

6 2,2-DIMETIL-1-(1-NAFTIL)PROPANOL **9**. RESOLUCIÓ, ESTUDI ESPECTRAL I CONFORMACIONAL

La síntesi del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9** es va plantejar com el primer dels objectius de la present Tesi. En el nostre grup de treball ja s'havien sintetitzat diversos alcohols emprats com a agents de solvatació quiral (CSA) amb èxit¹. Tots ells tenien en comú la presència d'un grup funcional alcohol, una estructura antracènica, quinolínic o naftalènica i un grup voluminós, *tert*-butil o adamantil.

Es partia de la hipòtesi que la rigidesa del complex format entre el CSA i el solut podria conferir-li una major estabilitat i traduir-se en una major enantiodiferenciació. Aquesta rigidesa podria venir donada per la presència d'un grup voluminós en el CSA pròxim al punt d'unió amb el solut. Tanmateix, aquests derivats presentarien un clar inconvenient ja que el fet de substituir el grup $-CF_3$, segons el model de solvatació del professor Pirkle², el protó metínic perdria el seu caràcter àcid. Essent aquest un element clau en la formació dels complexos.

Tot i això, havent observat els bons resultats produïts com a CSA per l'homòleg 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propilamina³ **6**, es va decidir realitzar la síntesi i l'estudi com a CSA del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**.

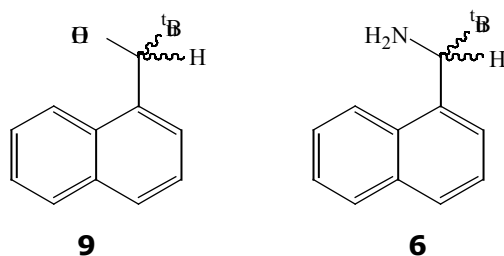


Figura 6.1 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9** i 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propilamina **6**.

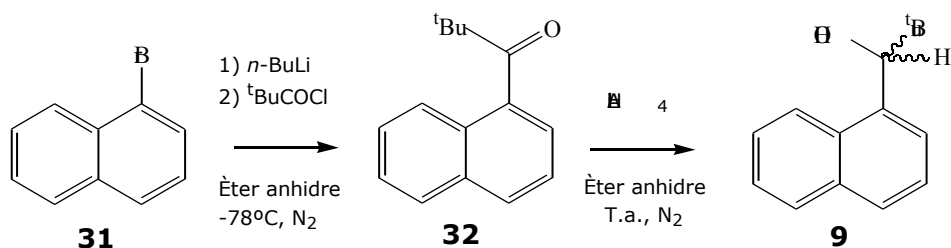
6.1 Síntesi del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**

La metodologia emprada per la síntesi del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9** seguia una ruta sintètica present a la bibliografia⁴ descrita per obtenir 2-metilnaftilcetones a partir de 1-bromo-2-metilnaftalè i *n*-butil-liti.

¹ (a). Moragas, M.; Port, A.; Sánchez-Ruiz, X.; Jaime, C.; Roussel, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1307. (b). Almer, S.; Cervelló, E.; Jaime, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 3719.

² Pirkle, W.H.; Hoover, D.J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263.

³ Port, A.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3747.



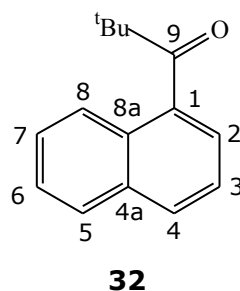
Esquema 6.1 Ruta sintètica proposada per a l'obtenció del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**.

El derivat **32** es va sintetitzar en el si d'èter anhidre partint de l'1-bromonaftalè **31** i *n*-butil-liti 1.6 M en hexà. Un cop format el litiat, s'addicionà el clorur de pivaloïl al baló i es formà la 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanona **32** amb un 61% de rendiment.

Posteriorment per reducció de la cetona precursora **32** amb hidrur d'alumini i liti, LiAlH_4 , en el si d'èter anhidre, es va obtenir l'alcohol racèmic **9** amb un 97% de rendiment.

A continuació es procedeix a descriure l'estudi per RMN tant de la cetona precursora, 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanona **32**, com del producte racèmic 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**. D'aquest derivat es realitzà un estudi conformacional experimental i teòric per corroborar el valor elevat de la barrera de rotació entorn l'enllaç $\text{C}_1\text{-C}_9$.

6.2 Estudi estructural de la 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanona **32**

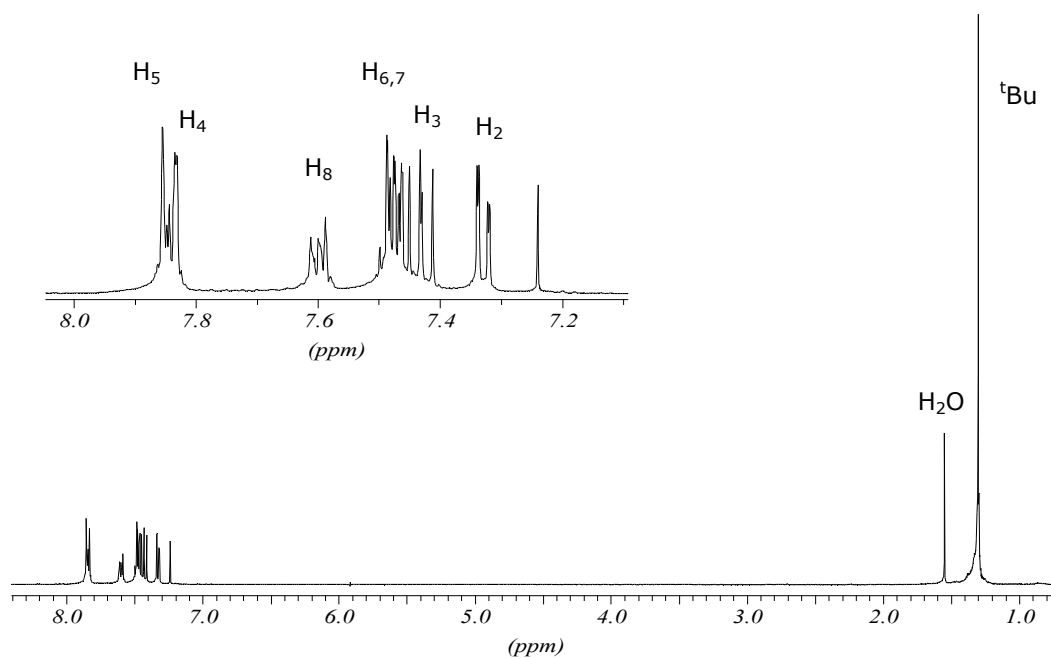


6.2.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN

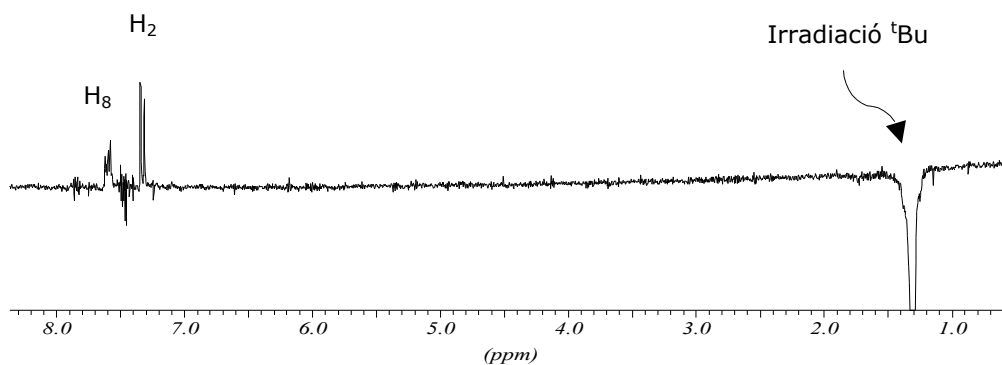
En l'espectre de protó (Espectre 6.1) es pot observar a freqüències baixes únicament el singlet corresponent al grup *tert*-butil i a freqüències altes els senyals corresponents a la part aromàtica de la molècula. Per tal d'assignar completament aquest espectre, donada la complexitat del sistema aromàtic, va ser necessari l'ajut d'altres experiments, com ara l'experiment COSY (Espectre 6.3) que dona informació sobre els

⁴ Casarini, D.; Lunazzi, L.; Gasparini, F.; Villani, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6521.

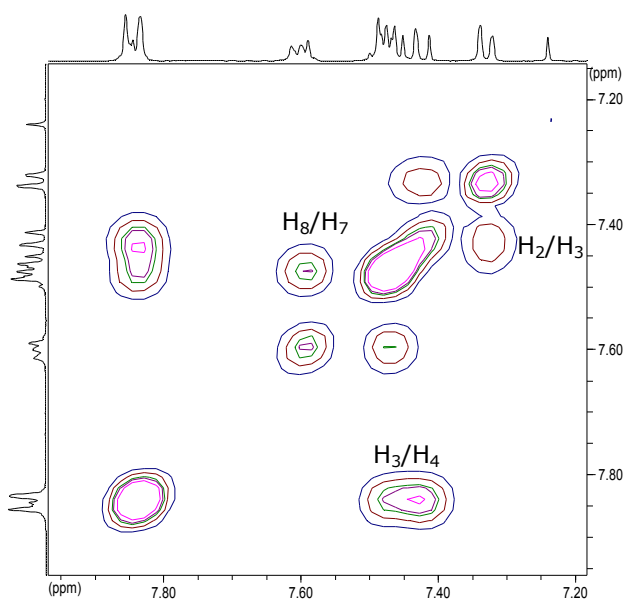
protons units a dos o tres enllaços. Abans però es van realitzar experiments nOe per tal d'assignar els protons H₂ i H₈.



Espectre 6.1 Espectre de protó de la 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanona **32** en CDCl₃ a 298K a 400 MHz.



Espectre 6.2 Espectre NOEDIFF corresponent a la irradiació del grup ^tBu de la 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanona **32** en CDCl₃. S'observa efecte nOe sobre els protons H₂ (2.6%) i H₈ (2%).



Espectre 6.3 Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre COSY de **32** en CDCl_3 a 298K.

La Taula 6.1 recull els desplaçaments químics dels protons de la molècula **32** en CDCl_3 a 298K.

Protó	H ₅	H ₄	H ₈	H ₆	H ₇	H ₃	H ₂	^t Bu
δ (ppm)	7.85	7.83	7.60	7.49	7.47	7.43	7.33	1.30
Multipl.	m	m	m	m	m	t	dd	s

Taula 6.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN en CDCl_3 de la 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanona **32**.

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

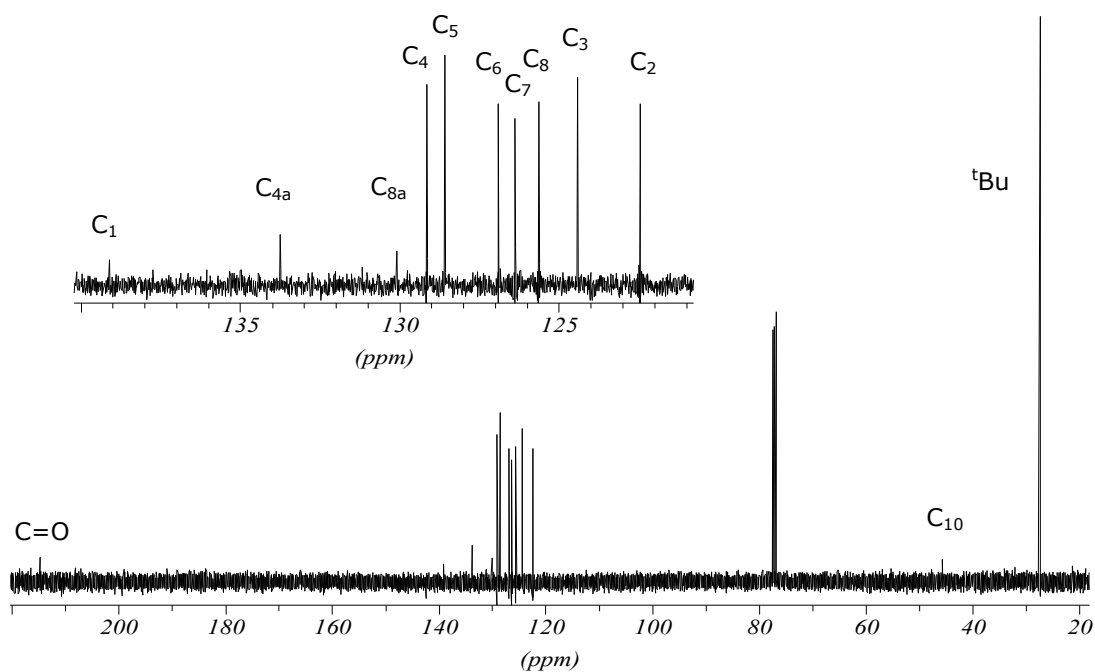
L'assignació dels senyals dels carbonis directament units a protó es va realitzar a través de la correlació directa HMQC (Espectre 6.5), un cop conegudes les dels protons. Mentre que l'experiment HMBC va permetre l'assignació dels carbonis quaternaris, doncs en aquest experiment apareixen els acoblaments protó-carboni a llarga distància (2 i 3 enllaços).

Els metils del grup *tert*-butil equivalents entre si per rotació ressonen a camps alts juntament amb el carboni quaternari C₁₀. A freqüències més altes es troben tots els senyals corresponents als carbonis aromàtics. L'assignació completa dels carbonis corresponents a la molècula **32** es recull a la Taula 6.2.

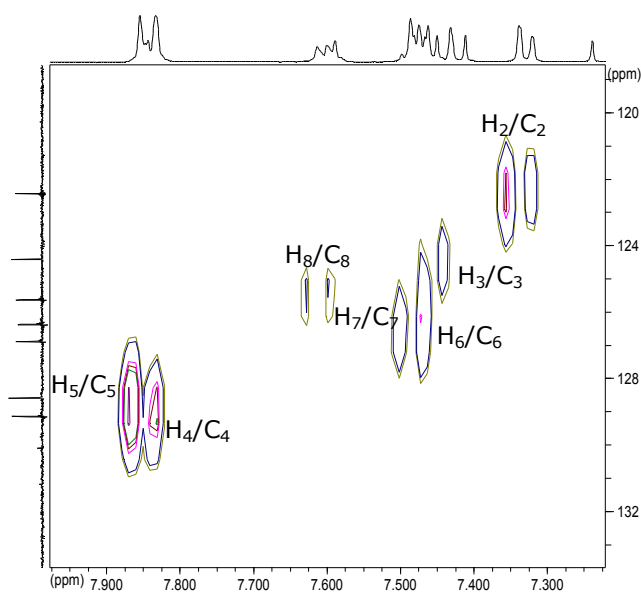
Carboni	C=O	C ₁	C _{4a}	C _{8a}	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈
δ (ppm)	214.7	139.2	133.9	130.2	129.2	128.6	126.9	126.4	125.7

Carboni	C ₃	C ₂	C ₁₀	^t Bu
δ (ppm)	124.5	122.5	45.8	27.5

Taula 6.2 Assignació dels espectres de ¹³C RMN en CDCl₃ de la 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanona **32** a 298K.

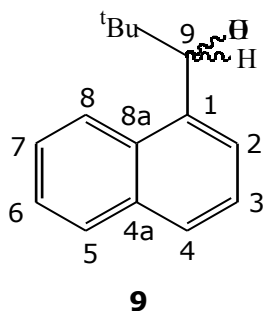


Espectre 6.4 Espectre de ¹³C RMN en CDCl₃ de **32** i 1024 scans d'adquisició a 298K. S'inclou una ampliació de la zona aromàtica.



Espectre 6.5 Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre HMQC de **32** en CDCl_3 a 298K.

6.3 Estudi estructural del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**



6.3.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN

Els espectres van ésser enregistrats emprant com a dissolvent acetona- d_6 perquè la separació de bandes de la zona aromàtica de l'alcohol **9** era més gran que si s'utilitzava CDCl_3 . Posteriorment, també es va decidir realitzar l'estudi de l'evolució dels espectres d'aquesta molècula a baixa temperatura ja que alguns dels senyals que apareixien a temperatura ambient eren amples, propis d'equilibris conformacionals (Figura 6.2). Aquest equilibri dinàmic s'estudiarà posteriorment en l'apartat 6.4

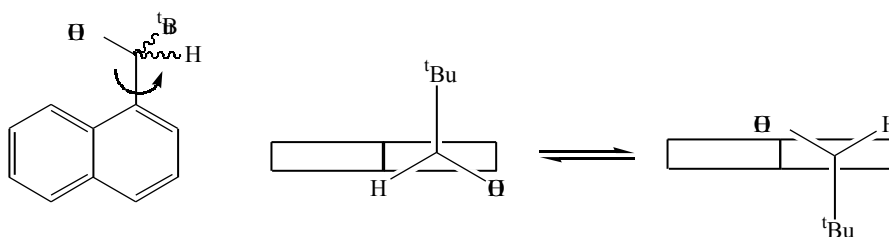


Figura 6.2 Equilibri conformacional del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**.

L'assignació de l'espectre de protó (Espectre 6.6) es va realitzar a baixa temperatura, 220K, per tal d'alentir aquest equilibri i observar els senyals amb més nitidesa.

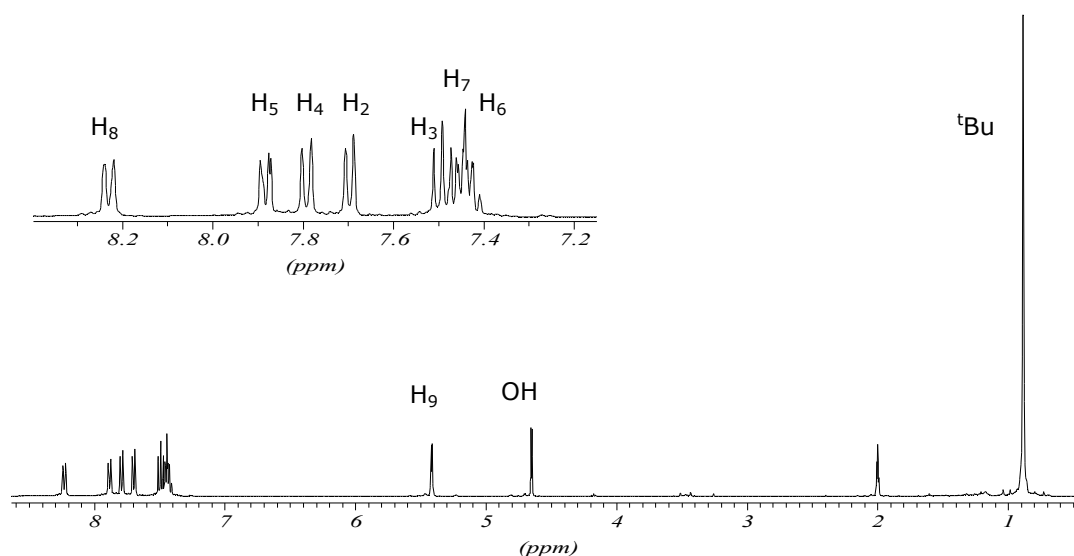
A freqüències baixes ressona el grup *tert*-butil, l'hidroxil i el protó metínic H₉. La resta de protons són aromàtics, els quals van ésser assignats mitjançant l'experiment bidimensional COSY (Espectre 6.7). Els desplaçaments químics de protó es recullen a la Taula 6.3 i la Taula 6.4 resumeix les seves constants d'acoblament.

Protó	H ₈	H ₅	H ₄	H ₂	H ₃	H ₇	H ₆	H ₉	OH	^t Bu
δ (ppm)	8.23	7.88	7.79	7.70	7.49	7.47	7.46	5.41	4.65	0.88
Multipl.	dd	dd	d	d	t	m	m	d	d	s

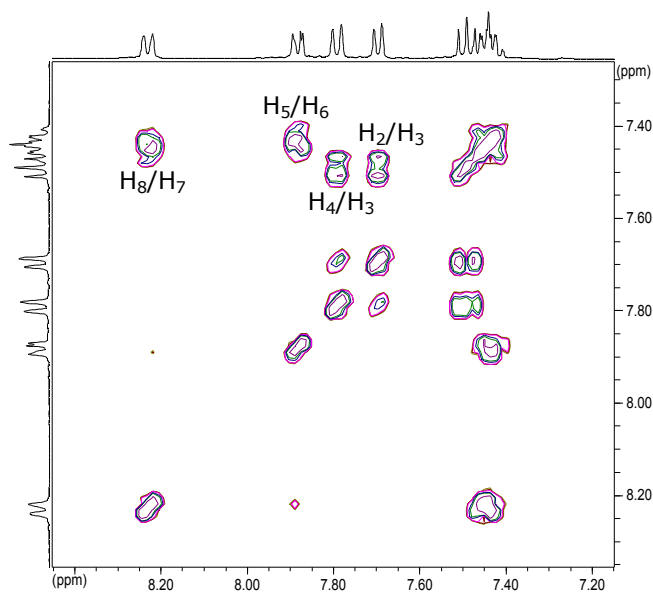
Taula 6.3 Assignació de l'espectre de ¹H RMN en acetona-d₆ a 220K del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**.

J (Hz)	H ₂	H ₃	H ₅	H ₆	H ₇
H ₈	-	-	-	1.76	7.92
H ₇	-	-	2.05	7.63	-
H ₆	-	-	7.34	-	-
H ₄	-	8.21		-	-
H ₃	7.34			-	-

Taula 6.4 Constants d'acoblament entre els protons del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**.



Espectre 6.6 Espectre de protó en acetona- d_6 a 220K del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**.



Espectre 6.7 Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre COSY en acetona- d_6 a 220K de **9**.

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

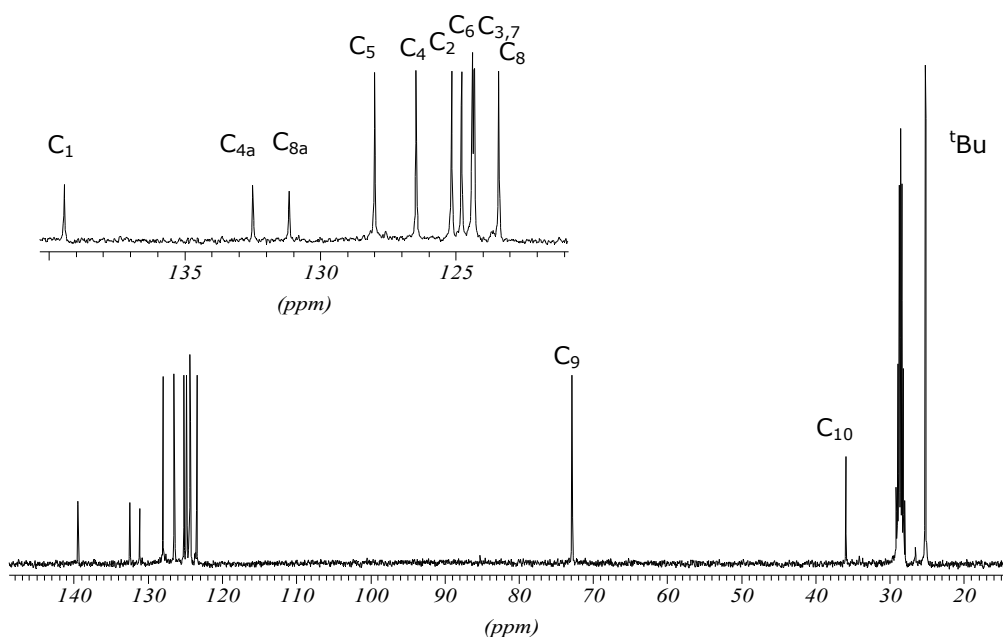
Anàlogament, l'espectre de carboni (Espectre 6.8) s'enregistrà a baixa temperatura 220K i en acetona- d_6 . L'assignació dels senyals dels carbonis directament units a carboni es va realitzar mitjançant l'experiment de correlació directa HMQC (Espectre 6.9) i la dels carbonis quaternaris C_{1r} , C_{4a} i C_{8a} a través de l'experiment HMBC (Espectre 6.10).

Els metils del grup *tert*-butil, equivalents entre si, ressonen a freqüències baixes juntament amb els carbonis C₁₀ i C₉. A freqüències més altes es troben els senyals corresponents als carbonis aromàtics. L'assignació completa dels carbonis corresponents a la molècula **9** es recull a la Taula 6.5.

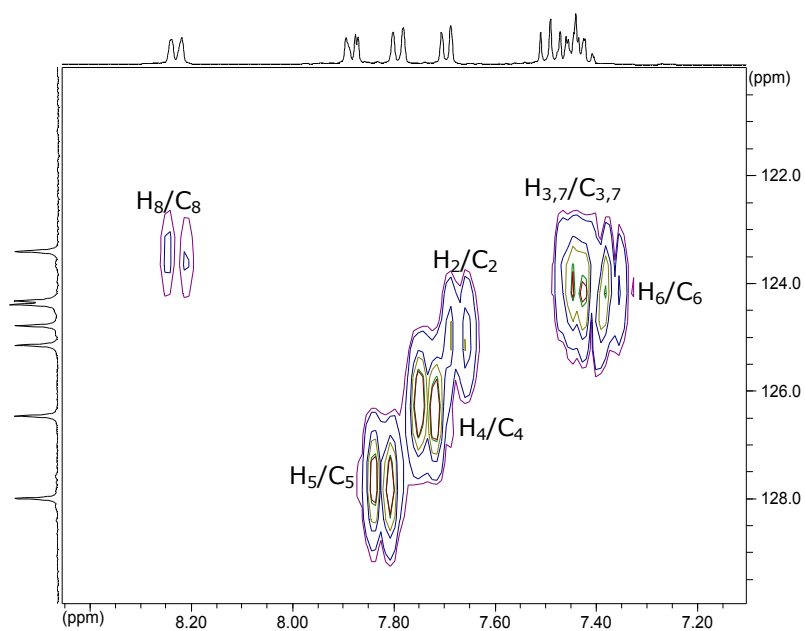
Carboni	C ₁	C _{4a}	C _{8a}	C ₅	C ₄	C ₂	C ₆	C _{3,7}
δ (ppm)	139.4	132.5	131.2	129.1	127.6	126.4	125.6	125.3

Carboni	C ₈	C ₉	C ₁₀	^t Bu
δ (ppm)	124.9	73.0	36.9	26.5

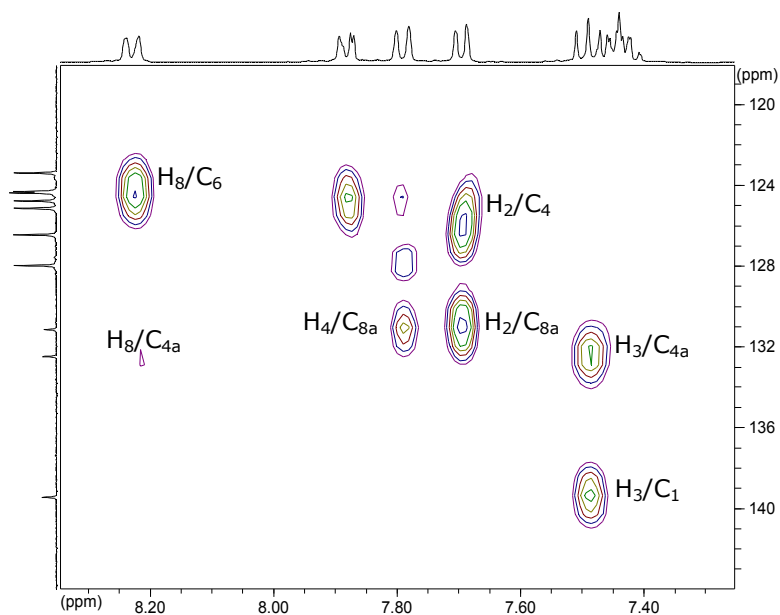
Taula 6.5 Assignació de l'espectre de ¹³C RMN en acetona-d₆ a 220K del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**.



Espectre 6.8 Espectre de ¹³C RMN en acetona-d₆ de **9** a 220K. S'inclou una ampliació de la zona aromàtica.



Espectre 6.9 Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre HMQC de **9** en acetona- d_6 a 220K.



Espectre 6.10 Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre HMBC de **9** en acetona- d_6 a 220K.

6.4 Estudi conformacional del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**

Tal i com s'ha comentat anteriorment, l'alcohol **9** presentava dos confòrmers com a resultat de la rotació de l'enllaç entre els carbonis C_1 - C_9 (C_{sp^2} - C_{sp^3}). Per aquest

motiu, es va considerar oportú realitzar experiments nOe, així com càlculs teòrics, per tal de confirmar l'existència d'ambdós isòmers.

6.4.1 Nomenclatura

En aquest apartat es repassa ràpidament la nomenclatura emprada en el nostre grup per definir aquests tipus de confòrmers.

L'alcohol **9** en la seva forma racèmica pot presentar quatre possibles isòmers conformacionals, enantiòmers entre si dos a dos, com a conseqüència de l'existència d'un centre quiral i la rotació al voltant de l'enllaç C₁-C₉ (Figura 6.3 i Figura 6.4).

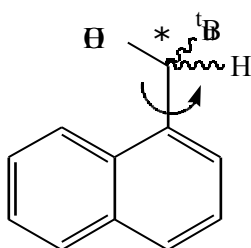


Figura 6.3 Alcohol **9** on es mostra el centre quiral.

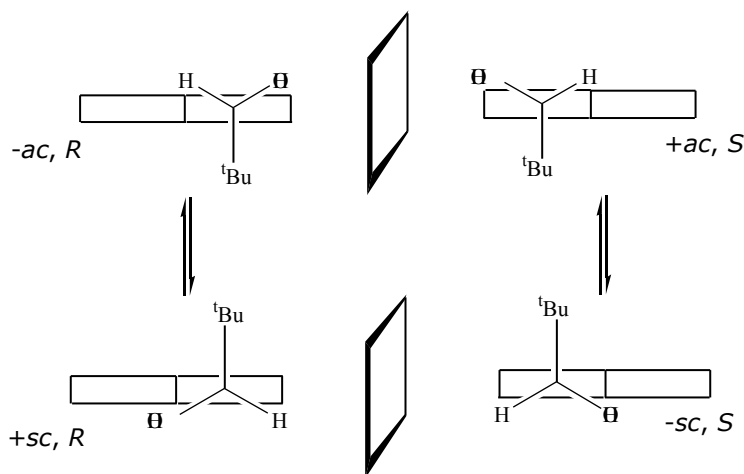


Figura 6.4 Possibles confòrmers del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol **9**.

La nomenclatura emprada per definir els confòrmers és la definida per la IUPAC. Igual que en treballs anteriors s'ha escollit l'àtom principal del Csp³ com a element fiducial, en aquest cas és el grup hidroxil. S'escull el carboni C_{8a} com a grup prioritari del carboni Csp². Aleshores per assignar la nomenclatura *sc* o *ac* (Figura 6.5) es considera el camí més curt per anar del grup principal del carboni Csp³ al del carboni Csp².

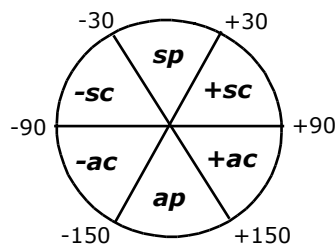


Figura 6.5 Nomenclatura dels isòmers.

6.4.2 Experiments nOe

Els experiments nOe sovint s'han emprat per confirmar l'estudi estructural de les molècules però en aquest cas han estat especialment útils per extreure informació conformacional de l'alcohol **9**.

Si es considera l'equilibri conformacional exposat a la Figura 6.4, la irradiació dels protons H_8 i H_9 proporcionaria suficient informació sobre quin dels dos confòrmers és el majoritari *ac* o *sc*. Estudis anteriors⁵ han coincidit en que la conformació majoritària d'aquest tipus de molècules és aquella on el grup *tert*-butil es troba perpendicular a l'anell aromàtic i en el cas de tenir un anell naftalènic, com és aquest cas, el grup hidroxil quedaria pròxim als protons H_2 i H_3 .

A partir de la irradiació del protó H_9 (Figura 6.6 i Espectre 6.11) s'observà efecte nOe mitjà sobre el grup *tert*-butil i el grup hidroxil del 6% i 5%, respectivament, pel fet d'estar units al mateix carboni. Però el que va permetre confirmar la presència d'un confòrmer majoritari fou el fet d'apreciar un gran efecte nOe (16%) sobre el protó H_8 i un molt petit efecte nOe (<1%) sobre el protó H_2 .

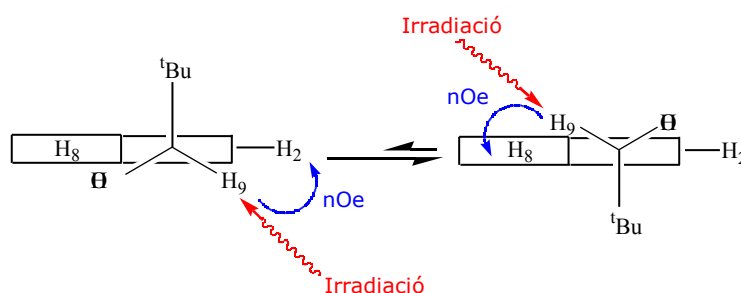
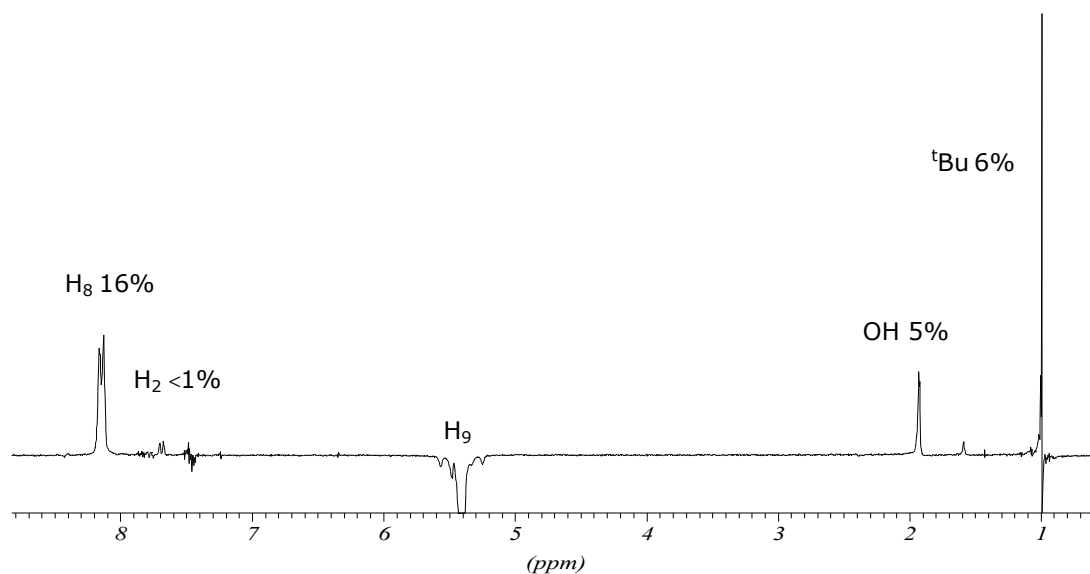


Figura 6.6 Efectes nOe observats en saturar H_9 .

⁵ (a). Casarini, D.; Foresti, E.; Lunazzi, L.; Macciantelli, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 4527. (b). Moragas, M. *Tesi Doctoral*, UAB, **1997**. (c). Muñoz, A. *Tesi Doctoral*, UAB, **2000**.



Espectre 6.11 Espectre NOEDIFF en CDCl_3 després d'irradiar selectivament H_9 a 298K a 400 MHz.

Posteriorment la irradiació del protó H_8 (Figura 6.7 i Espectre 6.12) mostrarà efecte noe (9%) sobre el protó H_9 i, en canvi, no s'aprecià efecte noe damunt el grup hidroxil.

Aquests fets experimentals permeten afirmar l'existència d'un confòrmer majoritari, *ac*, i una mínima població del *sc*.

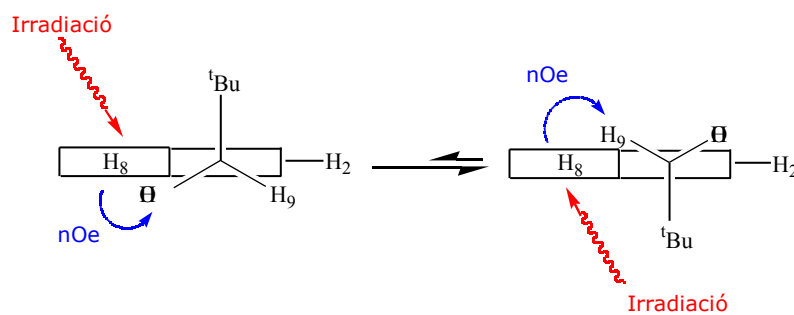
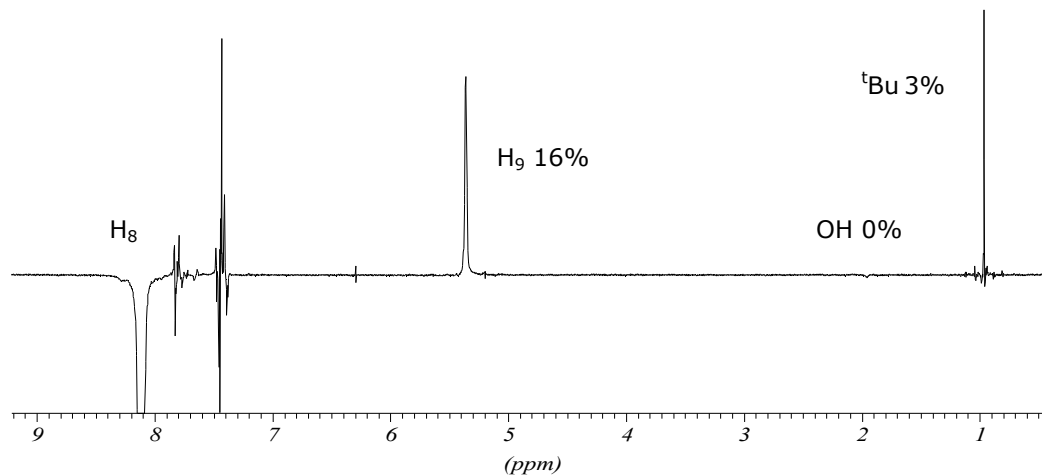


Figura 6.7 Efectes nOe observats en saturar H_8 .



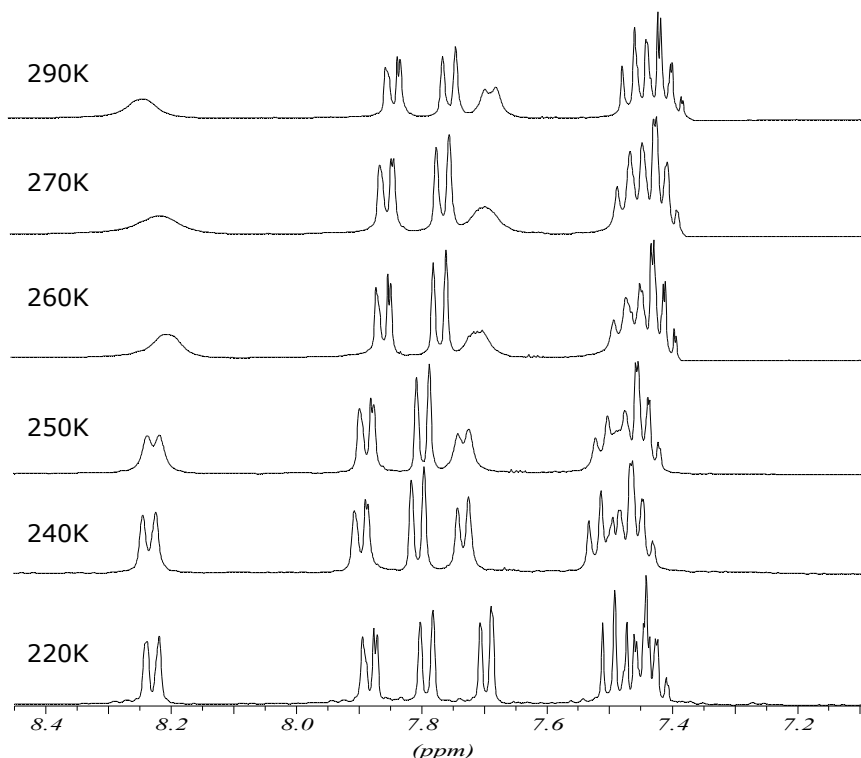
Espectre 6.12 Espectre NOEDIFF en CDCl_3 després d'irradiar selectivament H_8 a 298K a 400 MHz.

6.4.3 Espectres de ^1H RMN a baixa temperatura

L'espectre de protó de l'alcohol **9** a temperatura ambient (Espectre 6.6) sempre va mostrar la presència d'una única espècie. Aquest fet indicava que la barrera de rotació de l'enllaç $\text{C}_1\text{-C}_9$ o bé era baixa, i allò que s'apreciava a l'espectre era un promig dels dos atropoisòmers, o la població d'un d'ells era tan poc abundant que no s'arribava a percebre a l'espectre.

Del fet que ni enregistrant espectres a baixa temperatura (Espectre 6.13) no s'aprecià la presència dels senyals procedents de l'atropoisòmer minoritari, *sc*, es podia deduir que la contribució a l'espectre es corresponia pràcticament tota a la població del confòrmer majoritari, *ac*.

Tanmateix, degut a la poca població d'un dels atropoisòmers, no va ésser possible determinar experimentalment el valor de la barrera de rotació de l'enllaç $\text{C}_1\text{-C}_9$.

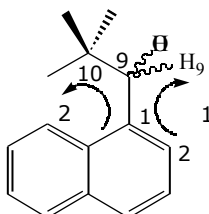


Espectre 6.13 Espectre a 400 MHz de ^1H RMN de **9** en acetona- d_6 a diferents temperatures.

6.4.4 Càlcul teòric de la barrera de rotació de l'enllaç $\text{C}_1\text{-C}_9$

Es va creure convenient conèixer el valor de la barrera de rotació de l'enllaç $\text{C}_1\text{-C}_9$ i saber les poblacions relatives de cadascun dels confòrmers de l'alcohol **9** mitjançant càlculs teòrics. D'aquesta manera, el resultat provinent del càlcul es podria comparar amb les dades experimentals.

El càlcul teòric d'aquesta barrera de rotació es va realitzar mitjançant estudis de mecànica molecular basats en el camp de forces MM3*. En primer lloc, s'obtingueren les coordenades cartesianes de l'alcohol **9** amb l'ajut del programa MacroModel, el qual donà, a més, un valor aproximat de l'energia. Un cop optimitzada l'estructura inicial, es procedí a realitzar el càlcul teòric. S'obtingué una superfície de potencial (Figura 6.9) a partir del gir de dos angles díedres de 0° a 360° . Els angles díedres escollits foren els que es mostren a la Figura 6.8.



$$1 = \text{C}_2\text{-C}_1\text{-C}_9\text{-H}_9$$

$$2 = \text{C}_1\text{-C}_9\text{-C}_{10}\text{-C}_{\text{CH}_3}$$

Figura 6.8 Angles díedres escollits.

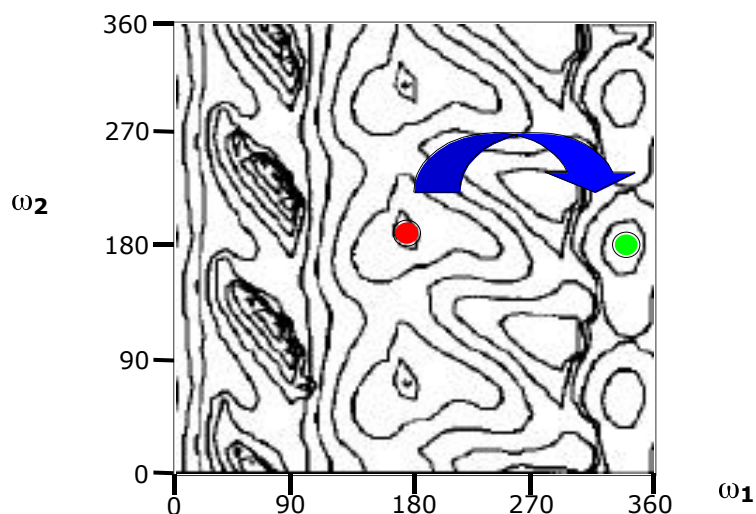


Figura 6.9 Superfície de potencial obtinguda a partir del gir de l'enllaç C₁-C₉ de l'alcohol **9**.

A partir d'aquesta superfície energètica es van trobar les estructures corresponents als mínims energètics i la diferència energètica fins a l'estat de transició, G .

Les dades obtingudes es resumeixen en els següents punts:

- El gir es produïa passant el grup *tert*-butil eclipsat amb el protó H₂ (15.1 kcal/mol) i no pròxim al protó H₈, la qual cosa suposaria passar per una barrera energètica molt alta, 21.5 kcal/mol.

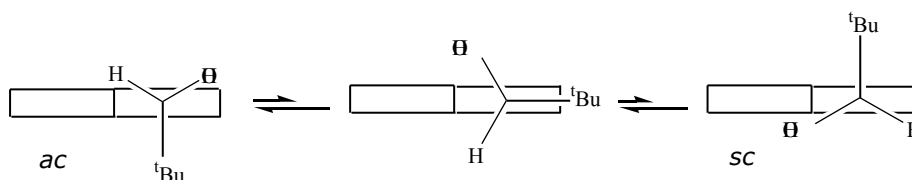


Figura 6.10 Rotació de l'enllaç C₁-C₉ de l'alcohol **9**.

- La barrera energètica associada a aquest gir era de $G = 15.1 \pm 0.1$ kcal/mol.
- La diferència energètica entre el mínim *ac* i el mínim *sc* era de 1.2 kcal/mol. Essent el primer més estable. Per tant, si es feia ús de l'equació de Maxwell-Boltzman i es suposava que només existien aquestes dues espècies per ser mínims energètics, el conformer *ac* estaria poblat en un 91%, mentre que el conformer *sc*, en un 9%.

Totes aquestes dades concorden amb els resultats experimentals obtinguts, tant a partir dels espectres de protó a baixa temperatura com dels experiments nOe, els quals apunten pràcticament a l'existència d'un únic conformer. És a dir, existeix gir al voltant d'aquest enllaç, però una de les conformacions és més estable i, en conseqüència, més poblada.

6.5 Resolució del 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol racèmic **9**

La resolució de la mescla racèmica de l'alcohol **9** es va realitzar mitjançant l'ús d'una columna quiral tipus Pirkle⁶, anomenada Whelk-O1. Aquesta columna comercial conté un rebliment quiral format per un grup -àcid i un grup polinuclear aromàtic -bàsic. Les seves característiques han estat descrites prèviament en el capítol 3 del present treball.

La separació dels enantiòmers té lloc mitjançant el mecanisme de reconeixement quiral (apartat 3.2). La interacció entre l'analít i la CSP dona lloc a adsorbats diastereoisomèrics de diferent estabilitat. L'enantiòmer més retingut és el que forma l'adsorbat més estable, forma enllaços d'hidrogen i interaccions del tipus *-stacking*, mentre que en l'enantiòmer menys retingut algunes d'aquestes interaccions són més febles o inexistents, de manera que s'elueix més ràpidament.

Els enantiòmers eluïts es detecten mitjançant un detector UV-Vis de longitud d'ona variable.

Les condicions òptimes per a la separació semi-preparativa de l'alcohol **9** (Figura 6.11), després de realitzar diversos assaigs sota condicions analítiques foren:

Concentració mostra: 100 mg/ml
 ml injectats: 0.5 ml
 Fase mòbil: Hexà (98%): 2-propanol (2%)
 Flux: 3 ml/min
 Longitud d'ona de detecció: = 254 nm

Figura 6.11 Cromatograma de separació en condicions semi-preparatives dels enantiòmers de l'alcohol **9**.

⁶.(a).Pirkle, W.H.; Pochapsky, T.C.; Mahler, G.; Corey, D.; Reno, D.; Alessi, D.M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4991. (b). Pirkle, W.H.; Welch, C.J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 777.

Els paràmetres cromatogràfics per aquest procés de separació foren els que es mostren a continuació:

Temps mort (t_m) = 4.01 min

Temps de retenció 1r enantiòmer eluït (dextrògir) (t_{r1}) = 16.04 min

Temps de retenció 2n enantiòmer eluït (levògir) (t_{r2}) = 23.91 min

I per tant,

Factor de capacitat 1r enantiòmer eluït (K_1) = 3.00

Factor de capacitat 2n enantiòmer eluït (K_2) = 4.96

Factor de separació entre enantiòmers (α) = 1.65

6.5.1 Determinació de la configuració absoluta dels enantiòmers de l'alcohol **9**

Per tal de determinar la configuració absoluta del centre quiral dels enantiòmers de l'alcohol **9** es va realitzar un estudi per difracció de raigs X. L'alcohol primer eluït, dextrògir, es va fer reaccionar amb un isocianat enantiopur. El carbamat sòlid obtingut es va recristal·litzar en CH_2Cl_2 i atmosfera de pentà per tal d'obtenir els cristalls idonis necessaris per realitzar la difracció de raigs X.

6.5.1.1 Síntesi del carbamat **33**

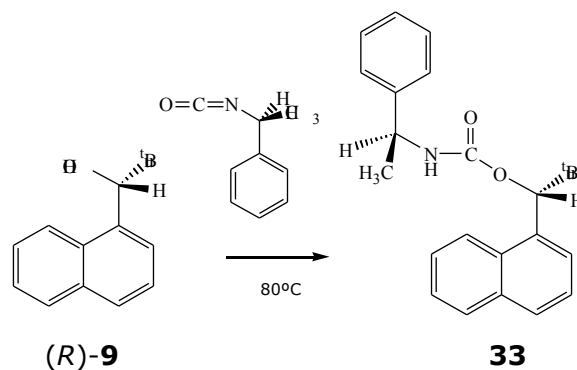


Figura 6.12 Reacció de síntesi del carbamat del primer enantiòmer de l'alcohol **9** eluït.

La síntesi d'aquest carbamat es realitzà seguint una metodologia descrita a la bibliografia⁷. L'enantiòmer dextrògir, primer eluït de la columna, es va fer reaccionar amb un excés de (S)-(-)-1-feniletilisocianat enantiopur. Després de 72 hores de reacció, mantenint el baló a 80°, s'obtingué el carbamat sòlid amb un 61% de rendiment. Posteriorment es recristal·litzà el producte i es realitzà un estudi per difracció de raigs X.

⁷ Pirkle, W.H.; Hoekstra, M.S. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3904.

6.5.1.2 Estudi per difracció de raigs X

A partir de l'estudi per difracció de raigs X (Figura 6.13) s'obtingué informació sobre la configuració absoluta dels enantiòmers de l'alcohol **9**. El carbamat provinent de l'alcohol dextrògir presentava dos centres quirals; el centre quiral (*S*) de la part de l'isocianat i el centre quiral de la part de l'alcohol, el qual fou (*R*).

D'aquesta manera es pogué afirmar que l'alcohol primer eluït era (*R*)-(+)-**9** i el segon eluït fou el (*S*)-(-)-**9**.

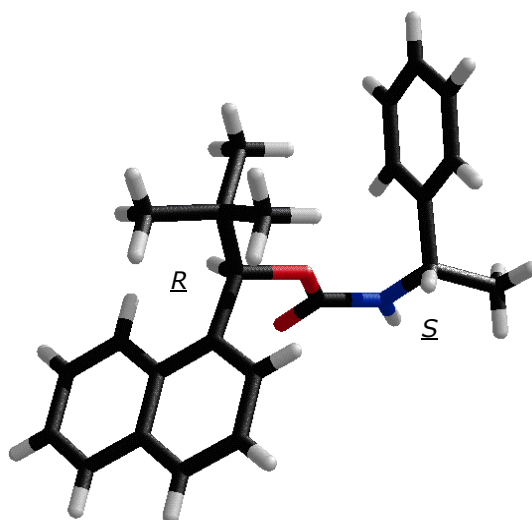


Figura 6.13 Resultat de l'estudi per difracció de raigs X del carbamat **33**, provinent de l'enantiòmer dextrògir.

D'aquesta estructura caldria destacar la disposició relativa dels substituents del grup amida en *sin*. Tanmateix, en la literatura existeixen d'altres exemples tot i que minoritàries, de carbamats cristal·litzats en *sin*⁸.

⁸ (a). Ayer, S.W.; Andersen, R.J.; Cun-heng, H. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2653. (b). Balaram, H.; Prasad, B.V.V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4065.

7 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L'ALCOHOL **9** AMB DIFERENTS SOLUTS

Una vegada sintetitzat l'alcohol **9** i separades les seves formes enantiopures (*R*)-(+)-**9** i (*S*)-(-)-**9**, calia avaluar la seva capacitat com agent solvatant i comparar els resultats, sota les mateixes condicions experimentals, amb els proporcionats per l'alcohol de Pirkle **1**.

L'objectiu de la síntesi de l'alcohol **9** era l'obtenció d'un agent de solvatació que aportés rigidesa als complexos distereoisomèrics formats i veure si la seva capacitat solvatant era igualment bona, tot i haver substituït el grup CF₃ pel grup *tert*-butil. És a dir, respondre la qüestió plantejada sobre si la pèrdua de l'acidesa del protó metínic podria compensar-se amb la rigidesa del complex.

7.1 Consideracions generals

L'experiment de solvatació consisteix en addicionar quantitats conegudes de CSA sobre una dissolució de solut i enregistrar l'espectre de RMN després de cada addició, fins que s'aconsegueix una màxima diferenciació entre els senyals de cada enantiòmer (). Una vegada s'observa un òptim, la integració dels senyals del nucli diferenciat permetrà conèixer la composició enantiomèrica que presenta el solut problema.

La concentració del solut, tot i que és un dels factors del qual en depenen les mesures, no és particularment important; normalment s'empra la mínima quantitat que permeti l'enregistrament d'un espectre de RMN, d'aquesta manera es minimitza la quantitat de CSA necessària per obtenir un adient. En aquests casos, el rang de concentracions habituals oscil·la entre 0.1 i 0.005 M.

L'elecció del dissolvent és un factor important a tenir en compte ja que cal evitar aquells que puguin entrar en competència amb el CSA per associar-se amb el solut. Normalment, els dissolvents emprats en els assaigs de solvatació són apròtics i poc polars com són el cloroform (CDCl₃), clorur de metilè (CD₂Cl₂), tetraclorur de carboni (CCl₄) o bé el benzè (C₆D₆). En present treball s'ha utilitzat únicament CDCl₃ ja que és considerat com el dissolvent més general en la RMN realitzada en Química Orgànica. Val a dir que el benzè també és un dissolvent molt vàlid ja que l'anisotropia de l'anell benzènic proporciona millors separacions dels senyals de protó de la zona aromàtica del solut, però resulta bastant més car. La disminució de la temperatura també és un factor

que afavoreix la formació dels complexos i, per tant, la no-equivalència també augmenta¹.

Donada l'alta sensibilitat i l'elevada abundància, el nucli de ¹H és l'ídoni per observar en RMN, ja que la integració dels senyals reflecteix el nombre de nuclis que ressonen i, per tant, s'obté directament la proporció d'enantiòmers de la mostra. L'obtenció de dades fiables a partir d'un espectre de RMN depèn de l'adquisició d'un espectre de qualitat. En general es requereix una bona relació senyal/soroll (S/N) i una bona resolució espectral que permeti una correcta integració; per tant, és important mantenir l'homogeneïtat del camp magnètic. És també fonamental el tractament posterior de la FID.

7.2 Mètode experimental

En el present treball s'ha dut a terme la següent metodologia per procedir al reconeixement de la puresa enantiomèrica:

- *Volum constant*: La mostra es prepara dissolent el compost racèmic (0.03-0.05 mmol) en CDCl₃ (0.4-0.5 ml). S'addiciona el CSA sòlid successivament (0.2-0.5 equivalents) i s'enregistra l'espectre de RMN després de cada addició.

7.3 Assaigs de solvatació

Els soluts escollits per realitzar els assaigs de solvatació (Figura 7.1) presentaven en comú un anell aromàtic a la seva estructura de manera que permetrien interaccions - amb l'anell antracènic de **1** o el naftalènic de **9**. A més, contenien almenys un punt bàsic susceptible de formar enllaç d'hidrogen amb els punts àcids del CSA.

¹ Pirkle, W.H.; Hoekstra, M.S. *J. Mag. Reson.* **1975**, *18*, 396.

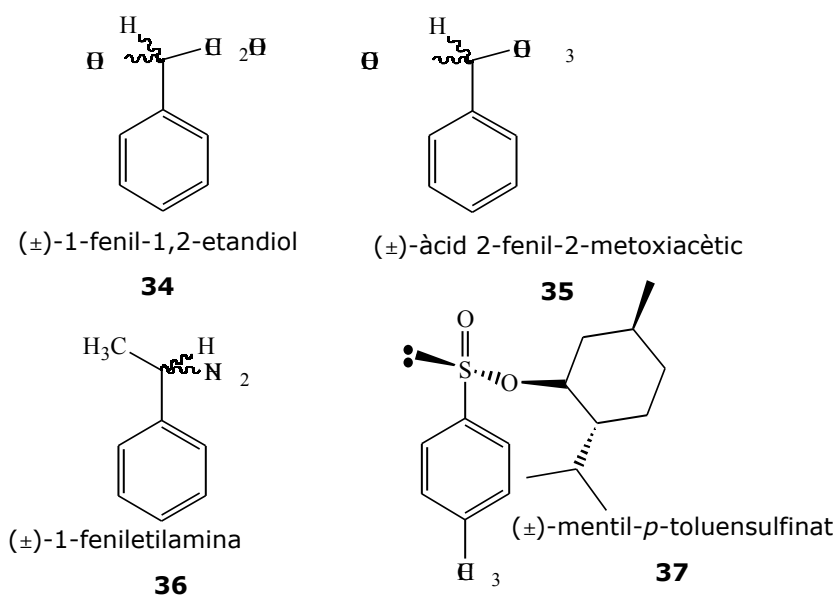
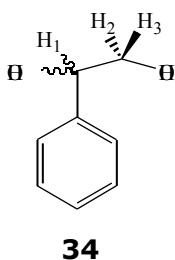


Figura 7.1 Soluts amb els quals s'han realitzat assaigs de solvatació.

7.3.1 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R*)-**9** i l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic **34**



En aquest cas el solut conté dos grups hidroxil a la seva estructura els quals serien els punts bàsics disponibles per formar enllaços d'hidrogen amb el protó metínic i hidroxílic del CSA.

Aquest alcohol es troba en una conformació preferent, afavorida per la interacció intramolecular dels dos grups hidroxil². Segons aquesta conformació, els protons H₂ i H₃ serien anisòcrons i per tant, presentarien valors de constant d'acoblament amb el protó H₁ diferents, essent la J_{H_1/H_2} mitjana (angle *gauche*) i la J_{H_1/H_3} gran (angle *anti*) (Figura 7.2).

² Moragas, M. *Tesi Doctoral*, UAB, **1997**.

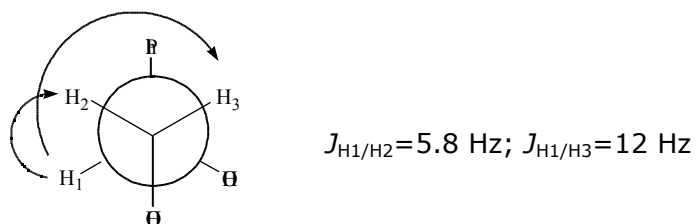
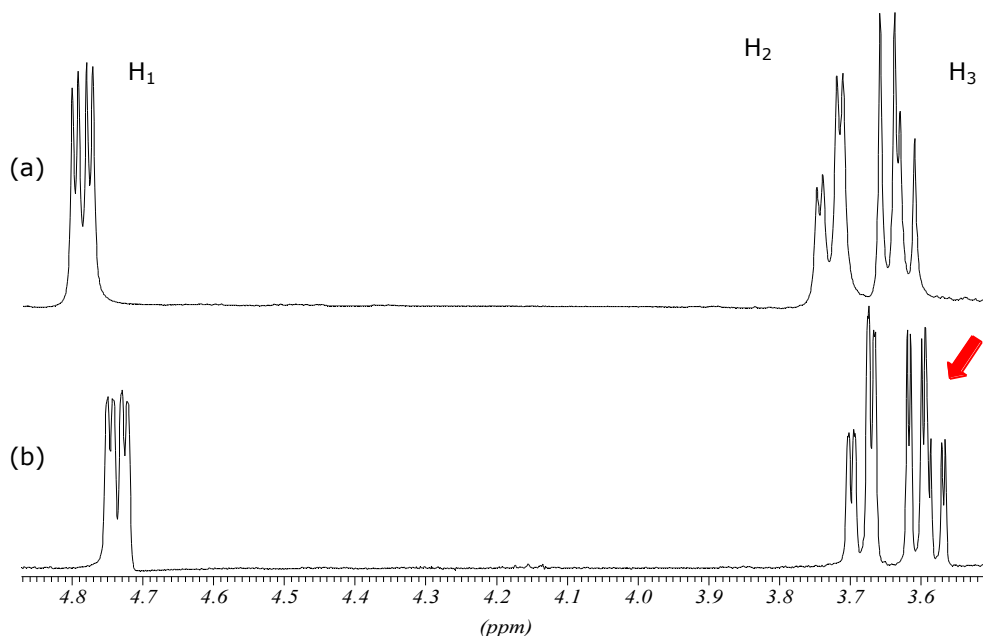


Figura 7.2 Projectió de Newman de la conformació majoritària de **34**.

La prova de solvatació es va realitzar sobre una mostra de solut preparada a partir de 10 mg de l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic **34** (0.07 mmol, 1 equivalent) dissolts en 0.6 ml de CDCl_3 i s'introduïren en un tub de ressonància. Tot seguit es van preparar 4 mostres que contenen 7.5 mg de (*R*)-**9** (0.035 mmol, 0.5 equivalents). Després de cada addició de CSA es va enregistrar un espectre a 298K (Espectre 7.1).

D'aquest experiment s'esperava treure informació a partir del seguiment dels protons H_1 , H_2 i H_3 , els quals es troben directament units als carbonis hidroxílics susceptibles d'interacció amb el CSA. El resultat però, no va ésser encoratjador ja que a partir dels espectres de protó enregistrats després de cada addició no es va poder extreure molta informació perquè tot i observar moviments dels senyals de protó, fou impossible mesurar el valor de () pels protons H_1 i H_2 . En el cas del protó H_3 la inducció produïda fou molt inferior a la proporcionada per l'alcohol de Pirkle, (*R*)-**1**, sota les mateixes condicions (Taula 7.1).

Tal i com s'observa en aquest espectre el moviment dels senyals indica que es donava la formació dels complexos però que malauradament aquesta interacció no era suficient com per observar un desdoblament clar dels senyals i menys encara poder determinar la puresa enantiomèrica de la mostra.

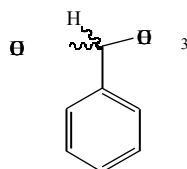


Espectre 7.1 Desdoblament dels senyals de protons H_1 , H_2 i H_3 del 1-fenil-1,2-etanodiol **34** racèmic. (a) amb 0 equivalents de (*R*)-**9**. (b) amb 2 equivalents de (*R*)-**9** a 298K en $CDCl_3$. Enregistrat en un aparell de 400 MHz.

CSA	() H_1 (ppm)	() H_3 (ppm)
(<i>R</i>)- 9	Il legible	0.006
(<i>R</i>)- 1	0.01	0.007

Taula 7.1 Comparació dels valors de () observats en l'espectre de protó a 298K de **34** després d'addicionar 2 equivalents de CSA. L'experiment s'enregistrà en un aparell de 400 MHz.

7.3.2 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R*)-**9** i l'àcid 2-fenil-2-metoxiacètic racèmic **35**



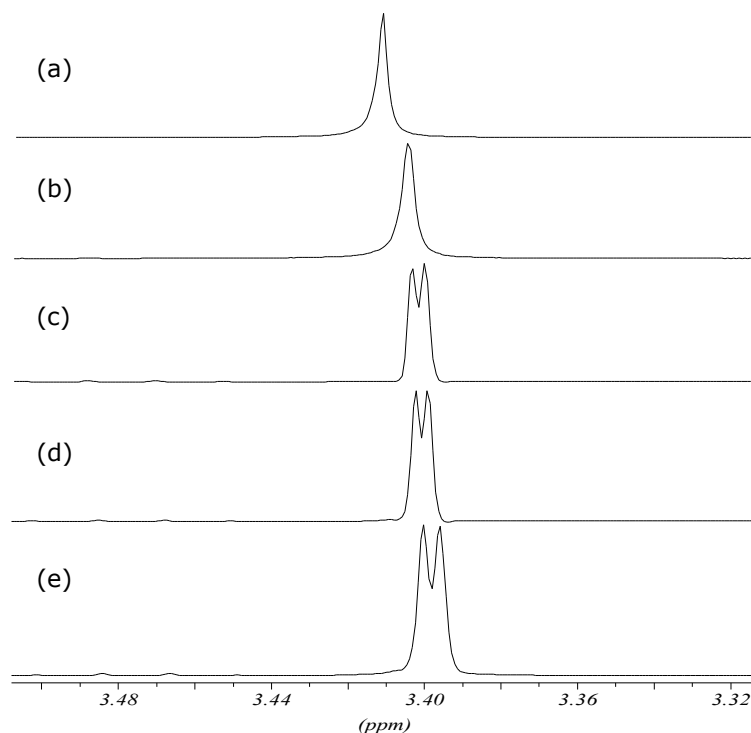
35

Aquest compost presenta dos grups funcionals, un àcid ($-COOH$) i un altre bàsic ($-OCH_3$). Tenint en compte les característiques anteriorment esmentades, el centre bàsic

seria susceptible de formar enllaç d'hidrogen amb el CSA mentre que el centre àcid seria important en els casos d'emprar un CSA amb característiques bàsiques³.

La prova de solvatació es va realitzar sobre una mostra de solut preparada a partir de 5 mg de l'àcid 2-fenil-2-metoxiacètic racèmic **35** (0.03 mmol, 1 equivalent) dissolts en 0.6 ml de CDCl₃ i s'introduïren en un tub de ressonància. Tot seguit es van preparar 4 mostres que contenien 3.2 mg de (*R*)-**9** (0.015 mmol, 0.5 equivalents). Després de cada addició de CSA es va enregistrar un espectre a 298K. La dissolució final després d'haver afegit tot el CSA (2 equivalents) resultà d'una concentració final de CSA de 0.1M.

Els espectres resultants de les addicions successives (Espectre 7.2) només van mostrar un lleuger desdoblament dels senyals del grup metil (-OCH₃). En canvi, no es produí cap enantiodiferenciació damunt el protó H₁.



Espectre 7.2 Desdoblament del senyal del grup metil (-OCH₃) de l'àcid 2-fenil-2-metoxiacètic **35** racèmic en afegir quantitats de (*R*)-**9** a 298K de (a) sense afegir. (b) fins a (e) afegint 0.5 equivalents fins a 2 equivalents. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1.0 Hz, GB=50%).

Aquest mateix experiment es va realitzar també utilitzant l'alcohol de Pirkle (*R*)-**1** enantipur, per tal de comparar el resultat d'aquest CSA sota les mateixes condicions. Així que després d'addicionar 2 equivalents de **1**, es va observar desdoblament tant del senyal del grup metil com del senyal del protó metínic. A més, el desdoblament observat fou superior a l'induït per l'alcohol (*R*)-**9**.

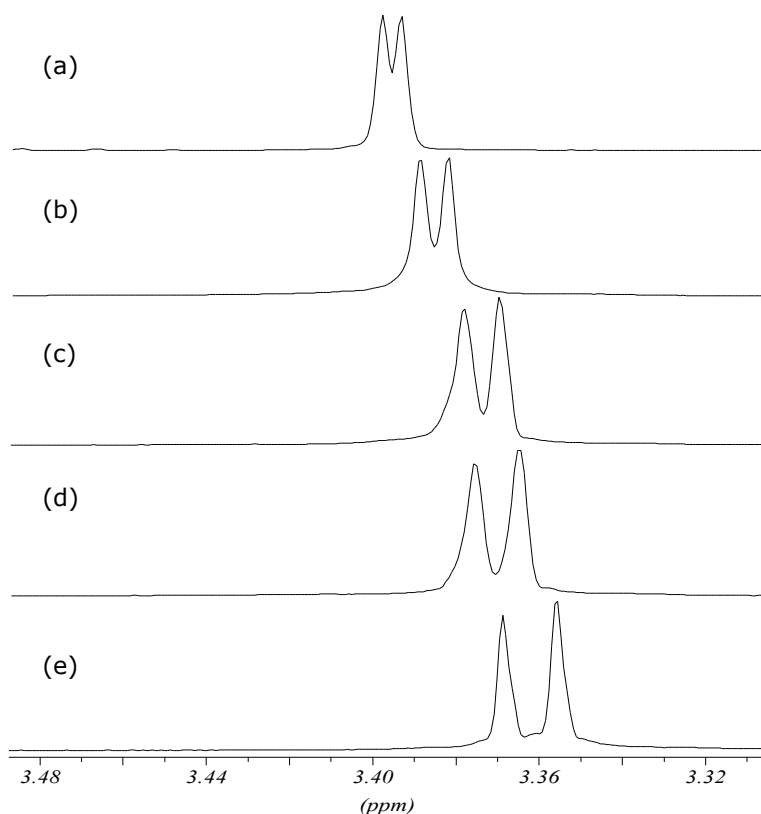
³ Port, A.; Jaime, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 1295.

La comparació dels experiments es resumeix a la taula següent (Taula 7.2), on es pot observar, un cop més, una major activitat induïda per l'alcohol **1**.

CSA	() H ₁ (ppm)	() (-OCH ₃) (ppm)
(R)-9	-	0.007
(R)-1	0.008	0.01

Taula 7.2 Comparació dels valors de () observats en l'espectre de protó a 298K de **35** després d'addicionar 2 equivalents de CSA. L'experiment s'enregistrà en un aparell de 400 MHz.

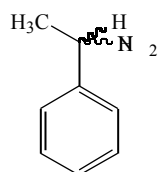
Posteriorment, es decidí enregistrar espectres a baixa temperatura (Espectre 7.3) i observar, així, una major enantiodiferenciació ja que tal i com s'ha fet esment anteriorment (apartat 2.2.3.3), la temperatura a la qual es realitzen els experiments pot modificar la inducció.



Espectre 7.3 Evolució del senyal del grup metil (-OCH₃) de la mostra de **35** racèmic després d'addicionar 2 equivalents de **(R)-9** a diferents temperatures; (a) 290K, (b) 280K, (c) 270K, (d) 260K, (e) 250K. Experiments enregistrats en un aparell de 400 MHz.

Els resultats obtinguts a baixa temperatura van mostrar una bona enantiodiferenciació pel grup metil (-OCH₃) de fins a 9.68 Hz per a una temperatura de 250K. Sota aquestes condicions, la separació entre els senyals corresponents a cadascun dels enantiòmers era suficient com per determinar la puresa enantiomèrica d'una mostra de l'àcid 2-fenil-2-metoxiacètic **35** per integració directa d'aquest senyals.

7.3.3 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R*)-**9** i la 1-feniletilamina racèmica **36**



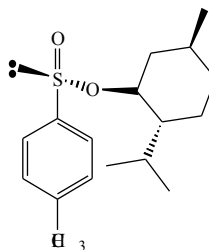
36

La prova de solvatació es va realitzar sobre una mostra de solut preparada a partir de 8 mg de la 1-feniletilamina racèmica **36** (0.066 mmol, 1 equivalent) dissolts en 0.6 ml de CDCl₃ i s'introduïren en un tub de ressonància. Tot seguit es van preparar 4 mostres que contenien 7.0 mg de (*R*)-**9** (0.033 mmol, 0.5 equivalents). Després de cada addició de CSA es va enregistrar un espectre a 298K.

El resultat però fou totalment negatiu ja que tot i apreciar-se un moviment de bandes, la qual cosa posava de manifest que s'havien format els complexos, no s'aprecià cap mena de separació de bandes ni pel grup metil ni pel protó metínic.

En canvi, els resultats obtinguts en emprar l'alcohol de Pirkle com a CSA permetia la perfecta integració dels senyals diferenciats de cadascun dels enantiòmers. La separació mesurada fou de 0.003 ppm i 0.05 ppm pels grups metil i protó metínic, respectivament.

7.3.4 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R*)-**9** i el mentil-*p*-toluensulfinat racèmic **37**



37

La prova de solvatació es va realitzar sobre una mostra de solut preparada a partir de 5.0 mg del mentil-*p*-toluensulfinat racèmic **37** (0.017 mmol, 1 equivalent) dissolts en

0.6 ml de CDCl_3 i s'introdueixen en un tub de ressonància. Tot seguit es van preparar 4 mostres que contenen 1.8 mg de (*R*)-**9** ($8.5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 0.5 equivalents). Després de cada addició de CSA es va enregistrar un espectre a 298K.

Malauradament l'alcohol (*R*)-**9** va ésser incapaç de produir cap mena d'inducció damunt el solut **37**.

7.4 Discussió

Del resultat d'aquestes proves de solvatació entre l'alcohol **9** i els soluts racèmics *tipus* alcohol, àcid i amina es pot concloure que aquest CSA presentava poca capacitat d'inducció, comparant-lo amb l'alcohol de Pirkle **1**.

El fet que l'alcohol **9** no produís cap tipus d'enantiodiferenciació sobre soluts del tipus bàsic (amina **36** i sulfinat **37**), feia evident que el protó metínic H_β de l'alcohol **9**, no era prou àcid per formar enllaços d'hidrogen estables amb aquests.

L'alcohol **9** mostrà amb la resta de soluts (diol **34** i àcid **35**) una capacitat enantiodiferenciadora molt pobre, almenys a temperatura ambient.

Per tant, tots aquests fets apunten a que la hipòtesi plantejada sobre si la rigidesa del complex CSA-solut podria compensar la pèrdua d'acidesa del protó metínic queda descartada. Queda palès que l'acidesa del protó metínic, en el cas dels CSAs del tipus alcohol, és un element clau en la formació de complexos amb diferents soluts.