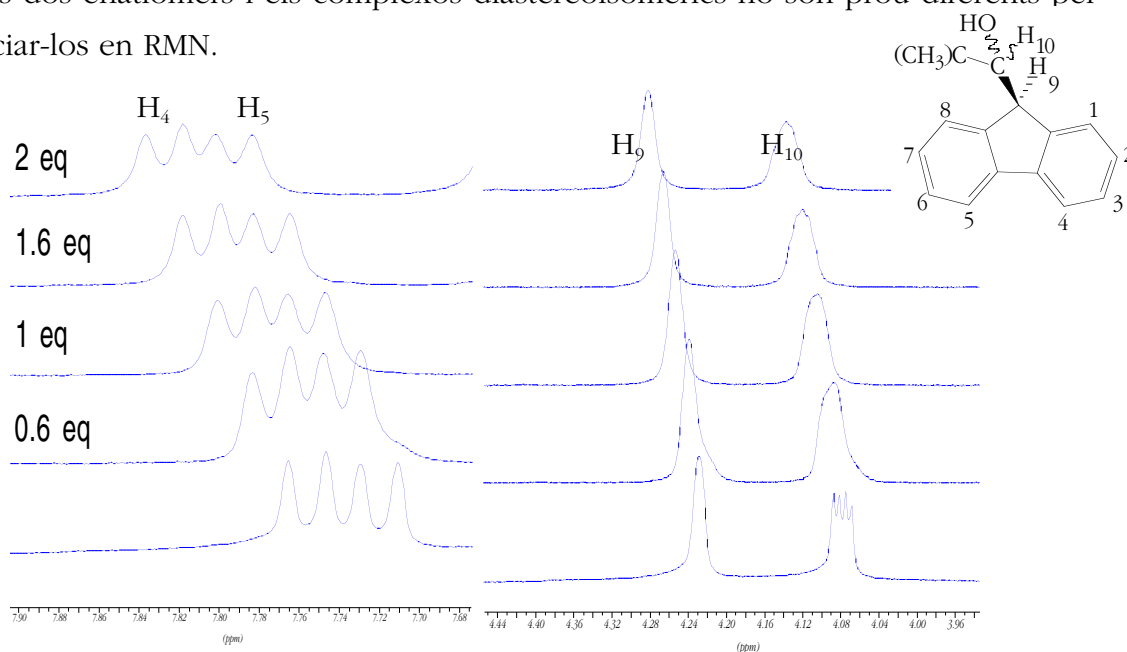


9.6.4 Estudi de l'addició del (*R*)-alcohol de Pirkle **1** sobre el racemat de l'alcohol 1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**.

En aquest cas s'ha realitzat l'estudi a l'inrevés. S'ha afegit quantitats conegudes de l'enantiòmer *R* de l'alcohol de Pirkle **1** a una mescla racèmica de l'alcohol 1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**. En aquest cas ens interessava estudiar l'associació entre les dues espècies.

L'experiment de solvatació entre el nostre alcohol racèmic **14** i l'alcohol de Pirkle **1** enantiopur es va realitzar a partir d'una mostra de 6.1 mg (0.024 mmol, 1 equivalent) d'alcohol **14** dissolta en 0,4 ml de CDCl₃ que s'introdueix en el tub de ressonància. Tot seguit es va preparar una dissolució amb 13.26 mg (0.048 mmol) del (*R*)-alcohol de Pirkle **1** en 0.2 ml de CDCl₃. La prova de solvatació va consistir en fer addicions de 20 µl i enregistrar l'espectre de protó per cada una de les addicions realitzades.

En els espectres obtinguts (Espectre 9-11) s'observa que hi ha desplaçaments dels senyals, però en cap cas hi ha desdoblaments corresponents a cada un dels enantiòmers, sino només un petit eixamplament dels senyals. El fet que hi hagi desplaçament ens indica que entre els dos compostos existeix associació, però la manca de desdoblament dels senyals explicaria que la solvatació és força equivalent entre els dos enantiòmers i els complexos diastereoisomèrics no són prou diferents per diferenciar-los en RMN.



Espectre 9-11 Part dels espectres obtinguts en afegir quantitats conegudes d' (*R*)-alcohol de Pirkle **1** al racemat de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**.

Els desplaçaments soferts per cada una de les senyals de protó estan recollits en la Taula 9-10

Taula 9-10 Desplaçaments dels senyals de l'1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14** en addicionar alcohol de Pirkle **1** com a CSA.

Eq. afegits de 1	$\Delta\delta$ (H₄)	$\Delta\delta$ (H₅)	$\Delta\delta$ (H₉)	$\Delta\delta$ (H₁₀)
0.6	0.0014	0.0011	0.0085	0.0070
1	0.0035	0.0025	0.0141	0.0098
1.6	0.0056	0.0046	0.0203	0.0133
2	0.0070	0.0053	0.0246	0.0168

9.6.5 Discussió dels resultats

Si es comparen aquests resultats amb els resultats obtinguts dels experiments de solvatació de la 1-(9-antril)-2,2-dimetiletanol⁹ **6** sintetitzat en el nostre grup de treball, es pot observar que hi ha hagut una disminució important en la capacitat de diferenciació. En el cas del derivat antracènic s'observava una certa capacitat diferenciadora, en canvi pel compost **14** no es produeix cap discriminació amb cap dels soluts estudiats. Només es pot observar un cert eixamplament de bandes.

El compost **6** també ha perdut l'acidesa del protó metínic, però el grup *tert*-butil està unit a un carboni que està en el mateix pla de l'anell aromàtic. Això fa que el grup *tert*-butil no impedeixi l'aproximació dels enantiòmers del solut al grup hidroxil facilitant la interacció per enllaç d'hidrogen entre l'alcohol **6** i cada enantiòmer del solut. (Figura 9-9).

⁹ Moragas, M. *Tesi Doctoral* **1996**, UAB.

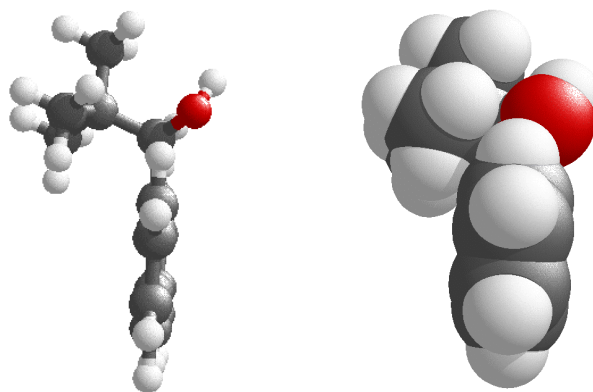
1-(9-antril)-2,2-dimethylpropanol **6**

Figura 9-9 Representació de l'alcohol **6** tenint en compte els radis de Van der Waals dels àtoms.

En l'alcohol **14**, el grup *tert*-butil està unit a un carboni que està per sobre el pla de l'anell de fluorè. Això provoca, com es pot veure en la Figura 9-10, que el grup *tert*-butil impedeixi en gran mesura l'aproximació del solut al grup hidroxil dificultant així la interacció per enllaç d'hidrogen. Aquest fet, juntament amb la pèrdua d'acidesa del protó metínic, fa que l'alcohol **14** tingui una capacitat d'induir diferenciació gairebé nul·la en respecte al derivat antracènic **6**.

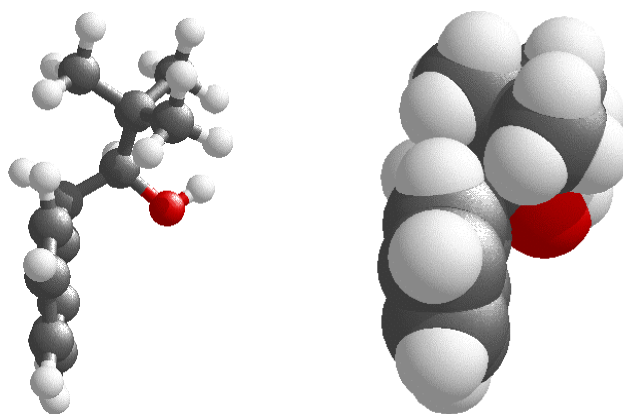
1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimethylpropanol **14**

Figura 9-10 Representació de l'alcohol **14** tenint en compte els radis de Van der Waals dels àtoms.

Així doncs, aquests resultats han fet dirigir els nostres esforços en recuperar almenys l'acidesa produïda pel grup trifluorometil. Pensem que si el CSA té punts d'ancoratge per crear interaccions fortes per enllaç d'hidrogen, la importància del factor estèric minvarà, i es podran formar complexos diastereoisomèrics relativament estables. A més a més el grup trifluorometil té un volum inferior al grup *tert*-butil fet

que, pensem, pot provocar un impediment estèric inferior i per tant millorar el seu comportament com a CSA.

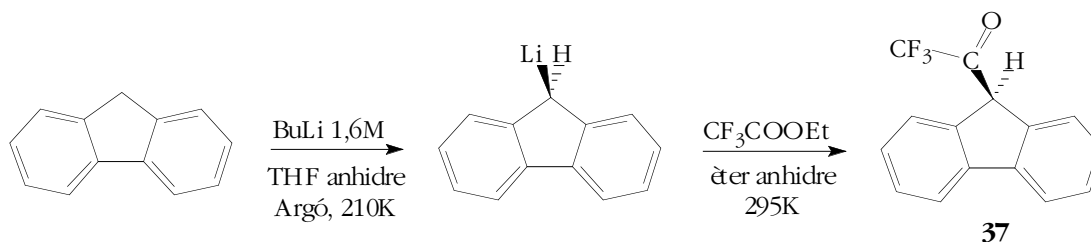
10 Síntesi de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15**. Estudi estructural i conformacional.

La síntesi de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** es va plantejar per millorar el comportament com a CSA obtingut per l'alcohol 1-(9H-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol **14**.

10.1 Síntesi de la (9H-9-fluorenil)-trifluorometilcetona **37**.

Per tal de sintetitzar l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** cal obtenir primer la cetona **37** precursora. Per aconseguir-la es varen realitzar diversos intents de síntesi. Un repàs bibliogràfic ens va proporcionar diversos mètodes generals per dur a terme trifluoroacetilacions.

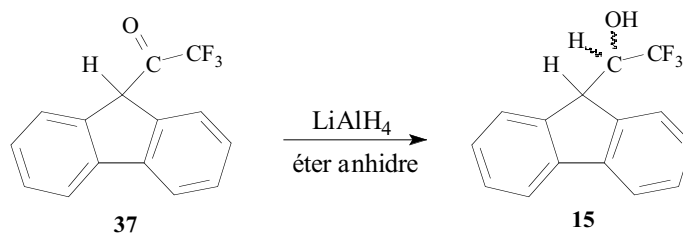
El mètode (Esquema 10-1) que proposava la bibliografia per realitzar trifluoroacetilacions de compostos no aromàtics consistia en realitzar l'acetilació amb trifluoroacetat d'etil¹.



Esquema 10-1

Es va obtenir el derivat cetona **37** desitjada amb un rendiment del 95%. La síntesi de l'alcohol **15** es va realitzar seguint el mateix mètode de reducció de grups cetona que ja es va realitzar per la síntesi dels alcohols **7** i **14**. Així doncs, es va obtenir l'alcohol **15** de forma gairebé quantitativa per una simple reducció amb hidrur d'alumini i liti en el si d'èter anhidre.

¹ Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026.



Esquema 10-2

10.2 Estudi espectral de la (9H-9-fluorenil)-trifluorometilcetona

37

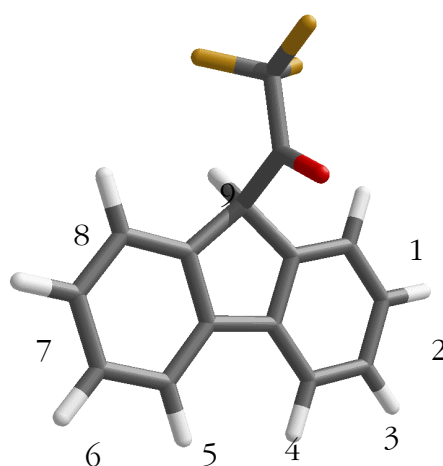
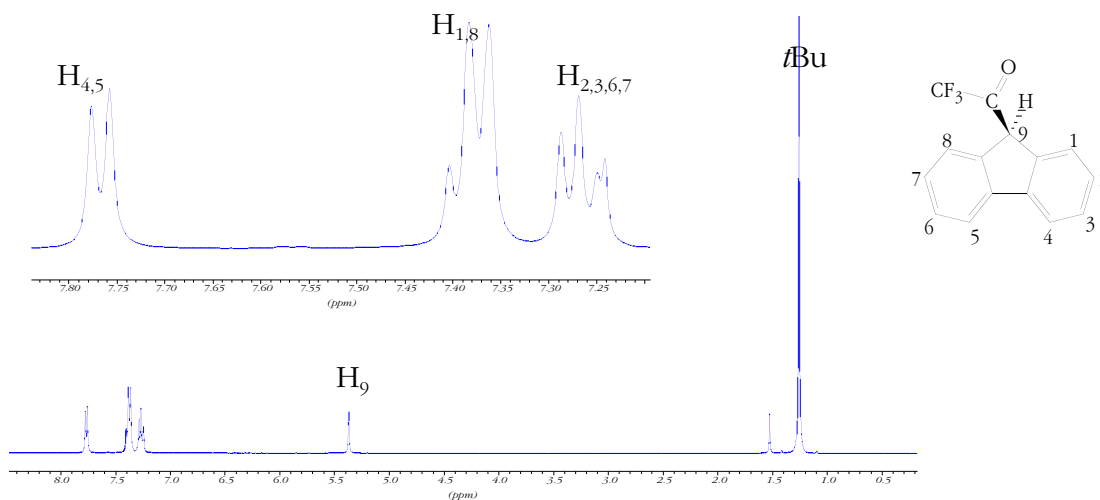


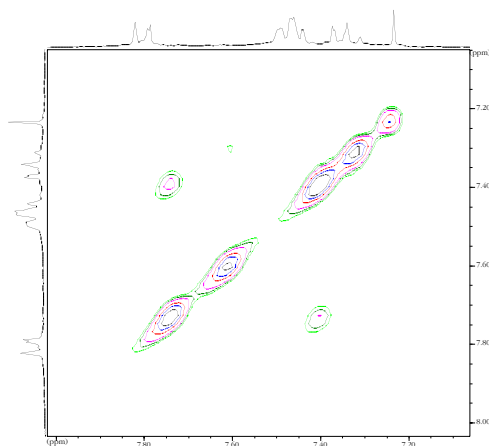
Figura 10-1

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

La conformació més estable que presenta aquesta molècula **37** és la que es veu en la figura anterior, on el grup trifluorometil està orientat lluny del fluorè i és l'oxigen del grup carbonil el que està per sobre l'anell. Aquesta conformació presenta un pla de simetria, fet que fa que els senyals de protó en RMN siguin isocrons. Així doncs l'assignació dels senyals de protó no és massa complexa, i es pot veure que de la mateixa manera que passava amb la cetona **35**, els senyals que apareixen a camps més baixos són els $\text{H}_{4,5}$ per la orientació que adopten els fenils units per l'anell de 5 carbonis. A camps mitjos, ressonen els senyals dels nuclis $\text{H}_{1,8}$ i a camps més baixos apareixen els senyals dels protons $\text{H}_{2,3,6,7}$ que ressonen com un multiplet degut als acoblaments amb els nuclis veïns.



Espectre 10-1 Espectre de protó de la (9H-9-fluorenil)-trifluorometilcetona **37** en CDCl_3 .



Espectre 10-2 Ampliació de la part aromàtica de l'espectre COSY de la 1-(9H-9-fluorenil)-trifluorometilcetona **37** en CDCl_3 .

En la següent taula es recullen els valors dels desplaçaments dels senyals de l'espectre de protó de la cetona **37**.

Taula 10-1 Assignació dels senyals de protó de la (9H-9-fluorenil)-trifluorometilcetona **37**.

Protó	$\text{H}_{1,8}$	$\text{H}_{2,3,6,7}$	$\text{H}_{4,5}$	H_9
$\delta(\text{ppm})$	7.47	7.34	7.80	5.23
Multipli	m	m	d	s
c.				

S'omet la descripció de l'espectre de carboni per la seva gran similitud amb l'espectre de carboni de la cetona **35**

10.3 Estudi espectral de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15**

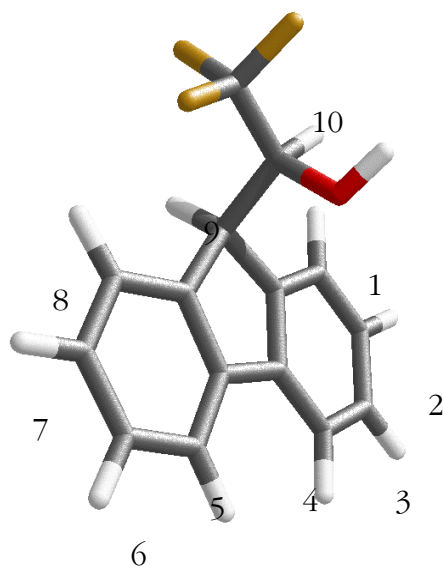


Figura 10-2

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

La molècula **15** 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 $\text{C}_9\text{-C}_{10}$. Així doncs, els tres possibles confòrmers estaran diferentment poblats.

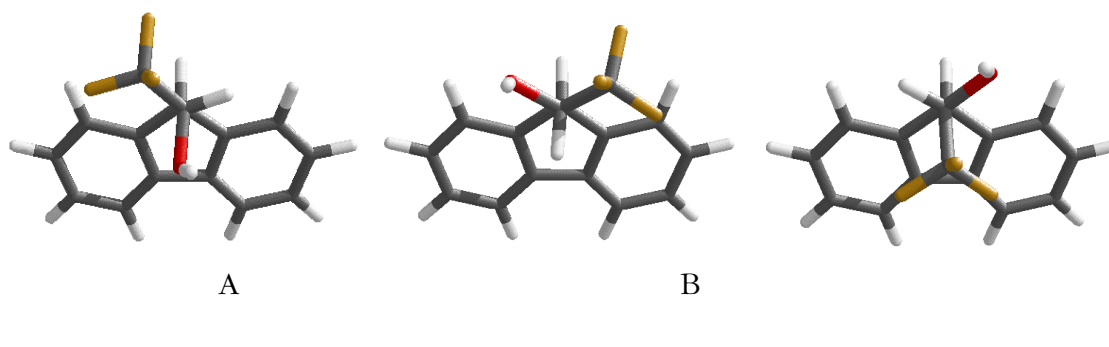


Figura 10-3 Representació dels rotàmers de l'enllaç $\text{C}_9\text{-C}_{10}$ de l'alcohol **15**.

En els estudis teòrics previs realitzats es va obtenir que l'energia necessària per girar l'enllaç $\text{C}_9\text{-C}_{10}$ a temperatura ambient era molt baixa ($\approx 8\text{-}9 \text{ Kcal mol}^{-1}$). 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 A representat en la Figura 10-3, on el grup hidroxil es troba sobre l'anell ciclopentànic.

L'assignació de l'espectre de protó va ser possible gràcies als espectres de correlació protó protó COSY (Espectre 10-5) i als experiments d'efectes nOe adquirits sobre diversos protons (Espectre 10-6).

La constant d'acoblament entre H_9 i H_{10} que és petita i l'efecte nOe obtingut sobre H_{10} en irradiar H_9 , ens permeten a més a més d'identificar els H_1 i H_8 , descartar la conformació B com a conformació més poblada. Per altra banda, la conformació C amb el grup trifluorometil sobre l'anell de fluorè, tot i ser una conformació d'energia més baixa, tampoc és la més poblada ja que el volum del grup trifluorometil té repulsions amb els orbitals π de l'anell del fluorè. Per tant, la conformació que presenta una població de l'espècie més elevada és la A.

Així doncs, un cop identificat per l'efecte nOe el protó H_1 , s'observa que el protó H_8 ressona a camps més baixos que el protó H_1 degut a que el grup trifluorometil està més proper a H_8 i li confereix més anisocronia. Amb l'experiment COSY (Espectre 10-5) s'observa l'acoblament entre els protons H_8 i H_1 amb els protons $H_{2,7}$ respectivament, així es pot assignar el desplaçament d'aquests protons. Els protons H_4 i H_5 són els que ressonen a camps més baixos degut a l'orientació que adopten els anells benzènics provocat per l'anell de 5 carbonis.

El protó H_9 apareix en forma de banda ampla amb un acoblament molt petit ($J=2,1$ Hz) a camps baixos. El confòrmer més poblat és el que es mostra en la Figura 10-4.

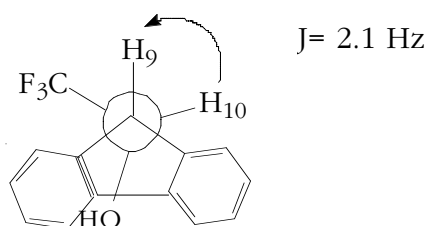
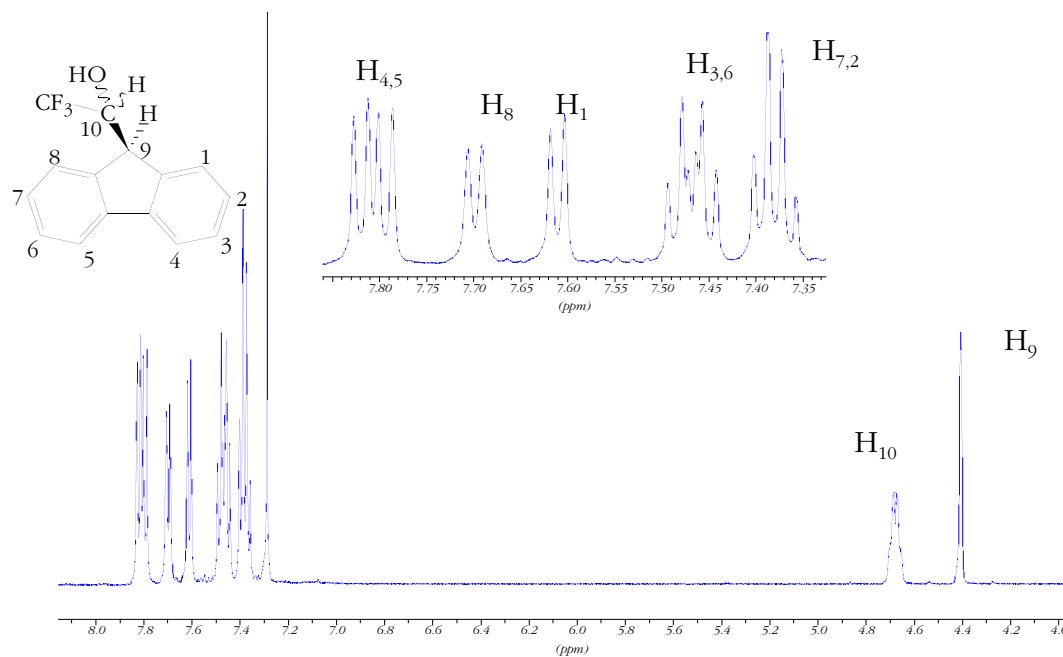


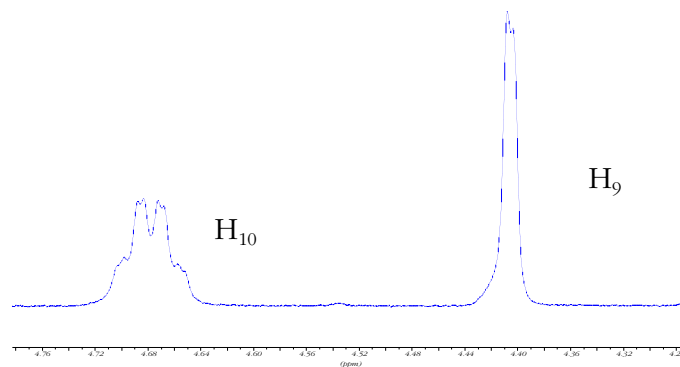
Figura 10-4 Projecció de Newman de la conformació majoritària de l'alcohol **15**.

El protó H_{10} apareix en forma de quartet desdoblada per l'acoblament amb el grup trifluorometil ($J_{H/F}=7,7$ Hz) i presenta l'acoblament de 2.1 Hz produït pel protó H_9 . Amb tot això es pot assignar l'espectre de protó de la següent manera: (Espectre 10-3)



Espectre 10-3 Espectre de protó de l'1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** en CDCl_3 adquirit en un espectròmetre Bruker 500 MHz.

En l'ampliació dels protons H₁₀ i H₉ es pot veure una constant d'acoblament petita entre aquests dos protons.



Espectre 10-4 Ampliació dels senyals de H₉ i H₁₀ de l'1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15**.

En les Taula 10-2 i Taula 10-3 estan recollits els valors dels desplaçaments dels senyals de protó de l'alcohol **15** i les constant d'acoblament que presenten.