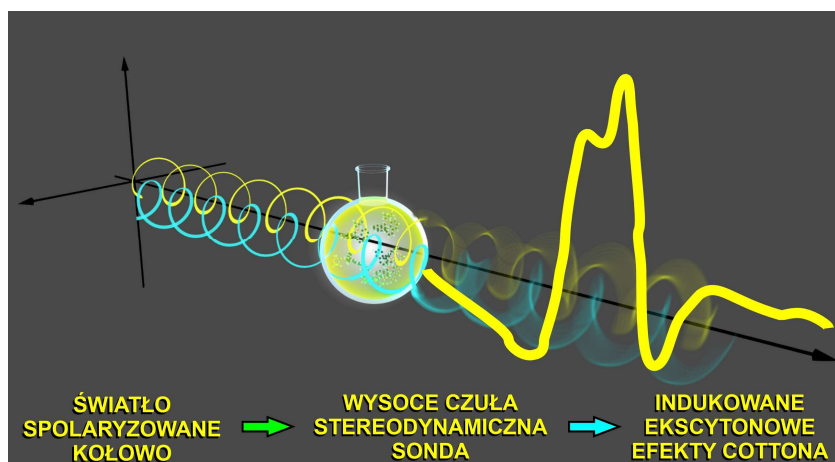
Ważną część moich badań stanowiły obliczenia DFT, które umożliwiły określenie (przynajmniej w sposób jakościowy) czynników wpływających na efektywność procesu przeniesienia informacji o chiralności induktora na strukturę sondy chromoforowej.

Początkowo, przedmiot moich zainteresowań stanowiły modyfikowane grupami difenylometylowymi (benzhydrylowymi) pochodne kwasu (*R,R*)-winowego. *De facto*, pierwotnym zamysłem tych prac, realizowanych w ramach projektu CHIKADI (Chiralne Kwasy Dikarboksylowe), a finansowanych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju i przy współpracy z grupą prof. Synoradzkiego z Politechniki Warszawskiej, było opracowanie nowych czynników derywatyzujących do rozdziału racematów chiralnych amin. Szybko jednak okazało się, że aspekt stereochemiczny tych badań, którego wówczas nie zamierzałem dokładniej rozważać, okazał się bardziej intrygujący (i to w sensie poznawczym, a niekoniecznie aplikacyjnym) niż potencjalne zastosowania pochodnych benzhydrylowych do rozdziału racematów.

Interesujące wyniki badań, będące efektem pracy w projekcie CHIKADI, przyczyniły się do istotnej polaryzacji moich zainteresowań w stronę wysoce wyspecjalizowanych układów chromoforowych, pełniących rolę sond chromoforowych. Dotychczasowy główny przedmiot obserwacji, czyli enancjomerycznie czysty kwas (*R,R*)-winowy, zastąpiłem licznymi cząsteczkami modelowych alkoholi, a później amin, będących „pierwotnym” źródłem chiralności badanych układów.

Zjawisko indukcji aktywności optycznej, które wykorzystywałem w moich badaniach nad di- oraz triarylowymi stereodynamicznymi sondami chromoforowymi, zostało już dokładnie opisane w poprzedniej części pracy. Jednakże przypomnę, że zjawisko to polega na przeniesieniu informacji o strukturze chiralnej cząsteczki (induktora) – tj. jej konfiguracji i konformacji – na dynamiczny fragment chromoforowy (sondy, reportera), co przejawia się w generowaniu niezerowych efektów Cottona na widmach dichroizmu kołowego badanych układów induktor–reporter (Rysunek 8.1). Ponieważ bardzo rzadko daje się korelować bezpośrednio obserwowane efekty ze strukturą induktora, dokładna interpretacja wyników staje się możliwa dzięki korelacji z wynikami obliczeń teoretycznych przeprowadzonych *in silico*. Dużą zaletą opisywanych układów reporterowych, poza wysoką czułością i skutecznością, jest perspektywa ich wykorzystania dla chiralnych induktorów niezawierających w strukturze grup chromoforowych, a więc o szczątkowym, nienadającym się do badań strukturalnych, elektronowym dichroizmie kołowym.

Przedmiotem moich badań były układy, w których sonda związana jest z chiralnym induktorem kowalencyjnie. Wpływa to na stabilność otrzymywanych związków i umożliwia pomiary przy różnych stężeniach i w rozpuszczalnikach o kontrastującej polarności.



Rysunek 8.1. Indukowany dichroizm kołowy w cząsteczce stereodynamicznej sondy chromoforowej.

8.1. Etery benzhydrylowe pochodnych kwasu winowego

Dla rozwoju stereochemii zarówno kwas winowy, jak i jego pochodne, są bez wątpienia jednymi z najważniejszych związków chemicznych.¹⁵³ Mimo że od odkrycia enancjomerii przez Pasteura minęło ponad 160 lat, kwas winowy wciąż cieszy się zainteresowaniem badawczy. Podobnie jest ze zdolnością do tworzenia diastereoizomerycznych soli z chiralnymi

aminami, którą szeroko wykorzystuje się do prowadzenia rozdziałów racematów na skalę techniczną.^{154,155}

Przesłanką badań opisanych poniżej, również związaną z moim uczestnictwem w roli wykonawcy grantu CHIKADI, było znalezienie alternatywnej dla kwasu dibenzoilowinowego pochodnej (pochodnych), która mogłaby zostać użyta do rozdziałów racematów poprzez tworzenie diastereoizomerycznych soli z racemicznymi aminami.

O ile niemodyfikowany kwas winowy i jego *O,O'*-diestrowe pochodne są wielorako stosowane do separacji enancjomerów, o tyle pochodne typu eterów nie były, jak dotąd, przedmiotem podobnych badań. Założyłem, że wprowadzenie fragmentów hydrofobowych do szkieletu kwasu winowego (lub do jego pochodnej) zwiększy rozpuszczalność tak zmodyfikowanego związku w rozpuszczalnikach organicznych. Obecność układów aromatycznych we fragmencie hydrofobowym może dodatkowo zwiększać podatność soli na krystalizację. Należy jednak pamiętać, że wycinalne umiejscowienie grup hydroksylowych utrudnia ich funkcjonalizację podstawnikami o dużej objętości.

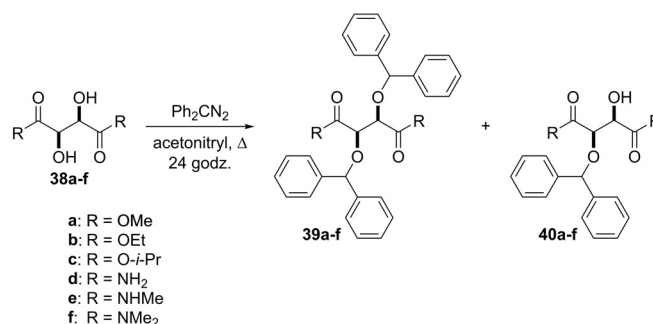
Podjęte w naszym Zespole próby wprowadzenia dwóch grup trytylowych na atomy tlenu grup hydroksylowych kwasu winowego nie zakończyły się (przynajmniej jak do tej pory) powodzeniem.¹⁰⁰ Dlatego postanowiłem zamiast grupy trytylowej użyć sterycznie mniejszych grup difenylometylowych (benzhydrilowych). Grupy te, intensywnie badane w naszym Zespole, mogą stanowić źródło informacji o strukturze zarówno selektanda, jak i soli z enancjomerem odpowiedniej aminy.⁹⁷ Ten drugi aspekt badań – stereochemiczny okazał się bardziej interesujący.

Jakkolwiek pochodne kwasu winowego wydają się być związkami stosunkowo prostymi, to określenie preferowanej struktury (bądź preferowanych struktur) pochodnych kwasu (*R,R*)-winowego (głównie estrowych oraz amidowych) w roztworze stanowi istotne wyzwanie głównie ze względu na ich znaczną polarność, która uniemożliwia pomiary widm NMR i ECD w optymalnych (niepolarnych) warunkach. Pomiary spektroskopowe w środowisku niepolarnym są kluczowe dla porównania wyników eksperymentalnych z wynikami obliczeń, z reguły prowadzonych w fazie gazowej dla cząsteczek izolowanych.

Wziąwszy pod uwagę powyższe czynniki, postanowiłem: **i)** opracować metodę syntezy dieterowych pochodnych kwasu (*R,R*)-winowego z dużymi podstawnikami na atomach tlenu grup hydroksylowych; **ii)** wykazać wpływ obecności lipofilowych grup benzhydrilowych na strukturę odpowiedniej pochodnej w roztworze, aby dostarczyć informacji

komplementarnych do analizy rentgenostrukturalnej; **iii**) udowodnić przydatność i ograniczenia benzhydrylu jako efektywnej sondy chromoforowej; **iv**) ustalić źródło aktywności optycznej chromofora benzhydrylowego.

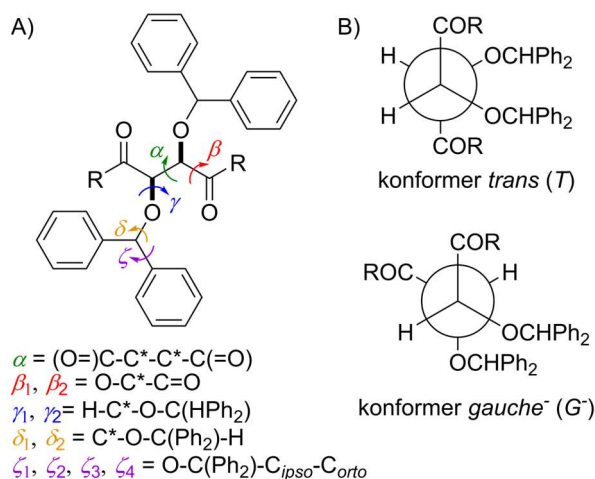
Synteza mono- oraz dieterów *O*-benzhydrylowych, polegająca w przypadku tych drugich na równoczesnym wprowadzeniu dwóch grup difenylometylowych przy sąsiednich grupach hydroksylowych, okazała się stosunkowo trudnym zadaniem. Klasyczne metody bowiem wykorzystują m.in. halogenki alkilowe i tym samym nie dają satysfakcjonujących rezultatów. Dopiero, gdy zastosowałem diazodifenyloetan jako czynnik alkilujący, otrzymałem założone pochodne eterowe **39** i **40** (Schemat 8.1).



Schemat 8.1. Badane di- i monobenzhydrylowe pochodne kwasu (*R,R*)-winowego.

Strukturę (w roztworze) otrzymanych pochodnych badałem przy pomocy spektroskopii NMR oraz ECD, wspomaganymi obliczeniami teoretycznymi. O ile konfiguracja absolutna centrów stereogenicznych była znana (i nie ulegała zmianie w trakcie reakcji), o tyle określenie preferowanych konformacji badanych związków, zwłaszcza tych o symetrii nietrywialnej, stanowiło nie lada wyzwanie. Konformacje pochodnych kwasu winowego można dogodnie opisać posługując się wartościami odpowiednich kątów torsyjnych α , β_1 , β_2 , γ_1 , γ_2 , δ_1 , δ_2 , ζ_1 - ζ_4 (zdefiniowane na Rysunku 8.2A). Natomiast eksperymentalne określenie konformacji symetrycznych pochodnych wymaga pomiaru stałych sprzężeń linii satelitarnych na nieodsprężonych widmach ¹³C NMR.

Zmierzona na podstawie widm NMR stała sprzężenia ²J_{C,H} jest funkcją wzajemnego ułożenia wiązań O-C oraz C-H we fragmencie Ph₂CHO-C-C-H. Im większa jest wartość kąta torsyjnego Ph₂CHO-C-C-H, tym wyższa jest wartość obserwowanej stałej ²J_{C,H}. Niskie wartości stałej sprzężenia (<1 Hz) wskazują na konformer *T*, a ujemna wartość ²J_{C,H} (zbliżona do -7 Hz) odpowiada konformerowi *G*⁻ (Rysunek 8.2B).



Rysunek 8.2. A) Definicje kątów torsyjnych α , β_1 , β_2 , γ_1 , γ_2 , δ_1 , δ_2 , ζ_1 - ζ_4 charakteryzujących konformacje otrzymanych pochodnych. B) Dominujące konformacje kwasu (*R,R*)-winowego.

Analiza wartości stałych sprzężeń $^2J_{\text{C,H}}$, dla poszczególnych pochodnych prowadzi do wniosku, że dla dibenzhydrylowanych pochodnych estrowych **39a-c** populacja konformera *G* w roztworze rośnie. Jest to podyktowane niemożnością stabilizacji konformera *T* wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi, w których (dla pochodnych kwasu winowego o niemodyfikowanych grupach OH) udział brały protony grup hydroksylowych. W przypadku pochodnych amidowych **39d-e** dominowała konformacja *T*, z wyjątkiem **39f** występującej niemalże wyłącznie w konformacji *G*. Zarówno estrowe, jak i amidowe pochodne monobenzhydrylowe – **40a-f**, charakteryzowały się preferowaną konformacją *T*, co wyznaczyłem podczas analizy znalezionych wartości stałych sprzężenia $^3J_{\text{H,H}}$.

Komplementarnych informacji strukturalnych dostarczyły obliczenia teoretyczne na poziomie DFT, które były prowadzone *in vacuo* oraz z uwzględnieniem modelu IEFPCM^{xvi}. Miało to odzwierciedlać oddziaływania cząsteczki z otoczeniem odpowiednio z cykloheksanem i acetonitrylem. Poprawność metod teoretycznych weryfikowałem porównując obliczone za ich pomocą widma ECD z widmami eksperymentalnymi.

Konformery pochodnych benzhydrylowych **39** i **40** o najniższych wartościach energii, charakteryzowały się rozciągniętą konformacją *T* głównego łańcucha węglowego (wartość kąta α oscylowała od $-156,6$ do $177,8^\circ$). Wyjątek stanowił *N,N,N',N'*-tetrametyloamid, **39f**, dla którego obliczona preferowana konformacja to *G*⁻, co pozostaje w zgodzie z wynikami

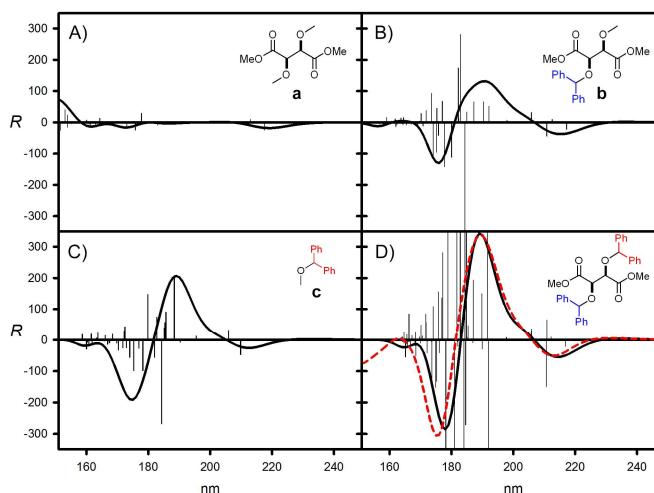
^{xvi} Jest to model polaryzowalnego kontinuum (z ang. *Polarizable Continuum Model*, PCM) wykorzystujący wariant formalizmu równań całkowych.¹⁵⁶

badan NMR oraz badaniami metodami rentgenograficznymi. Konformer ten stabilizowany jest z jednej strony oddziaływaniami typu 1,3-dipol-dipol pomiędzy fragmentami $C=O\cdots C^*H$, z drugiej zaś oddziaływaniami $\pi-\pi$ równoległych pierścieni fenylowych sąsiadujących grup benzhydrylowych. Konformacja *trans* amidów **39d-e** również stabilizowana jest oddziaływaniami typu 1,3-dipol-dipol oraz dodatkowo wiązaniami wodorowymi pomiędzy grupami $CHPh_2O\cdots HN$. Warto zwrócić uwagę na duży wpływ polarnego otoczenia na strukturę **39e**, gdyż w nim konformer o najniższej energii względnej traci symetrię C_2 .

Dla pochodnych monobenzhydrylowych dominującą konformacją jest konformacja *trans*, stabilizowana wewnątrzcząsteczkowymi oddziaływaniami wodorowymi. Pierścienie fenyłowe grup benzhydrylowych zazwyczaj występowały w konformacji *P,M* a rzadziej *O,P* lub *M,M*. Należałoby podkreślić, że konformacja jednego z pierścieni fenylowych zależna jest od przyciągających oddziaływań $C_{Ar}H\cdots O$, drugi pierścień dostosowuje położenie do konformacji pierwszego.

W kryształach jedynie związki **39d,f** przyjmują konformację G^- , jednakże **39d** nie ma symetrii C_2 , a jego zgięta struktura jest prawdopodobnie wymuszona tworzeniem kompleksów typu gość–gospodarz z rozpuszczalnikiem – metanolem i stabilizowana wiązaniami wodorowymi $NH\cdots O$. W fazie krystalicznej najczęściej obserwowanymi helikalnościami chromoforów benzhydrylowych, były *P,P* i *P,M* odpowiednio dla estrów i amidów.

Obliczenia teoretyczne pozwoliły również określić źródło aktywności optycznej chromofora benzhydrylowego. Układem modelowym była pochodna **39a**.



Rysunek 8.3. Widma ECD obliczone dla modelowego układu **39a** oraz jego fragmentów: A) eteru dimetylowego winianu dimetylu (**a**); B) eteru *O*-benzhydrylo-*O'*-metylowego winianu dimetylu (**b**); C) eteru benzhydrylowo-metylowego (**c**); D) konformera 1 układu **39a** (czarna linia) oraz wypadkowa widm (**b** + **c**) - **a** (czerwona przerywana linia). Długości fal nie były modyfikowane; pionowe czarne linie reprezentują obliczone siły rotatora.

Kwas winowy i jego pochodne wykazują niewielką aktywność optyczną w zakresie 240-185 nm, jednakże szkielet i obecne w kwasie winowym chromofory nie są źródłem efektów Cottona obserwowanych dla badanych pochodnych benzydrylowych. Wkład szkieletu kwasu winowego do obliczonych sił rotatora można uznać za znikomy (Rysunek 8.3A). Potwierdzają to obliczone widma dla pochodnej monobenzhydrylowej, jak i dla związku modelowego, w którym szkielet kwasu winowego został zastąpiony grupą metylową (Rysunek 8.3B,C). Jak można było przypuszczać źródłem obserwowanych efektów Cottona są skręcone (chiralne) fragmenty benzhydrylu. Przyczyną wzajemnego skręcenia grup fenyłowych chromofora (kąty ζ) okazało się oddziaływanie jednego z protonów *orto* grupy fenyłowej z elektroujemnym atomem tlenu przy centrum stereogenicznym. W czasie analizy obliczonych widm CD dla układu **39a** oraz jego fragmentów wykazano, że obserwowane dla cząsteczki efekty Cottona są superpozycją efektów generowanych przez dwa chromofory benzhydrylowe. Sumaryczne obliczone widmo CD (Rysunek 8.3D) jest liniową kombinacją efektów pochodzących od poszczególnych fragmentów chromoforowych. Oznacza to, iż chromofory te nie oddziałują ze sobą (lub oddziałują jedynie w znikomym stopniu), obserwowane zaś widma są efektem oddziaływań wewnątrzchromoforowych, a nie międzychromoforowych.

Uwzględniając wyżej zaprezentowane wyniki, przebadano również dokładny wpływ konformacji chromofora benzhydrylowego na generowane siły rotatora, dla zakresu spektralnego 200-185 nm. Obliczenia przeprowadzone dla 361 konformerów różniących

się wartościami kątów ζ_1 i ζ_2 wykazały, że zmiany sił rotatora są periodyczne i komplementarne, tzn. ujemny długofalowy efekt Cottona związany jest z przejściem odpowiadającym za CE w zakresie krótkofalowym o przeciwnym znaku. Największe wartości sił rotatora zostały wyliczone dla konformerów o kątach ζ_1 i ζ_2 , tj. -20° i 60° oraz 20° i -60° . Brakiem aktywności optycznej charakteryzowały się struktury o równych, absolutnych wartościach kątów ζ_1 i ζ_2 , ale o przeciwnych znakach.

Przeprowadzone badania nad zastosowaniem benzhydrylu jako sondy chromoforowej prowadzą do następujących wniosków:

- Nieskomplikowana, aczkolwiek niezbyt wydajna synteza z wykorzystaniem diazodifenylometanu pozwala na otrzymanie lipofilowych układów typu induktor–reporter nawet dla przypadku zatłoczonych w pobliżu centrów stereogenicznych estrowych i amidowych pochodnych kwasu winowego.
- Chromofor benzhydrylowy to układ stosunkowo prosty do analizy, a jego główną zaletą jest ograniczona liczba termicznie dozwolonych konformacji.
- Efekty obserwowane dla związków zawierających w strukturze dwa układy chromoforowe są addytywne, inaczej: wpływ oddziaływań międzychromoforowych na wartość efektów Cottona i kształt obserwowanych widm CD jest pomijalny.
- Wadą chromoforu benzhydrylowego jest efektywny zakres spektralny. Obserwowane dla chiralnych pochodnych benzhydrylowych efekty Cottona pojawiają się pomiędzy 220 a 185 nm, czyli w zakresie wyższych energii, trudno reprodukowanym przez obliczenia teoretyczne.

Rezultaty opisanych w tym fragmencie badań zostały zamieszczone w czasopiśmie *ChemPhysChem* w artykule: „Benzhydryl Ethers of Tartaric Acid Derivatives: Stereochemical Response of a Dynamically Chiral Propeller”⁹⁸.

8.2. Nowe diarylometylowe sondy chromoforowe do oznaczeń stereochemicznych chiralnych alkoholi II-rzędowych

Prosta budowa sondy benzhydrylowej, poza swoimi niewątpliwymi zaletami, wiąże się również z ograniczeniami rzutującymi na szersze możliwości aplikacji tego układu do badań stereochemicznych. Zwarzywszy na metodę analityczną – spektroskopię ECD, najbardziej istotne ograniczenie związane jest z przejściami elektronowymi typu 1B , które

są charakterystyczne dla grupy fenylovej i generują indukowane efekty Cottona w zakresie krótkofalowym. Ten zakres spektralny podatny jest na zakłócenia wynikające z obecności innych chromoforów w cząsteczce induktora. Co więcej, wymaga on użycia rozpuszczalników transparentnych w badanym zakresie spektralnym, czyli przynajmniej do 180 nm.

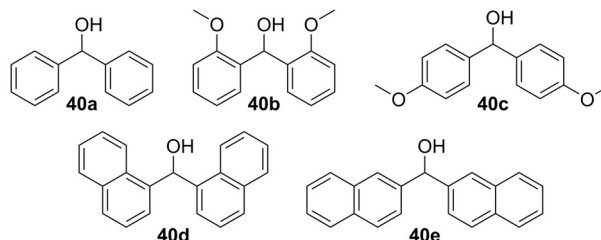
Naturalnym następstwem wcześniejszych badań było opracowanie ulepszonej wersji sondy diarylometylovej, pozbawionej największego ograniczenia cechującego układ benzhydrylowy, jakim jest bardzo wąski zakres spektralny. Skuteczność nowego układu chromoforowego (nowych układów chromoforowych) postanowiłem weryfikować na przykładzie chiralnych, nieracemicznych alkoholi II-rzędowych jako induktorów. Badania strukturalne tej grupy związków przy pomocy elektronowego dichroizmu kołowego często stanowią wyzwanie, chociażby ze względu na brak odpowiednich grup chromoforowych, a także małe zróżnicowanie wielkości podstawników przy centrum stereogenicznym. Kolejnym argumentem przemawiającym za kontynuowaniem badań w tym kierunku był niesatysfakcjonujący stan ówczesnej wiedzy na temat dichromoforowych eterowych pochodnych chiralnych monoalkoholi. Wobec tego nakreśliłem cztery główne cele dalszych badań. Należały do nich:

1. Modyfikacja grup arylovej w celu poprawy ich właściwości chromoforowych, w tym batochromowego przesunięcia zakresu spektralnego sondy.
2. Eksperymentalne wykazanie wpływu modyfikacji chromoforów na właściwości chiralooptyczne, wykorzystując odpowiedni modelowy układ typu induktor–reporter.
3. Ostateczny wybór najbardziej perspektywicznego układu chromoforowego oraz wykazanie jego zalet i ograniczeń dla serii chiralnych induktorów, tj. alkoholi II-rzędowych o zróżnicowanej konstytucji.
4. Zaproponowanie mechanizmu przeniesienia chiralności induktora na stereodynamiczny fragment chromoforowy.

W roli układów chromoforowych zbadałem sondy benzhydrylowe funkcjonalizowane grupami metoksylovej odpowiednio w pozycjach C2 i C4 oraz sondy di(1- i di(2-naftylo)metylove (Rysunek 8.4). Niestety pomimo wykorzystania różnych alternatywnych metod syntezy, sonda podstawiona grupami metoksylovej w pozycjach C3 nie została otrzymana z satysfakcjonującymi wydajnościami.

Do chromofora fenylovej wprowadziłem grupę metoksylovej, żeby sprawdzić wpływ grup elektronodonorowych na przesunięcie zakresu spektralnego sondy. Wybór grupy

naftyłowej podyktowany był jej dotychczasową skutecznością w oznaczeniach stereochemicznych, m.in. kwasów karboksylowych przez Borhana¹⁵⁷. Skuteczność ta wynika z charakterystycznego dla tego układu intensywnego przejścia elektronowego (¹B_b)¹⁵⁸, spolaryzowanego wzdłuż dłuższej osi cząsteczki i obserwowanego na widmach ECD w pobliżu 220 nm.



Rysunek 8.4. Wykorzystane układy reporterowe.

Modelową cząsteczkę induktora stanowił (*R*)-2-butanol (**41a**). Ze względu na małe różnicowanie wielkości podstawników przy centrum stereogenicznym ten prosty strukturalnie induktor jest dobrym wyznacznikiem czułości badanych sond chromoforowych na subtelne różnice strukturalne (rozróżnienie pomiędzy grupą metylową a etylową). Do ilościowej oceny otrzymanych układów reporterowych wykorzystałem zmodyfikowany współczynnik dyssymetrii. W literaturze przedmiotu definiuje się go jako stosunek $\Delta\varepsilon / \varepsilon$ dla danej długości fali. Ma to uzasadnienie, gdy obie krzywe (ECD i UV) osiągają ekstrema dla tej samej długości fali. W przypadku analizy efektów ekscytonowych, obserwowanych jako (z reguły) dwuznakowe efekty Cottona, których krzywa przecina oś odciętych przy długości fali odpowiadającej maksimum absorpcji UV, zastosowanie tego współczynnika wiązałoby się z problematyczną decyzją, który z pary efektów powinien być brany pod uwagę. W rozwiązaniu tego problemu pomogło użycie współczynnika czułości, który wykorzystuje moduł z amplitudy kapletu efektów Cottona ($A = \Delta\varepsilon_{long} - \Delta\varepsilon_{short}$) i definiowany jest jako: $G = |A| / \varepsilon$.

Porównawszy właściwości chiralooptyczne badanych sond dla modelowego induktora doszedłem do następujących wniosków:

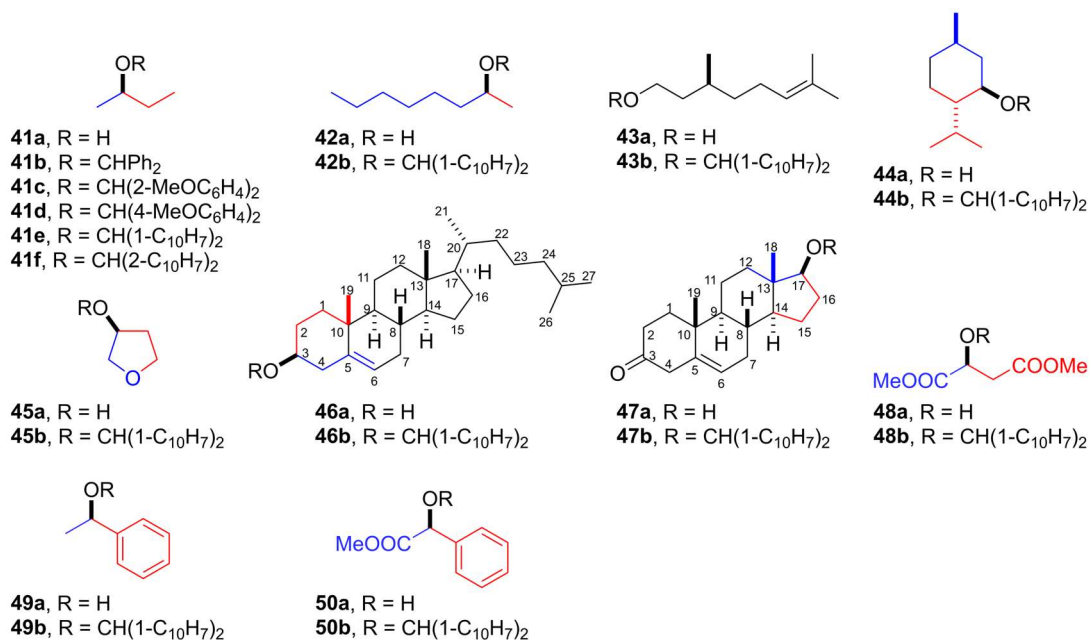
- Dla wszystkich testowanych sond **40a-e** zaobserwowano wyraźne dwuznakowe efekty Cottona w zakresach absorpcji UV odpowiednich chromoforów.
- Modyfikacja benzhydrylu grupami metoksyłowymi miała mieszany wpływ na efektywność sond. Podstawienie w pozycjach C2 (**40b**) wzmacniało działanie sondy (większa amplituda

efektów Cottona), ale kosztem skomplikowania widma CD, natomiast w C4 (**40c**) negatywnie wpływało na jej czułość.

- Dla badanych układów chromoforowych współczynnik G malał w następujący sposób: **41f** \geq **41e** $>$ **41c** $>$ **41b** \gg **41d**.
- Oczekiwane przesunięcie batochromowe w przypadku układów metoksyloowanych okazało się bardzo niewielkie względem wyjściowego benzhydrylu.
- Zastąpienie grupy fenylowej grupami 1- lub 2-naftyłowymi spowodowało znaczące przesunięcie maksimum absorpcji UV w kierunku fal dłuższych przy jednoczesnym wzmożeniu efektów Cottona obserwowanych w zakresie 230-220 nm.

Zaprezentowane wyniki skłoniły mnie do tego, żeby w dalszych badaniach wykorzystać sondę di(1-naftylo)metylową, **40d**, której zalety zbliżone są do układu 2-naftyłowego (**40e**). Dodatkowe przesłanki przemawiające za wyborem **40d**, to efektywniejsza synteza i łatwiejsza korelacja wyników eksperymentalnych z teoretycznymi. To ostatnie wiąże się m.in. z mniejszą swobodą konformacyjną badanych związków.

Zakres stosowalności sondy **40d** wykazałem dla chiralnych alkoholi II-rzędowych (**41a-50a**, Rysunek 8.5) o zróżnicowanej konstytucji i wielkości grup stereoróżnicujących przy centrum stereogenicznym.



Rysunek 8.5. Struktury otrzymanych układów typu induktor–reporter. Grupy stereoróżnicujące przy centrum stereogenicznym oznaczone zostały kolorami.

Zmierzone w temperaturze pokojowej widma protonowego rezonansu magnetycznego (^1H NMR) nie wskazywały na utrudnioną rotację pierścieni naftyłowych układu chromoforowego.

Na widmach UV eterów **42b-50b** zaobserwowałem intensywne pasma absorpcji w pobliżu 230 nm, które są charakterystyczne dla przejść elektronowych $\pi\text{-}\pi^*$ spolaryzowanych wzdłuż długiej osi naftalenu. Oddziałujące w obrębie sondy elektryczne momenty dipolowe przejść (edtm) chromoforów generowały niezerowe efekty Cottona obecne na widmach ECD eterów **42b-50b**. Wielkość zmierzonych CE zależna była od struktury wykorzystanego induktora. Przykładowo, wydłużenie łańcucha węglowego dla przypadku **42b** przełożyło się na – ponad dwukrotny w porównaniu z eterem **41e** – wzrost amplitudy efektów Cottona. Największą wartość amplitudy efektów Cottona ($A = -344,7$) zaobserwowałem dla pochodnej mentolu (**44b**). Było to spowodowane wysoką zawadą steryczną na atomie węgla C2.

Fragmenty induktora w eterach **43b**, **45b** (szczególnie) i **46b** charakteryzowały się bardzo małym zróżnicowaniem podstawników przy centrum stereogenicznym.

W przypadku pochodnej cytronelolu (**43b**) stereoróżnicująca grupa metylowa przy centrum stereogenicznym jest oddalona od sondy o trzy atomy węgla. Mimo że obserwowane efekty Cottona były najmniej intensywne w obrębie badanej serii związków ($A = 4,7$), to jednak były one wyraźne i umożliwiały badania strukturalne. Pochodna 3-hydroksytetrahydrofuranu, **45b**, wymagała odróżnienia atomu tlenu od grupy metylenowej. Odpowiedź sondy na tak małą różnicę strukturalną, obserwowana na widmie ECD w postaci efektów Cottona o nieoczekiwanie dużej amplitudzie ($A = -24,9$), sugeruje, iż analiza, która uwzględnia jedynie czynniki steryczne, może być niewystarczająca do pełnego zrozumienia natury zjawiska. Dla pochodnej cholesterolu, **46b**, wyraźnie widoczne jest różnicowanie pozycji C1 i C10, chociaż grupa reporterowa znajduje się w odległej, ekwatorialnej pozycji przy atomie węgla C3.

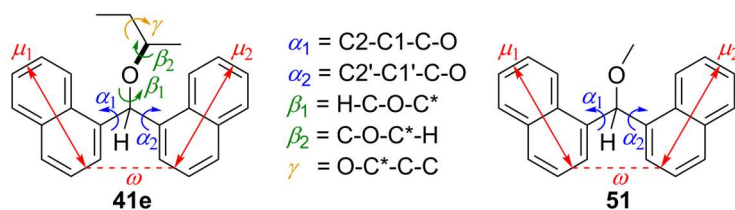
Z punktu widzenia dalszych analiz oraz aplikacyjnego charakteru sondy **40d** istotna jest bardzo dobra rozpuszczalność otrzymanych eterów w rozpuszczalnikach niepolarnych. Umiarkowaną rozpuszczalność eterów w silnie polarnym acetonitrylu wykorzystałem do zbadania wpływu polarności otoczenia na obserwowane efekty Cottona. Dla eterów: **41e**, **43b** i **49b**, zanotowałem niewielki wzrost amplitudy analizowanych efektów Cottona. W przypadku pozostałych związków wykorzystanie polarnego rozpuszczalnika wiązało się ze zmniejszonymi amplitudami lub odwróceniem znaków CE. Zauważone różnice

nie wynikają ze zmiany oddziaływań sterycznych między induktorem a reporterem (które w tym przypadku pozostają niezmiennie bez względu na polarność otoczenia), lecz z zaburzenia dynamiki konformacyjnej w roztworze, lub zmniejszenia istotności innych oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych (np. elektrostatycznych) w polarnym otoczeniu.

Obserwowane efekty Cottona mają charakter ekscytonowy i związane są z wzajemnymi oddziaływaniami przejść elektronowych spolaryzowanych wzdłuż długiej osi chromofora naftyłowego. Znak tych CE zależy zatem bezpośrednio od konformacji (helikalności) sondy, a nie od konfiguracji absolutnej centrum stereogenicznego induktora. Przyczyna aktywności optycznej omawianych układów typu induktor–reporter leży u podstaw tworzenia się nierównej populacji diastereoizomerów konformacyjnych o helikalności *P* lub *M* układu chromoforowego.

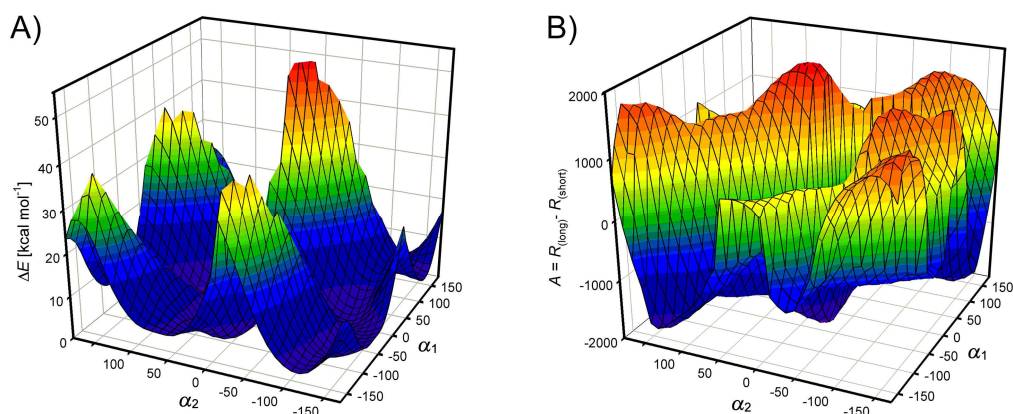
W przeciwieństwie do chromoforów benzhydrylowych i trytylowych, dokładne badania nad mechanizmem indukcji aktywności optycznej w układzie dinaftyłowym nie były dotychczas prowadzone. Właśnie dlatego postanowiłem przeprowadzić obliczenia teoretyczne na poziomie DFT dla wybranych eterów **41e** i **43b-50b** oraz dla układu modelowego **51**. Obliczenia prowadzone były dla cząsteczek *in vacuo*, co dobrze koreluje z wynikami pomiarów przeprowadzonych w cykloheksanie.

Do zdefiniowania struktury eterów konieczne są kąty torsyjne α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ oraz ω . Ten ostatni to kąt pomiędzy oddziałującymi ze sobą elektrycznymi dipolowymi momentami przejść, μ_1 i μ_2 , spolaryzowanymi wzdłuż długiej osi chromofora naftyłowego (Rysunek 8.6).



Rysunek 8.6. Definicje kątów torsyjnych wykorzystanych w badaniach strukturalnych otrzymanych eterów **41e**, **43b-50b** oraz układu modelowego **51**.

Zależności między konformacją chromofora a znakiem i wielkością sił rotatora przejść $^1\text{B}_b$ wyznaczyłem za pomocą obliczeń energii oraz sił rotatora dla każdego z 1296 konformerów związku modelowego **51**. Konformery były generowane poprzez systematyczną zmianę wartości kątów α_1 i α_2 o 10° (Rysunek 8.7).



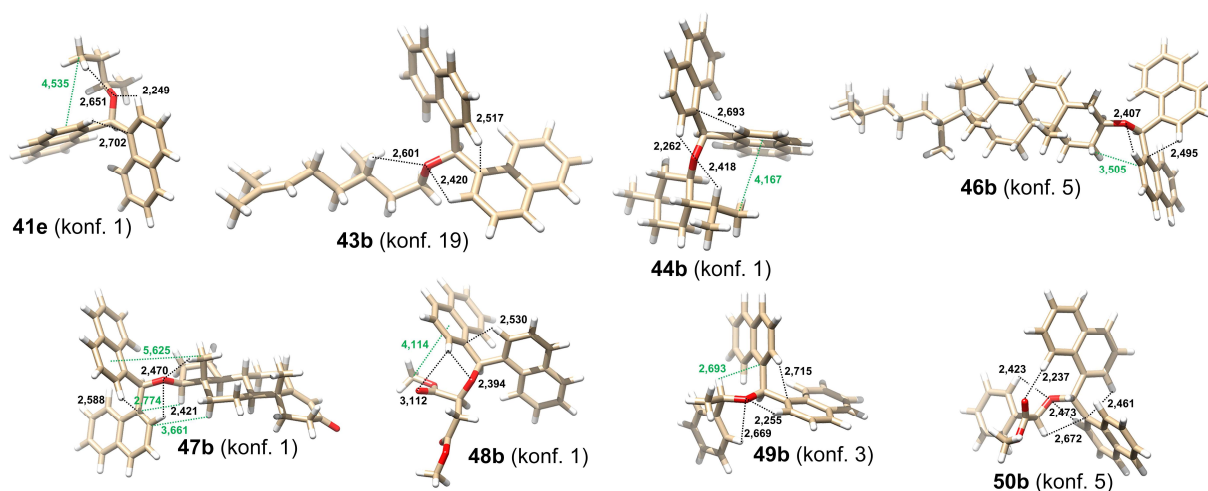
Rysunek 8.7. Wizualizacja wyników obliczeń teoretycznych dla konformerów układu modelowego **51**, przeprowadzonych na poziomie TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p). A) Energia cząsteczkowa w funkcji kątów α_1 i α_2 . B) Amplituda ($A = R_{long} - R_{short}$) sił rotatora odpowiadająca eksperymentalnym kapletom ekscytonowych efektów Cottona dla przejść 1B_b w funkcji kątów α_1 i α_2 .

Konformery o kącie α_1 mieszczącym się w zakresie od -100° do 0° charakteryzują się najniższą energią (Rysunek 8.7A). Druga grupa naftyłowa dopasowuje swoje położenie do pierwszej w taki sposób, że dla niskoenergetycznych konformerów chromofory te są do siebie niemalże prostopadłe (kąt α_2 zawiera się w przedziale od -30° do 30°).

Analiza obliczonych sił rotatora potwierdza ekscytonowy charakter efektów Cottona w zakresach długofalowym (R_{long}) oraz krótkofalowym (R_{short}). W przybliżeniu efekty te stanowią swoje odbicia lustrzane, tzn. gdy R_{long} osiąga minimum, R_{short} osiąga maksimum i na odwrót. Znak kapletu efektów Cottona dla obliczonych konformerów **51** skorelowany jest z wartością kąta ω , stąd jego dodatnia wartość przejawia się jako dodatni kaplet CE. Konformery o niskich wartościach energii względnych cechują się wysokimi wartościami obliczonych sił rotatora. Co ciekawe, można zaobserwować dużą zmienność sił rotatora wraz ze zmianą kątów α_1 i α_2 .

Etery **41e** i **43b-50b** odznaczają się dużą dynamiką konformacyjną, a populacja konformeru o najniższej energii (z wyjątkiem eteru **48b**) nie przekracza 50%. Dokładna analiza obliczonych struktur termicznie dozwolonych konformerów oraz porównanie ich z wynikami analiz rentgenostrukturalnych pozwoliły ustalić główne czynniki wpływające na sposób przeniesienia chiralności na fragment chromoforowy, a tym samym na czynność optyczną sondy. Kąty β_1 i β_2 (odpowiednio dla wiązań C-H i C^{*}-O oraz C-O i C^{*}-H) przyjmują wartości odpowiadające konformacji \pm synklinalnej lub \pm synperiplanarnej; z wyjątkiem eteru **43b**, w którym odpowiednie wiązania przyjmują położenia *antiperiplanarne* w każdej

z analizowanych struktur. Zmiana kąta γ wpływa zauważalnie na energię układów o acyklicznym i konformacyjnie labilnym fragmencie induktora (np. **41e** i **43b**).



Rysunek 8.8. Struktury konformerów związków **41e**, **43b**, **44b** oraz **46b-50b** o najniższych wartościach entalpii swobodnej, obliczone na poziomie B3LYP/6-311++G(d,p). Czarne przerywane linie wskazują możliwe oddziaływania przyciągające, a zielone przerywane linie – oddziaływania steryczne odpowiadające za aktywność optyczną układu. Odległości podano w angstrmach (Å).

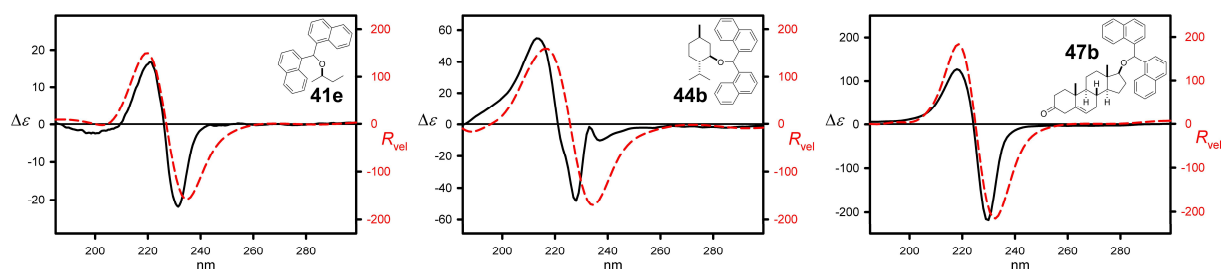
W obliczonych minimach energetycznych związków **41e** i **46b-50b** o konformacji fragmentu di(1-naftylo)metanu decydują oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy atomem tlenu a dodatnio naładowanym protonem aromatycznym przy węglu C2 jednej z grup naftyłowych (Rysunek 8.8). Oddziaływania $(C_{Ar})H\cdots O$ stabilizują *synperiplanarną* konformację fragmentu opisanego przez jeden z kątów α . Podobnie jak w układzie modelowym **51**, druga grupa naftyłowa dostosowuje położenie do pierwszej, co jest dodatkowo stabilizowane oddziaływaniami $CH\cdots\pi$ między atomem wodoru atomu węgla C2 w drugiej grupie naftyłowej a chmurą elektronową pierwszej grupy naftyłowej. Wspomniany atom tlenu, łączący induktor i reporter wiązaniem eterowym oddziałuje również z alifatycznymi atomami wodoru induktora w konformerach eterów **41e**, **43b**, **44b** oraz **47b**, które charakteryzują się niskimi wartościami energii względnych.

Induktory zawierające w strukturze inne polarne grupy funkcyjne dodatkowo stabilizują konformację układów **48b** i **50b**. Słabe oddziaływania $C=O\cdots HC_{Ar}$ obserwowane dla **48b** można uznać za główny czynnik wpływający na strukturę dominującego konformeru pochodnej kwasu migdałowego (**50b**).

Atom (lub atomy) tlenu w sposób decydujący wpływają na strukturę otrzymanych związków **41e**, **43b**, **44b**, a także **46b-50b**, głównie poprzez oddziaływania z otaczającymi grupami funkcyjnymi i w efekcie przez swoistą „organizację” otaczającej przestrzeni.

W konsekwencji słabe oddziaływania steryczne między induktorem a niezwiązaną silnym wiązaniem $C_{Ar}H\cdots O$ grupą naftyłową decydują o przesunięciu równowagi konformacyjnej w kierunku konformeru o helikalności odpowiednio *P* albo *M*. W przypadku eterów **41e**, **44b**, **47b**, **48b** oraz **50b** dominują konformery o helikalności *M* i kątem ω o wartościach: -55° , -57° , -63° , -75° i -83° . Z kolei dla **43b**, **46b** oraz **49b** wartości te wynoszą: 69° , 80° i 70° , czemu towarzyszy helikalność *P* układu chromoforowego. Co interesujące, w przypadku pochodnej testosteronu **47b** bardzo istotny wpływ na indukcję aktywności optycznej mają oddziaływania $CH\cdots\pi$ pomiędzy aksjalnym atomem wodoru przy atomie węgla C17 i atomem węgla C_{ipso} pierścienia naftalenu.

Wiarygodność przeprowadzonej analizy konformacyjnej dla omówionych wyżej związków **41e**, **43b**, **44b** oraz **46b-50b** została potwierdzona dzięki porównaniu otrzymanych eksperymentalnie widm ECD z widmami obliczonymi. Jedynie oprócz eteru **45b** zaobserwowałem bardzo dużą zgodność obliczonych widm ECD z eksperymentalnymi; i to nawet dla układów o znacznej dynamice konformacyjnej (Rysunek 8.9).

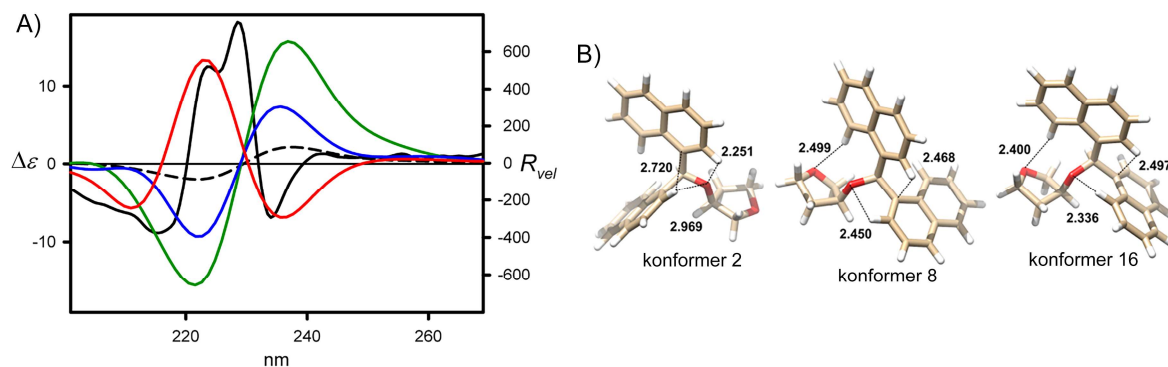


Rysunek 8.9. Przykładowe widma ECD eterów **41e**, **44b** i **47b**: zmierzone w cykloheksanie (czarne linie) oraz obliczone na poziomie TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) i uśrednione względem wartości energii $\Delta\Delta G$ (czerwone przerywane linie).

Obliczone widma ECD zostały dopasowane na podstawie maksimów UV.

Zrozumienie rozbieżności obserwowanych pomiędzy eksperymentalnym a obliczonym i uśrednionym widmami ECD eteru **45b** (Rysunek 8.10A) wymagało korelacji między strukturami obliczonych konformerów oraz obliczonymi dla nich widmami ECD. Bazując na wartościach ΔG , dominujący udział w mieszaninie można przypisać konformerom oznaczonym jako 2 i 8. Opierając się natomiast na wartościach energii elektronowej (ΔE), za konformer dominujący trzeba uznać konformer nr 16 (Rysunek 8.10B). Konformer 2 stabilizowany jest oddziaływaniami $(C_{Ar})H\cdots O(C^*)$ oraz $CH\cdots\pi$. W przypadku zaś konformerów 8, a także 16 druga grupa naftyłowa (niezwiązana oddziaływaniami $(C_{Ar})H\cdots O(C^*)$) stabilizowana jest dodatkowo oddziaływaniami $(C_{Ar})H\cdots O$ między protonem aromatycznym a atomem tlenu tetrahydrofuranu. Spośród widm ECD konformerów 2, 8 i 16 widmo jedynie tego ostatniego pokrywa się z widmem eksperymentalnym. Tym samym

rozbieżności między eksperymentem a teorią spowodowane są niedoszacowaniem udziału konformeru 16 (i jemu podobnych) w całkowitej populacji konformerów. Dowodem na znaczenie słabych oddziaływań CH \cdots O w generowaniu aktywności optycznej w **45b** jest widmo ECD wykonane w polarnym acetonitrylu, na którym nie zaobserwowano charakterystycznych efektów Cottona.



Rysunek 8.10. A) Widma ECD związku **45b**, zmierzone w cykloheksanie (czarna ciągła linia) oraz obliczone na poziomie TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) dla konformeru 2 (zielona linia), 8 (niebieska linia), 16 (czerwona linia) i po uśrednieniu Boltzmannowskim na podstawie $\Delta\Delta G$ (czarna przerywana linia). Obliczone widma ECD zostały dopasowane na podstawie maksimów UV. B) Struktury minimów energetycznych związku **45b**. Czarne linie przerywane reprezentują możliwe oddziaływania przyciągające. Odległości podano w angstrmach (Å).

Wnioski z wyżej opisanych badań można przedstawić w następujący sposób:

- Pośród otrzymanych sond chromoforowych najskuteczniejsze okazały się: pochodna di(1-naftylo)metanu oraz di(2-naftylo)metanu. Na korzyść tej pierwszej przemawiała prostsza synteza oraz łatwiejsza interpretacja widm ECD.
- W przypadku wszystkich badanych układów typu induktor–reporter dostrzegłem na widmach ECD wyraźne dwuznakowe efekty Cottona. Pochodzą one od wzajemnych oddziaływań przejść 1B_b spolaryzowanych wzdłuż długiej osi chromoforów naftalenowych.
- Sonda di(1-naftylo)metylowa dała się poznać jako bardzo czuła nawet na niewielkie różnice w wielkości podstawników przy centrum stereogenicznym. Przykładem, który doskonale obrazuje wysoką czułość sondy była pochodna tetrahydrofuranu (**45b**). Mimo znikomej różnicy pomiędzy atomem tlenu a grupą metylenową zaobserwowałem wyraźny transfer chiralności.
- Bezpośrednia korelacja znaku kapletu efektów Cottona (dodatni lub ujemny) z konfiguracją centrum stereogenicznego induktora (*R* lub *S*) jest możliwa dla układów o ostro zarysowanej różnicy w wielkości podstawników przy centrum stereogenicznym (np. **41e**, **42b** i **44b**).

- Na podstawie wyników obliczeń teoretycznych można postulować, że w przypadku układów o subtelnych różnicach w wielkości podstawników przy centrum stereogenicznym (np. **45b**, **48b**, **50b**) decydującą rolę w dynamicznej indukcji chiralności pełnią słabe oddziaływania CH \cdots O oraz CH \cdots π , stabilizujące konformacje badanych związków.
- Dzięki korelacji wyników eksperymentalnych z obliczeniami teoretycznymi ustalono mechanizm oraz główne czynniki, wpływające na indukcję aktywności optycznej dla badanych układów typu induktor–reporter.

Efekty badań zaprezentowanych w tym passusie opublikowano w czasopiśmie *ACS Omega* w artykule: „Optical Activity and Helicity Enhancement of Highly Sensitive Dinaphthylmethane-Based Stereodynamic Probes for Secondary Alcohols”¹⁵⁹.

8.3. Di- i triarylowe sondy chromoforowe do badań stereochemicznych chiralnych amin I-rzędowych

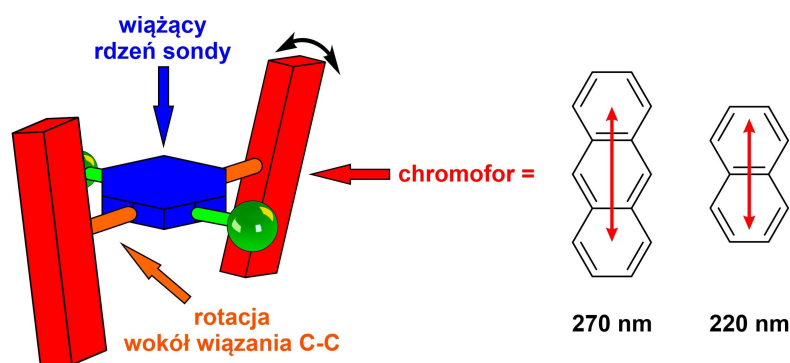
Chiralne aminy odgrywają kluczową rolę w podstawowych procesach biochemicznych oraz w nowoczesnej syntezie organicznej – w szczególności leków i materiałów.^{160–162} Szerokie zastosowanie chiralnych amin doprowadziło do opracowania licznych układów umożliwiających badanie struktury tych związków. Jednak mimo wielu precedensów literaturowych nadal obserwuje się niesłabnące zainteresowanie nowymi stereodynamicznymi układami chromoforowymi do badań strukturalnych amin, zwłaszcza niemodyfikowanych. Zwięzły przegląd obrazujący stan obecnych prac, w tym tych prowadzonych w naszym Zespole, przedstawiłem w części literaturowej.

Korzystając z nabytego dotychczas doświadczenia, postanowiłem: **i)** opracować stereodynamiczną sondę zdolną do detekcji chiralności chiralnych amin I-rzędowych; **ii)** sprawdzić skuteczność sondy dla serii chiralnych układów typu induktor–reporter, o zróżnicowanej konstytucji; **iii)** za pomocą komplementarnych metod określić czynniki wpływające na mechanizm indukcji aktywności optycznej. Warto zaznaczyć, że badania te zrealizowałem przy wsparciu grantu Preludium – „Detekcja chiralności przez stereodynamiczne sondy chromoforowe”.

Zdecydowałem, że sonda powinna charakteryzować się:

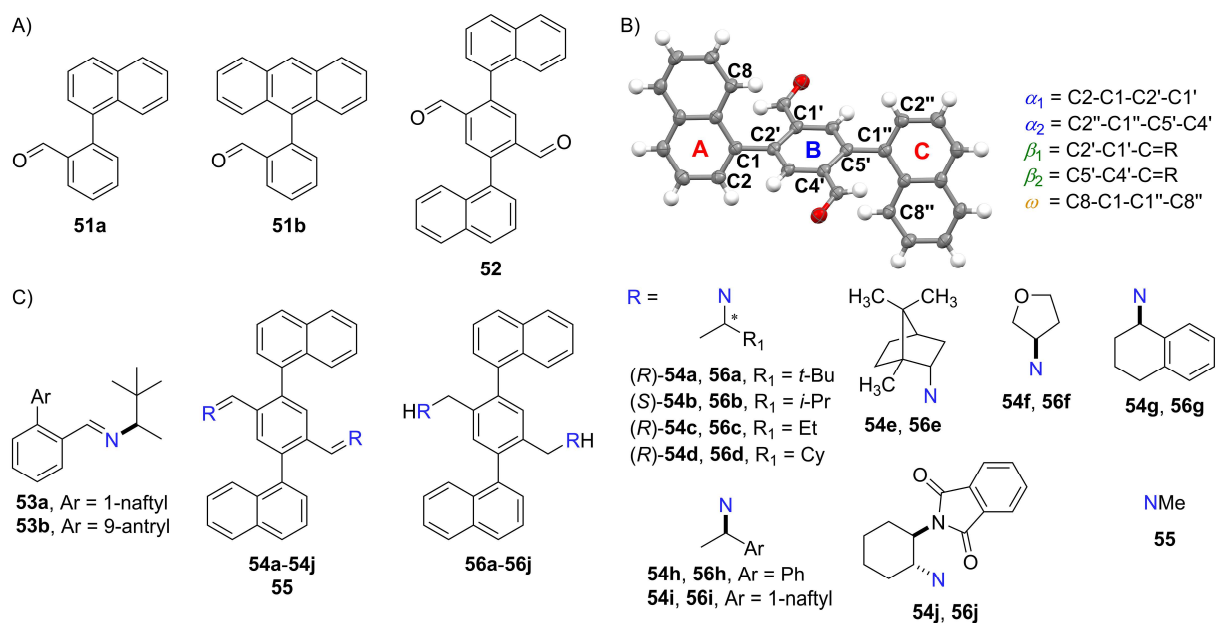
- prostą syntezą z łatwo dostępnych substratów;

- modułową budową, umożliwiającą łatwą modyfikację i dostosowanie właściwości chiralnoptycznych do właściwości chiralnych induktorów;
- układem chromoforowym, złożonym z dwóch lub trzech podjednostek: rdzenia sondy odpowiedzialnego, za kowalencyjne wiązanie induktora, oraz jednego lub dwóch chromoforów, odpowiedzialnych za generowanie ekscytonowych efektów Cottona (Rysunek 8.11);
- możliwością wiązania chiralnej aminy pierwszorzędowej poprzez tworzenie wiązań iminowych;
- niską barierą energetyczną rotacji „łopatek” sondy, która ułatwi efektywne przeniesienie chiralności punktowej induktora na chiralność osiową reportera;
- dobrą rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach niepolarnych (również po związaniu induktora), dzięki której możliwe będzie uniknięcie utrudniających analizę oddziaływań z cząsteczkami rozpuszczalnika.



Rysunek 8.11. Schematyczne przedstawienie zaprojektowanej sondy triarylowej. Czerwone strzałki wewnątrz antracenu i naftalenu ilustrują polaryzację przejść elektronowych o najwyższych siłach oscylatora.

Kierując się powyższymi założeniami, jako szkielet sond wykorzystałem łatwo dostępne: 2-bromobenzaldehyd oraz aldehyd 2,5-dibromotereftalowy. Ze względu na dobrze rozpoznaną charakterystykę spektralną grupami chromoforowymi z wyboru były: 1-naftyłowa oraz 9-antryłowa. W wyniku reakcji Suzukiego z odpowiednimi kwasami boronowymi otrzymałem trzy nowe sondy chromoforowe (Rysunek 8.12A) – diaryłowe **51a** i **51b**, a także triaryłową **52**. Chociaż wprowadzenie do cząsteczki aldehydu tereftalowego jednej grupy 9-antryłowej (**51b**) przebiegło z zadowalającą wydajnością (64%), próby wprowadzenia dwóch chromoforów 9-antryłowych nie zakończyły się sukcesem. Warto zaznaczyć, że sonda **51b** okazała się wysoce czuła na światło, dlatego też jej przechowywanie oraz wykorzystywanie przeprowadzane były w warunkach ograniczonej ekspozycji na promieniowanie UV-Vis.

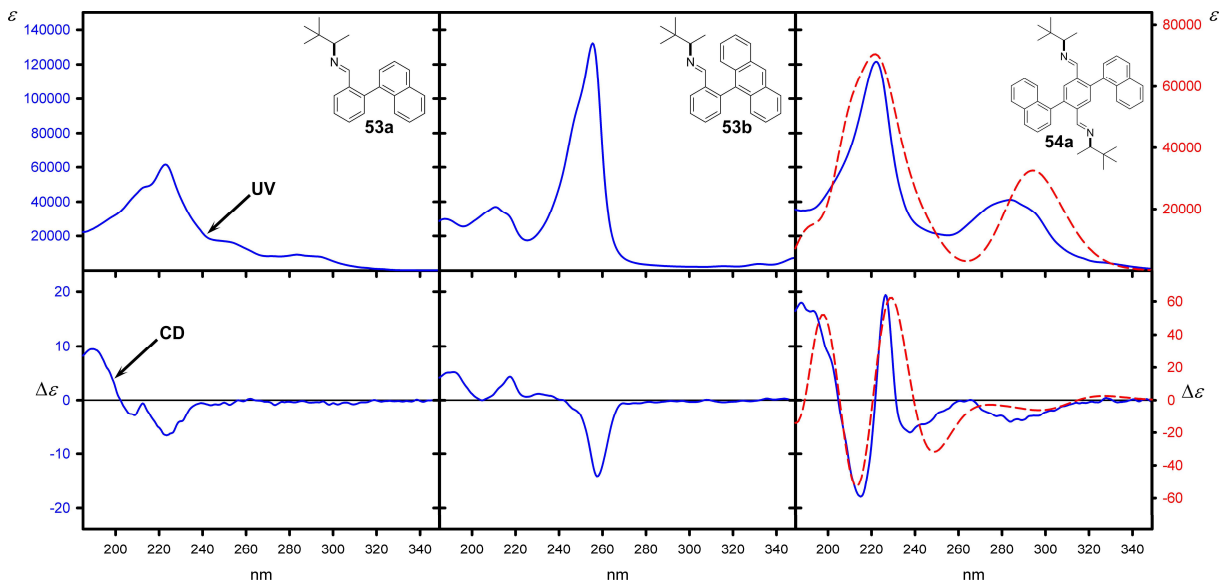


Rysunek 8.12. A) Otrzymane di- i triarylowe sondy chromoforowe. B) Struktura w kryształach sondy **52** oraz oznaczenie kątów torsyjnych charakteryzujących konformację fragmentu chromofora. C) Badane układy typu induktor–reporter.

Duże zróżnicowanie podstawników przy centrum stereogenicznym oraz brak grup chromoforowych stanowiły przesłanki do wyboru (*R*)-3,3-dimetylo-2-butyloaminy jako związku modelowego do oceny efektywności otrzymanych układów chromoforowych. Zmierzone w cykloheksanie widma ECD wykazały znaczną przewagę sondy **52** nad układami dichromoforowymi. Widma **53a** i **53b** cechują się obecnością wyraźnych nieekscytonowych efektów Cottona odpowiednio przy 224 i 258 nm oraz mniej intensywnych w zakresie krótkofalowym (Rysunek 8.13). Zmierzone widma ECD **53a** oraz **53b** mogą, co prawda, posłużyć do pozyskania informacji o strukturze induktora, jednakże mając na uwadze charakterystykę np. chromofora antracenenowego, wyniki uzyskane dla tych związków można uznać za rozczarowujące.

W porównaniu do widm związków **53a** i **53b**, widmo ECD iminy **54a** wyróżniało się większymi amplitudami efektów Cottona przesuniętymi batochromowo. Widoczny jest długofalowy efekt Cottona przy 290 nm, a także ujemny/dodatni/ujemny kaplet w zakresie 230-188 nm. Pierwszy z wymienionych CE związany jest prawdopodobnie z przejściem elektronowym w obrębie rdzenia sondy (**B**, Rysunek 8.12B). Z kolei źródłem pozostałych efektów należy upatrywać w oddziaływaniach ekscytonowych między chromoforami naftyłowymi (oddziaływania **AC**) tudzież w oddziaływaniach każdej z tych grup z łącznikiem diiminowym (oddziaływania **AB** i **BC**).

Sonda **52** wykorzystana została do dalszych badań przeprowadzonych dla reprezentatywnej grupy chiralnych amin pierwszorzędowych. Reakcje kondensacji **52** z aminami prowadziły do praktycznie ilościowego otrzymania odpowiednich diimin **54a-54j** (Rysunek 8.12C).



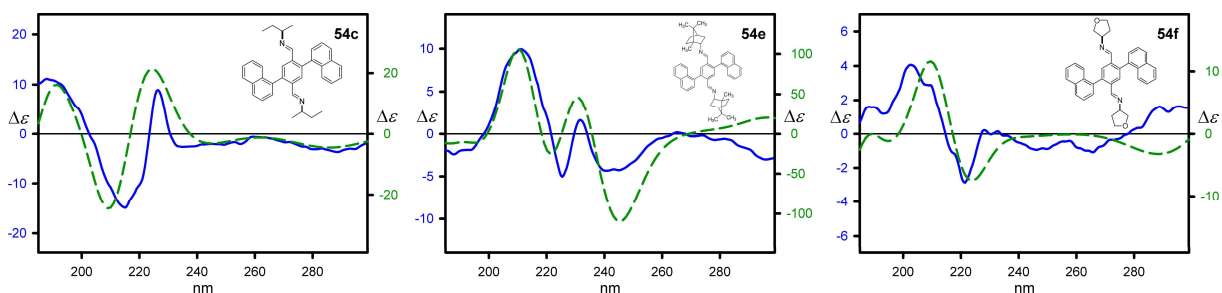
Rysunek 8.13. Widma UV i ECD zmierzone w cykloheksanie dla związków modelowych **53a**, **53b** i **54a** (niebieska linia ciągła) oraz obliczone na poziomie TD-M06-2X/6-311++G(d,p) i uśrednione względem wartości energii $\Delta\Delta G$ dla **54a** (czerwona linia przerywana). Obliczone widmo ECD zostało dopasowane na podstawie maksimum UV.

Dla wszystkich badanych imin **54a-j** zaobserwowałem proces indukcji aktywności optycznej w stereodynamicznym układzie chromoforowym (widma ECD wybranych układów przedstawiono na Rysunku 8.14). Należałoby podkreślić, że sonda dała się poznać jako skuteczna nawet w przypadku amin o niewielkim zróżnicowaniu podstawników centrum stereogenicznego. Wśród badanych związków przypadkiem szczególnym jest pochodna (3*R*)-aminotetrahydrofuranu, **54f**, w której grupy stereoróżnicujące charakteryzują się bardzo zbliżonymi właściwościami sterycznymi. Aby możliwe było zmierzenie widma ECD, sonda chromoforowa musi „wyczuć” różnicę pomiędzy grupą metylenową i atomem tlenu w pierścieniu pięcioczłonowym.

Podsumowując ten fragment, amplituda oraz sekwencja kapletu ekscytonowego wprawdzie determinowane są strukturą induktora, ale przy tym zauważalne są poniższe zależności:

- Zmniejszanie zawady sterycznej przy centrum stereogenicznym przekłada się na niższe wartości amplitud efektów Cottona, czego przykładem są iminy **54a-c**.

- Zależność między wartościami współczynnika czułości (G , *vide supra*) a wielkością grup stereoróżnicujących nie jest liniowa. W przypadku pochodnej **54d**, obecność pierścienia cykloheksylowego zwiększa intensywność obserwowanych CE. Jednakowoż wpływ bardziej sterycznie zatłoczonej pochodnej bornylu (**54e**) na widmo ECD okazuje się mniejszy niż wpływ grupy etylowej (**54c**).
- Sekwencja znaków efektów Cottona dla imin o alifatycznych podstawnikach przy centrum stereogenicznym (**54a-f**) jest skorelowana z konfiguracją absolutną centrum stereogenicznego. W zakresie spektralnym 230-180 nm konfiguracji absolutnej R odpowiada kaplet dodatni/ujemny/dodatni (+/-/+), odbicie lustrzane tej sekwencji (tzn. kaplet ujemny/dodatni/ujemny; (-/+/-)) typowe jest dla konfiguracji S . Dla imin, w których jeden z podstawników alifatycznych przy centrum stereogenicznym jest zastąpiony grupą aromatyczną (**54g** oraz **54h**), obserwowana zależność między sekwencją efektów Cottona a konfiguracją centrum jest odwrotna.
- Obecność grup aromatycznych w cząsteczkach induktorów utrudnia interpretację widm ECD. W przypadku imin **54i** i **54j** zmierzone widma ECD są superpozycją oddziaływań chromoforów tworzących sondę oraz sondy z grupami naftylową bądź ftalimidową.



Rysunek 8.14. Przykładowe widma ECD imin **54c**, **54e** i **54f**: zmierzone w cykloheksanie (niebieskie linie) oraz obliczone na poziomie TD-M06-2X/6-311++G(d,p) i uśrednione względem wartości energii $\Delta\Delta G$ (zielone przerywane linie).

Obliczone widma ECD zostały dopasowane na podstawie maksimów UV.

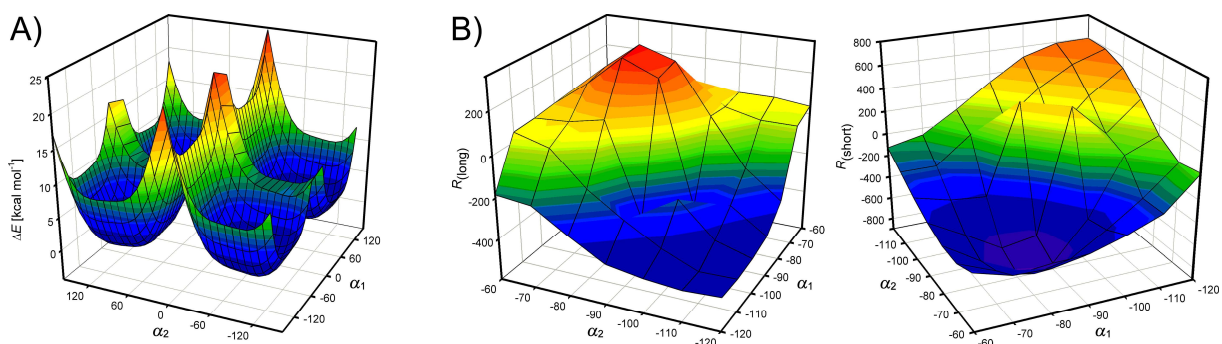
Zauważalnym skutkiem redukcji wiązań iminowych był zanik długofalowych efektów Cottona, wynikających z oddziaływań z rdzeniem sondy. Zmierzone widma ECD amin **56** uległy uproszczeniu przy jednoczesnym spadku czułości sondy, który objawia się zmniejszeniem amplitud efektów Cottona obserwowanych w diagnostycznym zakresie spektralnym. Co ciekawe, efekty Cottona, odpowiadające przejściom elektronowym 1B_b , obserwowane na widmach amin **56a-h** przypominają odbicia lustrzane ich iminowych odpowiedników. Widma ECD zmierzone w polarnym acetonitrylu wskazują na wpływ rozpuszczalnika na równowagi konformacyjne. Wpływ ten jest szczególnie wyraźny

w przypadku induktorów z grupą arylową przy centrum stereogenicznym. Trzeba również zaznaczyć, że redukcja grup iminowych negatywnie wpłynęła na rozpuszczalność układów w niepolarnym cykloheksanie.

W kryształach zarówno pochodne iminowe, jak i aminowe dążą do konformacji pseudocentrosymetrycznej (pomijając chiralność podstawników na atomach azotu). Ze względu na antyrównoległe (w przybliżeniu) rozmieszczenie chromoforów naftylowych, konformacja ta nie jest aktywna optycznie, przynajmniej w zakresie wynikającym z oddziaływań naftyl-naftyl (**AC**).

Dla imin **54a-j** oraz związku modelowego **55**, w którym podstawnikami na atomach azotu były grupy metylowe przeprowadziłem obliczenia kwantowo-mechaniczne. Ich celem było ustalenie, m.in. w jakim stopniu oddziaływania dalekiego zasięgu naftyl-naftyl (**AC**) oraz krótkiego zasięgu naftyl-imina (**AB** i **BC**) wpływają na obserwowane efekty Cottona.

Badania układu modelowego **55** bazowały na przyjętej w naszym Zespole procedurze. Opisałem ją szczegółowo w podrozdziale 8.2. W skrócie: **i**) wygenerowałem struktury konformerów **55** poprzez zmianę wartości kątów torsyjnych α_1 i α_2 co 10° (definicje kątów pokazane są na Rysunku 8.12B); **ii**) dokonałem optymalizacji geometrii otrzymanych struktur na poziomie B3LYP/6-311++G(d,p); **iii**) obliczyłem widma ECD dla każdego konformera (TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p)).



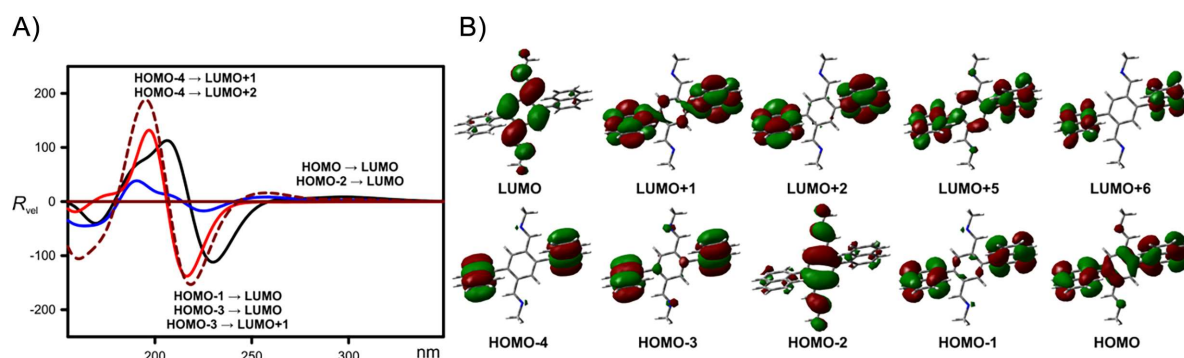
Rysunek 8.15. Wizualizacja wyników obliczeń teoretycznych dla konformerów układu modelowego **55**, przeprowadzonych na poziomie TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p). A) Energia cząsteczkowa w funkcji kątów α_1 i α_2 . B) Długo- (R_{long}) i krótkofalowe (R_{short}) siły rotatora odpowiadające eksperymentalnym kapletom ekscytonowych efektów Cottona dla przejść 1B_b w funkcji kątów α_1 i α_2 .

Analiza energii elektronowej, ΔE , konformerów związku **55** wskazuje na to, że dla konformerów o niskiej energii wartości kątów α_1 i α_2 zawierają się w przedziale od $\pm 70^\circ$ do $\pm 120^\circ$. Z drugiej strony najwyższą energią względną charakteryzują się struktury, w których co najmniej jedna z grup naftylowych znajduje się w płaszczyźnie centralnego

pierścienia aromatycznego. Wartości kątów α_1 i α_2 dla minimów energetycznych oscylowały w granicach od $\pm 100^\circ$ do $\pm 110^\circ$.

Analizowane siły rotatora odpowiadały zmierzonym efektom Cottona przy 230 i 215 nm, które leżą w zakresie spektralnym charakterystycznym dla przejść elektronowych 1B_b w naftalenie. Pokazane na Rysunku 8.15B zależności obliczonych sił rotatora przejść długo- i krótkofalowych od kąta skręcenia chromoforów naftylowych (kąty α_1 i α_2) stanowią swoje odbicia lustrzane. Oddziaływania między terminalnymi grupami aryłowymi mają realny wpływ na obserwowane widmo ECD, chociaż nie dowodzą, że odgrywają decydującą rolę.

W celu wykazania wpływu oddziaływań AC na widmo ECD wybrałem jeden z konformerów **55**, który cechuje się niską wartością energii względnej i symetrią C_2 , a także ma kąty $\alpha_1 = \alpha_2 = 100^\circ$. Następnie podzieliłem cząsteczkę na dwa fragmenty. W pierwszym fragmencie jeden z chromoforów naftylowych zastąpiłem atomem wodoru, dzięki czemu odwzorowałem oddziaływania chromofora naftylowego z iminowym rdzeniem sondy (oddziaływania **AB** oraz **BC**). Struktura drugiego fragmentu przygotowana była w taki sposób, by odzwierciedlać wyłącznie oddziaływania AC. Dla każdej z tak przygotowanych struktur wyliczyłem widma ECD (na poziomie TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p)). Później zaś zestawilem widmo obliczone dla kompletnej struktury z widmem wynikającym z sumowania oddziaływań pomiędzy odpowiednimi fragmentami, $S = 2 \times AB + AC$ (Rysunek 8.16A).



Rysunek 8.16. A) Widmo wybranego konformera o niskiej energii symetrii C_2 układu **55** wraz z oznaczonymi przejściami elektronowymi. Czarną linią oznaczono widmo obliczone dla całej cząsteczki, widma obliczone dla fragmentów **AB** oraz **AC** symbolizowane są odpowiednio niebieską i czerwoną linią ciągłą. Brązową linią przerywaną oznaczono sumę fragmentów:

$$S = 2 \times AB + AC.$$

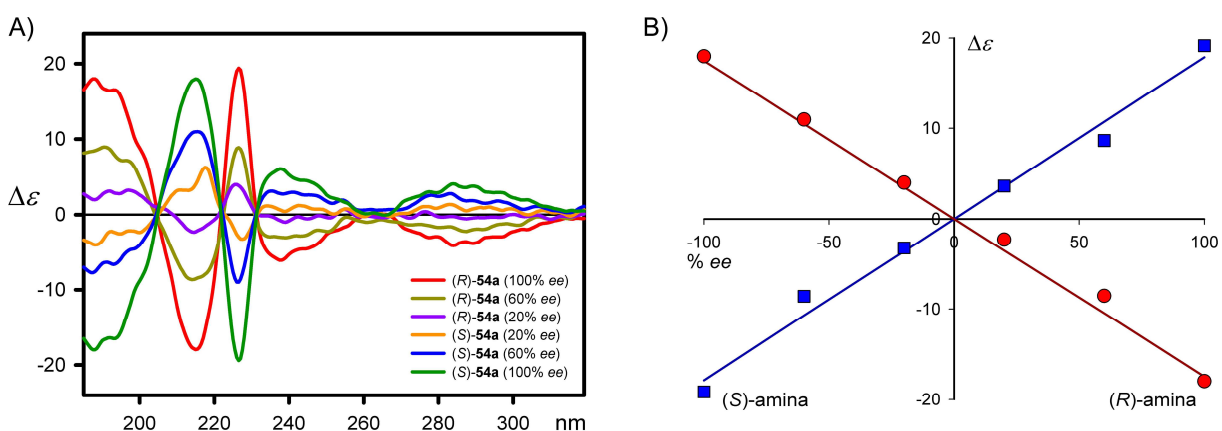
Długości fal nie były modyfikowane. B) Główne orbitale molekularne biorące udział w przejściach elektronowych w wybranym konformerze związku **55**.

Analiza obliczonych widm ECD dla wybranego konformeru **55** i jego fragmentów, oraz porównanie widma ECD konformeru z sumą fragmentów **S** potwierdzają postawioną wcześniej hipotezę. Oddziaływania ekscytonowe między chromoforami naftyłowymi sondy okazują się dominującym czynnikiem, wpływającym na kształt widma w zakresie diagnostycznym. Wkład oddziaływań rdzenia sondy z poszczególnymi grupami naftyłowymi (**AB** i **BC**) na widmo ECD w zakresie 230-200 nm jest pomijalny, lecz zyskuje na znaczeniu w zakresie krótkofalowym (poniżej 200 nm). Wnioski te potwierdza również wgląd w orbitale, biorące udział w przejściach elektronowych w rozpatrywanym zakresie spektralnym (Rysunek 8.16B). Zgodnie z przewidywaniami, w zakresie 230-200 nm największy udział mają orbitale grup naftyłowych, choć istotną rolę odgrywa też orbital LUMO iminowego rdzenia sondy.

Porównanie eksperymentalnych widm ECD imin **54a-j** z obliczonymi (widma wybranych układów, tj. **54a** oraz **54c**, **54e**, **54f**, przedstawiono odpowiednio na Rysunku 8.13 i 8.14) pokazuje ich bardzo dobrą zgodność, a tym samym wskazuje na właściwe odwzorowanie rzeczywistych równowag konformacyjnych przez modele teoretyczne. Wyjątek stanowi jedynie imina **54i**, która jest układem wysoce skomplikowanym ze względu na liczbę oddziaływań międzychromoforowych. W przypadku tego związku problemem okazało się poprawne odtworzenie zależności energetycznych przez wykorzystany model teoretyczny. Z drugiej strony warta uwagi jest niemalże idealna zgodność wyników eksperymentalnych z teoretycznymi w przypadku imin **54c** i **54f** (Rysunek 8.14) o bardzo małym zróżnicowaniu podstawników centrów stereogenicznych.

Postulowanymi źródłami indukcji aktywności optycznej w badanych związkach są zarówno oddziaływania steryczne, jak i elektrostatyczne. Charakterystyczna dla wszystkich układów konformacja *anti* fragmentów opisanych kątami β stabilizowana jest oddziaływaniami elektrostatycznymi $(N=C)H \cdots \pi$ pomiędzy chmurą elektronową naftalenu a dodatnio naładowanym protonem metinowym. Oddziaływania elektrostatyczne stabilizują również typową dla grupy iminowej konformację *syn* fragmentu $H-C=N-C^*$ poprzez oddziaływania wolnej pary elektronowej atomu azotu z protonem aromatycznym ($C_{ortho}H$) rdzenia sondy. Kluczowa z punktu widzenia działania sondy orientacja przestrzenna stereodynamicznych grup naftyłowych uwarunkowana jest bardzo słabymi oddziaływaniami z podstawnikami centrów stereogenicznych, w wyniku których chromofory kierują się w stronę podstawników o mniejszej zawadzie sterycznej.

Ostatni etap tych badań polegał na sprawdzeniu przydatności sondy **52** do szybkiego określania nadmiarów enancjomerycznych. Zmierzona zależność między wartościami efektów Cottona przy 227 oraz 215 nm, znalezionymi na widmach ECD surowych produktów reakcji sondy **52** z 3,3-dimetylobutylo-2-aminą o zmiennej czystości enancjomerycznej (Rysunek 8.17A), okazała się liniowa (Rysunek 8.17B). Sonda może być z powodzeniem stosowana w analizach zarówno jakościowej (konfiguracja), jak i ilościowej (czystość enancjomeryczna) amin o nieznannej czystości optycznej. Należy zaznaczyć, że zależność zbliżoną do liniowej zaobserwowano w całym zakresie spektralnym. Umożliwia to wykorzystanie tej metody pomiarowej nawet w przypadku induktorów o grupach chromoforowych absorbujących w zakresie 210-230 nm.



Rysunek 8.17. A) Widma ECD nieoczyszczonych produktów reakcji sondy **52** z 3,3-dimetylobutylo-2-aminą o zmiennej czystości enancjomerycznej. B) Zależność między wartościami efektów Cottona przy 227 nm (niebieskie kwadraty) i 215 nm (czerwone punkty) wraz z dopasowanymi modelami regresji liniowej (odpowiednio niebieska i czerwona prosta).

Wnioski z powyższych badań przedstawiają się zatem tak:

- Spośród badanych stereodynamicznych układów chromoforowych najbardziej obiecujący w detekcji chiralności nieracemicznych amin I-rzędowych okazał się aldehyd 2,5-di(1-naftylo)-tereftalowy (**52**).
- Do otrzymania sondy **52** wymagane są niedrogie i łatwo dostępne substraty, a synteza układów typu induktor–reporter opiera się na przebiegającej w sposób ilościowy reakcji kondensacji.
- Dobra rozpuszczalność sondy w rozpuszczalnikach niepolarnych oraz możliwość redukcji produktów iminowych do stabilniejszych amin dodatkowo poszerzają perspektywy praktycznego zastosowania sondy **52**.
- Sonda **52** jest wyjątkowo czuła nawet na najmniejsze różnice strukturalne w otoczeniu centrum stereogenicznego.

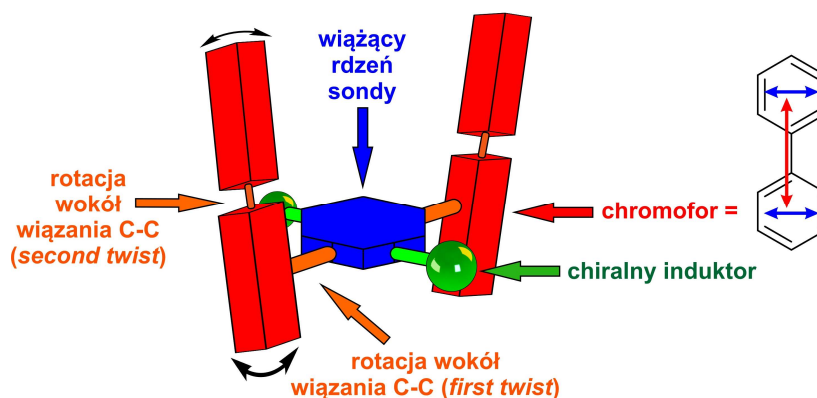
- Możliwe jest określenie konfiguracji absolutnej induktora na podstawie znaku kapletu ekscytonowych efektów Cottona w okolicach 220 nm.
- Wyniki obliczeń *in silico* bardzo dobrze odwzorowują widma eksperymentalne, nawet w przypadku induktorów o małej różnorodności strukturalnej. Umożliwia to wykorzystanie podejścia teoretycznego w określaniu konfiguracji absolutnej chiralnych amin.
- Wykazano liniową zależność wartości efektów Cottona od nadmiarów enancjomerycznych badanych amin. Dzięki temu, możliwe jest potencjalne wykorzystanie sondy **52** w szybkich analizach stereochemicznych związków chiralnych.

Efekty przedstawionych w tym fragmencie badań zostały zamieszczone w czasopiśmie *The Journal of Organic Chemistry* w artykule: „Point-to-Axial Chirality Transmission: A Highly Sensitive Triaryl Chirality Probe for Stereochemical Assignments of Amines”.¹⁶³

8.4. Detekcja chiralności amin przy pomocy stereodynamicznych układów wielochromoforowych.

Opisane poniżej badania stanowiły naturalne rozwinięcie tematyki dotyczącej indukcji aktywności optycznej w triarylowych stereodynamicznych sondach chromoforowych. Jak wykazałem uprzednio, sondę **52** można z powodzeniem stosować w detekcji chiralności amin. Mimo niewątpliwych zalet (np. wysokiej czułości na niuanse strukturalne), spektrum badanych induktorów (amin) było ograniczone do amin alifatycznych lub takich, które nie absorbują w zakresie 200-230 nm. Aby rozwiązać ten problem, postanowiłem wykorzystać dobrze opisany w literaturze bifenył jako układ chromoforowy (podrozdział 7.3.1.4), dla którego obserwowane na widmie ECD efekty Cottona pojawiają się poza zakresem spektralnym typowych chromoforów π -elektronowych.

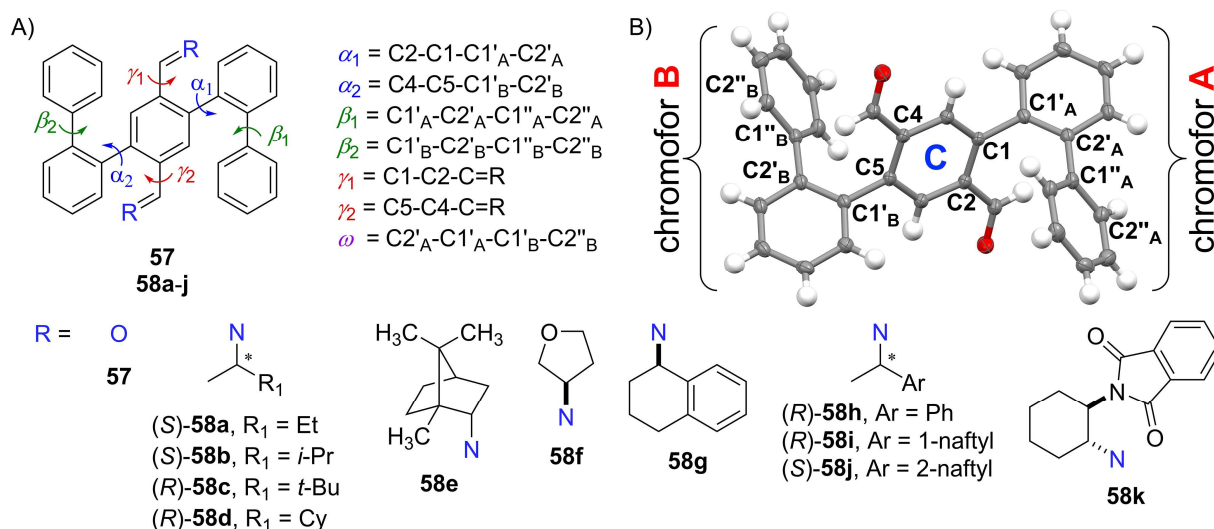
Rdzeń sondy, podobnie jak w przypadku **52**, stanowił aldehyd tereftalowy, modyfikacji uległy natomiast chromoforowe „łopatki” sondy. Sztywne grupy naftyłowe zastąpiłem konformacyjnie labilnymi fragmentami bifenyłowymi i w ten sposób otrzymałem układ sprzężonych chromoforów o znacznej dynamice konformacyjnej (Rysunek 8.18). Zaburzenie równowagi konformacyjnej fragmentów bifenyłowych w kierunku jednego diastereoizomeru, *P* lub *M*, spowodowane wiązaniem chiralnej aminy, skutkowałoby pojawieniem się niezerowych efektów Cottona na widmie elektronowego dichroizmu kołowego.



Rysunek 8.18. Schematyczna reprezentacja zaprojektowanej sondy triarylowej o zwiększonej dynamice konformacyjnej.

Kolorowe strzałki wewnątrz bifenylu ilustrują polaryzację przejść elektronowych o najwyższych siłach oscylatora.

Analogicznie do aldehydu 2,5-di(1-naftylo)tereftalowego sondę **57** otrzymałem w reakcji Suzukiego, wykorzystując kwas 2-bifenylboronowy. Aby umożliwić bezpośrednie porównanie skuteczności nowego układu **57** z wcześniej otrzymaną sondą **52**, wykorzystałem zbliżoną bibliotekę chiralnych amin pierwszorzędowych w roli induktorów (Rysunek 8.19A). Zarówno z sondy (Rysunek 8.19B), jak i z produktów przebiegających ilościowo kondensacji **58a-k** można otrzymać kryształy odpowiednie do badań rentgenostrukturalnych. Nie było to jednak priorytetem dla moich badań.

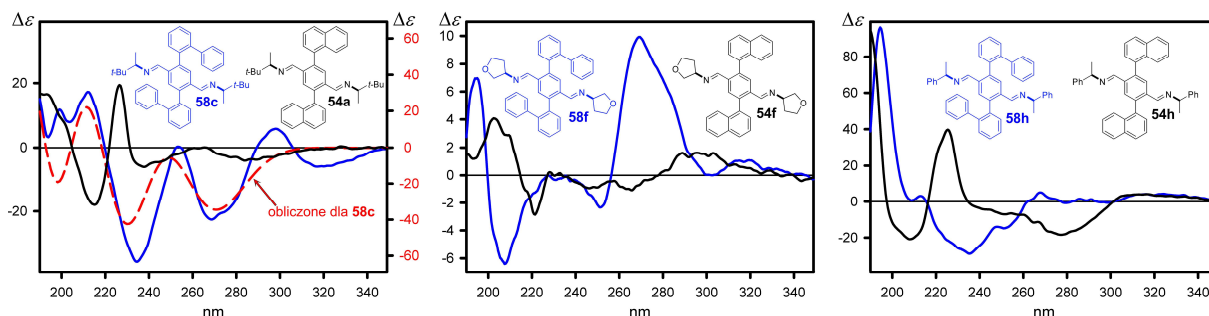


Rysunek 8.19. A) Otrzymane układy typu induktor–reporter wraz z opisem najważniejszych kątów torsyjnych. B) Struktura sondy **57** w kryształach.

Badania rentgenograficzne nie dały odpowiedzi, jaki jest mechanizm chirogenezy w analizowanych układach typu induktor–reporter (tj. w iminach). Głównym czynnikiem, decydującym o rozmieszczeniu cząsteczek w kryształach, były oddziaływania między układami π -elektronowymi, stabilizowane przez słabe oddziaływania Van der Waalsa. Interesujący

(z punktu widzenia inżynierii krystalicznej) przykład stanowiły pochodne **58f** oraz **58k**, w przypadku których, w kryształach, obie grupy bifenyłowe skierowane były w tę samą stronę cząsteczki, tworząc kanały wypełnione cząsteczkami rozpuszczalnika.

O konformacji w roztworze decydują znacznie subtelniejsze oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe. Istotną zaletą i sondy, i imin jest dobra rozpuszczalność w rozpuszczalnikach niepolarnych. W skutek niej można było dokonać pomiaru widm ECD związków **58a-k** w cykloheksanie.



Rysunek 8.20. Widma ECD zmierzone w cykloheksanie dla związków **58c**, **58f** i **58h** (niebieskie linie) oraz ich odpowiedników, tzn. **54a**, **54f** i **54h** (czarne linie). Widmo ECD obliczone na poziomie TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) i uśrednione względem wartości energii ΔE (czerwona linia przerywana). Obliczone widmo ECD zostało dopasowane na podstawie maksimum UV.

Widma UV, zmierzone dla imin **58a-k**, charakteryzowały się wieloma nakładającymi się pasmami absorpcji. Ich liczba, intensywność oraz położenie zależały od struktury induktora. Uogólniając, możliwe było wyróżnienie czterech maksimum absorpcji, które w przypadku najprostszego związku **58a** znajdowały się odpowiednio przy 319, 270, 237 i 196 nm. Na widmach ECD można zaobserwować liczne efekty Cottona. Najintensywniejsze z nich znajdowały się w pobliżu 270, 230 i 210 nm. Widma imin, zawierających grupy naftyłowe, tj. **58i** i **58j**, wyróżniały się dodatkowo kapletami ekscytonowych efektów Cottona o dużej intensywności w regionie przejść elektronowych 1B_b chromoforów naftyłowych.

Porównanie widm ECD (Rysunek 8.20) otrzymanych imin **58a-k** z ich odpowiednikami (pochodnymi aldehydu 2,5-di(1-naftył)tereftalowego) udowadnia wysoką czułość sondy **57**. Obserwowane efekty Cottona są od trzech do sześciu razy intensywniejsze dla najbardziej wymagającej iminy **58f** niż jej odpowiednika **54f**.

Analiza wyników obliczeń kwantowo-mechanicznych dla modelowego związku **58c** wykazała, że struktury o najniższej energii względnej odznaczają się konformacją zbliżoną do C_2 , czyli taką, dla której wartości kątów α_1 i α_2 miały ten sam znak. Konformacja ta była wspólna dla czterech konformerów. Stanowiły one w sumie 72% populacji.

Przy tym trzeba wspomnieć, iż konformer o najniższej energii odpowiadał za 40% populacji i miał największy wkład w ostateczny kształt widma ECD. Kąty β_1 i β_2 , opisujące tzw. *the second twist*, unikatowy dla sondy **57**, wskazywały w przypadku konformeru o najniższej energii na helikalność *P,P* chromoforów bifenylowych. Z kolei kąty γ_1 i γ_2 odpowiadały konformacji *antiperiplanarnej*.

Orbitale molekularne, mające największy udział w przejściu elektronowym HOMO-LUMO obserwowanym w zakresie długofalowym, są zdelokalizowane na całym układzie chromoforowym. Oznacza to, że mimo wzajemnego skręcenia pierścieni fenylowych chromoforów **A** i **B** względem siebie oraz względem rdzenia sondy **C** grupy bifenyłowe nie mogą być rozpatrywane jako chromofory izolowane (Rysunek 8.19B).

Wnioski z powyższych badań można podsumować w następujący sposób:

- Aldehyd 2,5-bis(bifen-2-yl)tereftalowy stanowi niezwykle czułą sondę chromoforową dla chiralnych amin pierwszorzędowych. „Odpowiedź” chiralnooptyczna sondy choćby na znikome różnice w wielkości podstawników przy centrach stereogenicznych jest bezprecedensowa.
- Aktywne optycznie przejścia elektronowe angażują orbitale zdelokalizowane w obrębie całej cząsteczki. Innymi słowy, w badanych układach długofalowe efekty Cottona nie pochodzą wyłącznie od oddziaływań pomiędzy chromoforami bifenyłowymi lub też wewnątrz nich.
- Struktura pseudocentrosymetryczna w kryształach wynika z maksymalizacji oddziaływań dyspersyjnych między pierścieniami aromatycznymi. Mechanizm odpowiadający za organizację cząsteczek w ciele stałym okazał się niezwiązany z wielkością oraz konfiguracją absolutną induktorów.

Rezultaty badań przedłożonych w tym passusie opublikowano w czasopiśmie *Symmetry* w artykule: „«Double-Twist»-Based Dynamic Induction of Optical Activity in Multichromophoric System”¹⁶⁴.

9. Wnioski

Głównymi celami mojej rozprawy doktorskiej były wykazanie i zrozumienie mechanizmu indukcji aktywności optycznej w układach multichromoforowych o zróżnicowanej konstytucji oraz właściwościach spektroskopowych. Związki te, będące sondami chromoforowymi, wykorzystałem do detekcji chiralności: dioli, alkoholi II-rzędowych oraz amin I-rzędowych, które pełnią rolę induktorów.

Udowodniłem skuteczność difenylometanu (benzhydrylu) w badaniach stereochemicznych specyficznej grupy chiralnych dioli, do których należą pochodne kwasu winowego. Lipofilowy charakter, a także nieskomplikowana struktura są niezaprzeczalnymi atutami benzhydrylu jako sondy chromoforowej. Lipofilowość umożliwia wykorzystanie sondy w analizach stereochemicznych związków polarnych induktorów, a bardzo prosta struktura znacząco ułatwia zarówno interpretację zmierzonych widm ECD, jak i obliczenia teoretyczne. Jednakże charakterystyczny dla grupy difenylometylowej efektywny zakres spektralny (pomiędzy 220 a 185 nm) utrudnia zastosowanie tej sondy w przypadku induktorów, które zawierają w swojej w strukturze grupy chromoforowe absorbujące w tym samym przedziale energetycznym.

Użyteczną alternatywę dla benzhydrylu w badaniach chiralnych alkoholi drugorzędowych stanowi di(1-naftylo)metan. Typowe dla owej sondy wyraźne dwuznakowe efekty Cottona o charakterze ekscytonowym wynikają z wzajemnych oddziaływań elektrycznych dipoli przejść typu 1B_b , spolaryzowanych wzdłuż długiej osi chromoforów naftalenowych. Ekscytonowe efekty Cottona występują w zakresie niższych energii, a to zwiększa możliwości aplikacyjne sondy. Decydującą rolę w dynamicznej indukcji aktywności optycznej pełnią słabe oddziaływania $CH\cdots O$ oraz $CH\cdots\pi$, stabilizujące konformacje analizowanych związków. Podsumowując, di(1-naftylo)metan okazał się sondą chromoforową niezwykle czułą nawet na niewielkie zróżnicowanie podstawników przy centrum stereogenicznym.

Modułowe, multichromoforowe sondy, bazujące na szkielecie aldehydu tereftalowego, wykorzystałem do detekcji chiralności amin pierwszorzędowych. Najważniejszymi, zaprojektowanymi i otrzymanymi sondami chromoforowymi tego typu są aldehydy: 2,5-(di-1-naftylo)tereftalowy oraz 2,5-bis(bifen-2-ylo)tereftalowy. Pod względem aplikacyjnym związki te wzajemnie się uzupełniają. Pochodna naftyłowa pozwala na szybką interpretację wyników, na podstawie teorii chiralności ekscytonowej, oraz korelację

struktura-widmo ECD przy zachowaniu liniowej zależności amplitudy efektów Cottona od czystości enancjomerycznej induktora. Alternatywny aldehyd 2,5-bis(bifen-2-ylo)tereftalowy jest układem multichromoforowym i gwarantuje bardzo wysoką czułość. To z kolei umożliwia detekcję skrajnie małych różnic strukturalnych w pobliżu centrum stereogenicznego induktora.

Rezultatem moich badań są nie tylko sondy chromoforowe, stanowiące precyzyjne, wydajne oraz użyteczne narzędzia do badań stereochemicznych, ale przede wszystkim propozycje mechanizmów chirogenezy obserwowanej w tych związkach. Należy nadmienić, że w przeciwieństwie do znaczącej większości (o ile nie wszystkich) opisanych w literaturze sond chromoforowych, przydatność badanych przeze mnie związków została wykazana również dla induktorów o bardzo małym (wręcz zaniedbywalnym) zróżnicowaniu strukturalnym. Wykazałem, iż nawet dla tak „trudnych” przypadków występuje przeniesienie chiralności od centrum stereogenicznego do osi chiralnej (*point-to-axis*).

Chciałbym podkreślić, że wszystkie badania, które przeprowadziłem w ramach pracy doktorskiej, zostały opisane i opublikowane w czasopismach z listy JCR.

10. Bibliografia

- (1) Biot, J. B. *Bull. des Sci. par la Société Philomatique Paris* **1815**, 190.
- (2) Pasteur, L. *Ann. Chim. la Phys.* **1848**, 24, 442.
- (3) Van 't Hoff, J. H. *Arch. néerlandaises des Sci. exactes Nat.* **1874**, 9, 445.
- (4) Le Bel, J. A. *Bull. la société Chim. paris* **1874**, 337.
- (5) Kwit, M. *Wiadomości Chem.* **2011**, 65, 33.
- (6) Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193.
- (7) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, NY, **1994**.
- (8) Bijvoet, J. M.; Peerdeman, A. F.; Van Bommel, A. J. *Nature* **1951**, 168, 271.
- (9) Shcherbakova, E. G.; Brega, V.; Lynch, V. M.; James, T. D.; Anzenbacher, P. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23, 10222.
- (10) Wolf, C.; Hawes, P. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2727.
- (11) Bentley, K. W.; Zhang, P.; Wolf, C. *Sci. Adv.* **2016**, 2, 1.
- (12) Bentley, K. W.; Nam, Y. G.; Murphy, J. M.; Wolf, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18052.
- (13) Herrera, B. T.; Pilicer, S. L.; Anslyn, E. V.; Joyce, L. A.; Wolf, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 10385.
- (14) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern physical organic chemistry*; **2006**.
- (15) Angeli, C.; Cimiraglia, R.; Dallo, F.; Guareschi, R.; Tenti, L. *J. Chem. Educ.* **2013**, 90, 1639.
- (16) Blount, J. F.; Finocchiaro, P.; Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7019.
- (17) Hummel, J. P.; Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 3679.
- (18) Boettcher, R. J.; Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7157.
- (19) Finocchiaro, P.; Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2165.
- (20) Andose, J. D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2168.
- (21) Finocchiaro, P.; Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2176.
- (22) Kurland, R. J.; Schuster, I. I.; Colter, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2279.
- (23) Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1535.
- (24) Finocchiaro, P.; Gust, D.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 3198.
- (25) Burrows, E. L.; Clark, M. J. *J. Chem. Educ.* **1974**, 51, 87.
- (26) Andrews, S. S.; Tretton, J. *J. Chem. Educ.* **2020**, 97, 4370.

- (27) *Analytical Applications of Circular Dichroism*; Purdie, N.; Brittain, H. G., Red.; Elsevier, **1993**.
- (28) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.
- (29) Ward, T. J.; Ward, K. D. *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 4712.
- (30) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. W *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*; Advanced Organic Chemistry; Springer US, **2008**; ss. 119–252.
- (31) Horeau, A.; Guette, J. P. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1923.
- (32) Horeau, A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 3121.
- (33) Covington, C. L.; Polavarapu, P. L. *Chirality* **2016**, *28*, 181.
- (34) Polavarapu, P. L. *Chirality* **2002**, *14*, 768.
- (35) Laur, P. W *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2012**; T. 2, ss. 1–35.
- (36) Yang, J. T. W *Circular Dichroism and the Conformational Analysis of Biomolecules*; Springer US: Boston, MA, **1996**; ss. 1–24.
- (37) Martin Lowry, T. *Optical rotatory power*; Dover Publications, Inc., **1964**.
- (38) Haidinger, W. *Ann. Phys.* **1847**, *146*, 531.
- (39) Dove, H. W. *Ann. der Phys. und Chemie* **1860**, *186*, 279.
- (40) Kahr, B.; Bing, Y.; Kaminsky, W.; Viterbo, D. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 3744.
- (41) Perucca, E. *Ann. Phys.* **1914**, *350*, 463.
- (42) Cotton, A. C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, *203*, 989.
- (43) Cotton, A. C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1044.
- (44) Cotton, A. J. *Phys. Théorique Appliquée* **1896**, *5*, 290.
- (45) Cotton, A. J. *Phys. Théorique Appliquée* **1896**, *5*, 237.
- (46) Mitchell, S. *The Cotton Effect and Related Phenomena*; G. Bell & sons, ltd: London, **1933**.
- (47) Rodger, A. W *Encyclopedia of Analytical Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2014**; ss. 1–34.
- (48) Kelly, S. M.; Jess, T. J.; Price, N. C. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics* **2005**, *1751*, 119.
- (49) Woody, R. W. W *Circular Dichroism and the Conformational Analysis of Biomolecules*; Springer US: Boston, MA, **1996**; ss. 25–67.

- (50) Rodger, A.; Nordén, B. *Circular Dichroism and Linear Dichroism*; Oxford University Press: New York, **1997**.
- (51) Autschbach, J. *Chirality* **2009**, *21*, E116.
- (52) Kobayashi, N.; Muranaka, A.; Mack, J. W. *Circular Dichroism and Magnetic Circular Dichroism Spectroscopy for Organic Chemists*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2011**; ss. 1–41.
- (53) Condon, E. U. *Rev. Mod. Phys.* **1937**, *9*, 432.
- (54) Hens, Z. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *463*, 391.
- (55) Thomas, W. *Naturwissenschaften* **1925**, *13*, 627.
- (56) Kuhn, W. *Zeitschrift für Phys.* **1925**, *33*, 408.
- (57) Merzbacher, E. *Quantum mechanics*; III wyd.; John Wiley & Sons, Inc., **1998**.
- (58) Rosenfeld, L. *Zeitschrift für Phys.* **1929**, *52*, 161.
- (59) Woody, R. W. W. *Conformation in Biology and Drug Design*; Elsevier, **1985**; T. 7, ss. 15–114.
- (60) Berova, N.; Bari, L. Di; Pescitelli, G. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 914.
- (61) Harada, N.; Nakanishi, K.; Berova, N. W. *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Tom 2*; Berova, N.; Polavarapu, P. L.; Nakanishi, K.; Woody, R. W., Red.; John Wiley & Sons, Inc., **2012**; ss. 115–166.
- (62) Davydov, A. S. *Theory of Molecular Excitons*; Springer US: Boston, MA, **1971**.
- (63) Davydov, A. S. *Zh. Éksp. Teor. Fiz.* **1948**, *18*, 210.
- (64) Kasha, M. *Spectrosc. Excit. State* **1976**, 337.
- (65) Moffitt, W.; Fitts, D. D.; Kirkwood, J. G. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1957**, *43*, 723.
- (66) Fitts, D. D.; Kirkwood, J. G. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1956**, *42*, 33.
- (67) Fitts, D. D.; Kirkwood, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2650.
- (68) Moffitt, W. *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 467.
- (69) Moffitt, W. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1956**, *42*, 736.
- (70) Mason, S. F. W. *Proceedings of the Chemical Society*; **1962**; ss. 362–363.
- (71) Mason, S. F.; Vane, G. W. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1966**, 370.
- (72) Beecham, A. F.; Hurley, A. C.; Mathieson, A. M.; Lamberton, J. A. *Nat. Phys. Sci.* **1973**, *244*, 30.
- (73) Mason, S. F.; Vane, G. W.; Schofield, K.; Wells, R. J.; Whitehurst, J. S. *J. Chem. Soc. B* **1967**, 553.

- (74) Wilen, S. H.; Qi, J. Z.; Williard, P. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 485.
- (75) Kobayashi, N.; Muranaka, A.; Mack, J. *Circular Dichroism and Magnetic Circular Dichroism Spectroscopy for Organic Chemists*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2011**.
- (76) Harada, N.; Nakanishi, K. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 257.
- (77) Harada, N.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7351.
- (78) Harada, N.; Ohashi, M.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7349.
- (79) Moffitt, W.; Woodward, R. B.; Moscovitz, A.; Klyne, W.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4013.
- (80) Berova, N.; Ellestad, G.; Harada, N. W *Comprehensive Natural Products II Chemistry and Biology*; Mander, L.; Lui, H. W., Red.; Elsevier: Oxford, **2010**; ss. 91–146.
- (81) Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2606.
- (82) Allenmark, S. *Chirality* **2003**, *15*, 409.
- (83) Gawroński, J.; Grajewski, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3301.
- (84) Matile, S.; Berova, N.; Nakanishi, K.; Novkova, S.; Philipova, I.; Blagoev, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7021.
- (85) Huang, X.; Rickman, B. H.; Borhan, B.; Berova, N.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6185.
- (86) Berova, N.; Pescitelli, G.; Petrovic, A. G.; Proni, G. *Chem. Commun.* **2009**, 5958.
- (87) Kurtán, T.; Nesnas, N.; Li, Y. Q.; Huang, X.; Nakanishi, K.; Berova, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5962.
- (88) Superchi, S.; Bisaccia, R.; Casarini, D.; Laurita, A.; Rosini, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6893.
- (89) Tartaglia, S.; Padula, D.; Scafato, P.; Chiummiento, L.; Rosini, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4865.
- (90) Herrera, B. T.; Lin, C. Y.; Wright, A. M.; Moor, S. R.; Anslyn, E. V. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5922.
- (91) Herrera, B. T.; Moor, S. R.; McVeigh, M.; Roesner, E. K.; Marini, F.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11151.
- (92) Leung, D.; Anslyn, E. V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2298.
- (93) Nieto, S.; Lynch, V. M.; Anslyn, E. V.; Kim, H.; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9232.

- (94) Nieto, S.; Dragna, J. M.; Anslyn, E. V. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 227.
- (95) Ściebura, J.; Gawroński, J. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 13138.
- (96) Gawroński, J.; Kwit, M.; Gawrońska, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4185.
- (97) Ściebura, J.; Gawroński, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 683.
- (98) Grajewski, J.; Mądry, T.; Kwit, M.; Warzajtis, B.; Rychlewska, U.; Gawroński, J. *ChemPhysChem* **2017**, *18*, 2197.
- (99) Ściebura, J.; Janiak, A.; Stasiowska, A.; Grajewski, J.; Gawrońska, K.; Rychlewska, U.; Gawroński, J. *ChemPhysChem* **2014**, *15*, 1653.
- (100) Ściebura, J.; Skowronek, P.; Gawroński, J. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 7069.
- (101) Dutot, L.; Wright, K.; Gaucher, A.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J. P.; De Zotti, M.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Toniolo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5986.
- (102) Mazaleyrat, J.-P.; Wright, K.; Gaucher, A.; Toulemonde, N.; Wakselman, M.; Oancea, S.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Setnička, V.; Keiderling, T. A.; i in. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12874.
- (103) Holmes, A. E.; Das, D.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1506.
- (104) Canary, J. W.; Mortezaei, S.; Liang, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5850.
- (105) Holmes, A. E.; Zahn, S.; Canary, J. W. *Chirality* **2002**, *14*, 471.
- (106) De los Santos, Z. A.; MacAvaney, S.; Russell, K.; Wolf, C. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, *59*, 2440.
- (107) Ghosn, M. W.; Wolf, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16360.
- (108) Thanzeel, F. Y.; Wolf, C. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 7276.
- (109) Hassan, D. S.; Thanzeel, F. Y.; Wolf, C. *Chirality* **2020**, *32*, 457.
- (110) De los Santos, Z. A.; Yusin, G.; Wolf, C. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1504.
- (111) Ghosn, M. W.; Wolf, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3888.
- (112) Pilicer, S. L.; Bakhshi, P. R.; Bentley, K. W.; Wolf, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1758.
- (113) Iwaniuk, D. P.; Wolf, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11226.
- (114) Wolf, C.; Bentley, K. W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5408.
- (115) Iwaniuk, D. P.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2602.
- (116) Yang, Q.; Olmsted, C.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3423.
- (117) Kim, H.; So, O. M.; Yen, C. P. H.; Vinhato, E.; Lough, A. J.; Hong, J. I.; Kim, H. J.; Chin, J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 8657.

- (118) Bentley, K. W.; Wolf, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6517.
- (119) Huang, X.; Nakanishi, K.; Berova, N. *Chirality* **2000**, *12*, 237.
- (120) Gholami, H.; Chakraborty, D.; Zhang, J.; Borhan, B. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 654.
- (121) Proni, G.; Pescitelli, G.; Huang, X.; Quraishi, N. Q.; Nakanishi, K.; Berova, N. *Chem. Commun.* **2002**, *2*, 1590.
- (122) Proni, G.; Pescitelli, G.; Huang, X.; Nakanishi, K.; Berova, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12914.
- (123) Tanasova, M.; Yang, Q.; Olmsted, C. C.; Vasileiou, C.; Li, X.; Anyika, M.; Borhan, B. *European J. Org. Chem.* **2009**, 4242.
- (124) Borovkov, V. V.; Hembury, G. A.; Inoue, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 449.
- (125) Borovkov, V. V.; Lintuluoto, J. M.; Inoue, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2979.
- (126) Yoon, H.; Lee, C. H.; Jang, W. D. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 12479.
- (127) Mislow, K. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 26.
- (128) Iwamura, H.; Mislow, K. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 175.
- (129) Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups In Organic Synthesis*; V wyd.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, **2014**.
- (130) Ściebura, J.; Skowronek, P.; Gawronski, J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 7069.
- (131) Mazzeo, G.; Scafato, P.; Superchi, S.; Rosini, C. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 2435.
- (132) Ghosn, M. W.; Wolf, C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3989.
- (133) Ghosn, M. W.; Wolf, C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6799.
- (134) Iwaniuk, D. P.; Bentley, K. W.; Wolf, C. *Chirality* **2012**, *24*, 584.
- (135) Pilicer, S. L.; Mancinelli, M.; Mazzanti, A.; Wolf, C. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6699.
- (136) Nelson, E.; Formen, J. S. S. K.; Wolf, C. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 8784.
- (137) Formen, J. S. S. K.; Wolf, C. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2021**, *60*, 27031.
- (138) Bentley, K. W.; Wolf, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12200.
- (139) Iwaniuk, D. P.; Wolf, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2414.
- (140) Superchi, S.; Casarini, D.; Laurita, A.; Bavoso, A.; Rosini, C. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, *40*, 451.
- (141) Tartaglia, S.; Padula, D.; Scafato, P.; Chiummiento, L.; Rosini, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4865.

- (142) Superchi, S.; Bisaccia, R.; Casarini, D.; Laurita, A.; Rosini, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6893.
- (143) Formaggio, F.; Crisma, M.; Toniolo, C.; Tchertanov, L.; Guilhem, J.; Mazaleyrat, J.-P.; Gaucher, A.; Wakselman, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8721.
- (144) Mazaleyrat, J.-P.; Wright, K.; Gaucher, A.; Toulemonde, N.; Dutot, L.; Wakselman, M.; Broxterman, Q. B.; Kaptein, B.; Oancea, S.; Peggion, C.; i in. *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11*, 6921.
- (145) Dutot, L.; Gaucher, A.; Wright, K.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J.-P.; Oancea, S.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Toniolo, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 363.
- (146) Dutot, L.; Wright, K.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J.-P.; Peggion, C.; De Zotti, M.; Formaggio, F.; Toniolo, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3475.
- (147) You, L.; Berman, J. S.; Anslyn, E. V. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 943.
- (148) Gawronski, J.; Kazmierczak, F.; Gawronska, K.; Rychlewska, U.; Nordén, B.; Holmén, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12083.
- (149) Skowronek, P.; Gawroński, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 4585.
- (150) Kaźmierczak, F.; Gawrońska, K.; Rychlewska, U.; Gawroński, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 527.
- (151) Cysewski, R.; Kwit, M.; Warzajtis, B.; Rychlewska, U.; Gawroński, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4573.
- (152) Gawroński, J.; Gawrońska, K.; Skowronek, P.; Holmén, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 234.
- (153) Pasteur, L. W *The Foundations of Stereochemistry*; Richardson, G. M., Red.; American Book Company: New York, **1901**; ss. 1–33.
- (154) Gawroński, J.; Gawrońska, K. *Tartaric and Malic Acids in Synthesis*; J. Wiley & Sons: New York, NY, **1999**.
- (155) Synoradzki, L.; Bernaś, U.; Ruśkowski, P. *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 163.
- (156) Scalmani, G.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110.
- (157) Zhang, J.; Sheng, W.; Gholami, H.; Nehira, T.; Borhan, B. *Chirality* **2017**, *1*.
- (158) Platt, J. R. *J. Chem. Phys.* **1949**, *17*, 484.
- (159) Mądry, T.; Czapik, A.; Kwit, M. *ACS Omega* **2019**, *4*, 3244.
- (160) *Stereochemistry and Stereoselective Synthesis. An Introduction*; Poppe, L.; Nógrádi, M., Red.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2016**.

- (161) *Chirality in Natural and Applied Science*; Lough, W. J.; Wainer, I. W., Red.; I wyd.; CRC Press: Boca Raton, **2002**.
- (162) Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Gatto, G. J.; Stryer, L. *Biochemistry*; VIII wyd.; W. H. Freeman & Company: New York, NY, **2015**.
- (163) Mądry, T.; Czapik, A.; Kwit, M. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 10413.
- (164) Mądry, T.; Czapik, A.; Kwit, M. *Symmetry* **2021**, 13, 325.

11. Załączone publikacje

Ze względu na znaczną objętość informacje uzupełniające zostały zamieszczone na płycie CD, którą załączam do niniejszej rozprawy. Dostępne są bez dodatkowych opłat również na stronach internetowych czasopism.

Benzhydryl Ethers of Tartaric Acid Derivatives: Stereochemical Response of a Dynamically Chiral Propeller

Jakub Grajewski,* Tomasz Mądry, Marcin Kwit, Beata Warżajtis, Urszula Rychlewska, and Jacek Gawroński*^[a]

The benzhydryl (diphenylmethyl) group is a molecular propeller that can act as a chirality reporter if it is introduced nearby a stereogenic center by making an ether bond. The hydrophobic character of the benzhydryl group allows transformation of insoluble natural tartaric acid derivatives into soluble entities in a nonpolar environment. Electronic circular dichroism spectra, recorded within the short-wavelength region of the phenyl ¹B transitions (190–200 nm) shows strong bisignate Cotton effects. The signs and magnitudes of these Cotton effects are a function of absolute configuration and conformation of the

molecule and do not primarily arise from exciton coupling of chiral benzhydryl chromophores. In crystals, the main-chain conformation is stabilized by intramolecular hydrogen bonds and CH–CO dipolar interactions. The number of the donor NH groups has a pronounced effect on the preferred conformations and inclusion properties of benzhydryl-(*R,R*)-tartaric acid diamides. Evidence is shown for the solvent dependency of the conformations of NH amides of tartaric acid diphenylmethyl ethers.

1. Introduction

Numerous scientific discoveries of great impact and many spectacular applications in stereoselective synthetic organic chemistry justify calling the optically active tartaric acid (TA) a “lab animal” of contemporary organic chemistry.^[1,2] The structure of natural (*R,R*)-TA has been the subject of several studies in the past. Surprisingly, the conformation of (*R,R*)-TA and its derivatives have remained less familiar. Conformational studies have involved polar natural TA derivatives,^[3] dialkyl and diaryl tartrates,^[4,5] tartaronitriles,^[6] and tartrate salts,^[7] using NMR spectroscopic and chiroptical methods, supplemented by theoretical calculations, as well as X-ray diffraction analysis.

Crystals of most (*R,R*)-TA derivatives display pronounced conformational preferences, in which the four-atom carbon chain adopts the extended (*trans*, *T*) conformation. The terminal functional groups do not form an extension to this chain but are situated approximately in one plane with the proximal C*–O bond. This results in planarity of the α -hydroxycarbonyl residues.^[3a,8] Among the rarely occurring bent carbon chain conformers one finds representatives of both the *gauche* forms (G^+ and G^-). The G^+ conformers appear in derivatives in which hydrogen atoms at stereogenic centers are substituted by alkyl or aryl groups,^[9] that have carboxyl groups replaced by nitrile functionalities^[6] or that possess bulky ester moieties.^[10] Tertiary

N,N'-disubstituted tartaramides clearly prefer to adopt the G^- form,^[3a,11a–c] but the G^+ conformation also appears in this group.^[11d] Moreover, the G^- form is forced by coordination to metal ions^[12] or results from specific inclusion in crystals.^[13] In a few cases the G^+ and G^- conformers arise as a result of formation of an atypical intramolecular hydrogen bond.^[14]

Despite the high value of the X-ray data obtained so far, the solid-state structure does not always correspond directly to the structure in solution, which is the “natural” environment of organic compounds. However, the spectroscopic analysis of polar derivatives of TA is limited by their lack of solubility in nonpolar organic solvents—hence the need for the derivatization of the polar hydroxy groups of TA, tartrates and tartaramides in the form of ethers. Phenylmethyl (benzyl), diphenylmethyl (benzhydryl) and triphenylmethyl (trityl) ethers are particularly unique due to their properties. Benzhydryl ethers offer facile preparation using benzhydryl halides or diphenyldiazomethane as alkylating agents. Diphenyldiazomethane can be easily generated by a simple, convenient and high yielding method, starting from benzophenone hydrazone,^[15] and is used in the reaction of benzhydrylation of alcohols that do not react under standard reaction conditions with benzhydryl halides^[16] or alcohols.^[17] This is generally the case if the hydroxy group is proximal to the carbonyl carbon atom as in α -hydroxyacids and their derivatives.

Of particular interest are the chiroptical properties of derived benzhydryl ethers attached to a chiral molecule.^[18] Trityl derivatives of chiral alcohols^[19] or chiral amines^[20] are alternatives for chromophoric derivatization but they are more difficult to prepare and are less stable. An assembly of a polar substrate and a nonpolar reporting chromophore can be a source of valuable

[a] Dr. J. Grajewski, T. Mądry, Prof. M. Kwit, Dr. B. Warżajtis, Prof. U. Rychlewska, Prof. J. Gawroński
Department of Chemistry, Adam Mickiewicz University
Umultowska 89B, 61-614 Poznań (Poland)
E-mail: jakub.grajewski@amu.edu.pl
gawronsk@amu.edu.pl

Supporting Information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under:
<https://doi.org/10.1002/cphc.201700332>.

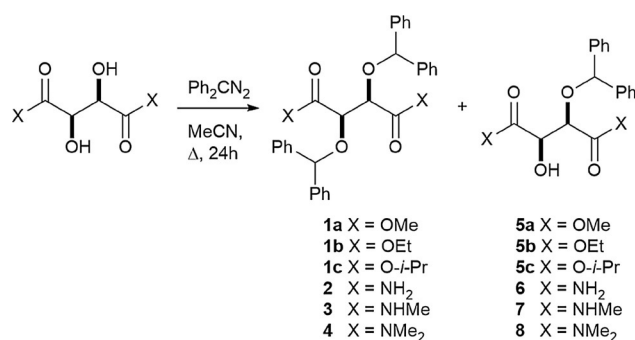
stereochemical information for substances that are difficult to dissolve.

In this study, we demonstrated: 1) the possibility of synthesizing TA derivatives having two bulky groups in the close proximity to vicinal hydroxyl groups; 2) the influence of the hydrophobic benzhydryl group on the structure of selected TA derivatives in solution and in the solid state; 3) the ability of the benzhydryl chromophore to act efficiently as a probe for stereochemical applications; and 4) the origin of optical activity of the benzhydryl chromophore.

2. Results and Discussion

2.1. Materials and Methods

The representative structures considered here include the mono- and dibenzhydryl derivatives of tartrates and tartaramides **1–8**, which are shown in Scheme 1.



Scheme 1. Synthesis of mono- and bis(diphenylmethyl) ethers **1–8** derived from (*R,R*)-TA.

Syntheses of benzhydryl derivatives of TA were planned in a way to avoid strongly acidic conditions, which can cause hydrolysis of ethers by forming the relatively stable benzhydryl cation. Thus, dibenzhydryl derivatives **1–4** were obtained according to Scheme 1 in acetonitrile as a polar aprotic solvent. Diphenyldiazomethane was used in a twofold molar excess as this was determined as the optimal ratio for the synthesis of dibenzhydrylated products. Further increase of the diphenyldiazomethane-to-substrate ratio did not increase the yield of the product and resulted in more complex reaction mixture. Therefore, more complicated purification procedures were needed (see the Supporting Information for details). In the direct benzhydrylation reaction, the monosubstituted compounds **5–8** were always present, as were the products of decomposition of the diazo compound.^[21]

The structures of **1–8** were investigated in solution and in the solid state. The structures in solution were determined by complementary NMR measurements and electronic circular dichroism (ECD) studies, supported by DFT calculations. NMR spectra were measured either in CD₂Cl₂ or in CDCl₃. The conformations of **1–8** were determined by the analysis of ²J_{H,C} and ³J_{H,H} coupling constants.

UV and ECD spectra of **1–4** were measured in solvents of contrasting polarity, namely cyclohexane and acetonitrile. The low dielectric constant of nonpolar cyclohexane mimics the conditions in the gas phase. However, due to the insolubility of monobenzhydrylated derivatives **5–8** in cyclohexane, their ECD spectra were measured only in acetonitrile.

Crystals suitable for X-ray diffraction studies were grown from diethyl ether, except for **1a** and **2**, which were grown from *n*-hexane and MeOH, respectively.

Computational studies on the structure and possible mechanisms of chirality transmission were conducted by following the protocol previously described by us.^[18,22] This approach allows rational study of the structure and chiroptical properties of compounds, with a special emphasis on dibenzhydryl ethers **1a** and **2–4**. In this work, we used an approach that includes 1) a systematic conformational search at the level of molecular mechanics,^[23] 2) pre-optimization of energy minima at the B3LYP/6-31G(d) level,^[24] which reduces the number of possible structures; 3) re-optimization at the DFT/6-311G(d,p) level of conformers found at the low DFT level followed by frequency calculations that confirmed the stability of calculated structures; 4) calculations on relative energies (ΔE_{DFT} , $\Delta\Delta G_{\text{DFT}}$) using Boltzmann statistics and $T=298.15$ K; and 5) calculations of rotatory strengths at the TD-DFT/6-311++G(2d,2p) level for all stable conformers ranging from 0.0 to 2.0 kcal mol⁻¹ in relative energy.

For molecules insoluble in a nonpolar solvent we used the integrated equation formalism variant of the polarizable continuum model (IEFPCM) solvent model that mimics solvent–solute interactions in acetonitrile.^[25] Rotatory strengths were calculated by using both length and velocity representations and used CAM-B3LYP^[26] and M06-2X^[27] functionals, the 6-311++G(2d,2p) basis set and solvent model, if necessary. In the present study, the differences between the length- and velocity-calculated values of rotatory strengths were somewhat small; for this reason, only the velocity representations were further used. The ECD spectra were simulated by overlapping Gaussian functions for each transition^[28] (see the Supporting Information for further information). Because all the compounds under study are characterized by the presence of π -electron units in close proximity, and also that London interactions might stabilize the molecular conformation,^[29] optimization of the structures was performed with and without empirical dispersion.^[30]

To simplify the discussion as much as possible, and to avoid the detailed deliberations about the advantages of one theoretical approach over the others, we focus here only on the structures that at the final stage of theoretical analysis most closely reproduced experimental ECD spectra.^[31] The other results and short comments on the performance of theoretical methods, with reference to the studied compounds, are reported in the Supporting Information.

The conformation of benzhydryl ethers **1–8** may be conveniently described by a set of torsion angles α – δ , and ζ as defined in Figure 1. It is believed that rotation around the angles α and β has the greatest impact on the conformation and chiroptical properties of TA derivatives. Whereas the torsion angle

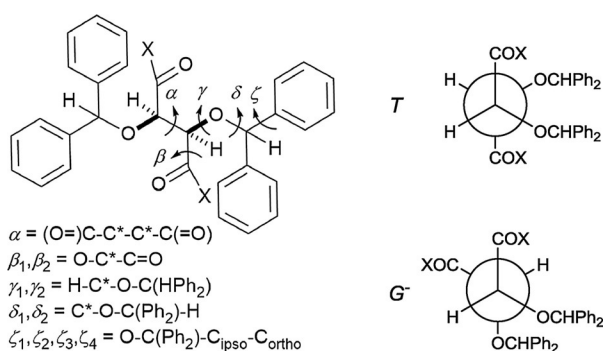


Figure 1. Definition of torsion angles α , β_1 , β_2 , γ_1 , γ_2 , δ_1 , δ_2 and ζ_1 – ζ_4 that characterize the molecular conformation and two main conformations of the carbon backbone of benzhydryl ethers of TA derivatives.

α defines the conformation of the carbon chain and β_1 and β_2 define the orientation of oxygen atoms in relation to the proximal carbonyl group, the torsion angles ζ_1 – ζ_4 ($\text{O}-\text{C}_{\text{ipso}}-\text{C}_{\text{ortho}}$) in the range -90° to 90° characterize the conformation of the benzhydryl groups attached to the tartrate skeleton through the oxygen atoms. The conformation of the benzhydryl groups is related to the structure (absolute configuration and/or conformation) of a given TA derivative, and is thus responsible for optical activity of the chromophore. For analysis of compounds **1**–**8**, the conformational profiles of (*R,R*)-TA derivatives described in recent literature^[32] were adopted. For other torsion angles, with special emphasis on torsion angles β , the Klyne–Prelog convention was used.^[33] In the case of angles ζ_1 – ζ_4 the descriptors *P*, *M* or *O* apply. The descriptors *P*, *M* refer to the conformation of each phenyl ring in a given diphenyl methyl

group, which can be either *M* ($-90^\circ < \zeta < 0^\circ$), *P* ($0^\circ < \zeta < 90^\circ$) or *O*.

The NMR data give an overall view on the structures of **1**–**8**. The $^2J_{\text{C,H}}$ coupling constant depends on the relative orientation of the O–C and C–H bond in a $\text{Ph}_2\text{CHO}-\text{C}-\text{H}$ fragment. The larger the torsion angle $\text{Ph}_2\text{CHO}-\text{C}-\text{H}$, the higher the observed value of $^2J_{\text{C,H}}$.^[3a] A low value (< 1 Hz) of $^2J_{\text{C,H}}$ is indicative of the *T* conformer, whereas a negative contribution of approximately -7 Hz corresponds to the *G*[−] conformer.

Esters **1a**–**1c** display higher values of the coupling constants in the NMR spectra (Table 1) compared to dimethyl tartrate (1.6 Hz in CDCl_3). The coupling constants of **1a**–**1c** indicate a slight increase in population of *G* conformers in solution, depending on size of the alkyl group. The increase of the population of the *G* conformers is also connected with the fact that the esters with *O*-protected hydroxy groups cannot form intramolecular hydrogen bonds that stabilize the planar *T* conformation.^[34]

Primary and secondary amides **2** and **3** display relatively low $^2J_{\text{H,C}}$ coupling constants in the NMR spectra, which is consistent with a larger contribution of the *T* conformer found also to predominate in theoretical calculations (vide infra). This is in contrast to tertiary amide **4**, which is characterized by the largest $^2J_{\text{H,C}}$ coupling constant within the series, uniquely associated with the *G* conformation of the carbon chain. The conformations of monobenzhydryl derivatives **5**–**8** are notably more consistent. The measured $^3J_{\text{H,H}}$ coupling constants clearly indicate the preference for the *T* conformation of the carbon chain throughout the series, regardless of the substitution pattern.

To gain an insight into detailed molecular structure and to determine the factors that affect the molecular conformation,

Table 1. NMR, CD and UV data for *O,O'*- CHPh_2 -disubstituted (**1**–**4**) and *O*- CHPh_2 -monosubstituted (**5**–**8**) (*R,R*)-TA derivatives.

Compound	NMR $^2J_{\text{H,C}}$ [Hz]	$^3J_{\text{H,H}}$ [Hz]	ECD, MeCN $\Delta\epsilon$, λ_{max} [nm]	UV, MeCN ϵ , λ_{max} [nm]	ECD, CyH $\Delta\epsilon$, λ_{max} [nm]	UV, CyH ϵ , λ_{max} [nm]
1a	$-3.6^{[b]}$	–	-10.9 (227) 60.3 (198) -57.3 (188)	117 600 (190)	-8.9 (225) 68.7 (198) -51.2 (187)	124 800 (191)
1b	$-3.7^{[b]}$	–	-11.3 (226) 51.7 (198) -50.6 (188)	114 100 (190)	-9.9 (224) 61.4 (197) -44.4 (187)	128 300 (191)
1c	$-4.1^{[b]}$	–	-10.1 (227) 45.3 (197) -42.4 (188)	117 400 (190)	-7.1 (222) 49.4 (197) -35.9 (187)	125 000 (191)
2	$-2.0^{[c]}$	–	-2.1 (217) 40.5 (194) ^[d]	107 800 (189)	-5.1 (226) ^[a] 42.5 (197) -20.1 (187)	109 900 (191) ^[a]
3	$-1.7^{[c]}$	–	-3.0 (212) 35 (192) -11.6 (184)	119 200 (190)	5.6 (225) ^[a] 49.3 (192) ^[d]	125 000 (191)
4	$-7.3^{[c]}$	–	-20.6 (219) 26.1 (196) -9.4 (186)	119 600 (190)	-17.2 (221) 17.6 (198) -22.2 (189)	107 700 (189)
5a	–	$2.0^{[c]}$	-9.7 (226) 38.4 (197) -23.5 (187)	58 100 (186)	–	–
5b	–	$2.1^{[c]}$	-10.8 (225) 34.7 (198) -18.5 (188)	62 000 (186)	–	–
5c	–	$2.1^{[c]}$	-8.8 (227) 26.4 (197) -9.9 (188)	54 600 (191)	–	–
6	–	$> 1^{[c]}$	3.7 (225) 29.1 (192) ^[d]	^[d]	–	–
7	–	$2.1^{[c]}$	3.9 (222) 18.5 (192) ^[d]	62 300 (190)	–	–
8	–	$2.9^{[c]}$	-7.7 (225) 39.1 (197) 32.8 (185)	62 700 (192)	–	–

[a] Due to low solubility in cyclohexane, ECD spectra were normalized to the UV spectrum (Supporting Information). [b] Spectra measured in CD_2Cl_2 . [c] Spectra measured in CDCl_3 . [d] A maximum was not reached (< 184 nm).

we performed DFT calculations for dibenzhydryl ethers **1a** and **2–4** as well as for their monoether congeners **5a** and **6–8**. The relative energies calculated at the DFT level and populations of individual conformers are collected in Table A_S1 in the Supporting Information, and geometrical parameters that characterize conformation are given in Table 2 (and in an extended version in the Supporting Information). Because ECD spectra of **1–4** were measured in solvents of different polarity, the calcu-

lated under study we discuss only the most thermally accessible structure.

Structures of the lowest-energy conformers based on the $\Delta\Delta G^\circ$ values of **1a**, **2–4** and their monobenzhydryl congeners **5a** and **6–8** are shown in Figure 2. Whereas, irrespective of their environment, the $\Delta\Delta G^\circ$ -based lowest-energy conformers of ester **1a** and amide **2** retain the *T* conformation of the carbon chain and *syn-periplanar* (*sp*) and *anti-periplanar* (*ap*) arrangements of vicinal C=O and C–O bonds, respectively, the tetramethylamide **4** adopts the *G*[−] and *anticlinal* (*ac*) conformations of α and β angles, respectively, in both the gas phase and in acetonitrile. The *G*[−] conformation is also present in the crystal structure of **4** (vide infra). For the lowest-energy conformer of **1a**, the attractive interactions between oxygen atoms from C=O groups and benzhydryl Ph₂CH protons, and between MeO and C*H fragments, constitute the only observable factors that determine conformation. The calculated C=O...H and MeO...HC* distances are 2.392 and 2.595 Å, respectively, which is consistent with the *synclinal* (*sc*) conformation described by γ and δ angles (see the extended version of Table 2 in the Supporting Information). The $\Delta\Delta G^\circ$ -based population of the higher-energy *gauche* conformers slightly exceeded 20%, in reasonable agreement with NMR data ($\approx 40\%$ calculated from value of $^2J_{C,H}$).

The preferred conformation of **2** is stabilized by the set of CHPh₂O...HN hydrogen bonds as well as by C=O...C*H 1,3-dipole–dipole interactions, again irrespective of solvent polarity.

Due to the lack of labile hydrogen atoms that may be involved in hydrogen bonds, the conformation of amide **4** is affected mostly by the C=O...C*H 1,3-dipole–dipole interactions on one side and π – π interactions between parallel phenyl rings of the neighboring benzhydryl groups.

Surprisingly, the secondary amide **3** is characterized by the higher degree of environment-dependent structural diversity. The lowest-energy conformer of **3** found by calculation in vacuo is the symmetrical *T ap,ap* form and similarly to **2** it is stabilized by the set of CHPh₂O...HN hydrogen bonds as well as by C=O...C*H 1,3-dipole–dipole interactions. Unexpectedly, increasing the dielectric constant shifted the conformational equilibrium towards a bent structure, in which the conformation of the carbon chain is *AC*[−] (minus *anticlinal*) and the mutual arrangements of vicinal C=O and C–O bonds are *−sp* and *ap*. In contrast to the *C*₂-symmetrical lowest-energy conformer in vacuo, that calculated with the use of a solvent model is unsymmetrical. This structure is characterized by an unusual seven-membered hydrogen-bonded ring, joining the NH donor of one amide group with the C=O acceptor of the vicinal amide group, as well as by the five-membered hydrogen-bonded ring formed by the geminal amide group and the oxygen atom connected to the same stereogenic center. Notably, this is the first example of a bent structure found for the secondary amide of (*R,R*)-TA.

The calculated lowest-energy conformers of monobenzhydryl derivatives **5a** and **6–8** are all characterized by an extended conformation of the carbon chain (Figure 2). It is clear that the conformations of **5a** and **8** are similar and can be described as

Table 2. Torsion angles α , β , and $\zeta^{[a]}$, observed in the crystal structures and calculated at the DFT/6-311G(d,p) level for individual lowest-energy conformers of benzhydryl ethers **1–8**. Data for calculated structures refer to the lowest-energy conformers shown in Figure 2.

Compound	α	β_1	β_2	ζ_1	ζ_2	ζ_3	ζ_4
1a ^[b]	<i>T</i>	<i>sp</i>	–	<i>P</i>	<i>M</i>	–	–
2 ^[b]	<i>T</i>	<i>ap</i>	–	<i>P</i>	<i>M</i>	–	–
3 ^[b,c]	<i>T</i>	<i>ap</i>	–	<i>M</i>	<i>M</i>	–	–
3 ^[d]	<i>AC</i> [−]	<i>−sc</i>	<i>ap</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	<i>P</i>
4 ^[b]	<i>G</i> [−]	<i>ac</i>	–	<i>P</i>	<i>M</i>	–	–
5a	<i>T</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	<i>M</i>	<i>P</i>	–	–
6	<i>T</i>	<i>ap</i>	<i>ap</i>	<i>M</i>	<i>P</i>	–	–
7	<i>T</i>	<i>ap</i>	<i>ap</i>	<i>M</i>	<i>P</i>	–	–
8	<i>T</i>	<i>−ap</i>	<i>sp</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	–	–
1a ^[e]	<i>T</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
1b ^[e,f]	<i>T</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	<i>P</i>
	<i>T</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
1c (A) ^[e]	<i>T</i>	<i>sp</i>	<i>−sp</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
1c (B) ^[e]	<i>T</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
1c (C) ^[e]	<i>T</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
1c (D) ^[e]	<i>T</i>	<i>sp</i>	<i>sp</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
2 ^[e]	<i>G</i> [−]	<i>−ap</i>	<i>−ap</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	<i>P</i>	<i>M</i>
3 ^[b,e]	<i>T</i>	<i>−ap</i>	<i>−ap</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>M</i>
4 ^[b,e]	<i>G</i> [−]	<i>sc</i>	<i>sc</i>	<i>M</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	<i>P</i>
7(A) ^[e]	<i>T</i>	<i>−ap</i>	<i>−ap</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	–	–
7(B) ^[e]	<i>T</i>	<i>−ap</i>	<i>−ap</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	–	–
7·(H₂O)_{0.75} ^[e]	<i>T</i>	<i>−ap</i>	<i>−ap</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	–	–
8 ^[e]	<i>T</i>	<i>−ap</i>	<i>sp</i>	<i>P</i>	<i>M</i>	–	–

[a] $\alpha = C-C^*-C^*-C$; β_1 and $\beta_2 = O-C^*-C=O$; $\zeta_1-\zeta_4 = O-C-C_{ipso}-C_{ortho}$.

[b] *C*₂ symmetry. [c] Optimized in the gas phase. [d] Optimized with the use of a solvent model. [e] X-ray structure, independent molecules.

[f] Two-component disorder.

lations were performed in vacuo (which mimics cyclohexane and to some extent deuterated chloroform or dichloromethane in which NMR spectra were measured) and with the use of an IEFPCM model of acetonitrile. In addition, we applied an empirical dispersion correction, which is intended to give a better representation of noncovalent interactions between π -electron systems. A cursory reading of energetic data reveals that the number of low-energy conformers is substantially lower for dibenzhydryl ethers than for their monosubstituted counterparts. The number of structures having relative energy between 0 and 2 kcal mol^{−1} is reduced to only one conformer for tertiary amide **4**. The conformational diversity of ethers depends on substitution pattern as well as on the environment, although there is no general rule that correlates the number of thermally accessible structures and their conformation with environment polarity, simulated here by dielectric constant. Due to the fact that the populations of the lowest-energy conformers usually overwhelm those of the higher energies, for each com-

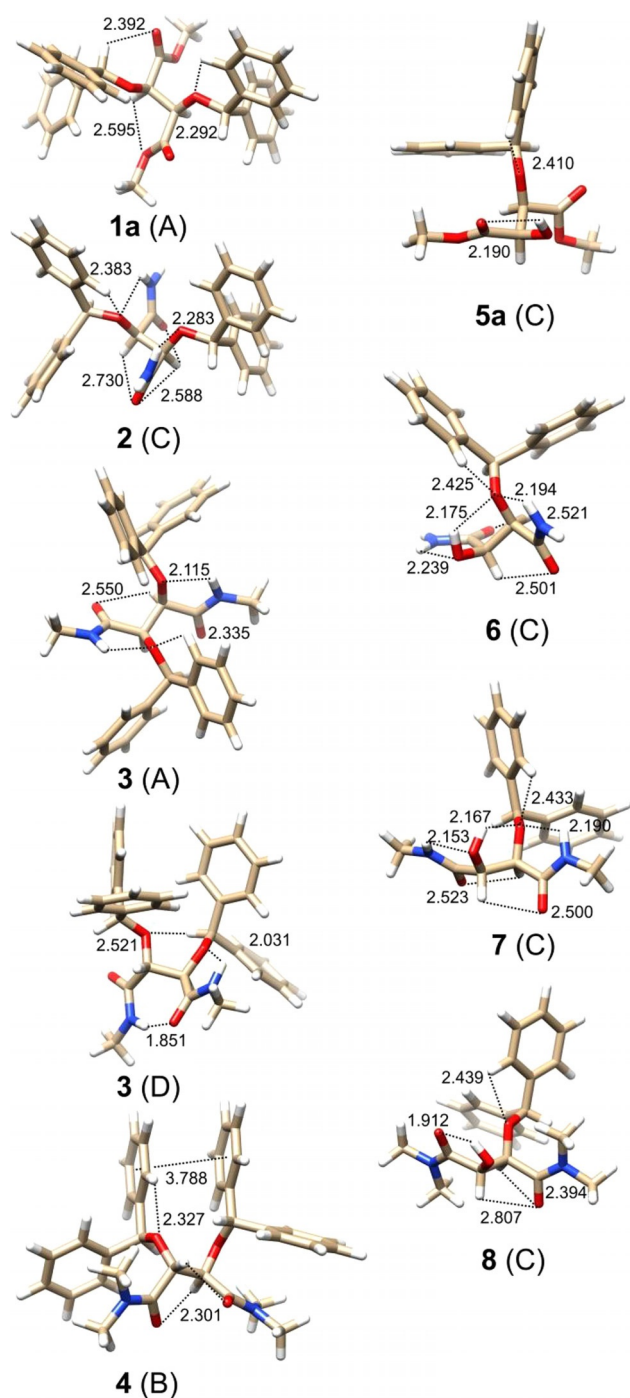


Figure 2. Structures of $\Delta\Delta G^\ddagger$ -based lowest-energy conformers of dibenzhydryl ethers **1a**, **2–4** (left) and monobenzhydryl ethers **5a**, **6–8** (right). Dashed lines show possible attractive interactions (distances are expressed in Å). Letters in parentheses indicate the method of structure optimization: A, B3LYP/6-311G(d,p); B, B3LYP-GD3BJ/6-311G(d,p); C, IEFP/CM/B3LYP/6-311G(d,p); D, IEFP/CM/B3LYP-GD3BJ/6-311G(d,p).

T ap,sp, whereas **6** and **7** form a second pair characterized by the *T ap,ap* conformation. All of the structures are stabilized by intramolecular hydrogen bonds. In monobenzhydryl ethers **5a** and **8** there are five-membered hydrogen-bonded rings involving proximal hydroxy and C=O groups, whereas primary and secondary amides are stabilized in five-membered rings by C=

O...HO hydrogen bonds between vicinal functional groups as well as by sets of NH...O=C attractive interactions.

From a statistical point of view, the remaining structural parameters, that is, angles γ and δ indicate either $\pm sp$ or $\pm sc$ conformation. The conformation of a benzhydryl group is usually *P,M*; rarely are *O,P* or *M,M* adopted. The latter was found only in the case of the lowest-energy conformer of secondary amide **3**, calculated in the gas phase. The same *M,M* helicity was also present in the crystal of **3** (vide infra). A detailed look at the calculated structures enabled us to conclude that in each benzhydryl group, the conformation of one of the phenyl rings is determined by attractive $C_{ar}H...O$ interactions and the second phenyl ring is forced to adjust to the conformation of the first.

2.2. Electronic Circular Dichroism Study

Dibenzhydryl ethers of TA derivatives are sufficiently lipophilic to dissolve in cyclohexane. This property is unique for TA derivatives, which are typically soluble in acetonitrile, methanol, or even in water,^[3a] and is significant for the correlation of CD measurements and theoretical calculations, as the results of experiments in silico best correspond to measurements in solution in nonpolar aprotic solvents. Conformations of **1–4** in cyclohexane can also be associated with intramolecular interactions, which were found in their crystal structures. Unfortunately, the insolubility of monobenzhydryl derivatives in the nonpolar cyclohexane forced us to measure the ECD spectra of **5–8** in acetonitrile only (see Table 1).

Analysis of the data in Table 1 led to the conclusion that the ECD spectra are characterized by three main absorption bands, regardless of the number of the attached chromophoric groups. The $n-\pi^*$ transition Cotton effects, frequently used for conformational analysis of chiral acids and their derivatives, are located between 220 and 230 nm and are characterized by the magnitudes ranging from -5.6 to -20.6 . However, in the CD spectra of **1–8** the $n-\pi^*$ Cotton effects cannot be easily distinguished from the neighboring shorter-wavelength Cotton effects due to the electronic transitions in the phenyl rings of the benzhydryl groups, which are usually one order of magnitude larger. The lowest-energy Cotton effects in some cases are not visible due to the mutual cancelation of effects originating from different conformers. The second and third Cotton effects, arising in the higher-energy region, are more significant. They appeared at around 198 and 188 nm, and correspond to the strong UV absorption maximum at around 192 nm. The $-/+$ sequence of these Cotton effects is uniformly the same within all derivatives of (*R,R*)-TA under study, regardless polarity of the solvent. However, there is one exception. The ECD spectrum of **3** measured in cyclohexane showed the opposite sequence of Cotton effects in the higher-energy region. This solvent-dependent change is known from literature reports to be caused by helicity interconversion.^[35]

The magnitude of the higher-energy Cotton effect depends on the number of benzhydryl groups and on the preferred conformation of a given molecule. By comparing ECD data for dibenzhydryl ethers **1–3** with their monobenzhydryl conge-

ners, we concluded that for TA derivatives characterized by a dominant population of extended conformers, the amplitudes of short-wavelength Cotton effects are doubled in value if there are two chromophores attached to the TA skeleton. However, the carbon skeletons of amides **4** and **8** differ in conformation, which is reflected in a decreasing value of the short-wavelength Cotton effect with increasing number of chromophores. The low amplitude of the short-wavelength Cotton effect ($\Delta\epsilon > 40$) is due to the close proximity of vicinal benzhydryl groups. Thus, the conformation of the chromophore reflects not only the chiral neighborhood created by stereogenic centers, but also the chromophores must match each other. This situation is characteristic for molecular propellers such as 1,2-ditryl derivatives of chiral, nonracemic vicinal diols and diamines.^[36]

From those findings, the following questions emerged. First, what is the origin of the optical activity of the benzhydryl ethers in this study? Second, are the observed Cotton effects the results of interactions within the isolated chromophore or interactions between chromophores? In other words, can we expect exciton coupling between the neighboring benzhydryl groups? Third, is there any regularity that associates the structure of the chromophore with the generated rotatory strengths responsible for the observed Cotton effect?

It is evident that the observed Cotton effects are due to the twist conformation of the chromophore. Inspection of the structural data in Table 2 and its extended version in the Supporting Information revealed that in thermally accessible conformers at least one of the ζ angles has a value that significantly differs from zero. In addition, in the lowest-energy conformers, which have a dominant effect on the averaged Cotton effects, in each of the benzhydryl groups attached to the same molecule, one of the ζ angles adopts a higher absolute value than the other. This is due to the attractive interactions between one of the *ortho* protons with an electronegative C*O oxygen atom. These assumptions were confirmed by comparing the experimental ECD spectra with those calculated (see Figure 3 and the Supporting Information). The observed very good and even excellent agreement between the experiment and theory is also confirmation of the correctness of this conformational analysis. This is particularly evident for amide **3**. Opposite helicities of the benzhydryl groups found for structure calculated in the gas phase (*M,M*) and in acetonitrile (*P,P,M,P*) were confirmed by experimentally found sequences of short-wavelength Cotton effects ($-/+$ vs. $+/-$).

2.3. Deconvolution of the ECD Spectrum of **1a**

A detailed look into the calculated ECD spectra allowed us to address whether the observed ECD spectra result from intra-chromophoric or inter-chromophoric interactions. To answer this question, we selected diether **1a** as a representative example. We divided the lowest-energy conformer of **1a**, which has dominant effect on the ECD spectrum, into three moieties, denoted here as **A**, **B** and **C** (Figure 4). Fragment **A** is the *O,O'*-dimethyl ether of dimethyl tartrate, fragment **B** was obtained by replacing of one the benzhydryl group by a methyl group, and

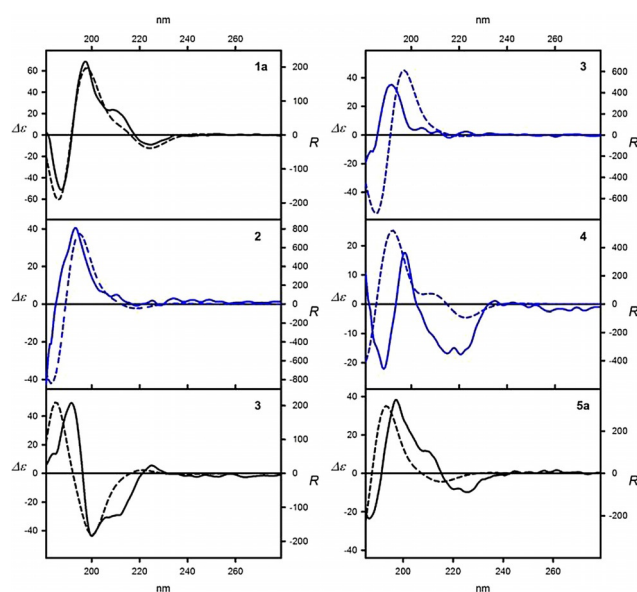


Figure 3. Representative ECD spectra of **1a**, **2–4**, and **5a** measured in cyclohexane (black solid lines), acetonitrile (blue solid lines) and calculated at the TD-CAM-B3LYP/6-311 + G(d,p) level (black or blue dashed lines, respectively).

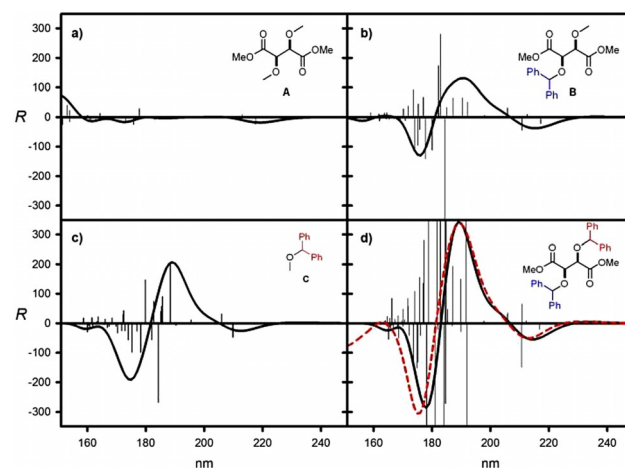


Figure 4. Calculated ECD spectra for model compounds obtained from **1a**: a) dimethyl ether of dimethyl tartrate (**A**); b) *O*-benzhydryl-*O'*-methyl ether of dimethyl tartrate (**B**); c) methyl benzhydryl ether (**C**); d) conformer no. 1 of **1a** (black lines) and the sum of (**B**+**C**)-**A** spectra (red dashed line). Wavelengths were not corrected; vertical bars represent calculated rotatory strengths.

C is the remaining benzhydryl chromophore taken from the lowest conformer of **1a**, here in the form of a methyl ether. Note that these operations did not alter the conformations of individual components as they are retained from the parent lowest-energy conformer of **1a**. Then, the ECD spectrum was calculated for each of the sub-structures (Figure 4 a–c).

The spectra calculated for **B** and **C** showed the same sequence of Cotton effects, $-/+/-$, although the magnitudes calculated for the “pure” chromophore **C** are higher than those calculated for **B**. As expected, negligible rotatory strengths were calculated for **A**. Finally, we summed the calculated spec-

tra and we compared the resulting spectrum with the ECD spectrum originally calculated for the lowest-energy conformer of **1a** (Figure 4d). We did not observe any difference between the respective rotatory strengths calculated for the lowest-energy conformer of **1a** and the result of summation. This unambiguously indicates that the inter-chromophoric interactions were of negligible importance and both benzhydryl groups contributed independently to the overall ECD spectrum.

2.4. Relationship between Conformation of the Benzhydryl Chromophore and its Rotatory Strength

At the final stage of the computational analysis, we compared the structure of the chromophore with its optical activity. We chose methyl benzhydryl ether as a model compound. Then we generated a set of structures by varying the torsion angles ζ_1 and ζ_2 from -90° to 90° with a 10° step. The torsion angle $(\text{H}_3)\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H}$ was fixed at 0° . Each structure thus generated was optimized and rotatory strengths were calculated that allowed approximation of the theoretical ECD spectra. The final effect, that is, the magnitudes of rotatory strengths that appeared at around 200 and 185 nm, as a function of torsion angles ζ_1 and ζ_2 is shown as a 3D graph in Figure 5 (see Table B_SI for tabulated data). Analysis of the data clearly shows that rotatory strengths changed periodically and complementary; for the same structure, the long-wavelength (≈ 200 nm) negative Cotton effect rotatory strength is associated with the positive short-wavelength transition (185 nm) of positive rotatory strength. Structures characterized by the same absolute values of torsion angles ζ_1 and ζ_2 but with different sign are optically inactive. The sign inversion line coincides with the location of the higher-energy structures of methyl benzhydryl ether (Figure 1_SI). The highest amplitudes of rotatory strengths were calculated for structures characterized by values of angles ζ_1 and ζ_2 of either -20° and 60° or -60° and 20° .

2.5. X-ray Diffraction Results

Perspective views of the molecules showing their conformation and intramolecular interactions as present in crystals are given in Figure S1. In that figure, we compare the packing modes in the inclusion crystals of $2 \cdot (\text{MeOH})_{1.8}$ and in the single-constituent crystals of **3**. Crystal data are provided in Table C1_SI. Geometrical parameters describing intramolecular interactions are given in Table C2_SIa and b, and the intermolecular hydrogen bonds present in crystals are listed in Table C3_SI.

In crystals, molecules of **1a**, **1b**, **1c** (four symmetry-independent but conformationally very similar molecules **A**, **B**, **C** and **D**), **3**, **7** (two independent molecules **A** and **B**), $7 \cdot (\text{H}_2\text{O})_{0.75}$, and **8** adopt well-defined conformations characterized by an extended carbon-chain *T* conformation and are built of two nearly planar $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{O}$ fragments (the values of the β torsion angles, as defined in Figure 1, approach either 0 or 180°). The two $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{O}$ fragments adopt the *sp* conformation in esters **1a**, **1b** and **1c** and *ap* conformation in NH amides. The *ap* conformation is stabilized by intramolecular $\text{NH} \cdots \text{O}-\text{C}^*$ hydro-

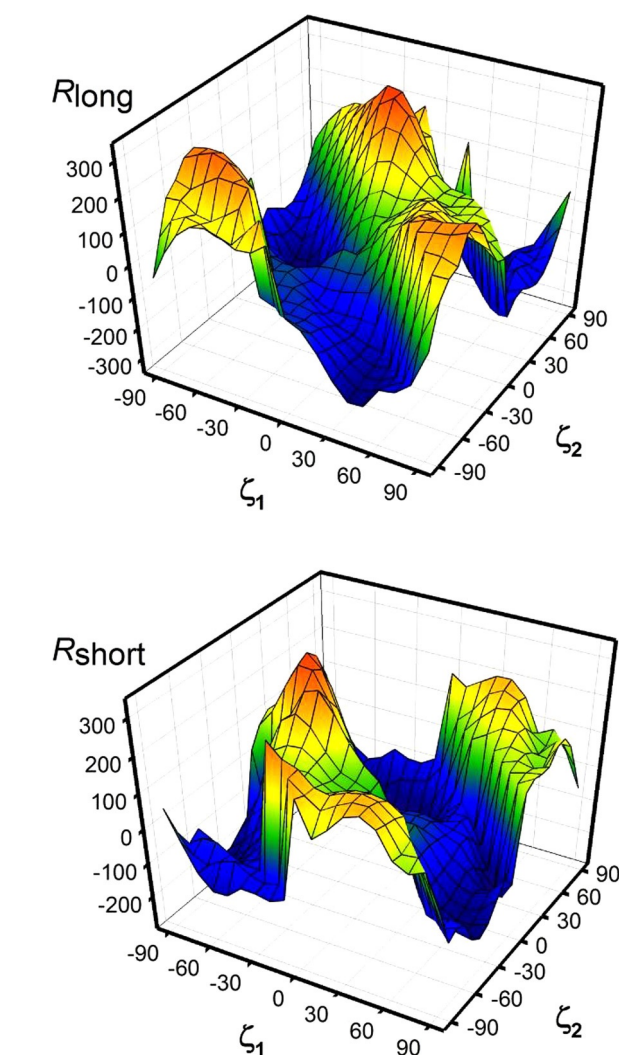


Figure 5. Long- (around 200 nm) and short-wavelength (around 185 nm) rotatory strengths calculated for methyl benzhydryl ether as a function of torsion angles ζ_1 and ζ_2 .

gen bonds involving the nearest ether oxygen. These hydrogen bonds close a five-membered ring, giving a notion that the molecules are built of two rather independent moieties. Moreover, the *T* conformation is stabilized by a series of $\text{CH} \cdots \text{CO}$ dipolar interactions, which can be alternatively described as weak $\text{CH} \cdots \text{O}$ hydrogen bonds. The geometrical parameters describing these interactions in crystals are provided in Table C2_SI. As expected, the molecule of **4** has a G^- conformation and shows significant deviation from planarity of the $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{O}$ moieties, but its monobenzhydryl analogue **8** crystallizes as a *T ap,sp* conformer, stabilized by an intramolecular $\text{OH} \cdots \text{O}=\text{C}$ hydrogen bond closing a five-membered ring. A molecule of **2**, like **4**, adopts the G^- conformation in the crystal, but, unlike **4**, it does not possess C_2 symmetry in the crystal and maintains the *ap* conformation of the two $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{O}$ fragments. Diamide **2** crystallizes with methanol solvent molecules; therefore, it is likely that the bent carbon chain conformation in this molecule is forced by the included solvent. The phenomenon of conformational change in response to the presence of guest

molecules has been demonstrated by us for the inclusion crystals of (*R,R*)-*O,O'*-dibenzoyltartaric acid diamide.^[13,37] In the crystals of **2**·(MeOH)_{1.8}, we observed both host–host and host–guest NH...O hydrogen bonds and this model of mutual host–guest interactions (Figure 7a) might find application in the resolution of racemates, as inclusion crystallization is an effective method for the separation of enantiomers of racemic chiral compounds and is much simpler than traditional diastereomeric resolution.^[38] The helicity of benzhydryl chromophores is overwhelmingly *P,P* in tartrates and predominantly *P,M* in tartaramides. The approximately 1:1 disorder observed in the crystal structure of (*R,R*)-*O,O'*-dibenzhydryl diethyl tartrate (**1b**) reflects a subtle balance between the *P* and *M* helicity of the benzhydryl chromophore.

As a rule, packing of *O,O'*-substituted (*R,R*)-tartaric acid diamide molecules is driven by NH_{trans}...O=C intermolecular hydrogen bonds, resulting in the formation of hydrogen-bonded ladders, which constitute an important supramolecular motif in the association of this group of compounds and, presumably, are partially preserved in nonpolar solutions.

Such an association can be seen in the crystal structure of **3** (Figure 6b). Inclusion of water molecule impedes typical amide aggregation; in the hydrated crystals of **7**·(H₂O)_{0.75} the hydrogen-bonded molecules pack into double molecular (001) layers instead of ladders, with polar groups directed inwards and nonpolar benzhydryl groups directed outwards. The discussed molecular interactions illustrate not only the impact of the solvent molecules on packing in crystals but also on their conformation.

In this regard it is interesting to note the lack of the involvement of the OH group of **8** in intermolecular hydrogen bond-

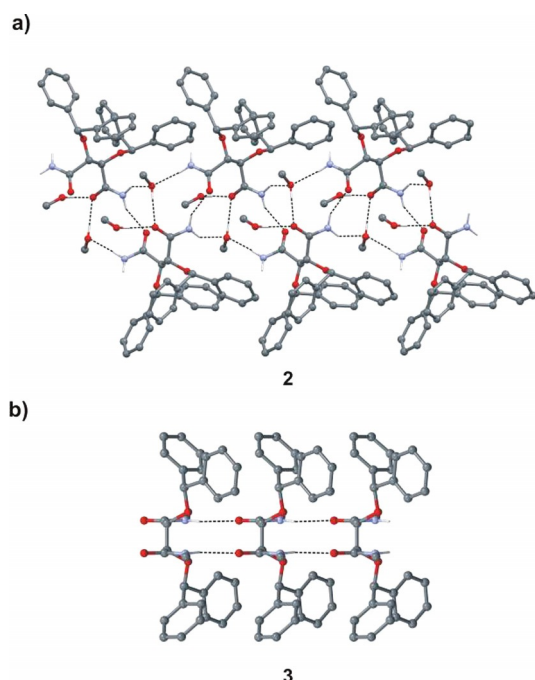


Figure 6. a) A side view of the double molecular tape formed by host molecules of **2** connected by hydrogen-bonded molecules of MeOH. b) Illustration of the supramolecular building block typical for diamides formed in the crystals of **3**. Hydrogen atoms attached to carbon atoms have been omitted.

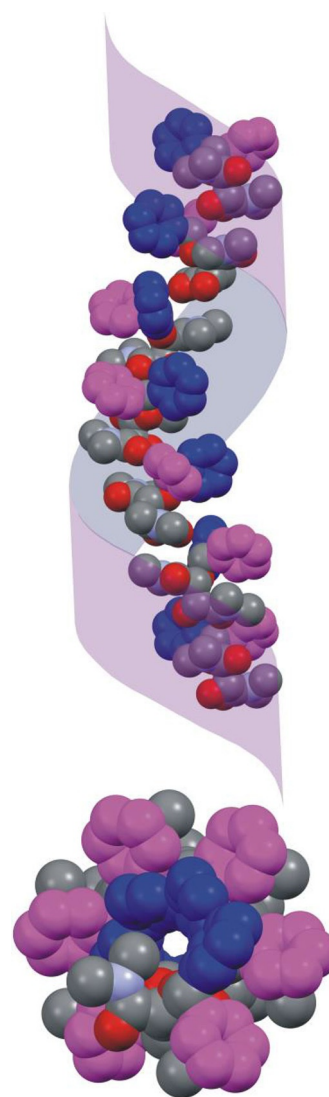


Figure 7. Helical arrangement of molecules of **8** around the 6₅ screw axis in crystals. Phenyl rings constituting the benzhydryl group are differentiated by colors to signify that they occupy both the exterior and interior of the helix. Hydrogen atoms are not shown for clarity.

ing, which causes the packing to be driven mostly by dispersion interactions, as in tartrates. The helical arrangement of molecules around the 6₅ screw axis, specific to the crystals of **8**, is illustrated in Figure 7.

3. Conclusions

The previously observed disparity between (*R,R*)-tartrates and amides is also present in the crystals of the investigated benzhydryl series, and manifests at both the molecular and supramolecular levels. The extended carbon-chain conformation is stabilized by CH–CO dipolar interactions, whereas the conformation around the C(sp²)–C* bonds is driven by intramolecular OH...O and/or N–H...O hydrogen bonds with proximal oxygen acceptors.

The ECD experiments and the calculations show that the optical activity of chiral molecules possessing two benzhydryl

chromophores arises from the induced dynamic chirality of individual diphenylmethyl chromophores rather than from the chiral interaction between two chromophores by the exciton coupling mechanism.

Experimental Section

General Details

All commercially available reagents were obtained from Sigma–Aldrich and used in reactions without further purification, unless specified otherwise. The anhydrous THF used in the formation of diphenyldiazomethane was distilled over potassium ketyl.

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on Bruker 400 MHz or Bruker 300 MHz spectrometers at ambient temperature. The $^2J_{\text{C,H}}$ coupling constants were measured on a Bruker 600 MHz spectrometer (1024 scans). All ^1H NMR spectra are reported in parts per million (ppm) and were measured relative to TMS or the residual solvent signals in CDCl_3 (7.27 ppm). All ^{13}C NMR spectra were reported in ppm relative to residual CDCl_3 (77.0 ppm) and were obtained with ^1H decoupling. Melting points were measured using open glass capillaries in a Büchi B-545 melting point apparatus. UV and CD spectra were recorded on a Jasco J-810 spectropolarimeter at room temperature, in acetonitrile or cyclohexane solutions. Due to poor solubility, CD spectra of **2** recorded in cyclohexane were normalized to its UV spectrum measured in acetonitrile.

Synthesis

General Procedure for Synthesis of Compounds **1a–1c**, **4**, **5a–5c**, **6** and **8**

The appropriate tartrate or tartaramide (5.48 mmol, 1 equiv), and diphenyldiazomethane (22 mmol, 4 equiv) were dissolved in acetonitrile (30 mL; 20 mL of DMF in the case of compound **6**) and heated to 82 °C with stirring overnight, under an argon atmosphere. The reaction mixture changed color from violet to pale yellow, which indicated no further presence of the diazo compound. The reaction mixture was cooled to 5 °C and a solid residue was filtered off. The solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography (CH_2Cl_2 /hexane, 1:1 to 5% MeOH in CH_2Cl_2) from nonpolar products of decomposed excess diphenyldiazomethane and a more polar mono-substituted product.

Dimethyl (R,R)-O,O'-di-(diphenylmethyl)tartrate (1a): Yield 1.305 g (47%). Yellowish crystals, m.p. 147–148 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +152.9$ ($c = 1.02$ in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.47$ – 7.25 (m, 20H; arom. H), 5.60 (s, 2H; CHPh_2), 4.37 (s, 2H; CH), 3.63 ppm (s, 6H; CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 169.22$ (CO); 141.80, 140.28, 128.45, 128.16, 128.05, 127.34, 126.73 (arom. C), 82.83 (CHPh_2), 76.70 (CH), 51.93 ppm (CH_3); ESI HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$: 533.1940 $[M + \text{Na}]^+$; found: 533.1930.

Dimethyl (R,R)-O-(diphenylmethyl)tartrate (5a): Yield 0.092 g (5%). Yellowish crystals, m.p. 114–115 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +134.5$ ($c = 1.01$ in CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40$ – 7.17 (m, 10H; arom. H), 5.62 (s, 1H; CHPh_2), 4.58 (dd, $J = 9.7$, 1.9 Hz, 1H; CHOH), 4.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H; CHOH), 3.81 (s, 3H; OCH_3), 3.63 (s, 3H; OCH_3), 3.19 ppm (d, $J = 9.8$ Hz, 1H; OH); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.48$ (CO(CHOH)), 169.86 (CO(CHOH)), 141.35, 139.85, 128.57, 128.40, 128.25, 128.16, 127.47, 126.80 (arom. C), 82.68 (CHPh_2),

76.25 (CHOH), 72.34 (CHOH), 52.54, 52.45 ppm (CH_3); ESI HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$: 367.1158 $[M + \text{Na}]^+$; found: 367.1167.

Diethyl (R,R)-O,O'-di-(diphenylmethyl)tartrate (1b): Yield 0.475 g (23%). White crystals, m.p. 118–119 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.2$ ($c = 0.96$ in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.61$ – 7.25 (m, 20H; arom. H), 5.63 (s, 2H; CHPh_2), 4.37 (s, 2H; CH), 4.22 (dq, $J = 10.7$, 7.1 Hz, 2H; CH_2), 3.98 (dq, $J = 10.7$, 7.2 Hz, 2H; CH_2), 1.16 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 6H; CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 168.84$ (CO), 141.91, 140.46, 128.45, 128.13, 128.10, 127.98, 127.33, 126.81 (arom. C), 82.85 (CHPh_2), 76.91 (CH), 61.30 (CH_2), 13.74 ppm (CH_3); ESI HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$: 561.2253 $[M + \text{Na}]^+$; found: 561.2240.

Diethyl (R,R)-O-(diphenylmethyl)tartrate (5b): Yield 0.271 g (19%). Yellowish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +130.0$ ($c = 1.04$ in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ – 7.03 (m, 10H; arom. H), 5.67 (s, 1H; CHPh_2), 4.59 (dd, $J = 9.8$, 2.0 Hz, 1H; CHOH), 4.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H; CH(OH)), 4.32–4.22 (m, 2H; OCH_2), 3.96 (dq, $J = 10.7$, 7.2 Hz, 2H; CH_2), 3.25 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H; OH), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H; CH_3), 1.16 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 3H; CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.16$ (CO(CHOH)), 169.41 (CO(CHOH)), 141.48, 140.00, 128.55, 128.32, 128.18, 128.12, 127.41, 126.82 (arom. C), 82.62 (CHPh_2), 76.40 (CHOH), 72.39 (CHOH), 61.99, 61.59 (CH_2), 14.19, 13.91 ppm (CH_3); ESI HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$: 395.1471 $[M + \text{Na}]^+$; found: 395.1481.

Diisopropyl (R,R)-O,O'-di-(diphenylmethyl)tartrate (1c): Yield 0.208 g (34%). White crystals, m.p. 75–76 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +101.7$ ($c = 1.00$ in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.55$ – 7.24 (m, 20H; arom. H), 5.65 (s, 2H; CHPh_2), 4.98 (hept, $J = 6.3$ Hz, 2H; CHMe_2), 4.32 (s, 2H; CH), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H; CH_3), 1.12 ppm (d, $J = 6.3$ Hz, 6H; CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 168.47$ (CO), 141.97, 140.62, 128.46, 128.13, 128.01, 127.82, 127.36, 126.93 (arom. C), 83.00 (CHPh_2), 77.32 (CH), 69.28 (CHMe_2), 21.51, 21.39 ppm (CH_3); ESI HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$: 589.2566 $[M + \text{Na}]^+$; found: 589.2569.

Diisopropyl (R,R)-O-(diphenylmethyl)tartrate (5c): Yield 0.166 g (38%). Yellowish oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92.2$ ($c = 1.05$ in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37$ – 7.19 (m, 10H; arom. H), 5.67 (s, 1H; CHPh_2), 5.22–5.08 (m, 1H; CHMe_2), 5.02–4.92 (m, 1H; CHMe_2), 4.49 (dd, $J = 9.9$, 2.1 Hz, 1H; CHOH), 4.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H; CHOH), 3.17 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H; OH), 1.31 (dd, $J = 6.3$, 2.3 Hz, 2H; CH_3), 1.29–1.24 (m, 7H; CH_3), 1.07 ppm (d, $J = 6.3$ Hz, 3H; CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.75$ (CO(CHOH)), 168.91 (CO(CHOH)), 141.60, 140.08, 128.58, 128.25, 128.10, 128.04, 127.39, 126.87 (arom. C), 82.54 (CHPh_2), 76.58 (CHOH), 72.53 (CHOH), 70.19, 69.37 (CHMe_2), 21.81, 21.77, 21.74, 21.64 ppm (CH_3); ESI HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$: 423.1784 $[M + \text{Na}]^+$; found: 423.1800.

(R,R)-O-(Diphenylmethyl)tartramide (6): Yield 0.046 g (11%). White crystals, m.p. 226–228 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44.8$ ($c = 0.94$ in MeOH); ^1H NMR (300 MHz, DMSO): $\delta = 7.45$ (s, 1H; NH_2), 7.43–7.19 (m, 12H; arom. H and NH_2), 7.06 (s, 1H; NH_2), 5.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H; CHOH), 5.54 (s, 1H; CHPh_2), 4.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H; CHOH), 4.09 ppm (s, 1H; OH); ^{13}C NMR (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 174.71$ (CO(CHOH)), 172.41 (CO(CHOH)), 142.37, 141.99, 128.73, 128.52, 127.99, 127.71, 127.65, 127.42 (arom. C), 82.87 (CHPh_2), 78.66 (CHOH), 72.57 ppm (CHOH); ESI HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$: 337.1164 $[M + \text{Na}]^+$; found: 337.1168.

(R,R)-O,O'-Di-(diphenylmethyl)tartramide (2): Diethyl (R,R)-O,O'-di-(diphenylmethyl)tartrate (**1b**) (0.100 g, 0.186 mmol) was placed in a pressure vessel and NH_3 -saturated methanol (20 mL) was

added. The reaction was stirred at room temperature for 48 h to give a product, which was crystallized from MeOH to give **2** as white crystals (0.066 g, 74%). M.p. 194–195 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.7$ ($c = 0.77$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41\text{--}7.21$ (m, 20H; arom. H), 6.60 (s, 2H; NH_2), 5.56 (s, 2H; CHPh_2), 5.40 (s, 2H; NH_2), 4.51 ppm (s, 2H; CH); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 171.26$ (CO), 128.42, 128.26, 128.09, 127.52, 127.32, 127.25, 127.05, 127.03, 126.47 (arom. C), 82.33 (CHPh_2), 77.49 ppm (CH); ESI HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$: 503.1947 $[M + \text{Na}]^+$; found: 503.1959.

(R,R)-N,N'-Dimethyl-O,O'-di-(diphenylmethyl)tartaramide (3): (2*R*,3*R*)-*N,N'*-Dimethyltartaramide (0.180 g, 1.022 mmol) was heated in acetonitrile (20 mL) until it was completely dissolved. Next, diphenyldiazomethane (0.403 g, 2.08 mmol) in acetonitrile (5 mL) was added and then reaction was heated overnight with stirring under an argon atmosphere. Then, a second portion of diphenyldiazomethane (0.390 g, 2.01 mmol) was added and heating was continued for another 12 h. Half of the solvent volume was evaporated and the residue was left overnight at 5 °C. The precipitate was filtered off and the solvent was evaporated. The crude product was purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3) to give **3** as white crystals (0.119 g, 23%). M.p. 176–177 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.0$ ($c = 0.93$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39\text{--}7.20$ (m, 20H; arom. H), 6.56 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H; NH), 5.45 (s, 2H; CHPh_2), 4.57 (s, 2H; CH), 2.53 ppm (d, $J = 5.0$ Hz, 6H; CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.17$ (CO), 141.19, 140.97, 128.76, 128.27, 128.22, 127.63, 127.58, 126.66 (arom. C), 84.74 (CHPh_2), 79.26 (CH), 25.71 ppm (CH_3); ESI HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$: 531.2260 $[M + \text{Na}]^+$; found: 531.2270.

(R,R)-N,N'-Dimethyl-O-(diphenylmethyl)tartaramide (7): Yield 0.068 g (19%). White crystals, m.p. 173–174 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42.2$ ($c = 0.93$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39\text{--}7.25$ (m, 10H; arom. H), 6.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H; NHMe), 6.59 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H; NHMe), 5.56 (s, 1H; CHPh_2), 4.52 (dd, $J = 6.7, 2.0$ Hz, 1H; CHOH), 4.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H; CHOBh), 4.13 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H; OH), 2.74 (d, $J = 5.0$ Hz 3H; CH_3), 2.72 ppm (d, $J = 5.0$ Hz, 1H; CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.60$ (CO(CHOH)), 171.37 (CO(CHOBh)), 140.94, 140.87, 128.72, 128.24, 127.67, 127.58, 126.89 (arom. C), 84.67 (CHPh_2), 79.23 (CHOBh), 72.23 (CHOH), 25.87 ppm (CH_3); ESI HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}^+$: 365.1477 $[M + \text{Na}]^+$; found: 365.148.

(R,R)-N,N,N',N'-Tetramethyl-O,O'-di-(diphenylmethyl)tartaramide (4): Yield 0.123 g (24%). Yellow crystals, m.p. 133–134 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.6$ ($c = 0.96$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46\text{--}7.17$ (m, 20H; arom. H), 5.59 (s, 2H; CHPh_2), 4.80 (s, 2H; CH), 2.72 (s, 6H; CH_3), 2.55 ppm (s, 6H; CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.11$ (CO), 142.10, 141.39, 128.33, 128.25, 127.60, 127.56, 127.28, 127.24 (arom. C), 83.74 (CHPh_2), 76.53 (CH), 37.06, 35.66 ppm (CH_3); ESI HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$: 559.2573 $[M + \text{Na}]^+$; found: 559.2589.

(R,R)-N,N,N',N'-Tetramethyl-O-(diphenylmethyl)tartaramide (8): Yield 0.143 g (40%). Yellow crystals, m.p. 141–142 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +97.3$ ($c = 1.02$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41\text{--}7.21$ (m, 10H; arom. H), 5.39 (s, 1H; CHPh_2), 4.75 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 1H; CHOH), 4.38 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H; CHOBh), 4.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H; OH), 3.10 (s, 3H; CH_3), 2.97 (s, 3H; CH_3), 2.92 (s, 3H; CH_3), 2.68 ppm (s, 3H; CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.25$ (CO(CHOH)), 169.41 (CO(CHOBh)), 141.49, 140.59, 128.55, 128.32, 128.17, 127.89, 127.42, 126.27 (arom. C), 82.40 (CHPh_2), 78.12 (CHOBh), 70.33 (CHOH), 37.04, 36.78, 36.45, 36.02 ppm (CH_3); ESI HRMS: m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$: 393.1790 $[M + \text{Na}]^+$; found: 393.1797.

Single-Crystal X-ray Diffraction

Reflection intensities for crystals of **1c**, **3**, **4**, **7**, **7**·(H_2O)_{0.75} and **8** were measured on a SuperNova diffractometer equipped with Cu microfocus source ($\lambda = 1.54184$ Å) and 135 mm Atlas CCD detector. Data for crystals of **1a**, **1b** and **2**·(MeOH)_{1.8} were collected with an XCALIBUR κ -geometry diffractometer equipped with a graphite monochromator and MoK α radiation source ($\lambda = 0.71073$ Å). For all data collection procedures the sample temperature of 130 K was controlled with an Oxford Instruments Cryojet (SuperNova) or Cryosystem (EOS) controller. Data reduction and analysis for all these crystals were performed with the CrysAlisPro program.^[39] The structures were solved by direct methods using the SHELXT^[40] program, and refined against F^2 by the full-matrix least-squares techniques with SHELXL.^[41] During the data processing of structure **1c** it became evident that the crystal was twinned. This was expressed by the matrix (–100 0–10 001), which corresponds to a rotation of 180° about the [001] direct lattice direction. Subsequent refinement indicated that the twin fraction of the second domain was 0.206(2). All heavy atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were placed at calculated positions. All hydrogen atoms were refined using the riding model, and their isotropic displacement parameters were assigned a value 20% of the isotropic equivalent for the atom to which they were attached. For crystals of **1b** it was necessary to assume a disordered model for each of the two benzhydryl groups. The constrained refinement involved phenyl rigid-group fitting (AFIX 66 instruction) and concerned only one of the two phenyl rings of the benzhydryl moiety. During the refinement process the occupancy ratios of major and minor components were negatively coupled such that the total occupancy remained equal to 1. The occupancy factors refined to the values of 0.56 and 0.54, indicating near 1:1 disorder. Changes in the values of the torsion angle ξ due to the disorder measured slightly over 30° and resulted in changes of the helicity of one of the benzhydryl chromophores from *M,P* to *P,P*. Inclusion crystals of **2** displayed rapid loss of solvent. Of the two independent methanol molecules per host molecule of **2**, one participates in the formation of hydrogen bonds as a single donor and double acceptor, whereas the other acts only as a donor. For the latter molecule, the displacement parameters were relatively high, indicating that during data collection, a partial loss of this methanol molecule takes place. This inclined us to adopt an occupancy factor of 0.8 for this water molecule. In cases for which the value of the Flack parameter was meaningless, the absolute structure of the investigated crystals was assumed from the known absolute configuration of a starting material in the synthesis. Graphical images were produced in Mercury program.^[42] CCDC 1534388–1534396 (**1a**, **1b**, **1c**, **2**·(MeOH)_{1.8}, **3**, **4**, **7**, **7**·(H_2O)_{0.75} and **8**, respectively) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre.

Acknowledgements

We acknowledge support from the Polish National Centre for Research and Development (NCBR, grant CHIKADI PBS2/A1/14/2014). All calculations were performed at the Poznan Supercomputing and Networking Center (grant no. 217).

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: circular dichroism · conformational analysis · diphenylmethyl ethers · tartaric acid · X-ray structures

- [1] a) L. Pasteur in *The Foundations of Stereochemistry* (Ed.: G. M. Richardson), American Book Co., New York, **1901**, pp. 1–33; b) Z. S. Derewenda, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, *64*, 246–258.
- [2] a) J. Gawronski, K. Gawronska, *Tartaric and Malic Acids in Synthesis: A Source Book of Building Blocks, Ligands, Auxiliaries, and Resolving Agents*, Wiley, New York, **1999**; b) A. K. Ghosh, E. S. Koltun, G. Bilcer, *Synthesis* **2001**, 1281–1301; c) L. Synoradzki, P. Ruśkowski, U. Bernaś, *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 37–63; d) L. Synoradzki, U. Bernaś, P. Ruśkowski, *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 163–200; e) M. Włostowski, P. Ruśkowski, L. Synoradzki, *Org. Prep. Proced. Int.* **2012**, *44*, 401–454; f) A. Sobiecka, L. Synoradzki, H. Hajmowicz, K. Zawada, *Org. Prep. Proced. Int.* **2017**, *49*, 1–27.
- [3] a) J. Gawroński, K. Gawronska, P. Skowronek, U. Rychlewska, B. Warzajtis, J. Rychlewski, M. Hoffmann, A. Szarecka, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6113–6144; b) J. Gawronski, K. Gawronska, U. Rychlewska, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6071–6074.
- [4] P. Zhang, P. L. Polavarapu, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 858–871.
- [5] R. Cysewski, M. Kwit, B. Warzajtis, U. Rychlewska, J. Gawroński, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4573–4583.
- [6] J. Gawronski, K. Gawronska, N. Wascinska, A. Plutecka, U. Rychlewska, *Polish J. Chem.* **2007**, *81*, 1917–1926.
- [7] M. Hoffmann, J. Grajewski, J. Gawronski, *New J. Chem.* **2010**, *34*, 2020–2026.
- [8] a) U. Rychlewska, B. Warzajtis, M. Hoffmann, J. Rychlewski, *Molecules* **1997**, *2*, 106–113; b) U. Rychlewska, A. Szarecka, J. Rychlewski, R. Motała, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1999**, *55*, 617–625; c) U. Rychlewska, B. Warzajtis, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2000**, *56*, 833–848; d) U. Rychlewska, B. Warzajtis, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2001**, *57*, 415–427; e) A. Szarecka, M. Hoffmann, J. Rychlewski, U. Rychlewska, *J. Mol. Struct.* **1996**, *374*, 363–372; f) B. Szczepańska, U. Rychlewska, in *Correlations, Transformations and Interactions in Organic Crystal Chemistry* (Eds.: D. W. Jones, A. Katrusiak), Oxford University Press, Oxford, **1994**, Chap. 15.
- [9] a) S. M. Kim, I. S. Byun, Y. H. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 728–731; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 744–747; b) M. Yamashita, K. Okuyama, I. Kawasaki, S. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7755–7756; c) Y. Ohgo, M. Kimura, S. Takeuchi, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1583.
- [10] a) J. Kivikoski, J. Vepsäläinen, R. Suontamo, E. Pohjala, R. Laatikainen, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 709–722; b) J. Kivikoski, J. Valkonen, E. Pohjala, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1990**, *46*, 2431–2435.
- [11] a) U. Rychlewska, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1992**, *48*, 965–969; b) F. Toda, K. Tanaka, L. Nassimbeni, M. Niven, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1371–1374; c) J. Raczko, M. Achmatowicz, A. Jeżewski, C. Chapuis, Z. Urbańczyk-Lipkowska, J. Jurczak, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1264–1277; d) F. Thiemann, T. Piehler, D. Haase, W. Saak, A. Lutzen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1991–2001.
- [12] a) S. F. Pedersen, J. C. Dewan, R. R. Eckman, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1279–1282; b) A. Mravik, Z. Böcskei, C. Kassai, K. Simon, F. Elekes, Z. Izsaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1621–1627; c) W.-Y. Niu, J.-W. Sun, P.-F. Yan, Y.-X. Li, G.-H. An, G.-M. Li, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 555–560.
- [13] U. Rychlewska, B. Warzajtis, *J. Mol. Struct.* **2003**, *647*, 141–150.
- [14] a) T. Mizuta, K. Miyoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1183–1191; b) T. Suzuki, A. Shibata, N. Morohashi, Y. Ohba, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1476–1477; c) S. I. Hommeltoft, A. D. Cameron, T. A. Shackleton, M. E. Fraser, S. Fortier, M. C. Baird, *Organometallics* **1986**, *5*, 1380–1388.
- [15] M. I. Javed, M. Brewer, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 189–195.
- [16] B. B. Wright, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4175–4180.
- [17] M. Saudi, A. van Aerschot, *Molecules* **2013**, *18*, 8524–8534.
- [18] J. Ściebura, J. Gawroński, *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 683–688.
- [19] J. Ściebura, P. Skowronek, J. Gawroński, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7069–7072; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7203–7206.
- [20] J. Ściebura, J. Gawroński, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13138–13141.
- [21] D. Bethell, A. R. Newall, G. Stevens, D. Whittaker, *J. Chem. Soc. B* **1969**, 749–754.
- [22] N. Prusinowska, W. Bendzińska-Berus, M. Jelecki, U. Rychlewska, M. Kwit, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 738–749.
- [23] SCIGRESS 2.5, Fujitsu Ltd., Tokyo, **2012**.
- [24] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789; c) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100; d) J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822–8824; e) Gaussian 09, revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford, CT.
- [25] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093 and references therein.
- [26] T. Yanai, D. Tew, N. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51–57.
- [27] a) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241; b) D. Jacquemin, E. A. Perpète, I. Ciofini, C. Adamo, R. Valero, Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 2071–2085.
- [28] P. Stephens, N. Harada, *Chirality* **2010**, *22*, 229–233.
- [29] D. J. Liptrot, P. P. Power, *Nat. Chem. Rev.* **2017**, *1*, 0004 and references therein.
- [30] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465.
- [31] M. Kwit, M. D. Rozwadowska, J. Gawronski, A. Grajewska, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8051–8063, and references therein.
- [32] J. Gawroński, A. Długokińska, J. Grajewski, A. Plutecka, U. Rychlewska, *Chirality* **2005**, *17*, 388–395.
- [33] W. Klyne, V. Prelog, *Experientia* **1960**, *16*, 521–523.
- [34] A. Janiak, U. Rychlewska, M. Kwit, U. Stępień, K. Gawrońska, J. Gawroński, *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 1500–1506.
- [35] a) A. Gerus, K. Ślepokura, J. Lisowski, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 12450–12460; b) R. S. Johnson, T. Yamazaki, A. Kovalenko, H. Fenniri, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5735–5743.
- [36] J. Ściebura, A. Janiak, A. Stasiowska, J. Grajewski, K. Gawrońska, U. Rychlewska, A. Janiak, J. Gawroński, *ChemPhysChem* **2014**, *15*, 1653–1659.
- [37] U. Rychlewska, B. Warzajtis, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 265–271.
- [38] F. Toda in *Enantiomer Separation—Fundamentals and Practical Methods* (Ed.: F. Toda), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2004**, Chap. 1.
- [39] CrysAlisPro 1.171.38.46, Rigaku Oxford Diffraction, **2015**.
- [40] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2015**, *71*, 3–8.
- [41] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2015**, *71*, 3–8.
- [42] I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 389–397.

Manuscript received: March 29, 2017

Revised manuscript received: May 22, 2017

Accepted manuscript online: May 23, 2017

Version of record online: June 20, 2017

Optical Activity and Helicity Enhancement of Highly Sensitive Dinaphthylmethane-Based Stereodynamic Probes for Secondary Alcohols

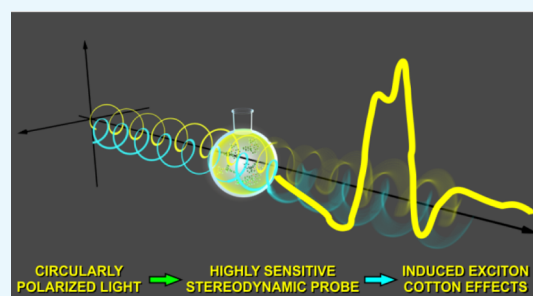
Tomasz Mądry,^{*,†} Agnieszka Czapik,^{†,‡} and Marcin Kwit^{*,†,‡}

[†]Department of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Umultowska 89B, 61 614 Poznan, Poland

[‡]Center for Advanced Technologies, Adam Mickiewicz University, Umultowska 89C, 61 614 Poznan, Poland

Supporting Information

ABSTRACT: Chirality transfer from circular dichroism (CD)-silent secondary alcohol (inductor) to the stereodynamic bichromophoric di(1-naphthyl)methane probe (reporter) led to the generation of intense, induced exciton-type Cotton effects (CEs) in the ultraviolet–visible absorption region. The di(1-naphthyl)methane probe exhibits extraordinarily high sensitivity to even small structural variations of the alcohol skeleton, that is, the probe is able to distinguish between an oxygen atom and a methylene group in a 3-hydroxytetrahydrofuran skeleton. Signs and amplitudes of the exciton couplets of ¹B_b electronic transition might be correlated with the type of stereo-differentiating parts of the molecule flanking the stereogenic center, however, not with the absolute configuration. The origin of the induced CEs was established by means of experimental and theoretical methods. As a result, a mechanism of chirality transfer from the permanent stereogenic center to the bichromophore is proposed.



INTRODUCTION

Chirality, its generation, sensing, transfer, and amplification are of paramount significance for numerous processes occurring in natural and artificial systems.^{1–4} Chirality transfer can be considered as transmission of information about the three-dimensional structure of a given substrate (inductor) or catalyst to the structure of the product(s), further appearing as an uneven population of diastereomers or enantiomers.^{5–7} Electronic circular dichroism (ECD) has been widely used to determine the stereochemistry [i.e., absolute configuration (AC)] of chiral molecules.⁸ Together with X-ray crystallography, ECD allows a full description of the stereochemistry of a chiral molecule or molecular system in all states of matter.⁹ Despite some discrepancies,¹⁰ the exciton chirality method is of particular value as it allows direct insight into the stereochemistry of the molecule if (at least) two chromophores, with the allowed $\pi-\pi^*$ electronic transitions, are present.^{11–13} The geometrical relationship between the interacting electronic dipole transition moments (EDTMs), μ_i and μ_j (so-called coupled oscillators), can be easily related to the stereostructure of a given molecular system. In the simplest terms, the sign of the exciton couplet is the function of the dihedral angle ω between interacting EDTMs. In general, if the two interacting chromophores constitute a clockwise screw sense, the ECD shows a positive first exciton Cotton effect (CE) at a longer wavelength and a negative second CE at a shorter wavelength and vice versa.^{12–14}

Among the natural and artificial chiral molecules, secondary alcohols remain one of the most abundant species. Usually,

these compounds are characterized by the lack of suitable chromophore(s), which makes the stereochemical analysis with the use of ECD spectroscopy impossible. On the other hand, derivatization of the CD-silent chiral molecule (inductor) by the stereodynamic bichromophoric probe (reporter) led to the generation of intense, induced CEs through a mechanism of chirality transfer from a permanent chirality element.^{15–19} Since the pioneering work of Nakanishi and Berova, a variety of achiral or dynamically racemic stereodynamic probes, introduced by Anslyn, Wolf, Taniolo, Canary, Borovkov, Bornhan, Gawroński, and others, have been utilized in chirality sensing of molecules usually having two or more functional groups.^{20–63} Regardless of the chemical composition and the method of binding to the inductor, the probe's mode of action can be defined as a dynamic adaptation of the chromophoric system to the chiral environment. However, a characteristic feature of the inductor molecules, tested so far, is the large sterical difference between substituents around the stereogenic center(s).

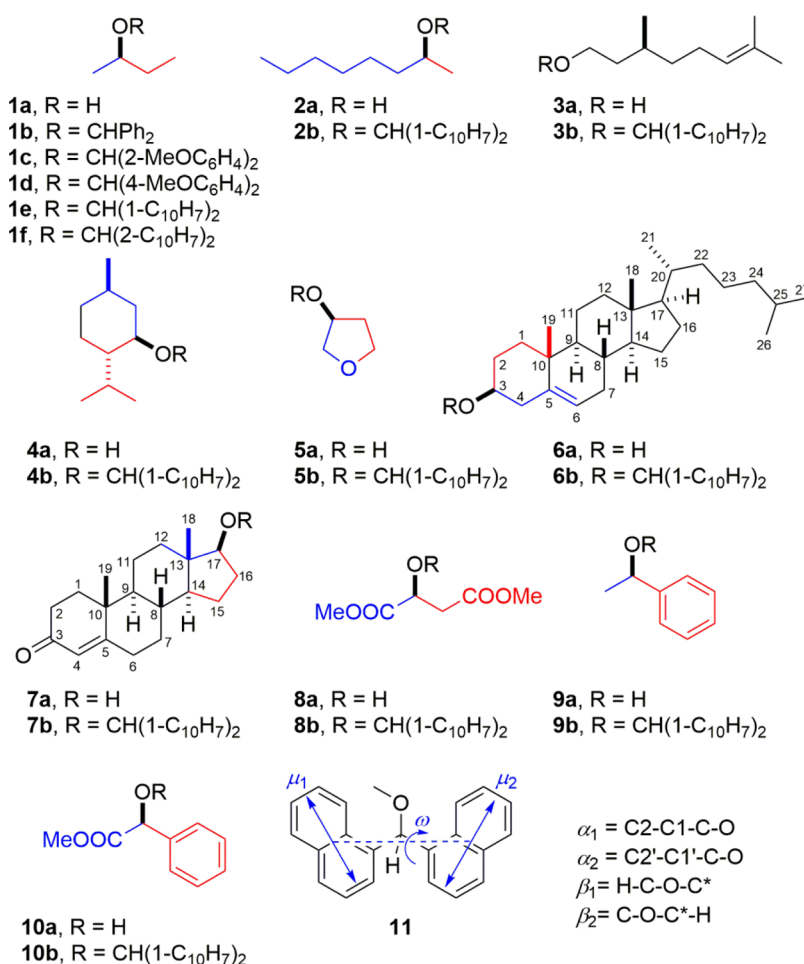
Literature review leads to the conclusion that the bichromophoric derivatives of monoalcohols still constitute a not fully explored class of compounds. This justifies the efforts to develop new or test existing stereodynamic chromophoric systems as effective chirality sensors.^{57,64}

Received: November 29, 2018

Accepted: January 21, 2019

Published: February 14, 2019

Chart 1. Structures of Alcohols 1a–10a and Their respective Diarylmethyl Ethers 1b–1f and 2b–10b Used in This Study and the Structure of the Model Compound 11^a



^aTorsion angles α_1 , α_2 , β_1 , and β_2 that characterize the molecular conformation and the definition of angle ω between interacting electric transition dipole moments μ_1 and μ_2 . Stereodifferentiating groups flanking the stereogenic center are distinguished by colors.

Recently, it has been shown that disturbing the local symmetry of triphenylmethane led to a generation of characteristic CD signals observed for a series of nonracemic *O*-trityl alcohols, *N*-trityl amines, triphenylacetic acid derivatives, and related compounds.^{65–70} The structurally simpler diphenylmethane (benzhydryl) probe has been used for the determination of chirality of alcohols and hydroxyacids.^{71–73} Because of the appearance of the observed induced CEs in the short-wavelength region of the phenyl ¹B transitions, the applicability of the benzhydryl probe is limited.

A high-intensity electronic transition (¹B_b) located at ca. 220 nm and its well-defined polarization along the long axis of the chromophore make naphthalene a particularly suitable chromophore for CD spectroscopy. Recently, we and others have proven the utility of 1-naphthalene derivatives in stereochemical studies with the use of chiroptical methods.^{74–76} For instance, Borhan used di(1-naphthyl)methanol esters for the determination of absolute stereochemistry of carboxylic acids. Although the results were spectacular, the studied objects were characterized by a low structural diversity.⁷⁷

Feeling that the problem of chirality sensing by stereodynamic reporters is not fully explored yet, we decided to show the usability, or its lack, of diarylmethane-based probes in

stereochemical studies with the use of ECD spectroscopy. We anticipated that proper functionalization of the phenyl rings in benzhydryl or replacement phenyls by the naphthalene moieties would provide appropriate chromophoric systems capable of chirality sensing. In principle, the probes should be structurally as simple as possible but sensitive to small changes in the inductor structure. The mechanism of chirality transfer should be possible to be determined by means of experimental and theoretical methods. Solubility in the nonpolar environment, preferentially in hydrocarbons, which facilitates experimental/theoretical analysis, is an additional desired factor.

RESULTS AND DISCUSSION

As it has been mentioned above, we have intended to show how the probes under study are sensitive to even small changes in the inductor structure. Because of the very small difference between methyl and ethyl substituents flanking the stereogenic center, we have selected (*R*)-2-butanol (**1a**, Chart 1) as the model compound for preliminary study. Alcohol **1a** has been functionalized by methoxy-substituted benzhydryl probes as well as by di(1- and 2-naphthyl)methyl groups providing respective diarylmethyl ethers **1b–1f** (see Experimental section for details). Despite many attempts, we were not

able to obtain benzhydryl-based probe substituted by methoxy groups in meta positions.

The most convenient way to indicate sensitivity in chirogenesis, and therefore the advantage of a given chromophoric system over others, is to compare their dissymmetry factors, defined as the $\Delta\epsilon/\epsilon$ ratio at a given wavelength. However, the definition of the $\Delta\epsilon/\epsilon$ relationship is straightforward in situations where both the ultraviolet (UV) and CD curves reach the extreme at the same wavelength. In the case of exciton couplets, the UV maximum appeared at the wavelength at which the CD curve with the abscissa is intersected. Therefore, to avoid discussion on which of the exciton CEs should be applied to calculate the dissymmetry factors, for the purpose of this work, we introduced the sensitivity factor G , which used absolute values of the amplitude of exciton couplets ($|A|$) and is defined here as $G = |A|/\epsilon$. The amplitude (A) of exciton CEs is defined as the difference between the first, long-wavelength CE ($\Delta\epsilon_{\text{long}}$) and the second, short-wavelength ($\Delta\epsilon_{\text{short}}$) CE ($A = \Delta\epsilon_{\text{long}} - \Delta\epsilon_{\text{short}}$).

It is clearly seen that all of the preliminarily tested probes are capable of chirality sensing. A more detailed look at the results led to the following conclusions. Bearing in mind the low structural diversity of the inductor, the induced CEs measured for the basic benzhydryl chromophore (**1b**) are relatively high. The amplitude of exciton CEs is negative and amounts to -9.1 .

Methoxy groups have a diverse impact on the observed induced CD. The OMe groups at C2 positions enhanced the intensity of the CEs, as it is seen in **1c**. On the other hand, the methoxy groups at C4 positions of the chromophore make the CD spectrum more complex and hence more difficult to interpret. Whereas the amplitude of exciton CEs (ECEs) estimated for **1c** ($A = -13.8$) is higher than that of **1b**, the change in the electronic structure of **1d** caused a significant decrease in the amplitude ($A = -4.6$). In addition to the intensity of the relevant CEs, the position of the absorption bands needs to be taken into account. Because no significant UV absorption band shift is observed for either **1c** or **1d**, compared to **1b**, the usability of methoxy-substituted probes is not much greater than the basic benzhydryl one.

The presence of naphthyl groups in **1e** and **1f** caused a significant red shift of the respective UV absorption maxima with simultaneous enhancement of the CEs observed at around 230 and 220 nm. The amplitudes of ECEs estimated for **1e** and **1f** are almost the same and amount to -38.8 and -40.2 , respectively.

A direct comparison of the G factors provides valuable information on the induced optical activity in the given chromophore (see Table 1). In the homologous series **1b–1f**, the estimated G factors diminish in the order $\mathbf{1f} \geq \mathbf{1e} > \mathbf{1c} > \mathbf{1b} \gg \mathbf{1d}$. Although both naphthyl-based probes gave a similar CD output, our experience shows that the interpretation of results obtained for 1-naphthalene derivatives is easier. This is related to, for example, the less conformational freedom of such compounds.^{74–76} Therefore, we have limited further studies to the di(1-naphthyl)methane derivatives (vide infra).

To investigate the analytical scope of the di(1-naphthyl)methane probe, we obtained a set of ethers **2b–10b** (Chart 1). Because of the formation of bis(di(1-naphthyl)methane) ether as a byproduct, the yields of ethers **2b–10b** ranged from good to moderate. It is worth noting that under the same reaction conditions, the use of di(2-naphthyl)methanol as a substrate

Table 1. UV (ϵ , in $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) and ECD ($\Delta\epsilon$, in $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) Data for **1b–1f** and **2b–10b** in Cyclohexane Solution and Estimated Sensitivity Factors G ($|A|/\epsilon$)

compd	UV [ϵ (nm)]	CD [$\Delta\epsilon$ (nm)]	$ A /\epsilon \times 10^{-4}$
1b	61 300 (189)	1.4 (224); -7.7 (198); 4.2 (187)	1.48
1c	52 000 (196)	1.9 (223); -11.9 (202)	2.65
1d	24 000 (234); 77 500 (196)	-1.3 (219); -2.9 (203); 1.7 (193)	0.59
1e	107 200 (227)	-21.9 (232); 16.9 (221)	3.62
1f	95 800 (234); 77 600 (219)	-18.4 (233); 21.8 (218)	4.19
2b	112 100 (226)	52.9 (231); -36.4 (220)	7.97
3b	127 900 (227)	4.4 (229); -0.3 (220); 1.5 (211); -2.1 (194)	0.37
4b	107 200 (223)	-217.7 (230); 127.0 (218)	32.1
5b	112 100 (226)	-6.9 (234); 18.0 (229); 12.4 (224); -8.8 (215)	2.21
6b	114 600 (227)	-1.8 (237); 21.4 (228); -3.5 (216)	2.17
7b	122 400 (226)	-10.0 (237); -48.2 (228); 54.9 (213)	8.42
8b	101 500 (226)	-28.1 (234); 47.9 (227); 46.6 (224); -25.5 (214)	7.49
9b	107 700 (227); 69 500 (188)	22.6 (236); -98.5 (227); 65.4 (214)	11.2
10b	112 700 (226)	-17.0 (235); 50.2 (228); -33.8 (217); 12.9 (195)	5.96

led to products with very low yields, thus confirming the legitimacy of choosing the di(1-naphthyl)methane probe as a privileged chromophoric system.

The ^1H nuclear magnetic resonance (NMR) spectra measured at room temperature for ethers **2b–10b** did not show any broadened peaks, which could indicate a hindered rotation within the di(naphthyl)methyl moiety.

The UV spectra of ethers **2b–10b** exhibit intense absorption bands at around 230 nm because of $\pi-\pi^*$ electronic transition polarized along the long axis of naphthalene. Interactions between the EDTMs in chromophores within the di(1-naphthyl)methane moiety generate induced nonzero exciton CEs visible in the ECD spectra of **2b–10b** (see Figure 1 and Table 1).

Generally, the magnitudes of induced CEs depend on the structure of the inductor. For example, a simple elongation of the carbon chain in **2b** causes more than 2-fold increase in the intensity of the absolute values of CEs compared to **1e**. Because of the sterical congestion around the stereogenic center at the C1 carbon atom, the highest amplitude of the exciton couplet ($A = -344.7$) was found for menthol derivative **4b**. The presence of other aromatic groups in inductor skeletons revealed in the generation of additional CEs originated from aryl–naphthyl interactions in the higher energy part of the spectrum.

By far, compounds **3b**, **5b**, and **6b** constitute the most challenging tasks for the di(1-naphthyl)methane probe. Because it is in the parent compounds, citronellol, 3-hydroxytetrahydrofuran and cholesterol, there are no chromophores absorbing in the spectral region between 230 and 200 nm, and the observed CEs are apparently due to the induced helicity of the naphthyl groups in di(1-naphthyl)methane moieties. In the first case (**3b**), the stereodifferentiating methyl group is 3 carbon atoms away from the stereogenic center. Although the exciton CEs are of the lowest intensity within the whole series, they are still easily detectable. The

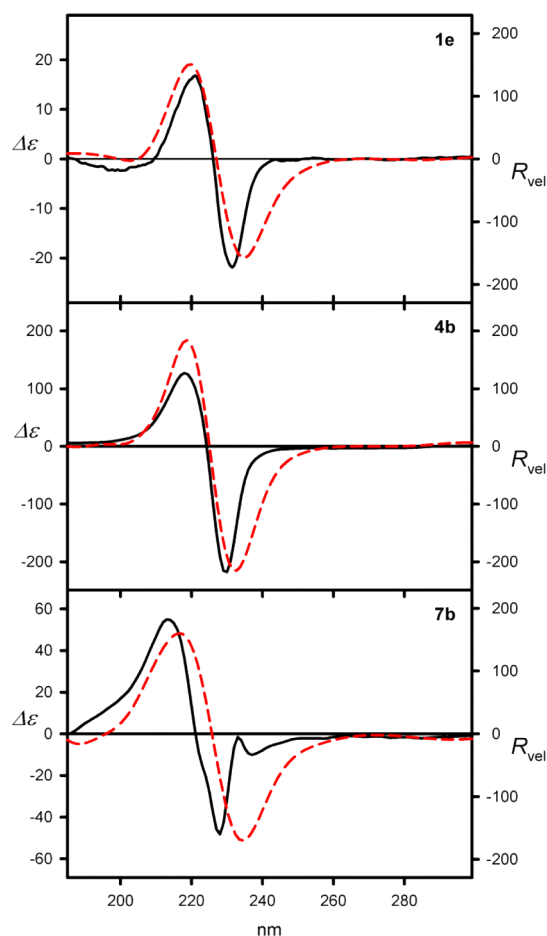


Figure 1. Exemplary ECD spectra of **1e**, **4b**, and **7b**, experimental, measured in cyclohexane solution (solid black lines) and calculated on the TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level and $\Delta\Delta G$ -based Boltzmann-averaged (dashed red lines). Wavelengths were corrected to match the experimental UV maxima. $\Delta\epsilon$ values are in $\text{dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Rotatory strengths (in 10^{-40} erg esu cm Gauss $^{-1}$) were calculated as dipole-velocity representation (R_{vel}).

estimated amplitude is $A = 4.7$, which corresponds to the sensitivity factor that equals 3.2×10^{-5} .

For 3-hydroxytetrahydrofuran derivative **5b**, the probe must distinguish the oxygen atom from the methylene group. However, the estimated amplitude ($A = -24.9$) is much higher than it was expected. This suggested that in the case of **5b**, a rough and simple analysis of the inductor structure based only on the sterical factors might not be sufficient to explain the origin of the observed induced CEs.

The sensitivity of the di(1-naphthyl)methane probe to γ -substitution in the cyclohexane skeleton is also worth mentioning. Even for the equatorial position of C*(3)-O bond in **6b**, the stereodifferentiation between C1 and C10 groups is visible.

Di(1-naphthyl)methyl ethers under study are very well-soluble in cyclohexane and, to a limited extent, in polar solvents. However, to show the scope and limitation of this derivative as a probe, we measured the ECD spectra of **1e** and **2b–10b** in acetonitrile that is highly polar but transparent in the spectral region of interest. In the case of **1e**, **3b**, and **9b**, we observed a small increase in the amplitudes of respective CEs, whereas for the remaining cases, the use of polar solvent reduces the amplitudes of respective CEs and/or reverses their

signs. Because the steric requirements of the substituents remain the same irrespective of the solvent polarity, the reasons for changing the course of the CD curves can be twofold. First, the conformer population may change, and second, in cases where the conformation is determined by other than steric interactions (i.e., electrostatic), they might lose their importance in the polar environment. ECD spectra measured for selected cases, namely **6b**, **7b**, **8b**, and **10b** in ethanol, have a similar course to those measured in acetonitrile. The effect of the solvent on the chiroptical properties of various molecular and supramolecular systems has been reported previously.^{78–84}

As the observed CEs have exciton character and EDTMs are polarized along the long axis of the chromophore, their signs are directly linked to the conformation (helicity) of the chromophore but not to the AC of the stereogenic center in a given compound. Strictly speaking, the origin of optical activity of all compounds under study relies on the generation of an unequal population of conformational diastereoisomers characterized by either *P* or *M* helicity of a chromophoric system. In the first, but very inexact approximation, the difference of the steric bulk of the groups flanking the stereogenic center might constitute the main reason for the induction of dynamic chirality in a chromophore. Therefore, neglecting the nuances of the inductor structure, helicity of dominant conformer(s) could be linked to the relative size of the substituents, as it has been shown in Figure 2. This, in principle, should allow

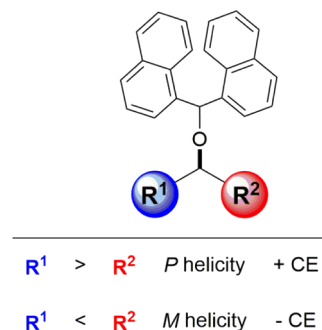


Figure 2. Correlation between the size of R^1 , R^2 , the dominant helicity of the probe, and the sign of the exciton CE.

correlation between the CD data and structure of the given compound with the use of simplified (semi)empirical approach (see below and the Supporting Information for details).

In Table 2, the data comparing the relative size of the substituent, dominant helicity of the chromophoric system, and AC of C*-O stereogenic center in given compound have been juxtaposed.

The analysis of the data from Table 2 leads to some unobvious conclusions. The larger steric power of the methyl group than that of the phenyl for induction of dynamic chirality has been reported previously.⁶⁸ As expected, the highest steric power for helicity induction within the whole series can be attributed to the $-\text{CH}(i\text{-Pr})-$ group, however, the dominant role of $-\text{C}(15)\text{H}_2\text{C}(16)\text{H}_2-$ alkyl chain for helicity induction in testosterone derivative **7b** can be surprising. The dominant role of the sp^3 -hybridized carbon atom over that of sp^2 hybridization is seen for malic acid derivative **8b**. Therefore, a purely empirical analysis that is based on sterical factors only, while neglecting other interactions, might not be enough in some demanding cases.

Table 2. Relationships between the Size of Substituents R¹, R² Flanking the C*-O Stereogenic Center, the Dominant Helicity of the Probe, the Sign of ECE, and the AC of the C*-O Stereogenic Center Estimated for Ethers 1e, 2b, and 4b–10b on the basis of CD Data Recorded in Cyclohexane

compd	R ¹		R ²	helicity	ECE	AC
1e	Me	<	Et	M	(-)	R
2b	Hex	>	Me	P	(+)	S
4b	-CH ₂ -	<	-CH(<i>i</i> -Pr)-	M	(-)	R
5b	-OCH ₂ -	<	-CH ₂ CH ₂ -	M	(-)	S
6b	-HC=C(R)CH ₂ -	>	-CH ₂ CH ₂ C(Me)-	P	(+)	S
7b	-(Me)C-	<	-CH ₂ CH ₂ -	M	(-)	S
8b	MeOOC	<	-CH ₂ COOMe	M	(-)	S
9b	Me	>	Ph	P	(+)	R
10b	MeOOC	<	Ph	M	(-)	S

To shed light on the origin of optical activity of the di(naphthyl)methane probe and on the mechanism of chirality transmission from the chiral inductor to the reporter, we performed experimental and theoretical studies on the structure-chiroptical property relationships in ethers 1e and 3b–10b as well as for the model compound 11 (Chart 1). Without wishing to obfuscate the discussion, all calculation details have been skipped to the Supporting Information. Note that as we compare the experimental results obtained in nonpolar cyclohexane (dielectric constant equals 2), the solvent model was not implemented in the calculations (see the Supporting Information for details).

The structures of individual conformers of all di(1-naphthyl)methane derivatives can be defined by a set of torsion angles α_1 , α_2 (C_{2Ar}-C_{1Ar}-C-O), β_1 , β_2 (H-C-O-C* and C-O-C*-H), and angle γ that defines the conformation of the carbon skeleton of an alcohol moiety. Additionally, we use the angle ω , which corresponds directly to the angle between interacting EDTMs, μ_1 and μ_2 , polarized along the long axis of the naphthalene chromophore (see Chart 1).

Contrary to the benzhydryl or trityl, the di(1-naphthyl)methyl chromophore has not been a subject of detailed studies.⁷³ For this reason, we started the study from establishing the detailed relationship between the structure of the model compound 11 and the sign and magnitude of the rotatory strengths of the ¹B_b transition.

The potential energy surface for the change of angles α_1 and α_2 in 11 is shown in Figure 3a. The low-energy conformers are lying in the region characterized by the values of α_1 angles ranging from -110° to 0°. The second naphthyl group adjusts its conformation to the conformation of the first one. In general, the low-energy conformers are characterized by the almost perpendicular orientation of aromatic rings (α_2 angle is within the range from -30° to 30°).

The three-dimensional surface, connecting the predicted chiroptical properties, namely the amplitude of the exciton couplet, is shown in Figure 3b. The long-wavelength rotatory strengths and the amplitude of the exciton couplet have the same two-dimensional behavior, whereas the short-wavelength component is the opposite (see the Supporting Information). It is clearly seen that the long- and short-wavelength rotatory strengths remain in an approximate relation as an object to its mirror image, that is, the minimum at the first surface corresponds to the maximum on the other. This is apparently due to the exciton-type mechanism of optical activity generation.

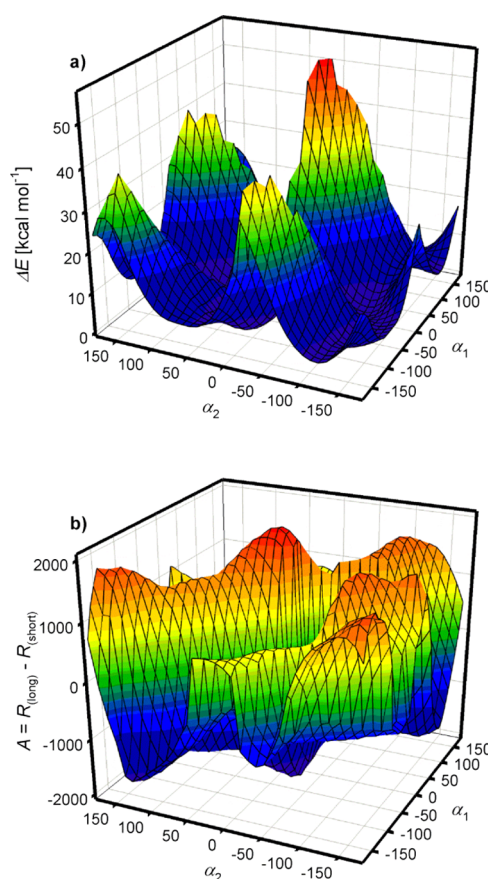


Figure 3. (a) Molecular energy of 11 as a function of angles α_1 and α_2 . Computed on the TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level, (b) amplitude ($A = R_{\text{long}} - R_{\text{short}}$) of rotatory strengths corresponding to experimental exciton couplets of the ¹B_b electronic transition as a function of angles α_1 and α_2 .

The sign of the given rotational strength value is not directly associated with the respective α_1 and α_2 values, although it corresponds directly to the ω angle. As expected, for positive values of the ω angle, the positive values of long-wavelength rotatory strengths (and hence positive exciton couplets) were calculated and vice versa.

Noticeably, the low-energy conformers are characterized by high values of the calculated rotatory strengths. For example, amplitudes of rotatory strengths calculated for the lowest-energy conformers' assume values $\pm 1200 \times 10^{-40}$ erg esu cm Gauss⁻¹ (see Figure 3b). A large and rapid change in the

calculated values of rotatory strengths along with the α_1 and α_2 angles change is also worth mentioning.

At the next stage, we investigated compounds characterized by the presence of the permanent stereogenic center to establish the mechanism of the chirality transmission. Because in-depth elaboration of each calculated structure may obscure the problem, we have limited the discussion to the lowest-energy structures of **1e** and **3b–10b** and their crystal counterparts (if applicable). As the compound **5b** deserves special attention, it will be discussed separately. The remaining theoretical results are deposited as the [Supporting Information](#).

The ethers under study are characterized by rather high conformational dynamics ([Table 3](#) and see the [Supporting Information](#) for details). Apart from compound **8b**, in any of the derivatives studied, the population of the lowest-energy conformer did not exceed 50%.

Table 3. $\Delta\Delta G$ -Based Percentage Populations (Denoted Here as Pop.), Dihedral Angles α , β , γ , and ω (in Degrees), and the Helicity of the Di(naphthyl)methane Fragment Observed in the Crystal Structures of **1e**, **4b**, **6b**, **7b**, and **9b** and Calculated on the B3LYP/6-311++G(d,p) Level for Individual Lowest-Energy Conformers of Ethers **1e** and **3b–10b**

compd ^a	Pop.	α_1^b	α_2^c	β_1^{d1}	β_2^c	γ^f	ω^g	helicity
1e (1)	22	-71	11	43	41	-64	-55	M
1e (A) ^{h,i}		-14	98	48	45	-164	67	P
1e (B) ^{h,i}		-99	15	-50	-40	-173	-67	M
3b (19)	26	-23	104	41	178	63	69	P
4b (1)	44	-73	11	33	40	-56	-57	M
5b (2) ^j	17	-12	70	-48	-43	86	53	P
5b (8) ^j	17	-29	115	50	60	83	88	P
5b (16) ^k	36 ^l	132	123	55	56	83	-115	M
6b (5)	44	-23	103	23	-44	-179	80	P
6b ^h		-14	99	43	44	-171	63	P
7b (2)	22	-88	20	-41	-51	-47	-63	M
7b ^h		-81	11	-31	-40	-47	-54	M
8b (1)	56	-97	19	-21	45	-172	-75	M
9b (3)	46	-13	70	-47	-48	35	52	P
9b ^h		-4	76	-42	-46	40	45	P
10b (5)	43	-111	31	-57	-57	21	-83	M
10b (A) ^{h,i}		-22	103	55	54	64	-23	M
10b (B) ^{h,i}		-99	14	-63	-50	71	-66	M

^aThe number of the conformer is shown in parentheses; conformers are numbered according to their appearance during the conformational search. ^b $\alpha_1 = C_{2Ar}-C_{1Ar}-C-O$. ^c $\alpha_2 = C_{2'Ar}-C_{1'Ar}-C-O$. ^d $\beta_1 = H-C-O-C^*$. ^e $\beta_2 = C-O-C^*-H$. ^f $\gamma = O-C^*-C-C$. ^g $\omega =$ the angle formed by the middle points of C2–C3, C9–C10, C9'–C10', and C3'–C2' bonds in the chromophore (see [Chart 1](#) for definition). ^hX-ray data. ⁱTwo independent molecules. ^jConformer nos. 2 and 8 are equal in $\Delta\Delta G$ energy. ^k ΔE -based lowest-energy conformer. ^l ΔE -based percentage population.

A detailed look at the calculated low-energy structures of ethers and those present in crystals allowed us to determine the factors that affect the molecular conformation and therefore responsible for chirality transmission and optical activity of the chromophore (see [Table 3](#)). The β_1 and β_2 angles describe the spatial orientation of C–H and C*–O and C–O and C*–H bonds, which might adopt either \pm synclinal (*sc*) and/or \pm synperiplanar (*sp*) orientation with the exception of **3b**, where the β_2 angle adopts *antiperiplanar* (*ap*)

conformation in each low-energy structure. The change of γ angle, which describes the spatial relationships between C*–O and C–C aliphatic bonds, affects the energy of the molecule only in the cases of acyclic and flexible compounds, such as **1e** and **3b**.

In the $\Delta\Delta G$ -based lowest-energy conformers of **1e**, **3b**, and **6b–10b** (shown in [Figure 4](#)), the structure of the di(1-

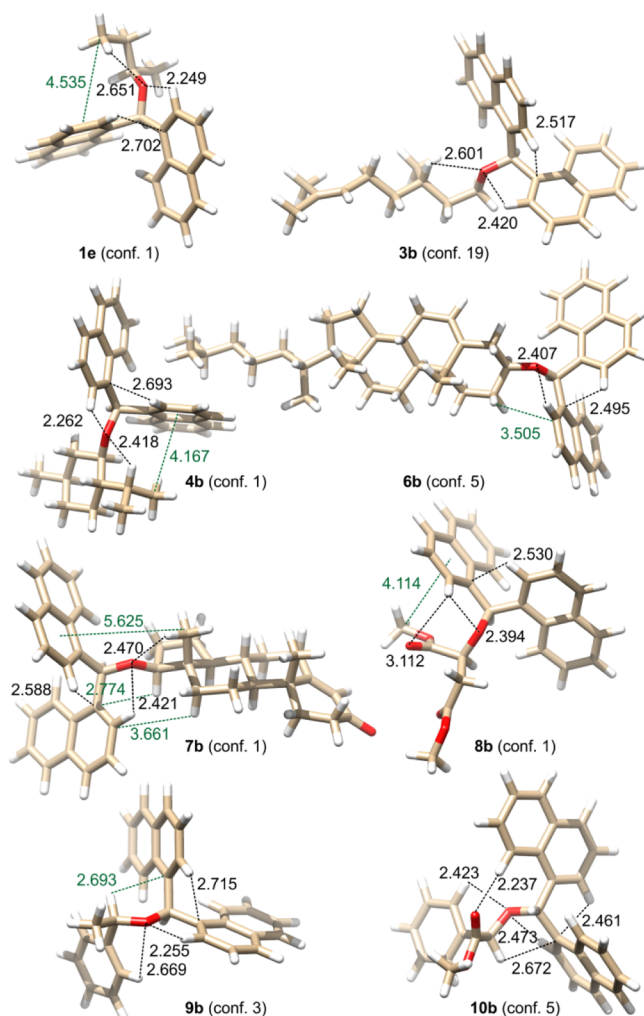


Figure 4. $\Delta\Delta G$ -based lowest-energy conformers of **1e**, **3b**, **4b**, and **6b–10b** calculated on the B3LYP/6-311++G(d,p) level. Black dashed lines indicate possible attractive interactions. Green dashed lines indicate the steric interactions responsible for the generation of optical activity in the given compound. Distances are in angstroms (Å).

naphthyl)methane fragment is determined by the electrostatic interaction between a positively charged aromatic proton connected with a C2 carbon atom from one of the naphthyl groups and the oxygen atom. The calculated $(C_{Ar})H\cdots O$ distances range from 2.249 to 2.473 Å, which is consistent with the *sp* conformation of one of the α angles. As in the case of **11**, conformation of the second α_2 angle is, among others, a function of the α_1 angle. Because of the CH $\cdots\pi$ interactions between the hydrogen atom attached to the C2 carbon atom in the second naphthyl group and π clouds of the first naphthalene, the second naphthyl ring adjusted to the conformation of the first one.

Other attractive interactions can be found between the oxygen atom and one of the aliphatic hydrogen atoms from the inducer. These interactions are visible, for instance, in the lowest-energy conformers of **1e**, **3b**, **4b**, and **7b** between one of the hydrogen atoms from the terminal methyl group (**1e**), the protons from the methylene group (**3b**), the $\text{HC}(\text{CH}_3)_2$ methine proton (**4b**), and one of the protons from the methyl group at C13 of the testosterone skeleton (**7b**).

The presence of additional polar groups in the inducer skeleton may further stabilize the conformation of the given compound. In the case of **8b**, weak $\text{C}=\text{O}\cdots\text{HC}_{\text{Ar}}$ interactions can be seen, which become even more important for the mandelic acid derivative **10b**. The calculated distance between the carbonyl oxygen atom and the hydrogen atom attached to the C8 carbon atom of naphthalene is 2.237 Å. These interactions might be treated as the main factor that controls the structure of the lowest-energy conformer of **10b**.

It can be concluded that the oxygen atom(s) organizes substituents in a specific order around itself. As a consequence, the weak steric interactions between the given substituents from the inductor and one of the naphthyl groups, not involved in strong $(\text{C}_{\text{Ar}})\text{H}\cdots\text{O}$ interactions, shifted the equilibrium into either *P*- or *M*-helical conformers. In the cases of **1e**, **4b**, **7b**, **8b**, and **10b**, the dominant conformers are characterized by *M*-helicity of chromophoric systems, where the ω angles adopt values -55° , -57° , -63° , -75° , and -83° , respectively. For **3b**, **6b**, and **9b**, the values of the ω angle are positive, 69° , 80° , and 77° , respectively, which correspond to the positive helicity of the chromophoric systems. The testosterone derivative is an exception. Because of the β (equatorial) position of the C^*-O bond at C17 and the large distance, the angular methyl group at C13 has less impact on induced optical activity than the attractive $\text{CH}\cdots\pi$ interactions between the axial hydrogen atom at C17 and the C_{ipso} carbon atom from the naphthalene ring. The steric and/or electrostatic $\text{CH}\cdots\pi$ interactions between naphthalene and the protons from the C12 and C16 methylene groups are less important.

The correctness of the conformational analyses discussed above has been confirmed by the direct comparison of the experimental ECD spectra with those calculated for ethers **1e**, **3b**, **4b**, and **6b–10b**. The examples of the ECD spectra measured and calculated for the arbitrarily chosen ethers **1e**, **4b**, and **7b** are shown in Figure 1 (the remaining results are deposited in the Supporting Information). The agreement between the shapes of experimental and theoretical data is good to excellent, even for conformationally flexible molecules, with the exception of **5b**.

The calculated and $\Delta\Delta G$ -based and Boltzmann-averaged ECD spectrum of **5b** did not reproduce well the experimental one. A more detailed look at the calculated low-energy conformers and their ECD spectra allows explaining this discrepancy. In the case of **5b**, instead of one dominant conformer, there are two $\Delta\Delta G$ -based lowest-energy structures (conformer nos. 2 and 8), which account for 32% of the population of all thermally allowed conformers (see Figure 5a). The structure of conformer no. 2 is stabilized only by the $(\text{C}_{\text{Ar}})\text{H}\cdots\text{O}(\text{C}^*)$ and $\text{CH}\cdots\pi$ interactions. The same interactions characterize the structure of conformer no. 8 and the ΔE -based lowest-energy conformer no. 16. However, in both conformers (nos. 8 and 16), the $(\text{C}_{\text{Ar}})\text{H}\cdots\text{O}$ interactions between the aromatic proton, attached to the C8 carbon atom of the naphthalene skeleton, and the tetrahydrofurane oxygen

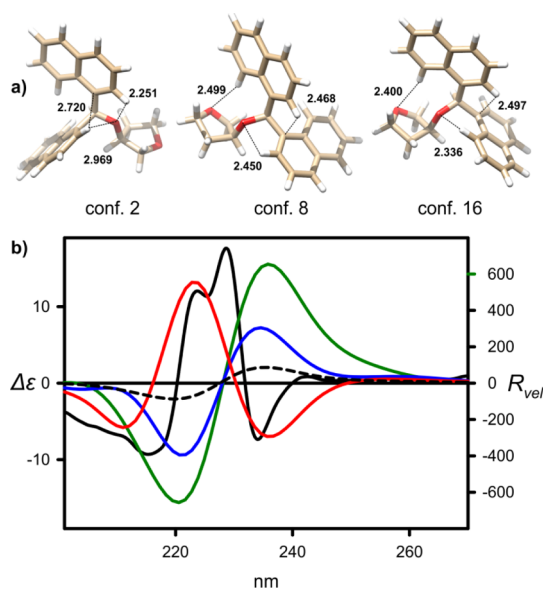


Figure 5. (a) Structures of the $\Delta\Delta G$ -based lowest-energy conformers (nos. 2 and 8) and the structure of the ΔE -based lowest-energy conformer no. 16 of **5b**. Black dashed lines indicate possible attractive interactions. Distances are in angstroms (Å). (b) ECD spectra of **5b**, experimental, measured in cyclohexane solution (solid black line) and calculated on the TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level for conformer no. 2 (green line), no. 6 (blue line), no. 16 (red line), and $\Delta\Delta G$ -based Boltzmann-averaged (dashed black line). Wavelengths were corrected to match the experimental UV maxima. Values of $\Delta\epsilon$ are in $\text{dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Rotatory strengths (in 10^{-40} erg esu cm Gauss $^{-1}$) were calculated as dipole-velocity representation (R_{vel}).

atom are observed. These interactions involved those naphthyl groups whose conformations are not stabilized by $(\text{C}_{\text{Ar}})\text{H}\cdots\text{O}(\text{C}^*)$ interactions. Consequently, the role of the O1 oxygen atom for the induction of dynamic chirality is more significant than the results from the simplified empirical analysis presented above.

The comparison of the experimental and calculated for individual conformer nos. 2, 8, and 16 and Boltzmann-averaged ECD spectra of **5b** unambiguously shows that only for conformer no. 16, the agreement between the experiment and the theory is very good. ECD spectra, calculated for conformer nos. 2 and 8 as well as the Boltzmann-averaged theoretical ECD spectrum, remain in disagreement with the experimental one. This discrepancy is due to the underestimation of conformer no. 16 (and related structures) population.

Taking conformer no. 16 as the representative, we intend to explain the source of the unusual pattern of ECD spectrum of **5b**. As expected, the CEs forming the exciton couplet originated from transitions involving π orbitals of the naphthalene fragments (see Figure 6). The electronic transitions responsible for the lower energy CE involves mainly HOMO, HOMO-1, HOMO-3, and LUMO+3 orbitals, whereas electron transitions from HOMO and HOMO-2 to LUMO+7 are mainly responsible for the second ECE, which is higher in energy. The presence of two etheric oxygen atoms in the molecule skeleton caused appearance of the third CE in the experimental spectrum found at around 215 nm. This particular transition involves, among others, occupied orbitals HOMO-4 and HOMO-5 and virtual orbitals LUMO+1, LUMO+3, and LUMO+7.

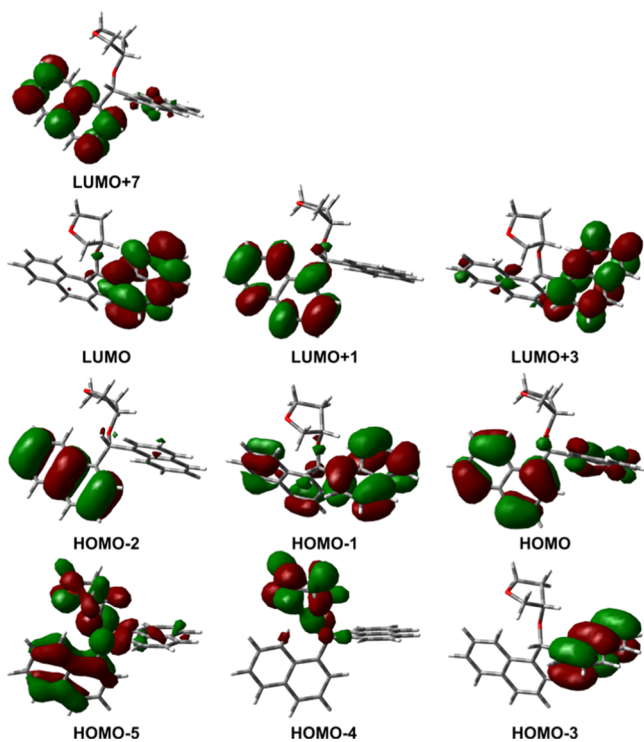


Figure 6. Orbitals involved in main electronic transitions in conformer no. 16 of **5b**.

It is worth noting that in the ECD spectrum of **5b** measured in acetonitrile (see the [Supporting Information](#)), the CEs vanished, which confirms the importance of weak CH \cdots O hydrogen bonds for the stabilization of the structure and therefore the generation of optical activity.

Interestingly, in the crystal phase, the conformation of the di(1-naphthyl)methane fragment, as well as the whole molecular system, depends rather on the way of crystal packing than on the subtle intramolecular interactions (see [Figure 7](#)). This is especially evident in the case of a conformationally labile compound **1e**. In the crystal of **1e**, there are two independent molecules A and B (shown in [Figure 7a](#)). Both of them are characterized by the same $\pm sc$ conformations of β_1 and β_2 angles, which correspond well with theoretical data. Furthermore, in both molecules A and B, one α angle is $\pm anticlinal$, whereas the other one remains $\pm sc$. Additionally, both molecules A and B are characterized by the bent conformation of the carbon chain, which corresponds to the *ap* conformation of the γ angle. Noticeably, the structures of **1e** found in the crystal and calculated in the gas phase are mutually incompatible with each other.

Two independent molecules A and B have also been found in the crystal of **10b** (see [Figure 7e](#)). The characteristic feature of both molecules is the *sp* arrangement of the C * –O and C=O bonds. Referring to the calculated structures, such conformation of the inductor skeleton is associated with an increase in energy, which for this particular conformer no. 74 is 1.59 kcal mol $^{-1}$ above the minimum.

The comparison between the theoretically calculated and experimentally determined structures of **6b**, **7b**, and **8b** ([Figure 7b–d](#)) is more consistent. Both the values of the respective angles and the general structure of the molecules remain in good agreement.

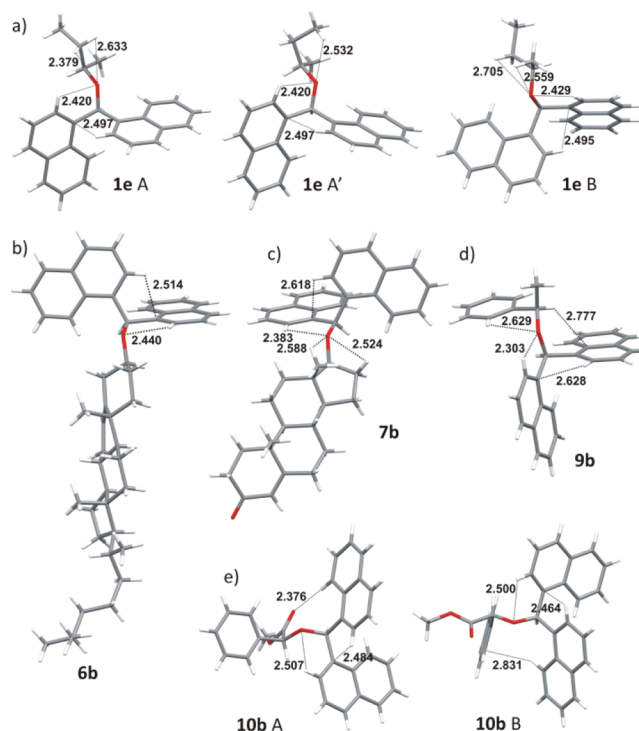


Figure 7. Molecular structure of (a) **1e** (two independent molecules); (b) **6b**; (c) **7b**; (d) **9b**; and (e) **10b** (two independent molecules). Dashed lines indicate possible intramolecular interactions. Distances are in angstroms (Å). Note that because of the disorder observed in the crystal of **1e**, the alkyl chain in molecule A adopts two bent conformations (A and A').

In the structures found in the crystal, the molecular conformation is stabilized by the intramolecular C–H \cdots O hydrogen bonds and C–H $\cdots\pi$ interactions shown in [Figure 7a–e](#) (see Table S2 in the [Supporting Information](#)). The bulky substituents prevent the participation of an oxygen atom in the intermolecular interactions.

CONCLUSIONS

In a natural way, it seemed legitimate to raise a question about the advantage of di(1-naphthyl)methane probe over benzhydryl and other similar probes described so far. Among the compounds characterized by the presence of the *sec*-butyl inductor group attached to the bi- or trichromophoric probe, a comparison to benzhydryl-based probe sensitivity in chirogenesis was reported for an *N*-(1,8-naphthaloyl)-2-amino-benzoyl derivative ($|A|/\epsilon = 1.80 \times 10^{-4}$).⁵⁷ Derivatives containing the trityl group, namely (*R*)-trityl-2-butyl ether and triphenylacetamide of (*S*)-2-butylamine, are characterized by different sensitivities. Whereas the sensitivity estimated for the *O*-trityl group is quite high ($|A|/\epsilon = 2.42 \times 10^{-4}$) and comparable to **1e**, the amide is less sensitive to small changes in the inductor structure because of the significantly larger inductor–receptor distance.^{65,68} The latter structural factor is also the reason for the low sensitivity of the biphenyl-based probe reported by Kuwahara et al. ($|A|/\epsilon = 8.00 \times 10^{-5}$).⁸⁵ Although for effective chirality transmission, the bent molecular structure is not a necessary condition, it significantly improves the sensitivity of the probe.

On the other hand, the shortcomings of the di(1-naphthyl)methyl probe should also be reported here. Similar to other probes, the correlation between the sign of induced

ECEs and the structure is straightforward for inductors having aliphatic groups flanking the stereogenic center, which significantly differ in size. Therefore, for compounds of type **1e**, **2b**, and **4b**, the plus or minus sign of the exciton couplet corresponds directly to *S* and *R* ACs of the stereogenic center. Compound **9b** is a special case because the Me group is by volume larger than a phenyl group but less important in the determination of the AC according to the CIP rules. However, the calculations indicate that the decisive factors for the dynamic induction of chirality in compounds studied here can be attributed to weak CH \cdots O or CH \cdots π interactions. Therefore, the simply “mechanical” model, which takes into account only the bulkiness of substituents did not perform well in the cases where subtle interactions determine the structure. Thus, in such cases (**5b**, **8b**, and **10b**), the reverse correlation is visible, that is, the negative couplet corresponds to the *S* AC. Moreover, the larger the share of this type of interaction in the stabilization of the structure, the greater the solvent dependence of ECD output is visible. In the most demanding case of **5b**, the change of the environment to highly polar caused diminishing of the respective CEs. Some chromophoric systems, especially aromatic, in the inductor structure might have an influence on the CE's pattern in a way that cannot be a priori predicted. Thus, the extensive theoretical studies are compulsory in such cases, which in turn, make it difficult to define general “correlating” rules.

To sum up this paragraph, we feel empowered to state that the di(1-naphthyl)methyl probe is highly sensitive to even small structural differences in the inductor skeleton. The spectacular sensitivity of the di(1-naphthyl)methane probe to the remote molecular chirality is illustrated with 3-hydroxytetrahydrofuran derivative **5b**. Although the sterical difference between an oxygen atom and the methylene group flanking the stereogenic center is negligible, the transfer of chirality is observed.

Finally, the awareness of the advantages and disadvantages of this and other similar probes can significantly help in the design and synthesis of new systems of this and other types.

EXPERIMENTAL SECTION

General Information. Unless otherwise noted, all reactions were carried out in air atmosphere. Tetrahydrofuran was dried by distillation over potassium. Deuterated chloroform (CDCl₃), solvents, and other chemicals were purchased from commercial suppliers and used as received without further purification.

¹H and ¹³C{H} NMR spectra were recorded on a Bruker Ascend 600 MHz spectrometer at room temperature. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm). Spectra are referenced using an internal reference (trimethylsilane or CDCl₃ residual solvent peak). Data is described as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, and br = broad), coupling constants (Hz), and integration. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out using Sigma-Aldrich precoated TLC plates (60 Å medium pore diameter with fluorescent indicator 254 nm). Melting points were measured on a BUCHI B-545 apparatus. High-resolution mass spectra (HRMS) were measured on a Bruker Impact HD spectrometer. Optical rotations were recorded on a Jasco P-2000 polarimeter at 20 °C. ECD and UV spectra were measured using a Jasco J-810 spectropolarimeter at room temperature in cyclohexane and acetonitrile solutions and with the use of a quartz cell of optical

length 0.05 cm. The concentration of the ether solutions ranged from 1.2 to 2.5 × 10⁻⁴ mol L⁻¹. Background spectra of the pure solvents were recorded from 400 to 185 nm with a scan speed of 100 nm min⁻¹. The ECD spectra of ether samples were measured with 8 accumulations.

For the X-ray diffraction experiment details and calculation details, see the [Supporting Information](#).

The general procedure for the synthesis of di(1-naphthyl)methanol, di(2-naphthyl)methanol, di(2-methoxyphenyl)methanol, and di(4-methoxyphenyl)methanol was based on the procedure described by Lin et al.⁸⁶ Compound **1b** was obtained according to the procedure described by Ściebura and Gawroński.⁷¹

General Procedure for the Synthesis of Inductor–Reporter Systems. The general procedures for the synthesis of respective ethers were based on the modified procedures described by Sharma et al.⁸⁷

General Procedure for the Synthesis of Inductor–Reporter Systems 1e, 1f, 2b–8b, and 10b. To a 10 mL round-bottom flask containing diarylmethanol (1 equiv, 1.06 mmol), chiral alcohol **1a–8a** or **10a** (1.1 equiv, 1.16 mmol), and FeCl₃ (0.1 equiv, 0.11 mmol), CH₂Cl₂ (4 mL) was added. The flask was then sealed, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (15 mL) and washed with water (2 × 25 mL) and brine (1 × 25 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to afford a yellow-to-brown oil. The corresponding ethers were purified by column chromatography, crystallization, or both.

(R)-1,1'-(*sec*-Butoxymethylene)dinaphthalene (**1e**). White crystals, mp 106–108 °C, 20% yield (71 mg). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.21–8.17 (m, 2H), 7.90–7.83 (m, 2H), 7.78 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.47–7.43 (m, 4H), 7.40 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.71 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.85–1.77 (m, 1H), 1.64–1.55 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C{H} NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 137.6, 137.2, 134.0, 131.7, 131.6, 128.9, 128.9, 128.35, 128.3, 126.4, 126.21, 126.17, 126.1, 125.50, 125.47, 125.43, 125.39, 123.8, 123.7, 75.2, 74.3, 29.4, 19.3, 10.0. HRMS (ESI-Q-TOF), *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₂₅H₂₄NaO, 363.1725; found, 363.1696. Optical rotation [α]_D²⁰ –22.5 (*c* = 1.00, CHCl₃).

(R)-2,2'-(*sec*-Butoxymethylene)dinaphthalene (**1f**). Colorless oil, 24% yield (29 mg). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.82 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.77 (m, 4H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.47–7.40 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 3.55 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.63–1.51 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C{H} NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 140.6, 140.1, 133.23, 133.18, 132.9, 132.8, 128.2, 128.04, 128.03, 128.0, 127.7, 127.6, 126.1, 126.00, 125.97, 125.8, 125.7, 125.59, 125.56, 125.4, 80.7, 74.2, 29.4, 19.4, 9.9. HRMS (ESI-Q-TOF), *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₂₅H₂₄NaO, 363.1725; found, 363.1698. Optical rotation [α]_D²⁰ –69.2 (*c* = 1.00, CHCl₃).

(S)-1,1'-((*Octan*-2-yl)oxy)methylene)dinaphthalene (**2b**). Colorless oil, 12% yield (52 mg). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (q, *J* = 4.3, 3.8 Hz, 2H), 7.89–7.81 (m, 2H), 7.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 7.4, 3.0 Hz, 2H), 7.46–7.41 (m, 4H), 7.40 (dt, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.75 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.61–1.49 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.29–1.25 (m, 2H), 1.24–1.16 (m, 6H), 0.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C{H} NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 137.6, 137.1, 134.0, 131.6, 131.5, 128.9, 128.8,

128.3, 128.2, 126.4, 126.2, 126.06, 126.05, 125.42, 125.39, 125.34, 125.31, 123.7, 123.6, 74.2, 73.8, 36.8, 31.8, 29.4, 25.4, 22.6, 19.8, 14.1. HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + Na]^+$ calcd for $C_{29}H_{32}NaO$, 419.2351; found, 419.2336. Optical rotation $[\alpha]_D^{20} +9.0$ ($c = 1.18$, $CHCl_3$).

(*S*)-1,1'-(((3,7-Dimethyloct-6-en-1-yl)oxy)methylene)-dinaphthalene (**3b**). White crystals, mp 75–78 °C, 11% yield (46 mg). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07–8.01 (m, 2H), 7.92–7.86 (m, 2H), 7.84–7.77 (m, 2H), 7.53–7.43 (m, 4H), 7.42–7.33 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 5.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.81–3.71 (m, 2H), 2.02–1.95 (m, 1H), 1.95–1.86 (m, 1H), 1.81–1.72 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.64–1.59 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55–1.51 (m, 1H), 1.38–1.30 (m, 1H), 1.17–1.09 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). $^{13}C\{H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ 136.54, 136.51, 134.0, 131.86, 131.86, 131.1, 128.79, 128.78, 128.5, 126.18, 126.15, 125.83, 125.80, 125.5, 125.4, 124.8, 123.9, 123.8, 78.1, 68.7, 37.2, 37.1, 29.5, 25.7, 25.4, 19.5, 17.6. HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + Na]^+$ calcd for $C_{31}H_{34}NaO$, 445.2507; found, 445.2509. Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -1.7$ ($c = 0.96$, $CHCl_3$).

Menthyl-di(1-naphthyl)methyl Ether (**4b**). White crystals, mp 82–85 °C, 10% yield (30 mg). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87–7.85 (m, 1H), 7.81 (dd, $J = 12.7, 7.5$ Hz, 2H), 7.76 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.50–7.40 (m, 4H), 7.40–7.34 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.35 (td, $J = 10.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.38–2.32 (m, 1H), 2.31–2.25 (m, 1H), 1.64–1.53 (m, 2H), 1.39–1.32 (m, 1H), 1.22 (br, 1H), 1.07 (q, $J = 11.9$ Hz, 1H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87–0.80 (m, 2H), 0.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). $^{13}C\{H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ 138.8, 137.6, 133.82, 133.78, 131.8, 131.0, 128.9, 128.8, 128.1, 127.9, 127.1, 126.1, 125.9, 125.6, 125.4, 125.34, 125.28, 125.2, 123.7, 123.3, 76.4, 72.3, 48.7, 40.7, 34.5, 31.5, 24.9, 22.9, 22.5, 21.3, 15.8. HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + K]^+$ calcd for $C_{31}H_{34}KO$, 461.2247; found, 461.2240. Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -150.4$ ($c = 1.04$, $CHCl_3$).

(*S*)-3-(Di(naphthalen-1-yl)methoxy)tetrahydrofuran (**5b**). White solid, mp 147–148 °C, 11% yield (27 mg). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20–8.11 (m, 2H), 7.91–7.86 (m, 2H), 7.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.50–7.37 (m, 7H), 6.94 (s, 1H), 4.43 (br, 1H), 4.06 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.85–3.77 (m, 2H), 2.26–2.19 (m, 1H), 2.07–2.00 (m, 1H). $^{13}C\{H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ 136.4, 136.3, 134.0, 131.6, 131.5, 129.0, 128.9, 128.7, 126.39, 126.38, 126.4, 126.3, 125.61, 125.59, 125.4, 125.3, 123.54, 123.45, 78.3, 76.3, 72.4, 67.2, 33.0. HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + K]^+$ calcd for $C_{25}H_{22}KO_2$, 393.1257; found, 393.1252. Optical rotation $[\alpha]_D^{20} +9.4$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

3-Di(naphthalen-1-yl)methoxy- Δ^5 -cholestene (**6b**). White crystals, mp 209–211 °C, 28% yield (190 mg). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21–8.13 (m, 2H), 7.90–7.86 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.52–7.43 (m, 6H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.32 (dt, $J = 5.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.55 (tt, $J = 11.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.63–2.57 (m, 1H), 2.53–2.46 (m, 1H), 2.17–2.11 (m, 1H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.88–1.68 (m, 3H), 1.52–1.28 (m, 10H), 1.18–1.02 (m, 6H), 1.02–0.98 (m, 3H), 0.98–0.92 (m, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.85 (dd, $J = 6.6, 2.6$ Hz, 6H), 0.84–0.80 (m, 1H), 0.66 (s, 3H). $^{13}C\{H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ 140.9, 137.09, 137.05, 134.0, 131.6, 131.5, 128.9, 128.40, 128.37, 126.20, 126.17, 126.1, 125.5, 125.38, 125.37, 123.6, 123.5, 121.8, 78.1, 74.3, 56.7, 56.1, 50.1, 42.3, 39.8, 39.6, 39.5, 37.3, 36.9, 36.2, 35.8, 31.9, 31.9, 28.9,

28.2, 28.0, 24.3, 23.80, 22.81, 22.6, 21.0, 19.4, 18.7, 11.9. HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + K]^+$ calcd for $C_{48}H_{60}KO$, 691.4281; found, 691.4253. Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -1.7$ ($c = 0.98$, $CHCl_3$).

17 β -Di(naphthalen-1-yl)methoxy-4-androsten-3-on (**7b**). Off-white solid, mp 248–251 °C, 54% yield (250 mg). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J = 19.1, 8.2$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.51–7.39 (m, 6H), 7.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.59 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.43–2.27 (m, 3H), 2.21 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.03–1.92 (m, 3H), 1.86–1.73 (m, 2H), 1.68–1.58 (m, 1H), 1.57–1.47 (m, 3H), 1.45–1.36 (m, 1H), 1.36–1.25 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.06–0.97 (m, 1H), 0.94–0.76 (m, 6H). $^{13}C\{H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ 199.5, 171.2, 137.7, 136.9, 133.90, 133.89, 131.7, 131.6, 128.8, 128.31, 128.29, 126.44, 126.36, 126.0, 125.44, 125.38, 125.3, 125.2, 124.12, 124.05, 123.8, 86.9, 76.6, 53.9, 50.2, 43.1, 38.6, 37.1, 35.7, 35.4, 33.9, 32.7, 31.5, 27.5, 23.4, 20.6, 17.4, 11.9. HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{40}H_{43}O_2$, 555.3263; found, 555.3245. Optical rotation $[\alpha]_D^{20} +11.7$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$).

(*2S*)-Di(naphthalen-1-yl)methoxy-succinic Acid (**8b**). White oil, 3% yield (15 mg). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.52–7.40 (m, 6H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H). $^{13}C\{H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ 171.7, 170.3, 136.1, 135.0, 134.0, 133.9, 131.7, 131.5, 129.0, 128.9, 128.74, 128.69, 126.7, 126.4, 126.3, 126.3, 125.7, 125.5, 125.4, 125.2, 124.0, 123.5, 73.0, 52.1, 51.8, 38.0. HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + K]^+$ calcd for $C_{27}H_{24}KO_5$, 467.1261; found, 467.1245. Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -30.1$ ($c = 0.91$, $CHCl_3$).

Methyl (*S*)-2-(di(naphthalen-1-yl)methoxy)-2-phenylacetate (**10b**). White crystals, mp 129–130 °C, 2% yield (10 mg). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 12.4, 8.2$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.50–7.33 (m, 10H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.67 (s, 3H). $^{13}C\{H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ 171.3, 136.4, 135.8, 135.4, 134.0, 133.9, 131.8, 131.5, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.1, 126.8, 126.4, 126.3, 126.2, 125.64, 125.56, 125.4, 125.3, 124.0, 123.6, 78.8, 75.8, 52.2. HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + Na]^+$ calcd for $C_{30}H_{24}NaO_3$, 455.1623; found, 455.1620. Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -3.1$ ($c = 0.74$, $CHCl_3$).

General Procedure for the Synthesis of Inductor-Reporter Systems 1c, 1d and 9b. To a 10 mL round-bottom flask containing diarylmethanol (1 equiv, 1.23 mmol), chiral alcohol **1a** or **9a** (1.1 equiv, 1.35 mmol), and $Yb(OTf)_3$ (0.1 equiv, 0.12 mmol), CH_2Cl_2 (4 mL) was added. The flask was then sealed, and resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The white precipitate was filtered out, and the solution was concentrated in vacuo to afford a yellow oil. The corresponding ethers were purified by column chromatography and crystallization (**9b**).

(*R*)-2,2'-(*sec*-Butoxymethylene)bis(methoxybenzene) (**1c**). White solid, mp 78–80 °C, 19% yield (71 mg). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.23–7.18 (m, 2H), 6.91 (dt, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 2H), 6.86–6.80 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (h, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.72–1.62 (m, 1H), 1.52–

1.42 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 157.3, 157.0, 131.3, 130.9, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 120.3, 110.6, 110.5, 74.8, 68.4, 55.5, 29.3, 19.4, 10.0. HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$, 323.1623; found, 323.1626. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -27.8$ ($c = 1.01$, CHCl_3).

(R)-4,4'-(sec-Butoxymethylene)bis(methoxybenzene) (1d). Colorless oil, 48% yield (237 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.27–7.22 (m, 4H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 5.40 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.41 (h, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.66–1.59 (m, 1H), 1.53–1.44 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 158.8, 158.7, 135.8, 135.3, 128.5, 128.1, 113.61, 113.60, 79.6, 73.7, 55.24, 55.22, 29.3, 19.3, 9.9. HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$, 323.1623; found, 323.1620. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -36.3$ ($c = 1.05$, CHCl_3).

(R)-1,1'-((1-Phenylethoxy)methylene)dinaphthalene (9b). White crystals, mp 155–156 °C, 13% yield (30 mg). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.3$, 4.4 Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.44–7.38 (m, 5H), 7.37–7.32 (m, 2H), 7.29–7.20 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 4.61 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 142.7, 137.0, 136.6, 134.0, 133.9, 131.7, 131.2, 128.8, 128.6, 128.53, 128.46, 128.2, 128.1, 127.8, 126.6, 126.1, 125.9, 125.5, 125.42, 125.36, 125.3, 123.64, 123.61, 76.1, 73.7, 23.4. HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{K}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{KO}$, 427.1464; found, 427.1449. Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -123.9$ ($c = 1.16$, CHCl_3).

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acsomega.8b03337.

Calculation details, X-ray crystallography details, total energies, percentage populations and structures of all calculated low-energy conformers of **1e** and **3b–10b**, calculated UV and ECD spectra for individual low-energy conformers of **1e**, **3b–10b**, and model compound **11**, comparison between the experimental and calculated and Boltzmann-averaged ECD spectra of **1e** and **3b–10b**, copies of UV and ECD spectra of **1b–10b** measured in cyclohexane and acetonitrile solutions, ^1H and $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR spectra, and Cartesian coordinates for individual low-energy conformers of **1e** and **3b–10b** (PDF)

Crystallographic data for **1e**, **6b**, **7b**, **9b**, and **10b** (CIF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: tomasz.madry@amu.edu.pl (T.M.).

*E-mail: marcin.kwit@amu.edu.pl (M.K.).

ORCID

Marcin Kwit: 0000-0002-7830-4560

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a research grant from the National Science Center (NCN) Poland, grant UMO-2016/21/B/ST5/00100. All calculations were performed in the Poznan Supercomputing and Networking Center.

■ REFERENCES

- (1) Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemistry*; W H Freeman: New York, 2002.
- (2) *Chirality in Natural and Applied Science*; Lough, W. J., Wainer, I. W., Eds.; CRC Press: Boca Raton, 2002.
- (3) Wolf, C. *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds: Principles and Applications*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2008.
- (4) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley and Sons Inc: New York, 1994.
- (5) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, Heidelberg, 2004.
- (6) Lauceri, R.; D'Urso, A.; Mammanna, A.; Purrello, R. Transfer of chirality for memory and separation. *Top Curr Chem* **2010**, *298*, 143–88.
- (7) *Stereochemistry and Stereoselective Synthesis: An Introduction*; Poppe, L., Nográdi, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2016.
- (8) *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy (Applications in Stereochemical Analysis of Synthetic Compounds, Natural Products, and Biomolecules)*; Berova, N., Polavarapu, P. L., Nakanishi, K., Woody, R. W., Eds.; Wiley: Hoboken, 2012.
- (9) Flack, H. D.; Bernardinelli, G. The use of X-ray crystallography to determine absolute configuration. *Chirality* **2008**, *20*, 681. and references cited therein
- (10) Bruhn, T.; Pescitelli, G.; Jurinovich, S.; Schaumlöffel, A.; Witterauf, F.; Ahrens, J.; Bröring, M.; Bringmann, G. Axially Chiral BODIPY DYEmers: An Apparent Exception to the Exciton Chirality Rule. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14592.
- (11) Kasha, M.; Rawls, H. F.; El-Bayoumi, S. A. The Exciton Model in Molecular Spectroscopy. *Pure Appl. Chem.* **1965**, *11*, 371.
- (12) Harada, N.; Nakanishi, K. *Circular Dichroism Spectroscopy: Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*; University Science Books: Mill Valley, CA, 1983.
- (13) Berova, N.; Nakanishi, K. Exciton Chirality Method: Principles and Applications. In *Circular Dichroism: Principles and Applications*; Nakanishi, K., Berova, N., Woody, R. W., Eds.; Wiley-VCH Publishers: New York, 2000; Chapter 12, pp 337–382.
- (14) Rodger, A.; Nordén, B. *Circular Dichroism & Linear Dichroism*; Oxford University Press Inc.: New York, 1997.
- (15) Pasini, D.; Nitti, A. Recent Advances in Sensing Using Atropisomeric Molecular Receptors. *Chirality* **2015**, *28*, 116.
- (16) Wolf, C.; Bentley, K. W. Chirality sensing using stereodynamic probes with distinct electronic circular dichroism output. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5408.
- (17) Jo, H. H.; Lin, C.-Y.; Anslyn, E. V. Rapid optical methods for enantiomeric excess analysis: From enantioselective indicator displacement assays to exciton-coupled circular dichroism. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2212.
- (18) You, L.; Zha, D.; Anslyn, E. V. Recent advances in supramolecular analytical chemistry using optical sensing. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7840.
- (19) Borovkov, V. V.; Hembury, G. A.; Inoue, Y. Origin, Control, and Application of Supramolecular Chirogenesis in Bisporphyrin-Based Systems. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 449.
- (20) Matile, S.; Berova, N.; Nakanishi, K.; Novkova, S.; Philipova, I.; Blagojev, B. Porphyrins: Powerful Chromophores for Structural Studies by Exciton-Coupled Circular Dichroism. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7021.
- (21) Huang, X.; Rickman, B. H.; Borhan, B.; Berova, N.; Nakanishi, K. Zinc Porphyrin Tweezer in Host–Guest Complexation: Determination of Absolute Configurations of Diamines, Amino Acids, and Amino Alcohols by Circular Dichroism. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6185.

- (22) Petrovic, A. G.; Vantomme, G.; Negrón-Abril, Y. L.; Lubian, E.; Saielli, G.; Menegazzo, L.; Cordero, R.; Proni, G.; Nakanishi, K.; Carofiglio, T.; Berova, N. Bulky melamine-based Zn-porphyrin tweezer as a CD probe of molecular chirality. *Chirality* **2011**, *23*, 808.
- (23) Superchi, S.; Casarini, D.; Laurita, A.; Bavoso, A.; Rosini, C. Induction of a Preferred Twist in a Biphenyl Core by Stereogenic Centers: A Novel Approach to the Absolute Configuration of 1,2- and 1,3-Diols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 451.
- (24) Superchi, S.; Bisaccia, R.; Casarini, D.; Laurita, A.; Rosini, C. Flexible Biphenyl Chromophore as a Circular Dichroism Probe for Assignment of the Absolute Configuration of Carboxylic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6893.
- (25) Tartaglia, S.; Padula, D.; Scafato, P.; Chiummiento, L.; Rosini, C. A Chemical/Computational Approach to the Determination of Absolute Configuration of Flexible and Transparent Molecules: Aliphatic Diols As a Case Study. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4865.
- (26) Tartaglia, S.; Pace, F.; Scafato, P.; Rosini, C. A New Case of Induced Helical Chirality in a Bichromophoric System: Absolute Configuration of Transparent and Flexible Diols from the Analysis of the Electronic Circular Dichroism Spectra of the Corresponding Di(1-naphthyl)ketals. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3421.
- (27) Ni, C.; Zha, D.; Ye, H.; Hai, Y.; Zhou, Y.; Anslyn, E. V.; You, L. Dynamic Covalent Chemistry within Biphenyl Scaffolds: Reversible Covalent Bonding, Control of Selectivity, and Chirality Sensing with a Single System. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1300.
- (28) Nieto, S.; Lynch, V. M.; Anslyn, E. V.; Kim, H.; Chin, J. High-Throughput Screening of Identity, Enantiomeric Excess, and Concentration Using MLCT Transitions in CD Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9232.
- (29) Nieto, S.; Dragna, J. M.; Anslyn, E. V. A Facile Circular Dichroism Protocol for Rapid Determination of Enantiomeric Excess and Concentration of Chiral Primary Amines. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 227.
- (30) Leung, D.; Anslyn, E. V. Rapid Determination of Enantiomeric Excess of α -Chiral Cyclohexanones Using Circular Dichroism Spectroscopy. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2298.
- (31) Joyce, L. A.; Maynor, M. S.; Dragna, J. M.; da Cruz, G. M.; Lynch, V. M.; Canary, J. W.; Anslyn, E. V. A Simple Method for the Determination of Enantiomeric Excess and Identity of Chiral Carboxylic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13746.
- (32) You, L.; Pescitelli, G.; Anslyn, E. V.; Di Bari, L. An Exciton-Coupled Circular Dichroism Protocol for the Determination of Identity, Chirality, and Enantiomeric Excess of Chiral Secondary Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7117.
- (33) You, L.; Berman, J. S.; Lucksanawichien, A.; Anslyn, E. V. Correlating Sterics Parameters and Diastereomeric Ratio Values for a Multicomponent Assembly To Predict Exciton-Coupled Circular Dichroism Intensity and Thereby Enantiomeric Excess of Chiral Secondary Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7126.
- (34) You, L.; Berman, J. S.; Anslyn, E. V. Dynamic multi-component covalent assembly for the reversible binding of secondary alcohols and chirality sensing. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 943.
- (35) Holmes, A. E.; Zahn, S.; Canary, J. W. Synthesis and circular dichroism studies of N,N-bis(2-quinolylmethyl)amino acid Cu(II) complexes: determination of absolute configuration and enantiomeric excess by the exciton coupling method. *Chirality* **2002**, *14*, 471.
- (36) Holmes, A. E.; Das, D.; Canary, J. W. Chelation-Enhanced Circular Dichroism of Tripodal Bisporphyrin Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1506.
- (37) Canary, J. W.; Mortezaei, S.; Liang, J. Redox-reconfigurable tripodal coordination complexes: stereodynamic molecular switches. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5850.
- (38) Mazaleyrat, J.-P.; Wright, K.; Gaucher, A.; Toulemonde, N.; Wakselman, M.; Oancea, S.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Setnička, V.; Keiderling, T. A.; Toniolo, C. Induced Axial Chirality in the Biphenyl Core of the α -Tetrasubstituted α -Amino Acid Residue Bip and Subsequent Propagation of Chirality in (Bip)_n/Val Oligopeptides. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12874.
- (39) Dutot, L.; Wright, K.; Gaucher, A.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J.-P.; Zotti, M. D.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Toniolo, C. The Bip Method, Based on the Induced Circular Dichroism of a Flexible Biphenyl Probe in Terminally Protected -Bip-Xaa*- Dipeptides, for Assignment of the Absolute Configuration of β -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5986.
- (40) Gholami, H.; Anyika, M.; Zhang, J.; Vasileiou, C.; Borhan, B. Host-Guest Assembly of a Molecular Reporter with Chiral Cyanohydrins for Assignment of Absolute Stereochemistry. *Chem.—Eur. J.* **2016**, *22*, 9235.
- (41) Tanasova, M.; Anyika, M.; Borhan, B. Sensing Remote Chirality: Stereochemical Determination of β -, γ -, and δ -Chiral Carboxylic Acids. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4274.
- (42) Li, X.; Borhan, B. Prompt determination of absolute configuration for epoxy alcohols via exciton chirality protocol. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16126.
- (43) Anyika, M.; Gholami, H.; Ashtekar, K. D.; Acho, R.; Borhan, B. Point-to-Axial Chirality Transfer—A New Probe for “Sensing” the Absolute Configurations of Monoamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 550.
- (44) Hasan, M.; Khose, V. N.; Mori, T.; Borovkov, V.; Karnik, A. V. Sui Generis Helicene-Based Supramolecular Chirogenic System: Enantioselective Sensing, Solvent Control, and Application in Chiral Group Transfer Reaction. *ACS Omega* **2017**, *2*, 592.
- (45) Thanzeel, F. Y.; Wolf, C. Substrate-Specific Amino Acid Sensing Using a Molecular d / l -Cysteine Probe for Comprehensive Stereochemical Analysis in Aqueous Solution. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7276.
- (46) Bentley, K. W.; Wolf, C. Comprehensive chirality sensing: Development of stereodynamic probes with a dual (chir)optical response. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6517.
- (47) Iwaniuk, D. P.; Wolf, C. Chiroptical sensing of citronellal: Systematic development of a stereodynamic probe using the concept of isostericity. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11226.
- (48) Bentley, K. W.; Wolf, C. Stereodynamic Chemosensor with Selective Circular Dichroism and Fluorescence Readout for in Situ Determination of Absolute Configuration, Enantiomeric Excess, and Concentration of Chiral Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12200.
- (49) Bentley, K. W.; Nam, Y. G.; Murphy, J. M.; Wolf, C. Chirality Sensing of Amines, Diamines, Amino Acids, Amino Alcohols, and α -Hydroxy Acids with a Single Probe. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18052.
- (50) Ghosn, M. W.; Wolf, C. Chiral Amplification with a Stereodynamic Triaryl Probe: Assignment of the Absolute Configuration and Enantiomeric Excess of Amino Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16360.
- (51) Ghosn, M. W.; Wolf, C. Synthesis, Conformational Stability, and Asymmetric Transformation of Atropisomeric 1,8-Bisphenol-naphthalenes. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3888.
- (52) Ghosn, M. W.; Wolf, C. Enantioselective recognition of amines with an atropisomeric 1,8-bisphenolnaphthalene. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6799.
- (53) Iwaniuk, D. P.; Wolf, C. A Stereodynamic Probe Providing a Chiroptical Response to Substrate-Controlled Induction of an Axially Chiral Arylacetylene Framework. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2414.
- (54) Iwaniuk, D. P.; Wolf, C. Enantioselective Sensing of Amines Based on [1 + 1]-, [2 + 2]-, and [1 + 2]-Condensation with Fluxional Arylacetylene-Derived Dialdehydes. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2602.
- (55) Kwit, M.; Rychlewska, U.; Gawroński, J. Induced Homohelicity of Diphenimide Bis-propellers. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1714.
- (56) Gawroński, J.; Grajewski, J. A superior molecular bichromophore for the determination of absolute configuration of primary amines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1527.
- (57) Gawroński, J.; Kwit, M.; Gawrońska, K. Helicity Induction in a Bichromophore: a Sensitive and Practical Chiroptical Method for the Absolute Configuration Determination of Aliphatic Alcohols. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4185.

- (58) Santos, N. A. C. d.; Badetti, E.; Licini, G.; Abbate, S.; Longhi, G.; Zonta, C. A stereodynamic fluorescent probe for amino acids. Circular dichroism and circularly polarized luminescence analysis. *Chirality* **2017**, *30*, 65.
- (59) Scaramuzzo, F. A.; Badetti, E.; Licini, G.; Zonta, C. Second-Generation Tris(2-pyridylmethyl)amine-Zinc Complexes as Probes for Enantiomeric Excess Determination of Amino Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1438.
- (60) Fukuhara, G.; Sasaki, M.; Numata, M.; Mori, T.; Inoue, Y. Oligosaccharide Sensing in Aqueous Media by Porphyrin-Curdlan Conjugates: A Prêt-à-Porter Rather Than Haute-Couture Approach. *Chem.—Eur. J.* **2017**, *23*, 11272.
- (61) Kuwahara, S.; Tasaki, N.; Suzuki, Y.; Nakagawa, M.; Ikeda, M.; Habata, Y. 3-Menthoxylbiphenyl-4-carboxylic acid: a versatile resolving agent and reagent for determination of the absolute configuration of benzylic alcohols. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 945.
- (62) Ikbal, S. A.; Dhamija, A.; Brahma, S.; Rath, S. P. A nonempirical approach for direct determination of the absolute configuration of 1,2-diols and amino alcohols using Mg(II)bisporphyrin. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5440.
- (63) Yoon, H.; Lee, C.-H.; Jang, W.-D. Absolute stereochemical determination of chiral carboxylates using an achiral molecular tweezer. *Chem.—Eur. J.* **2012**, *18*, 12479.
- (64) Hayashi, S.; Yotsukura, M.; Noji, M.; Takanami, T. Bis(zinc porphyrin) as a CD-sensitive bidentate host molecule: direct determination of absolute configuration of mono-alcohols. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11068.
- (65) Ściebura, J.; Skowronek, P.; Gawroński, J. Trityl Ethers: Molecular Bevel Gears Reporting Chirality through Circular Dichroism Spectra. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7069.
- (66) Ściebura, J.; Gawroński, J. Double chirality transmission in trityl amines: Sensing molecular dynamic stereochemistry by circular dichroism and DFT calculations. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 13138.
- (67) Ściebura, J.; Janiak, A.; Stasiowska, A.; Grajewski, J.; Gawrońska, K.; Rychlewska, U.; Gawroński, J. Intramolecular Interactions of Trityl Groups. *ChemPhysChem* **2014**, *15*, 1653.
- (68) Prusinowska, N.; Bendzińska-Berus, W.; Jelecki, M.; Rychlewska, U.; Kwit, M. Triphenylacetic acid amides: Molecular propellers with induced chirality. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 738. and references therein
- (69) Prusinowska, N.; Bendzińska-Berus, W.; Szymkowiak, J.; Warzajtis, B.; Gajewy, J.; Jelecki, M.; Rychlewska, U.; Kwit, M. Double helicity induction in chiral bis(triphenylacetamides). *RSC Adv.* **2015**, *5*, 83448.
- (70) Wang, L.; Zhang, T.; Redden, B. K.; Sheppard, C. I.; Clark, R. W.; Smith, M. D.; Wiskur, S. L. Understanding Internal Chirality Induction of Triarylsilyl Ethers Formed from Enantiopure Alcohols. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8187.
- (71) Ściebura, J.; Gawroński, J. Optical activity and helicity enhancement of diphenylmethyl molecular propellers. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 683.
- (72) Grajewski, J.; Mądry, T.; Kwit, M.; Warzajtis, B.; Rychlewska, U.; Gawroński, J. Benzhydryl Ethers of Tartaric Acid Derivatives: Stereochemical Response of a Dynamically Chiral Propeller. *ChemPhysChem* **2017**, *18*, 2197.
- (73) Chiroptical properties of optically active diarylcarbinols were the subject of a recent study, see: Padula, D.; Pescitelli, G. How and How Much Molecular Conformation Affects Electronic Circular Dichroism: The Case of 1,1-Diarylcarbinols. *Molecules* **2018**, *23*, 128.
- (74) Kwit, M.; Gawronski, J. Helicity of N,N'-diaryl-trans-1,2-diaminocyclohexane derivatives. Implications for molecular helicity manipulations. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9323.
- (75) Cysewski, R.; Kwit, M.; Warzajtis, B.; Rychlewska, U.; Gawroński, J. Synthesis, Conformation and Chiroptical Properties of Diaryl Esters of Tartaric Acid†. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4573.
- (76) Kwit, M.; Prusinowska, N.; Cysewski, R.; Warzajtis, B.; Rychlewska, U.; Gawroński, J. A Circular Dichroism – DFT Method for Conformational Study of Flexible Molecules: the Case of 1- and 2-Naphthyl Diesters. *Arkivoc* **2016**, *2017*, 492.
- (77) Zhang, J.; Sheng, W.; Gholami, H.; Nehira, T.; Borhan, B. Di(1-naphthyl) methanol ester of carboxylic acids for absolute stereochemical determination. *Chirality* **2017**, *30*, 141.
- (78) Lahiri, P.; Wiberg, K. B.; Vaccaro, P. H.; Caricato, M.; Crawford, T. D. Large Solvation Effect in the Optical Rotatory Dispersion of Norbornenone. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *53*, 1386.
- (79) Mimura, Y.; Kitamura, S.; Shizuma, M.; Kitamatsu, M.; Fujiki, M.; Imai, Y. Solvent-Sensitive Sign Inversion of Excimer Origin Circularly Polarized Luminescence in Bipyranyl Peptides. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 7759.
- (80) Pescitelli, G.; Di Bari, L.; Berova, N. Conformational aspects in the studies of organic compounds by electronic circular dichroism. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4603.
- (81) Mazzeo, G.; Santoro, E.; Andolfi, A.; Cimmino, A.; Troselj, P.; Petrovic, A. G.; Superchi, S.; Evidente, A.; Berova, N. Absolute Configurations of Fungal and Plant Metabolites by Chiroptical Methods. ORD, ECD, and VCD Studies on Phyllostin, Scytolide, and Oxysporone. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 588.
- (82) Polavarapu, P. L.; Scalmani, G.; Hawkins, E. K.; Rizzo, C.; Jeirath, N.; Ibnusaud, I.; Habel, D.; Nair, D. S.; Haleema, S. Importance of Solvation in Understanding the Chiroptical Spectra of Natural Products in Solution Phase: Garcinia Acid Dimethyl Ester. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 321.
- (83) Kwit, M.; Rozwadowska, M. D.; Gawroński, J.; Grajewska, A. Density Functional Theory Calculations of the Optical Rotation and Electronic Circular Dichroism: The Absolute Configuration of the Highly Flexible trans-Isocytosaxone Revised. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8051. and references therein.
- (84) Mukhopadhyay, P.; Zuber, G.; Goldsmith, M.-R.; Wipf, P.; Beratan, D. N. Solvent Effect on Optical Rotation: A Case Study of Methyloxirane in Water. *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 2483.
- (85) Kuwahara, S.; Nakamura, M.; Yamaguchi, A.; Ikeda, M.; Habata, Y. Combination of a New Chiroptical Probe and Theoretical Calculations for Chirality Detection of Primary Amines. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5738.
- (86) Lin, F.; Wang, X.; Pan, Y.; Wang, M.; Liu, B.; Luo, Y.; Cui, D. Nature of the Entire Range of Rare Earth Metal-Based Cationic Catalysts for Highly Active and Syndioselective Styrene Polymerization. *ACS Catal.* **2015**, *6*, 176.
- (87) Sharma, G. V. M.; Prasad, T. R.; Mahalingam, A. K. Yb(OTf)₃/FeCl₃ mediated facile conversion of alcohols, ketals and acid sensitive ethers into diphenylmethyl (DPM) ethers. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 759.

Point-to-Axial Chirality Transmission: A Highly Sensitive Triaryl Chirality Probe for Stereochemical Assignments of Amines

Tomasz Mądry,* Agnieszka Czapik, and Marcin Kwit*



Cite This: *J. Org. Chem.* 2020, 85, 10413–10431



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

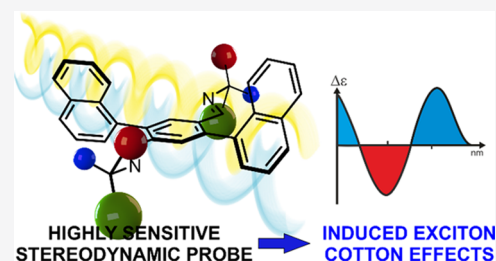


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: A readily available stereodynamic and the electronic circular dichroism (ECD)-silent 2,5-di(1-naphthyl)-terephthalaldehyde-based probe has been applied for chirality sensing of primary amines. The chiral amine (the inductor) forces a change in the structure of the chromophore system through the point-to-axial chirality transmission mechanism. As a result, efficient induction of optical activity in the chromophoric system is observed. The butterflylike structure of the probe, with the terminal aryl groups acting as changeable “wings”, allowed for the generation of exciton Cotton effects in the region of 1B_u electronic transition in the naphthalene chromophores. The sign of the exciton couplets observed for inductor–reporter systems might be correlated with an absolute configuration of the inductor, whereas the linear relationship between amplitudes of the specific Cotton effect and enantiomeric excess of the parent amine gives potentiality for quantitative chirality sensing. Despite the structural simplicity, the probe turned out to be unprecedentedly highly sensitive to even subtle differences in the inductor structure (i.e., O vs CH_2).



INTRODUCTION

The stereochemical analysis of chiral molecules, understood as determination of a structure and/or composition of stereoisomers, is crucial in many areas of the chemical synthesis and, particularly, in the pharmaceutical industry.^{1–7} The chiroptical methods that are based on nondestructive interaction of randomly oriented molecules with linearly or circularly polarized light constitute convenient and, very often, the only research tools for determining the structure of chiral entities in a solution. Due to the straightforward response and sensitivity, electronic circular dichroism (ECD) spectroscopy has been widely used in stereochemical studies.⁸ To date, a lot of general, or operating in a very narrow area, correlation rules that bind the main quality of the ECD spectrum, namely, the Cotton effect (CE) at a given wavelength, with the three-dimensional (3D) structure of the chiral entity have been proposed.⁸ Although it has been repeatedly demonstrated by us and others that most of the traditional empirical correlation rules are inadequate and often incorrect,⁹ the exceptional exciton chirality method is still highly useful in stereochemical studies. In principle, the geometrical relationship between the interacting electric dipole transition moments (EDTMs) of allowed (usually) $\pi-\pi^*$ electronic transitions, generated in (at least) two isolated chromophores, directly reflects the chirality of the whole system.^{10–13} As long as the coupling between electric and non-negligible intrinsic magnetic transition dipole moments (MDTMs), associated with given EDTMs, does not overwhelm the coupling between electric dipoles, the exciton chirality method works perfectly. Fortunately, these exceptions of exciton chirality rule are rare and limited to the compounds of the bis-phenanthrene type or in which the circular dichroism

(CD) spectra are originated from electric forbidden transitions.^{14–18}

The use of the methods, especially the density functional theory (DFT)-based, offered by theoretical chemistry, is an alternative to the empirical rules. For the ECD, it comes down to solving the Rosenfeld equation of optically active electron transitions.^{19–23}

While the structure of the majority of optically active compounds allows direct ECD measurements, there are some compounds that do not have either a suitable chromophore or their ECD readouts are difficult to be unequivocal interpreted, even when supported by theoretical methods. In such circumstances, the structure of a given compound (usually called an “inducer” or “inductor”) can be modified by an attachment of the chromophoric chirality probe (commonly called a “reporter” or “chirality sensor”). The main feature that should characterize the suitable sensor is the ability to adapt the structure of the probe to the chiral environment. The probe alone is CD-silent but stereodynamic, and as a result of the dynamic inductor–reporter structural matching, the appearance of nonzero CEs in the region of the UV absorption of the sensor is observed.²⁴ The advances in the field of the

Received: March 20, 2020

Published: July 27, 2020

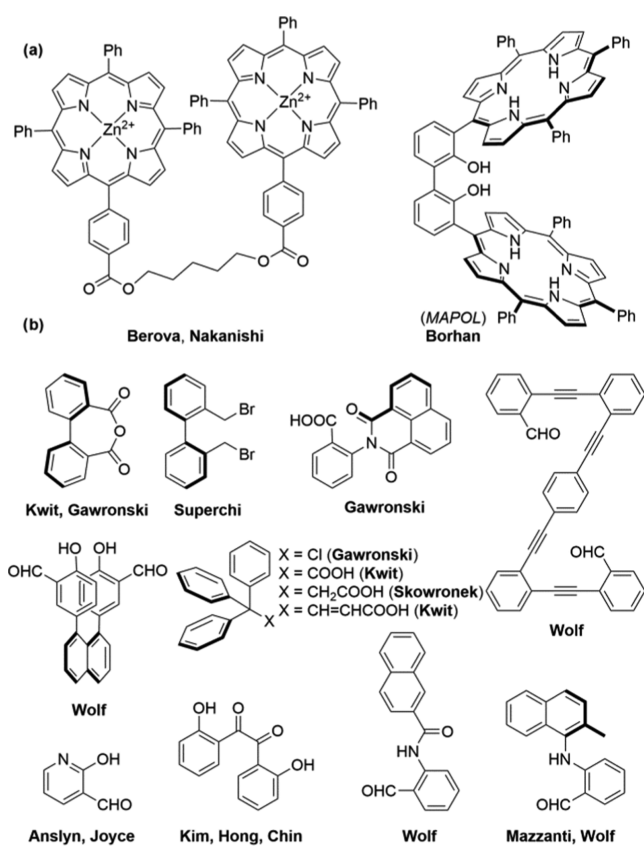


optical analysis of chiral compounds have been summarized in the recent reviews.^{25–31}

Among the pool of naturally occurring or artificial chiral compounds, amines seem to be one of the most important ones as they play the leading role in the biochemical processes, in developing new synthetic methods and in designing/synthesizing the leading substances, drugs, and materials.^{1,32}

Even a cursory review of the available literature precedents led to the conclusion that the efficiency of the chirality sensing of amines is a function of the mode of action of the probe and the method of binding the inductor.^{33–64} The metalloporphyrin tweezers introduced to a stereochemical analysis by Berova and Nakanishi (Chart 1a) are considered sensitive probes of

Chart 1. (a) Porphyrin-Based Noncovalent Probes for Chirality Sensing and (b) Exemplary Stereodynamic Probes for the Covalent Binding and Chirality Sensing of Amines



the chirality of noncovalently bound species. However, for efficient binding to the probe, an analyte requires the presence of two functional groups in a molecular skeleton. This prerequisite limited the number of potential analytes to those having already two functional moieties or to those monofunctional ones, into which the second, artificial functional group can easily be introduced.^{43,65} Recently, Borhan and co-workers have proposed a porphyrin-containing flexible host molecule (called MAPOL, Chart 1a) that binds chiral monoamines via hydrogen-bonding formation. The binding of amine is associated with adapting a core-specific *P*- or *M*-helical conformation by biphenyl, which is revealed by the appearance of exciton couplets (ECs) in the region of the Soret band.³⁹ Although the chiroptical response of porphyrin-based sensors is impressive, their wider applications may be hampered by

multistep synthesis and/or the need to use a large excess of guests.

An alternative approach is based on the formation of a covalent bond between the inducer and chirality sensor. The most common methods for covalent binding of the amine rely on N-functionalization including N-heterocycle formation, imination, or amidation reactions. Some representative examples of the stereodynamic probes for chirality sensing of amines are presented in Chart 1b.

The operation simplicity, on the one hand, and versatility of the sensors, on the other hand, make the imine-based probes particularly useful for chirality sensing.^{63,64,66} Widely utilized in the asymmetric synthesis, i.e., allenes, point-to-axial chirality transfer^{67–69} recently has gained popularity in chirality sensing. Now, point-to-axial chirality transfer is efficiently applied as the modus operandi of some chiroptical probes for the stereochemical characterization of optically active amines and other compounds.^{39,70} The common denominator of these probes is the presence of at least two aromatic fragments capable of twisting relatively to each other upon binding the inducer. The nonplanarity of aromatic parts, in principle, caused the appearance of intense CEs, mostly of the exciton character.

Very recently, we have shown that the dinaphthylmethane-based stereodynamic probes were turned out to be highly sensitive chirality sensors for optically active secondary alcohols.⁷¹ However, some difficulties in the introduction of dinaphthylmethane on the polar functional groups preclude the wider applicability of these probes.

Feeling that the problem of chirality sensing still has not lost its topicality, we decided to put some efforts into designing, synthesizing, and providing evidence for the efficiency of new sensitive stereodynamic reporters for primary amines. We assumed that the probe should be readily available, simple, and have a modular structure. The probe core would consist of two or three directly bound aryl parts. One of them would serve as the amine binder, whereas the other(s) as supporting chromophore systems responsible for generating the CE exciton through the point-to-axial chirality transfer mechanism. Thus, the energetic barrier of flipping the chromophore(s) conformation should be low enough not to interfere with the sensing process. The amine would be bound to the receptor covalently by forming the C=N imine double bond. Last but not least, the solubility of the probe-analyte systems in hydrocarbons eliminates the possibility of specific interactions with polar solvents, which, in some cases, might complicate the analysis. The intention behind this idea is illustrated in Figure 1.

It is worth emphasizing that, in the case of the “flipping” trichromophoric systems, the operational efficiency may go

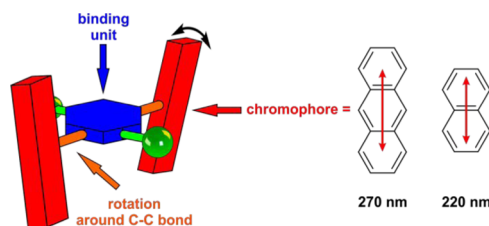


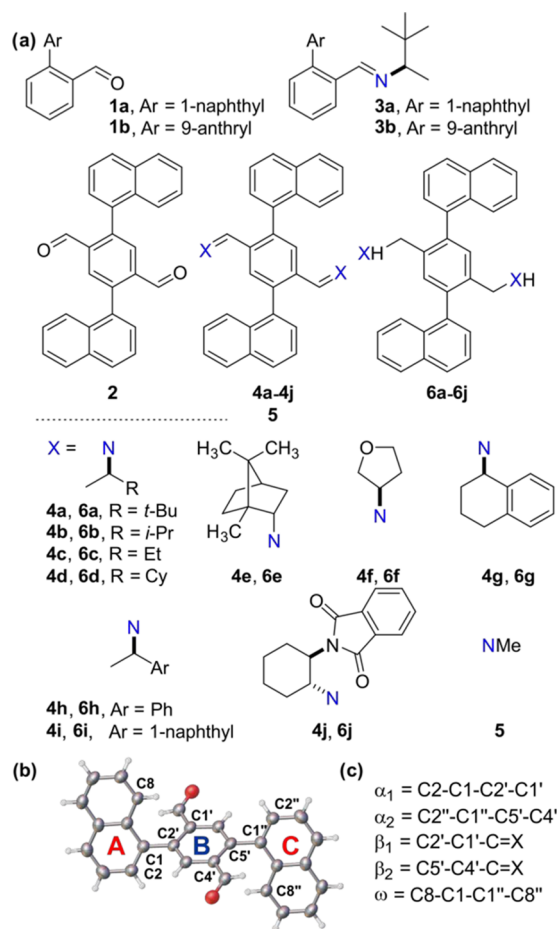
Figure 1. Schematic representation of the designed stereodynamic triaryl probe. Red arrows indicate polarizations of the electronic transition of the highest oscillator strengths within anthracene and naphthalene chromophores.

hand in hand with the complexity of the ECD readout. Looking at this issue from a different angle and abstracting from the efficiency in chirality sensing, these chromophores themselves will constitute interesting objects for the ECD study.

RESULTS AND DISCUSSION

As the substrates for the synthesis of probes, we have chosen 2-bromobenzaldehyde and symmetrical 2,5-dibromoterephthalaldehyde, which in turn can be transformed into respective bi- and triaryl systems through the Suzuki reaction.^{72–74} Due to the well-known spectroscopic characteristics, we limited the number of substrates to 1-naphthyl- and 9-anthrylboronic acids. The reactions of 2-bromobenzaldehyde and 2,5-dibromoterephthalaldehyde with the naphthyl boronic acid smoothly provided respective probes **1a** and **2** (Chart 2a).

Chart 2. (a) Structures of Compounds under Study, (b) Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot (ORTEP) Drawing Showing an X-ray-Determined Structure of Dialdehyde **2** with Atom Numbering, and (c) Torsion Angles That Characterize a Molecular Conformation



Despite many attempts, the use of 9-anthrylboronic acid and 2,5-dibromoterephthalaldehyde for Suzuki coupling did not provide the desired bis-arylated product. However, 2-(9-anthryl)benzaldehyde (**1b**) was obtained under the standard conditions with a reasonable yield (64%). Probe **1b** turned out to be slightly light-sensitive; therefore, separation, storage, and

further operations on this compound had to be conducted with limited light.

As the X-ray diffraction study revealed that in the crystal structure of **2** (Chart 2b) both naphthyl groups (denoted here **A** and **C**) are twisted relative to the central aromatic moiety (denoted **B**). The values of both twist α_1 and α_2 angles (defined here as $\text{C}2-\text{C}1-\text{C}2'-\text{C}1'$ and $\text{C}4'-\text{C}5'-\text{C}1''-\text{C}2''$, see Chart 2c) are equal to 121.7° . This in turn excludes the possibility for electron delocalization within the whole chromophoric system; therefore, each unit might act independently. One should keep in mind that the sign and magnitude of exciton CEs are primarily the function of the dihedral angle and the distance between the interacting EDTMs. On the other hand, the perpendicular or parallel mutual orientations of chromophores may cause disappearance of the exciton Cotton's effects and, thus, inefficiency of a given chirality probe.

For preliminary tests on the efficiency of the probes in chirality sensing, we have chosen (*R*)-3,3-dimethylbutan-2-amine. The amine is characterized by a large spatial diversity and, therefore, may constitute the point of reference in stereochemical studies. The ECD measurements run in cyclohexane clearly showed the advantage of probe **2** over the remaining two. As one can see, the tested imine systems **3a** and **3b** gave ECD output that might provide structural information if some efforts are put into extracting them from the spectral data (see Figure 2 and Table 1). The ECD spectra of **3a** and **3b** are characterized by the presence of one well-distinguished ECD band, appearing at 224 and 258, respectively, and two bands of smaller intensity in the higher-energy region. None of the ECD spectra exhibit the CE pattern typical of exciton coupling. Having taken into account the fact that the UV pattern for anthracene chromophore seemed to be the most promising in the context of probe designing, the ECD readout for **3b** can be considered disappointing.

On the contrary, the ECD spectrum measured in cyclohexane for **4a** is characterized by the high amplitudes of CEs, especially in the higher-energy region, when compared to the ECD spectra of **3a** and **3b** (see Figure 2 and Table 1). In particular, the ECD spectrum of **4a** exhibits long-wavelength negative CE at 290 nm and a well-distinguished positive/negative/positive couplet appearing between 230 and 188 nm. While the long-wavelength CE might be attributed to electronic transitions involving the central chromophoric unit (**B**), we assumed that the shape of the ECD spectrum in the higher-energy region is a result of exciton interactions between both extreme naphthyl chromophores (**AC** interactions) as well as interactions of each of the naphthyl groups with an aromatic diimino linker (**AB** and **BC** interactions, vide infra).

The most promising probe **2** was subsequently used for further studies. Among the available primary amines, we have chosen arbitrarily those that seemed representative of this class of compounds. In general, condensations between the amines and **2** proceed smoothly in toluene, provided almost quantitatively the respective imines (**4b–j**). Although most of the compounds thus obtained were crystalline, in fact, no additional purification of the crude reaction mixtures was necessary. Note that compound **5** constitutes a model used for theoretical studies.

Taking advantage of good solubility of these compounds in nonpolar solvents, we have measured their UV and ECD spectra in cyclohexane (see the exemplary UV and ECD

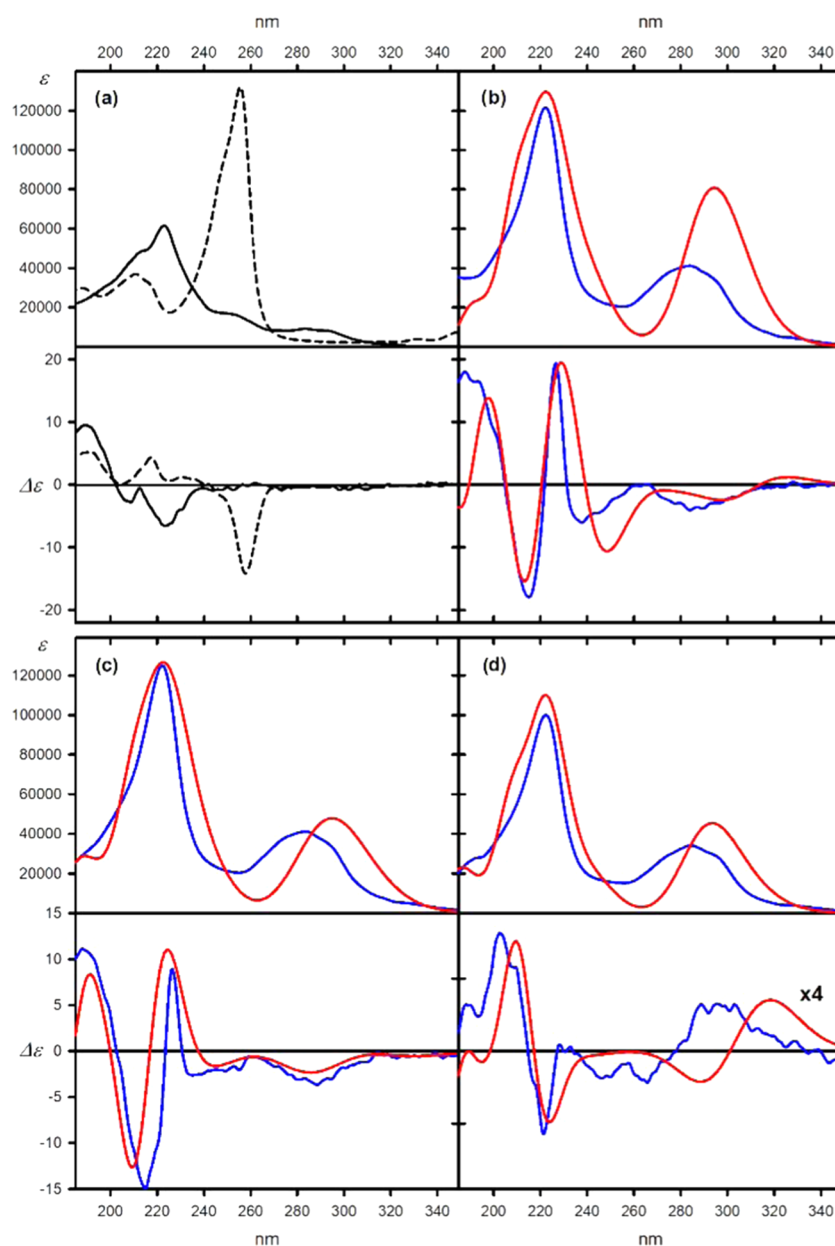


Figure 2. UV (upper panels) and ECD (lower panels) spectra of (a) **3a** (solid black lines) and **3b** (dashed black lines), (b) **4a**, (c) **4c**, and (d) **4f** (blue lines), measured in cyclohexane and calculated at the TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level and $\Delta\Delta G$ -based Boltzmann-averaged UV and ECD spectra of **4a**, **4c**, and **4f** (red lines). The calculated spectra were wavelength-corrected to match the UV maximum. Only the 185–350 nm region is shown. Experimental and calculated ECD spectra of **4f** were multiplied by a factor of 4 to increase their visibility.

spectra in Figure 2c,d). For easier comparison of the given chromophoric system with others, and to measure sensitivity in chirogenesis, we used the so-called sensitivity factor G defined as $G = |\Delta\epsilon|/\epsilon$.⁷¹ For the purpose of this work, the sensitivity factor combines the absolute value of the amplitude $|\Delta\epsilon|$ ($\Delta\epsilon = \Delta\epsilon_{\text{long}} - \Delta\epsilon_{\text{short}}$) of the couplet observed in the region of the high-intensity electronic transition (1B_b) in the naphthalene chromophore (ca. 220 nm), which may be a result of exciton interactions, with the extinction coefficient (ϵ at ca. 220 nm). The experimental ECD data along with estimates for sensitivity factors G of imines **4b–j** are juxtaposed in Table 1.

The process of point-to-axial chirality induction in imines is revealed by generating CEs of amplitudes ranging from small but visible ones to strong ones—in dependence on the structure of the inductor. As it can be clearly seen, the probe is

sensitive to all inductor systems, even to that characterized by very little structural diversity. Additionally, we have noticed some straightforward correlation between the size of the substituents flanking the stereogenic center and the magnitude of CEs. For example, a stepwise deterioration of steric congestion in imines **4a–c** manifests itself in a similar systematic reduction of the amplitude of the respective CEs, appearing in the spectral range 230–180 nm, as well as a reduction of the G factor values. The observed relationship between G values and the size of the substituent at the stereogenic center is not linear, however. The increase of bulkiness of cyclohexyl substituent, as in the case of imine **4d**, resulted in an increase of magnitude of CEs. On the other hand, more sterically congested bornyl skeleton affects the

Table 1. ECD Data Measured in Cyclohexane and Sensitivity Factors $G = |\Delta\epsilon/\epsilon \times 10^{-4}|$ Estimated for Imines **3a**, **3b**, and **4a–j** and Amines **6a–j**

compd. ^a	$\Delta\epsilon$ (nm)	G	compd. ^a	$\Delta\epsilon$ (nm)	G
3a (R)	−6.6 (224); −2.8 (209); 9.5 (189)	n.d.	4j (R)	−16.2 (297); −6.6 (266); −57.4 (241); 118.2 (226); −120.7 (213); 63.3 (200)	15.62
3b (R)	−14.2 (258); 1.2 (231); 4.4 (218); 5.2 (192)	n.d.	6a (R)	−5.2 (232); 7.1 (212)	1.07
4a (R)	−3.8 (289); −6.1 (238); 19.4 (227); −18.0 (215); 18.0 (188)	3.08	6b (S)	8.3 (231); −7.2 (218); 9.7 (192)	1.32
4b (S)	2.9 (286); 3.8 (238); −12.8 (227); 16.0 (215); −16.1 (189)	2.32	6c (R)	−7.1 (233); 8.3 (215); −6.6 (189)	1.32
4c (R)	−3.7 (289); 8.9 (227); −15.0 (215); 11.2 (188)	1.91	6d (R)	−11.4 (232); 14.0 (218); −12.8 (190)	1.37
4d (R)	−8.2 (289); −4.1 (234); 11.9 (227); −20.0 (214); 14.0 (192)	2.59	6e (S)	−2.1 (240) ^b	n.d.
4e (S)	−4.5 (310); −4.3 (245); 1.6 (232); −5.0 (226); 9.9 (211); −2.4 (188)	1.28	6f (R)	5.8 (232); −5.8 (215); 4.0 (190)	1.03
4f (R)	1.6 (296); −1.1 (266); −2.9 (221); 4.1 (203); 1.6 (188)	0.70	6g (R)	−11.8 (237); 42.1 (217); −19.8 (195)	4.80
4g (R)	11.7 (309); −13.6 (276); 21.3 (236); 19.4 (232); 48.8 (225); −27.0 (208); 84.0 (194)	6.20	6h (R)	−24.4 (233); 48.6 (222); −43.0 (193)	6.74
4h (R)	−18.4 (278); 39.7 (226); −20.9 (208); 96.5 (189)	4.93	6i (R)	2.6 (286); −47.4 (233); 4.2 (222); 56.2 (206)	2.85
4i (R)	−28.6 (288); −11.3 (255); −37.0 (229); 28.2 (217); 62.4 (201)	4.36	6j (R)	−3.5 (301); 10.6 (235); −36.4 (216); 16.8 (193)	n.d.

^aIn parentheses, the absolute configuration at the nitrogen-containing stereogenic center is indicated. ^bShort-wavelength CEs are undistinguishable due to the high noise level.

resulted ECD spectrum even less than ethyl and methyl groups in **4c**.

Imine **4f** constitutes the most challenging task for probe **2**. The parent compound (3R)-aminotetrahydrofuran is characterized by a very small steric diversity. For the efficient work, probe **2** must distinguish the oxygen atom from the methylene group, both involved in a five-membered ring. Although the observed, easily detectable CEs are not larger than those registered ones, e.g., for **4c**, their appearance clearly confirms the point-to-axial chirality transfer occurring in this and in the other compounds under study. Consequently, the sensitivity factor, which equals 0.7×10^{-5} , is the smallest of the all estimated.

For **4a–f** is seen a direct correlation between the shape of the ECD spectrum and absolute configuration at the stereogenic center. In the 230–180 nm spectral region, the positive/negative/positive (+/−/+) sequence of CEs corresponds to the R absolute configuration, whereas the −/+− sequence of CEs is characteristic of the S absolute configuration. However, when one of the aliphatic substituents at the stereogenic center is replaced by an aromatic group, as in the case of imines **4g** and **4h**, the found relationship between the sequence of CEs and absolute configuration at the stereogenic center is reversed.

The ECD spectra of **4i** and **4j** are difficult to interpret. Due to the observed induction of optical activity, there is no doubt that the presence of the dynamically adapting probe fragment is crucial for the appearance of intense Cotton effects. However, the experimental spectra of **4i** and **4j** are superpositions of contributions originating from the interactions within the chromophores that make up the probe as well as between the probe, taken as a whole, and the naphthyl or phthalimide chromophores.

Imines **4** could be smoothly transferred into corresponding amines **6**. A lack of imine chromophores made the central unit CD-silent in the analytical higher-energy region. On the other hand, after the reduction of imine bonds, one can expect increased flexibility of the whole system, at least within the inductor moiety. In fact, the ECD spectra of amines **6** are less complex than those measured for imines **4**. At the same time, we noticed decreasing magnitudes of CEs and thus decreasing sensitivity factors values.

When the ECD spectra measured for **4a–h** and their reduced counterparts were compared, it turned out that in the diagnostic region of ¹B_u electronic transitions in the naphthalene chromophore are almost the mirror images (neglecting details of the shape of the curves and the amplitude of the effects). As expected, the ECD spectra of amine systems having additional chromophoric systems, although deprived of some elements, are still difficult to interpret. A more serious disadvantage of the amine derivatives is their lower solubility in nonpolar solvents. For some derivatives, for which the ECD spectra are measured in acetonitrile, the solvent effect is clearly visible. This is particularly seen in the cases of inductors characterized by either not a very diverse structure of substituents at the stereogenic center or by the presence of aryl substituents.

The above studies only allow for the statement of the fact of the point-to-axial chirality transfer and the qualitative associations of this phenomenon with the structure of the inducer. Therefore, we have decided to expand these studies to include solid-state structural analysis of some derivatives, with a particular emphasis on imine **4a**. Using the propensity to form crystals suitable for X-ray diffraction analysis, we have determined solid-state structures of imines **4a–d** and **4f** and amines **6a–c** and **6f** (details are provided in the Supporting Information (SI)). We expected that X-ray analysis would allow for an easy and explicit correlation of the observed CEs with the structure of the molecule, especially with the conformation of the chromophore.

A special opportunity to examine the effect of a substituent on the chromophore structure is given by a direct comparison of the structures of the respective pairs: **4a–6a**, **4b–6b**, **4c–6c**, and **4f–6f** (Figure 3). The molecular structure of compounds in the crystal structure is unchangeable and, in our opinion, closely related to the molecular packing and weak intermolecular interactions. Surprisingly, the general tendency observed in these compounds, regardless of their chemical character, is the pursuit of pseudocentrosymmetry in the solid state, when neglecting the presence of chiral substituents at the nitrogen atoms. This structural feature is associated with the opposite signs of α_1 and α_2 angles and, in this way, with the (almost) antiparallel orientation of naphthalene rings. Hence,

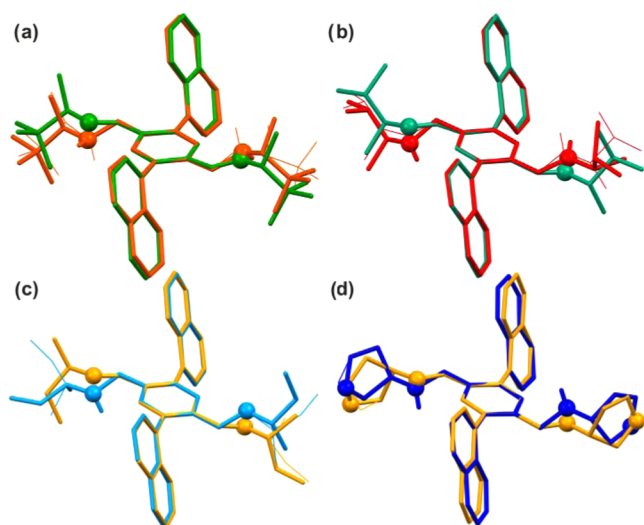


Figure 3. Overlays of X-ray diffraction-determined solid-state structures of (a) **4a** (green) and **6a** (orange), (b) **4b** (aquamarine) and **6b** (red), (c) **4c** (deep yellow) and **6c** (blue), and (d) **4f** (deep yellow) and **6f** (deep blue). For the disordered molecules, the fragments with lower occupancy factors are shown as a thin line. C-bound hydrogen atoms have been omitted for clarity, and the nitrogen and oxygen atoms are shown as balls.

for such conformations, we cannot expect any optical activity originated from naphthyl–naphthyl (AC) interactions.

The crystallographic studies, although interesting from the crystal engineering point of view, have not provided any ultimate answer regarding the origin of the induced optical activity observed for the studied compounds. Therefore, to cast

some light on the problem of the dynamic chirality induction, we have carried out theoretical studies on the structure–chiroptical property relationships for all of the imines **4a–j**, with a special emphasis on the arbitrary chosen representative example **4a** (discussed later) as well as on the model compound **5**.^{75–78} In the latter case, the chiral substituents at imine nitrogen atoms were replaced with methyl groups, which significantly facilitate calculations. In particular, we were interested whether the observed ECD spectra, in the higher-energy region, result from the long-range naphthyl–naphthyl (AC) or short-range naphthyl–imine (AB and BC) interactions. In other words, we would answer the question to what extent the terminal naphthalenes flip is responsible for the ECD response.

First, we have established the conformational freedom of the model compounds **5**. Calculated at the B3LYP/6-311++G(d,p) level, the potential energy surface (shown in the Figure 4a) for the systematic change of angles α_1 and α_2 clearly indicates that the low-energy conformers are characterized by the values of α angles ranging from $\pm 70^\circ$ to $\pm 120^\circ$. A significant increase of energy is noticed for conformers in which at least one of the aryl–aryl moiety is pointed toward planarity. By analogy to the B–A–B-type triads, the low-energy conformers of imine **5** and its real congeners can be considered as C or S (see Scheme 1).^{79–81}

The lowest-energy, chiral conformers of **5** have C_2 symmetry and both naphthyl groups deviate by 10° from perpendicularity ($\alpha_1 = \alpha_2 = 100$ or -100°). A little bit higher in energy conformers of parallel or antiparallel orientation of naphthyl rings are achiral and characterized either by the opposite values of α_1 and α_2 angles or one α angle twisted by $\pm 100^\circ$ and the second amounting to $\pm 80^\circ$. However, the calculated energy

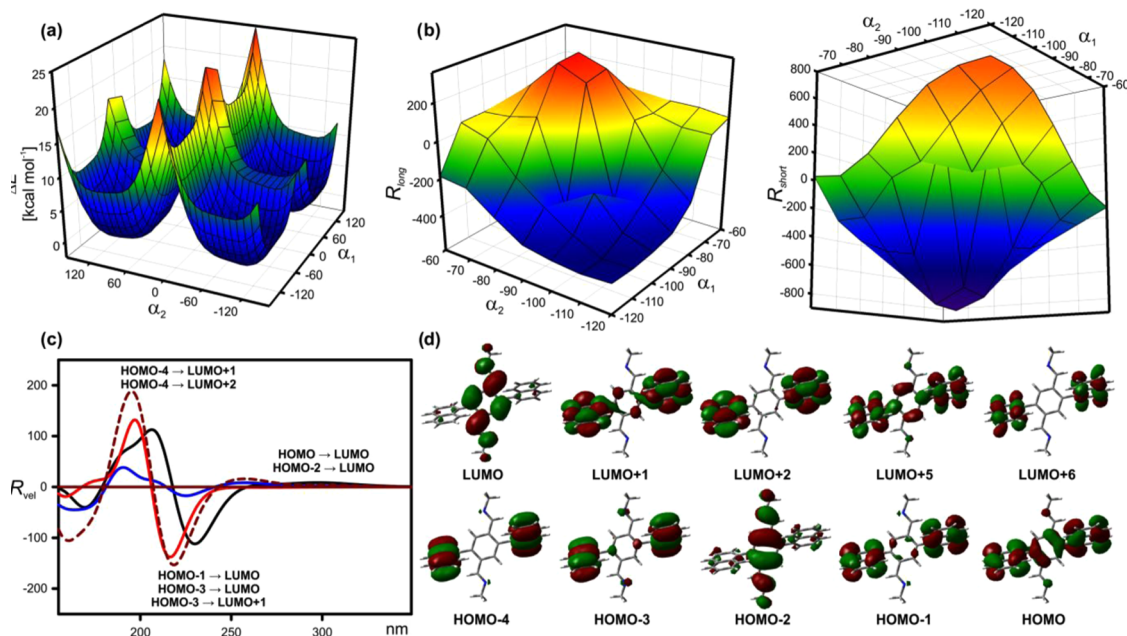
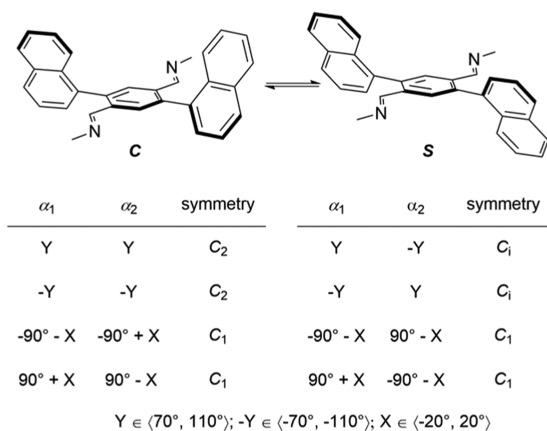


Figure 4. (a) Molecular energy of **5** as a function of angles α_1 and α_2 . (b) Computed at the TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level, long- (R_{long}) and short-wavelength (R_{short}) rotatory strengths corresponding to experimental exciton couplets of the 1B_u electronic transition as a function of angles α_1 and α_2 . (c) Deconvolution of the ECD spectrum of the low-energy conformer of **5**. The ECD spectrum calculated for the whole conformer is in black, the spectrum calculated for the AB part is represented by the blue solid line, the spectrum calculated for the AC part of the molecules is shown as the red line, and the effect of summation ($S = 2 \times \text{AB} + \text{AC}$) is shown as a brown dashed line. Wavelengths were not corrected. Insets indicate the position of the low-energy electronic transition in **5**. (d) Main molecular orbitals involved in the low-energy electronic transitions in the low-energy conformer of **5**.

Scheme 1. Low-Energy C- and S-Type Conformers of Imine 5 and the Relationship between the Twist of the α Angles and Symmetry of the Molecule



differences between C_2 -, C_i -, and C_1 -symmetrical minimum-energy conformers are negligible. Thus, given the method error, all of the conformers that are characterized by twist angles ranging from ± 100 to $\pm 110^\circ$ are equally probable.

In the next step, for each low-energy conformer of **5**, the ECD spectrum was calculated at the TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level. This allowed for the calculations of the three-dimensional surfaces that connect the predicted long- and short-wavelength rotatory strengths (respectively for CEs experimentally observed at around 230 and 215 nm) with the conformation of the probe. In this particular spectral region between 230 and 200 nm is expected to see exciton couplets originated from interactions between 1B_b electronic transitions within naphthalene chromophores.

The exemplary surfaces estimated for long- and short-wavelength rotatory strengths shown in Figure 4b (see the remaining results in the Supporting Information) approximately remain in relation: an object to its mirror image. As it has been supposed, the C_i -symmetrical conformers of **5** are ECD-silent in the spectral region of 1B_b electronic transitions in naphthalene. These studies suggest, but still do not constitute compelling evidence, the dominant contribution of interactions between terminal naphthyl chromophores to the overall rotatory strength.

To further confirm this hypothesis, we have chosen the low-energy C_2 -symmetrical conformer of **5**, characterized by the values of α_1 and α_2 angles equal to -100° and we have divided it into two moieties. The first of them, mapping AB and BC interactions between nearest chromophores, consisted of naphthalene and the imine part of the molecule (the remaining naphthalene fragment was replaced by the hydrogen atom). The second one reflected the AC interactions between terminal naphthyl groups. For each of the substructures, the ECD spectrum was calculated at the TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level (see Figure 4c). Finally, the ECD spectrum calculated for the “whole” low-energy conformer of **5** was compared with the one being the result of summation $S = 2 \times AB + AC$.

It is clearly seen that both the calculated spectrum for the isolated AC system and the compiled (S) spectrum are almost undistinguishable. The only differences are slightly higher magnitudes of the respective CEs found in the compiled spectrum S. This analysis confirms that in the 230–200 nm region, the observed CEs are mainly due to the AC exciton-

type interactions. The contribution of AB and BC interactions to the overall rotatory strength in this particular spectral region seemed negligible. However, these AB and BC interactions are gaining importance in the higher-energy region of the ECD spectrum, i.e., below 200 nm. The comparison of the compiled spectrum S with that calculated for the low-energy conformer of **5** shows a significant degree of the overall similarity. However, in the latter case (the ECD spectrum of **5**), a red shift (ca. 10 nm) of the respective rotatory strengths is noted. To establish the physical reasons behind this small discrepancy, we have taken a look into orbitals involved in the electronic transitions in the low-energy conformer of **5**. As expected, the lowest-energy electronic transitions engaged orbitals coming from the central imine unit B. Going to higher energies, the rotatory strengths between 230 and 200 nm originated mainly from the orbitals centered in the naphthalene units (Figure 4d). It should be noted that some contribution from electronic transitions involving highest occupied molecular orbital (HOMO) – 1 and HOMO – 3 from naphthalene and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) orbital centered at the central unit B to the overall rotatory strengths was also established. As an effect of approximation and then summation of Gaussian functions for each of the individual rotatory strengths, the red shift of the absorption bands is observed. Finally, the higher-energy region of the ECD spectrum of the low-energy conformer of **5** is again dominated by transitions involving molecular orbitals from the central unit B. In the case of the AC representing a degenerate coupled-oscillator system, the calculated rotatory strengths originate solely from transitions involving orbitals centered in the naphthalene. Hence, the deconvolution approach does not allow to capture all of the details of the spectrum; at least, it leads to a qualitative estimation of the factors affecting the observed effects.

It is worth noting that the direct correlation of the sign of the exciton couplet with the twist of the α angles is not straightforward. However, keeping in mind that the highest intensity of the EDTM in naphthalene is polarized along the long axis of the chromophore, one may feel entitled to use the ω angle, defined as $\omega = C8-C1-C1''-C8''$, as the angle between interacting EDTMs. To be precise, the sign of the given exciton CE is a function of the product of the sine of a torsional angle between EDTMs as well as the sine and cosine (the latter for nondegenerated systems) functions of in-plane angles between the given electric dipole and the line connected the midpoints of interacting electric dipoles.^{11–13} Thus, assuming the dominant contribution of A/C interactions to the ECD spectrum, and polarization of EDTM's close to (or even parallel to) the long axis of the naphthalene chromophore, the sign of exciton CE will depend on angle ω . Note that even if the orientation of the EDTMs is tilted off the long axis of the naphthalene chromophore, this does not affect the sign but only the magnitude of the excitonic rotatory strength.

For the above-discussed low-energy conformer of **5**, the negative sign of the exciton couplet remains in agreement with the negative sign of the ω angle ($\omega = -36^\circ$).^{11–13}

To establish the mechanism of the optical activity in the real system, we applied a similar procedure (see Calculation details in the Supporting Information) to imines **4a–j**. Since the detailed elaboration of each calculated structure may obscure the problem, we have decided to limit the in-depth discussion to the representative example **4a**. The remaining results will be

Table 2. Relative Gibbs Free Energies ($\Delta\Delta G$, in kcal mol⁻¹); $\Delta\Delta G$ -Based Percentage Populations (Pop.); Values of α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , and ω Angles (in deg) and Predicted Sign of the Exciton Couplet (EC), Calculated at the B3LYP/6-311++G(d,p) Level of Theory for Individual Low-Energy Conformers of **4a**

conf. ^a	$\Delta\Delta G$	Pop.	α_1^b	α_2^b	β_1^c	β_2^c	ω^d	CE
1	1.77	3	105	105	178	178	29	(+)
2	1.12	10	101	101	179	179	21	(+)
4	0.00	65	104	-104	176	-178	180	0
6	0.64	22	-111	-111	-171	-171	-41	(-)

^aConformers are numbered according to their appearance during the conformational search. ^b $\alpha_1 = C2-C1-C2'-C1'$; $\alpha_2 = C2''-C1''-C5'-C4'$. ^c $\beta_1 = C2'-C1'-C=N$; $\beta_2 = C5'-C4'-C=N$. ^d $\omega = C8-C1-C1''-C8''$.

briefly commented on, and all of the theoretical results are skipped to the SI.

Four low-energy conformers of **4a** are found by calculations at the B3LYP/6-311++G(d,p) level of the theory (Table 2 and Figure 5a). The conformers are characterized by the deviation

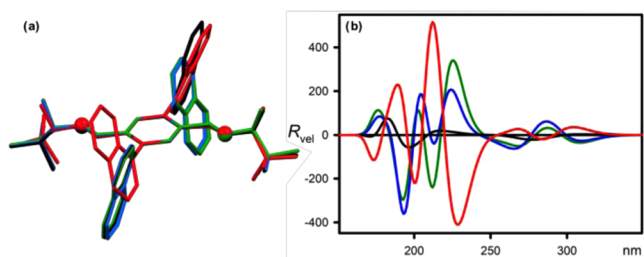


Figure 5. (a) Overlay of low-energy conformers of **4a** calculated at the B3LYP/6-311++G(d,p) level of individual conformers of **4a**. (b) ECD spectra calculated at the TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level for the individual low-energy conformers of **4a**. Wavelengths were not corrected. Structural and spectral data for a given conformer are shown in the same color: conf. no. 1, green; conf. no. 2, blue; conf. no. 4, black; and conf. no. 6, red.

of α angles from perpendicularity by ± 11 to $\pm 20^\circ$, with a reasonable agreement with the X-ray data obtained for the real compound. The conformation of the imine groups, described by β_1 and β_2 angles (see Chart 2c), in all of the cases is synperiplanar.

While three of these structures are characterized by the same signs of both α angles and by C_2 symmetry, one of the lowest energy (conf. no. 4) closely resembles the X-ray-determined crystal structure of **4a**, at least in the context of the preferred chromophore conformation. Namely, the C_1 -symmetrical conformer no. 4 is characterized by the values of α_1 and α_2 angles equal to -104 and 104° , respectively. The population of this conformer, estimated on the basis of relative Gibbs energies, amounts to 65%.

Since the interacting EDTMs in naphthyl chromophores are orientated antiparallely ($\omega \approx 180^\circ$), there is no possibility for optically active AC exciton interactions. Thus, the ECD spectrum, calculated for the conformer no. 4, is almost flat (see Figure 5b) in the spectral region dominated by naphthalene–naphthalene interactions. Hence, the contribution of this conformer does not affect the overall ECD spectrum, in accordance with the empirical estimation. The second low-energy conformer no. 6 is much less populated (22%), but, in fact, this particular conformer determines the sign and the pattern of the averaged ECD spectrum. Due to the small contribution to the conformational equilibrium, the effect of the remaining, higher-energy, conformer nos. 1 and 2 on the overall ECD spectrum seems to be negligible.

The reproduction of experimental data by DFT calculation is satisfactory for most of the cases, with the exception of **4i**, which, indeed, represents a very complex problem. In fact, the best agreement between the experimental ECD spectrum and that calculated is noticed for one of the difficult cases, namely, **4c** (see Figure 2c), although the good agreement between experimental and theoretical data, obtained for the most demanding imine **4f**, is worth mentioning (see Figure 2d).

For the particular case of imine **4c**, the percentage relation of conformers characterized by the positive value of the ω angle to that of the negative value of the ω angle and optically inactive conformers ($\omega \approx 180^\circ$) amounts to 41% (+): 31% (-): 28% (0). In other cases, even if the abundance of optically inactive conformers prevails, there is the conformer (or conformers) in the population whose contribution to the ECD spectrum is dominant. This seemingly high-conformational dynamics is not uncommon for stereodynamic chirality probes and results directly from the principles on which their mode of action is based. Finally, by neglecting the contribution of optically inactive conformers, the mode of action of probe **2** also determines the most typical equilibrium between *P*- and *M*-helical diastereoisomers.

The naturally emerging question is how the chirality of the inducer is transferred to the probe. The analysis of the available structural data led to the conclusion that both steric and electrostatic interactions take part in chirality transfer. The latter is easier to demonstrate. The (N=C)H $\cdots\pi$ interactions between an electron cloud of the naphthalene and positively charged methine proton fix the anti conformation of β angles (see Chart 2c for definition). In all cases, the β angles adapt anti conformation. The syn conformation of H–C=N–C* moieties, typical of imines, associated with the synperiplanar orientation of C*H and CH=N protons, allowed for interaction of nitrogen lone pairs with aromatic protons in ortho positions of the central unit **B**. The tilting of naphthalene units is determined by very weak sterical interactions with substituents flanking the stereogenic centers. In general, naphthalene is tilted toward a less bulky substituent. For example, the opposite-sign exciton CEs in **4d** and **4h** point to opposite helicity of the chromophore. As both compounds are characterized by the same *R* configuration of stereogenic centers, the reversal of the signs is associated with steric demands of the chiral substituent. In Figure 6, the low-energy but optically active conformers of **4d** (conf. no. 14) and **4h** (conf. no. 1) are shown, which contribute the most to the overall, respective, ECD spectra. The conformer no. 14 of **4d** is characterized by a negative value of the ω angle ($\omega = -31^\circ$), and the naphthalene rings are tilted towards methyl groups. On the contrary, the ω angle found for conformer no. 2 of **4h** is positive ($\omega = 31^\circ$), and the naphthalene rings are tilted toward the phenyl substituents. Thus, the steric power of the methyl

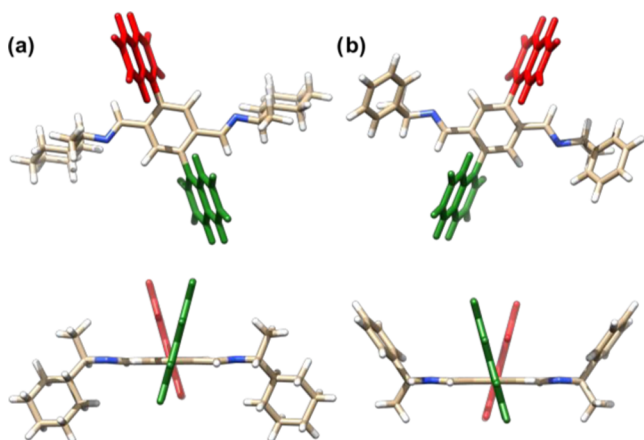


Figure 6. Top (upper panel) and side (lower panel) views of the low-energy conformers of (a) **4d** (conf. no. 14) and (b) **4h** (conf. no. 1). The naphthyl rings closer to the observer are in green, whereas the naphthyl rings away from the observer are in red.

groups for induction of dynamic chirality in **4h** is larger than that of the phenyl rings.

The calculated and $\Delta\Delta G$ -based and Boltzmann-averaged ECD spectrum of **4i** did not reproduce well the experimental one. This is due to the complexity of the system and problems with a correct mapping of energy relationships between conformers.

At the final stage of our study, we would check the possibility of the quantitative chirality sensing with probe **2**.^{26,33} Thus, we experimentally determined the chiroptical response of nonracemic crude products **4a**, obtained by condensation of **2** with 3,3-dimethylbutan-2-amine varied in optical purity. We observed linear relationships between the enantiomeric excess (ee) of the free amine and the CEs appearing at 227 and 215 nm (Figure 7). It is worth noting

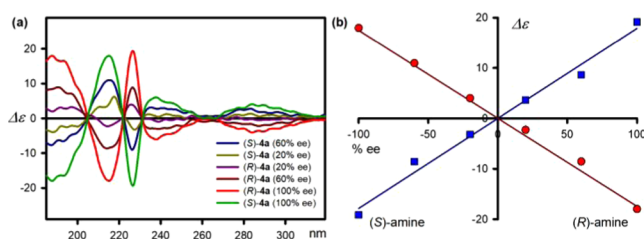


Figure 7. (a) ECD spectra of the crude imine samples, obtained from **2** and 3,3-dimethylbutan-2-amine of varying ee. (b) Linear relationships between CE amplitude at 227 nm (blue line) and 215 nm (red line) and the sample ee.

that we found the same linear response for all optically active ECD bands. This feature might be useful for samples where the intrinsic rotatory strengths from the inductor obscure the induced circular dichroism resulting from the point-to-axial chirality transmission.

CONCLUSIONS

In conclusion, we have designed and proven the usefulness of stereodynamic 2,5-di(1-naphthalene)-terephthalaldehyde (**2**) for qualitative chirality sensing of amines. The sensor is readily available from nonexpensive and commercial substrates and is smoothly converted into corresponding diimines through simple condensation reactions. In fact, there are only three

simple synthetic steps from terephthalaldehyde to the imine, approachable to even nonspecialists in organic synthesis. Hence, the cost of synthesis, compared to, e.g., the synthesis of porphyrin-based probes is small.

The ECD spectra measured for crude and purified by crystallization samples did not show any visible differences. Thus, purification of the condensation product is not necessary, which further simplifies the whole procedure. The additional values of the studied compounds are their solubility in nonpolar solvents of the hydrocarbon type and easy transformation into more chemically resistant amines by reduction. The latter provide the ECD-active products as well; however, the chiroptical response of amines is smaller than that established for the parent imines.

The most important feature of probe **2** is its high sensitivity toward inductors characterized by the very small structural diversity at the stereogenic center.

In principle, taken into account the G values, it is possible to estimate the relative size of groups flanking stereogenic center. It should be noted that this approach does not provide values regarding the absolute size of the substituent. Instead, it allows us to estimate the steric power for dynamic induction of chirality of one substituent relative to the other flanking the stereogenic center(s). The weak point of this approach is its limitation to aliphatic amines and those in which the aryl substituent does not interfere with the induced circular dichroism. The results obtained from the analysis suggest that the relative size of the substituents in structurally similar imines **4a–d** increases as follows: $t\text{-Bu} > \text{Cy} > i\text{-Pr} > \text{Et} > \text{Me}$. For compounds of this type, the positive exciton couplet observed at around 220 nm corresponds to R absolute configuration and vice versa. For imines characterized by the presence of stereogenic center in the cycle, these relationships are $-C^*(\text{Me})- > -\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{O}- > -\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-C_{(\text{Ar})}- > -\text{CH}_2-$, respectively, for **4e–g**. The larger steric power of the methyl group with respect to phenyl and naphthyl groups in **4h** and **4i**, respectively, is apparently the reason for the reversal of correlation between the sign of exciton couplet and the absolute configuration of aliphatic vs aromatic substituents.

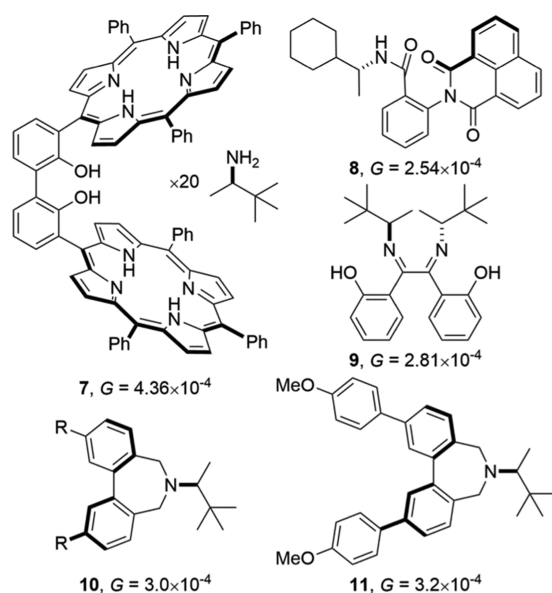
To make this analysis more comprehensive, we have compared sensitivity factors calculated from the data available in the literature with the results obtained in this study.^{39,50,51,62,82} We have chosen only the data, which are given in ϵ and $\Delta\epsilon$ units, since their expressions include both the concentration and path length. For the reasons given above, only inductors with high structural variability (preferably 2-amino-3,3-dimethylbutane) were selected. The structures of inductor–reporter systems used in this analysis are shown in Chart 3.

As one can see, all of the probes shown in Chart 3 are characterized by comparable values of sensitivity factors. Among the analyzed systems, none of the sensors definitely outperforms the others; however, there is a slight advantage of probes containing extended chromophoric systems.

Hence, we can rank these compounds toward decreasing sensitivity in the following order: **7** > **11** > **4a** > **10** > **9** > **8**.

Although on the basis of X-ray results the direct correlation between the chromophore structure and experimentally observed induced optical activity is not visible, one can bear in mind that the solid-state structure of flexible compounds is determined by the way of packing of individual molecules in the crystal lattice. Hence, the direct inference on the structure

Chart 3. Exemplary Stereodynamic Inductor–Reporter Systems and Their Calculated Sensitivity Factors G



of a given compound in solution, based on crystallographic data solely, may lead to erroneous results.

Even in the case of inductor characterized by low structural diversity, the agreement between experimental and calculated ECD spectra is good to excellent. Thus, this alternative theoretical approach can be used for determining the absolute configuration of the inducers.

Finally, we have demonstrated a linear relationship between ee of the amine and ECD signal; thus, the probe might be used for screening purposes, e.g., for quick checking of optical activity of product of stereoselective processes.

EXPERIMENTAL SECTION

General Information. Unless otherwise noted, all reactions were carried out in air. Deuterated chloroform (CDCl_3), solvents, and other chemicals were purchased from commercial suppliers and used as received without further purification. Intermediates: 2,5-dibromoterephthalaldehyde and (1*R*,2*R*)-*N*-phthaloyl-1,2-diaminohexane were synthesized according to the literature procedures.^{72,83–85}

^1H and $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR spectra were recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at room temperature. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm). Spectra are referenced using an internal reference (trimethylsilane or CDCl_3 residual solvent peak). Data is described as follows: chemical shift, multiplicity (*s* = singlet, *d* = doublet, *t* = triplet, *q* = quartet, *quint* = quintet, *h* = sextet, *m* = multiplet, *dd* = doublet of doublets, *dt* = doublet of triplets, *dq* = doublet of quartets, *td* = triplet of doublets, *tt* = triplet of triplets, *qd* = quartet of doublets, *quintd* = quintet of doublets, *ddd* = doublet of doublets of doublets and *br* = broad), coupling constants (Hz), and integration. Column chromatography was performed on silica gel of pore size 60 Å, 70–230 mesh, 63–200 μm. (Fluka). Thin-layer chromatography (TLC) was carried out using Sigma-Aldrich precoated TLC plates (60 Å medium pore diameter with a 254 nm fluorescence indicator).

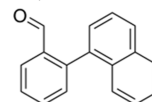
Melting points were measured on a BUCHI B-545 apparatus. High-resolution mass spectra (HRMS) were measured using a Bruker Impact HD spectrometer. Optical rotations were recorded on a Jasco P-2000 polarimeter at 20 °C.

The ECD and UV spectra were measured using a Jasco J-810 spectropolarimeter at room temperature in cyclohexane and acetonitrile solutions and with the use of a quartz cell of 0.1 cm optical lengths. The concentration of analytes ranged from 1.0 to 2.0

$\times 10^{-4}$ mol L^{-1} . Background spectra of the pure solvents were recorded from 400 to 185 nm with a scan speed of 100 nm min^{-1} . The ECD spectra of analytes were measured with eight accumulations.

IR spectra were recorded on a Jasco FT-IR 4600 spectrophotometer with ATR PRO ONE using a diamond crystal.

2-(1-Naphthyl)-benzaldehyde (1a).



In a 50 mL round-bottom flask, K_2CO_3 (1.310 g, 9.46 mmol, 2.5 equiv) was dissolved in 20 mL of H_2O and the resulting solution was sparged with argon for 30 min. A 100 mL round-bottom flask containing a mixture of toluene (30 mL) and EtOH (20 mL) was sparged with argon for 30 min. Then, 2-bromobenzaldehyde (0.44 mL, 3.78 mmol, 1 equiv), 1-naphthyl boronic acid (0.780 g, 4.54 mmol, 1.2 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.306 g, 0.27 mmol, 7 mol %), and water solution of K_2CO_3 were added to the flask. The resulting mixture was refluxed overnight under an argon atmosphere and using a heating mantle. Then, the dark mixture was cooled to room temperature, diluted with CHCl_3 , and filtered through Celite. The filtrate was washed twice with water and brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated under reduced pressure, resulting in dark thick oil. The product was separated using column chromatography (CHCl_3/n -hexane 1:1). Yellow oil, 88% yield (772 mg).

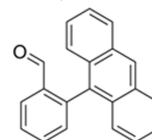
IR (thin film, cm^{-1}): 3368, 3054, 2840, 2749, 1943, 1823, 1740, 1690, 1596, 1504, 1479, 1447, 1387, 1337, 1298, 1261, 1246, 1194, 1159, 1119, 1039, 1014, 957, 926, 883, 870, 836, 817, 802, 780, 765, 738, 704, 636, 618, 578, 565, 477, 444, 419.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.63 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.97–7.88 (m, 2H), 7.69 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.63–7.37 (m, 7H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 192.0, 192.0, 144.2, 135.4, 134.7, 133.6, 133.3, 132.6, 131.7, 128.6, 128.3, 128.1, 127.0, 126.7, 126.1, 125.7, 125.0.

HRMS (electrospray ionization quadrupole time-of-flight (ESI-Q-TOF)), *m/z*: [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NaO}$, 255.0786; found, 255.0796.

2-(9-Anthracene)-benzaldehyde (1b).



In a 50 mL round-bottom flask, K_2CO_3 (1.310 g, 9.46 mmol, 2.5 equiv) was dissolved in 20 mL of H_2O and the resulting solution was sparged with argon for 30 min. A 100 mL round-bottom flask containing a mixture of toluene (30 mL) and EtOH (20 mL) was sparged with argon for 30 min. Then, 2-bromobenzaldehyde (0.44 mL, 3.78 mmol, 1 equiv), 9-anthraceneboronic acid (1.010 g, 4.54 mmol, 1.2 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.306 g, 0.27 mmol, 7 mol %), and water solution of K_2CO_3 were added to the flask. The resulting mixture was refluxed overnight in an argon atmosphere in the dark and with the use of a heating mantle as the heat source. Then, the dark mixture was cooled to room temperature, diluted with toluene, and filtered through Celite. The filtrate was washed twice with water and brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated under reduced pressure, resulting in dark thick oil. The product was separated using column chromatography (CHCl_3/n -hexane 9:1). Isolation of 2-(9-anthracene)-benzaldehyde should not be unnecessarily prolonged due to its highly light-sensitiveness. The pure product should be stored in covered glassware in a dark place. Solidifying yellow-green oil, 64% yield (682 mg).

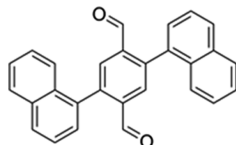
IR (thin film, cm^{-1}): 3380, 3056, 2858, 2763, 1950, 1928, 1843, 1821, 1787, 1725, 1695, 1621, 1595, 1517, 1474, 1440, 1396, 1354, 1287, 1265, 1221, 1199, 1168, 1141, 1092, 1037, 1013, 957, 936, 896, 859, 849, 838, 820, 793, 760, 736, 694, 655, 630, 610, 576, 553, 467, 442, 407.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.32 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26–8.19 (m, 1H), 8.10–8.04 (m, 2H), 7.78 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (tt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.51–7.41 (m, 5H), 7.37 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 6.4, 1.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 191.9, 142.8, 135.6, 134.0, 132.6, 131.5, 131.1, 131.0, 128.5, 128.5, 127.7, 127.2, 126.3, 126.1, 125.3.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{NaO}$, 305.0942; found, 305.0947.

2,5-Di-(1-naphthyl)-terephthalaldehyde (2).



The general synthesis method was based on the procedure described by Prusinowska et al. and Frederickson et al.^{72,84} In a 50 mL round-bottom flask, K_2CO_3 (2.49 g, 17.99 mmol, 5 equiv) was dissolved in 30 mL of H_2O and the resulting mixture was sparged with argon for 30 min. A 250 mL round-bottom flask containing a mixture of toluene (40 mL) and EtOH (30 mL) was sparged with argon for 30 min. Then, 2,5-dibromoterephthalaldehyde (1.05 g, 3.6 mmol, 1 equiv), 1-naphthyl boronic acid (1.56 g, 8.99 mmol, 2.5 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (416 mg, 0.36 mmol, 10 mol %), and water solution of K_2CO_3 were added to the flask. The resulting mixture was refluxed overnight in an argon atmosphere and with the use of a heating mantle as the heat source. The dark mixture was cooled to room temperature, diluted with CHCl_3 , and filtered through Celite. The filtrate was washed twice with water and brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated under reduced pressure, resulting in dark thick oil. The product was separated using column chromatography and crystallization.

Green-to-yellow crystals, mp 245–247 °C, 65% yield (601 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3352, 3060, 3041, 3012, 2881, 2749, 1746, 1679, 1592, 1509, 1483, 1438, 1406, 1396, 1365, 1267, 1239, 1146, 1114, 1021, 1008, 977, 911, 870, 855, 799, 772, 658, 632, 522, 456, 426.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.77 (s, 2H), 8.23 (s, 2H), 8.06–7.94 (m, 4H), 7.71–7.47 (m, 10H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 191.3, 143.4, 143.4, 137.7, 137.7, 134.0, 133.5, 133.4, 132.5, 132.4, 130.6, 130.6, 129.2, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.2, 127.1, 126.4, 126.4, 125.4, 125.4, 125.1.

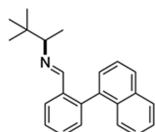
HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$, 409.1204; found, 409.1196.

The larger-scale synthesis was repeated starting from 3.15 g of 2,5-dibromoterephthalaldehyde (10.8 mmol), 1-naphthyl boronic acid (4.68 g, 27 mmol) and reduced amount of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (624 mg, 0.54 mmol, 5 mol %). The reaction time was prolonged to 36 h. After workup and purification, the pure product was obtained with 62% yield (2.58 g).

General Procedure for the Synthesis of Imines 3a and 3b.

To a 25 mL round-bottom flask containing aldehyde 1a or 1b (1 equiv, 0.44 mmol) and chiral amine (1.2 equiv, 0.53 mmol), toluene (8 mL) was added. The resulting mixture was stirred overnight under reflux using a Dean–Stark apparatus and a heating mantle as the heat source. Then, the solvent was removed *in vacuo* and the product was used as received.

Imine 3a.



Yellow oil, 98% yield (137 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3262, 3058, 2958, 2901, 2866, 2825, 2606, 1933, 1814, 1739, 1638, 1594, 1506, 1477, 1455, 1392, 1367, 1269, 1248, 1202, 1158, 1119, 1083, 1056, 1017, 964, 915, 863, 801, 777, 760, 695, 635, 620, 569, 462, 439, 420.

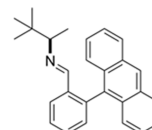
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.24–8.14 (m, 1H), 7.97–7.86 (m, 2H), 7.78 (s, 0.5H), 7.73 (s, 0.5H), 7.61–7.45 (m, 5H), 7.43–7.31 (m, 3H), 2.52 (dq, $J = 16.8, 6.5$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H), 0.92 (s, 0.5H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H), 0.81 (s, 4.5H), 0.76 (s, 4H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 157.7, 157.7, 157.4, 140.8, 140.7, 137.6, 137.5, 135.6, 135.5, 133.3, 133.3, 132.5, 132.4, 130.9, 130.8, 129.7, 129.6, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.5, 126.7, 126.7, 126.4, 126.3, 126.3, 126.2, 125.9, 125.9, 125.1, 125.1, 75.2, 75.1, 34.2, 34.2, 26.6, 26.5, 17.2, 17.1.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}$, 316.2065; found, 316.2061.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -33.4$ (c 1.00, CHCl_3).

Imine 3b.



White crystals, mp 117–118 °C, 62% yield (80 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3053, 2958, 2902, 2865, 1947, 1821, 1697, 1637, 1596, 1519, 1442, 1409, 1392, 1355, 1312, 1268, 1201, 1155, 1141, 1121, 1057, 1039, 1012, 963, 936, 888, 845, 822, 792, 761, 735, 630, 611, 553, 455, 416.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (s, 1H), 8.33–8.26 (m, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 2H), 7.61–7.50 (m, 4H), 7.49–7.42 (m, 3H), 7.36–7.29 (m, 3H), 2.31 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.68 (s, 9H).

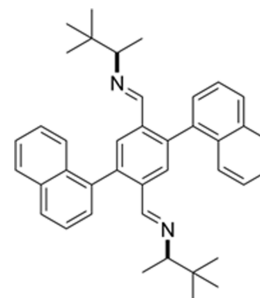
$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 157.2, 138.8, 136.6, 133.9, 131.8, 131.2, 130.7, 130.5, 129.8, 128.3, 128.2, 127.0, 126.8, 126.8, 126.7, 125.7, 125.7, 125.2, 75.0, 34.0, 26.4, 17.1.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}$, 366.2222; found, 366.2225.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -29.2$ (c 1.07, CHCl_3).

General Procedure for the Synthesis of Imines 4a–4j. To a 25 mL round-bottom flask containing dialdehyde 2 (1 equiv, 0.26 mmol) and chiral amine (2.3 equiv, 0.60 mmol), toluene (8 mL) was added. The resulting mixture was stirred overnight under reflux using a Dean–Stark apparatus and a heating mantle as the heat source. Then, the solvent was removed *in vacuo* and the product was crystallized if necessary.

Imine 4a.



White crystals, mp 289–291 °C, 77% yield (110 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3057, 3038, 2961, 2868, 1945, 1822, 1696, 1631, 1592, 1507, 1478, 1454, 1392, 1377, 1367, 1337, 1262, 1204, 1180, 1116, 1057, 1017, 965, 915, 800, 776, 740, 661, 564, 429.

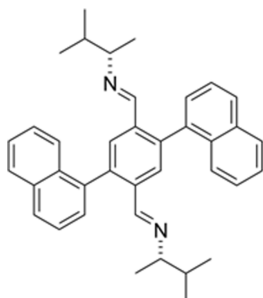
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (s, 0.5H), 8.18 (s, 0.5H), 8.16 (s, 0.5H), 8.11 (s, 0.5H), 8.02–7.90 (m, 4H), 7.83 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.79–7.39 (m, 11H), 2.51 (dq, $J = 18.9, 6.4$ Hz, 2H), 0.93 (dd, $J = 9.9, 6.5$ Hz, 3H), 0.83 (dd, $J = 6.5, 3.4$ Hz, 3H), 0.72 (dd, $J = 13.9, 10.9$ Hz, 18H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 157.7, 157.4, 157.2, 157.0, 140.4, 140.3, 137.3, 137.3, 137.2, 137.1, 136.8, 136.7, 136.5, 133.4, 133.3, 133.3, 132.5, 132.5, 132.5, 132.4, 129.1, 129.0, 128.9, 128.9, 128.2, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 127.6, 127.6, 126.7, 126.7, 126.4, 126.3, 126.3, 126.3, 126.0, 125.9, 125.9, 125.2, 75.4, 75.4, 75.3, 34.2, 34.2, 34.2, 34.2, 26.6, 26.5, 17.2, 17.1, 17.0, 17.0.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{40}H_{45}N_2$, 553.3583; found, 553.3570.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -116.1$ (c 0.96, $CHCl_3$).

Imine 4b.



White crystals, mp 267–268 °C, 74% yield (100 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3054, 2956, 2869, 1936, 1827, 1695, 1631, 1592, 1508, 1454, 1376, 1338, 1263, 1241, 1138, 1112, 1055, 1018, 966, 913, 801, 776, 740, 662, 554, 430.

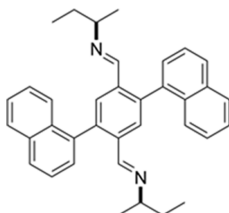
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24–8.10 (m, 2H), 8.02–7.89 (m, 4H), 7.87–7.78 (m, 2H), 7.75–7.39 (m, 10H), 2.60–2.49 (m, 2H), 1.66–1.51 (m, 2H), 0.99 (dd, $J = 10.0, 6.4$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.86–0.66 (m, 9H), 0.62 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 3H).

$^{13}C\{H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 157.7, 157.5, 157.3, 157.3, 140.5, 140.5, 140.4, 137.1, 137.0, 136.7, 136.7, 136.6, 136.5, 133.3, 132.6, 132.5, 132.5, 132.4, 129.0, 128.9, 128.9, 128.8, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 126.6, 126.6, 126.4, 126.4, 126.3, 126.3, 125.9, 125.9, 125.9, 125.2, 125.2, 72.5, 72.4, 34.0, 34.0, 19.8, 19.7, 19.6, 19.5, 19.4, 19.4, 19.4, 19.2, 19.2, 19.2.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{38}H_{41}N_2$, 525.3270; found, 525.3264.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} +83.7$ ($c = 0.97, CHCl_3$).

Imine 4c.



White crystals, mp 264–265 °C, 77% yield (99 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3054, 2963, 2924, 2868, 1940, 1747, 1632, 1592, 1508, 1488, 1454, 1376, 1325, 1267, 1241, 1141, 1021, 966, 913, 887, 803, 778, 741, 694, 662, 549, 526.

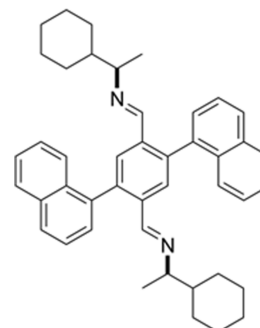
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21–8.17 (m, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.99–7.89 (m, 4H), 7.88–7.83 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.61–7.39 (m, 8H), 2.75 (h, $J = 6.6, 5.8$ Hz, 4H), 1.49–1.32 (m, 4H), 1.07–0.98 (m, 3H), 0.98–0.92 (m, 3H), 0.67 (q, $J = 7.7$ Hz, 3H), 0.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}C\{H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 157.7, 157.6, 157.4, 157.4, 140.6, 140.6, 140.5, 140.4, 137.0, 137.0, 136.9, 136.7, 136.6, 136.5, 136.5, 133.4, 133.3, 132.5, 132.5, 132.5, 132.4, 128.9, 128.9, 128.8, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.9, 126.5, 126.4, 126.4, 126.4, 126.3, 126.3, 125.9, 125.9, 125.2, 125.2, 68.0, 68.0, 68.0, 30.4, 30.4, 22.1, 22.0, 22.0, 11.0, 10.9, 10.9.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{36}H_{37}N_2$, 497.2957; found, 497.2949.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -60.2$ (c 0.95, $CHCl_3$).

Imine 4d.



White crystals, mp 249–250 °C, 76% yield (120 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3053, 2918, 2851, 1935, 1826, 1632, 1592, 1507, 1446, 1377, 1332, 1263, 1242, 1116, 1019, 966, 912, 800, 776, 737, 694, 662, 558, 430.

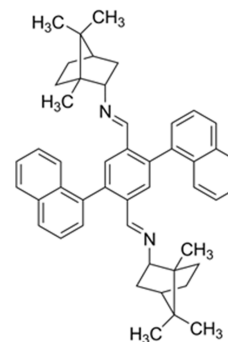
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.19–8.08 (m, 2H), 8.02–7.84 (m, 4H), 7.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.74–7.36 (m, 10H), 2.54 (h, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.68–1.40 (m, 10H), 1.36–0.84 (m, 14H), 0.80–0.60 (m, 3H), 0.43 (pd, $J = 12.8, 12.1, 3.0$ Hz, 1H).

$^{13}C\{H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6, 157.4, 157.3, 140.5, 140.5, 140.4, 140.4, 137.1, 137.1, 137.1, 137.1, 136.8, 136.6, 136.6, 133.3, 133.3, 133.3, 132.6, 132.5, 132.5, 128.9, 128.8, 128.2, 127.9, 127.8, 126.6, 126.5, 126.3, 126.3, 126.3, 125.9, 125.9, 125.9, 125.2, 125.2, 71.8, 71.7, 43.5, 43.4, 43.4, 43.3, 29.9, 29.9, 29.8, 29.8, 29.5, 26.5, 26.4, 26.4, 26.2, 26.2, 26.1, 26.0, 19.7, 19.6, 19.6, 19.6.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{44}H_{49}N_2$, 605.3896; found, 605.3898.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -67.8$ (c 0.94, $CHCl_3$).

Imine 4e.



White crystals, mp 307–308 °C, 85% yield (144 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3057, 3042, 2946, 2871, 1630, 1592, 1507, 1454, 1368, 1263, 1112, 1059, 1018, 942, 800, 776, 664, 554, 430.

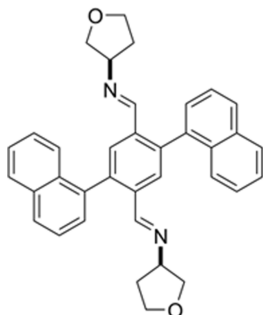
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24–8.17 (m, 1H), 8.15–8.10 (m, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.7, 2.3$ Hz, 4H), 7.82–7.39 (m, 12H), 3.01–2.91 (m, 1H), 2.78–2.71 (m, 1H), 2.06–1.69 (m, 3H), 1.68–1.52 (m, 4H), 1.46–1.31 (m, 2H), 1.24–1.17 (m, 1H), 1.14–0.81 (m, 7H), 0.80–0.68 (m, 9H), 0.57–0.48 (m, 3H), 0.44 (m, 1.5H), 0.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1.5H).

$^{13}C\{H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 157.8, 157.7, 157.6, 157.5, 157.4, 157.4, 157.4, 156.3, 156.2, 156.1, 156.1, 156.1, 156.0, 140.3, 140.3, 140.3, 140.2, 140.2, 140.1, 140.1, 137.6, 137.5, 137.5, 137.5, 137.4, 137.4, 136.7, 136.6, 136.6, 136.5, 136.5, 136.4, 136.4, 136.4, 136.3, 133.4, 133.4, 133.4, 133.4, 133.3, 133.3, 133.3, 132.6, 132.5, 132.5, 129.3, 129.3, 129.2, 129.2, 129.1, 129.1, 129.1, 129.0, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 128.0, 128.0, 127.9, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8, 127.8, 127.7, 126.6, 126.6, 126.5, 126.5, 126.5, 126.4, 126.4, 126.4, 126.3, 126.3, 126.3, 126.3, 126.2, 126.0, 126.0, 125.9, 125.9, 125.3, 125.3, 125.3, 125.2, 79.0, 78.9, 78.9, 78.9, 78.8, 78.8, 75.4, 75.4, 75.4, 75.3, 75.3, 50.7, 50.7, 50.6, 50.6, 50.5, 48.2, 48.2, 46.9, 46.9, 45.5, 45.4, 38.5, 38.5, 37.1, 37.1, 36.9, 36.9, 36.4, 36.3, 28.4, 28.2, 28.2, 27.5, 27.4, 20.7, 20.6, 20.6, 20.6, 19.6, 19.6, 18.7, 13.3, 13.3, 13.3, 13.1, 12.7, 12.7.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{48}H_{53}N_2$, 657.4209; found, 657.4220.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -51.5$ (c 1.01, $CHCl_3$).

Imine 4f.



White crystals, mp 292–294 °C, 67% yield (91 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3055, 2944, 2918, 2863, 1941, 1714, 1626, 1591, 1508, 1488, 1436, 1380, 1361, 1325, 1266, 1241, 1170, 1123, 1076, 1021, 964, 912, 805, 779, 742, 693, 661, 572, 540, 501, 470, 440, 421, 405.

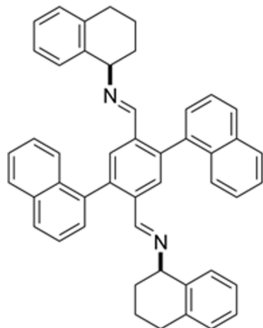
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23–8.20 (m, 2H), 7.99–7.92 (m, 4H), 7.90 (s, 2H), 7.70–7.39 (m, 10H), 3.94–3.85 (m, 2H), 3.80–3.50 (m, 8H), 2.04–1.71 (m, 4H).

$^{13}C\{H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 158.8, 158.7, 158.7, 158.6, 140.8, 140.8, 140.7, 136.6, 136.6, 136.3, 136.2, 136.2, 133.4, 132.5, 132.5, 132.4, 132.4, 129.1, 129.0, 129.0, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 126.5, 126.4, 126.4, 126.3, 126.2, 126.2, 126.1, 126.1, 126.0, 126.0, 125.3, 125.3, 125.2, 73.7, 73.7, 73.7, 69.8, 69.7, 69.7, 67.8, 67.8, 34.4, 34.4, 34.3.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{36}H_{33}N_2O_2$, 525.2542; found, 525.2541.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} +23.1$ (c 1.06, $CHCl_3$).

Imine 4g.



Colorless crystals, mp 250–252 °C, 87% yield (146 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3053, 3015, 2925, 2863, 2834, 1746, 1683, 1628, 1508, 1488, 1450, 1375, 1264, 1239, 1115, 1072, 966, 877, 803, 776, 738, 549, 433.

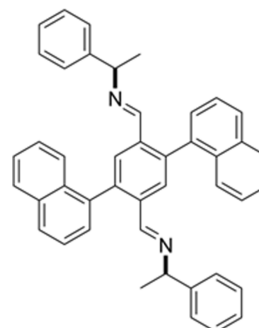
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26–8.19 (m, 2H), 8.03–7.87 (m, 6H), 7.76–7.44 (m, 10H), 7.08–6.88 (m, 6H), 6.70 (dd, $J = 17.3, 7.4$ Hz, 1H), 6.47 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.02 (dt, $J = 12.3, 5.9$ Hz, 1H), 2.79–2.59 (m, 4H), 1.99–1.72 (m, 5H), 1.70–1.56 (m, 3H).

$^{13}C\{H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 159.3, 159.1, 158.9, 158.8, 140.9, 140.9, 140.8, 140.7, 136.9, 136.9, 136.8, 136.8, 136.8, 136.8, 136.7, 136.6, 136.6, 136.6, 133.4, 133.4, 133.3, 132.6, 132.5, 132.5, 132.4, 129.0, 129.0, 129.0, 128.9, 128.9, 128.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 126.7, 126.7, 126.7, 126.6, 126.6, 126.5, 126.4, 126.4, 126.4, 126.3, 126.0, 125.9, 125.6, 125.5, 125.5, 125.2, 125.2, 125.2, 68.5, 68.3, 68.2, 67.9, 31.2, 31.1, 31.1, 29.3, 29.3, 19.9, 19.8, 19.7, 19.7.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{48}H_{41}N_2$, 645.3270; found, 645.3284.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} +161.1$ (c 1.04, $CHCl_3$).

Imine 4h.



White crystals, mp 199–201 °C, 67% yield (102 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3056, 3027, 2964, 2925, 2867, 1940, 1868, 1630, 1591, 1507, 1489, 1446, 1377, 1336, 1264, 1241, 1117, 1080, 1017, 968, 907, 880, 801, 776, 761, 695, 664, 616, 577, 530, 469, 430.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31–8.19 (m, 2H), 8.00–7.90 (m, 6H), 7.70 (dd, $J = 26.1, 8.2$ Hz, 1H), 7.63–7.43 (m, 8H), 7.40–7.30 (m, 1H), 7.25–7.05 (m, 10H), 4.13–4.02 (m, 2H), 1.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H).

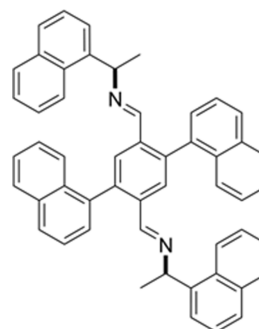
$^{13}C\{H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 158.1, 158.0, 157.9, 157.9, 144.8, 144.5, 144.4, 140.7, 140.7, 136.9, 136.9, 136.6, 136.6, 136.6, 136.5, 133.4, 133.3, 132.6, 132.5, 132.4, 129.1, 129.0, 129.0, 128.3, 128.2, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 126.7, 126.6, 126.6, 126.5, 126.5, 126.5, 126.4, 126.4, 126.4, 126.3, 126.0, 126.0, 125.3, 125.2, 69.7, 69.7, 69.6, 69.5, 24.9, 24.8, 24.4, 24.2.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{44}H_{37}N_2$, 593.2957; found, 593.2952.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} +3.2$ (c 0.96, $CHCl_3$).

The larger-scale synthesis was repeated starting from 1 g of 2,5-di-(1-naphthyl)-terephthalaldehyde (2, 2.44 mmol) and 2 equiv of (*R*)-1-phenylethylamine (0.592 g, 0.63 mL, 4.89 mmol) in toluene (65 mL). The resulting mixture was stirred overnight under reflux using a Dean–Stark apparatus and a heating mantle as the heat source. Then, the solvent was removed in vacuo and the crude product was used as received (yield 1.44 g, 99%). Further crystallization from the chloroform/ethanol mixture reduced the yield to 1 g (69%).

Imine 4i.



White crystals, mp 131–133 °C, 89% yield (160 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3044, 1631, 1594, 1508, 1441, 1371, 1257, 1229, 1167, 1119, 1072, 1013, 960, 911, 862, 795, 772, 733, 661, 559, 466, 429.

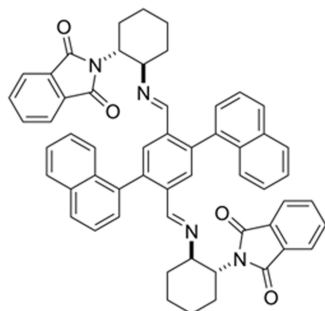
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34–8.27 (m, 2H), 8.11–8.04 (m, 2H), 8.00–7.80 (m, 6H), 7.80–7.41 (m, 15H), 7.41–7.22 (m, 7H), 4.97 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.88 (dt, $J = 11.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.55–1.43 (m, 3H), 1.43–1.36 (m, 3H).

$^{13}C\{H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 158.2, 158.2, 158.1, 140.8, 140.8, 140.7, 140.4, 140.3, 136.9, 136.9, 136.8, 136.8, 136.7, 136.7, 136.6, 136.5, 133.8, 133.7, 133.4, 133.3, 132.6, 132.5, 132.4, 132.3, 130.5, 130.5, 130.4, 130.3, 129.2, 129.2, 129.1, 128.8, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.2, 127.1, 127.0, 126.5, 126.4, 126.4, 126.4, 126.2, 126.0, 126.0, 126.0, 125.6, 125.6, 125.5, 125.3, 125.1, 125.1, 123.8, 123.8, 123.7, 123.7, 123.3, 123.3, 123.2, 123.1, 65.5, 65.1, 65.0, 24.6, 24.5, 24.3, 24.2.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{52}H_{41}N_2$, 693.3270; found, 693.3255.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -172.3$ (c 1.07, $CHCl_3$).

Imine **4j**.



White crystals, mp 325–326 °C, 86% yield (187 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3058, 2931, 2859, 1766, 1704, 1633, 1506, 1467, 1453, 1383, 1362, 1265, 1153, 1088, 1050, 1015, 998, 946, 907, 878, 800, 775, 715, 637, 561, 530, 428.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95–7.86 (m, 4H), 7.81 (s, 0.4H), 7.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 0.6H), 7.76 (s, 0.8H), 7.73 (s, 0.2H), 7.70–7.62 (m, 5H), 7.61–7.27 (m, 12H), 7.11–6.89 (m, 1.6H), 6.79–6.74 (m, 1.2H), 4.27–4.13 (m, 2H), 3.66–3.44 (m, 2H), 2.06 (qd, $J = 13.0, 4.1$ Hz, 2H), 1.76–1.43 (m, 9H), 1.40–1.21 (m, 5H).

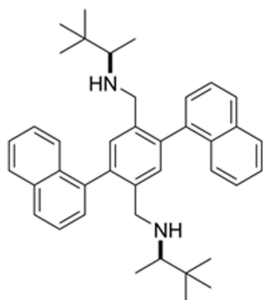
$^{13}C\{H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 168.2, 168.1, 160.0, 159.7, 159.6, 159.2, 140.4, 140.2, 136.5, 136.5, 136.4, 136.2, 133.7, 133.6, 133.5, 132.4, 132.3, 132.2, 132.1, 131.8, 131.7, 131.7, 129.3, 129.1, 129.0, 128.6, 128.4, 128.3, 128.3, 127.6, 127.5, 126.6, 126.5, 126.4, 126.4, 126.2, 126.1, 126.0, 125.8, 125.7, 125.6, 125.5, 125.2, 125.1, 123.1, 123.0, 122.9, 69.0, 68.9, 68.6, 55.7, 55.6, 33.7, 33.5, 33.5, 28.6, 28.5, 25.5, 24.0, 24.0.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{56}H_{47}N_4O_4$, 839.3597; found, 839.3603.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -117.0$ (c 1.00, $CHCl_3$).

General Procedure for the Reduction of Imines 4a–j to Amines 6a–j. To a 25 mL round-bottomed flask containing a solution of respective imine (0.08 mmol, 1 equiv) in $CHCl_3$ (6 mL), MeOH was added (6 mL) and then $NaBH_4$ (0.4 mmol, 5 equiv) was added. The mixture was stirred overnight at room temperature and quenched with 6 N solution of HCl till pH \approx 1. Then, the mixture was neutralized with a saturated water solution of K_2CO_3 to basic pH. The whole mixture was diluted with $CHCl_3$ (20 mL) and washed twice with water and brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated under reduced pressure, giving a white solid. The crude product was further crystallized or used as such.

Amine **6a**.



Pale orange crystals, mp 172–173 °C, 69% yield (44 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3052, 2953, 2866, 2817, 1739, 1591, 1508, 1453, 1392, 1364, 1333, 1203, 1112, 1017, 971, 903, 802, 775, 738, 660, 561, 469, 438.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01–7.86 (m, 4H), 7.76–7.61 (m, 2H), 7.61–7.39 (m, 10H), 3.74–3.56 (m, 2H), 3.48 (dd, $J = 13.0, 7.5$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 13.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.03–1.89 (m, 2H), 0.73–0.51 (m, 24H).

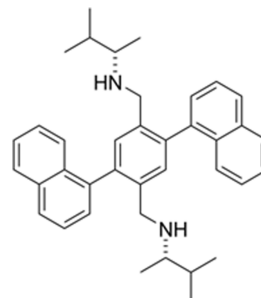
$^{13}C\{H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 139.2, 139.1, 139.1, 139.1, 138.9, 138.9, 138.7, 138.0, 137.9, 137.7, 133.7, 133.7, 133.5, 133.5, 132.5, 132.5, 132.4, 132.4, 131.7, 131.7, 131.5, 131.4, 128.2, 128.2,

128.2, 127.7, 127.6, 127.1, 127.0, 126.9, 126.4, 126.2, 126.1, 126.0, 126.0, 125.8, 125.8, 125.8, 125.3, 125.3, 125.2, 61.3, 61.3, 61.2, 60.9, 50.3, 50.2, 50.2, 50.0, 34.2, 34.2, 34.1, 34.0, 26.3, 26.3, 26.2, 26.2, 14.5, 14.4, 14.3, 14.3

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{40}H_{49}N_2$, 557.3896; found, 557.3885.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -60.4$ (c 0.99, $CHCl_3$).

Amine **6b**.



Pale yellow crystals, mp 156–157 °C, 75% yield (40 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3307, 3053, 2956, 2926, 2870, 2824, 1939, 1714, 1590, 1508, 1493, 1458, 1405, 1381, 1365, 1337, 1260, 1218, 1142, 1113, 1091, 1018, 972, 906, 803, 776, 739, 724, 660, 569, 514, 477, 439.

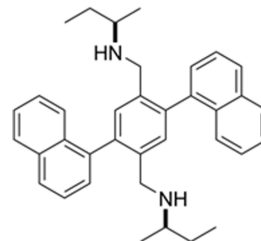
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00–7.89 (m, 4H), 7.75–7.63 (m, 2H), 7.61–7.41 (m, 10H), 3.59 (dd, $J = 13.2, 2.6$ Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.44 (dd, $J = 13.1, 9.2$ Hz, 1H), 2.18–2.04 (m, 2H), 1.44–1.26 (m, 2H), 0.69–0.45 (m, 18H).

$^{13}C\{H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 139.3, 139.2, 139.2, 138.9, 138.8, 138.8, 138.0, 137.9, 137.9, 137.9, 133.8, 133.7, 132.6, 132.5, 132.5, 131.8, 131.8, 131.7, 131.6, 128.4, 128.4, 128.4, 127.8, 127.1, 127.1, 127.0, 127.0, 126.4, 126.3, 126.3, 126.3, 126.2, 126.2, 126.0, 126.0, 126.0, 125.4, 125.4, 57.6, 57.6, 57.4, 57.2, 49.5, 49.4, 49.3, 49.3, 32.0, 31.9, 31.8, 19.4, 19.3, 19.3, 19.2, 17.1, 17.0, 17.0, 16.8, 15.8, 15.6, 15.6, 15.4.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{38}H_{45}N_2$, 529.3583; found, 529.3561.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} +30.3$ (c 1.00, $CHCl_3$).

Amine **6c**.



White crystals, mp 152–153 °C, 73% yield (40 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3312, 3052, 2961, 2924, 2874, 2824, 1941, 1590, 1508, 1494, 1455, 1406, 1373, 1331, 1260, 1223, 1163, 1120, 1079, 1019, 974, 906, 804, 778, 740, 660, 568, 512, 472, 437.

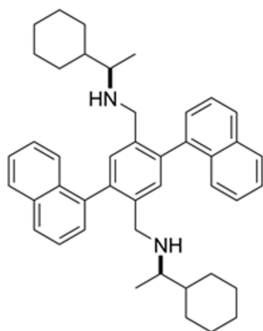
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01–7.84 (m, 4H), 7.74–7.62 (m, 2H), 7.62–7.30 (m, 10H), 3.64–3.29 (m, 4H), 2.23–2.08 (m, 2H), 1.18–0.93 (m, 5H), 0.71–0.48 (m, 11H).

$^{13}C\{H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 139.3, 139.3, 139.2, 138.8, 138.7, 137.9, 137.8, 137.8, 133.8, 133.7, 133.7, 132.5, 132.5, 132.4, 131.7, 131.7, 131.6, 128.4, 128.4, 127.9, 127.0, 127.0, 127.0, 127.0, 126.3, 126.3, 126.2, 126.0, 126.0, 126.0, 125.4, 125.4, 53.8, 53.8, 53.7, 53.5, 49.2, 49.2, 49.1, 49.1, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 19.6, 19.6, 19.6, 19.5, 10.1, 10.1, 10.0, 10.1.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{36}H_{41}N_2$, 501.3270; found, 501.3262.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} -19.0$ (c 1.02, $CHCl_3$).

Amine 6d.



Colorless oil, 71% yield (51 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3340, 3043, 2919, 2847, 1929, 1812, 1592, 1507, 1446, 1405, 1371, 1214, 1154, 1111, 1017, 966, 891, 864, 797, 775, 567, 471, 430.

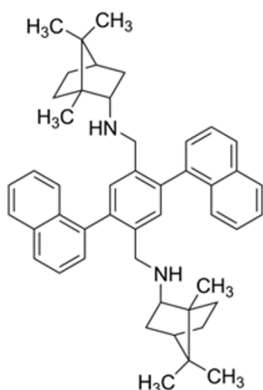
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.17–7.82 (m, 4H), 7.79–7.28 (m, 12H), 3.66–3.35 (m, 4H), 2.24–1.95 (m, 2H), 1.80–1.42 (m, 6H), 1.38–0.84 (m, 14H), 0.61 (dt, $J = 21.9, 6.4$ Hz, 10H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 139.1, 139.1, 138.7, 138.6, 138.6, 137.8, 137.8, 137.7, 137.7, 133.7, 133.7, 133.6, 133.6, 132.5, 132.4, 132.4, 132.3, 131.8, 131.7, 131.6, 131.6, 128.2, 128.2, 128.2, 128.2, 127.7, 127.0, 126.9, 126.9, 126.8, 126.2, 126.2, 126.1, 126.1, 126.1, 125.9, 125.8, 125.8, 125.8, 125.3, 125.2, 57.2, 57.0, 56.9, 56.5, 49.6, 49.3, 49.2, 49.0, 42.4, 42.3, 29.7, 29.7, 29.5, 29.4, 27.7, 27.6, 27.5, 27.4, 26.7, 26.6, 26.6, 26.5, 26.5, 26.5, 26.4, 16.5, 16.3, 16.1.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{Na}$, 631.4028; found, 631.4041.

Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -21.3$ (c 0.97, CHCl_3).

Amine 6e.



White crystals, mp 219–220 $^\circ\text{C}$, 77% yield (59 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3327, 3059, 2980, 2943, 2871, 2820, 1591, 1509, 1446, 1386, 1327, 1243, 1210, 1117, 1096, 1075, 1017, 986, 901, 866, 801, 778, 741, 660, 567, 430.

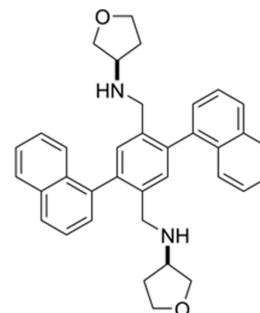
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00–7.85 (m, 4H), 7.77–7.63 (m, 2H), 7.61–7.28 (m, 10H), 3.71–3.27 (m, 4H), 2.59–2.47 (m, 1H), 2.29–2.20 (m, 1H), 1.82–1.63 (m, 1H), 1.57–0.80 (m, 14H), 0.74–0.64 (m, 10H), 0.57–0.06 (m, 7H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 139.1, 139.1, 139.1, 139.0, 138.9, 138.9, 138.9, 138.8, 138.8, 138.7, 138.0, 137.9, 137.8, 137.6, 133.7, 133.6, 132.6, 132.5, 132.5, 132.4, 132.3, 132.3, 132.2, 132.2, 132.1, 131.9, 131.8, 131.8, 131.7, 131.6, 131.6, 128.3, 128.2, 128.2, 128.2, 127.7, 127.7, 127.7, 127.6, 127.6, 127.1, 127.1, 127.0, 127.0, 127.0, 126.9, 126.9, 126.9, 126.8, 126.8, 126.8, 126.7, 126.3, 126.3, 126.3, 126.2, 126.2, 126.2, 126.1, 126.1, 126.0, 126.0, 125.8, 125.8, 125.8, 125.3, 125.3, 125.2, 65.9, 65.7, 65.6, 65.6, 65.5, 65.5, 65.4, 65.4, 62.5, 62.5, 62.4, 62.3, 62.1, 51.0, 50.8, 50.2, 50.1, 50.1, 50.0, 50.0, 48.5, 48.4, 48.4, 48.2, 48.1, 48.1, 48.1, 48.1, 46.6, 46.5, 46.5, 45.2, 45.1, 45.1, 44.8, 44.8, 44.8, 38.3, 38.2, 38.1, 38.1, 38.0, 37.9, 37.9, 37.3, 37.3, 37.1, 37.0, 36.8, 36.8, 36.7, 28.2, 28.1, 28.0, 28.0, 27.3, 27.2, 27.1, 27.1, 20.5, 20.5, 20.4, 20.4, 20.3, 20.2, 19.7, 19.7, 18.6, 18.6, 14.0, 11.8, 11.7, 11.7, 11.7, 11.6, 11.6, 11.5.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{57}\text{N}_2$, 661.4522; found, 661.4510.

Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -6.6$ (c 0.99, CHCl_3).

Amine 6f.



Colorless crystals, mp 184–185 $^\circ\text{C}$, 68% yield (34 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3304, 3053, 2932, 2857, 1935, 1746, 1590, 1508, 1494, 1455, 1435, 1405, 1360, 1334, 1216, 1135, 1109, 1073, 1054, 1019, 974, 907, 804, 779, 741, 660, 568, 519, 434.

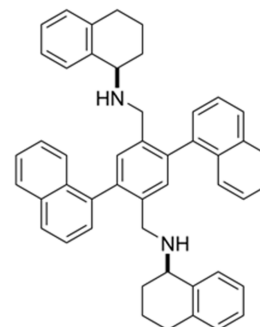
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00–7.88 (m, 4H), 7.68–7.41 (m, 12H), 3.65–3.42 (m, 10H), 3.19–3.02 (m, 4H), 1.78–1.63 (m, 2H), 1.31–1.17 (m, 2H), 1.06 (br, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 139.4, 139.4, 138.5, 138.5, 137.4, 137.4, 137.4, 133.7, 132.4, 132.3, 132.3, 131.4, 131.4, 131.3, 128.5, 128.5, 128.5, 128.1, 128.1, 128.0, 127.0, 127.0, 127.0, 126.4, 126.4, 126.4, 126.1, 126.1, 126.0, 126.0, 126.0, 125.5, 125.4, 125.4, 73.3, 73.3, 73.3, 67.1, 67.0, 57.8, 57.8, 57.8, 57.7, 50.1, 50.0, 50.0, 32.8, 32.8, 32.7.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$, 529.2855; found, 529.2872.

Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +3.3$ (c 1.06, CHCl_3).

Amine 6g.



Colorless oil, 98% yield (49 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3849, 3330, 3054, 3012, 2925, 2854, 2359, 2119, 2101, 2068, 2023, 1990, 1941, 1744, 1681, 1634, 1592, 1488, 1445, 1377, 1260, 1092, 1017, 904, 801, 775, 734, 422.

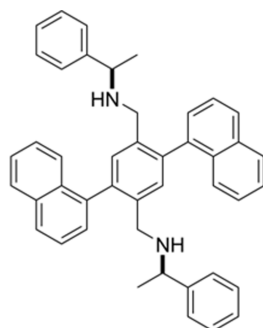
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.03–7.91 (m, 4H), 7.78–7.41 (m, 12H), 7.10–6.82 (m, 7H), 6.59 (dd, $J = 24.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 13.0, 3.8$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.45 (dq, $J = 21.6, 4.9$ Hz, 2H), 2.71–2.50 (m, 4H), 1.75–1.36 (m, 10H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 139.6, 139.5, 139.1, 139.0, 138.9, 138.8, 138.7, 138.6, 137.9, 137.8, 137.8, 137.7, 137.3, 137.3, 137.3, 133.7, 133.7, 133.7, 133.6, 132.6, 132.5, 132.5, 131.9, 131.9, 131.9, 131.7, 131.7, 131.6, 129.0, 128.9, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.4, 127.9, 127.2, 127.2, 127.1, 126.6, 126.5, 126.5, 126.3, 126.3, 126.0, 126.0, 125.6, 125.6, 125.6, 125.5, 125.4, 125.4, 55.1, 55.1, 54.9, 54.9, 54.8, 54.7, 54.4, 54.3, 49.6, 49.5, 49.5, 49.4, 49.3, 49.3, 49.1, 49.1, 49.0, 48.8, 48.8, 48.8, 29.4, 29.3, 29.3, 27.7, 27.7, 27.6, 18.8, 18.8, 18.7, 18.6.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{N}_2$, 649.3583; found, 649.3575.

Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +5.2$ (c 0.90, CHCl_3).

Amine 6h.



Colorless oil, 64% yield (30 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3326, 3056, 2959, 2923, 2833, 1942, 1738, 1681, 1591, 1507, 1491, 1449, 1405, 1368, 1200, 1113, 1056, 1016, 907, 865, 799, 775, 759, 698, 569, 541, 434.

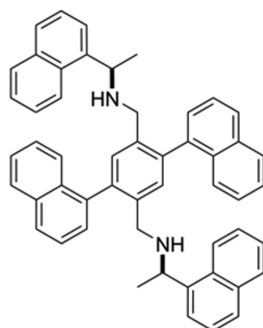
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (q, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.74–7.27 (m, 12H), 7.22–7.00 (m, 6H), 6.99–6.78 (m, 4H), 3.59–3.21 (m, 6H), 1.09–0.83 (m, 6H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 145.2, 145.2, 139.3, 139.3, 139.3, 139.2, 138.8, 138.6, 138.6, 137.8, 137.7, 137.6, 137.6, 133.8, 133.7, 132.7, 132.6, 132.3, 132.3, 132.1, 132.1, 131.9, 131.9, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 127.9, 127.9, 127.8, 127.0, 127.0, 127.0, 126.7, 126.6, 126.5, 126.3, 126.3, 126.2, 126.2, 126.1, 126.0, 125.4, 57.6, 57.5, 57.4, 57.3, 50.0, 49.9, 49.6, 49.6, 24.3, 24.2.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{41}\text{N}_2$, 597.3270; found, 597.3251.

Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +54.3$ (c 1.02, CHCl_3).

Amine 6i.



White foam, 65% yield (52 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3861, 3849, 3797, 3640, 3566, 3333, 3044, 2963, 2924, 2859, 2414, 2359, 2244, 2116, 1942, 1811, 1746, 1641, 1593, 1507, 1440, 1368, 1257, 1171, 1113, 1057, 1016, 969, 904, 861, 797, 773, 726, 648, 613, 566, 429.

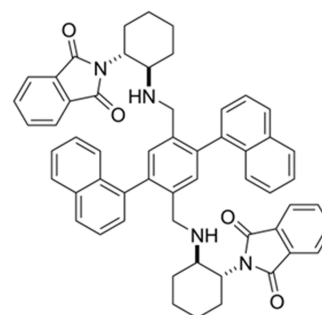
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97–7.81 (m, 6H), 7.79–7.66 (m, 3H), 7.61–7.30 (m, 15H), 7.29–6.93 (m, 6H), 4.39–4.26 (m, 2H), 3.63 (dd, $J = 13.2, 11.2$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 13.2, 2.6$ Hz, 1H), 3.45–3.36 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.13–1.09 (m, 4H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 140.7, 140.7, 140.6, 140.5, 139.4, 139.4, 139.3, 139.2, 138.8, 138.6, 138.6, 137.8, 137.8, 137.7, 133.9, 133.9, 133.7, 133.6, 132.6, 132.5, 132.3, 132.2, 132.2, 132.1, 132.1, 132.0, 132.0, 131.9, 131.9, 131.2, 131.2, 128.9, 128.9, 128.4, 127.9, 127.8, 127.1, 127.1, 127.0, 126.9, 126.3, 126.2, 126.1, 126.0, 125.8, 125.6, 125.6, 125.4, 125.4, 125.2, 122.9, 122.7, 122.6, 52.9, 52.6, 52.5, 52.2, 50.0, 49.6, 49.5, 23.7, 23.7.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{45}\text{N}_2$, 697.3583; found, 697.3576.

Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +38.2$ (c 1.00, CHCl_3).

Amine 6j.



White foam, 95% yield (57 mg).

IR (thin film, cm^{-1}): 3054, 2925, 2854, 1937, 1766, 1700, 1611, 1592, 1507, 1466, 1373, 1329, 1173, 1153, 1115, 1083, 1016, 952, 903, 870, 800, 776, 715, 638, 569, 530, 423.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90–7.83 (m, 2H), 7.78 (dt, $J = 8.7, 4.3$ Hz, 2H), 7.51–7.27 (m, 14H), 7.26–7.21 (m, 2H), 7.15 (ddd, $J = 10.7, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J = 7.0, 2.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.76–3.61 (m, 2H), 3.43–3.32 (m, 2H), 3.26–3.11 (m, 2H), 3.04–2.90 (m, 2H), 2.15–1.98 (m, 2H), 1.71–1.45 (m, 8H), 1.21–0.82 (m, 6H), 0.70–0.59 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 168.9, 168.9, 168.8, 139.0, 138.9, 138.8, 138.8, 138.7, 138.6, 137.8, 137.7, 137.7, 137.5, 133.5, 133.5, 133.4, 133.3, 133.3, 132.5, 132.4, 132.4, 131.8, 131.7, 131.7, 131.7, 130.8, 130.7, 130.7, 130.5, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 127.4, 127.4, 127.4, 126.9, 126.9, 126.8, 126.5, 126.4, 126.3, 126.2, 126.1, 126.1, 126.1, 126.0, 125.8, 125.3, 125.2, 125.2, 122.8, 122.7, 122.6, 56.7, 56.5, 56.4, 56.1, 56.1, 56.0, 55.9, 48.0, 47.7, 47.4, 33.0, 32.9, 32.7, 32.6, 29.7, 29.7, 25.7, 25.1, 25.0, 24.9.

HRMS (ESI-Q-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_4$, 843.3910; found, 843.3905.

Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -54.4$ (c 1.00, CHCl_3).

■ ASSOCIATED CONTENT

SI Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.0c00734>.

Calculation details, X-ray crystallography details, total energies, percentage populations, and structures of all calculated low-energy conformers of 4a–j; calculated UV and ECD spectra for individual low-energy conformers of 4a–j and model compound 5; copies of the UV and ECD spectra of 3a, 3b, and 4a–j measured in cyclohexane; copies of the UV and ECD spectra of 6a–j measured in cyclohexane and acetonitrile solutions; ^1H and $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR spectra of all synthesized new compounds; and the Cartesian coordinates for individual low-energy conformers of 4a–j (PDF)

Crystallographic data for 2, 4a–d, 4f, 6a–c, and 6f (CIF)

FAIR data, including the primary NMR FID files, for compounds 2, 3a, 3b, 4a–j, and 6a–j (ZIP)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Tomasz Mądry – Department of Chemistry, Adam Mickiewicz University, 61 614 Poznan, Poland; orcid.org/0000-0003-3249-6306; Email: tomasz.madry@amu.edu.pl

Marcin Kwit – Department of Chemistry and Center for Advanced Technologies, Adam Mickiewicz University, 61 614 Poznan, Poland; orcid.org/0000-0002-7830-4560; Email: marcin.kwit@amu.edu.pl

Author

Agnieszka Czapik – Department of Chemistry, Adam Mickiewicz University, 61 614 Poznan, Poland; orcid.org/0000-0001-6078-8782

Complete contact information is available at:
<https://pubs.acs.org/10.1021/acs.joc.0c00734>

Author Contributions

All authors have given approval to the final version of the manuscript.

Notes

The authors declare no competing financial interest. CCDC 1990604–1990613 contains the supporting crystallographic data for **2**, **4a–4d**, **4f**, **6a–6c**, and **6f**. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/structures.

ACKNOWLEDGMENTS

This project was realized within the Preludium program (2018/29/N/ST4/00567) from the National Science Centre, Poland. The calculations were performed at the Poznan Supercomputing and Networking Centre (grant no. 406).

REFERENCES

- (1) Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Biochemistry*; W. H. Freeman: New York, 2002.
- (2) Lough, W. J.; Wainer, I. W., Eds. *Chirality in Natural and Applied Science*; CRC Press: Boca Raton, 2002.
- (3) Lightner, D. A.; Gurst, J. E. *Organic Conformational Analysis and Stereochemistry from Circular Dichroism Spectroscopy*, Wiley-VCH: New York, 2000.
- (4) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1994.
- (5) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer: Berlin, Heidelberg, 2004.
- (6) Lauceri, R.; D'Urso, A.; Mammana, A.; Purrello, R. Transfer of Chirality for Memory and Separation. In *Electronic and Magnetic Properties of Chiral Molecules and Supramolecular Architectures*; Naaman, R. et al., Eds.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, 2011; Vol. 298, p 143.
- (7) Nógrádi, M. et al. In *Stereochemistry and Stereoselective Synthesis. An Introduction*; Poppe, L.; Nógrádi, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2016.
- (8) Berova, N.; Polavarapu, P. L.; Nakanishi, K.; Woody, R. W., Eds. *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy: Applications in Stereochemical Analysis of Synthetic Compounds, Natural Products, and Biomolecules*; Wiley: Hoboken, 2012.
- (9) see for example: Kwit, M.; Gawroński, J.; Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Kaik, M.; More O'Ferrall, R.; Kudavalli, J. S. Toluene Dioxygenase-Catalysed Synthesis of *cis*-Dihydrodiol Metabolites from 2-Substituted Naphthalene Substrates: Absolute Configurational and Conformational Assignments Based on Circular Dichroism and Optical Rotation Measurements. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 11500. and literature therein.
- (10) Kasha, M.; Rawls, H. F.; El-Bayoumi, S. A. The Exciton Model in Molecular Spectroscopy. *Pure Appl. Chem.* **1965**, *11*, 371.
- (11) Harada, N.; Nakanishi, K. *Circular Dichroism Spectroscopy: Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*; University Science Books: Mill Valley, CA, 1983.
- (12) Berova, N.; Nakanishi, K. Exciton Chirality Method: Principles and Applications. In *Circular Dichroism: Principles and Applications*; Nakanishi, K.; Berova, N.; Woody, R. W., Eds.; Wiley-VCH Publishers: New York, 2000; Chapter 12, pp 337–382.
- (13) Rodger, A.; Nordén, B. *Circular Dichroism & Linear Dichroism*; Oxford University Press Inc.: New York, 1997.
- (14) Harada, N.; Hattori, T.; Suzuki, T.; Okamura, A.; Ono, H.; Miyano, S.; Uda, H. Absolute Stereochemistry of 1-(9-Phenanthryl)-2-naphthoic Acid as Determined by CD and X-Ray Methods. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1789.
- (15) Gottarelli, G.; Proni, G.; Spada, G. P.; Fabbri, D.; Gladiali, S.; Rosini, C. Conformational and Configurational Analysis of 4,4'-Biphenanthryl Derivatives and Related Helicenes by Circular Dichroism Spectroscopy and Cholesteric Induction in Nematic Mesophases. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2013.
- (16) Hattori, T.; Sakurai, K.; Koike, N.; Miyano, S.; Goto, H.; Ishiya, F.; Harada, N. Is the CD Exciton Chirality Method Applicable to Chiral 1,1'-Biphenanthryl Compounds? *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9086.
- (17) Solladié-Cavallo, A.; Marsol, C.; Pescitelli, G.; Di Bari, L.; Salvadori, P.; Huang, X.; Fujioka, N.; Berova, N.; Can, X.; Freedman, T. B.; Nafie, L. A. (R)-(+)- and (S)-(-)-1-(9-Phenanthryl)ethylamine: Assignment of Absolute Configuration by CD Tweezer and VCD Methods, and Difficulties Encountered with the CD Exciton Chirality Method. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1788.
- (18) Jurinovich, S.; Guido, C. A.; Bruhn, T.; Pescitelli, G.; Mennucci, B. The role of magnetic–electric coupling in exciton-coupled ECD spectra: the case of bis-phenanthrenes. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10498.
- (19) Grauso, L.; Teta, R.; Esposito, G.; Menna, M.; Mangoni, A. Computational prediction of chiroptical properties in structure elucidation of natural products. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 1005.
- (20) Pescitelli, G.; Bruhn, T. Good Computational Practice in the Assignment of Absolute Configurations by TDDFT Calculations of ECD Spectra. *Chirality* **2016**, *28*, 466.
- (21) Autschbach, J. Computing chiroptical properties with first-principles theoretical methods: Background and illustrative examples. *Chirality* **2009**, *21*, E116–E152.
- (22) Crawford, T. D.; Tam, M. C.; Abrams, M. L. The current state of ab initio calculations of optical rotation and electronic circular dichroism spectra. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 12057.
- (23) Crawford, T. D. Ab Initio Calculation of Molecular Chiroptical Properties. *Theor. Chem. Acc.* **2006**, *115*, 227.
- (24) Wolf, C. *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds: Principles and Applications*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2008.
- (25) Ozelik, A.; Pereira-Cameselle, R.; Poklar Ulrih, N.; Petrovic, A. G.; Alonso-Gómez, J. L. Chiroptical Sensing: A Conceptual Introduction. *Sensors* **2020**, *20*, 974.
- (26) Herrera, B. T.; Pilicer, S. L.; Anslyn, E. V.; Joyce, L. A.; Wolf, C. Optical Analysis of Reaction Yield and Enantiomeric Excess: A New Paradigm Ready for Prime Time. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10385.
- (27) Pasini, D.; Nitti, A. Recent Advances in Sensing Using Atropisomeric Molecular Receptors. *Chirality* **2016**, *28*, 116.
- (28) You, L.; Zha, D.; Anslyn, E. V. Recent advances in supramolecular analytical chemistry using optical sensing. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7840.
- (29) Jo, H. H.; Lin, C.-Y.; Anslyn, E. V. Rapid optical methods for enantiomeric excess analysis: From enantioselective indicator displacement assays to exciton-coupled circular dichroism. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2212.
- (30) Wolf, C.; Bentley, K. W. Chirality sensing using stereodynamic probes with distinct electronic circular dichroism output. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5408.
- (31) Borovkov, V. V.; Hembury, G. A.; Inoue, Y. Origin, Control, and Application of Supramolecular Chirogenesis in Bisporphyrin-Based Systems. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 449.
- (32) Royer, J. In *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications*; Nugent, T. C., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2010.
- (33) Bentley, K. W.; Nam, Y. G.; Murphy, J. M.; Wolf, C. Chirality Sensing of Amines, Diamines, Amino Acids, Amino Alcohols, and α -Hydroxy Acids with a Single Probe. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18052.
- (34) Ghosn, M. W.; Wolf, C. Chiral Amplification with a Stereodynamic Triaryl Probe: Assignment of the Absolute Config-

uration and Enantiomeric Excess of Amino Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16360.

(35) Ghosn, M. W.; Wolf, C. Synthesis, Conformational Stability, and Asymmetric Transformation of Atropisomeric 1,8-Bisphenol-naphthalenes. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3888.

(36) Iwaniuk, D. P.; Wolf, C. A Stereodynamic Probe Providing a Chiroptical Response to Substrate-Controlled Induction of an Axially Chiral Arylacetylene Framework. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2414.

(37) Thanzeel, F. Y.; Wolf, C. Substrate-Specific Amino Acid Sensing Using a Molecular D/L-Cysteine Probe for Comprehensive Stereochemical Analysis in Aqueous Solution. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7276.

(38) Bentley, K. W.; Wolf, C. Comprehensive chirality sensing: Development of stereodynamic probes with a dual (chir)optical response. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6517.

(39) Anyika, M.; Gholami, H.; Ashtekar, K. D.; Acho, R.; Borhan, B. Point-to-axial chirality transfer: a new probe for "sensing" the absolute configurations of monoamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 550.

(40) Dutot, L.; Wright, K.; Gaucher, A.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J.-P.; De Zotti, M.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Toniolo, C. The Bip Method, Based on the Induced Circular Dichroism of a Flexible Biphenyl Probe in Terminally Protected -Bip-Xaa*-Dipeptides, for Assignment of the Absolute Configuration of β -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5986.

(41) Nieto, S.; Dagna, J.; Anslyn, E. A Facile Circular Dichroism Protocol for Rapid Determination of Enantiomeric Excess and Concentration of Chiral Primary Amines. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 227.

(42) Ni, C.; Zha, D.; Ye, H.; Hai, Y.; Zhou, Y.; Anslyn, E. V.; You, L. Dynamic Covalent Chemistry within Biphenyl Scaffolds: Reversible Covalent Bonding, Control of Selectivity, and Chirality Sensing with a Single System. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1300.

(43) Huang, X.; Rickman, B. H.; Borhan, B.; Berova, N.; Nakanishi, K. Zinc porphyrin tweezer in host-guest complexation: determination of absolute configurations of diamines, amino acids, and amino alcohols by circular dichroism. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6185.

(44) Carmo dos Santos, N. A.; Badetti, E.; Licini, G.; Abbate, S.; Longhi, G.; Zonta, C. A stereodynamic fluorescent probe for amino acids. Circular dichroism and circularly polarized luminescence analysis. *Chirality* **2018**, *30*, 65.

(45) Scaramuzzo, F. A.; Badetti, E.; Licini, G.; Zonta, C. Second-Generation Tris(2-pyridylmethyl)amine–Zinc Complexes as Probes for Enantiomeric Excess Determination of Amino Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1438.

(46) Ikkal, S. A.; Dhamija, A.; Brahma, S.; Rath, S. P. A nonempirical approach for direct determination of the absolute configuration of 1,2-diols and amino alcohols using Mg(II)bisporphyrin. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5440.

(47) Bentley, K. W.; Joyce, L. A.; Sherer, E. C.; Sheng, H.; Wolf, C.; Welch, C. J. Antenna Biphenols: Development of Extended Wavelength Chiroptical Reporters. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1185.

(48) Lynch, C. C.; De los Santos, Z. A.; Wolf, C. Chiroptical sensing of unprotected amino acids, hydroxy acids, amino alcohols, amines and carboxylic acids with metal salts. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6297.

(49) Kwit, M.; Rychlewska, U.; Gawroński, J. Induced Homohelicity of Diphenimide Bis-propellers. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1714.

(50) Vergura, S.; Pisani, L.; Scafato, P.; Casarini, D.; Superchi, S. Central-to-axial chirality induction in biphenyl chiroptical probes for the stereochemical characterization of chiral primary amines. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 555.

(51) Gawroński, J.; Grajewski, J. A superior molecular bichromophore for the determination of absolute configuration of primary amines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1527.

(52) Iwaniuk, D. P.; Wolf, C. Enantioselective Sensing of Amines Based on [1 + 1]-, [2 + 2]-, and [1 + 2]-Condensation with Fluxional Arylacetylene-Derived Dialdehydes. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2602.

(53) Ghosn, M. W.; Wolf, C. Enantioselective recognition of amines with an atropisomeric 1,8-bisphenolnaphthalene. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6799.

(54) Ściebura, J.; Gawroński, J. Double chirality transmission in trityl amines: Sensing molecular dynamic stereochemistry by circular dichroism and DFT calculations. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 13138.

(55) Prusinowska, N.; Bendzińska-Berus, W.; Jelecki, M.; Rychlewska, U.; Kwit, M. Triphenylacetic acid amides: Molecular propellers with induced chirality. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 738.

(56) Prusinowska, N.; Bendzińska-Berus, W.; Szymkowiak, J.; Warzajtis, B.; Gajewy, J.; Jelecki, M.; Rychlewska, U.; Kwit, M. Double helicity induction in chiral bis(triphenylacetamides). *RSC Adv.* **2015**, *5*, 83448.

(57) Skowronek, P.; Czapik, A.; Rajska, Z.; Kwit, M. Molecular and supramolecular helicity induction in trityl group-containing compounds: the case of chiral 3,3,3-triphenylpropionic acid derivatives. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4497.

(58) Bendzińska-Berus, W.; Warzajtis, B.; Gajewy, J.; Kwit, M.; Rychlewska, U. Trityl Group as a Crystal Engineering Tool for Construction of Inclusion Compounds and for Suppression of Amide NH...O=C Hydrogen Bonds. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 2560.

(59) Dagna, J. M.; Pescitelli, G.; Tran, L.; Lynch, V. M.; Anslyn, E. V.; Di Bari, L. In Situ Assembly of Octahedral Fe(II) Complexes for the Enantiomeric Excess Determination of Chiral Amines Using Circular Dichroism Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4398.

(60) Seo, M.-S.; Sun, D.; Kim, H. Stereoselective Chiral Recognition of Amino Alcohols with 2,2'-Dihydroxybenzil. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6586.

(61) Kim, H.; So, S. M.; Yen, C. P.-H.; Vinhato, E.; Lough, A. J.; Hong, J.-I.; Kim, H.-J.; Chin, J. Highly stereospecific generation of helical chirality by imprinting with amino acids: a universal sensor for amino acid enantiopurity. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8657.

(62) Seo, M.-S.; Lee, A.; Kim, H. 2,2'-dihydroxybenzil: A stereodynamic probe for primary amines controlled by steric strain. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2950.

(63) Pilicer, S. L.; Mancinelli, M.; Mazzanti, A.; Wolf, C. Predictive chirality sensing via Schiff base formation. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6699. and references therein.

(64) De los Santos, Z. A.; Ding, R.; Wolf, C. Quantitative chirality sensing of amines and amino alcohols via Schiff base formation with a stereodynamic UV/CD probe. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1934. and references therein.

(65) See excellent review: Berova, N.; Pescitelli, G.; Petrovic, A. G.; Proni, G. Probing molecular chirality by CD-sensitive dimeric metalloporphyrin hosts. *Chem. Commun.* **2009**, 5958.

(66) Zardi, P.; Wurst, K.; Licini, G.; Zonta, C. Concentration-Independent Stereodynamic g-Probe for Chiroptical Enantiomeric Excess Determination. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15616.

(67) Armstrong, R. J.; Nandakumar, M.; Dias, R. M. P.; Noble, A.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. Enantiodivergent Synthesis of Allenes by Point-to-Axial Chirality Transfer. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 8203.

(68) Neff, R. K.; Frantz, D. E. Recent applications of chiral allenenes in axial-to-central chirality transfer reactions. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7.

(69) Neff, R. K.; Frantz, D. E. Recent Advances in the Catalytic Syntheses of Allenenes: A Critical Assessment. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 519.

(70) Li, F.; Wang, Y.; Meng, F.; Dai, C.; Cheng, Y.; Zhu, C. Central-to-Axial Chirality Transfer-Induced CD Sensor for Chiral Recognition and ee Value Detection of 1,2-DACH Enantiomers. *Macromol. Chem. Phys.* **2015**, *216*, 1925.

(71) Mađry, T.; Czapik, A.; Kwit, M. Optical activity and helicity enhancement of highly sensitive dinaphthylmethane-based stereodynamic probes for secondary alcohols. *ACS Omega* **2019**, *4*, 3244.

(72) The synthetic procedures were adapted from: Prusinowska, N.; Bardziński, M.; Janiak, A.; Skowronek, P.; Kwit, M. Sterically Crowded Trianglimines – Synthesis, Structure, Solid State Self-Assembly and Unexpected Chiroptical Properties. *Chem. – Asian J.* **2018**, *13*, 2691.

(73) Suzuki, A. Cross-coupling reactions via organoboranes. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83.

(74) Miyaura, N. *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*; Topics in Current Chemistry; Springer-Verlag, 2002; Vol. 219, p 11.

(75) TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-311++G(d,p) Method as Implemented in Gaussian Software: Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, revision D.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

(76) Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

(77) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1988**, *37*, 785.

(78) Yanai, T.; Tew, D.; Handy, N. A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51.

(79) Shimizu, K. D.; Dewey, T. M.; Rebek, J. Synthetic and structural studies of large and rigid molecular clefts. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5145.

(80) Degenhardt, C., III; Shortell, D. B.; Adams, R. D.; Shimizu, K. D. Synthesis and structural characterization of adaptable shape-persistent building blocks. *Chem. Commun.* **2000**, 929.

(81) Gawroński, J.; Gawrońska, K.; Kacprzak, K. Chiral C and S Conformers of Aromatic Diimide Triads. *Chirality* **2001**, *13*, 322.

(82) Kuwahara, S.; Nakamura, M.; Yamaguchi, A.; Ikeda, M.; Habata, Y. Combination of a New Chiroptical Probe and Theoretical Calculations for Chirality Detection of Primary Amines. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5738.

(83) Kaik, M.; Gawroński, J. Facile monoprotection of *trans*-1,2-diaminocyclohexane. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1559.

(84) Frederickson, C. K.; Zakharov, L. N.; Haley, M. M. Modulating paratropicity strength in diareno-fused antiaromatics. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16827.

(85) Wang, J.; Deng, Z.-X.; Wang, C.-M.; Xia, P.-J.; Xiao, J.-A.; Xiang, H.-Y.; Chen, X.-Q.; Yang, H. Unraveling and manipulating the stereospecific retro-aldol reaction in the organocatalytic asymmetric aldol reaction of isatin and cyclohexanone. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7535.

Article

“Double-Twist”-Based Dynamic Induction of Optical Activity in Multichromophoric System

Tomasz Mądry¹, Agnieszka Czapik^{1,*} and Marcin Kwit^{1,2,*}

¹ Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61 614 Poznań, Poland; tomasz.madry@amu.edu.pl

² Centre for Advanced Technologies, Adam Mickiewicz University, Uniwersytetu Poznańskiego 10, 61 614 Poznań, Poland

* Correspondence: agnieszka.czapik@amu.edu.pl (A.C.); marcin.kwit@amu.edu.pl (M.K.)

Abstract: The electronic circular dichroism (CD)-silent 2,5-bis(biphen-2-yl)terephthalaldehyde has been used as a sensor (reporter) of chirality for primary amines. The through-space inductor–reporter interactions force a change in the chromophore conformation toward one of the diastereomeric forms. The structure of the reporter, with the terminal flipping biphenyl groups, led to generating Cotton effects in both lower- and higher-energy regions of the ECD spectrum. The induction of an optical activity in the chromophore was due to the cascade point-to-axial chirality transmission mechanism. The reporter system turned out to be sensitive to the subtle differences in the inductor structure. Despite the size of the chiral substituent, the molecular structure of the inductor–reporter systems in the solid-state showed many similarities. The most important one was the tendency of the core part of the molecules to adapt pseudocentrosymmetric conformation. Supported by a weak dispersion and Van der Waals interactions, the *face-to-face* and *edge-to-face* interactions between the π -electron systems present in the molecule were found to be responsible for the molecular arrangement in the crystal.



Citation: Mądry, T.; Czapik, A.; Kwit, M. “Double-Twist”-Based Dynamic Induction of Optical Activity in Multichromophoric System. *Symmetry* **2021**, *13*, 325. <https://doi.org/10.3390/sym13020325>

Academic Editor: Victor Borovkov
Received: 18 January 2021
Accepted: 12 February 2021
Published: 16 February 2021

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords: induced optical activity; stereodynamic chirality probe; exciton coupling

1. Introduction

Chirality and its demonstration, an optical activity of non-racemic compounds, is one of the most fascinating phenomena observed in nature. Without a doubt, chirality represents the most decisive factor that affects the functioning of living organisms. The tangible evidence of chirality is the so-called “asymmetry of life” that is manifested, for example, by the same configuration of amino acids that are building blocks of living organisms. Self-organization of bio-organic molecules, molecular recognition, and induction of chirality, which take place in living organisms, are fundamental processes of which chirality plays the first fiddle [1–7].

On the other hand, one of the convenient ways to acquire chiral compounds in the enantiomerically pure form relies on the process of chirality induction in prochiral substrate. The stereoselective synthesis is the leading aspect of contemporary synthetic organic chemistry [8–11].

The optical activity of chiral compounds manifests itself inter alia by their optical rotation (OR) and circular dichroism (CD), both vibrational (VCD) and electronic (ECD) [12,13]. The latter two spectroscopic methods are particularly useful for determining the structure of chiral compounds and their aggregates, however, the presence of suitable chromophore (or chromophores) in the molecule skeleton is compulsory. Thus, in the case of the compounds lacking chromophoric system(s), the proper functionalization, which means introducing the appropriate chromophore into the molecule, allows for structural studies using CD spectroscopy.

It is an axiom to say that the optically active compounds are characterized by the permanent chirality, i.e., they are non-changeable under standard conditions. There is a group of dynamically racemic compounds, usually characterized by strong electronic absorption in UV–VIS spectral region, which remain optically inactive (ECD-silent) due to the easily achieved equilibrium between the enantiomeric forms [14]. This equilibrium might be affected by the covalent or non-covalent attachment of permanently chiral “inducer” to such a stereodynamic chromophore. As a result of the adaptation of the structure of the chromophore to the chiral environment created by the inducer, the arising of Cotton effects (CEs) in the region of the absorption of the chromophore is observed in the ECD spectra [14].

The above-mentioned mode of action of stereodynamic chromophoric probes is in fact a foundation of chirality sensing process [15–19]. To date, a number of artificial probes have been introduced in stereochemical analysis to establish chirality of natural and man-made compounds. Among the probes, those based on exciton coupling between strong electric dipole transition moments (EDTMs) seem to be particularly useful for chirality sensing [20–22]. The direct correlation between the shape of the ECD spectrum (with particular emphasis on the spectral region where exciton couplet is appearing) and geometrical relationship between interacting EDTMs allows for determining the inducer’s chirality.

Among the permanently chiral molecules, the inducers having two or more groups prone to functionalization represent rather less demanding cases for stereochemical assignments. On the opposite pole are chiral molecules in which there is no more than one group available for functionalization. In such cases, the chromophoric probe needs to contain two aromatic parts twisting relatively to each other upon attaching the inducer [23–25]. As a result, the chromophoric system becomes optically active. The way of action of these probes relies on the point-to-axial chirality transfer mechanism and, usually, the efficiency of the probe is directly proportional to the differences between substituents flanking the stereogenic center(s) [26–29].

Recently, we have proven that the ECD-silent chromophoric probe, based on the 2,5-di(1-naphthyl)terephthalaldehyde skeleton, might be efficiently applied for chirality sensing of primary amines through the point-to-axial chirality transmission mechanism [30]. A feature that distinguishes this probe from others is unprecedentedly high sensitivity to subtle differences in the inductor structure. The generated exciton Cotton effects were observed in the region of the 1B_b electron transition in the naphthalene chromophore, which was more than enough for stereochemical studies of aliphatic amines. However, for the inducers with aromatic chromophores, the measured ECD spectra exhibited complex shapes, which made simple structure–spectrum correlations impossible.

To check the possibility of overcoming this problem, we decided to modify the structure of the receptor in such a way that the CEs were visible beyond the absorption range of the typical π -electron chromophores. However, the main goal was to develop a probe operating on the cascade mechanism of chirality transmission. Thus, the attachment of an additional flexible chromophore to the terephthalaldehyde core will lead to formation of the chirality sensor capable of sequential transferring of the structural information. The intention behind this idea is depicted in Figure 1a.

From the point of view of the assumption made, biphenyl as a flexible chromophore has turned out to be a natural choice. This belief is based on the solid foundations. It was as early as at the turn of the century when Rossini “induced a preferred twist in a biphenyl core”, which allowed for determining the absolute configuration of chiral diols [31]. Shortly after, we and other research groups have proven the usefulness of biphenyl-based compounds for stereochemical studies [32–38]. Although these probes were different in the method of binding the inductor, the general mode of an action of the probes was the same. The through-space inductor-reporter interactions enforced the shift of the biphenyl *P/M* equilibrium (“twist” of the chromophore) toward one of the two diastereomeric forms. This resulted in the appearance of non-zero CEs in the region of

the biphenyl UV-absorption, with the position and the amplitude of CD bands potentially being affected by proper functionalization of chromophore core [35].

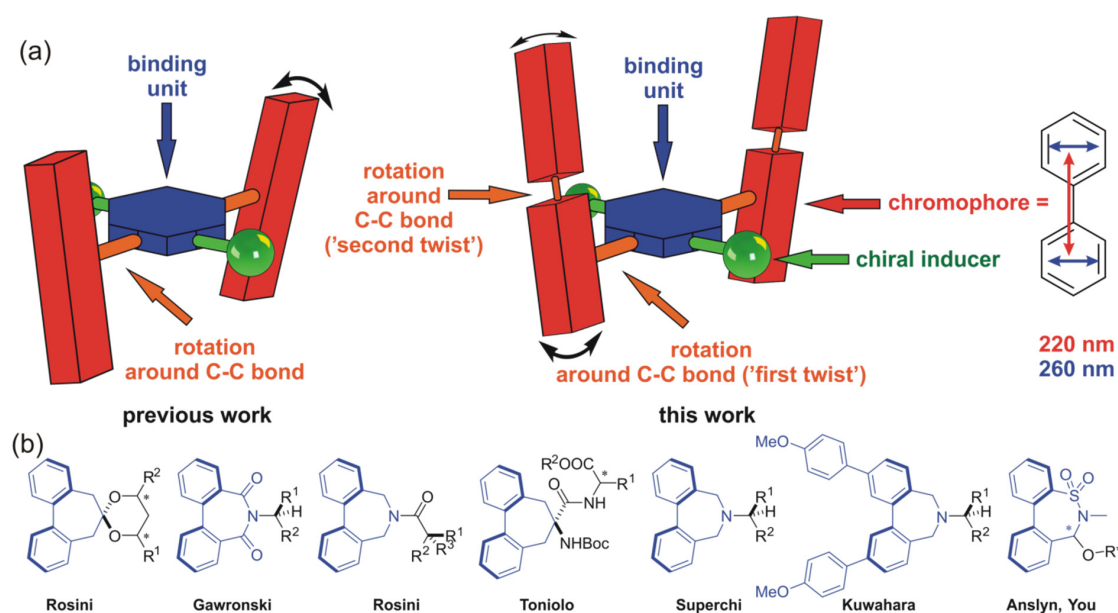


Figure 1. (a) Schematic representation of the designed stereodynamic probe. Arrows indicate polarizations of electron transition of the highest oscillator strengths within the biphenyl chromophore. (b) Examples of biphenyl-containing stereodynamic probes for chirality sensing. The biphenyl-based probe core is marked in blue.

Continuing our interests in the dynamic chirality induction phenomenon, we decided to put some efforts into designing and synthesizing the new sensitive stereodynamic reporter for primary amines operating on the basis of the point-to-axial chirality mechanism. The modular structure of the probe core would consist of the amine-binder, whereas the external flexible chromophore systems would be responsible for generating the CEs. We will point out that the efficiency in the chirality sensing, understood as the quantitative correlation between the size of the substituent(s) and the Cotton effect(s) amplitude, turned out to us to be less important than providing the evidence of chirogenesis taking place in such a cascaded probe. An opportunity to investigate the effect of a substituent on the chromophore structure in the solid state would be given by comparison of the structures of the inductor–reporter systems found in the crystal.

2. Materials and Methods

Detailed experimental procedures, details regarding X-ray diffraction studies, and theoretical calculations are given in the Supplementary Information file.

3. Results and Discussion

As it has been reported previously, the initial attempts to the modification of the 2,5-di(1-naphthyl)terephthalaldehyde probe by replacing the naphthalene with other chromophore (preferably anthracene) failed [30]. However, we successfully synthesized the derivative **1** of the modular structure by Suzuki coupling of 2,5-dibromoterephthalaldehyde with 2-biphenylboronic acid (all details regarding synthesis and full spectroscopic characterization of the compounds are contained in the Supplementary Information) [39].

In **1**, the central dialdehyde part would bind the permanently chiral inducer (the primary amine), whereas the biphenyl units act as “double” switchable chromophores. We expected a possibility of rotation around the carbon–carbon bonds connecting the binding part with the chromophore (“the first twist”) and around those bonds, which connect the aromatic rings in the biphenyls (“the second twist”). Therefore, the structural information from the stereogenic center of the inducer to the external phenyl ring would

be transferred sequentially. As the inducers, we chose primary amines, which varied in the size of the substituents flanking stereogenic center including the demanding case of 3-aminotetrahydrofuran. In such a particular case, the probe will have to distinguish the differences between oxygen atom and CH₂ group in the inductor structure.

The diimine compounds **2a–2k** (shown in Figure 2) were obtained quantitatively through a simple condensation of **1** with twofold excess of the respective amine. Further purification by crystallization allowed us to obtain analytically pure samples, which were further used for stereochemical studies. Having an opportunity for a deeper look into the structure of the compounds in the crystalline phase, we begin the discussion from the results of the X-ray diffraction studies.

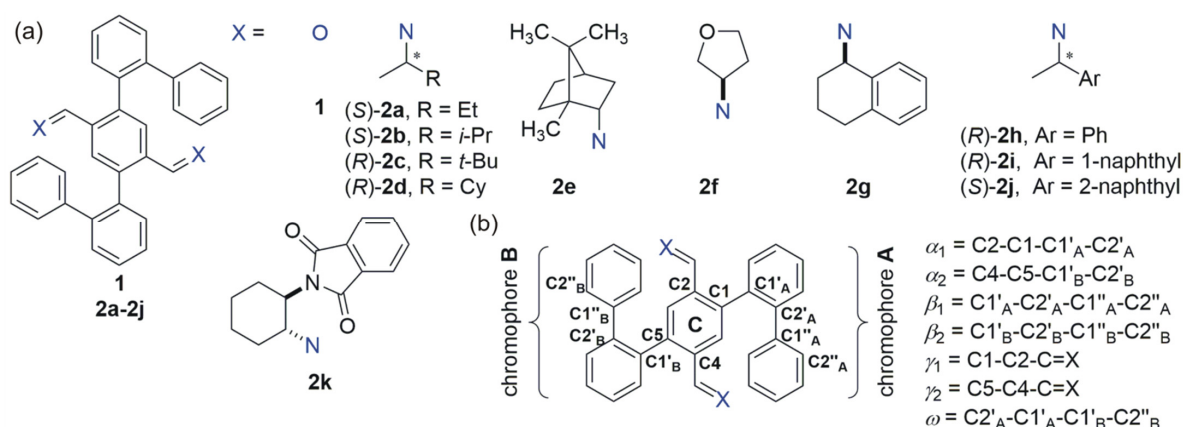


Figure 2. (a) Structures of compounds under study. (b) Torsion angles that characterize a molecular conformation.

3.1. The Solid-State Molecular Structure and Molecular Organization in the Crystals of Diimines

The asymmetric unit of crystal **1** consists of half molecule of the aldehyde located on inversion center, which means that the molecule uses its own symmetry. The molecule of **1** does not contain any functional groups considered as potential donors of strong classical hydrogen bonds. However, it is possible to form C–H···O hydrogen bonds, and in the crystal structure of **1**, we observed supramolecular chains made from the molecules of **1** (Figure 3). Additionally, despite the presence of the formyl group, the probe **1** represents a rich aromatic system. Therefore, the π -electron interactions constitute the main force “sticking” molecules together to form the 3D crystal structure.

Similarly to the parent compound **1**, the possibility of forming classic strong hydrogen bonds in crystal structure is limited in the case of the imines **2a–2f**, **2h**, and **2k**. The addition of the chiral substituent to the probe **1** core disrupted the inversion symmetry. However, for most of the obtained derivatives, this did not cause a significant change of the geometry of the core of the molecule. For compounds **1**, **2a–2e**, and **2h**, the conformation of the molecule in crystal phase was practically the same (Table S4). It is worth emphasizing that the core part of the molecules remained *pseudocentrosymmetric*. The comparison of the geometry of the selected molecules is shown in Figure 4.

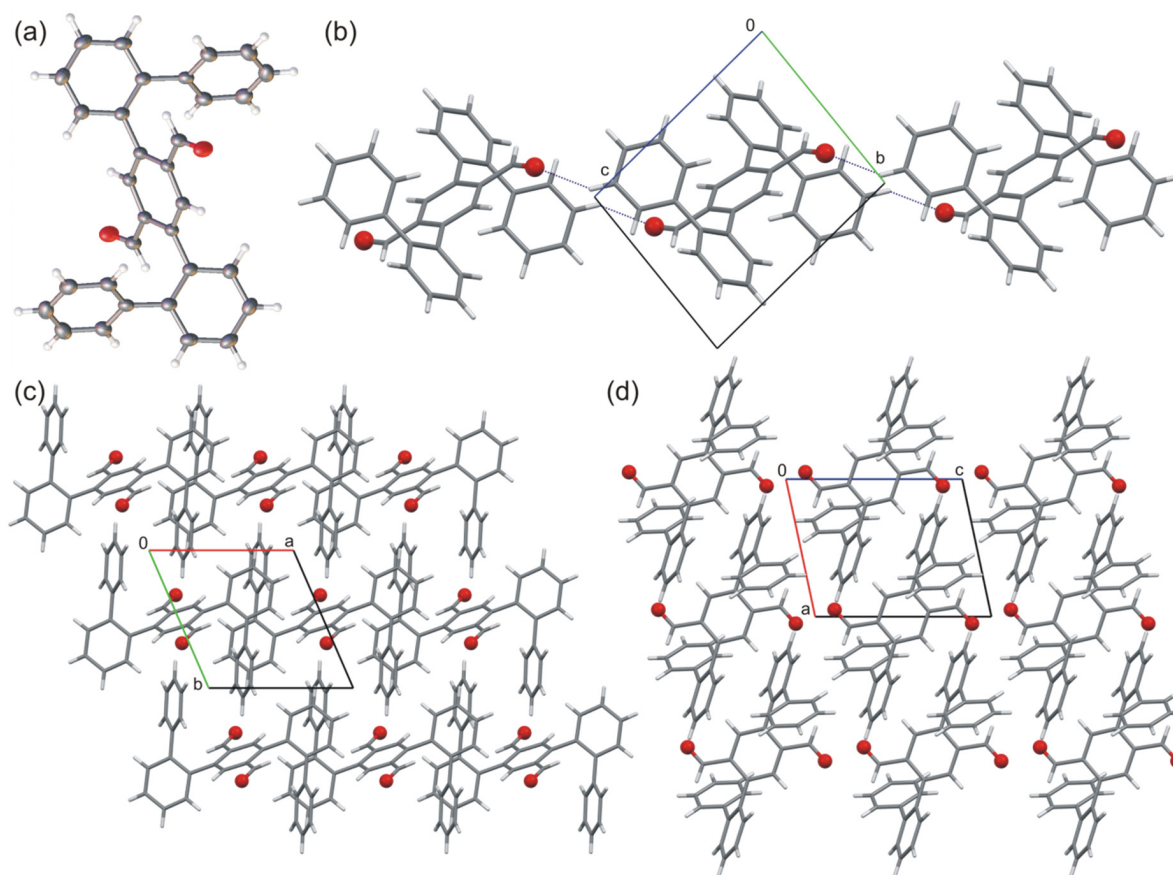


Figure 3. (a) Molecular structure of 1. (b) Supramolecular chain via H-bonds in the crystal structure (view along *a*-axis). Molecular packing in the crystal structure of 1: (c) view along *c*-axis and (d) view along *b*-axis. Oxygen atoms are shown as red balls.

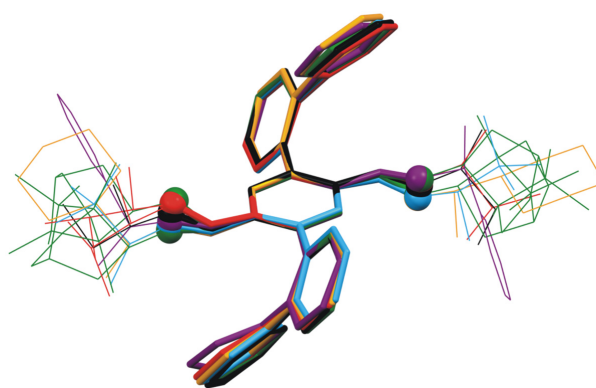


Figure 4. Overlaying of molecular structures of compounds 1, 2a–2e, and 2h.

Interestingly, comparing the unit cell parameters found for the compounds 2a–2e and 2h showed that they are very similar (see Table S5). Moreover, the crystal packing turned out to be quite repeatable in the case of various derivatives.

The crystal structure is glued by interactions of π -electron systems. For the exemplary case of 2c, two molecules interact with each other through *face-to-face* interactions between the aromatic rings of biphenyl substituents. Such a discrete stack is obscured on both sides by *edge-to-face* interactions with the next two molecules (Figure 5a). The crystal structure is composed of layers stabilized by a series of aromatic interactions, supported in some cases by weak C–H \cdots N interactions. The 3D structure is stabilized by weak Van der

Waals interactions and dispersion interactions (Figure 5b). The visible differences in crystal packing of individual derivatives result from volume and shape differences between the chiral substituents attached to the nitrogen atoms. It can be concluded that the geometry of the molecule determines the packing of the molecules in the crystal structure. Being strict, we must admit that the type of the substituent, its size, and its shape causes slight differences in the packing of the molecules in the crystal phase. This results from the steric fit of the molecules and does not disturb the general patterns observed for most compounds under study.

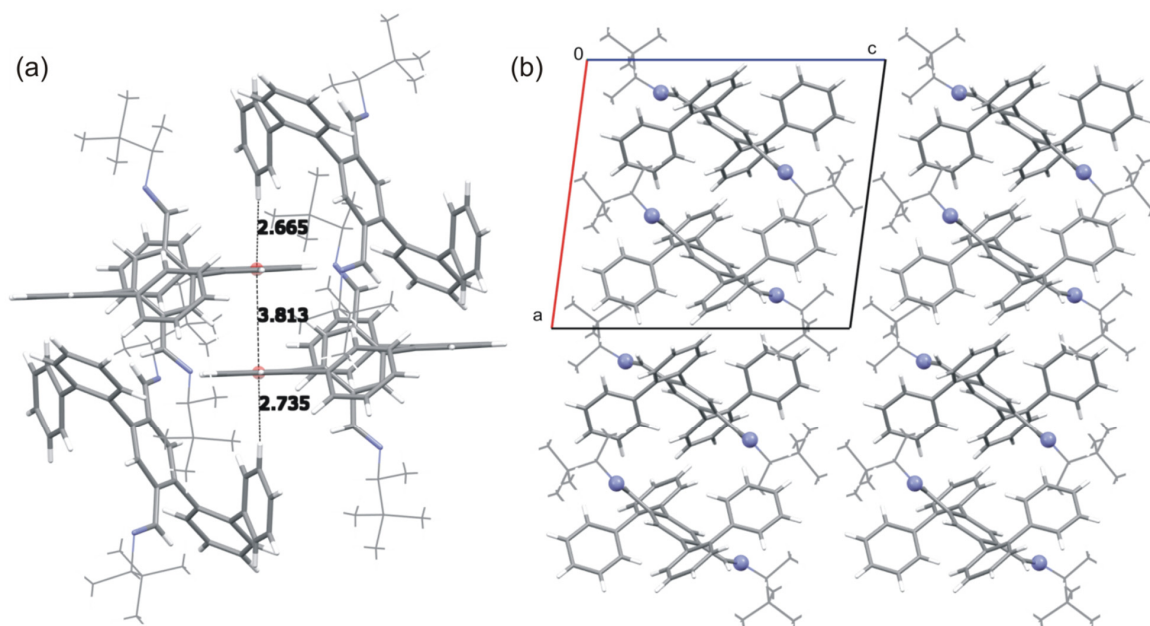


Figure 5. (a) Supramolecular interactions in the crystal structure of **2c**. For clarity, the aliphatic substituents are shown with thinner lines whereas intermolecular interactions are shown as dashed lines. Distances are in angstroms. (b) Molecular packing in the crystal of **2c** viewed along the *b*-axis (nitrogen atoms are shown as balls).

A significant change in the geometry of the molecule can be observed in the case of compounds **2f** and **2k**, where both biphenyl wings are on the same side of the molecule. Interestingly, in both cases, the crystals contain solvent molecules. In the crystals of **2f**, the solvent molecules are located in voids, which constitute about 9.5% of the unit cell volume (Figure 6a). For the imine **2k**, the solvent is located in the channels occupying 20% of the unit cell volume (Figure 6b). The crystals of both compounds left in the air, apart from the solvent, are unstable and destroyed after some time (several hours for **2f** and two days for **2k**). Similarly to the previously mentioned cases, for these two compounds, the main force that is responsible for the arrangement of the molecules in the 3D structure are the interactions between the aromatic systems supported by weak dispersion and Van der Waals interactions.

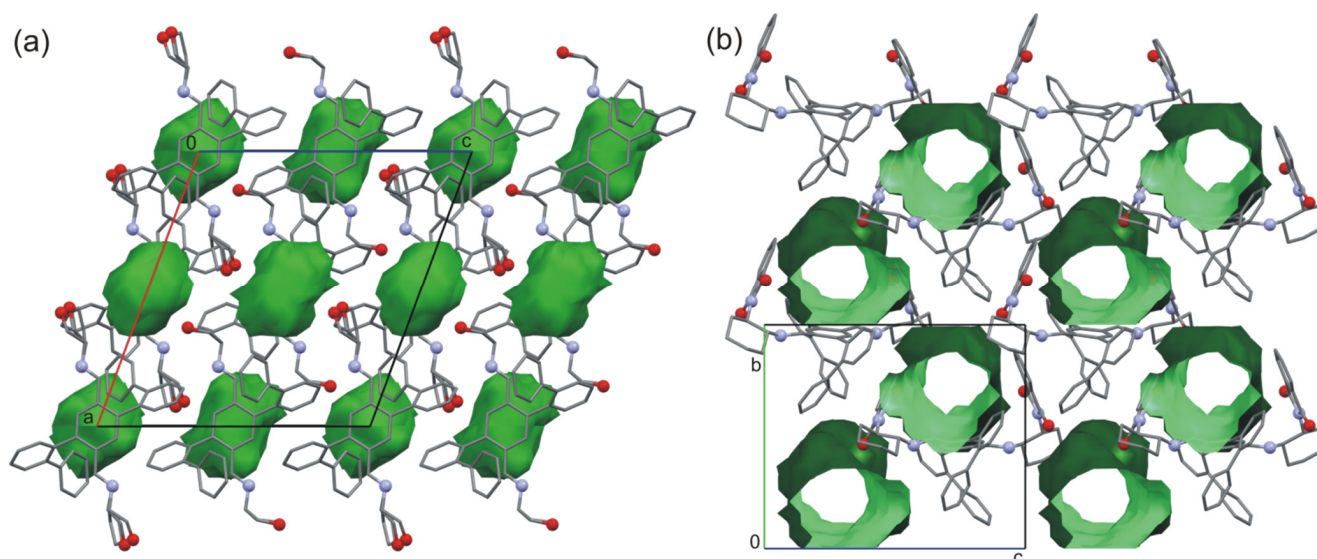


Figure 6. (a) Structural voids in the crystal of compounds **2f** and (b) channels in the crystal structure of **2k**.

3.2. Chirogenesis in Imines **2a–2k**

The crystallographic studies did not provide any ultimate prediction regarding the possibility of induction of an optical activity in the compounds under study. What is more, the observed solid-state molecular behavior of the studied compounds calls the usefulness of probe **1** as the chirality sensor into question. On the other hand, the structure of a given compound in the crystal is determined mostly by the way of packing and strong intermolecular interactions, whereas in the diluted solution, more subtle intramolecular interactions can influence the conformation.

The initial attempts to measure ECD spectra of imines failed due to very limited solubility or even insolubility of these compounds in polar solvents. However, the imines **2a–2k** turned out to be unexpectedly well soluble in non-polar solvents, i.e., cyclohexane; therefore, both UV and ECD spectra were measured in this solvent. The numerical UV and ECD data are juxtaposed in Table 1, and in Figure 7, example ECD spectra of imines **2a**, **2c**, **2f**, and **2h** are shown. For the sake of comparison, in Figure 7, we additionally show the ECD spectra of the corresponding imines obtained from 2,5-di(1-naphthyl)terephthalaldehyde and (*R*)-2-aminebutane, (*R*)-2-amine-3,3-dimethylbutane, (*R*)-3-aminetetrahydrofuran, and (*R*)-1-phenylethylamine (data taken from [30]).

The UV spectra of **2a–2k** exhibited a few absorption bands. The number, intensity, and the position of the UV absorption bands depended on the type and structure of the compound. Apart from the higher-energy maximum appearing at around 190 nm, the remaining UV bands were usually not well-distinguished from each other. An attempt to generalize led to the conclusion that it is possible in the UV spectra to distinguish at least four areas in which the absorption maximums or curve inflection points appeared. For example, in the simplest case of **2a**, the first lowest energy band appeared at 319 nm and the position of the higher-energy bands were 237 and 196 nm, whereas in the region of 270 nm, there was an inflection point of the UV curve rather than an actual maximum. A subtle change in the structure of the inductor (**2b**) resulted in better visibility of the 270-nm absorption band, however, in the lower-energy region, the absorption bands were found to not be well separated from each other.

Table 1. The UV (ϵ , in $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) and electronic circular dichroism (ECD) ($\Delta\epsilon$, in $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) data for imines 2a–2k [a].

Compound	UV (nm)	ECD (nm)
2a	4600 (319); 45,000 (237); 72,400 (196)	1.7 (320); −4.1 (299); 19.0 (270); −1.6 (252); 9.2 (233); −12.8 (209); 5.9 (194)
2b	39200 (238); 65,600 (196)	3.2 (321); −5.3 (300); 21.7 (270); −0.8 (253); 18.8 (236); −16.8 (211); −7.6 (203); −9.0 (200); 2.6 (194)
2c	31,400 (274); 46,300 (238); 78,300 (192)	−6.0 (316); 6.5 (297); −23.3 (269); 0.7 (254); 36.1 (235); 17.0 (212); 8.7 (204); 12.3 (199); 4.6 (194)
2d	43,800 (238); 73,100 (196)	−3.9 (316); 1.4 (299); −11.8 (270); −1.1 (254); −25.9 (233); 10.8 (206); 15.4 (200); 7.5 (192); 12.8 (188)
2e	31,700 (280); 42,100 (238); 74,600 (193)	−4.4 (308); 3.7 (274); −6.1 (235); −2.3 (217); −3.5 (211); 8.6 (192)
2f	41600 (237); 67,700 (195)	1.1 (320); 9.9 (270); −2.3 (252); −6.4 (208); 7.0 (195)
2g	30,700 (274); 45,000 (237); 129,600 (195)	12.2 (313); −1.5 (278); 1.4 (268); −13.7 (240); 94.2 (201); −48.8 (186)
2h	6400 (321); 48,200 (238); 150,700 (189)	4.4 (324); 1.6 (286); −0.7 (280); 5.1 (268); −14.8 (251); −28.8 (236); 3.2 (213); 95.9 (195)
2i	44,500 (274); 159,100 (227); 79,400 (188)	1.4 (333); −4.7 (320); −24.4 (285); 28.8 (265); −37.8 (234); −24.2 (224); 18.7 (208); 24.3 (192)
2j	46,100 (276); 174,900 (226)	−7.4 (328); −5.9 (316); 2.9 (299); 3.9 (282); 113.4 (232); −184.9 (222); 15.6 (202); 18.1 (188)
2k	29,400 (267); 106,500 (206); 81,600 (188)	2.4 (346); −3.1 (316); 0.9 (305); −60.9 (269); −12.0 (251); −45.0 (236); 53.3 (215); −18.2 (195)

[a] The concentration of analytes ranged from 1.0 to 2.0×10^{-4} mol L^{−1}. The spectra were recorded in pure cyclohexane, from 400 to 185 nm, with the scan speed of 100 nm min^{−1} and with 16 accumulations (see the Experimental section in the Supplementary Information for details).

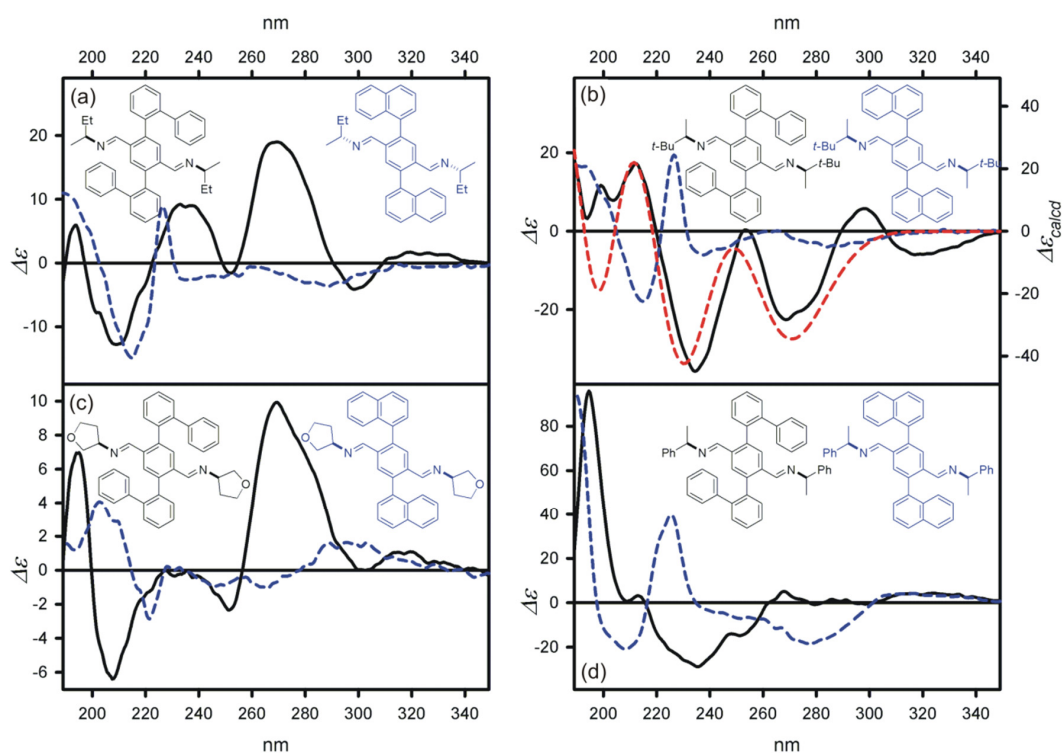


Figure 7. The ECD spectra of (a) 2a, (b) 2c, (c) 2f, and (d) 2h (solid black lines) and the ECD spectra of their counterparts obtained from 2,5-di(1-naphthyl)terephthalaldehyde and (a) (R)-2-aminebutane, (b) (R)-2-amine-3,3-dimethylbutane, (c) (R)-3-aminetetrahydrofuran, and (d) (R)-1-phenylethylamine (blue dashed lines, data taken from [30]); all spectra were measured in cyclohexane. Insets show structures of the respective compounds. (d) The ECD spectrum of 2c (red dashed line) calculated at the TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level and Boltzmann averaged. The calculated spectrum was wavelength-corrected to match the UV maximum.

On the contrary, the ECD spectra showed a clearer picture, although for all the imines **2a–2k**, the ECD spectra were rich in CEs. Among the CEs visible in each individual spectrum, those that appeared at around 270, 230, and 210 were the most intense, whereas in the lower- and the higher-energy regions, the amplitudes of respective CEs were smaller. The exceptions were imines **2i** and **2j**, additionally containing naphthalene chromophore in each of the inducer moieties. In these cases, the ECD spectra were dominated by the strong exciton couplets appearing in the region of the 1B_b electron transition in the naphthalene chromophores. The amplitudes were equal to -43 and 295 , respectively, for **2i** and **2j**. For the remaining cases, the CEs observed in ECD spectra originated from dynamically induced optical activity in the chromophore. However, while the CEs appearing at $\approx 260\text{--}280$ nm were not surprising for biphenyl derivatives, the origin of the lower-energy CEs appearing at around $310\text{--}320$ nm remained unclear.

Even the cursory reading data collected in Table 1 led to the conclusion that for fully aliphatic imines **2a–2d**, which are characterized by the same structural type, the sequence of CEs reflected the chirality of stereogenic center. The amplitudes of respective CEs might be (to some extent) correlated with the volume of substituents flanking the stereogenic center. Thus, the sequence of CEs found for imines of *S* absolute configuration at stereogenic centers is as follows: $+/-/+/-/+/-/+$, and for imines of opposite absolute configuration, the CEs sequence is mirrored. Other results obtained from the analysis suggest that the relative bulkiness of the substituents in similar imines **2a–2d** rose as follows: *t*-Bu > *i*-Pr > Cy > Et > Me. Unfortunately, for other compounds under study, this analysis is not straightforward and is limited to the closely related inducers (for example, **2g** and **2h**).

Abstracting from a quantitative structure–spectra correlation, we argue that the aspect that should be first of all paid attention to is unprecedentedly high sensitivity of the probe to the chirality of the inducer. The best example confirming these words is the direct comparison of the ECD spectra measured for imines containing the probe **1** skeleton and for those obtained from the 2,5-di(1-naphthyl)terephthalaldehyde-based probe (see Figure 7). For the most demanding case of 3-aminetetrahydrofuran, the CEs, observed for **2f**, turned out to be of three to six times higher amplitude than the CEs measured for the corresponding diimine of 2,5-di(1-naphthyl)terephthalaldehyde.

Having confirmed the efficiency in chirality sensing, we carried out some computational studies on the structure–chiroptical property relationships for the arbitrary chosen representative example **2c**. We assumed that this would cast some light on the problem of the dynamic chirality induction in such a complex. Unexpectedly, this task turned out to be more complicated than we thought. Among several methods tested for structure and ECD calculations, the “classical” hybrid functional B3LYP including empirical dispersion correction (GD3BJ), used for geometry optimization and newer CAM-B3LYP hybrid functional for excited states calculations (both in conjunction with enhanced 6-311++G(d,p) basis set), gave the most satisfying results (see Figure 7c) [40–44].

Each low-energy conformer of **2c** might be characterized by at least four torsion angles (see Figure 2b for definition of torsion angles, and Table 2 for some energetic and structural data that characterize individual low-energy conformer). The twist α_1 and α_2 angles (defined here as $\alpha_1 = C2-C1-C1'A-C2'A$, $\alpha_2 = C4-C5-C1'B-C2'B$) define the relative orientation of biphenyl moieties A and B to the central terephthalaldehyde unit C. The computational study clearly indicates that the low-energy conformers are characterized by the values of the α angles ranging from $\pm 60^\circ$ to $\pm 120^\circ$. As it was in the case described previously, the low-energy conformers of **2c**, by analogy to the B-A-B-type triads, can be considered of C or S-type [45–47]. Conformers characterized by the opposite signs of the α_1 and α_2 angles (S-type conformers) were of higher energy than C-type structures characterized by the same signs (not necessarily the values) of the α angles. However, even among the low-energy C-type conformers of **2c**, some structural preferences were visible. The prevailing conformers are characterized by symmetry and the total population of C2-symmetrical conformers no. 1, 4, and 13 of **2c** are equal to 72%. The lowest-energy conformer no. 4, which was characterized by the highest abundance in the equilibrium

(41%), had the greatest impact on the overall ECD spectrum as well. The difference between the lowest energy conformer no. 4 of **2c** and the structure of the molecule found in the solid state (see Figure 8a) was noticeable.

Table 2. Total (E , in Hartree) and relative (ΔE , in kcal mol⁻¹) energies; percentage populations (Pop); and torsion angles α , β , γ , and ω (in degrees) calculated at the B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p) level for individual low-energy conformer of diimine **2c** and found experimentally for the molecule presents in the crystal of **2c**.

Conformer No. ^[a]	E	ΔE	Population	α_1 ^[b]	α_2 ^[b]	β_1 ^[c]	β_2 ^[c]	γ_1 ^[d]	γ_2 ^[d]	ω ^[e]
1	-1815.80601	0.75	11	-62	-62	-46	-46	-177	-177	54
2	-1815.80508	1.33	4	60	-67	48	-48	-174	-180	173
4	-1815.80721	0.00	41	59	59	47	47	-175	-175	-57
5	-1815.80578	0.90	9	-128	-74	52	-55	-172	179	-24
9	-1815.80505	1.35	4	-120	59	54	49	-178	-175	117
12	-1815.80421	1.88	2	66	134	50	-54	-168	160	22
13	-1815.80656	0.4	20	-123	-123	53	53	-176	-176	-69
47	-1815.8051	1.32	4	-115	-65	58	-44	22	-180	-2
69	-1815.80429	1.83	2	59	110	45	-53	-175	-22	-11
77	-1815.80463	1.62	3	-118	59	55	49	23	-176	118
X-ray				-64	64	-50	47	-166	-177	-178

^[a] conformers are numbered according to their appearance during conformational search; ^[b] $\alpha_1 = C2-C1-C1'_A-C2'_A$; $\alpha_2 = C4-C5-C1'_B-C2'_B$; ^[c] $\beta_1 = C1'_A-C2'_A-C1''_A-C2''_A$; $\beta_2 = C1'_B-C2'_B-C1''_B-C2''_B$; ^[d] $\gamma_1 = C1-C2-C=X$; $\gamma_2 = C5-C4-C=X$; ^[e] $\omega = C2'_A-C1'_A-C1'_B-C2''_B$ (for definition, see Figure 2b).

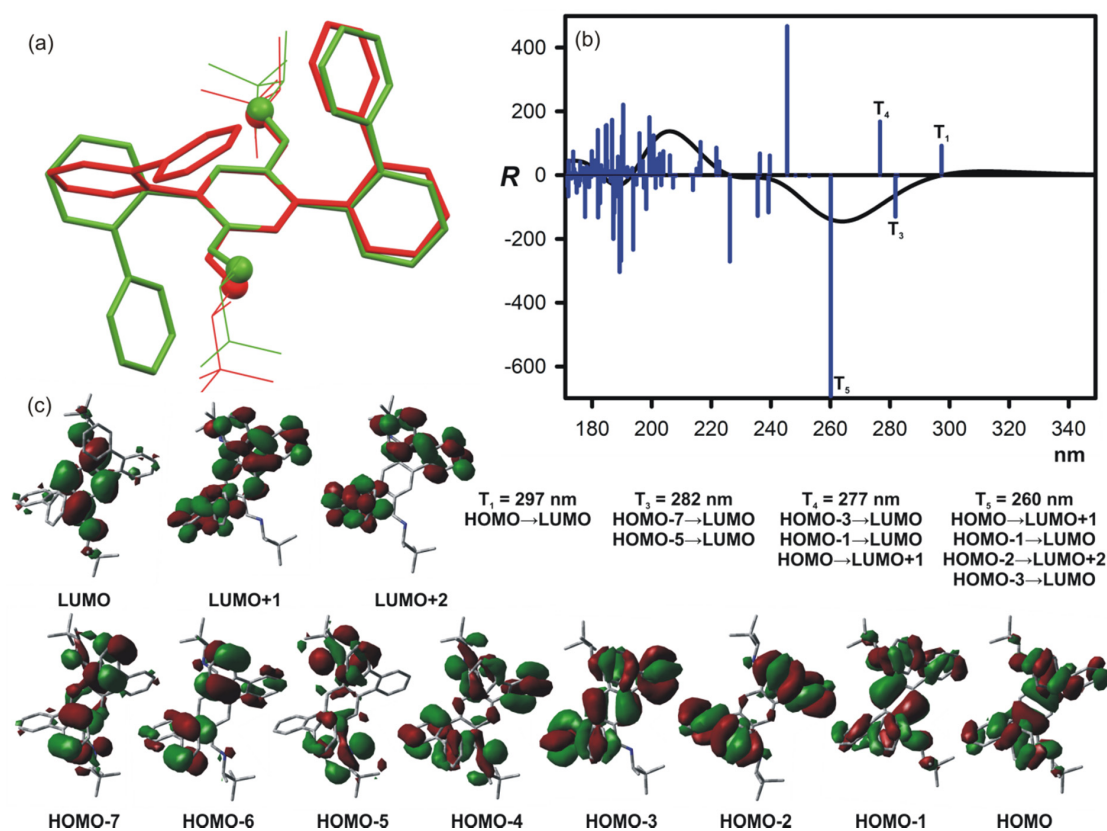


Figure 8. (a) Overlays of X-ray diffraction determined solid-state structure of **2c** (green) and the lowest energy conformer no. 4 of **2c**, calculated at the B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p) level (red). (b) The ECD spectrum calculated at the CAM-B3LYP/6-311++G(d,p) level for the lowest energy conformer no. 4 of **2c**. Vertical bars represent calculated rotatory strengths. Wavelength was not corrected. (c) The main molecular orbitals involved in the low-energy electron transitions in the low-energy conformer no. 4 of **2c**.

The values of the angles β_1 and β_2 describe “the second twist” of the chromophore. Strictly speaking, the angles β_1 and β_2 determine the helicities of the biphenyl units (from the two possibilities, the lower, in the absolute sense, value of the angle β was taken for each biphenyl moiety). Thus, the helicities of biphenyls may be consistent (either *M,M* or *P,P*) or opposite (*M,P*). The lowest-energy conformer no. 4 of **2c** is characterized by *P,P* helicity of the biphenyls.

With the exception of the high-energy conformers no. 47, 69, and 77, conformation of both γ_1 and γ_2 angles remained *antiperiplanar*.

Conformation of the chromophore was reflected in generated rotatory strengths. In general, the computational analysis was to show the correlation between CEs calculated for individual low-energy conformers of **2c** and the ω angle describing the spatial relationship between EDTMs polarized along the long axis of biphenyl chromophore. Unfortunately, the analysis was not as straightforward as what may be expected, and the computational results showed a rather complex spectroscopic pattern of the calculated ECD spectra.

Referring again to the lowest energy conformer no. 4 as the representative example, we looked into orbitals involved in the electron transitions. We were interested in to what extent such an analysis would allow us to identify the origin of the CEs, especially those observed in the low-energy spectral region. In Figure 8b,c, we show the ECD spectrum and main molecular orbitals involved in the low-energy electron transitions calculated for conformer no. 4. We took into consideration only those low-energy electron transitions that generate significant rotatory strengths. Thus, from the point of view of a chiroptical output, the most important electron transitions appeared at the calculated ECD spectrum at 297, 281, 277, and 260 nm. The first of these is responsible for positive low-energy CE observed in experimental ECD spectrum at around 300 nm, whereas superposition of the remaining electron transitions resulted in the negative CE observed at around 270 nm.

The calculated lowest energy electron transitions engaging orbitals came from both the central imine unit **C** as well as from lateral biphenyl chromophores. In other words, the HOMO–LUMO transition contributed the most to the positive rotatory strength calculated at 297 nm, involving orbitals delocalized to the whole molecular system. It is worth considering the fact that the twist of the biphenyl systems relative to the central unit as well as aromatic rings in biphenyl chromophores did not completely block the possibilities of electron delocalization. Therefore, the biphenyl moieties cannot be considered as “isolated” chromophores capable of generating exciton-type couplets.

Going to the higher energies—the remaining above-mentioned rotatory strengths originated mainly from the orbitals centered in the biphenyl units (Figure 8c). It should be noted that some contribution to the overall rotatory strengths were also established from electron transitions involving HOMO and HOMO-4 orbitals and LUMO, LUMO+1, and LUMO+2 orbitals delocalized either to the chromophore or centered solely at biphenyl units.

4. Conclusions

To conclude, we have proven the utility of 2,5-bis(biphen-2-yl)terephthalaldehyde as chirality sensor for primary amines. The amines act as inductors of an optical activity in the stereodynamic multichromophoric system. The measured ECD spectra are richer in CEs and therefore more difficult to interpret. Consequently, the structure–spectra correlations seemed to not be as straightforward as in the cases of respective 2,5-di(1-naphthyl)-terephthalaldehyde-based imines. The main advantage of the system described here relies on its unprecedented sensitivity, exceeding sensitivity of to-date described chromophoric probes. For structurally similar inductor systems, it is possible to draw some qualitative and quantitative correlations binding the absolute configuration, size of the substituents flanking stereogenic center with signs, and amplitudes of Cotton effects.

The computational analysis carried out for the representative example **2c** indicated the preference to the C-type conformers in conformational equilibrium over conformers of the S-type higher in energy. While for 2,5-di(1-naphthyl)terephthalaldehyde-based imines

the observed exciton CEs originated from interactions between EDTMs within naphthalene chromophores, the biphenyl-containing probe 1 represented a more complex chromophoric system engaging orbitals delocalized to the whole molecule. Therefore, the biphenyl chromophore did not contribute independently and solely to the observed low-energy Cotton effects.

The maximalization of dispersive interactions between aromatic rings forced an adaptation of pseudocentrosymmetric structure of the imines in the solid state. The mechanism of molecular packing was found to be irrelevant to the size and absolute configuration of the inductor part of the molecule.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/2073-8994/13/2/325/s1>: Experimental details, Calculation details, X-ray diffraction study details, copies of ^1H and ^{13}C NMR spectra. Figure S1: Calculated at the B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p) level structures of thermally accessible conformers of compound 2c. Figure S2: ECD spectra of low-energy conformers of imine 2c calculated at TD-CAM-B3LYP/6-311++g(d,p) level. Wavelengths have not been corrected. Figure S3: Measured in cyclohexane (solid blue line) and calculated (dashed green line) at TD-CAM-B3LYP/6-311++g(d,p) level spectra of diimine 2c. Wavelengths have been corrected to match experimental UV maxima. Figure S4: (a) Molecular structure of compound 1 (numbering scheme shown for asymmetric part for clarity) and (b) C-H...O interactions in crystal structure (O-atoms shown as balls). Figure S5: (a) Molecular structure of 2a and atoms numbering scheme. The disorder model shown in the box (minor occupancy fragment shown as a balls with thinner bonds). Crystal packing (b) view along a axis and (c) view along b axis. N-atoms shown as balls and hydrogen atoms are omitted for clarity. Figure S6: (a) Molecular structure of 2b and atoms numbering scheme. The disorder model shown in the box (minor occupancy fragment shown as a balls with thinner bonds). Crystal packing (b) view along b axis and (c) view along c axis. N-atoms shown as balls and hydrogen atoms are omitted for clarity. Figure S7: (a) Molecular structure of 2c and atoms numbering scheme. Crystal packing (b) view along b axis and (c) view along c axis. N-atoms shown as balls and hydrogen atoms are omitted for clarity. Figure S8: (a) Molecular structure of 2d and atoms numbering scheme. Crystal packing (b) view along b axis and (c) view along c axis. N-atoms shown as balls and hydrogen atoms are omitted for clarity. Figure S9: (a) Molecular structure of 2e and atoms numbering scheme. Crystal packing (b) view along b axis and (c) view along c axis. N-atoms shown as balls and hydrogen atoms are omitted for clarity. Figure S10: (a) Molecular structure of one of the independent molecules in crystal structure of 2f and atoms numbering scheme (shown for asymmetric part), (b) voids in crystal structure, view along b axis and (c) molecular packing, view along a axis. N-atoms shown as balls and hydrogen atoms are omitted for clarity. Figure S11: (a) Molecular structure of 2h and atoms numbering scheme. Crystal packing (b) view along b axis and (c) view along c axis. N-atoms shown as balls and hydrogen atoms are omitted for clarity. Figure S12: (a) Molecular structure of 2k and atoms numbering scheme, (b) structural channels in crystal structure, view along a axis and (c) molecular packing, view along c axis. N-atoms shown as balls and hydrogen atoms are omitted for clarity. Figure S13: Copy of ^1H NMR spectrum of studied dialdehyde 1 measured in CDCl_3 . Figure S14: Copy of ^{13}C NMR spectrum of studied dialdehyde 1 measured in CDCl_3 . Figure S15: Copy of ^1H NMR spectrum of studied diimine 2a measured in CDCl_3 . Figure S16: Copy of ^{13}C NMR spectrum of studied diimine 2a measured in CDCl_3 . Figure S17: Copy of ^1H NMR spectrum of studied diimine 2b measured in CDCl_3 . Figure S18: Copy of ^{13}C NMR spectrum of studied diimine 2b measured in CDCl_3 . Figure S19: Copy of ^1H NMR spectrum of studied diimine 2c measured in CDCl_3 . Figure S20: Copy of ^{13}C NMR spectrum of studied diimine 2c measured in CDCl_3 . Figure S21: Copy of ^1H NMR spectrum of studied diimine 2d measured in CDCl_3 . Figure S22: Copy of ^{13}C NMR spectrum of studied diimine 2d measured in CDCl_3 . Figure S23: Copy of ^1H NMR spectrum of studied diimine 2e measured in CDCl_3 . Figure S24: Copy of ^{13}C NMR spectrum of studied diimine 2e measured in CDCl_3 . Figure S25: Copy of ^1H NMR spectrum of studied diimine 2f measured in CDCl_3 . Figure S26: Copy of ^{13}C NMR spectrum of studied diimine 2f measured in CDCl_3 . Figure S27: Copy of ^1H NMR spectrum of studied diimine 2g measured in CDCl_3 . Figure S28: Copy of ^{13}C NMR spectrum of studied diimine 2g measured in CDCl_3 . Figure S29: Copy of ^1H NMR spectrum of studied diimine 2h measured in CDCl_3 . Figure S30: Copy of ^{13}C NMR spectrum of studied diimine 2h measured in CDCl_3 . Figure S31: Copy of ^1H NMR spectrum of studied diimine 2i measured in CDCl_3 . Figure S32: Copy of ^{13}C NMR spectrum of studied diimine

2i measured in CDCl₃. Figure S33: Copy of ¹H NMR spectrum of studied diimine 2j measured in CDCl₃. Figure S34: Copy of ¹³C NMR spectrum of studied diimine 2j measured in CDCl₃. Figure S35: Copy of ¹H NMR spectrum of studied diimine 2k measured in CDCl₃. Figure S36: Copy of ¹³C NMR spectrum of studied diimine 2k measured in CDCl₃. Figure S37: Copy of UV (upper chart) and ECD (bottom chart) spectra of studied diamine 2a measured in cyclohexane (solid blue line) and acetonitrile (dashed red line). Figure S38: Copy of UV (upper chart) and ECD (bottom chart) spectra of studied diamine 2b measured in cyclohexane (solid blue line) and acetonitrile (dashed red line). Figure S39: Copy of UV (upper chart) and ECD (bottom chart) spectra of studied diamine 2c measured in cyclohexane (solid blue line) and acetonitrile (dashed red line). Figure S40: Copy of UV (upper chart) and ECD (bottom chart) spectra of studied diamine 2d measured in cyclohexane (solid blue line) and acetonitrile (dashed red line). Figure S41: Copy of UV (upper chart) and ECD (bottom chart) spectra of studied diamine 2e measured in cyclohexane (solid blue line) Sample was insoluble in acetonitrile. Figure S42: Copy of UV (upper chart) and ECD (bottom chart) spectra of studied diamine 2f measured in cyclohexane (solid blue line) and acetonitrile (dashed red line). Figure S43: Copy of UV (upper chart) and ECD (bottom chart) spectra of studied diamine 2g measured in cyclohexane (solid blue line) and acetonitrile (dashed red line). Figure S44: Copy of UV (upper chart) and ECD (bottom chart) spectra of studied diamine 2h measured in cyclohexane (solid blue line) and acetonitrile (dashed red line). Figure S45: Copy of UV (upper chart) and ECD (bottom chart) spectra of studied diamine 2i measured in cyclohexane (solid blue line) and acetonitrile (dashed red line). Figure S46: Copy of UV (upper chart) and ECD (bottom chart) spectra of studied diamine 2j measured in cyclohexane (solid blue line) and acetonitrile (dashed red line). Figure S47: Copy of UV (upper chart) and ECD (bottom chart) spectra of studied diamine 2k measured in cyclohexane (solid blue line) and acetonitrile (dashed red line). Table S1: Total and Gibbs free energies (E, ΔG, in Hartree), relative energies (ΔE, ΔΔG, in kcal mol⁻¹), ΔE and ΔΔG-based percentage populations (% ΔE, % ΔΔG) and numbers of imaginary frequencies (#Imfreq) calculated at B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p) level for individual conformers of diimine 2c; Table S2: Dihedral angles α, β, γ, ω (in degrees) of calculated at the B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p) level for each low-energy conformer of diimine 2c. Table S3: Steric energies (ESE, kcal mol⁻¹), relative steric energies (ΔESE, kcal mol⁻¹) and percentage populations (% ΔESE) calculated for low-energy conformers of imine 2c at the molecular mechanics level. Table S4: Selected crystal data and structure refinement details for 1, 2a–2f, 2h and 2k. Table S5: Selected dihedral angles α, β, γ, and ω (in degrees) observed in the crystal structures of compounds 1, 2a–2f, 2h and 2k.

Author Contributions: Conceptualization, T.M., M.K., and A.C.; methodology, T.M., M.K., and A.C.; formal analysis, M.K. and A.C.; investigation, T.M. and A.C.; resources, T.M.; writing—original draft preparation, A.C. and M.K.; writing—review and editing, M.K. and A.C.; visualization, A.C. and M.K.; supervision, A.C. and M.K.; project administration, T.M.; funding acquisition, T.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by Preludium program (2018/29/N/ST4/00567) from the National Science Centre, Poland (T.M.). All calculations were performed in Poznan Supercomputing and Networking Center.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data presented in this study are available in the article and Supplementary Material. CCDC 2056869-2056877 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk; or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Berg, J.M.; Tymoczko, J.L.; Stryer, L. *Biochemistry*; W.H. Freeman & Co: New York, NY, USA, 2010.
2. Steed, J.W.; Atwood, J.L. *Supramolecular Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2009.

3. Testa, B.; Caldwell, J.; Kisakürek, M.V. (Eds.) *Organic Stereochemistry. Guiding Principles and Biomedical Relevance*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2014.
4. Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; Mander, L.N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 1994.
5. Crossley, R. The relevance of chirality to the study of biological activity. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8155–8178. [[CrossRef](#)]
6. Brooks, W.H.; Guida, W.C.; Daniel, K.G. The Significance of Chirality in Drug Design and Development. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 760–770. [[CrossRef](#)]
7. Mannschreck, A.; Kiesswetter, R.; von Angerer, E. Unequal Activities of Enantiomers via Biological Receptors: Examples of Chiral Drug, Pesticide, and Fragrance Molecules. *J. Chem. Educ.* **2007**, *84*, 2012–2018. [[CrossRef](#)]
8. Todd, M. (Ed.) *Separation of Enantiomers*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2014.
9. Pellissier, H. *Chirality from Dynamic Kinetic Resolution*; RSC: Cambridge, UK, 2011.
10. Helmchen, G.; Hoffmann, R.W.; Mulzer, J.; Schaumann, E. (Eds.) *Stereoselective Synthesis*; G. Thieme: Stuttgart, Germany, 1996.
11. Jacobsen, E.N.; Pfalz, A.; Yamamoto, H. (Eds.) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 1999.
12. Berova, N.; Polavarapu, P.L.; Nakanishi, K.; Woody, R.W. (Eds.) *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy (Applications in Stereochemical Analysis of Synthetic Compounds, Natural Products, and Biomolecules)*; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2012.
13. Rodger, A.; Nordén, B. *Circular Dichroism & Linear Dichroism*; Oxford University Press Inc.: New York, NY, USA, 1997.
14. Wolf, C. *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds: Principles and Applications*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2008.
15. Wolf, C.; Bentley, K.W. Chirality sensing using stereodynamic probes with distinct electronic circular dichroism output. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5408–5424. [[CrossRef](#)]
16. Borovkov, V.V.; Hembury, G.A.; Inoue, Y. Origin, Control, and Application of Supramolecular Chirogenesis in Bisporphyrin-Based Systems. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 449–459. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Ozcelik, A.; Pereira-Cameselle, R.; Poklar Ulrih, N.; Petrovic, A.G.; Alonso-Gómez, J.L. Chiroptical Sensing: A Conceptual Introduction. *Sensors* **2020**, *20*, 974. [[CrossRef](#)]
18. Herrera, B.T.; Pilicer, S.L.; Anslyn, E.V.; Joyce, L.A.; Wolf, C. Optical Analysis of Reaction Yield and Enantiomeric Excess: A New Paradigm Ready for Prime Time. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10385–10401. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Pasini, D.; Nitti, A. Recent Advances in Sensing Using Atropoisomeric Molecular Receptors. *Chirality* **2016**, *28*, 116–123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Berova, N.; Pescitelli, G.; Petrovic, A.G.; Proni, G. Probing molecular chirality by CD-sensitive dimeric metalloporphyrin hosts. *Chem. Commun.* **2009**, 5958–5998. [[CrossRef](#)]
21. Kasha, M.; Rawls, H.F.; El-Bayoumi, S.A. The Exciton Model in Molecular Spectroscopy. *Pure Appl. Chem.* **1965**, *11*, 371.
22. Harada, N.; Nakanishi, K. *Circular Dichroism Spectroscopy: Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*; University Science Books: Mill Valley, CA, USA, 1983.
23. Gawroński, J.; Kwit, M.; Gawrońska, K. Helicity Induction in a Bichromophore: A Sensitive and Practical Chiroptical Method for the Absolute Configuration Determination of Aliphatic Alcohols. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4185–4188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Gawroński, J.; Grajewski, J. A superior molecular bichromophore for the determination of absolute configuration of primary amines. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 1527–1530. [[CrossRef](#)]
25. Carmo dos Santos, N.A.; Badetti, E.; Licini, G.; Abbate, S.; Longhi, G.; Zonta, C. A stereodynamic fluorescent probe for amino acids. Circular dichroism and circularly polarized luminescence analysis. *Chirality* **2018**, *30*, 65–73. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Iwaniuk, D.P.; Wolf, C. A Stereodynamic Probe Providing a Chiroptical Response to Substrate-Controlled Induction of an Axially Chiral Arylacetylene Framework. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2414–2417. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Anyika, M.; Gholami, H.; Ashtekar, K.D.; Acho, R.; Borhan, B. Point-to-axial chirality transfer: A new probe for “sensing” the absolute configurations of monoamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 550–553. [[CrossRef](#)]
28. Huang, X.; Rickman, B.H.; Borhan, B.; Berova, N.; Nakanishi, K. Zinc porphyrin tweezer in host-guest complexation: Determination of absolute configurations of diamines, amino acids, and amino alcohols by circular dichroism. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6185–6186. [[CrossRef](#)]
29. Li, F.; Wang, Y.; Meng, F.; Dai, C.; Cheng, Y.; Zhu, C. Central-to-Axial Chirality Transfer-Induced CD Sensor for Chiral Recognition and ee Value Detection of 1,2-DACH Enantiomers. *Macromol. Chem. Phys.* **2015**, *216*, 1925–1929. [[CrossRef](#)]
30. Mađry, T.; Czapik, A.; Kwit, M. Point-to-axial chirality transmission—A highly sensitive triaryl chirality probe for stereochemical assignments of amines. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10413–10431. [[CrossRef](#)]
31. Superchi, S.; Casarini, D.; Laurita, A.; Bavoso, A.; Rosini, C. Induction of a preferred twist in a biphenyl core by stereogenic centers: A novel approach to the absolute configuration of 1, 2-and 1, 3-diols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 451–454. [[CrossRef](#)]
32. Superchi, S.; Bisaccia, R.; Casarini, D.; Laurita, A.; Rosini, C. Flexible Biphenyl Chromophore as a Circular Dichroism Probe for Assignment of the Absolute Configuration of Carboxylic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6893–6902. [[CrossRef](#)]
33. Kwit, M.; Rychlewska, U.; Gawroński, J. Induced Homohelicity of Diphenimide Bis-propellers. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1714–1717. [[CrossRef](#)]
34. Vergura, S.; Pisani, L.; Scafato, P.; Casarini, D.; Superchi, S. Central-to-axial chirality induction in biphenyl chiroptical probes for the stereochemical characterization of chiral primary amines. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 555–565. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Kuwahara, S.; Nakamura, M.; Yamaguchi, A.; Ikeda, M.; Habata, Y. Combination of a New Chiroptical Probe and Theoretical Calculations for Chirality Detection of Primary Amines. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5738–5741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

36. Dutot, L.; Wright, K.; Gaucher, A.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J.-P.; De Zotti, M.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Toniolo, C. The Bip Method, Based on the Induced Circular Dichroism of a Flexible Biphenyl Probe in Terminally Protected -Bip-Xaa*-Dipeptides, for Assignment of the Absolute Configuration of β -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5986–5992. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Ni, C.; Zha, D.; Ye, H.; Hai, Y.; Zhou, Y.; Anslyn, E.V.; You, L. Dynamic Covalent Chemistry within Biphenyl Scaffolds: Reversible Covalent Bonding, Control of Selectivity, and Chirality Sensing with a Single System. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1300–1305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Bentley, K.W.; Joyce, L.A.; Sherer, E.C.; Sheng, H.; Wolf, C.; Welch, C.J. Antenna Biphenols: Development of Extended Wavelength Chiroptical Reporters. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1185–1191. [[CrossRef](#)]
39. Suzuki, A. Cross-coupling reactions via organoboranes. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83–90. [[CrossRef](#)]
40. Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G.A.; et al. TD-CAM-B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP-GD3BJ/6-311++G(d,p) Method as Implemented in Gaussian Software: Gaussian 09; revision D.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2009.
41. Becke, A.D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. [[CrossRef](#)]
42. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B Condens. Matter Mater. Phys.* **1988**, *37*, 785–789. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comp. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465. [[CrossRef](#)]
44. Yanai, T.; Tew, D.; Handy, N. A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51–57. [[CrossRef](#)]
45. Shimizu, K.D.; Dewey, T.M.; Rebek, J. Synthetic and structural studies of large and rigid molecular clefts. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5145–5149. [[CrossRef](#)]
46. Degenhardt, C.; Shortell, D.B.; Adams, R.D.; Shimizu, K.D. Synthesis and structural characterization of adaptable shape-persistent building blocks. *Chem. Commun.* **2000**, 929–930. [[CrossRef](#)]
47. Gawroński, J.; Gawrońska, K.; Kacprzak, K. Chiral C and S Conformers of Aromatic Diimide Triads. *Chirality* **2001**, *13*, 322–328. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]