

8.2 Resolució directa

El rendiment obtingut per l'alcohol **7** amb el mètode de resolució indirecta no és prou satisfactori i per això es van assajar altres mètodes. La resolució directa consisteix en realitzar una separació cromatogràfica amb una fase estacionària quiral (*Chiral Stationary Phase-CSP*). La separació té lloc gràcies al reconeixement quiral^{10,11,12}. Els dos enantiòmers de la mescla racèmica a resoldre interaccionen de forma diferent amb la fase estacionària òpticament activa, donant lloc a complexos diastereomèrics de diferent estabilitat. Per que tingui lloc la diferenciació, Dalglish¹³ va postular que el reconeixement quiral requeria una interacció simultània per tres punts de la fase estacionària quiral (CSP) i un dels dos enantiòmers com a mínim.

Les columnes quirals utilitzades generalment contenen un rebliment quiral d'origen natural (p.e: triacetat de cel.lulosa, lactosa, etc.). Però l'augment d'interès en la síntesi asimètrica està fent desenvolupar altres rebliments quirals com són fases tipus Pirkle¹⁴, carbamats i benzoats¹⁵, fases derivades de la tirosina¹⁶, ciclodextrines¹⁷ o derivats d'èters corona¹⁸, etc..

En l'ús del mètode de la resolució directa cal, primer de tot, escollir un "bon" rebliment quiral que pugui crear interaccions amb el nostre producte, ja que no qualsevol rebliment pot separar qualsevol mescla racèmica. Així doncs, un coneixement previ de l'estructura del rebliment i de la mescla racèmica a separar pot ajudar a millorar la separació, tot i que aquesta separació depèn d'un nombre elevat de factors i no podem tenir en cap cas la certesa de que la separació serà efectiva. Degut a això la utilització d'aquest mètode en el camp de la investigació està limitat pel factor econòmic, ja que habitualment no es pot disposar de tots els rebliments necessaris.

¹⁰ Pirkle, W.H.; Pochapsky, T.C. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 347.

¹¹ Camilleri, P.; Biasi, V.; Hutt, A. *Chemistry in Britain* **1994**, 43.

¹² Lipkowitz, K.B.; Demeter, D.; Parish, C.A. *Anal. Chem.*, **1987**, 59, 1733.

¹³ Dalglish, C.E. *J.Chem.Soc.* **1952**, 3840.

¹⁴ Pirkle, W.H.; Welch, C.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 777.

¹⁵ Okamoto, Y.; Kaida, Y. *J.of Chromatography A* **1994**, 666, 403.

¹⁶ Bargman, N. *et al. Chromatographya*, **1993**, 37, nº 7/8, October.

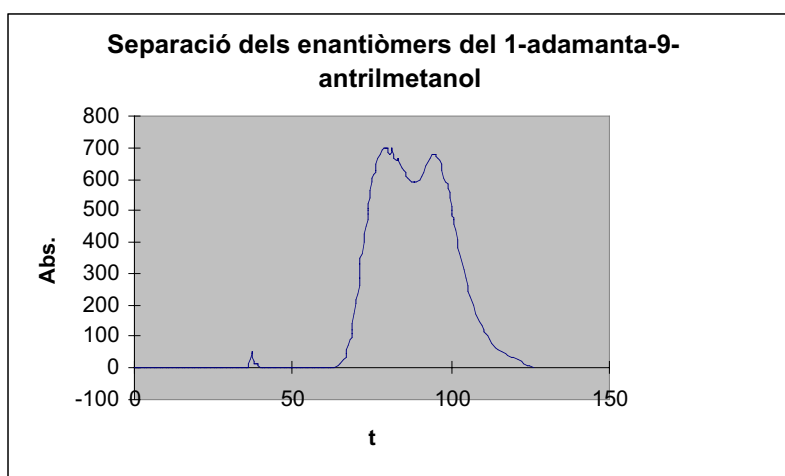
¹⁷ Ward, T.J.; Armstrong, D.W. *J. Liq. Chromatogr.* **1986**, 9, 1791.

¹⁸ Linginfelter, D. S.; Helgeson, R. C.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 393.

8.2.1 Intent de resolució de la mescla racèmica 7 via triacetat de cel·lulosa

Es va fer un assaig de resolució de la mescla racèmica de l'alcohol 7 amb un cromatògraf líquid de mitja pressió utilitzant una columna de 200x25 amb un rebliment de triacetat de cel·lulosa en forma microcristal·lina (15-20 mm de la casa Merk), i utilitzant una mescla etanol/aigua (96:4) com fase mòbil. Després de realitzar un espectre d'ultraviolat de la mostra, es va calibrar la longitud d'ona d'absorció de l'aparell a 360 nm.

En el nostre grup de treball s'ha obtingut bones separacions amb aquest mètode per l'alcohol 9-antril *tert*-butil carbinol 6. En el nostre cas aquest mètode no va donar els resultats esperats ja que no es va aconseguir una bona separació dels dos enantiòmers. Es va fer una injecció semipreparativa de 67 mg en 5 ml de solució amb un flux de 138 ml/h i tal com es veu en el Gràfic 8-1, en la corba d'absorció s'observa un clar solapament d'ambdós enantiòmers de l'alcohol 7.



Gràfic 8-1

8.2.2 Resolució de la mescla racèmica de l'alcohol 7 via injecció en el HPLC semipreparatiu

Posteriorment, en el nostre grup de treball es disposà d'una columna quiral semipreparativa d'HPLC. Aquesta columna conté un rebliment quiral tipus Pirkle¹⁴ (Whelk-O1), que exerceix un bon reconeixement quiral sobre els derivats de l'alcohol de Pirkle **1**. Gràcies a això, es van poder separar amb un bon rendiment, després de fer una optimització adequada, els enantiòmers de la mescla racèmica de l'alcohol en un temps de "punxada" relativament curt.

Aquest rebliment quiral és una sílice funcionalitzada amb un compost quiral sintetitzat en els laboratoris del professor Pirkle (Figura 8-5).

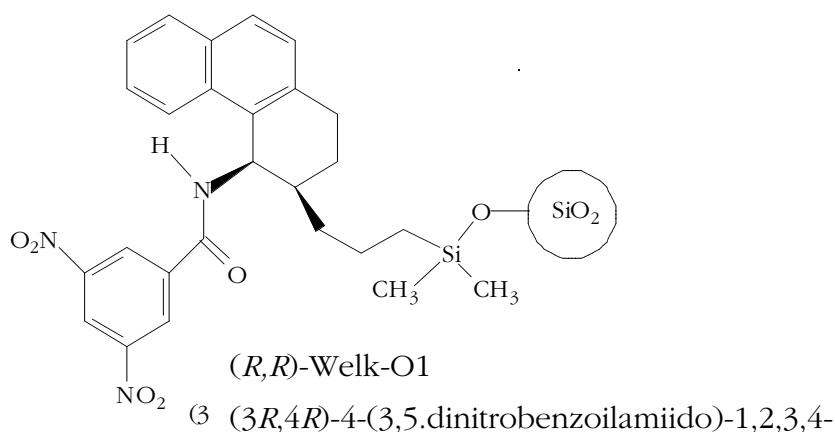
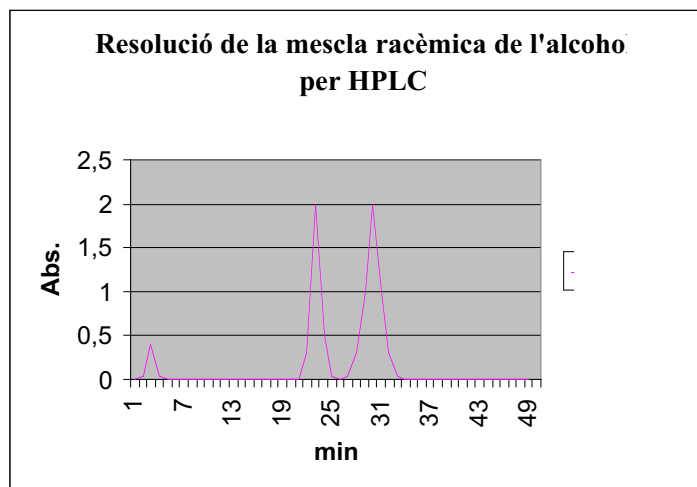


Figura 8-5

Amb aquest rebliment òpticament actiu té lloc el reconeixement quiral, de forma que es creen diferents interaccions amb els enantiòmers que permeten diferenciar-los i separar-los, com s'ha dit anteriorment. Així doncs, aquest mètode és millor per resoldre la mescla racèmica de l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7**, ja que evitem pèrdues de tractament i purificació del producte, i així el rendiment global és considerablement millor que no pas el que obteníem pel mètode de la resolució indirecte.

Es van fer diverses injeccions semipreparatives (d'1 ml cadascuna) de solucions amb 100 mg de mostra **7** en 4 ml d'una mescla d'hexà : *iso*-propanol (70:30). Aquestes injeccions es van fer amb un flux de 4,5 ml/min i amb una fase mòbil d'hexà : *iso*-propanol (98:2). Amb aquestes condicions i $\lambda = 360$ nm s'ha pogut separar la mescla racèmica **7** parcialment.

**Gràfic 8-2**

Aquest gràfic reflexa la resolució dels dos enantiòmers de l'alcohol **7** per HPLC amb una columna Welk-O1.

Els paràmetres cromatogràfics relacionats amb aquest procés es mostren a continuació:

Temps mort (t_m)=2.08 min.

Temps de retenció del 1r enantiòmer eluït (T_{r1})=11 min.

Temps de retenció del 2n enantiòmer eluït (T_{r2})=14.5 min.

I per tant es pot calcular:

Factor de capacitat pel 1r eluït (K_1)=4.29

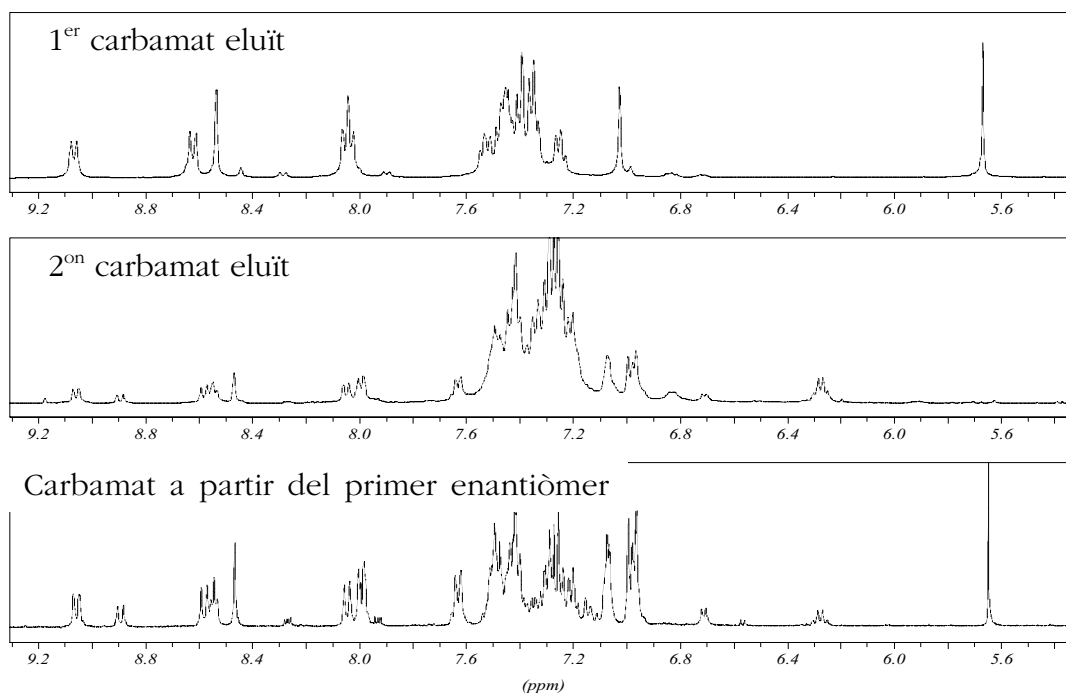
Factor de capacitat pel 2n eluït (K_2)=5.97

Factor de separació entre enantiòmers (α)=1.39

8.2.2.1 Determinació dels enantiòmers eluïts en el HPLC

Per tal de conèixer cadascun dels enantiòmers de l'alcohol **7** eluïts en el HPLC, es sintetitza el carbamat corresponent al primer enantiòmer eluït enantiopur. Un cop està sintetitzat el carbamat, es fa l'estudi de RMN i per comparació amb els carbamats sintetitzats a partir de la mescla racèmica de l'alcohol **7** es pot dir que el primer enantiòmer que elueix per l'HPLC és el (*R*)-1-adamantil-9-antrilmetanol (*R*)-**7**, (Espectre 8-8).

Degut a que la separació per HPLC no és del 100%, sinó que es separa el primer enantiòmer i el segon s'obté en una forma enriquida, les proves de solvatació només es realitzaran amb l'enantiòmer (*R*)-1-adamantil-9-antrilmetanol (*R*)-**7**.



Espectre 8-8 Espectres comparatius dels carbamats: A) espectre del (*S,R*)-1-(9-antril)-adamantil N-(1-feniletil)carbamat (*S,R*)-**32**, B) espectre del (*R,R*)-1-(9-antril)-adamantil N-(1-feniletil)carbamat (*R,R*)-**32**, C) espectre del carbamat sintetitzat a partir del primer enantiòmer d'alcohol **7** eluït per HPLC.

8.3 Experiments d'enantiodiferenciació: estudi per RMN d'interaccions associatives de l'alcohol quiral amb diferents mescles racèmiques

Els CSA (*Chiral Solvating Agents*) són compostos que afegits en forma enantiopura sobre una mescla racèmica interaccionen amb cadascun dels enantiòmers de manera que formen complexos diastereomèrics, permetent diferenciar els senyals per RMN dels dos enantiòmers (veure pàg. 15).

La síntesi de l'alcohol **7** es va plantejar per obtenir un agent de solvatació amb el qual aconseguir més rigidesa en el complex diastereoisomèric format degut al gran volum del grup adamantil. El seu comportament com a CSA es compararà amb el comportament que presenten els alcohols sintetitzats posteriorment. Amb això es pretén veure si el fet de substituir el grup CF_3 per un grup molt voluminós afavoreix la solvatació estabilitzant de la formació dels complexos diastereoisomèrics

Les proves de solvatació s'han realitzat amb l'enantiòmer (*R*)-1-adamantil-9-antrilmetanol (*R*)-**7**.

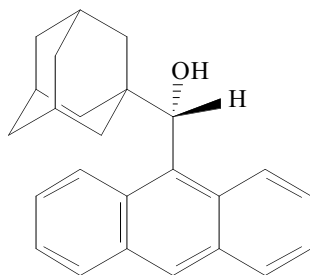


Figura 8-6 (*R*)-1-adamantil-9-antrilmetanol (*R*)-**7**.

L'alcohol **7** presenta un major impediment estèric que no pas l'alcohol de Pirkle **1** degut a l'elevat volum del grup adamantà. Aquesta rigidesa pot ser important a l'hora de donar lloc a complexos diastereomèrics rígids. Tot i això, el fet de substituir el grup trifluorometil, implica una disminució en l'acidesa del protó metínic que té un paper molt important en la solvatació. Els experiments realitzats consisteixen en confrontar un compost racèmic amb l'alcohol **7** enantiopur i observar el desdoblament de les bandes produït per l'anisocronia que crea la formació del complex diastereomèric.

En tots els processos s'ha aplicat la metodologia ja descrita, així doncs, s'ha enregistrat els espectres de protó de l'alcohol **7** pur, del solut quiral i de cada una de les addicions realitzades (es considera el canvi de volum menyspreable entre

addicions consecutives). Els espectres s'han adquirit en un aparell de la casa BRUKER amb una sonda selectiva de protó, i treballant a 400.13 MHz.

8.3.1 Metodologia seguida en els experiments d'enantiodiferenciació

La resolució de mescles racèmiques per RMN és un experiment força senzill de realitzar. Habitualment consisteix en enregistrar en primer lloc espectres de protó de la mescla racèmica a resoldre i del CSA per separat per comprovar que els senyals d'un producte i l'altre no interfereixin massa entre ells. Tot seguit, es realitzen addicions de quantitats conegudes del CSA sobre la mescla racèmica, adquirint un espectre de protó per cada una de les addicions de CSA realitzades fins que s'aconsegueix una diferenciació ($\Delta\delta$) entre els senyals de cada enantiòmer prou bona. Un cop s'observa una diferenciació òptima dels enantiòmers, la integració dels senyals de cada nucli permetrà conèixer la proporció enantiomèrica de la mostra analitzada, per tant s'obtindrà l'excés enantiomèric.

Existeixen diversos factors externs als compostos utilitzats que poden afavorir la complexació diastereomèrica. S'ha de tenir en compte les condicions experimentals com ara realitzar una minimització de la línia base, fer màxima l'anisocronia observada, aconseguir una bona relació senyal/soroll i una bona resolució espectral produiran que les integrals dels senyals donin un excés enantiomèric real amb el menor error possible. Realitzar els experiments amb un espectròmetre d'alta freqüència (400 ó 500 MHz), treballar amb una bona homogeneïtat del camp magnètic o una bona estabilitat del *lock* de deuteri, són les condicions òptimes per realitzar l'experiment CSA-mostra racèmica.

De forma general, qualsevol condició que afavoreixi el procés de complexació diastereomèrica ajudarà també a maximitzar la $\Delta\delta$. Així doncs, és important realitzar una bona elecció del dissolvent a utilitzar. Els més usuals són: cloroform (CDCl_3), tetraclorur de carboni (CCl_4), clorur de metilè (CD_2Cl_2), benzè (C_6D_6) o bé sulfur de carboni (CS_2). En aquest treball s'ha realitzat tots els experiments en cloroform ja que és el dissolvent més utilitzat en les publicacions de RMN de Química Orgànica. Tot i que el benzè és un dissolvent molt vàlid ja que l'anisotropia del seu anell aromàtic fa augmentar la diferenciació dels senyals.

De forma general el nucli observat és el de ^1H donada la seva elevada abundància natural en front els altres nuclis. A més a més la integració dels senyals de protó dona directament informació de la proporció dels enantiòmers de la mescla racèmica.

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

8.3.1.1 Soluts racèmics utilitzats

1-fenil-1,2-etandiol **33**

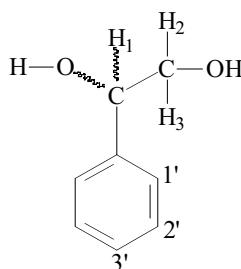


Figura 8-7 1-fenil-1,2-etandiol **33**.

El dialcohol **33** conté dos centres bàsics (del tipus -OH) que poden formar enllaços d'hidrogen amb els protons metínic i hidroxílic de l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7** (CSA), a més conté un anell aromàtic que permet formar interaccions del tipus π - π *stacking* amb l'anell antracènic de l'alcohol **7**, (Figura 8-7).

De les tres possibles conformacions del compost **33**, la més estable és la ja que presenta interaccions entre els dos hidroxils de la molècula, segons els càlculs realitzats per Mecànica Molecular¹⁹ (Figura 8-8).

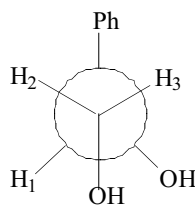
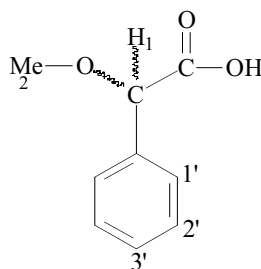


Figura 8-8 Projectió de Newman de la conformació més estable del 1-fenil-1,2-etandiol **33**.

Segons aquesta conformació, el desplaçament químic en l'espectre de protó per H_1 , ha de ser un doblet amb una J gran ($J_{1,3}$) i una J més petita ($J_{1,2}$), (Espectre 8-9 A). Així doncs, en tot l'estudi realitzat es considerarà aquesta conformació com la més poblada.

¹⁹ Moragas, M. *Tesi Doctoral*, **1997**, UAB

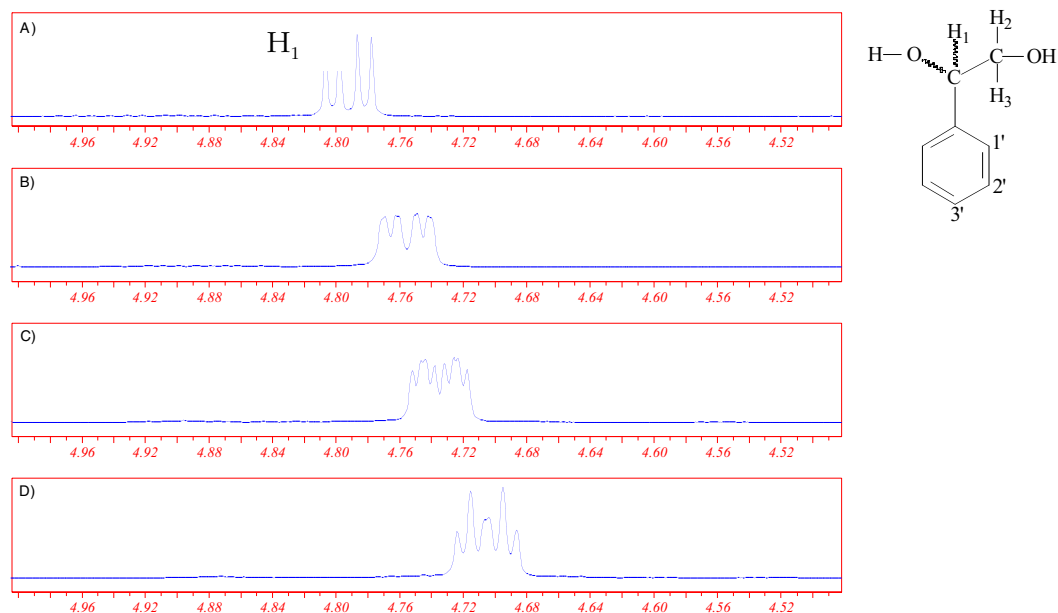
Àcid α -metoxifenilacètic **34****Figura 8-9** Àcid α -metoxifenilacètic **34**.

Aquest àcid **34** presenta dos grups funcionals, un centre àcid -COOH i un centre bàsic -OCH₃. El centre bàsic serà el grup que presentarà interaccions associatives tipus enllaç d'hidrogen amb el CSA. En canvi el centre àcid tindria un paper més important si el CSA utilitzat fos de tipus bàsic. A més a més té un anell aromàtic que permet presentar interaccions π - π *stacking* amb l'antracè del l'alcohol **7**, que com s'ha dit anteriorment pot ampliar en gran mesura la no equivalència dels senyals.

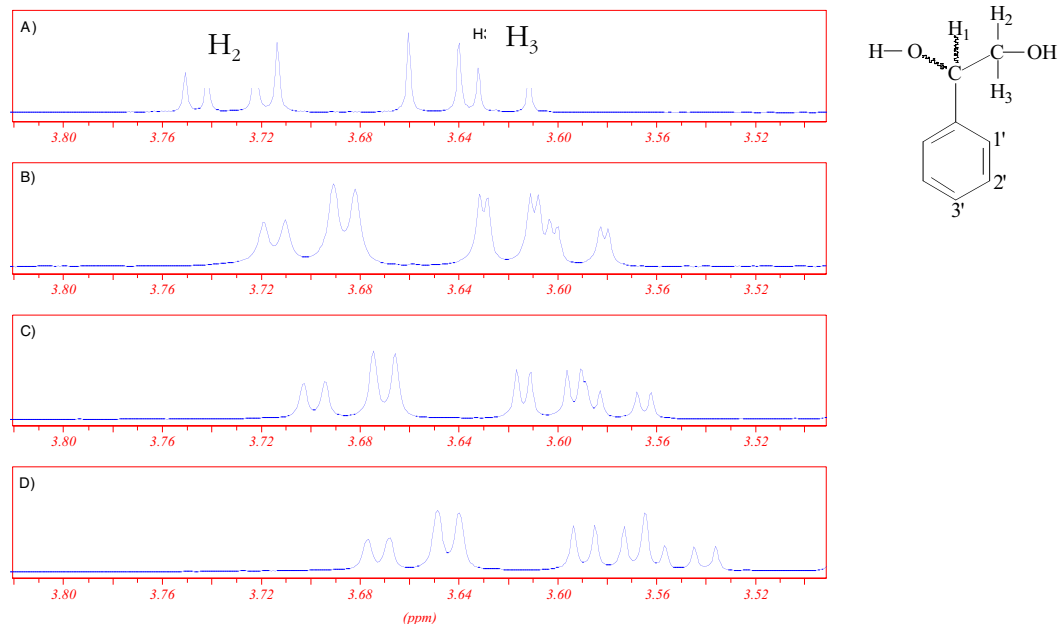
8.3.1.2 Estudi de l'addició de l'alcohol (*R*)-1-adamantil-9-antrilmetanol (*R*)-**7** sobre el racemat del 1-fenil-1,2-etandiol **33**

El mètode experimental portat a terme va consistir en preparar 9.1 mg del racemat del diol **33** (0.0658 mmol) dissolts en cloroform deuterat, es va enregistrar un primer espectre i es van fer posteriors addicions de 0.5 en 0.5 equivalents d'alcohol enantiopur **7** (11.26 mg) fins arribar a una relació de 1:1.5 equivalents (diol:CSA), adquirint els espectres de cada una de les mescles.

En els espectres realitzats es pot veure que amb la primera addició de l'alcohol enantiopur (*R*)-**7** ja es produeix una diferenciació del desplaçament químic notable, que va augmentant progressivament en afegir més equivalents del CSA enantiomèricament pur (*R*)-**7**.



Espectre 8-9 Variació del desplaçament del H_1 de l'1-fenil-1,2-etandiol **33** en afegir diferents quantitats de (*R*)-1-adamantil-9-antrilmetanol (*R*)-**7**. A) 1-fenil-1,2-etandiol **3** pur, B) diol i 0.5 equivalents de (*R*)-**7**, C) diol i 1 equivalent de (*R*)-**7**, D) diol i 1.5 equivalents de (*R*)-**7**.



Espectre 8-10 Variació dels desplaçaments dels protons H_2 i H_3 de l'1-fenil-1,2-etandiol **33** en afegir diferents quantitats del (*R*)-1-adamantil-9-antrilmetanol (*R*)-**7**. A) sense afegir (*R*)-**7**, B) afegint 0.5 equivalents de (*R*)-**7**, C) afegint 1 equivalent de (*R*)-**7**, D) afegint 1.5 equivalents de (*R*)-**7**.

En l'Espectre 8-9, el protó H_1 passa de ser un doble doblet a un doble doblet doble (en afegir 1 eq. de l'alcohol (*R*)-**7**) i quan s'addiciona 1.5 eq. de l'alcohol enantiopur **7** es solapen els senyals de forma que sembla un doble triplet. En l'Espectre 8-10, el senyal del protó H_3 canvia de doble doblet a dos dobles dobles, mentre que el protó H_2 tant sols presenta un eixamplament de bandes. Així doncs, els protons que juguen un paper més important en aquest complex de solvatació són el H_1 i el H_3 . Aquest fet està d'acord amb la conformació de la Figura 8-8 on es mostra la conformació més poblada del 1-fenil-1,2-etandiol **33**.

Taula 8-5 Recull de les variacions del desplaçament químic dels protons de l'1-fenil-1,2-etandiol **33** en enfrontar-lo amb el CSA (*R*)-**7**.

1-fenil-1,2-etandiol	$\Delta\delta$ H_1(ppm)	$\Delta\delta$ H_2(ppm)	$\Delta\delta$ H_3(ppm)
+ 0.5 eq. de (<i>R</i>)- 7	0.052	0.032	0.034
+ 1.0 eq. de (<i>R</i>)- 7	0.072	0.048	0.047
+ 1.5 eq. de (<i>R</i>)- 7	0.101	0.074	0.071

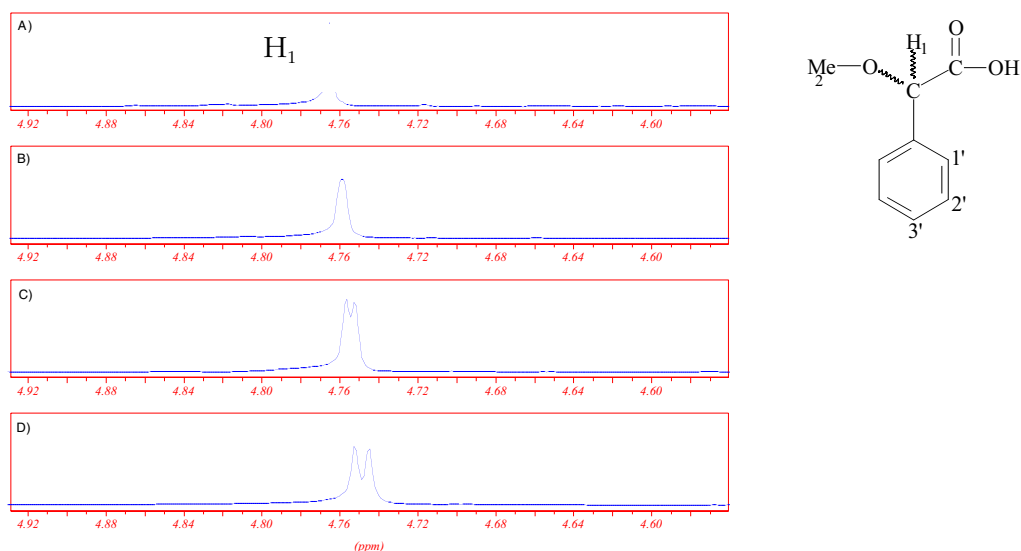
Taula 8-6 Recull dels desdoblaments ($\Delta(\Delta\delta)$) pels H_1 i H_3 de l'1-fenil-1,2-etandiol **33** en enfrontar-lo amb el CSA (*R*)-**7**

1-fenil-1,2-etandiol	$\Delta(\Delta\delta)$ H_1(ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ H_3(ppm)
+ 0.5 eq. de (<i>R</i>)- 7	--	$9.25 \cdot 10^{-6}$
+ 1.0 eq. de (<i>R</i>)- 7	$7.50 \cdot 10^{-6}$	$1.47 \cdot 10^{-7}$
+ 1.5 eq. de (<i>R</i>)- 7	$2.02 \cdot 10^{-7}$	$2.22 \cdot 10^{-7}$

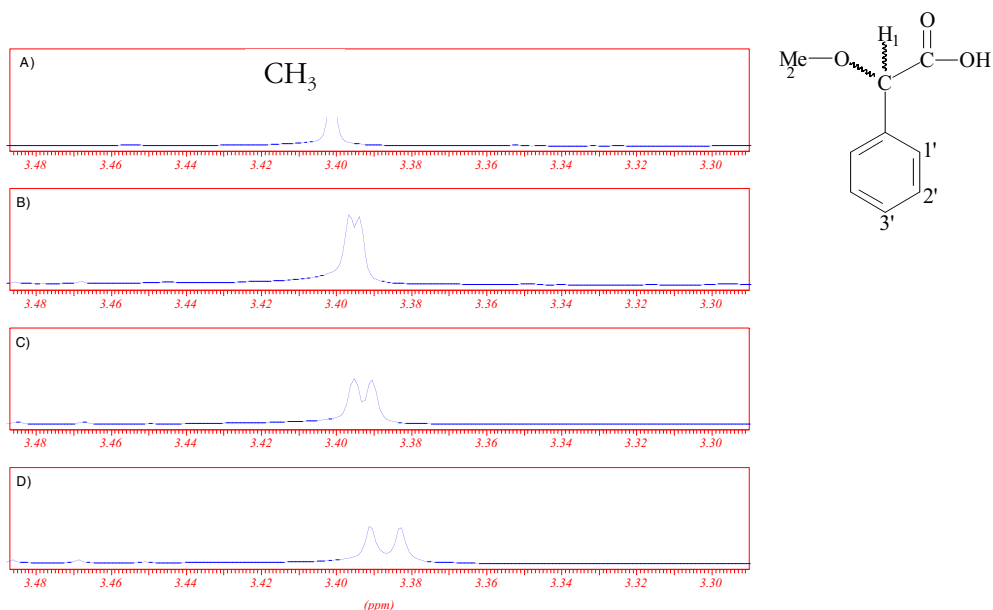
8.3.1.3 Estudi de la solvatació de l'alcohol (*R*)-1-adamantil-9-antrilmetanol (*R*)-7 i l'àcid α -metoxifenilacètic **34**

El mètode experimental portat a terme va consistir en preparar una solució de 9.3 mg (0.056 mmol) de l'àcid α -metoxifenilacètic **4** en cloroform deuterat i posteriorment es va anar afegint 0.5, 1 i 1.5 equivalents de l'alcohol enantiopur (*R*)-7, i es varen adquirir els espectres de cada una de les mescles.

En l'Espectre 8-11 s'observa que les addicions de l'alcohol **7** realitzades sobre la solució de l'àcid **34**, provoquen en el protó H_1 del producte **34** una variació en el seu desdoblament i en el seu desplaçament químic. Els protons del grup metil també pateixen una alteració en el desplaçament químic i un desdoblament a dos singlets corresponents a cada un dels complexos formats (Espectre 8-12). Els canvis produïts estan reflectits en la Taula 8-7.



Espectre 8-11 Variació del senyal del protó H_1 de l'àcid α -metoxifenilacètic **34** en afegir porcions d'alcohol enantiopur (*R*)-7; A) l'àcid α -metoxifenilacètic **34** pur, B) **34** amb 0.5 equivalents de (*R*)-7, C) **34** amb 1.5 equivalents de (*R*)-7, D) **34** amb 1.5 equivalents de (*R*)-7.



Espectre 8-12 Variació del senyal del grup metil de l'àcid α -metoxifenilacètic **34** en variar la proporció d'alcohol (*R*)-**7**, afegida, A) àcid pur, B) amb 0.5 equivalent de (*R*)-**7**, C) amb 1 equivalent de (*R*)-**7**, D) amb 1.5 equivalent de (*R*)-**7**.

Taula 8-7 Variació dels senyals de l'àcid α -metoxifenilacètic **34** en afegir diferents quantitats de (*R*)-**7**, cap a δ més petites.

Àc. α -metoxifenilacètic	$\Delta\delta$ H ₁ (ppm)	$\Delta\delta$ CH ₃ (ppm)
+ 0.5 eq. de (<i>R</i>)- 7 ,	0.0067	0.0059
+ 1.0 eq. de (<i>R</i>)- 7 ,	0.0107	0.0084
+ 1.5 eq. de (<i>R</i>)- 7 ,	0.0166	0.0142

Taula 8-8 Recull dels desdoblaments dels H₁ i CH₃ de l'àcid α -metoxifenilacètic **34** en afegir quantitats de (*R*)-**7**.

Àc. α -metoxifenilacètic	$\Delta(\Delta\delta)$ H ₁ (ppm)	$\Delta(\Delta\delta)$ CH ₃ (ppm)
+ 0.5 eq. de (<i>R</i>)- 7	--	$7.50 \cdot 10^{-6}$
+ 1.0 eq. de (<i>R</i>)- 7	$9.75 \cdot 10^{-6}$	$1.22 \cdot 10^{-5}$
+ 1.5 eq. de (<i>R</i>)- 7	$1.95 \cdot 10^{-5}$	$2.20 \cdot 10^{-5}$

El desplaçament quiral és més efectiu amb l'àcid **34** que no pas amb l'1-fenil-1,2-etandiol **33**. Possiblement, la interacció principal en la solvatació és la formació d'un enllaç per pont d'hidrogen entre els dos grups hidroxils, el de l'àcid **34** i el de

l'alcohol (*R*)-**7**, i la interacció secundària té lloc entre el grup metoxi i l'hidrogen metínic de l'alcohol que en aquest cas ha d'influir molt feblement. S'ha de tenir en compte que existeix una tercera associació del tipus π - π *stacking* entre el grup fenil i l'antracè que afavoreix la formació del complex. La solvatació que té lloc entre el CSA (*R*)-**7** i l'àcid **34** segueix el model de la Figura 8-10:

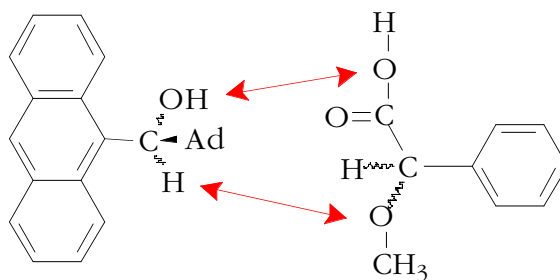


Figura 8-10 Interaccions per enllaç d'hidrogen entre l'àcid (α)-metoxifenilacètic **34** i l'alcohol 1-adamantil-9-antrilmetanol (*R*)-**7**.

8.3.1.4 Discussió

En els dos casos estudiats (solut **33** i **34**), s'ha realitzat també l'estudi de l'associació observada per mitjà d'experiments nOe intermoleculares. En tots dos casos s'ha obtingut com a resultat efectes nOe molt petits que indiquen que els compostos en el complex no estan molt propers.

En tots dos casos estudiats s'observa un desdoblament en les bandes dels protons que interaccionen en la solvatació quiral. Però el fet de d'observar efectes nOe intermoleculares petits, indica que a més de la falta d'acidesa del protó H_{11} (de (*R*)-**7**), el gran volum del grup adamantà impedeix (absència de nOe) que els dos compostos estiguin molt propers en el complex format, això indica que les interaccions solvatants deuen ser febles. Per altra banda, donada la rigidesa del CSA, les conformacions relatives de cada un dels components del propi complex, ha de ser de vida mitja prou llarga ja que observem diferenciació dels enantiòmers del solut.

Per tant, s'observa la formació dels complexos amb els dos soluts estudiats, però aquests complexos no es poden estudiar geomètricament ja que els efectes nOe observats no són de magnituds prou importants.

9 Síntesi de l'1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**. Estudi estructural i conformacional.

La síntesi de l'alcohol 1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14** està compresa dins el segon objectiu d'aquesta tesi. Aquest objectiu, com ja s'ha explicat, consisteix en realitzar l'estudi de diferents alcohols dels quals s'ha modificat o bé el substituent del carboni quiral o bé el grup aromàtic per tal d'observar i estudiar els canvis en la diferenciació dels senyals en RMN entre enantiòmers.

La síntesi d'aquesta molècula es va plantejar per realitzar l'estudi d'un alcohol amb un grup parcialment aromàtic i amb un substituent fora de la planarietat del grup amb aromaticitat. Aquest plantejament provenia d'un estudi anàleg fet per Adriana Port¹ amb l'amina 2,2-dimetil-1-(9,10-dihidro-9-antril)propilamina **9**.

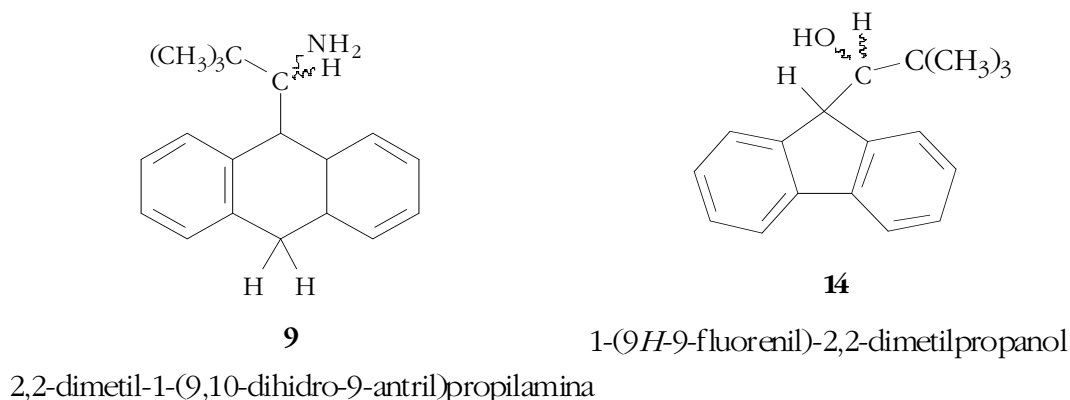


Figura 9-1

L'estudi del compost **14** es va comparar també amb l'alcohol *tert*-butil-9-antrilcarbinol **6** per tal de comparar les diferències produïdes per la substitució del grup antril pel grup fluorenil.

El compost **14** presenta una modificació respecte l'anterior alcohol **7** sintetitzat en aquesta tesi. En aquest cas s'ha mantingut un substituent voluminós com el *tert*-butil però en lloc de tenir com a grup aromàtic l'antracè ara s'ha introduït el grup fluore. Aquest grup presenta una diferència clara, l'anell central de 5 àtoms de carboni no és aromàtic. Aquest fet, va fer pensar a principis de segle que l'anell de 5 àtoms presentava un plegament de tipus sobre². Però posteriors estudis de raigs-X³ van

¹ Port, A., *Tesi Doctoral*, UAB, **1999**.

² Mills, W. H.; Palmer, W. H.; Tomkinsol, M. G. *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 2365.

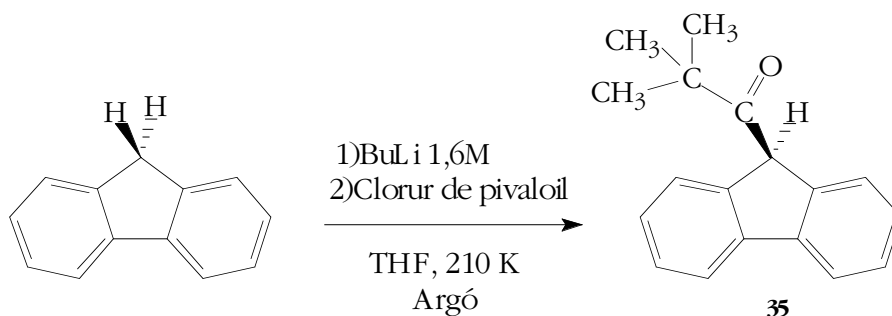
³ Burns, D. M.; Iball, J. *Nature* **1954**, 173, 635.

mostrar que en fase cristal·lina tots els àtoms del grup fluorè estan continguts dins el mateix pla.

La propietat més important del grup fluorè és la reactivitat de la posició 9 (el grup metilè) degut a la relativa acidesa dels protons ($pK_a \approx 25$)⁴. Aquest valor és del mateix ordre que el pK_a dels protons de l'etí. Aquesta acidesa s'atribueix a l'elevada estabilitat per conjugació que té l'anió que es forma en perdre un d'aquests protons metilènics.

9.1 Síntesi de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**

Una consulta en la bibliografia ens va permetre conèixer quins eren els derivats del fluorè coneguts fins aquell moment. No es va trobar cap molècula relacionada amb l'alcohol **14** que es volia estudiar, però es va trobar una via sintètica per obtenir la 1-(9H-9-fluorenil)-*tert*-butilcetona⁵ **35**.



Esquema 9-1 Ruta sintètica seguida per l'obtenció de la 1-(9H-9-fluorenil)-*tert*-butilcetona **35**.

Amb aquest mètode sintètic es va obtenir la cetona **35** desitjada amb un 74 % de rendiment. Un cop obtinguda la cetona **35** només calia reduir-la usant hidrur d'alumini i liti com agent reductor per obtenir de forma gairebé quantitativa l'alcohol **14** desitjat.

⁴ McEwen, W. K. *J. Amer. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1124.

⁵ (a) Meyers, Y.; Wahner, A. P.; Manohar, S.K.; Carr, S. *Acta. Cryst.* **1991**, C47, 1236. (b) Meyers, Y.; Tunnell, L. *Acta. Cryst.* **1992**, C48, 1815.

9.2 Estudi espectral de la (9H-9-fluorenil)- tert-butilcetona **35**

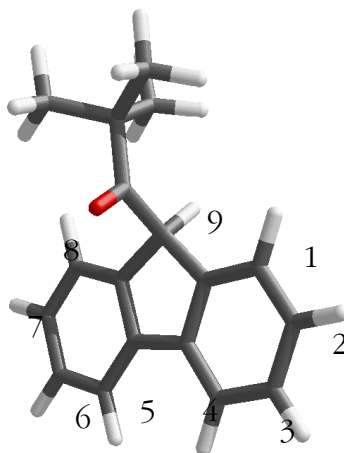


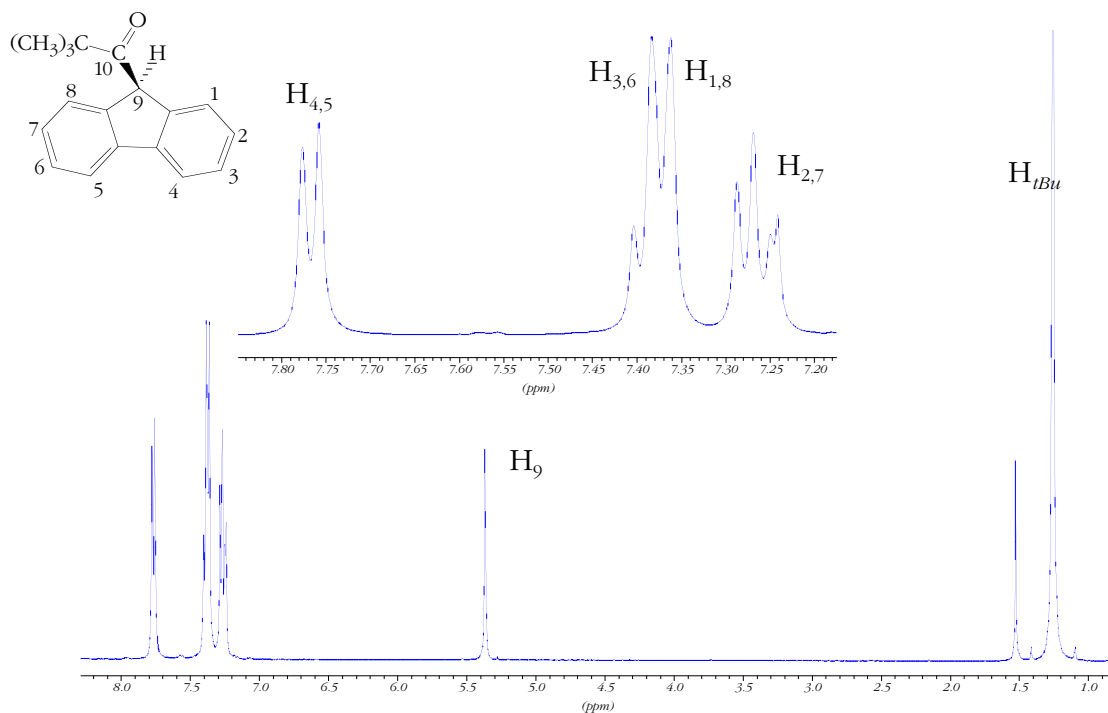
Figura 9-2

9.2.1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN

L'espectre de protó de la cetona **35** es va assignar amb l'ajut de l'experiment COSY (Espectre 9-2). El protó H_9 és fàcil d'identificar ja que ressona a camps alts ($\delta=5.36$) degut a que és un protó metínic, o sigui, pertany a un carboni sp^3 . Aquesta molècula presenta molta simetria i per aquest motiu apareixen pocs senyals diferenciats en la zona aromàtica. Els protons H_4 i H_5 ressonen a camps més baixos del que caldria esperar degut a l'orientació que tenen aquests protons en la molècula. A més a més, aquests dos protons isocrons s'identifiquen fàcilment per que només presenten una constant d'acoblament moderada ($J=7.57$ Hz) amb els protons H_3 i H_6 .

Amb aquesta informació i l'espectre COSY (Espectre 9-2) es van poder assignar la resta de protons, degut a que els senyals creuats d'aquest experiments donen informació dels nuclis que es troben units a dos, tres i, a vegades, fins i tot a quatre enllaços.

A partir dels senyals H_4 i H_5 i del seu pic de correlació, en l'espectre COSY, amb els protons H_3 i H_6 es va poder assignar aquests protons que surten col·lapsats en un multiplet juntament amb els protons H_1 i H_8 . Els protons H_1 i H_8 presenten un únic pic de correlació amb els protons H_2 i H_7 i apareixen a camps més baixos que els H_2 i H_7 degut a l'anisocronia que presenta el grup carbonil.



Espectre 9-1 Espectre de protó en acetona- d_6 de la (9H-9-fluorenil)-*tert*-butilcetona **35**.

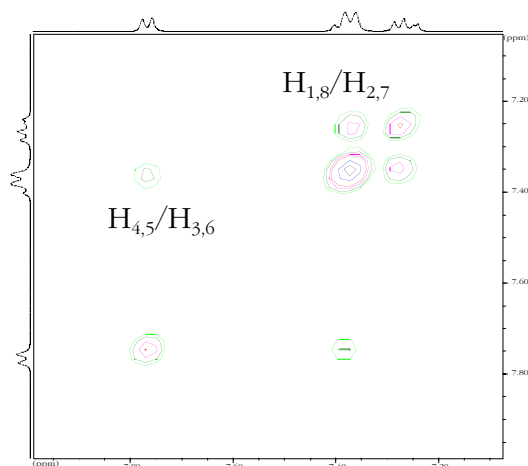
A continuació en la Taula 9-1 i Taula 9-2 es recullen els desplaçaments químics i les constants d'acoblament dels protons de la cetona **35**.

Taula 9-1 Assignació de l'espectre de ^1H -RMN en acetona- d_6 de la (9H-9-fluorenil)-*tert*-butilcetona **35**.

Protó	$\text{H}_{4,5}$	$\text{H}_{1,8}$	$\text{H}_{2,7}$	$\text{H}_{3,6}$	H_9	$\text{H}_{t\text{Bu}}$
δ (ppm)	7.84	7.37	7.27	7.40	5.57	1.34
Multiplicitat	d	d	dd	m	s	s

Taula 9-2 Constants d'acoblament entre els protons aromàtics de la 1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetil-1-propanona **35** en acetona- d_6 .

J (Hz)	$\text{H}_{1,8}$	$\text{H}_{2,7}$	$\text{H}_{3,6}$	$\text{H}_{4,5}$
$\text{H}_{1,8}$	–	7.32	–	–
$\text{H}_{2,7}$	7.32	–	7.57	–
$\text{H}_{3,6}$	–	7.57	–	7.57
$\text{H}_{4,5}$	–	–	7.62	–

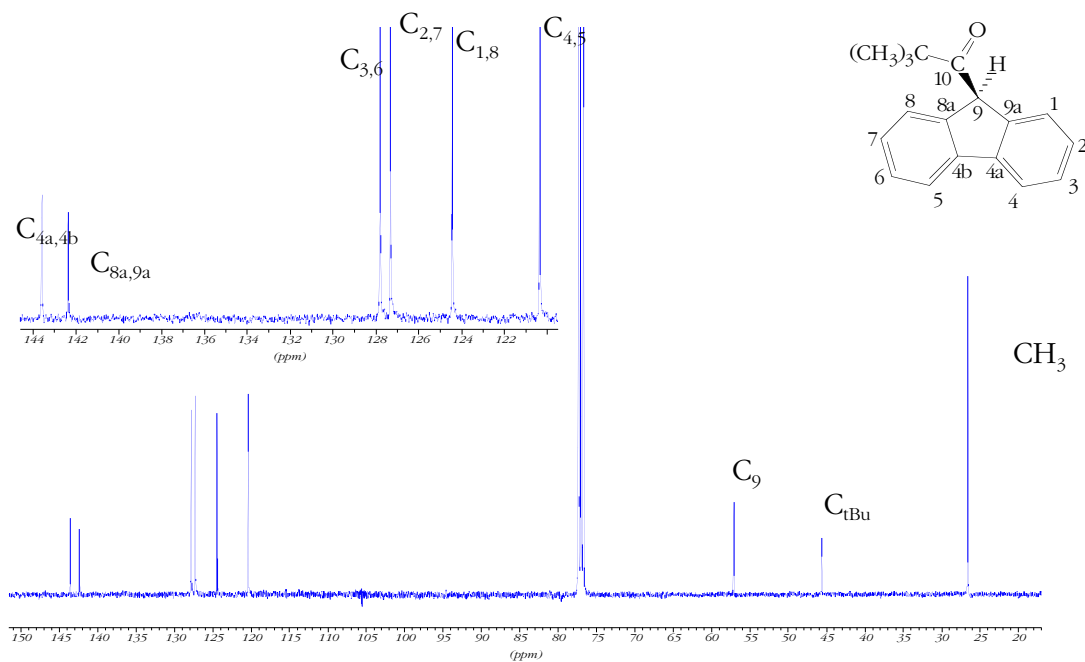


Espectre 9-2 Ampliació part aromàtica de l'espectre COSY de la (9*H*-9-fluorenil)-*tert*-butilcetona **35**.

9.2.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN

L'espectre de carboni de la cetona **35** en estudi és força senzill degut a la simetria que presenta la molècula. Els carbonis units directament a protó es van assignar amb l'ajut de l'experiment bidimensional HMQC. Els carbonis quaternaris es van assignar gràcies a l'experiment HMBC que mostra l'acoblament protó carboni a dos enllaços.

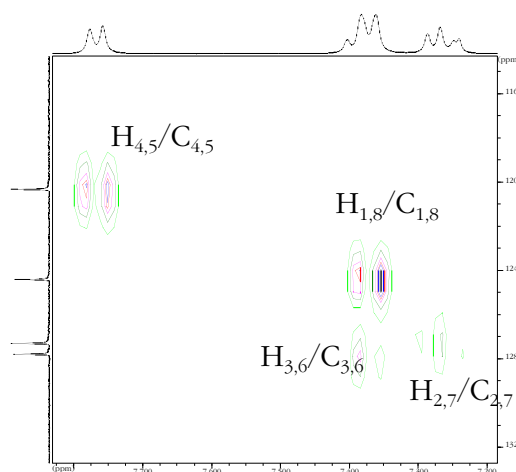
Un cop es va assignar tots els senyals de l'espectre de protó, es va poder assignar de forma relativament senzilla els carbonis units a aquests protons amb l'experiment de correlació protó-carboni a un enllaç HMQC. Els carbonis quaternaris es van assignar amb l'ajut de l'experiment de correlació protó-carboni a dos i tres enllaços HMBC. Així doncs, a partir del senyal $\text{H}_{1,8}$ s'obté un senyal de correlació creuat amb els carbonis C_{8a} i C_{9a} de forma que es poden identificar aquests carbonis. D'igual forma també s'obté un altre senyal de correlació creuat entre els senyals dels $\text{H}_{4,5}$ i els carbonis C_{4a} i C_{4b} . D'aquesta manera queden assignats tots els senyals de l'espectre de carboni.



Espectre 9-3 Ampliació de l'espectre de carboni de la cetona (9H-9-fluorenil)-*tert*-butilcetona **35** en CDCl₃.

Taula 9-3 Assignació dels senyals de l'espectre de carboni de la (9H-9-fluorenil)-*tert*-butilcetona **35** en CDCl₃.

Carboni	C=O	C _{1,8}	C _{2,7}	C _{3,6}	C _{4,5}	C _{8a,9a}	C _{4a,4b}	C ₉	C _{tBu}	C _{CH₃}
δ (ppm)	213.19	124.42	127.31	127.79	120.34	142.37	143.57	57.09	45.63	26.56

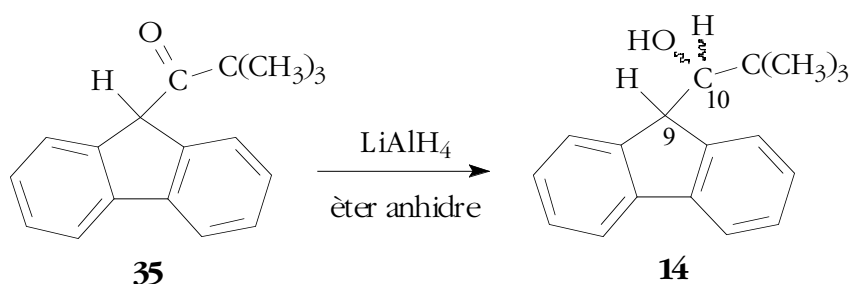


Espectre 9-4 Ampliació de la part aromàtica de l'experiment HMQC de la cetona (9H-9-fluorenil)-*tert*-butilcetona **35** en CDCl₃.

9.3 Síntesi de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**

La reducció de la cetona **35** anterior s'ha dut a terme amb hidrur d'alumini i liti, seguint el mateix procediment que en la reducció de la cetona **29** (capítol 7). En aquest cas també existeix un impediment estèric important produït pel grup *tert*-butil. S'ha obtingut la mescla racèmica i posteriorment s'ha separat cadascun dels enantiòmers per medi de mètodes de cromatografia líquida.

Així doncs, el procés seguit ha estat:



Esquema 9-2

La molècula **14** presenta a més a més d'un centre quiral, un carboni proquiral (C_9), que provoca que existeix una diferència conformacional important en els rotàmers de l'enllaç C_9-C_{10} . Així doncs, els tres possibles confòrmers que provenen del gir d'aquest enllaç estaran diferentment poblats.

En els estudis teòrics previs realitzats es va obtenir que l'energia necessària per girar l'enllaç C_9-C_{10} a temperatura ambient era molt baixa ($\approx 9-10 \text{ Kcal mol}^{-1}$). Això implicava que la molècula en el temps de ressonància presentava força simetria. Però en realitzar l'estudi conformacional es va obtenir que tot i girar gairebé lliurement, dels tres confòrmers possibles, un d'ells presentava un mínim força més estable. Així doncs, la població majoritària recau en el confòrmer representat en, on el grup hidroxil es troba sobre l'anell ciclopentànic.

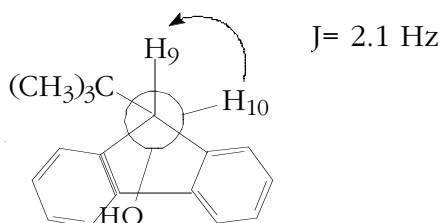


Figura 9-3 Projecció de Newman de la conformació majoritària de l'alcohol **14**.

9.4 Estudi espectral de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol

14

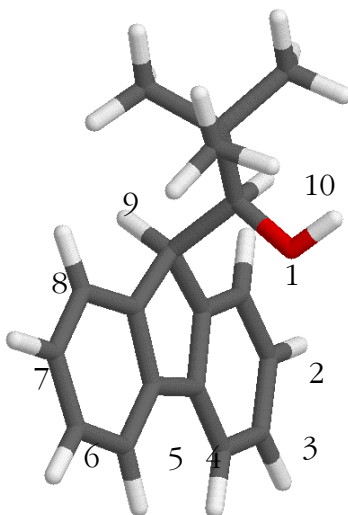
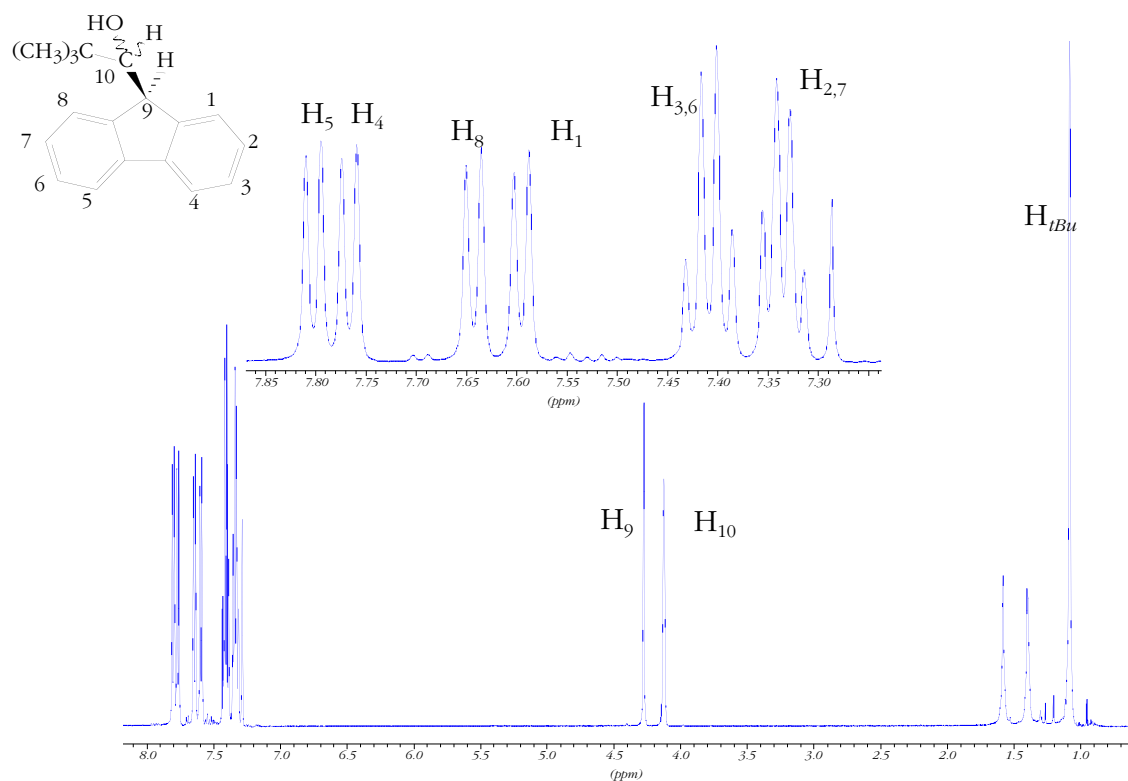


Figura 9-4

9.4.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN

L'assignació de la part aromàtica de l'espectre de protó de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14** s'ha realitzat amb l'ajut de l'experiment COSY (Espectre 9-5) i de diversos experiments DPGNO on s'observen efectes nOe en irradiar diferents senyals. El protó H_{10} ressona a camps elevats i presenta un acoblament molt petit amb el H_9 que tan sols fa un eixamplament de la banda. També presenta un acoblament amb l'hidrogen del grup hidroxil. El protó H_9 ressona a camps diferents comparat amb la cetona **35** degut a que ara ha perdut l'efecte anisotròpic que produeix el grup carbonil.

Els protons H_1 i H_8 surten a δ més grans per l'efecte del grup alcohol, i degut a que la molècula ha perdut simetria ara es poden diferenciar. De la mateixa manera succeeix amb els senyals dels protons H_4 i H_5 que ara es presenten com dos doblets completament diferenciats. Pel cas dels protons $\text{H}_{3,6}$ i $\text{H}_{2,7}$ apareixen com dos quartets degut a l'acoblament que presenten amb els protons veïns de magnituds semblants. Així doncs, l'espectre de protó és el següent:



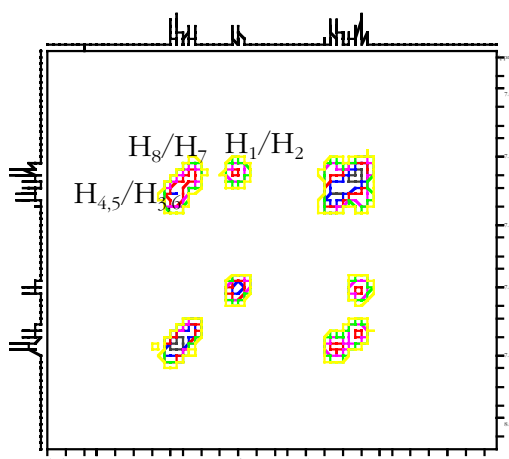
Espectre 9-5 Espectre de protó de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14** en CDCl₃. S'inclou l'ampliació de la part aromàtica.

Taula 9-4 Assignació de l'espectre de ¹H-RMN de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**.

Protó	H ₅	H ₄	H ₈	H ₁	H _{3,6}	H _{2,7}	H ₉	H ₁₀	H _{tBu}
δ (ppm)	7.80	7.76	7.64	7.60	7.71	7.33	4.27	4.12	1.08
Multipl.	d	d	d	d	q	q	s	s	s

Taula 9-5 Constants d'acoblament entre els protons aromàtics de l'1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**.

J (Hz)	H 1	H₈	H₄	H₅	H_{3,6}	H_{2,7}
H₂	7.63	–	–	–	–	–
H₇	–	7.33	–	–	–	–
H₃	–	–	7.63	–	–	7.57
H₆	–	–	–	7.34	–	–
H_{4,5}					7.34	
H_{2,7}					6.75	–



Espectre 9-6 Part aromàtica de l'espectre COSY en acetona- d_6 de l'1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**.