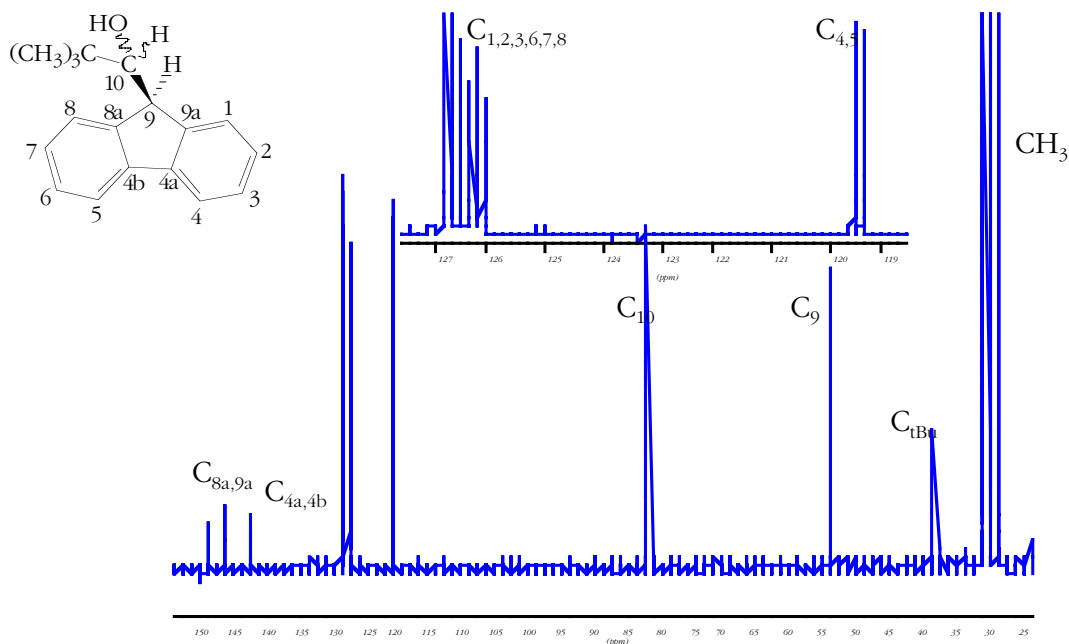


### 9.4.2 Assignació de l'espectre de $^{13}\text{C}$ RMN

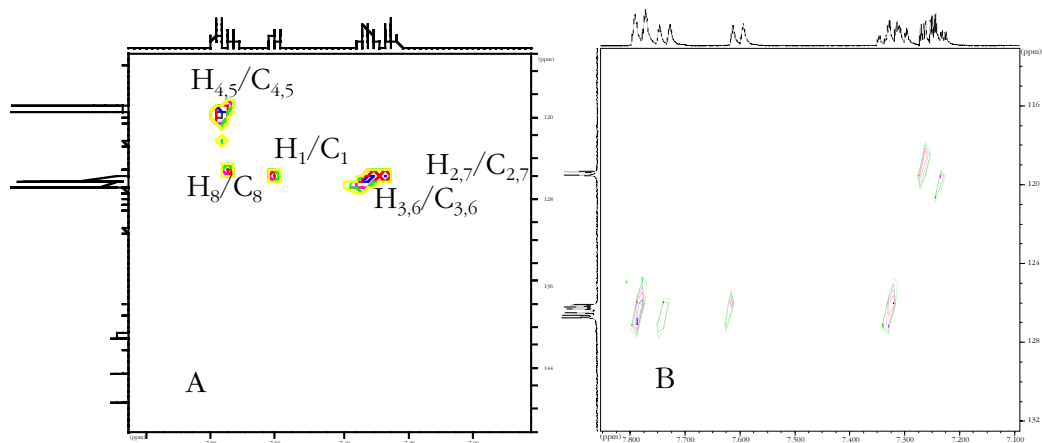
L'assignació de l'espectre de carboni de l'alcohol **14** (Espectre 9-7) es va obtenir amb l'ajut dels experiments HMQC (Espectre 9-8) i HMBC. En primer lloc i després d'assignar tots els senyals de protó es varen assignar els senyals de carboni units a protó, amb l'ajut de l'experiment de correlació protó-carboni a un enllaç HMQC (Espectre 9-8). Així doncs, el  $\text{C}_9$  s'assigna fàcilment ( $\delta=52.60$  ppm) a partir del seu pic creuat amb el  $\text{H}_9$ . De la mateixa manera es poden assignar els  $\text{C}_{10}$  i  $\text{C}_{\text{CH}_3}$ , que apareixen a la zona alifàtica. Els senyals dels carbonis  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$  i  $\text{C}_8$  surten molt junts i no ha estat possible resoldre cadascun dels senyals, així doncs, el desplaçament es dóna en un interval de freqüències. Per assignar els carbonis quaternaris va caldre realitzar l'experiment de correlació protó carboni a dos i tres enllaços HMBC (Espectre 9-8). Amb aquest experiment es va poder assignar la totalitat dels carbonis.



**Espectre 9-7** Espectre de carboni en acetona- $\text{d}_6$  de l'1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**.

**Taula 9-6** Assignació dels senyals de l'espectre de carboni de l'1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**.

Carboni	$\text{C}_{8a,9a}$	$\text{C}_{4a,4b}$	$\text{C}_{1,2,3,6,7,8}$	$\text{C}_{4,5}$	$\text{C}_9$	$\text{C}_{10}$	$\text{C}_{\text{tBu}}$	$\text{C}_{\text{CH}_3}$
$\delta$ (ppm)	144.75 147.32	141.03 141.33	126.76-126.12	119.38 119.54	52.60	80.23	36.59	27.12

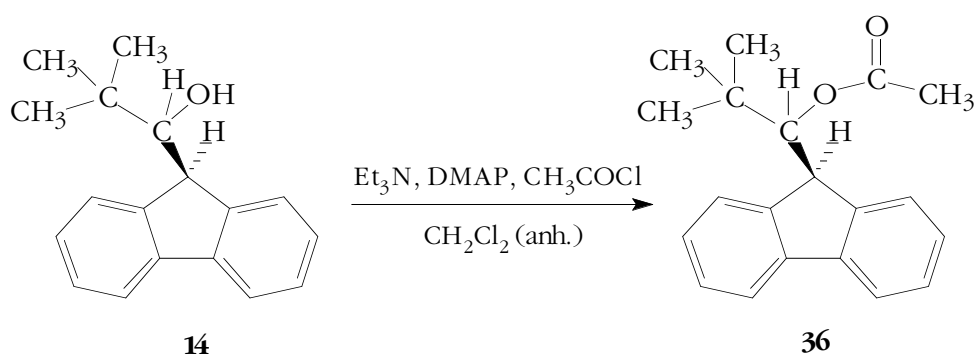


**Espectre 9-8** Ampliacions de la part aromàtica de: A) l'experiment HMQC i B) l'experiment HMBC, en acetona-d<sub>6</sub> de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**.

## 9.5 Síntesi de l'acetat de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **36**

Es va intentar resoldre la mescla racèmica de l'alcohol 1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14** per HPLC en condicions analítiques, en una columna de rebliment quiral tipus Welk-O1. Però tot i modificant diverses condicions d'injecció, com ara el flux i la composició de la fase mòbil, no es va observar en cap cas una bona separació dels dos enantiòmers. Per aquest motiu es va decidir derivatitzar l'alcohol **14** en la seva forma d'acetat **36**. L'augment del tamany dels substituents del centre quiral afavoreix la resolució de cada un dels enantiòmers ja que augmenten les interaccions amb el selector quiral de la columna cromatogràfica.

En la bibliografia existeixen diversos mètodes d'esterificació d'un alcohol<sup>6,7</sup>, tot i que un dels més utilitzats és l'esterificació mitjançant DMAP<sup>8</sup> com a catalitzador.



**Esquema 9-3**

Amb aquesta reacció es va obtenir el producte desitjat **36** amb un 52% de rendiment.

D'igual manera que per l'alcohol **14** es va injectar una mostra de l'acetat **36** en condicions analítiques per tal d'obtenir les condicions de separació dels dos enantiòmers. En aquest cas si que es va resoldre la mescla racèmica obtenint-se els dos productes enantiopurs per separat. Seguidament, es van realitzar diverses injeccions modificant les condicions per tal d'optimitzar la resolució del racèmic.

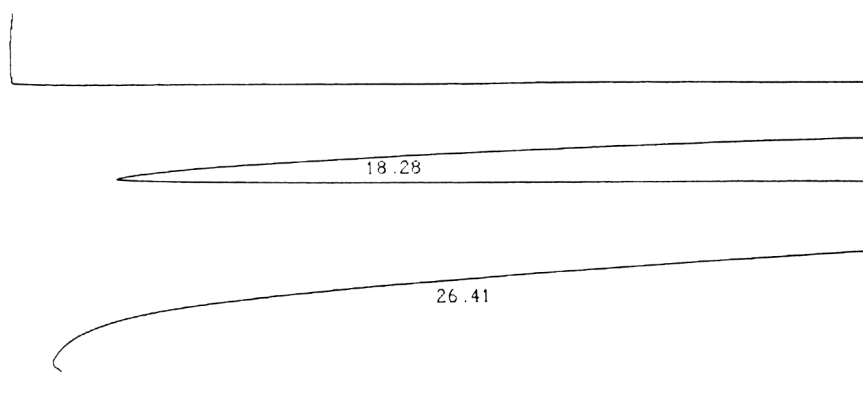
<sup>6</sup> Green "Protective Groups in Organic Synthesis" **1991**, 50-62.

<sup>7</sup> Plattner, J. J.; Gless, R. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *99*, 8613.

<sup>8</sup> (a) Mc Murry, J.E.; Musser, J.H.; Ahmad, M. S.; Blaszcak, L. C. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1829.  
 (b) Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569.

**Taula 9-7** Resultats de les diverses injeccions d'acetat **36** en el HPLC de forma analítica.

	$\lambda$	Flux (ml/min )	Fase mòbil Hexà:IPA	Separaci ó
1 <sup>a</sup> injecció	290	1	90:10	9.5 min.
2 <sup>a</sup> injecció	290	1.5	90:10	6 min.
3 <sup>a</sup> injecció	290	2	95:5	6.5 min.
4 <sup>a</sup> injecció	290	2.4	98:2	9 min.
5 <sup>a</sup> injecció	290	3	98:2	7 min.



**Figura 9-5** Cromatograma de la resolució en HPLC dels enantiòmers de l'acetat de 1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **36**.

Es pot veure que l'acetat **36** sí que es separa en els seus dos enantiòmers, així doncs, es realitza una injecció semipreparativa (10 mg de mostra en un ml de solució). Els paràmetres cromatogràfics relacionats amb aquest procés es mostren a continuació:

Temps mort ( $t_m$ )= 6.84 min.

Temps de retenció del 1r enantiòmer eluït ( $T_{r1}$ )= 17.85 min.

Temps de retenció del 2n enantiòmer eluït ( $T_{r2}$ )= 26.82 min.

I per tant es pot calcular:

Factor de capacitat pel 1r eluït ( $K_1$ )= 1.76

Factor de capacitat pel 2n eluït ( $K_2$ )= 2.92

Factor de separació entre enantiòmers ( $\alpha$ )= 1.66

## ***9.6 Experiments d'enantiodiferenciació: estudi per RMN d'interaccions associatives de l'alcohol enantiopur 14 amb diferents mesclures racèmiques***

L'objectiu de la síntesi de l'alcohol 1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14** era l'obtenció d'un agent de solvatació amb el qual aconseguir més rigidesa en el complex diastereoisomèric format.

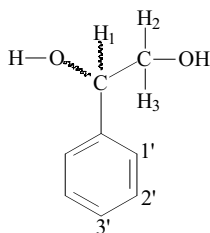
El seu comportament com a CSA es compararà amb el comportament que presenten l'alcohol 1-adamantil-9-antrilmetanol **7** i l'alcohol de Pirkle **1**. Amb això es pretén veure si el fet que el C<sub>10</sub> estigui fora del pla del fluorè és un fenomen favorable a la solvatació afavorint, potser, la formació dels complexos diastereoisomèrics. En tots els processos s'ha enregistrat els espectres de protó de l'alcohol pur **14**, del solut quiral i de cada una de les addicions realitzades (entre dues addicions es considera el canvi de volum menyspreable). Els espectres s'han adquirit en un aparell de la casa BRUKER amb una sonda selectiva de protó, i treballant a 400.13 MHz.

### **9.6.1 Soluts racèmics estudiats**

En primer lloc s'ha de tenir en compte que volem estudiar el comportament d'un alcohol, així doncs, triarem un solut que contingui al menys un centre bàsic per tal que tingui lloc una interacció d'enllaç d'hidrogen. A més a més, és important també que el solut contingui una part aromàtica que afavoreixi interaccions  $\pi$ - $\pi$  amb el CSA a estudiar. Així doncs, els productes racèmics amb els quals s'ha realitzat els experiments de solvatació són compostos que presenten centres bàsics i grups aromàtics en la seva estructura:

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

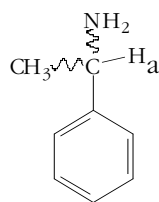
Aquest compost presenta dos centres hidroxil capaços de formar interaccions d'hidrogen amb el protó metínic i amb el protó hidroxílic del CSA a estudiar. A més a més, conté un grup fenil que donaria les interaccions de tipus  $\pi$ - $\pi$ .



**Figura 9-6** 1-fenil-1,2-etandiol **33**.

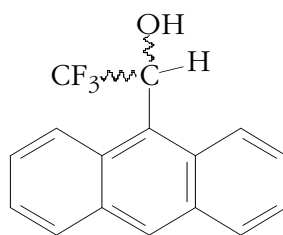
$\alpha$ -metilbenzilamina **25**:

Els compostos amb grups amina han estat àmpliament utilitzats com a CSA. Aquest solut racèmic **25** presenta un clar punt bàsic,  $\text{NH}_2$ , que pot interaccionar amb el centre àcid de l'alcohol **14** en forma d'enllaç d'hidrogen d'hidrogen. La segona interacció que té lloc en la solvatació d'amines amb alcohols pot ser entre els dos centres aromàtics, o bé entre el centre aromàtic de l'alcohol i el protó de l'amina o bé a l'inrevés, el centre aromàtic de l'amina amb el protó metínic de l'alcohol.



**Figura 9-7**  $\alpha$ -metilbenzilamina **25**

- 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **1**



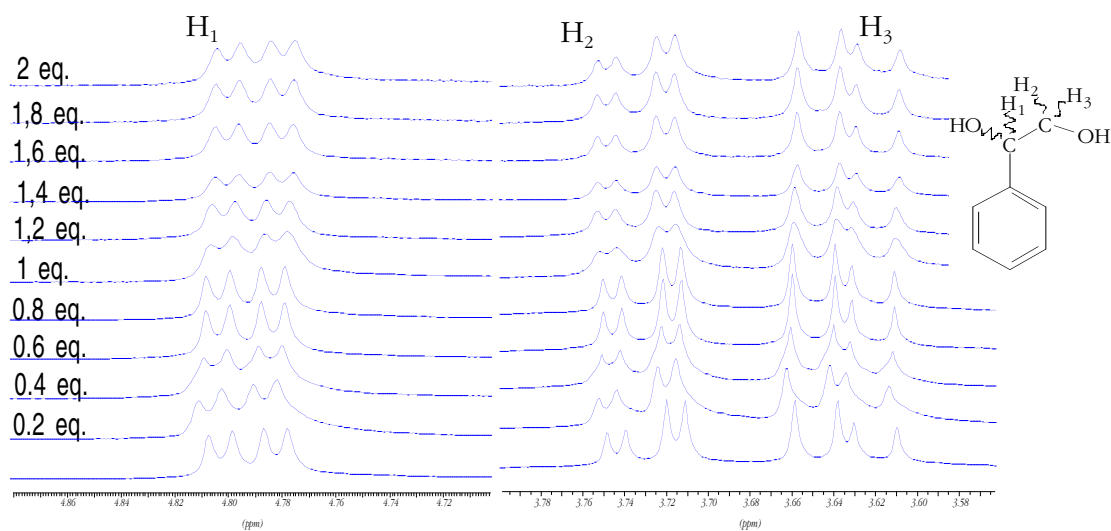
**Figura 9-8** Alcohol de Pirkle **1**.

Com és sabut, l'alcohol de Pirkle **1** ha estat àmpliament utilitzat com a agent de solvatació. Aquest compost presenta un protó àcid i un grup hidroxil. En aquest cas els grups que participarien en la solvatació amb el nostre alcohol **14**, serien la part aromàtica, el grup hidroxil i el protó metínic del grup  $\text{CH-CF}_3$ .

### 9.6.2 Estudi de la solvatació entre l'alcohol 1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14** i el racemat de l'alcohol 1-fenil-1,2-etandiol **33**.

L'experiment de solvatació entre el nostre CSA alcohol **14** i el 1-fenil-1,2-etandiol **33** es va realitzar a partir d'una mostra de 6 mg ( 0.0434 mmol, 1 equivalent) de diol **33** dissolta en 0.4 ml de CDCl<sub>3</sub> que s'introdueix en el tub de ressonància. Per una altre banda es prepara una dissolució de l'alcohol enantiopur **14** de 21.9 mg (0.0868 mmol) en 0.2 ml de CDCl<sub>3</sub>. La prova de solvatació consisteix en addicionar 20 µl (0.00434 mmol) de la solució de CSA **14** en el tub de ressonància on hi ha el racemat del diol i enregistrar un espectre de protó. I així successivament fins a addicionar els 2 equivalents de CSA. La concentració de CSA un cop s'ha addicionat els 2 equivalents és de 0.14M.

En els espectres enregistrats (Espectre 9-9), fins i tot després d'afegir fins a 2 equivalents de CSA, no s'observa desdoblament dels senyals de protó que s'espera que estiguin implicats en la solvatació.



**Espectre 9-9** Espectres obtinguts en afegir quantitats conegudes de l'1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14** al racemat de 1-fenil-1,2-etandiol **33**.

Aquesta manca en la variació dels senyals de RMN implica una falta d'associació entre els dos compostos, segurament provocada pel volum i la orientació en la molècula del grup *tert*-butil.

Tot i així, s'observa un petit desplaçament produït segurament per l'error experimental. Seguidament s'adjunten els valors en ppm d'aquests desplaçaments observats.

**Taula 9-8** Valors de les variacions en els desplaçaments del racemat de 1-fenil-1,2-etandiol **33** en afegir l'alcohol 1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol enantiopur **14**. Els valors s'han obtingut de la diferència entre els senyals del solut pur i els senyals del solut més el CSA.

<b>Eq. afegits de 14</b>	<b><math>\Delta\delta</math> (<math>H_1</math>) (ppm)</b>	<b><math>\Delta\delta</math> (<math>H_2</math>) (ppm)</b>	<b><math>\Delta\delta</math> (<math>H_3</math>) (ppm)</b>
0.6	-0.0007	-0.0014	-0.0014
1	0.0007	-0.0029	-0.0007
1.6	0.0029	-0.0044	0.0007
2	0.0029	-0.0044	0.0014

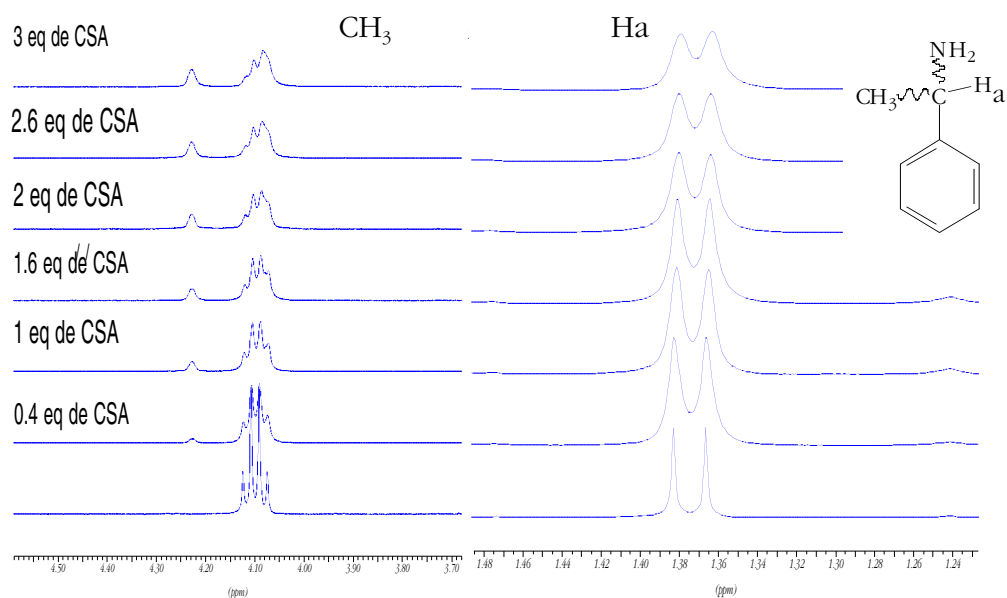
### 9.6.3 Estudi de l'addició de l'alcohol 1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14** sobre el racemat de la $\alpha$ -metilbenzilamina **26**

L'experiment de solvatació entre el nostre CSA alcohol **14** i la  $\alpha$ -metilbenzilamina **26** es va realitzar a partir d'una mostra de 5.72 mg ( 0.0469 mmol, 1 equivalent) d'amina **26** dissolta en 0.4 ml de  $CDCl_3$  que s'introdueix en el tub de ressonància. Per una altra banda es prepara una dissolució de l'alcohol enantiopur **14** de 35.6 mg (0.141 mmol) en 0.3 ml de  $CDCl_3$ . La prova de solvatació consisteix en afegir 20  $\mu$ l ( 0.0094 mmol) de la solució de CSA **14** en el tub de ressonància on hi ha el racemat de la amina **26** i enregistrar un espectre de protó. I així successivament fins a afegir 3 equivalents de CSA. La concentració de CSA un cop s'ha afegit els 3 equivalents és de 0.23 M.

En els espectres enregistrats (Espectre 9-10), fins i tot després d'afegir 3 equivalents de CSA, no s'observa desdoblament dels senyals de protó que s'espera que estiguin implicats en la solvatació. Només s'aprecia un eixamplament de les bandes que no



arriba a ser desdoblament. El petit desplaçament que s'observa de les bandes correspon a l'error experimental propi d'aquest tipus d'experiment.



**Espectre 9-10** Espectres obtinguts en afegir quantitats conegudes de 1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14** al racemat de la metilbenzilamina **26**.

**Taula 9-9** Recull dels valors del desplaçament sofert pels senyals de l'amina **26** en afegir alcohol **14**. Els valors s'han obtingut de la diferència entre els desplaçaments dels senyals de l'amina **26** pura i els desplaçament dels senyals de la mescla solut-CSA.

Eq. afegits de <b>14</b>	$\Delta\delta$ (Ha)(ppm)	$\Delta\delta$ (CH <sub>3</sub> )(ppm)
1	0.0026	0.0017
2	0.0048	0.0032
3	0.0078	0.0039