

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Ciències

SÍNTESI I ESTUDI DE NOUS REACTIUS QUIRALS
DE SOLVATACIÓ D'ESTRUCTURA
ANTRACÈNICA: ANÀLISI DE LES INTERACCIONS
ASSOCIATIVES

Maria de Moragas i de Torres

Gener de 1997

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE CIÈNCIES

DEPARTAMENT DE QUÍMICA

SÍNTESI I ESTUDI DE NOUS REACTIUS QUIRALS
DE SOLVATACIÓ D'ESTRUCTURA
ANTRACÈNICA: ANÀLISI DE LES INTERACCIONS
ASSOCIATIVES

Memòria presentada per aspirar al grau de
Doctor en Ciències (Secció Química)
per **Maria de Moragas i de Torres**

Vist i plau

A handwritten signature in black ink, consisting of the letters 'AV' followed by a long horizontal line with several small dots above it.

Prof. Albert Virgili i Moya

Bellaterra, gener de 1997.

A en Joan
Als meus pares i germana
A la meva família

Es difícil d'expressar amb unes quantes paraules els sentiments i les experiències recollides durant tants anys. En escriure aquestes línies tinc la sensació que acaba una important etapa de la meua vida i que en comença una de nova i ben diferent. La realització d'aquesta Tesi va acompanyada de moments de convivència molt agradables, del naixement de noves amistats i de la consolidació de moltes altres. No puc deixar de sentir una certa melangia que es barreja amb la il·lusió d'acabar una feina a la que he dedicat molts dels meus darrers pensaments i esforços. El meu interès pel món de la investigació universitària es va despertar aviat potser per influències del meu ambient familiar. El treball de l'investigador sovint és difícil i no sempre agraït però ara, al final del camí, crec que l'esforç ha valgut la pena.

Vull donar les gràcies en primer lloc, al Departament de Química de la U.A.B i a la Direcció General d'Universitats (D.G.U) de la Generalitat de Catalunya per la concessió d'una beca de formació de personal investigador que ha permès la realització d'aquest projecte. Al Dr. Albert Virgili Moya, director d'aquesta Tesi, per la seva confiança i per tot el seu suport al llarg de tants anys de treball. Al Dr. Francesc Sánchez Ferrando, cap de la línia d'investigació que m'introduí en aquest món i del que he rebut sempre ajuda i bons consells. Al Dr Carles Jaime Cardiel, per les bones estones passades i pels seus encertats comentaris. Al Dr Teodor Parella Coll i al Dr Pere Adell Winkler per la seva gran ajuda en la realització dels experiments de RMN. A l'Adriana Port, per la seva amistat i per les nostres discussions científiques, dia a dia....

Vull fer esment també del Dr. Bernard Ancian , professor de la Universitat de París VII que em va acollir amablement en els seus laboratoris durant alguns mesos de l'any 1996.

Vull agrair especialment a l'Adri, els Xavis, en Pere i a l'Anne els bons moments passats en el laboratori. Ben segur que trobaré molt a faltar l'ambient d'amistat que hem viscut junt amb la resta de companys del grup de RMN: la Isa, la Dolors, l'Enric, la Mari Luz, l'Anna i la Sandra. No puc deixar d'esmentar a les meves estimades amigues i companyes de promoció: Maria i Anna amb qui he compartit moments tant especials....

No vull deixar de recordar a cap dels integrants de la Unitat de Química Orgànica (són tants que enumerar-los seria massa llarg) als que recordaré sempre amb afecte i estima.

Finalment vull agrair molt especialment a en Joan amb qui he compartit tots i cadascun dels moments d'aquesta Tesi la seva infinita paciència i inestimable ajuda.

ÍNDEX

1.- Introducció i objectius.....	1
PART TEÒRICA	
2.- Determinació de la puresa òptica: ús de la RMN.....	3
2.1.- Característiques generals.....	3
2.2.- Mètodes de determinació de la puresa òptica mitjançant l'espectroscòpia de RMN.....	5
2.2.1.- Agents de derivatització quirals (CDAs).....	5
2.2.2.- Reactius quirals de desplaçament (CLSRs).....	9
2.2.3.- Reactius quirals de solvatació (CSAs).....	11
2.2.3.1.- Orígens i principis del mètode RMN-CSA.....	11
2.2.3.2.- Agents quirals de solvatació.....	15
2.2.3.3.- Els CSAs més utilitzats : determinació de la puresa òptica.....	17
3.- Determinació de barreres de rotació per RMND: estudi de sistemes en equilibri conformacional.....	23
3.1.- Característiques generals.....	23
3.2.- Determinació de la barrera de rotació per l'anàlisi del perfil de línia.....	25
3.3.- Mesura de la barrera de rotació pel mètode de la doble ressonància de Hoffman-Forsén (transferència de saturació).....	29
3.4.- Mesura de barreres de rotació elevades via transferència d'efecte NOE.....	30
3.4.1.- Fonaments teòrics de l'Efecte Nuclear Overhauser (NOE).....	31
3.4.2.- Modificacions de l'equació de Solomon per un sistema amb equilibri químic: transferència de NOE i rotació interna.....	36
3.4.3.- Experiments cinètics i transferència de NOE: mesura més precisa de les barreres de rotació utilitzant la nova tècnica GOESY.....	41
3.4.3.1.- Els experiments cinètics i els seus avantatges en front del NOE diferencial.....	41
3.4.3.2.- Mesura de barreres de rotació amb l'experiment GOESY.....	43
4.- Càlculs teòrics: Mecànica Molecular (MM) i la seva aplicació en l'anàlisi conformacional teòrica.....	47
4.1.- Característiques de la Mecànica Molecular (MM).....	47
4.2.- Anàlisi conformacional teòrica.....	49
PART EXPERIMENTAL	
5.- Síntesis dels reactius quirals de solvatació.....	51
5.1.- Síntesis dels 9-antril-alkilcarbinols.....	53
5.1.1.- Reacció de Grignard.....	53
5.1.2.- Obtenció d'alcohols via la reducció de cetones precursors.....	55
5.1.2.1.- Obtenció del 9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol i del 9-antril-adamantil-carbinol via la formació de 1-(9-antril)-2,2-dimetil-propan-1-ona i de	

9-(1-adamantancarbonil)antracè.....	55
- Primera etapa: assaigs d'obtenció de 1-(9-antril)-2,2-dimetil-propan-1-ona.....	56
a).- Reacció d'acilació de Friedel-Crafts.....	56
- Primer mètode: via anhídrid pivàlic.....	57
- Segon mètode: via clorur de pivaloil.....	57
b).- Reaccions amb un augment del caràcter nucleofílic de l'antracè.....	59
- Assaig de reacció de Grignard.....	60
- Reacció amb un litiat.....	60
- Segona etapa: reducció de les cetones per obtenir els alcohols.....	62
5.1.2.2.- Obtenció del 9-(10-bromoantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol i del 9-(10-bromoantril)-adamantilcarbinol via la formació de les cetones precursorses.....	63
5.1.3.- Obtenció del 9-(10-aminoantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol.....	65
5.1.4.- Assaigs d'obtenció del 9-(10-nitroantril)- <i>tert</i> -butil-carbinol.....	68
5.1.4.1.- Oxidació del 9-(10-aminoantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol.....	68
5.1.4.2.- Intent d'obtenció del 9-(10-nitroantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol protegit.....	69
5.1.4.3.- Intents d'obtenció del 9-(10-nitroantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol via la formació del 9-bromo-10-nitroantracè.....	71
5.1.5.- Intents d'obtenció del 9-antril-perfluoro <i>tert</i> -butilcarbinol.....	73
5.2.- Síntesis dels 9,10-bis(alquilhidroximetil)antracens.....	75
6.- Estudi estructural de les antril alquilcetones precursorses dels antril alquilcarbinols.....	79
6.1.- Estudi conformacional de les cetones.....	79
6.2.- Estudi i assignació dels espectres de ¹ H-RMN i ¹³ C-RMN de les cetones.....	82
6.2.1.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè.....	82
6.2.1.1.- Espectre de protó.....	82
6.2.1.2.- Espectre de carboni.....	84
6.2.2.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 10-bromo-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè.....	85
6.2.2.1.- Espectre de protó.....	85
6.2.2.2.- Espectre de carboni.....	89
6.2.3.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 10-amino-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè.....	91
6.2.3.1.- Espectre de protó.....	91
6.2.3.2.- Espectre de carboni.....	93
6.2.4.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 9-(1-adamantancarbonil)antracè i del 9-(1-adamantancarbonil)-10-bromoantrè.....	95
6.2.4.1.- Espectres de protó.....	95
6.2.4.2.- Espectres de carboni.....	97
7.- Estudi estructural dels antril alquilcarbinols.....	101
7.1.- Introducció.....	101
7.2.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni dels antril alquilcarbinols.....	102
7.2.1.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del	

9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol.....	102
7.2.1.1.- Espectre de protó.....	102
7.2.1.2.- Espectre de carboni.....	109
7.2.2.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 9-(10-cloroantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol.....	113
7.2.2.1.- Espectre de protó.....	113
7.2.2.2.- Espectre de carboni.....	121
7.2.3.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 9-(10-bromoantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol.....	123
7.2.3.1.- Espectre de protó.....	123
7.2.3.2.- Espectre de carboni.....	128
7.2.4.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 9-(10-aminoantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol.....	130
7.2.4.1.- Espectre de protó.....	130
7.2.4.2.- Espectre de carboni.....	134
7.2.5.- Estudi i assignació de l'espectre de protó del 9-(10-nitroantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol.....	135
7.2.6.- Estudi i assignació de l'espectre de protó i carboni del 9-antril-adamantilcarbinol.....	136
7.2.6.1.- Espectre de protó.....	136
7.2.6.2.- Espectre de carboni.....	140
7.3.- Estudi conformacional dels (9-antril)carbinol derivats: determinació de la barrera de rotació de l'enllaç C ₉ -C ₁₁	142
7.3.1.- Determinació de la barrera de rotació de l'enllaç C ₉ -C ₁₁ utilitzant el nou mètode basat en la transferència de NOE (experiments NOEDIFF).....	144
7.3.1.1.- Experiments NOEDIFF: transferència de NOE.....	144
7.3.1.2.- Experiments de relaxació.....	150
7.3.1.3.- Determinació de les constants de velocitat (k).....	152
7.3.1.4.- Discussió dels resultats obtinguts: exactitud i validesa dels valors de ΔG^\ddagger determinats.....	154
7.3.2.- Determinació de la barrera de rotació de l'enllaç C ₉ -C ₁₁ utilitzant la transferència de NOE en un experiment transitori(GOESY).....	155
7.3.2.1.- Mesura de ΔG^\ddagger per la rotació de l'enllaç C ₉ -C ₁₁ en l'alcohol de Pirkle.....	155
7.3.2.2.- Discussió dels resultats obtinguts.....	162
7.3.3.- Càlcul teòric de la barrera de rotació de l'enllaç C ₉ -C ₁₁ per Mecànica Molecular.....	163
8.- Estudi estructural de la dicetona precursora de l'alcohol 9,10-bis (<i>tert</i>-butilhidroximetil)antracè: separació dels atropoisòmers del 9,10-dipivaloilantracè.....	167
8.1.- Introducció: atropoisomerisme en dicetones disubstituídes altament impedides.....	167
8.2.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 9,10- dipivaloilantracè.....	169
8.2.1.- Espectres de protó.....	169

8.2.1.1.- Espectre realitzat a temperatura ambient.....	169
8.2.1.2.- Estudi dels espectres de protó a diferents temperatures.....	170
8.2.1.3.- Variació dels espectres de protó amb la utilització de diferents dissolvents.....	172
8.2.2.- Espectre de carboni.....	173
8.3.- Separació dels atropisòmers del 9,10-dipivaloilantracè.....	175
8.3.1.- Mètodes cromatogràfics.....	175
8.3.1.1.- Cromatografia “flash”.....	175
8.3.1.2.- Tècnica CL-RMN.....	175
a).- Metodologia.....	175
b).- Utilització de la CL-RMN per la separació dels atropisòmers del 9,10-dipivaloilantracè.....	176
8.3.2.- Assaigs de separació dels atropisòmers per derivatització de la dicetona amb una diamina.....	180
8.4.- Estudi conformacional del 9,10-dipivaloilantracè mitjançant la Mecànica Molecular: assignació dels isòmers conformacionals i càlcul de la barrera de rotació C ₉ -CO.....	182
9.- Estudi estructural i separació d’atropisòmers del dialcohol 9,10-bis (<i>tert</i>-butilhidroximetil)antracè.....	187
9.1.- Estudi dels espectres de protó del 9,10-bis(<i>tert</i> -butilhidroximetil) antracè.....	188
9.2.- Estudi de la separació cromatogràfica d’atropisòmers del diol.....	194
9.3.- Estudi conformacional del 9,10-bis(<i>tert</i> -butilhidroximetil)antracè mitjançant la Mecànica Molecular.....	198
10.- Assaigs de resolució dels 9-antril-alkilcarbinols: obtenció del 9-antril <i>tert</i>-butilcarbinol homoquiral.....	201
10.1.- Mètode de la resolució directa.....	201
10.1.1.- Assaigs de resolució indirecta del 9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol via l’obtenció d’esters d’àcids sulfònics.....	201
10.1.2.-Preparació del 9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol homoquiral per resolució indirecta via l’obtenció de carbamats diastereomèrics: assignació de la configuració absoluta de les formes homoquirals dels alcohols.....	203
10.1.2.1.- Obtenció del 9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol en les seves dues formes homoquirals.....	205
a).- Derivatització de l’alcohol racèmic per la formació de carbamats amb el (<i>S</i>)-(-)-1-feniletil isocianat 99 %.....	205
b).-Separació dels dos carbamats diastereomèrics per cromatografia líquida “flash en gel de sílice.....	206
c).- Hidròlisi dels carbamats: obtenció del 9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol en les seves dues formes homoquirals.....	207
10.1.2.2.- Estudi estructural dels carbamats diastereomèrics per RMN.....	208
a).- Dades físiques i espectroscòpiques i Assignacions espectrals del primer i del segon carbat eluïts en la columna.....	210
b).- Mesura per RMND de l’energia lliure d’activació de la	

rotació de l'enllaç (C-N) en els carbamats.....	225
c).- Estudi per RMN dels carbamats derivats del 9-(10-cloroantril)-<i>tert</i>-butilcarbinol.....	231
10.1.2.3.- Anàlisi conformacional teòrica dels carbamats diastereomèrics: determinació de la configuració absoluta dels carbamats i dels seus alcohols derivats.....	235
10.2.- Mètode de la resolució directa.....	239
10.3.- Mètode de la resolució d'alcohols via l'alcoholisi enzimàtica.....	244
10.4.- Conclusions.....	246
11.- Experiments ¹H-RMN-CSA: estudi per RMN d'interaccions associatives dels alcohols quirals d'estructura antracènica amb diferents soluts quirals.....	247
11.1.- Principis i metodologia dels experiments ¹H-RMN-CSA.....	247
11.2.- Experiments de solvatació amb els alcohols d'estructura antracènica.....	249
11.2.1.- Estudi per RMN de l'enfrontament de racemats d'alcohols (CSA) a solucions racèmiques de soluts quirals.....	251
11.2.2.- Estudi per RMN de l'addició de productes homoquirals sobre racemats dels alcohols (CSA).....	253
11.2.2.1.- Estudi de l'addició de furanones sobre els racemats dels alcohols....	254
a).- Estudi de l'addició de la (-)-(<i>S</i>)-5-hidroximetil-2-(5H)-furanona sobre els racemats dels alcohols.....	254
b).- Estudi de l'addició de la (-)-(<i>S</i>)-5-etoximetil-2-(5H)-furanona sobre els racemats dels alcohols.....	255
11.2.2.2.- Estudi de l'addició d'un oxirà homoquiral (<i>R</i>)-(2-benziloxi)etiloxirà sobre els racemats dels alcohols.....	255
11.2.2.3.- Estudi de l'addició del mentil-<i>p</i>-toluensulfinat homoquiral sobre els racemats dels alcohols.....	257
11.2.2.4.- Estudi de l'addició de l'àcid (α)-metoxifenilacètic homoquiral sobre els racemats dels alcohols.....	265
11.2.3.- Estudi per RMN de l'addició d'alcohols homoquirals (CSA) sobre racemats de diferents soluts quirals.....	267
11.2.3.1.- Estudi de l'addició d'alcohols homoquirals sobre el mentil-<i>p</i>-toluensulfinat.....	268
a).- Estudi de l'addició del (+)-(<i>S</i>)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol al racemat del mentil-<i>p</i>-toluensulfinat.....	268
b).- Estudi de l'addició del (<i>R</i>)-(+)-9-antril-<i>tert</i>-butilcarbinol al racemat del mentil-<i>p</i>-toluensulfinat.....	270
c).- Estudi de l'addició del (<i>R</i>)-(+)-9-antril-<i>tert</i>-butilcarbinol a una mostra enantiomèricament enriquida del mentil-<i>p</i>-toluensulfinat.....	272
11.2.3.2.- Estudi de l'addició d'alcohols homoquirals sobre l'àcid (α)-metoxifenilacètic.....	274
a).- Estudi de l'addició del (+)-(<i>S</i>)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol a una mostra enantiomèricament enriquida de l'àcid (α)-metoxifenilacètic.....	274
b).- Estudi de l'addició del 9-antril-<i>tert</i>-butilcarbinol homoquiral al racemat de l'àcid l'àcid (α)-metoxifenilacètic.....	275
c).- Estudi de l'addició del (<i>R</i>)-(+)-9-antril-<i>tert</i>-butilcarbinol a una solució enantiomèricament enriquida de l'àcid (α)-metoxifenilacètic.....	278

11.2.3.3.- Estudi de l'addició d'alcohols homoquirals sobre el 1-fenil-1,2-etandiol.....	280
a).-Estudi de l'addició del (R)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol a un racemat del 1-fenil-1,2-etandiol.....	281
b).- Estudi de l'addició del (R)-(+)-9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol a una solució racèmica del 1-fenil-1,2-etandiol.....	282
11.2.3.4.- Estudi de l'addició d'alcohols homoquirals sobre el 9-(1-amino-2,2-dimetilpropil)-9,10-dihidroantracè.....	285
a).- Estudi de l'addició de l'alcohol (S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol sobre una solució racèmica de 9-(1-amino-2,2-dimetilpropil)-9,10-dihidroantracè.....	285
b).- Estudi de l'addició del (R)-(+)-9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol a una solució racèmica de 9-(1-amino-2,2-dimetilpropil)-9,10-dihidroantracè..	286
11.3.Conclusions.....	289
12.- Utilització dels experiments NOEDIFF, NOESY i HOESY per l'estudi d'interaccions intermoleculares en la formació de complexos bimoleculares d'associació.....	291
12.1.-Característiques generals.....	291
12.2.- Estudi de l'enfrontament de l'àcid (α)-metoxifenilacètic amb el 9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol.....	293
12.2.1.- Addició del (S)-(-)-9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol sobre un racemat de l'àcid (α)-metoxifenilacètic.....	293
12.2.2.- Adicció del (S)-(-)-9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol sobre l'àcid (α)-metoxifenilacètic homoquiral.....	299
12.2.2.1.- Addició del (S)-(-)-9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol a l'àcid (R)-(-)-(α)-metoxifenilacètic.....	299
12.2.2.2.- Addició del (S)-(-)-9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol a l'àcid (S)-(+)-(α)-metoxifenilacètic.....	304
12.2.2.3.- Comparació dels resultats obtinguts en l'addició del (S)-(-)-9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol a cadascun dels àcids homoquirals.....	306
12.3.- Estudi de l'enfrontament del 1-fenil-1,2-etandiol amb el 9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol i amb el (9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol.....	307
12.3.1.- Addició del (S)-(-)-9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol sobre un racemat del 1-fenil-1,2-etandiol.....	307
12.3.2.- Addició del (S)-(-)-9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol sobre el 1-fenil-1,2-etandiol homoquiral.....	313
12.3.2.1.- Addició del (S)-(-)-9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol al (R)-(-)-1-fenil-1,2-etandiol.....	313
12.3.2.2.- Addició del (S)-(-)-9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol al (S)-(+)-1-fenil-1,2-etandiol.....	315
12.3.2.3.- Comparació dels resultats obtinguts en l'addició del (S)-(-)-9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol a cadascun dels diols homoquirals.....	316
12.3.3.- Addició del (R)-(-)-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol sobre un racemat del 1-fenil-1,2-etandiol.....	317

13.- Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones i descripció de les seves propietats físiques i espectroscòpiques.....	321
13.1.- Observacions generals.....	321
13.1.1.- Espectroscòpia i espectrometria.....	321
13.1.2.- Cromatografia.....	321
13.1.3.- Utilatge de laboratori.....	322
13.1.4.- Anàlisi elemental.....	322
13.2.- Síntesis.....	323
13.2.1.- Síntesis dels 9-antril alquilcarbinols mitjançant la reacció de Grignard.....	323
a).- Obtenció del 9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol racèmic.....	323
b).- Obtenció del 9-(10-cloroantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol racèmic.....	324
13.2.2.- Obtenció dels 9-antril alquilcarbinols via la reducció de les cetones precursorses.....	326
- Obtenció del 9-antril- <i>tert</i> -butilcarbinol.....	326
a).- Síntesi del 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè.....	326
b).- Reducció del 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè.....	327
- Obtenció del 9-antril-adamantilcarbinol.....	328
a).- Síntesi de 9-(1-adamantancarbonil)antracè.....	328
b).- Reducció de 9-(1-adamantancarbonil)antracè.....	329
- Obtenció del 9-(10-bromoantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol.....	331
a).- Síntesi de 1-(9-(10-bromoantril))-2,2-dimetilpropan-1-ona.....	331
a').- Síntesi de 9-(1-adamantancarbonil)-10-bromoantracè.....	332
b).- Reducció de 1-(9-(10-bromoantril))-2,2-dimetilpropan-1-ona.....	333
13.2.3.- Síntesi dels derivats amb el grup amino.....	336
a).- Obtenció de 1-(9-(10-aminoantril))-2,2-dimetilpropan-1-ona.....	336
b).- Obtenció del 9-(10-aminoantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol.....	338
13.2.4.- Síntesi del derivat amb el grup nitro: obtenció del 9-(10-nitroantril)- <i>tert</i> -butilcarbinol.....	340
13.2.5.- Obtenció dels derivats difuncionalitzats.....	341
a).- Obtenció de la dicetona 9,10-bis(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè.....	341
b).- Reducció de la dicetona 9,10-bis(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè: obtenció del dialcohol 9,10-bis(<i>tert</i> -butilhidroximetil)antracè.....	342
14.- Resum i conclusions.....	357

PART TEÒRICA

1.INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

1.- INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

En aquesta tesi doctoral ens proposem sintetitzar i estudiar una sèrie de derivats antracènics que presenten com a característica més important una elevada rigidesa per la presència de substituents voluminosos. D'entre tots aquests derivats centrarem el nostre interès en el grup dels alcohols ja que poden actuar com a reactius quirals de solvatació de soluts contenint centres bàsics.

Tots els alcohols que ens proposem obtenir són una modificació del conegut alcohol de Pirle que ha estat molt utilitzat en la determinació d'excès enantiomèric en la química orgànica. Un dels nostres objectius és la síntesi d'una gran varietat d'alcohols racèmics aplicant mètodes simples que ens permetin l'obtenció dels productes amb un bon rendiment. Per altra banda també ens interessarà l'obtenció dels alcohols en forma homoquiral i per tal d'aconseguir-ho aplicarem els mètodes de resolució més avançats.

La utilització dels alcohols antracènics per determinar la puresa òptica de varies espècies implica l'aplicació de la tècnica espectroscòpica de la Ressonància Magnètica Nuclear (RMN). La RMN, camp de treball del nostre grup investigador, ens permetrà fer un estudi estructural exhaustiu de totes les noves molècules sintetitzades (tant dels alcohols com de les seves cetones precursoras).

Mitjançant aquesta tècnica assajarem la capacitat solvatant dels nous alcohols i intentarem millorar els resultats publicats en la literatura.

L'estudi de les interaccions associatives entre els alcohols i les diferents espècies que estudiarem es podrà veure completat amb l'aplicació de noves tècniques dins el camp de la RMN que permeten determinar les proximitats entre els nuclis de les diferents espècies.

Sempre dins el camp de la RMN, també ens proposem la determinació de les barreres de rotació impedides dels productes sintetitzats utilitzant tècniques convencionals i també noves tècniques que intentarem posar a punt en els nostres laboratoris. Els valors obtinguts seran contrastats amb càlculs de Mecànica Molecular realitzats mitjançant anàlisis conformacionals teòriques.

Aquesta tesi es presenta amb dos grans apartats: teòric i experimental. En els capítols teòrics s'exposen una sèrie de conceptes que ens semblen importants per tal

d'entendre els experiments i els resultats obtinguts que es presenten a continuació i que en alguns casos han estat publicats.

Relació d'articles derivats de la investigació realitzada en aquesta Tesi Doctoral:

- "Restricted Rotation and NOE Transfer: A Conformational Study of Some Substituted (9-Anthryl)carbinol Derivatives". I. de Riggi, A. Virgili, M. de Moragas and C. Jaime, *J. Org. Chem.*, Vol 60, nº 1, 27-31 (1995)

- "Preparation of Homochiral 9-Anthryl-*tert*-butylcarbinol. The Configurational and Conformational NMR Study of its Carbamate Derivatives". M. de Moragas, A. Port, X. Sánchez-Ruiz, C. Roussel and A. Virgili, *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol 6, nº 6, 1307-1310 (1995)

- "Synthesis and Separation of Conformational Conformers of 9,10-dipivaloilanthracene and 9,10-dipivaliminanthracene. Structural Study by NMR, Molecular Mechanics and X-Ray Diffraction". A. Port, M. de Moragas, X. Sánchez-Ruiz, acceptat al *J. Org. Chem.*, Vol 62, 0000 (1997)

- "Transferred NOE with the Novel Goezy Technique: an Accurated Measurement of Rotational Barriers"., P. Adell, A. Virgili, T. Parella, M. de Moragas and A. Reventós, enviat al *J. Magn. Reson.*

2. DETERMINACIÓ DE LA PURESA ÒPTICA

2.- DETERMINACIÓ DE LA PURESA ÒPTICA: ÚS DE LA RMN

2.1.- CARACTERÍSTIQUES GENERALS

Durant la darrera dècada l'interès creixent en la síntesi enantioselectiva s'ha traduït en un augment en l'utilització de mètodes vàlids per a la determinació de la puresa òptica.

En els darrers anys han aparegut varis exemples en la literatura en els quals dos enantiòmers d'un compost quirals presentaven una activitat farmacològica diferent. La indústria farmacèutica tendeix cada vegada més a vendre productes enantiomèricament purs i d'aquí sorgeix la necessitat de desenvolupar nous mètodes que millorin la determinació dels excessos enantiomèrics dels compostos quirals.

Abans de l'any 1960 la determinació de la puresa òptica d'una molècula quirals es feia exclusivament mitjançant la determinació del seu poder rotatori. Aquest mètode basat en la lectura dels valors d'un polarímetre en unes condicions concretes de temperatura, concentració, dissolvent, etc.. és poc precís i implica el coneixement previ del valor d'una de les formes enantiomèricament pures en les mateixes condicions. Per altra banda s'ha demostrat que en alguns casos la rotació òptica no varia linealment amb la composició enantiomèrica.

Actualment, el gran desenvolupament de les tècniques de la Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) de transformada de Fourier i de la cromatografia de gasos (GC) i HPLC en fase quirals ha deixat en un segon pla les mesures polarimètriques que ens donen només informacions complementàries. La RMN i les tècniques cromatogràfiques s'han convertit d'aquesta manera en una alternativa fàcil a les solucions clàssiques de la determinació de la puresa òptica i la configuració absoluta.

L'estudi de nous rebliments quirals i el progrés en el desenvolupament de nous mètodes precisos d'anàlisi han permès millorar molt les separacions d'enantiòmers utilitzant tècniques cromatogràfiques.

Tot i amb això la majoria de químics orgànics utilitzen actualment mètodes basats en la RMN.

Es ben sabut que els enantiòmers no poden ser distingits per RMN en un medi aquiral donat que les ressonàncies de nuclis enantiotòpics són isòcrones. Pel contrari, els diastereòmers poden ser distingits en alguns casos ja que les ressonàncies de certs

2. Determinació de la puresa òptica per RMN

nuclis diastereotòpics són anisòcrones. Així doncs, per bé que les molècules enantiomèriques no poden ser distingides per l'espectroscòpia de RMN aquest objectiu es pot aconseguir amb la utilització d'un auxiliar quiral ja que aquest converteix una barreja d'enantiòmers en una barreja de diastereòmers. Quan la diferència de desplaçament químic ($\Delta\delta$) és prou gran la integració dels senyals dels diastereòmers ens dóna una mesura directa de la seva composició que es pot traduir directament en la composició enantiomèrica de la barreja original.

Mislow i Raban foren els primers en suggerir aquesta possibilitat en la literatura, l'any 1965¹. Posteriorment Pirkle² va descriure per primera vegada aquest fenomen en observar ressonàncies separades en l'espectre de ¹⁹F-RMN dels enantiòmers del 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol (figura 2-1) utilitzant un solvent òpticament actiu: 1-feniletilamina.

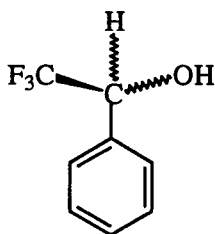


Figura 2-1 : (RS)-2,2,2-trifluoro-1-feniletanol

¹ M. Raban and K. Mislow, *Tetrahedron Lett.*, 4249-4253 (1965)

² W. H. Pirkle, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1837 (1966)

2.2.- MÈTODES DE DETERMINACIÓ DE LA PURESA ÒPTICA MITJANÇANT L'ESPECTROSCÒPIA DE RESSONÀNCIA MAGNÈTICA NUCLEAR

La diferenciació dels senyals dels enantiòmers en els espectes de RMN es pot assolir mitjançant l'ús de diferents classes d'auxiliars quirals : a) els agents de derivatització o *Chiral Derivatizing Agents* (CDAs) que requereixen una reacció química per la formació de diastereòmers concrets prèvia a l'anàlisi per RMN; b) els reactius de desplaçament o *Chiral Lanthanide Shift Reagents* (CLSR) i c) els agents de solvatació o *Chiral Solvating Agents* (CSA) que impliquen la formació de complexos diastereomèrics.

2.2.1.- Agents de derivatització quirals (CDAs)

L'ús dels agents de derivatització quirals es basa en una reacció química prèvia entre el solut quiral a analitzar i el reactiu homoquiral de derivatització. Així, una mescla d'enantiòmers es converteix en un parell de diastereòmers i els nuclis isòcrons en la mostra original són observats com a nuclis anisòcrons diferenciables per RMN.

Tot i que les diferències de desplaçament químic poden arribar a ser cinc vegades superiors que en l'obtenció de complexos (en la literatura es registren valors de $\Delta\delta$ de l'ordre de 0,5 ppm per alguns esters i amides) el mètode presenta inconvenients força importants: a) l'agent de derivatització ha de ser enantiopur per evitar errors en la determinació de la puresa enantiomèrica, b) la formació de diastereòmers ha de tenir lloc en unes condicions que excloguin la possibilitat de racemització o de resolució cinètica i c) la purificació dels diastereòmers només es pot fer en condicions que excloguin un enriquiment selectiu d'un diastereòmer.

L'exactitud en les mesures de la puresa enantiomèrica depèn dels mètodes i de l'aparell de RMN utilitzat així com de la diferència de δ obtinguda.

D'entre tots els agents de derivatització emprats per fer anàlisis de ^1H i de ^{19}F el més àmpliament utilitzat és l'àcid α -metoxi- α -trifluorometilfenil acètic (MTPA) anomenat també reactiu de Mosher^{3,4} (veure figura 2-2) ja que fou aquest qui

³ J. A. Dale, D. L. Dull and H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **34**, 2543 (1969)

l'introduí l'any 1969.

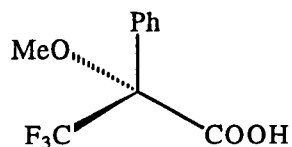


Figura 2-2 : (*R*)- MTPA

Aquest reactiu que és comercialment assequible en les seves formes homoquirals presenta importants avantatges : a) és molt estable enfront la racemització perquè no té cap hidrogen en posició α , b) els seus derivats mostren diferències substancials de desplaçament químic en els senyals dels grups diastereotòpics i c) permet l'ús de ^{19}F -RMN per la presència del grup CF_3 .

Aquest àcid serveix per estudiar alcohols, tiols i amines ja que tots aquests reaccionen fàcilment amb el clorur d'àcid per donar els corresponents derivats, esters, tioesters i amides.

Un exemple d'aplicació d'aquest mètode el trobem en l'esterificació controlada amb (*R*)-MTPA (figura 2-2) d'una mescla dels alcohols (*R*) i (*S*)-metil-*tert*-butilcarbinol que rendeix dos esters diastereomèrics (*R, R*) i (*R, S*). L'espectre de ^1H -RMN mostra una diferenciació clara dels senyals la integració dels quals ens permetrà determinar la puresa òptica de la mostra (figura 2-3) .

⁴ J. A. Dale and H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **95:2**, 512-519 (1973)

2. Determinació de la puresa òptica per RMN

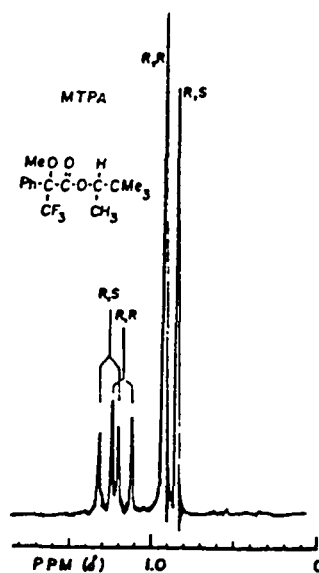
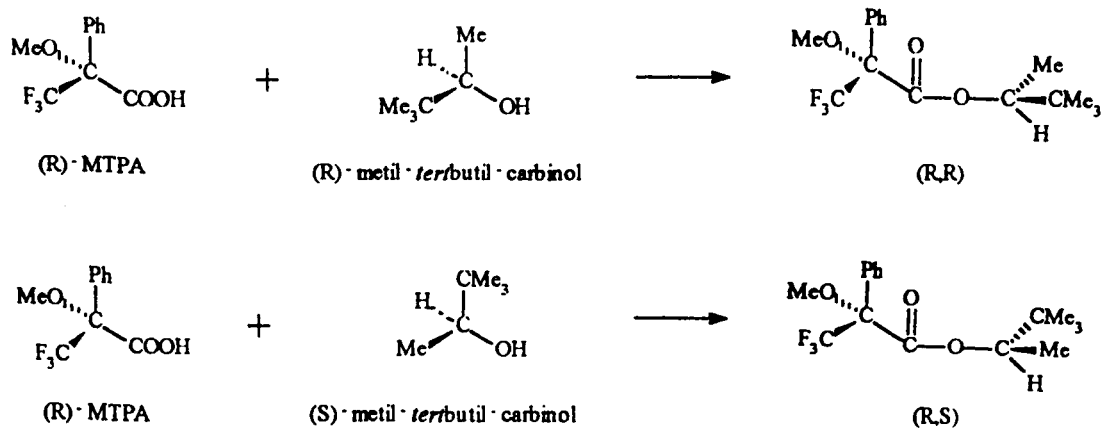
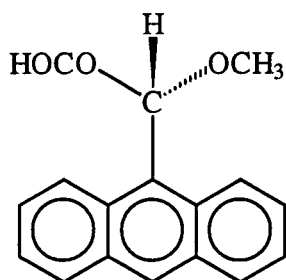


Figura 2-3 : Part de l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ dels esters de (R)-MTPA on s'observa la diferenciació de senyals

Darrerament ha aparegut en la literatura un nou derivat del MTPA⁵: l'àcid 9-antrilmetoxiacètic (figura 2-4).

⁵ M. J. Ferreiro, S. K. Latypov, E. Quiñoá and R. Riguera, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol 7, n° 8, 2195-2198 (1996)

2. Determinació de la puresa òptica per RMN

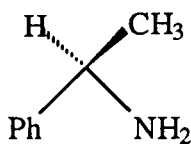


Àcid 9-antrilmetoxiacètic

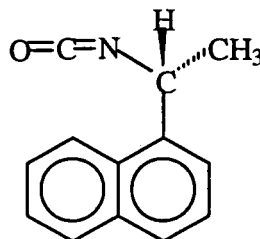
Figura 2-4

Aquest àcid contenint un anell antracènic ens permet obtenir diferències de desplaçament químic ($\Delta\delta$) més grans que el MTPA al derivatitzar alcohols secundaris.

A part del MTPA hi ha altres agents de derivatització d'ús exhaustiu, com són la 1-fenil-etilamina (figura 2-5) que forma amides per reacció amb àcids i el 1-(1-naftil)etil isocianat en forma homoquiral (figura 2-5) que ha estat utilitzat en aquesta tesi doctoral per tal de resoldre alcohols racèmics mitjançant l'obtenció dels carbamats diastereomèrics derivats.



(*R*)-1-fenil-etilamina



(*R*)-1-(1-naftiletil)isocianat

Figura 2-5

Cal esmentar també que en alguns casos la formació de diastereòmers no és suficient per diferenciar els senyals corresponents als dos enantiòmers de la mescla. Aleshores, cal emprar un reactiu de desplaçament químic aquiral (làntanid) junt amb el reactiu quiraral per a la derivatització. El lantànid aquiral més utilitzat és el tris (6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octandionat) d'europi anomenat $\text{Eu}(\text{fod})_3$.

2.2.2.- Reactius quirals de desplaçament (CLSRs)

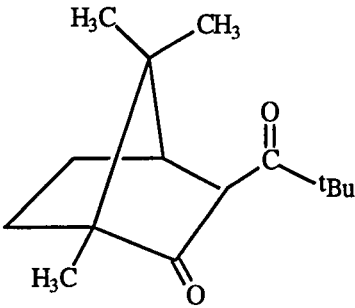
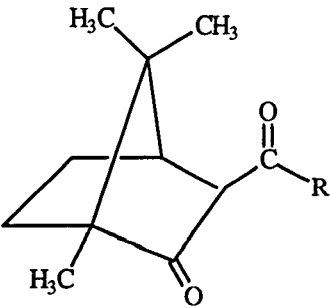
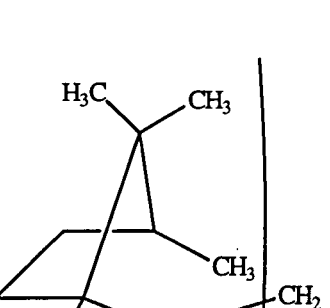
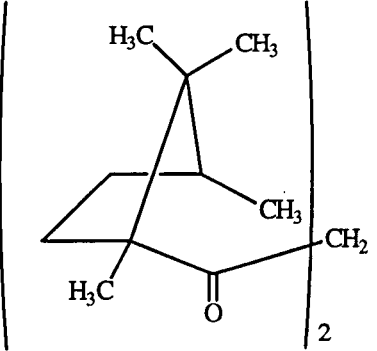
Els reactius quirals de desplaçament o CLSRs són compostos òpticament purs formats per un centre metàl·lic lantànid hexacoordinat que tenen la capacitat de coordinar-se amb centres bàsics de varis substractes orgànics⁶ enantiomèrics formant complexos diastereomèrics heptacoordinats. Aquesta coordinació provoca una diferenciació en els desplaçaments químics (δ) dels protons del substracte que varia amb la proximitat dels protons al nucli lantànid.

L'aplicació dels reactius de desplaçament va ser descrita per primera vegada per Whitesides i Lewis l'any 1970.⁷ Aquests dos autors van sintetitzar el lligant quiral 3-pivaloil-d-càmfor (pvc) i els seu complex d'Europi, $\text{Eu}(\text{pvc})_3$. Desde la publicació d'aquest primer article han estat descrits molts altres exemples d'aquesta aplicació dels CLSR i els lantànids han estat modificats introduint-se lligants d'estructures molt variades⁸, (figura 2-6) per aconseguir separacions més efectives.

⁶ G. R. Sullivan, *Top. Stereochem.*, **10**, 287-327 (1976)

⁷ G.M. Whitesides and D.W. Lewis, *J.Am.Chem.Soc.*, **92**, 6979 (1970)

⁸ D. Parker, *Chem. Rev.*, **91**, 1441-1457 (1991)

Estructura de L en LnL ₃	Metall	Abreviació ^a
	Eu	Eu(pvc) ₃
	R = CF ₃	Eu (tfc) ₃ Pr (tfc) ₃ Yb (tfc) ₃
	R = C ₃ F ₇	Eu (hfbc) ₃ Pr (hfbc) ₃ Yb (hfbc) ₃
	Eu	Eu(dcm) ₃

^a pvc = pivaloil-d-camforat; tfc = trifluorhidroximetilen-d-camforat (també anomenat facam); hfbc = heptafluoropropilhidroximetilen-d-camforat; dcm = dicamfoil-d-metanat

Figura 2-6: Diferents tipus de reactius de desplaçament quirals, comercialment assequibles

L'inconvenient principal que presenten aquests reactius és que la seva efectivitat implica una absència total d'aigua per la facilitat d' hidròlisis que presenten els compostos lantànids. Tot i amb això, si es treballa de manera acurada es poden obtenir valors exactes de la puresa enantiomèrica.

Aquest mètode ha estat utilitzat per analitzar 1,2 i 1,3-diols, alquens, arens i

al.lens quirals obtenint-se unes $\Delta\delta$ d'entre 0,3 i 1 ppm.

2.2.3.- Reactius quirals de solvatació (CSAs)

Els reactius quirals de solvatació (CSA) a través de la RMN constitueixen un mètode eficaç per a la determinació de la puresa òptica.⁹

Aquest mètode que és aplicable a una gran varietat de grups funcionals no implica una reacció química prèvia a l'enregistrament dels espectres de ¹H-RMN. Així doncs, mitjançant la utilització dels CSA es poden determinar excessos enantiomèrics de soluts quirals de manera senzilla, mantenint-se intactes les estructures i recupera-ne, si s'escau, els productes a analitzar.

Desde l'aparició dels primers articles referits a la diferenciació d'enantiòmers en soluts quirals^{1,2} s'han publicat molts altres articles sobre aquest tema i s'han descrit uns 40 CSA.

2.2.3.1.- Orígens i principis del mètode RMN-CSA: diferenciació dels senyals per la formació de complexos de solvatació

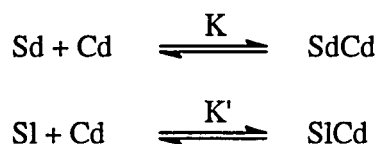
Els principis de l'aplicació d'aquest mètode són molt similars als dels CLSR. Es ben sabut que la presència de dos soluts quirals enantiomèrics Sd i Sl en un entorn aquiral implica que els seus nuclis siguin isòcrons (amb un desplaçament químic equivalent). Es a dir, els soluts enantiomèrics i les barreges d'aquests soluts presenten espectres de RMN idèntics quan es dissolen en solvents de RMN aquirals. Ara bé, quan els nuclis de Sd i Sl es situen en un entorn quiral poden convertir-se en anisòcrons (amb un desplaçament químic diferent). Si l'entorn quiral és un CSA l'anisocronia observada és deguda a una solvatació dels enantiòmers pel CSA formant complexos d'associació diastereomèrics i pertant amb desplaçaments químics (δ) que poden ser diferents.

Es considera que la interacció dóna lloc a la formació de complexos d'associació binaris entre l'agent de solvatació quiral enantiomèricament pur (Cd o Cl) i cadascun dels enantiòmers del solut (Sd i Sl) ignorant-se els efectes d'interacció

⁹ W. H. Pirkle and D. J. Hoover, *Top. Stereochem.*, **13**, 263-331 (1982)

solut-solut al treballar amb un excés de l'agent de solvatació quirals.

Donades aquestes dues premisses podem definir les expressions de l'equilibri ràpid existent en el procés de solvatació, on SdCd i SICd són els complexos diastereomèrics resultants i K i K' les constants de complexació respectives.



Equacions 2-1

L'estudi d'aquest equilibri ens permet determinar les causes del desdoblament dels senyals de RMN de dos enantiòmers induït pel CSA homoquiral (Cd).

L'anisocronia dels desplaçaments químics ve donada per dues causes.⁸ La primera causa és la posició relativa dels grups anisotròpics (fenil, antril, carbonil) respecte els altres substituents en els complexos diastereomèrics (SdCd i SlCd). També són importants els valors de les constants K i K' que poden donar lloc a diferències entre les poblacions dels complexos diastereomèrics formats.

En condicions d'intercanvi ràpid en l'escala de temps de la RMN les espècies enantiomèriques es poden trobar lliures o complexades amb el reactiu homoquiral.

Les poblacions d'ambdós estats depenen en els dos enantiòmers dels equivalents de Cd o Cl i de la constant d'associació corresponent.

Així doncs, en aquestes condicions observarem dues ressonàncies per cada nucli, una corresponent al promig dels dos senyals que provenen de l'espècie lliure Sd i de la respectiva espècie complexada SdCd i una altra corresponent al promig dels dos senyals que provenen de Sl i de SlCd.

Els desplaçaments químics d'aquestes dues ressonàncies observades δ_{obs} i δ'_{obs} s'expressen de la següent manera:

$$\begin{array}{l} \delta_{\text{obs}} = p \cdot \delta_{\text{Sd}} + (1-p) \cdot \delta_{\text{SdCd}} \\ \delta'_{\text{obs}} = p' \cdot \delta_{\text{Sl}} + (1-p') \cdot \delta_{\text{SlCd}} \end{array}$$

Equacions 2-2

^{1,2} referències en pàgina 4

⁸ referència en pàgina 9

2. Determinació de la puresa òptica per RMN

on δ_{obs} i δ_{obs}' són els desplaçaments químics de les espècies i p i p' són les poblacions respectives de les espècies lliures Sd i Sl.

La diferència de desplaçament s'expressa com:

$$\Delta\delta = [\delta_{obs} - \delta_{obs}']$$

Equació 2-3

i pertant, substituint els valors obtinguts en les equacions 2-2:

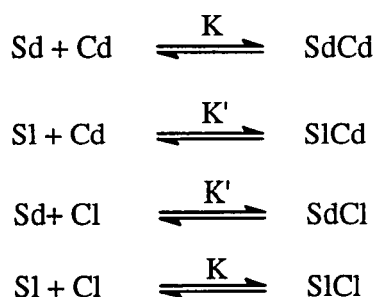
$$\Delta\delta = (p-p') \cdot \delta_{Sd} + (1-p) \cdot \delta_{SdCd} + (1-p') \cdot \delta_{SlCd}$$

Equació 2-4

En la darrera equació queden reflectides les causes de la diferenciació del desplaçament químic anteriorment esmentades. Donada la isocronia dels nuclis Sd i Sl, ($\delta_{Sd} = \delta_{Sl}$), la $\Delta\delta$ depèn de l'anisocronia intrínseca entre els nuclis observats en els complexos d'associació diastereomèrics SdCd i SlCd i de la diferència entre les poblacions dels complexos d'associació formats.

El valor de $\Delta\delta$ augmenta amb l'increment de la puresa òptica de l'agent de solvatació quiral, per la qual cosa és important poder treballar amb un CSA enantiomèricament pur. Tot i amb això, podríem arribar a observar una certa anisocronia amb un CSA només enantiomèricament enriquit.

En el cas que en el reactiu de solvatació hi hagi les dues formes enantiomèriques l'equilibri s'ha d'expressar mitjançant quatre equacions.



Equacions 2-5

Els complexos SdCd i SlCl són enantiomèrics, així com els complexos SlCd i SdCl. En aquest cas les espècies enantiomèriques es poden trobar en tres estats diferents: lliures, complexades per l'enantiòmer Cd o bé complexades per l'enantiòmer Cl.

En un racèmic els equivalents d'ambdós enantiòmers (Cd i Cl) són els

2. Determinació de la puresa òptica per RMN

mateixos, les poblacions (p) de les espècies lliures Sd i Sl també són equivalents i el mateix passa amb les poblacions dels complexos enantiomèrics.

En aquest cas, els desplaçaments químics del nucli observat són:

$$\delta_{\text{obs}} = p \cdot \delta_{\text{Sd}} + p_2 \cdot \delta_{\text{SdCd}} + (1 - (p + p_2)) \cdot \delta_{\text{SdCl}}$$

$$\delta_{\text{obs}'} = p \cdot \delta_{\text{Sl}} + p_2 \cdot \delta_{\text{SlCl}} + (1 - (p + p_2)) \cdot \delta_{\text{SlCd}}$$

Equacions 2-6

On p és la població del complex SdCl que és equivalent a la del seu complex enantiomèric SlCd i p₂ és la població del complex SdCd que és equivalent a la de SlCl. Tenint en compte que els nuclis observats en els complexos enantiomèrics són isòcrons ($\delta_{\text{SdCd}} = \delta_{\text{SlCl}}$ i $\delta_{\text{SdCl}} = \delta_{\text{SlCd}}$) podem deduir que:

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{obs}'}$$

Equació 2-7

En un CSA racèmic els enantiòmers del solut són igualment solvatats per ambdós enantiòmers del reactiu i no s'observa cap diferenciació de senyals ($\Delta\delta = 0$). Pertant, si treballem amb un CSA racèmic l'haurèm d'enfrontar a un solut homoquiral per tal d'obtenir una diferenciació de senyals.

En aquest cas les equacions 2-1 i 2-2 també seran vàlides però els nuclis observats representats per Sd i Sl correspondran al reactiu quiral de solvatació que formarà complexos diastereomèrics amb el solut quiral Cd o Cl.

L'obtenció de senyals diferenciables per RMN ens servirà en aquest cas per demostrar la formació de complexos CSA-solut entre el solut a estudiar i el reactiu utilitzat.

En aquest punt cal esmentar que l'objectiu de la utilització dels CSA no és altre que la determinació d'excessos enantiomèrics. Pertant, a part del paràmetre de la diferència de desplaçament químic (δ) és fonamental l'efecte de les diferents proporcions relatives d'enantiòmers en l'espectre de RMN. Aquestes proporcions no tenen cap influència en el valor de $\Delta\delta$ però es veuen directament reflectides en les intensitats relatives de les dues ressonàncies observades.

Així doncs, al enfrontar un CSA homoquiral a un solut racèmic es poden observar dos senyals d'igual intensitat, en una mescla enantiomèricament enriquida

dos senyals de diferent intensitat i en un solut homoquiral només un sol senyal.

Les àrees relatives dels pics d'aquestes ressonàncies permetran fer una mesura de la puresa òptica del solut quiral. L'exactitud del percentatge de l'excés enantiomèric (% ee) determinat per la integració de les àrees dependrà de la separació dels senyals i per tant de la puresa del CSA, de la solvatació i també de factors instrumentals: instrument de RMN utilitzat, resolució obtinguda, etc..

2.2.3.2.- Agents quirals de solvatació: característiques d'un reactiu per la formació d'interaccions associatives

En la literatura es poden trobar varis exemples de CSA. En general tots ells són bons donors o bé bons acceptors d'hidrogen: àcids, amines, alcohols, sulfòxids o compostos cíclics com ciclodextrines o bé èters corona.

En l'elecció d'un CSA adequat al solut a analitzar s'han de tenir en compte les possibles interaccions existents entre els principals grups funcionals d'ambdues estructures.

Així doncs, el punt clau de la utilització dels CSA és l'existència d'una funcionalitat complementària entre el solut i l'agent solvatant que permeti la seva interacció. En tots els casos la principal força que dóna lloc a una solvatació CSA-solut és un enllaç per pont d'hidrogen.

W.H.Pirkle va fer un estudi detallat d'aquestes interaccions associatives en la família dels fluoroalchols⁹ (figura 2-7) i va proposar un model de solvatació per la formació d'un complex entre aquest tipus de CSA (uns dels més utilitzats) i un solut continent dos centres bàsics.

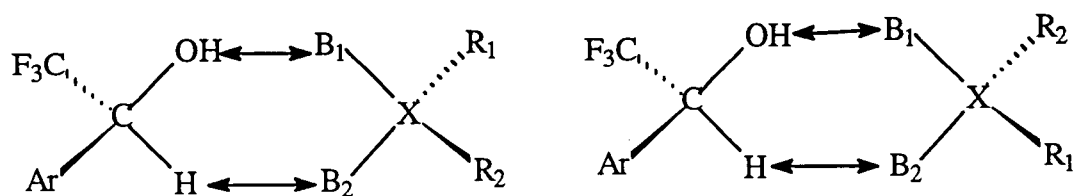


Figura 2-7

Segons aquest model, tal i com es veu representat en la figura 2-7, l'acidesa del protó hidroxílic del carbinol permet una interacció amb un centre bàsic principal

(B1) i l'hidrogen metínic, amb un cert caràcter àcid per l'efecte electronegatiu del substituent perfluoroalquil, també interacciona amb un centre bàsic secundari (B2).

El centre B2 pot estar constituït pels electrons π d'anells aromàtics o enllaços múltiples, o bé per parells d'electrons no compartits d'heteroàtoms. El centre quirals X pot ser carboni, nitrogen, sofre, fósfor o bé un grup d'àtoms.

A aquesta associació binària donant lloc a complexos diastereomèrics s'hi hauria d'afegir en molts casos una interacció de tipus π - π *stacking* que juga també un paper molt important en la solvatació entre les molècules contenint anells aromàtics.

En aquests casos hi hauria una triple interacció^{10,11} en la formació dels complexos d'associació que estaria d'acord amb les teories i els models proposats per les teories del reconeixement molecular.

L'interès dels CSA més utilitzats rau no només en la seva capacitat de solvatació sinó també en el fet que posseeixen grups aril magnèticament anisotròpics directament units als seus centres quirals. Les diferents proximitats i orientacions dels nuclis observats en els complexos diastereomèrics respecte aquests grups aril provoquen diferències en els entorns magnètics locals que es tradueixen en una diferenciació de senyals.

Un altre factor que cal tenir en compte a l'hora d'estudiar l'efectivitat dels CSA és la llibertat conformacional^{12,8} que presenten els complexos formats. La influència de la rigidesa conformacional en la capacitat de diferenciació no ha estat encara estudiada. De fet, si suposem que aquesta capacitat és deguda a la diferent proximitat o influència del grup aril sobre cadascun dels enantiòmers, és lògic pensar que una ràpida rotació ha de conduir a una ponderació de la influència. Així doncs, quan més llarga sigui la vida mitja d'una conformació inductora de diferències més gran serà el valor absolut d'aquesta diferència. Malgrat això, si la conformació preferent és una que no comporta influència o bé que té la mateixa influència pels dos enantiòmers, aquesta falta de ponderació de les conformacions per una gran rigidesa es reflectirà en una menor diferenciació dels senyals dels corresponents

⁹ referència en pàgina 11

¹⁰ H. S. Rzepa, M. L. Webb, A. M. Z. Slawin and D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 765-768 (1991)

¹¹ W. H. Pirkle and T. C. Pochapsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5975 (1987)

¹² W. H. Pirkle and J. M. Finn, *J. Org. Chem.*, **46**, 2935 (1981)

enantiòmers.

2.2.3.3.- Els CSAs més utilitzats: exemples de determinació de la puresa òptica

Per bé que no podem parlar en cap cas d'un solvent quiral universal aplicable a qualsevol tipus de solut, hi ha una sèrie de CSAs comercials que presenten unes característiques especials que els fan susceptibles d'interaccionar amb moltes molècules.

La família dels trifluorometilcarbinols (1) a la qual pertany el 2,2,2-trifluoroantriletanol conegut com alcohol de Pirkle junt amb la de les 1-ariletilamines (2) constitueixen els CSA més utilitzats (figura 2-8).

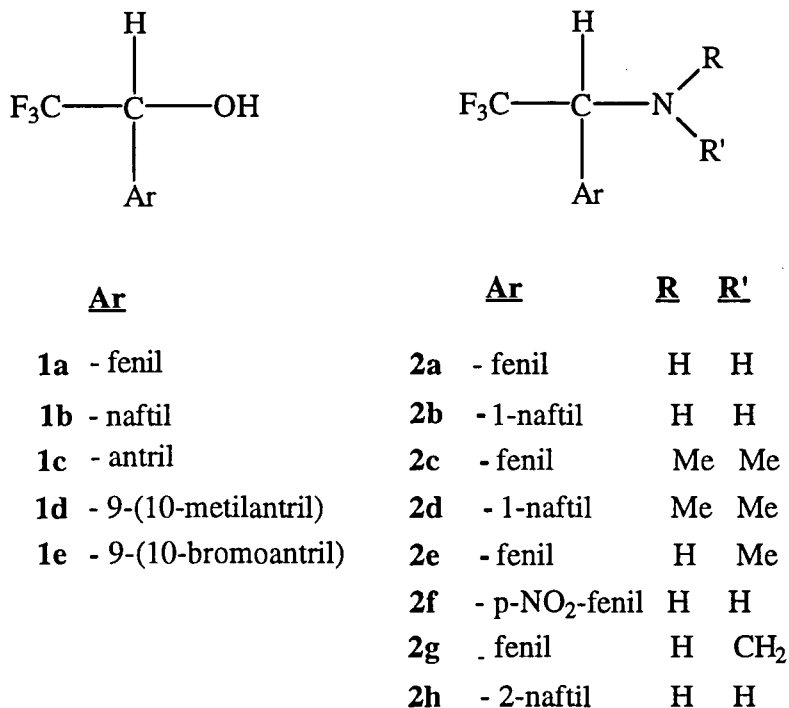


Figura 2-8 : Reactius quirals de solvatació més utilitzats

Pirkle en els seus primers articles estudia les interaccions entre el 2,2,2-trifluoro-feniletanol (1a) i la (*R*)-(1-fenil)etilamina (2a)² o la (*R*)-(1-naftil)etilamina (2b) observant per primera vegada un desdoblament de senyals^{13,14,15} en els espectres

² referència en pàgina 4

¹³ W. H. Pirkle, *J. Am. Chem. Soc.*, **89:21**, 5485-5487 (1967)

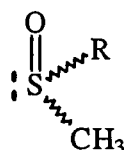
2. Determinació de la puresa òptica per RMN

de ^1H i de ^{19}F . En aquests casos postula uns models de solvatació que impliquen dos interaccions (interacció per pont d'hidrogen i π - π *stacking*).

Hi ha un elevat nombre de grups funcionals que posseeixen dos centres bàsics i que pertant es poden ajustar a aquest primer model proposat per Pirkle: sulfòxids, sulfinats, lactones, oxaziridines, etc...

Després dels primers estudis de la solvatació per RMN, els ariltrifluoroalcohols han estat extensament utilitzats en la determinació de la puresa òptica de varis productes.

Els metil alquil o bé els metil aril sulfòxids (figura 2-9) poden formar complexos de solvatació 1:1 amb els esmentats alcohols quirals, donant lloc a espectres de RMN diferents pels enantiòmers dels sulfòxids.



R = alquil o bé aril

Figura 2-9

L'any 1974 Pirkle determina per primera vegada la puresa òptica d'aquests productes observant diferències de desplaçament de fins a 0,2 ppm per la formació de complexos d'associació diastereomèrics de curta vida mitja entre els sulfòxids i el (-)-(*R*)-2,2,2-trifluoro-feniletanol (**1a**).^{16,17} En alguns casos les diferències de desplaçament obtingudes sobre aquests compostos es veuen afavorides per l'addició d'un reactiu de desplaçament aquiral com és el Eu (fod)₃.¹⁸

Continuant amb l'estudi de compostos de sofre amb asimetria, l'any 1976 Pirkle i Hoekstra¹⁹ presenten un estudi detallat de la solvatació de sulfinats cíclics i acíclics per fluoroalcohols quirals. En aquest cas els complexos es formen per una doble solvatació (figura 2-10) : una interacció primària per pont d'hidrogen entre

¹⁴ W. H. Pirkle and T. G. Burlingame, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4039-4042 (1967)

¹⁵ W. H. Pirkle, T. G. Burlingame and S. D. Beare, *Tetrahedron Lett.*, **56**, 5849-5852 (1968)

¹⁶ W. H. Pirkle and S. D. Beare, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**:22, 6250-6251 (1968)

¹⁷ W. H. Pirkle, S. D. Beare and R. L. Muntz, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2295-2298 (1975)

¹⁸ W. H. Pirkle and D. L. Sikkenga, *J. Org. Chem.*, vol 45, n° 23, 3430-3434 (1975)

¹⁹ W. H. Pirkle and M. S. Hoekstra, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**:7, 1832-1839 (1976)

l'hidroxil acídic de l'alcohol i l'oxigen bàsic del grup sulfinil, i una interacció secundària amb el protó metínic de l'alcohol que es pot donar de dues maneres ; o bé pel parell d'electrons del sofre o bé a través dels parells d'electrons de l'oxigen del grup alcoxi.

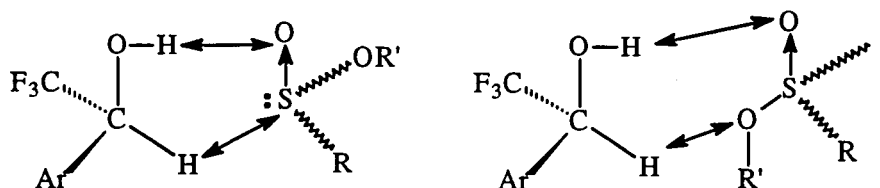


Figura 2-10

En aquest cas, els millors resultats s'obtenen utilitzant el 9-(10-bromoantril)-trifluorometilcarbinol (**1e**). Les diferències de desplaçament induïdes per aquest reactiu arriben a ser de 33,4 Hz (0,334 ppm) treballant en un aparell de 100 MHz.

La utilització dels trifluoroalcohols es fa extensiva a les γ -lactones (figura 2-11). Aquests productes presenten també dos centres bàsics susceptibles d'interaccionar amb els centres àcids de l'alcohol, tal i com es mostra en la següent figura .

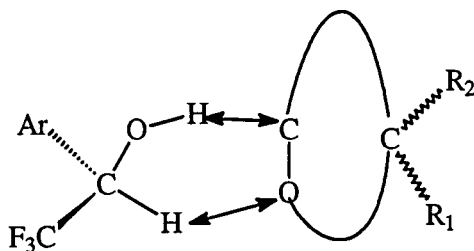


Figura 2-11

En les γ -lactones la disposició dels grups R_1 i R_2 respecte el grup aril permet una diferenciació dels senyals dels complexos diastereomèrics.

Pirkle, Pavlin , Sikkenga i Adams determinen la puresa òptica i la configuració absoluta d'una àmplia varietat de γ -lactones.^{20,21,22} En aquest cas els millors resultats s'obtenen també amb el derivat antracènic (**1c**) que presenta una

²⁰ W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga and M. S. Pavin, *J. Org. Chem.*, vol 42, n° 2 , 384-387 (1977)

²¹ W. H. Pirkle and D. L. Sikkenga, *J. Org. Chem.*, vol 42, n° 8, 1370-1373 (1977)

major anisotropia. Tot i amb això els complexos diastereomèrics formats presenten estabilitats similars i els desdoblaments induïts són petits. La presència d'anells aromàtics en els substituents R_1 o R_2 permet l'existència d'una interacció suplementària de tipus π - π amb l'anell antracènic. Aquesta interacció és de gran importància i es tradueix en una diferència d'estabilitat entre els complexos formats.

L'estudi de les lactones s'amplia a les δ -lactones i a les δ -lactones α - β -insaturades.²³

Els trifluoroalquilcarbinols permeten també determinar la puresa òptica de derivats cíclics com són les oxaziridines²⁴ que presenten dos centres bàsics (O i N) per la formació dels complexos de solvatació (figura 2-12).

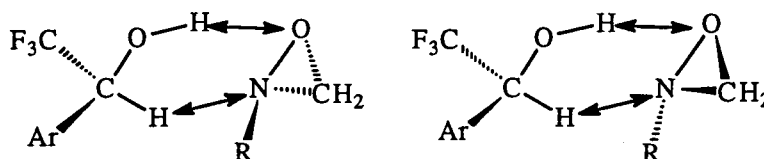


Figura 2-12

En els quelats formats els grups enantiotòpics originals esdevenen anisòcrons per la nova disposició relativa respecte el grup antril.

A part dels derivats de l'alcohol de Pirkle en la literatura es troben molts altres CSA d'estructures variades. Cal destacar el gran creixement que recentment hi ha hagut en l'ús d'amines òpticament actives com a reactius de solvatació per a la determinació d'excès enantiomèrics d'àcids carboxílics quirals. El (-)-9-(1-aminoetil)antracè²⁵ i el (1*R*, 2*R*)-1,2-difenil-1,2-diaminoetà²⁶ (figura 2-13) han estat utilitzats per la formació de complexos diastereomèrics amb una gran varietat d'aquests àcids.

²² W. H. Pirkle and P.E. Adams, *J. Org. Chem*, **45**, 4111-4117 (1980)

²³ W. H. Pirkle and P. E. Adams, *J. Org. Chem*, **45**, 4111-4117 (1980)

²⁴ W. H. Pirkle and P. L. Rinaldi, *J. Org. Chem*, vol 45, n° 21, 4117-4121 (1980)

²⁵ M. Kühn and J. Buddrus, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol 4, n° 2, 207-210 (1993)

²⁶ a) R. Fulwood and D. Parker, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol 3, n° 1, 25-28 (1992)

b) R. Fulwood and D. Parker, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.2*, 57-64 (1994)

2. Determinació de la puresa òptica per RMN

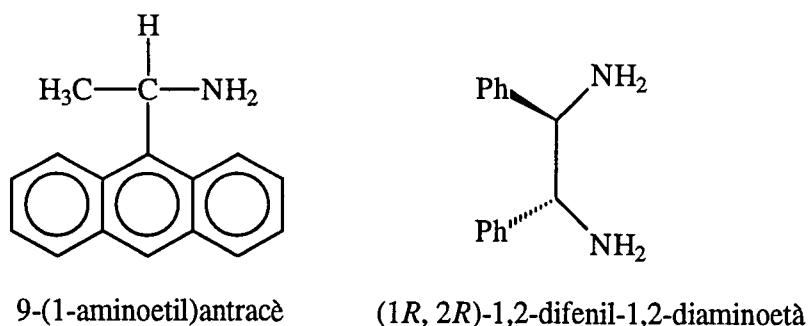
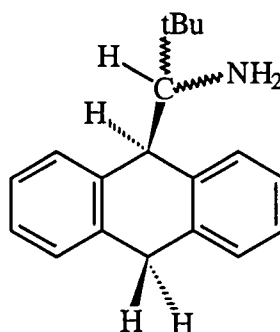


Figura 2-13

En el nostre grup investigador, Adriana Port ha sintetitzat i estudiat una nova amina: 9-(1-amino-2,2-dimetilpropil)-9,10-dihidroantracè (figura 2-14)²⁷ obtenint molts bons resultats en la diferenciació de senyals en RMN al enfrontar-la amb àcids i alcohols quirals.



9-(1-amino-2,2-dimetilpropil)-9,10-dihidroantracè

Figura 2-14

De la mateixa manera, alguns àcids carboxílics com l' àcid *o*-acetilmandèlic o bé l'àcid α -metoxi- α (trifluorometil)fenil acètic²⁸ s'han emprat per a la determinació de la puresa òptica de varies amines quirals.

Actualment varis grups investigadors estudien noves estructures per millorar la tècnica RMN-CSA. En aquesta tesi doctoral ens hem centrat en la síntesi i l'estudi de nous alcohols derivats de l'alcohol de Pirkle que presenten com a característica particular una elevada rigidesa per la importància que aquesta sembla tenir en la diferenciació de senyals per RMN.

²⁷ A. Port, A. Virgili and C. Jaime, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol 7, n° 5, 1295-1302 (1996)

²⁸ F.J. Villani et al., *J. Org. Chem.*, **51**, 3715-3718 (1986)

2. Determinació de la puresa òptica per RMN

3. DETERMINACIÓ DE BARRERES DE ROTACIÓ

3.- DETERMINACIÓ DE BARRERES DE ROTACIÓ PER RMND : ESTUDI DE SISTEMES EN EQUILIBRI CONFORMACIONAL

3.1.- CARACTERÍSTIQUES GENERALS

L'espectroscòpia de Ressonància Magnètica Nuclear Dinàmica (RMND) és la part de la RMN que estudia els efectes que té un intercanvi químic en els espectres.^{1,2} L'espectre de RMN ens dóna informació directa de les parts de la molècula que s'han vist afectades per l'intercanvi donada una modificació en el seu entorn. Així doncs, l'energia associada a un procés cinètic com és la rotació entorn d'un enllaç σ es pot determinar per RMND.

A diferència d'altres tècniques espectroscòpiques que tan sols poden ser utilitzades per a la mesura de processos cinètics en reaccions irreversibles, l'espectroscòpia de RMN permet l'estudi de processos cinètics convencionals així com l'estudi cinètic de sistemes en equilibri químic. La RMND ens permet d'obtenir el valor de la constant de velocitat dels processos estudiats utilitzant diferents tècniques segons la velocitat del procés : anàlisi d'espectres de protó o bé de mesures d'efecte NOE a diferents temperatures.

Els mètodes emprats per a la determinació experimental de les barreres de rotació són essencialment tres :

a) El mètode denominat *Complete Line-Shape Analysis* (CLSA) o bé anàlisi del perfil de línia.

b) Els mètodes que impliquen una transferència de saturació entre senyals basats en el mètode de la doble ressonància de Hoffman-Forsén.

c) Els mètodes basats en una transferència de NOE entre protons que han estat desenvolupats en el nostre grup investigador i permeten la mesura d'altres barreres energètiques.

En aquesta tesi doctoral vam treballar amb estructures altament impedides presentant elevades energies d'activació per la rotació de certs enllaços, per la qual cosa va ser necessari aprofundir en l'anàlisi de processos dinàmics en equilibri

¹ J. Sandström, "Dynamic NMR Spectroscopy", Academic Press, London-New York (1982)

² J. J. Delpuech, "Dynamics of Solutions and Fluid Mixtures by NMR", John Wiley & Sons,

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

conformacional i estudiar els mètodes que ens permetien determinar les energies associades als processos cinètics.

3.2.- DETERMINACIÓ DE LA BARRERA DE ROTACIÓ PER L'ANÀLISI DEL PERFIL DE LÍNIA

Aquest mètode basat en l'anàlisi de la forma de les bandes de dues absorcions ja sigui determinant la seva Temperatura de Coalescència o bé simulant el procés d'intercanvi és el més comunament emprat.^{3,4,5,6} Aquesta tècnica, apropiada per la mesura d'energies d'activació d'entre 8 i 16 kcal.mol⁻¹, va ser descrita per Gutowsky i va ser aplicada per primera vegada l'any 1956 en l'estudi de la rotació impedita de la N,N-dimetilformamida i la N,N-dimetilacetamida.^{7,8} La tècnica CLSA és inapropiada per a processos més energètics ja que la realització dels experiments a altes temperatures esdevé difícil, requerint-se condicions experimentals específiques així com sondes especials.

Aquesta tècnica es basa en el registre d'una sèrie d'espectres a diferents temperatures, de manera que es passa d'un espectre corresponent a un intercanvi lent en l'escala de temps del desplaçament químic a un espectre d'intercanvi ràpid a partir de la Temperatura de Coalescència.

Un intercanvi es considera lent en l'escala de la RMN quan les ressonàncies dels nuclis que es bescanvien en el procés cinètic es troben suficientment separades i no solapades en l'espectre. L'augment de la temperatura fa que l'intercanvi esdevingui ràpid i que els nuclis col.lapsin en un pic ample observant-se una mitjana ponderada de l'espectre de les espècies individuals. La temperatura que provoca el col.lapse dels senyals en un únic senyal indistingible s'anomena Temperatura de Coalescència (Tc).

Així doncs, la coalescència espectral consisteix en la fusió de dos senyals diferenciables a baixa temperatura per un procés d'intercanvi lent en un sol com a conseqüència d'una velocitat d'intercanvi ràpida en comparació amb la velocitat d'observació.

³ Y. Nagawa, K. Honda, H. Nakanishi, *Magn. Reson. Chem.*, **34**, 78-82 (1996)

⁴ D. Kost, A. Zeichner and M. S. Sprecher, *J. C. S. Perkin II*, 317-325 (1980)

⁵ M Moreno-Mañas, A. González, J. Marquet and F. Sánchez-Ferrando, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 1827-1829 (1988)

⁶ M de Moragas, A Port, X. Sánchez-Ruiz, C. Jaime, C. Roussel and A. Virgili, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol 6, nº 6, 1307-1310 (1995)

⁷ H. S. Gutowsky, D. W. McCall and C. P. Slichter, *J. Chem. Phys.*, **21**, 279 (1953)

⁸ H. S. Gutowsky and H. Holm, *J. Chem. Phys.*, **25**, 1228 (1956)

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

En una primera aproximació es pot considerar que la constant de velocitat a la Temperatura de Coalescència (T_c) corresponent a la transició desde un confòrmer a un altre pel procés d'intercanvi ve donada per l'equació :

$$k = \frac{(\pi \cdot \delta\nu)}{\sqrt{2}}$$

Equació 3-1

On $\delta\nu$ és la diferència de desplaçament químic de dos senyals en l'espectre d'intercanvi lent.

Aquesta aproximació només és vàlida quan estudiem el procés d'intercanvi entre dos confòrmers igualment poblats; malgrat la seva simplicitat en molts casos dóna bons resultats en la determinació de les energies de rotació.⁹ La mesura rigurosa de la constant de velocitat en processos d'intercanvi entre confòrmers es realitza normalment utilitzant programes de simulació espectral. En aquesta tesi doctoral vam utilitzar la versió millorada del programa de simulació DNMR original.¹⁰

Per tal d'obtenir espectres simulats es defineix en primer lloc el sistema de spins a estudiar, el nombre de conformacions i els paràmetres específics del procés d'intercanvi: els desplaçaments químics de les ressonàncies a estudiar dels confòrmers en l'espectre d'intercanvi lent, les poblacions relatives dels confòrmers, les constants d'acoblament i el temps de relaxament T_2 dels protons dels confòrmers a estudiar. El temps de relaxament T_2 es mesura d'acord amb la següent expressió:

$$T_2 = \frac{1}{(\Delta\gamma^{1/2} \cdot \pi)}$$

Equació 3-2

On $\Delta\gamma^{1/2}$ és l'amplada espectral a mitja alçada (en Hz) dels senyals corresponents de RMN (veure figura 3-1).

⁹ D. Kost, E. H. Carlson and M. Raban, *Chemical Communications*, 656 (1972)

¹⁰ "Quantum Chemistry Program Exchange- 466: Dynamic Nuclear Magnetic Resonance- 4" (DNMR4) del Departament de Química de la Universitat d'Indiana

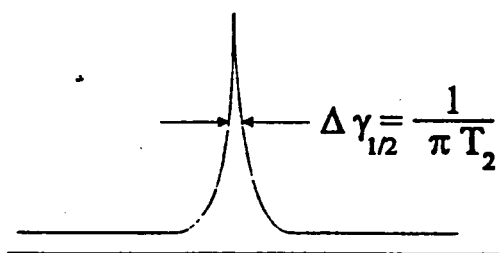


Figura 3-1

Una vegada definit el sistema a estudiar introduïm una constant de velocitat aleatòria i executem el programa per tal d'obtenir una simulació de les ressonàncies estudiades que posteriorment compararem amb les ressonàncies de l'espectre experimental.

El procés es va repetint variant successivament la constant de velocitat fins que l'espectre simulat reproduïx perfectament l'espectre experimental, és a dir, fins a obtenir una constant de velocitat del procés d'intercanvi a una temperatura determinada.

Un avantatge de la utilització de la simulació espectral per tal de determinar les constants de velocitat amb el mètode CLSA és que no fa falta assolir la Temperatura de Coalescència. Només és necessari que hi hagi un cert corriment dels senyals en l'espectre per tal de poder reproduir la situació experimental.

Si disposem de l'espectre experimental en una temperatura determinada podem mesurar la constant de velocitat del procés d'intercanvi a aquesta temperatura.

La constant de velocitat (k) està relacionada amb l'energia lliure d'activació ΔG^\ddagger mitjançant l'equació d'Eyring (equació 3-3).

$$k = \frac{\kappa \cdot k_B \cdot T_c \cdot \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{R \cdot T_c}\right)}{h}$$

Equació 3-3

On κ és el coeficient de transmissió que s'aproxima a la unitat, k_B és la

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

constant de Boltzmann, h és la constant de Planck i T és la temperatura de treball. Substituint els valors de les constants en l'equació d'Eyring s'obté la següent expressió (equació 3-4):

$$\Delta G^* = 19,12 \cdot T \cdot \left(10,32 + \log \left(\frac{T}{k} \right) \right)$$

Equació 3-4

Substituint en l'expressió la temperatura de treball (T) mesurada en graus Kelvin i la constant de velocitat a aquesta temperatura (k) mesurada en s^{-1} obtenim el valor de l'energia lliure del procés d'intercanvi en Joules.

Cal tenir en compte que aquesta tècnica descrita s'aplica a processos d'intercanvi prou ràpids ja que s'analitzen espectres realitzats a la Temperatura de Coalescència o a una temperatura propera a aquesta.

3.3.- MESURA DE LA BARRERA DE ROTACIÓ PEL MÈTODE DE LA DOBLE RESSONÀNCIA DE HOFFMAN-FORSÉN (TRANSFERÈNCIA DE SATURACIÓ)

El mètode de la transferència de saturació que va ser descrit per primera vegada per Hoffman i Forsén^{11,12,13} es basa en la saturació del senyal d'un dels nuclis que intervenen en el procés d'intercanvi detectant canvis d'intensitat en el senyal de RMN de l'altre nucli.

Aquest mètode és complementari a l'explicat anteriorment i ens permet estudiar processos d'intercanvi lents en l'escala de temps de la RMN. Amb aquest mètode podem mesurar velocitats compreses entre 10^{-3} i $1s^{-1}$ quan els temps de relaxació són prou llargs. Així doncs, es poden mesurar transferències lentes de protó en àcids i bases febles, transferències de saturació entre aigua i hidrogens de NH en pèptids, etc.. i també constants cinètiques en processos d'intercanvi lents amb espècies inestables que descomposarien tèrmicament en assolir les temperatures necessàries per realitzar un anàlisi del perfil de línia de les seves bandes.

Per bé que aquest mètode ens permet observar els spins involucrats en el procés d'intercanvi, ha estat poc utilitzat de manera quantitativa perquè els autors no varen deduir una expressió final per calcular la constant de velocitat (k).

¹¹ S. Forsén and R. A. Hoffman, *J. Chem. Phys.*, **39**, 2892 (1963)

¹² S. Forsén and R. A. Hoffman, *J. Chem. Phys.*, **40**, 1189 (1964)

¹³ S. Forsén and R. A. Hoffman, *Prog. NMR. Spectroscopy*, **1**, 89 (1966)

3.4.- MESURA DE BARRERES DE ROTACIÓ ELEVADAS VIA TRANSFERÈNCIA D'EFECTE NOE

Tal com ja hem vist anteriorment el mètode CLSA és de gran utilitat en la determinació d'energies lliures d'activació però es troba amb serioses dificultats en aplicar-se a l'estudi de processos d'intercanvi amb elevades Temperatures de Coalescència. En els casos d'intercanvi lent l'alternativa més eficaç és l'estudi de la transferència de NOE^{14,15} ja que no podem observar experimentalment la Temperatura de Coalescència. Aquesta observació ve limitada pel disseny tècnic de la sonda i per la temperatura d'ebullició dels dissolvents emprats per fer experiments de RMN.

Cal esmentar que en un sistema en equilibri conformacional l'efecte NOE depèn de la velocitat d'intercanvi entre els confòrmers, és a dir de la temperatura a la qual es realitza l'espectre. Si aquest intercanvi és prou lent en l'escala de temps del desplaçament químic (δ) s'observen senyals separats en els espectres de RMN i es poden mesurar els efectes NOE individualitzats per a cadascuna de les conformacions que s'intercanvien. Així doncs, la mesura d'energies lliures d'activació altes es pot fer determinant el que anomenem " coalescència d'efecte NOE", és a dir, la temperatura en la qual els efectes NOE de les conformacions d'un sistema dinàmic es fan idèntics independentment de la forma que es satura.

El fenomen de la transferència de NOE és anàleg al de la transferència de saturació en el qual la irradiació d'una ressonància causa saturació en altres senyals pel procés d'intercanvi cinètic però hi ha l'intervenció d'una etapa més. En el procés de la transferència de NOE a més de l'intercanvi hi intervé el procés de la relaxació dipolar.

Per tal de determinar les energies lliures d'activació (ΔG^\ddagger) de processos lents utilitzant el mètode de la transferència de NOE cal conèixer inicialment els fonaments teòrics d'aquest efecte que es troben representats per l'equació de Solomon.¹⁶ Posteriorment s'hauran de modificar les equacions que descriuen el NOE en estat estacionari per la presència de l'equilibri químic entre confòrmers.

¹⁴ C Jaime, A. Virgili, R. Claramunt, C. López and J. Elguero, *J. Org. Chem*, **56**, 6521-6523 (1991)

¹⁵ I. de Riggi, A. Virgili, M. de Moragas and C. Jaime, *J. Org. Chem*, **60**, 27-31 (1995)

¹⁶ D. Neuhaus and M. P. Williamson, "The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis", VCH Publishers, Inc., New York (1989)

3.4.1.- Fonaments teòrics de l'Efecte Nuclear Overhauser (NOE): equació de Solomon

En els darrers anys hi ha hagut un augment en l'ús de l'efecte NOE per tal de solventar problemes estructurals i conformacionals. Aquest efecte que es transmet a través de l'espai es pot definir com el canvi d'intensitat d'una ressonància donat que el corresponent spin nuclear es troba proper en l'espai al spin afectat per una pertorbació.

L'origen de l'efecte NOE es troba en un canvi poblacional degut a una forma de relaxació anomenada relaxació creuada dipol-dipol.

La variació d'intensitat de I (spin observat) saturant S es representa mitjançant el factor $f_I(S)$:

$$f_I(S) = \frac{(I - I^0)}{I^0}$$

Equació 3-5

On I i I^0 són respectivament la intensitat del spin observat amb irradiació del spin saturat (S) i la intensitat del spin observat a l'equilibri.

Centrarem la nostra explicació en un cas particular de l'efecte NOE on ambdós nuclis I i S tenen spin 1/2 i pertanyen a la mateixa molècula (NOE intramolecular en un sistema homonuclear de dos spins). Suposarem que els dos spins I i S són prou propers per tenir una relaxació dipol-dipol apreciable, i que no tenen un acoblament escalar spin-spin $J_{IS} = 0$.

Un sistema de dos spins presenta el següent diagrama de nivells energètics :

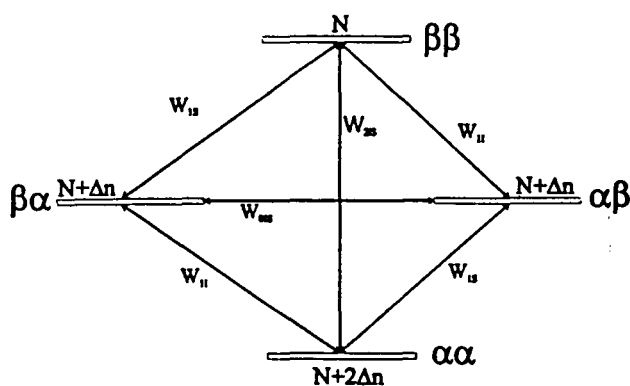


Figura 3-2 : Diagrama energètic amb les poblacions a l'equilibri

En la figura 3-2 es mostren els diferents estats de spins i les probabilitats de les transicions corresponents (W). Els estats de spin estan escrits amb l'estat I primer i l'estat S segon. La probabilitat d'una transició (W) determina la velocitat en que les poblacions tornen a l'equilibri després d'una pertorbació.

A més a més de les transicions monoquàntiques (RMN) amb probabilitats W_{1S} i W_{1I} , podem tenir altres transicions en les quals hi ha un canvi simultani de dos spins : la transició del nivell $\alpha\alpha$ al nivell $\beta\beta$ anomenada transició doble quàntica amb probabilitat W_{2IS} i la transició del nivell $\alpha\beta$ al nivell $\beta\alpha$ anomenada zero quàntica amb probabilitat W_{0IS} . Aquestes últimes transicions són formalment prohibides en el sentit que no poden ser excitades per un puls de radiofreqüència però no ho són en el context de la relaxació; corresponen a relaxacions creuades i són les que donen lloc a l'efecte NOE de manera que la saturació de S afecta a la intensitat de I.

L'efecte NOE es regeix per l'equació de Solomon. Abans de deduir-la cal definir una sèrie de termes:

- Les poblacions corresponents als diferents estats energètics : N_i ($i = \alpha\alpha, \beta\alpha, \alpha\beta, \beta\beta$).
- Les poblacions corresponents als diferents estats en l'equilibri : N_i^0 ($i = \alpha\alpha, \beta\alpha, \alpha\beta, \beta\beta$).
- Les diferències de població respecte l'equilibri $n_i = N_i - N_i^0$.
- Les magnetitzacions longitudinals degudes a I i S respectivament just abans del puls d'adquisició: I_z i S_z .

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

Per tal d'obtenir l'equació de Solomon en primer lloc cal tenir en compte que les intensitats observades dels spins I i S són proporcionals a les magnetitzacions just abans del puls d'adquisició, I_z i S_z . Aquestes magnetitzacions són a la vegada proporcionals a la diferència de població entre els nivells energètics:

$$k \cdot I_z = N_{\alpha\alpha} - N_{\beta\alpha} + N_{\alpha\beta} - N_{\beta\beta}$$

i

$$k \cdot S_z = N_{\alpha\alpha} - N_{\alpha\beta} + N_{\beta\alpha} - N_{\beta\beta}$$

Equacions 3-6

Combinant les dues expressions s'obté :

$$2 \cdot (N_{\beta\beta} - N_{\alpha\alpha}) = -k \cdot (I_z + S_z)$$

i

$$2 \cdot (N_{\beta\alpha} - N_{\alpha\beta}) = -k \cdot (I_z - S_z)$$

Equacions 3-7

De les quals s'obté :

$$2 \cdot (n_{\beta\beta} - n_{\alpha\alpha}) = -k \cdot (I_z - I_z^0 + S_z - S_z^0)$$

i

$$2 \cdot (n_{\beta\alpha} - n_{\alpha\beta}) = -k \cdot (I_z - I_z^0 - S_z + S_z^0)$$

Equacions 3-8

L'expressió de la variació de I_z amb el temps s'obté de la derivació de l'equació 3-6 corresponent :

$$k \cdot \frac{dI_z}{dt} = \frac{dN_{\alpha\alpha}}{dt} - \frac{dN_{\beta\alpha}}{dt} - \frac{dN_{\beta\beta}}{dt} + \frac{dN_{\alpha\beta}}{dt}$$

Equació 3-9

Considerant les maneres que la població pot deixar i arribar a l'estat energètic $\alpha\alpha$ obtenim:

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

$$\frac{dN_{\alpha\alpha}}{dt} = -(W_{1I} + W_{1S} + W_{2IS}) \cdot N_{\alpha\alpha} + W_{1I} \cdot N_{\beta\alpha} + W_{2IS} \cdot N_{\beta\beta} + W_{1S} \cdot N_{\alpha\beta} + \text{const.}$$

Equació 3-10

Suposant que en equilibri tèrmic les poblacions no varien :

$$\frac{dN_{\alpha\alpha}}{dt} = 0$$

Equació 3-11

podem avaluar el valor de la constant (const.) :

$$\text{const.} = (W_{1I} + W_{1S} + W_{2IS}) \cdot N_{\alpha\alpha}^0 - W_{1I} \cdot N_{\beta\alpha}^0 - W_{2IS} \cdot N_{\beta\beta}^0 - W_{1S} \cdot N_{\alpha\beta}^0$$

Equació 3-12

Escrivint l'equació 3-10 en funció de ni tenim:

$$\frac{dN_{\alpha\alpha}}{dt} = -(W_{1I} + W_{1S} + W_{2IS}) \cdot n_{\alpha\alpha} + W_{1I} \cdot n_{\beta\alpha} + W_{2IS} \cdot n_{\beta\beta} + W_{1S} \cdot n_{\alpha\beta}$$

Equació 3-13

Aplicant el procediment anterior, obtindríem expressions similars per les poblacions dels altres estats energètics. Substituint aquestes expressions en l'equació 3-9 i reagrupant termes obtenim la següent equació simplificada:

$$k \cdot \frac{dI_z}{dt} = 2 \cdot (n_{\beta\beta} - n_{\alpha\alpha}) \cdot (W_{1I} + W_{2IS}) + 2 \cdot (n_{\beta\alpha} - n_{\alpha\beta}) \cdot (W_{1I} + W_{0IS})$$

Equació 3-14

Finalment, substituint en l'equació 3-14 les equacions 3-8 obtenim:

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

$$\frac{dI_z}{dt} = -(I_z - I_z^0 + S_z - S_z^0) \cdot (W_{1I} + W_{2IS}) - (-S_z + S_z^0 + I_z - I_z^0) \cdot (W_{1I} + W_{0IS})$$

Equació 3-15

Reagrupant termes obtenim l'equació de Solomon descrivint l'efecte NOE i les diferents vies de relaxació:

$$\frac{dI_z}{dt} = -(I_z - I_z^0) \cdot (W_{0IS} + 2 \cdot W_{1I} + W_{2IS}) + (S_z^0 - S_z) \cdot (W_{2IS} - W_{0IS})$$

Equació de Solomon 3-16

De l'equació de Solomon és molt senzill obtenir una expressió del NOE en estat estacionari. Les condicions a l'estat estacionari són : la variació de I_z (spin observat) amb el temps és zero i S_z (spin irradiat) és igualment zero :

$$0 = -(I_z - I_z^0) \cdot (W_{0IS} + 2 \cdot W_{1I} + W_{2IS}) + S_z^0 \cdot (W_{2IS} - W_{0IS})$$

Equació 3-17

Tenint en compte l'expressió del NOE (equació 3-5) i considerant que la magnetització longitudinal és proporcional a la diferència de poblacions entre nivells ($S_z = K \cdot (n_\alpha - n_\beta)$) on K és la constant de proporcionalitat) i sabent també que les poblacions a l'equilibri segueixen la distribució de Boltzman:

$$(n_\alpha - n_\beta) = \frac{N}{2} \cdot \frac{\gamma_S \cdot h \cdot B^0}{2\pi kT}$$

Equació 3-18

on N és el nombre total d'àtoms i γ_S és la constant magnetogírica del spin S .

La relació entre S_z^0 i I_z^0 a l'equilibri ve donada per:

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

$$S_z^0 = \left(\frac{\gamma_S}{\gamma_I} \right) I_z^0$$

Equació 3-19

En el casos homonuclears, com per exemple $^1\text{H}-^1\text{H}$, γ_S i γ_I són iguals i per tant a l'equilibri S_z^0 i I_z^0 també són iguals.

Amb les equacions 3-5 i 3-9 obtenim:

$$f_I(S) = \frac{(I_z - I_z^0)}{I_z^0} = \left(\frac{\gamma_S}{\gamma_I} \right) \left(\frac{W_{2IS} - W_{0IS}}{W_{0IS} + 2W_{1I} + W_{2IS}} \right)$$

Equació 3-20

El terme $(W_{2IS} - W_{0IS})$ descriu la velocitat de transició dipol-dipol i es coneix com la constant de relaxació creuada que es representa amb el símbol σ_{IS} . El terme $(W_{0IS} + 2W_{1I} + W_{2IS})$ és la constant de relaxació dipolar longitudinal del spin, representada per ρ_{IS} . Amb aquesta nova nomenclatura l'equació 3-20 passa a ser:

$$f_I(S) = \left(\frac{\gamma_S}{\gamma_I} \right) \left(\frac{\sigma_{IS}}{\rho_{IS}} \right)$$

Equació 3-21

3.4.2.- Modificacions de l'equació de Solomon per un sistema amb equilibri químic: transferència de NOE i rotació interna

L'equació de Solomon descrita en l'apartat anterior (equació 3-16) no és vàlida per a l'estudi de sistemes amb processos d'intercanvi. Per tal de poder treballar amb sistemes en equilibri químic hem d'introduir-hi algunes modificacions que inclouen la variació de les magnetitzacions dels spins degudes al procés cinètic.

Donat un intercanvi en equilibri entre dues formes a i b amb constants k_1 i k_{-1} , l'equació de Solomon per un sistema de dos spins I (spin observat) amb dues formes intercanviable i S (spin saturat), es pot expressar de la següent manera:

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

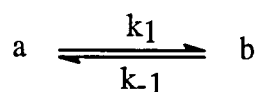


Figura 3-3

$$\frac{dI_z^a}{dt} = -R_I^a \cdot (I_z^a - I_z^{0a}) - \sigma_{IS}^a \cdot (S_z^a - S_z^{0a}) + k_{-1} \cdot (I_z^b - I_z^{0b}) - k_1 \cdot (I_z^a - I_z^{0a})$$

$$\frac{dI_z^b}{dt} = -R_I^b \cdot (I_z^b - I_z^{0b}) - \sigma_{IS}^b \cdot (S_z^b - S_z^{0b}) + k_1 \cdot (I_z^a - I_z^{0a}) - k_{-1} \cdot (I_z^b - I_z^{0b})$$

Equacions 3-22

on I_z^a i I_z^b (S_z^a i S_z^b) són respectivament les intensitats del spin I (S) en els dos confòrmers a i b, I_z^{0a} i I_z^{0b} són les intensitats en l'equilibri en els confòrmers a i b, R_I^a i R_I^b són les constants de relaxació longitudinal del spin I en les formes a i b i σ_{IS}^a i σ_{IS}^b són les constants de relaxació creuada entre I i S en ambdós confòrmers.

En aquest cas l'evolució de la magnetització amb el temps és biexponencial. Podem observar que la variació del spin I per saturació del spin S és la suma de les contribucions de diferents factors. Els dos primers termes ja apareixien en l'equació general de Solomon per un sistema de dos spins (equació 3-16). Els altres dos factors s'han d'afegir per tal de tenir en compte el flux poblacional entre les molècules "a" i les molècules "b".

Centrarem el desenvolupament teòric en l'estudi de la transferència de NOE entre els protons *peri* al saturar el protó H_{11} del 9-antril-*tert*-butilcarbinol per l'equilibri d'intercanvi en la rotació de l'enllaç C_9-C_{11} (veure figura 3-4).

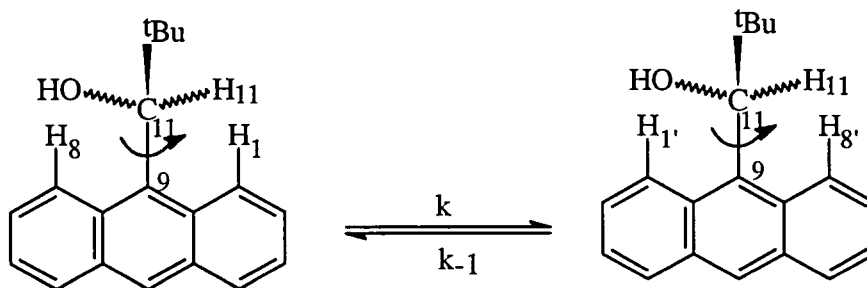


Figura 3-4: Equilibri : rotació de l'enllaç C_9-C_{11} del 9-antril-*tert*-butilcarbinol

En aquest cas el procés d'intercanvi és degenerat donat que els confòrmers a i b són equivalents, aleshores les dues constants k_1 i k_{-1} són iguals i les representarem com a k .

Les intensitats de les magnetitzacions dels tres spins considerats I_{1z} , I_{8z} i S_z es poden expressar d'acord amb les següents equacions:

$$\frac{dI_{1z}}{dt} = -R_{I1} \cdot (I_{1z} - I_{1z}^0) - \sigma_{I1S} \cdot (S_z - S_z^0) + k \cdot (I_{8z} - I_{8z}^0) - k \cdot (I_{1z} - I_{1z}^0)$$

$$\frac{dI_{8z}}{dt} = -R_{I8} \cdot (I_{8z} - I_{8z}^0) - \sigma_{I8S} \cdot (S_z - S_z^0) + k \cdot (I_{1z} - I_{1z}^0) - k \cdot (I_{8z} - I_{8z}^0)$$

$$\frac{dS_z}{dt} = -R_S \cdot (S_z - S_z^0) - \sigma_{I1S} \cdot (I_{1z} - I_{1z}^0) - \sigma_{I8S} \cdot (I_{8z} - I_{8z}^0)$$

Equacions 3-23

Cal tenir en compte que σ_{I8S} i σ_{I1S} depenen de la separació internuclear entre els corresponents spins I i el spin saturat S. D'acord amb la gran distància entre el protó H_8 i el protó H_{11} podem fer una simplificació considerant $\sigma_{I8S} = 0$. Així, d'aquesta equació de Solomon modificada i seguint el mateix procediment que en el cas general, es pot obtenir una expressió del NOE en estat estacionari pel sistema estudiat.

Si utilitzem les condicions matemàtiques de l'equilibri per un experiment NOE en estat estacionari: $S_z = 0$ i $dI_z/dt = 0$; i la relació entre les intensitats per nuclis iguals en equilibri: $I_z^0 = S_z^0$ obtenim la relació:

$$I_{1z}^0 = I_{8z}^0 = S_z^0$$

Equació 3-24

Si considerem tot això i també $\sigma_{I8S} = 0$, les equacions anteriors esdevenen:

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

$$\frac{dI_{1z}}{dt} = -R_{11} \cdot (I_{1z} - I_{1z}^0) + \sigma_{11s} \cdot S_z^0 + k \cdot (I_{8z} - I_{8z}^0) - k \cdot (I_{1z} - I_{1z}^0) = 0$$

$$\frac{dI_{8z}}{dt} = -R_{18} \cdot (I_{8z} - I_{8z}^0) + k \cdot (I_{1z} - I_{1z}^0) - k \cdot (I_{8z} - I_{8z}^0) = 0$$

$$\frac{dS_z}{dt} = -R_S \cdot (S_z - S_z^0) - \sigma_{11s} \cdot (I_{1z} - I_{1z}^0) = 0$$

Equacions 3-25

Dividint les equacions 3-25 per I_{1z}^0 o I_{8z}^0 o bé per S_z^0 i tenint en compte l'equació 3-24 obtenim les següents equacions:

$$-R_{11} \cdot \frac{(I_{1z} - I_{1z}^0)}{I_{1z}^0} + \sigma_{11s} + k \cdot \frac{(I_{8z} - I_{8z}^0)}{I_{8z}^0} - k \cdot \frac{(I_{1z} - I_{1z}^0)}{I_{1z}^0} = 0$$

$$-R_{18} \cdot \frac{(I_{8z} - I_{8z}^0)}{I_{8z}^0} + k \cdot \frac{(I_{1z} - I_{1z}^0)}{I_{1z}^0} - k \cdot \frac{(I_{8z} - I_{8z}^0)}{I_{8z}^0} = 0$$

$$-R_S \cdot \left(\frac{S_z - S_z^0}{S_z^0} \right) - \sigma_{11s} \cdot \left(\frac{I_{1z} - I_{1z}^0}{I_{1z}^0} \right) = 0$$

Equacions 3-26

L'efecte NOE és la variació d'un spin (I) quan un altre spin (S) és saturat i es representa amb l'equació 3-5. Substituint aquesta expressió en les equacions anteriors i reagrupant termes obtenim:

$$f_{11}(S) = \frac{\sigma_{11s}}{(R_{11} + k)} + \frac{k}{(R_{11} + k)} \cdot f_{18}(S)$$

$$f_{18}(S) = \frac{k}{(R_{18} + k)} \cdot f_{11}(S)$$

Equacions 3-27

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

Les equacions 3-27 mostren que l'augment de la intensitat del spin I_1 és la suma de dues contribucions: l'efecte NOE normal en I_1 degut a la saturació de S i l'efecte transferit desde I_8 a I_1 mitjançant l'intercanvi. L'efecte NOE en I_8 es deu només a l'efecte NOE en I_1 transferit a I_8 per l'intercanvi. L'absència d'efecte NOE directe en I_8 s'explica pel fet que el spin I_8 es troba massa lluny en l'espai del spin saturat S. En les dues equacions 3-27 tots els factors que hi contribueixen són promitjats per processos cinètics de rotació i per processos de relaxació.

Finalment utilitzant la darrera equació podem trobar una relació entre el NOE en H_8 i la diferència entre els NOEs en H_8 i H_1 que ens permetrà calcular la constant cinètica (k):

$$\frac{f_{I_8}(S)}{f_{I_1}(S) - f_{I_8}(S)} = \frac{k}{R_{I_8}}$$

Equació 3-28

D'acord amb l'equació 3-28, la mesura dels efectes NOE en ambdós protons *peri* H_1 i H_8 i de la constant de relaxació de H_8 a una temperatura determinada ens permetrà l'obtenció del valor de la constant el procés d'intercanvi en aquesta temperatura. Posteriorment aquesta dada ens servirà per calcular l'energia lliure d'activació (ΔG^\ddagger) en Joules/mol per la rotació de l'enllaç C_9-C_{11} utilitzant l'equació 3-29 i introduint el valor de la constant (s^{-1}) a la temperatura de treball (K):

$$\Delta G^\ddagger = 19,12 \cdot T \cdot \left(10,32 + \log \left(\frac{T}{k} \right) \right)$$

Equació 3-29

3.4.3.- Experiments cinètics i transferència de NOE: mesura més precisa de les barreres de rotació utilitzant la nova tècnica GOESY¹⁷

3.4.3.1.- Els experiments cinètics i els seus avantatges en front del NOE diferencial

L'experiment NOE diferencial que s'ha utilitzat en l'apartat anterior per la determinació de barreres de rotació (veure equació 3-28) presenta la següent seqüència de pulsacions :

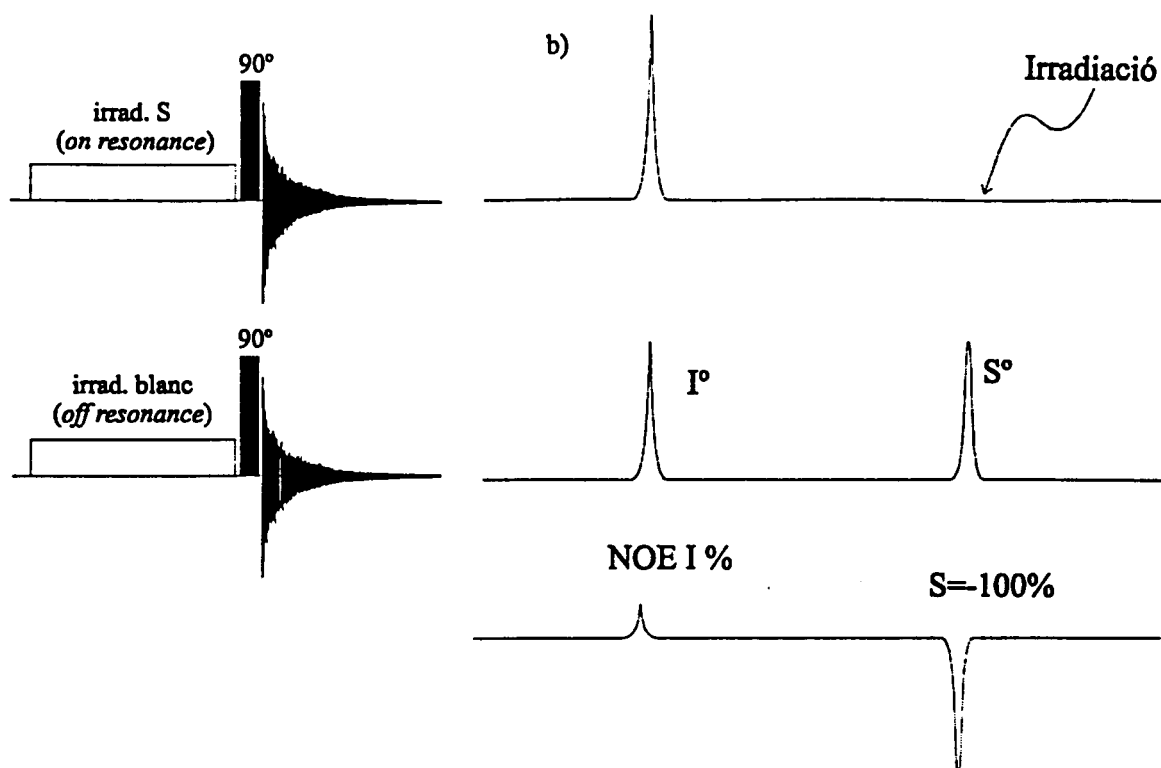


Figura 3-5: Experiment NOE diferencial. Seqüència de pulsacions en la qual en el primer experiment s'irradia el spin S i en el segon experiment es fa una irradiació en una zona buida de l'espectre

¹⁷ P. Adell, A. Virgili, T. Parella, M. de Moragas and A. Reventós, " Transferred NOE with the novel GOESY technique: an accurated measurement of rotational barriers", enviat al *J. Magn. Resonance*

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

L'experiment NOE diferencial en estat estacionari implica doncs una diferenciació de dos experiments (espectre irradiat i blanc) per la qual cosa la intensitat del NOE que es vol mesurar és menor que la intensitat de l'espectre que s'enregistra. Per tal de dur a terme l'experiment es requereix una gran estabilitat experimental ja que petites diferències en la intensitat, en la fase i en el desplaçament entre senyals dels dos experiments provoquen artefactes de resta molt grans.

Els resultats obtinguts en els experiments NOE diferencials en estat estacionari s'intenten relacionar amb les distàncies entre els dos nuclis implicats però això no és del tot cert per l'existència d'altres vies de relaxació (difusió de spins) dels nuclis a més de la relaxació dipol-dipol. Malgrat això, amb l'aparició dels experiments cinètics¹⁸ és possible obtenir dades quantitatives que ens permeten mesurar per primera vegada distàncies intramoleculares i intermoleculares. El NOE cinètic permet simplificar sistemes complexos a sistemes en dos spins. En aquest cas, en temps curts en els quals tot just comença a créixer l'efecte NOE, els dos spins que inicialment entren en joc (el spin irradiat S i el spin observat I) es comporten com si realment fossin un sistema de dos spins aïllats, observant-se només relaxament dipolar entre els dos spins. El creixement inicial del NOE és conegut com a Aproximació a la Velocitat Inicial. Amb aquesta aproximació i resolent les equacions de Solomon s'obté que la velocitat de creixement inicial del NOE és proporcional a la constant de velocitat de relaxació creuada entre els dos spins.

Els experiments cinètics que ens eviten els errors intrínsecs de l'espectroscòpia diferencial (artefactes de resta, difusió de spin, etc..) són els anomenats NOE truncat¹⁹ i NOE transitori.²⁰ El primer és una variació de l'experiment NOE diferencial en el qual s'obtenen una sèrie d'experiments amb un increment de temps de saturació fins a arribar a l'estat estacionari. Per altra banda, l'experiment transitori que es coneix com a NOESY²¹ en la seva versió en dues dimensions es basa en la inversió selectiva del senyal d'interès amb un temps variable d'evolució del NOE abans del seu enregistrament. L'aparició de la tècnica de gradients fa innecessària la diferenciació i suposa un salt qualitatiu en l'obtenció d'experiments NOE que poden ser realitzats

¹⁸ Tesi Doctoral de Pere Adell, octubre 1996

¹⁹ G. Wagner and K. Wüthrich, *J. Magn. Reson.*, **33**, 675 (1979)

²⁰ S. L. Gordon and K. Wüthrich, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7094 (1978)

durant temps molt més curts. En el nostre laboratori s'han desenvolupat experiments NOE unidimensionals amb l'utilització de gradients: experiments GOESY²² (experiment transitori que utilitzarem per la mesura de barreres de rotació) i GROESY.^{23,24}

Dins del experiments cinètics cal esmentar també l'experiment NOE amb *spin-lock* que s'anomena ROESY²⁵ i permet la mesura d'espectres NOE amb independència de la freqüència de rotació de les molècules en solució.

3.4.3.2.- Mesura de barreres de rotació amb l'experiment GOESY

Tal com ja hem vist anteriorment (apartat 3.4.2) els experiments basats en la transferència de la magnetització longitudinal ens permeten mesurar barreres de rotació elevades. Per tal de millorar la precisió en la determinació d'aquestes barreres es va utilitzar la nova tècnica (*Gradient enhanced nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*)-GOESY²² que ha posat a punt Pere Adell en els nostres laboratoris.

Així doncs es van utilitzar els avantatges que presenta aquest nou experiment amb l'obtenció de resultats molt bons i perfectament quantificables. Aquest mètode ens permet mesurar efectes NOE cinètics amb una gran qualitat determinant les constants cinètiques amb una gran precisió.

La tècnica aplicada per a la determinació de barreres de rotació consisteix en la mesura d'efectes NOE a diferents temperatures pel mètode GOESY i en el desenvolupament d'un mètode matemàtic que concorda bé amb les dades experimentals obtingudes.

En aquest cas es va realitzar la mesura de la constant de velocitat del procés d'intercanvi entre els protons *peri* (H₁ i H₈) en l'alcohol de Pirkle (veure figura 3-5) mitjançant una corba de NOE transitori mesurada amb l'experiment GOESY.

²¹ G. Wider, S. Macura, A. Kumar, R. R. Ernst and K. Wüthrich, *J. Magn. Reson.*, **56**, 207 (1984)

²² J. Stonehouse, P. Adell, J. Keeler and A. J. Shaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 6037-6038 (1994)

²³ P. Adell, T. Parella, F. Sánchez-Ferrando and A. Virgili, *J. Magn. Reson., series B*, **108**, 77-80 (1995)

²⁴ P. Adell, T. Parella, F. Sánchez-Ferrando and A. Virgili, *J. Magn. Reson., series A*, **113**, 124-127 (1995)

²⁵ A. A. Bothner-By, R. L. Stephens, J. Lee, C. D. Warren and R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 811 (1984)

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

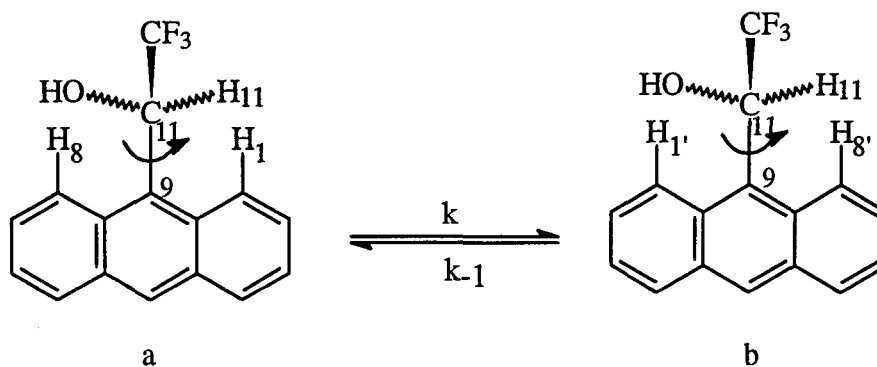


Figura 3-5

Per tal de dur a terme el desenvolupament teòric de la transferència de NOE en un experiment transitori es parteix de les equacions de Solomon per un sistema de dos spins amb un procés d'intercanvi entre dues formes i amb la condició particular $\sigma_{18S} = 0$ per la manca de relaxació creuada entre el protó irradiat H_{11} i el protó *peri* H_8 . Posteriorment es divideixen les equacions per I_{1z}^0 o I_{8z}^0 o bé S_z^0 considerant la igualtat d'aquests tres termes (veure equació 3-24):

$$\frac{dI_{1z}}{dt} \cdot \frac{1}{I_{1z}^0} = -R_{11} \cdot \frac{(I_{1z} - I_{1z}^0)}{I_{1z}^0} - \sigma_{11S} \cdot \frac{(S_z - S_z^0)}{S_z^0} - k \cdot \frac{(I_{1z} - I_{1z}^0)}{I_{1z}^0} + k \cdot \frac{(I_{8z} - I_{8z}^0)}{I_{8z}^0}$$

$$\frac{dI_{8z}}{dt} \cdot \frac{1}{I_{8z}^0} = -R_{18} \cdot \frac{(I_{8z} - I_{8z}^0)}{I_{8z}^0} + k \cdot \frac{(I_{1z} - I_{1z}^0)}{I_{1z}^0} - k \cdot \frac{(I_{8z} - I_{8z}^0)}{I_{8z}^0}$$

$$\frac{dS_z}{dt} \cdot \frac{1}{S_z^0} = -R_S \cdot \frac{(S_z - S_z^0)}{S_z^0} - \sigma_{11S} \cdot \frac{(I_{1z} - I_{1z}^0)}{I_{1z}^0}$$

Equacions 3-30

Si recordem l'evolució del NOE amb el temps que es defineix com :

$$f_{1i}(t) = (I_{iz}(t) - I_{iz}^0) / I_{iz}^0$$

Equació 3-31

aleshores la derivada de l'equació 3-31:

$$\frac{df_{I_1}(t)}{dt} = \frac{1}{I_{iz}^0} \cdot \frac{dI_{iz}}{dt}$$

Equació 3-32

D'acord amb aquesta equació les anteriors equacions (equacions 3-30) es poden reescriure i obtenim:

$$\frac{df_{I_1}(t)}{dt} = -(R_{I_1} + k) \cdot f_{I_1}(t) - \sigma_{I_1S} \cdot f_S(t) + k \cdot f_{I_8}(t)$$

$$\frac{df_{I_8}(t)}{dt} = -k \cdot f_{I_1}(t) - (k + R_{I_8}) \cdot f_{I_8}(t)$$

$$\frac{df_S(t)}{dt} = -R_S \cdot f_S(t) - \sigma_{I_1S} \cdot f_{I_1}(t)$$

Equacions 3-33

Les tres equacions anteriors es poden expressar en forma matricial:

Equació 3-34

El sistema d'equacions diferencials es pot resoldre per cada temperatura amb la utilització del programa "MATHEMATICA" tenint en compte les condicions inicials que per un experiment NOE transitori són : $f_{I_1} = 0$ i $f_S = -2$ i coneixent els valors de les constants (σ_{I_1S} , R_{I_1} , R_{I_8} i R_S) que es determinen experimentalment. El paràmetre de la relaxació creuada (σ) es pot obtenir a partir del gradient inicial de les corbes del NOE transitori realitzades a cada temperatura amb un experiment GOESY. Per altra

3. Determinació de barreres de rotació per RMND

banda, les constants R s'obtenen mitjançant un experiment d'inversió-recuperació. El valor vàlid de la constant de velocitat (k) pel gir de l'enllaç C₉-C₁₁ en l'alcohol de Pirkle és aquell que concorda amb les dades experimentals.

4. CÀLCULS TEÒRICS: MECÀNICA MOLECULAR

4.- CÀLCULS TEÒRICS: MECÀNICA MOLECULAR (MM) I LA SEVA APLICACIÓ EN L'ANÀLISI CONFORMACIONAL TEÒRICA

4.1.- CARACTERÍSTIQUES DE LA MECÀNICA MOLECULAR (MM)

Els càlculs de Mecànica Molecular (MM), també coneguts per càlculs de camp de força, s'apliquen cada vegada més en el món de la química orgànica on els estudis combinats de MM i RMN o difracció de raigs X han esdevingut una tècnica corrent per a la determinació estructural. Aquests càlculs ens permeten predir conformacions moleculars, propietats termodinàmiques i espectres vibracionals facilitant en molts casos el treball del químic sintètic.

La MM es basa en l'aproximació de Born-Oppenheimer segons la qual, el moviment dels electrons és molt més ràpid que el dels nuclis podent-se deslligar l'un de l'altre i estudiar-los amb equacions separades. Així doncs, en MM s'ignoren els electrons i els nuclis s'assimilen a masses d'un tamany definit. Aquest fet porta una limitació implícita ja que no podem aplicar la MM a l'estudi de sistemes en els quals els efectes electrònics siguin predominants.

El mètode de la MM tracta la molècula com una col·lecció d'esferes (àtoms) unides per molles (forces elàstiques o harmòniques). Aquestes forces poden ser descrites per funcions d'energia potencial que reproduïxen característiques estructurals com longituds d'enllaç, angles d'enllaç, interaccions no enllaçants, etc.. Les funcions, juntament amb els paràmetres emprats en la seva formulació, es coneixen amb el nom de "camps de força". Es troben formades per termes energètics que es poden dividir en dos grans grups : els d'energia d'àtoms enllaçants i els d'energia d'àtoms no enllaçants. Totes aquestes característiques sumades donen lloc a l'energia potencial total o energia estèrica (E) de la molècula¹:

$$E = E_s + E_b + E_w + E_{nb} + \dots$$

Sent E_s , l'energia de compressió o extensió de l'enllaç (*stretching*); E_b ,

¹ P. J. Cox, *J. Chem. Education*, **59**, 275-277 (1982)

l'energia produïda en variar els valors naturals dels angles d'enllaç (*bending*); E_w , l'energia de torsió deguda al *twisting* dels angles i E_{nb} , l'energia per a les interaccions no enllaçants (*non bonding*). Si hi ha altres mecanismes que afecten a l'energia com són les repulsions electrostàtiques o els enllaços d'hidrogen també poden afegir-se.

No hi ha regles estrictes respecte a quants termes han de ser inclosos en les funcions d'un camp de forces i en conseqüència s'han desenvolupat molts camps que es troben recollits en la literatura. Alguns dels principals són : AMBER (Kollman), CHARMM (Karplus), CVFF (Hagler), ECEPP (Scheraga) , MM2² i MM3³ (Allinger).

En aquesta tesi doctoral s'han utilitzat sobretot els camps de forces descrits per Allinger ja que aquests es comporten molt bé en l'estudi de molècules petites. El camp de forces MM3 és conseqüència de les millores introduïdes al camp de forces MM2.

La parametrització dels camps de forces es basa en les dades experimentals obtingudes al llarg dels anys. Un bon judici sobre quines dades són correctes i quines no ho són és important ja que la validesa del mètode és més alta si s'utilitzen dades adequades per a la parametrització. De tota manera, no sempre disposem de tots els paràmetres que cada molècula requereix ni podem assegurar la transferibilitat d'aquests entre molècules diferents a les emprades en la parametrització original del camp de forces.

Tots els camps de força han estat parametritzats per calcular geometries, energies de conformació relatives, calors de formació, distribucions d'empaquetament cristal·lins i fins i tot estructures d'estats de transició i reactivitats.

L'energia total obtinguda (E) en fer un càlcul amb qualsevol camp de força no té un significat físic com a tal ; pel contrari, les diferències energètiques per diferents geometries d'una mateixa molècula ens permeten fer comparacions amb els valors obtinguts experimentalment (barreres de rotació, poblacions entre confòrmers, etc..).

² N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8127-8134 (1977)

³ N. L. Allinger, Y. H. Yuh and J-H Lii, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8522 (1989)

4.2.- ANÀLISI CONFORMACIONAL TEÒRICA

L'anàlisi conformacional teòrica reuneix les informacions estructurals i les energètiques, que s'obtenen a través de la Mecànica Molecular, en forma d'una representació energètica. Es pot representar l'energia ($E(\text{MM})$) en funció d'un angle díedre o bé una superfície de corbes de nivell en la qual es representa l'energia ($E(\text{MM})$) en funció de dos angles díedres. En un primer moment de l'anàlisi, una vegada definits els camps de forces i els paràmetres (longituds d'enllaç, angles d'enllaç, etc...), es busca una geometria de partida que es pot trobar amb l'ajuda de programes informàtics alternatius. A partir d'aquestes coordenades de partida es calcula l'energia estàtica inicial i es va variant la conformació de la molècula recalculant en tot moment les energies per tal de realitzar el procés de minimització.

Una anàlisi conformacional d'una rotació d'un angle o de varis angles consisteix en bloquejar un angle díedre característic en un valor determinat i minimitzar l'energia en funció de totes les altres coordenades. Posteriorment, a l'angle bloquejat se li donen progressivament diferents valors consecutius per tal d'anar construint un perfil energètic que passarà per un valor màxim corresponent a l'estat de transició.

Actualment, cada programa proposa un camp de forces particular, limitat a una sèrie d'àtoms i a unes determinades combinacions. Els programes d'Allinger (MM2 i MM3) que hem utilitzat en aquesta tesi, són fàcils de manipular i poc costosos en quan a temps de càlcul. Aquests programes entenen l'estructura inicial com un conjunt de coordenades cartesianes acompanyades d'una descripció de la unió dels àtoms en l'esquelet, i de la unió d'altres àtoms, essencialment àtoms d'hidrogen, a aquest esquelet. Per tal de fer un càlcul determinat, a més a més de la descripció de les coordenades cal especificar també la naturalesa de cadascun dels àtoms de les molècules. El programa principal fa la minimització calculant les diferents contribucions a l'energia estàtica a partir de les funcions i dels paràmetres apropiats. El càlcul acaba quan la variació de l'energia o de la posició dels àtoms entre dos posicions del càlcul és inferior a un determinat valor. En el fitxer final que ens proporciona el programa hi ha les etapes de minimització, les coordenades cartesianes finals, la matriu de connectivitat i les coordenades internes acompanyades de la seva

contribució a l'energia estèrica final.

Una vegada tenim totes les dades, amb l'ajuda de programes informàtics de representacions gràfiques (per exemple, GRAPHER), podem arribar a fer una esquematització gràfica en dos o tres dimensions de la superfície de potencial.

En aquesta tesi doctoral s'ha utilitzat la Mecànica Molecular per realitzar una sèrie d'anàlisis conformacionals teòriques per tal de calcular les energies relatives i les geometries predominants de diferents conformacions de varies molècules. Les informacions obtingudes han estat contrastades amb resultats experimentals obtinguts per l'espectroscòpia de RMN, i això ens ha permès de determinar en alguns casos les conformacions absolutes i fer també una assignació unívoca dels diferents confòrmers.

PART EXPERIMENTAL

5. SÍNTESIS DELS REACTIUS DE SOLVATACIÓ

5.- SÍNTESIS DELS REACTIUS QUIRALS DE SOLVATACIÓ

En aquesta tesi doctoral s'han sintetitzat una sèrie d'alcohols d'estructura antracènica derivats de l'alcohol de Pirkle, monosubstituïts i també disubstituïts, (figura 5-1).

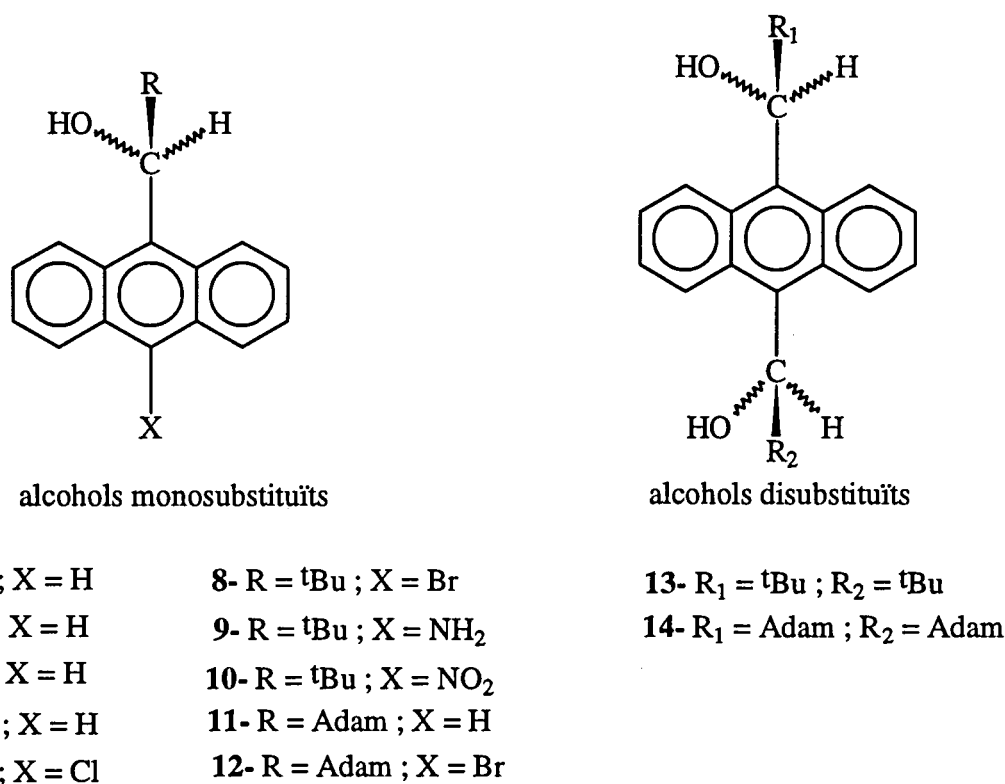


Figura 5-1

Tots aquests alcohols que han estat estudiats estructuralment de manera exhaustiva (veure apartats posteriors) poden actuar com a reactius quirals de solvatació formant complexos bimoleculars amb altres estructures que poden donar lloc a una diferenciació dels senyals en els espectres de RMN (experiments ¹H-RMN-CSA).

Són d'especial interès aquells derivats que presenten forts impediments estèrics per la presència d'un grup *tert*-butil o bé adamantil ja que la rigidesa d'aquests productes tindrà un paper important en la formació dels complexos.

La presència de grups electronegatius en l'anell antracènic (X= Cl, Br, NH₂ i

5. Síntesis dels reactius quirals de solvatació

sobretot NO_2) augmenta l'acidesa del protó metínic i això facilita la solvatació entre els alcohols i altres estructures contenint centres bàsics.

5.1.- SÍNTESIS DELS 9-ANTRIL-ALQUILCARBINOLS

5.1.1.- Reacció de Grignard

Inicialment el 9-antril-metilcarbinol (3), el 9-antril-*iso*-propilcarbinol (4), el 9-antril-fenilcarbinol (5) i el 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) es van obtenir per la reacció de Grignard de l'antracè-9-carboxaldehid (15) amb el clorur d'alquilmagnesi corresponent, (figura 5-2).

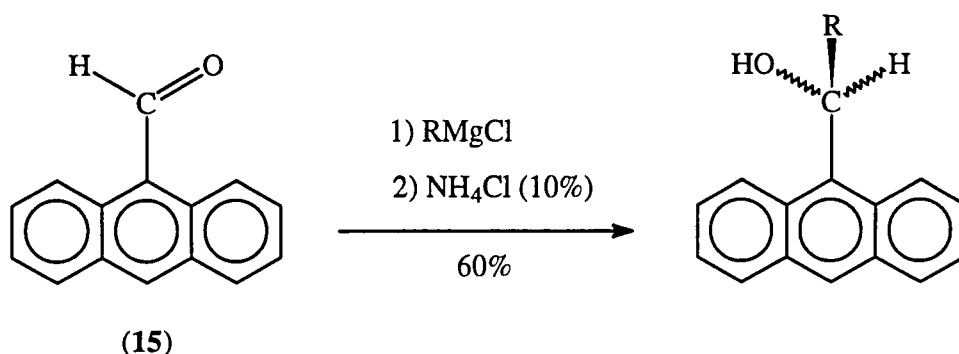


Figura 5-2

En aquest cas, la purificació de l'alcohol format es va fer utilitzant la tècnica de la cromatografia a pressió en gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà-clorur de metilè (1/1) amb posterior recristal·lització amb ciclohexà.

A priori aquesta via sintètica semblava adequada ja que tan sols implicava una reacció. Malgrat que el rendiment en tots els casos va ser prou bo (60 %), l'obtenció dels alcohols mitjançant aquesta ruta sintètica va presentar dificultats en el procés de purificació. Donat que la reacció no era quantitativa, el cru de reacció final contenia l'aldehid de partida (15) a més del producte desitjat. La separació d'ambdós productes (alcohol i aldehid) utilitzant la tècnica cromatogràfica abans esmentada no va ser prou eficaç. Malgrat que es van provar diferents eluents no s'aconseguí en cap cas una bona separació. La utilització de la mescla bisulfítica tampoc va permetre extreure l'aldehid que no havia reaccionat del cru de reacció.

En el cas del 9-antril-*tert*-butilcarbinol, les dificultats de separació es van veure agreujades per la inestabilitat d'aquest alcohol que descomposa fàcilment donant

antraquinona per un procés d'oxidació fotoquímica. La presència de l'antraquinona es va observar en els espectres de ^1H -RMN realitzats després de la separació cromatogràfica.

A més a més dels alcohols anteriorment esmentats que contenen hidrogen en la posició 10 de l'anell antracènic també es va utilitzar la reacció de Grignard per tal d'obtenir el 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (7). L'alcohol amb un àtom de clor en el seu anell antracènic es va obtenir per reacció del 10-cloroantracè-9-carboxaldehyd (16) amb el clorur de *tert*-butilmagnesi, (figura 5-3).

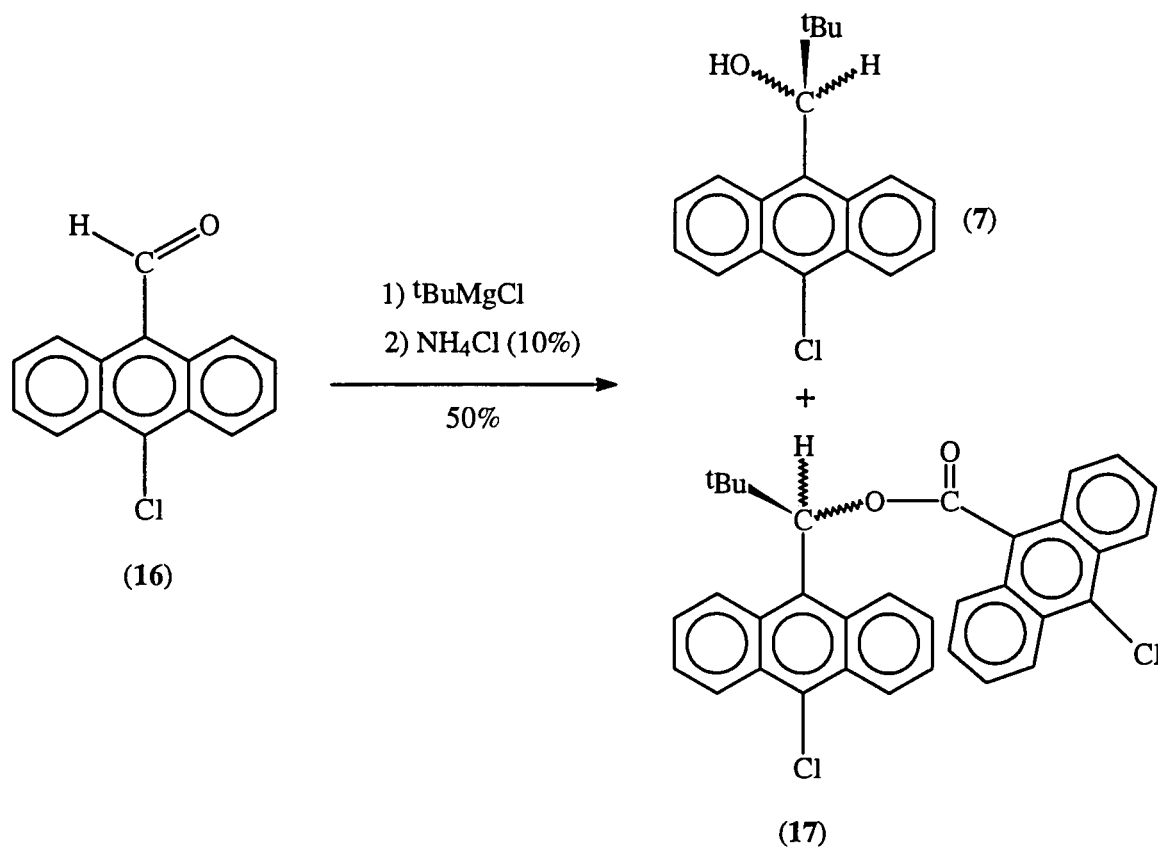


Figura 5-3

El rendiment d'aquesta reacció va ser una mica inferior al de la reacció anàloga per l'obtenció del 9-antril-*tert*-butilcarbinol. En el cru d'aquesta reacció es va observar a més de l'aldehyd de partida i l'alcohol format la presència d'un subproducte identificat com el 10-cloroantracè-9-carboxilat de 1-(9-(10-cloroantril))-2,2-dimetilpropil (17). L'obtenció

d'aquest subproducte es pot explicar per una reacció de Cannizzaro de l'aldehid (16) seguida d'esterificació de l'àcid 10-cloroantracè-9-carboxílic obtingut amb l'alcohol (7) prèviament format. Aquesta reacció que es dona en el segon pas de la síntesi en afegir una solució aquosa de clorur amònic en un medi fortament bàsic és la responsable de la disminució del rendiment d'obtenció de l'alcohol.¹

Per bé que aquest mètode ens va permetre obtenir quantitats suficients dels alcohols per fer-ne el seu estudi estructural i conformacional no constitueix un mètode eficaç per l'obtenció del 9-antril-*tert*-butilcarbinol. L'estudi d'aquest darrer alcohol com a reactiu quiral de solvatació requereix la síntesi de quantitats considerables d'aquest producte.

5.1.2.- Obtenció d'alcohols via la reducció de cetones precursors

5.1.2.1- Obtenció del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) i del 9-antril-adamantilcarbinol (11) via la formació de 1-(9-antril)-2,2-dimetil-propan-1-ona (18) i de 9-(1-adamantancarbonil)antracè (19)

L'intent de millorar l'obtenció del 9-antril-*tert*-butilcarbinol o 9-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)antracè (6) ens va portar a pensar en una síntesi alternativa. Aquesta síntesi implicava dues etapes; la primera consistia en l'obtenció de 1-(9-antril)-2,2-dimetil-propan-1-ona o 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (18), i la segona en una reducció d'aquesta cetona per donar l'alcohol desitjat (figura 5-4).

¹ T. W.G. Solomons., "Química Orgànica", Editorial Limusa, 743-744 (1971)

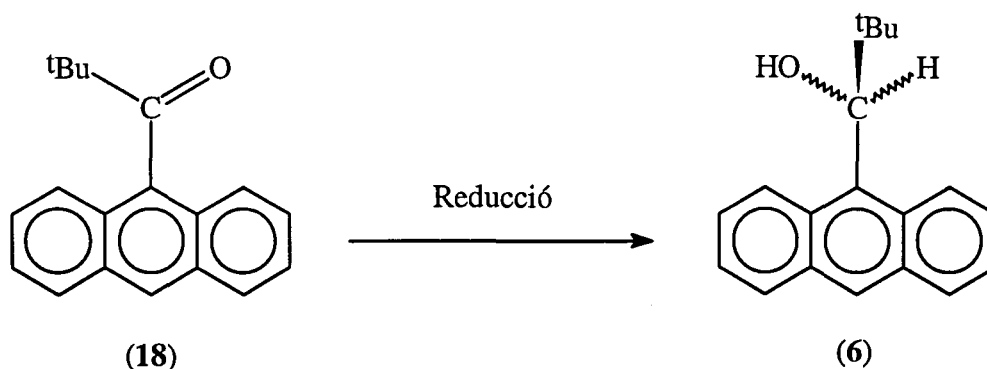


Figura 5-4

Primera etapa : assaigs d'obtenció de 1- (9-antril)-2,2-dimetil-propan-1-ona (18)

a).- Reacció d'acilació de Friedel-Crafts

Per tal d'obtenir la cetona esmentada (18) es va pensar en un primer moment en una reacció de substitució electrofílica aromàtica de l'antracè. Les reaccions d'acilació de Friedel-Crafts han estat assajades en la literatura amb una gran varietat de catalitzadors², entre els quals es poden destacar el triclorur d'alumini, el iode, el clorur de iode, etc...

En la majoria de casos s'utilitza el triclorur d'alumini com a catalitzador. Els precedents bibliogràfics de les acilacions de l'antracè amb aquest catalitzador indiquen que la condensació de Friedel-Crafts de l'antracè condueix majoritàriament al producte *meso*-acilat (seguint la nomenclatura original dels autors)^{3,4}, (figura 5-5).

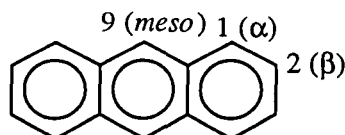


Figura 5-5

² D. E. Pearson and C. A. Buehler, *Synthesis*, 533-542 (1972)

³ P. H. Gore and J. A. Hoskins, *J. Chem. Soc.*, 5666-5673 (1964)

⁴ I. Kamiya and T. Sugimotot, *Photochemistry and Photobiology*, 30, 49-52 (1979)

Cal tenir en compte les diferents complicacions que pot presentar aquest tipus de reacció : formació dels isòmers 1- i 2- acilats i formació també dels derivats diacilats.⁵ Per tal d'afavorir l'acilació en la posició més reactiva (9- (*meso*)) i evitar barreges de productes cal treballar amb temperatures moderades, sense un excés de catalitzador i amb dissolvents com el disulfur de carboni que permetin la precipitació del complex inicialment format entre la cetona i el triclorur d'alumini.

*.- Primer mètode : via anhídrid pivàlic

El primer assaig d'acilació de Friedel-Crafts es va realitzar fent reaccionar l'antracè amb l'anhídrid pivàlic utilitzant clorur de iode com a catalitzador i àcid iodhídric com a cocatalitzador en el si de clorur de metilè⁶, (figura 5-6)

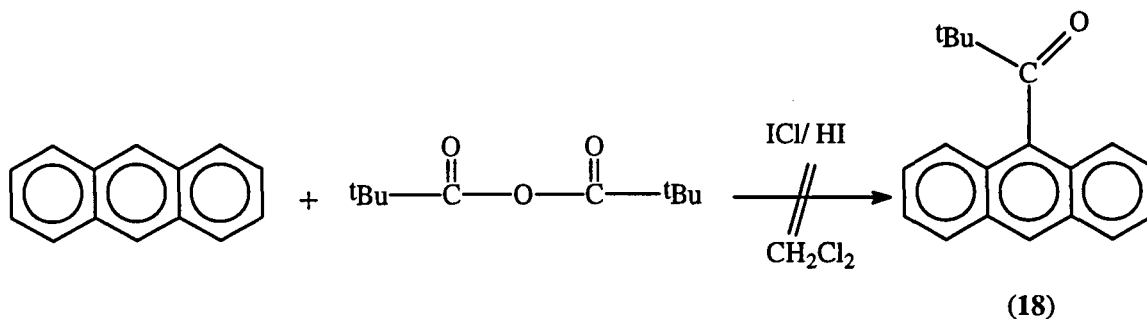


Figura 5-6

El resultat obtingut no va ser l'esperat ja que tant el seguiment de la reacció per cromatografia de gasos com el tractament posterior van permetre d'observar l'antracè sense reaccionar com a únic producte.

*.- Segon mètode : via clorur de pivaloil

⁵ P. H. Gore and C. K. Thadari, *J. Chem. Soc.*, 1729-1733 (1966)

⁶ P. H. Gore and J. A. Hoskins, *J. Chem. Soc.*, 5744-5749 (1965)

5. Síntesis dels reactius quirals de solvatació

La baixa reactivitat del catalitzador emprat en el primer mètode ens va fer pensar en l'ús d'un catalitzador més fort com és el tricolorur d'alumini. Així, vam fer reaccionar l'antracè amb el clorur de pivaloil, utilitzant tricolorur d'alumini anhidre com a catalitzador en el si de disulfur de carboni, (figura 5-7).

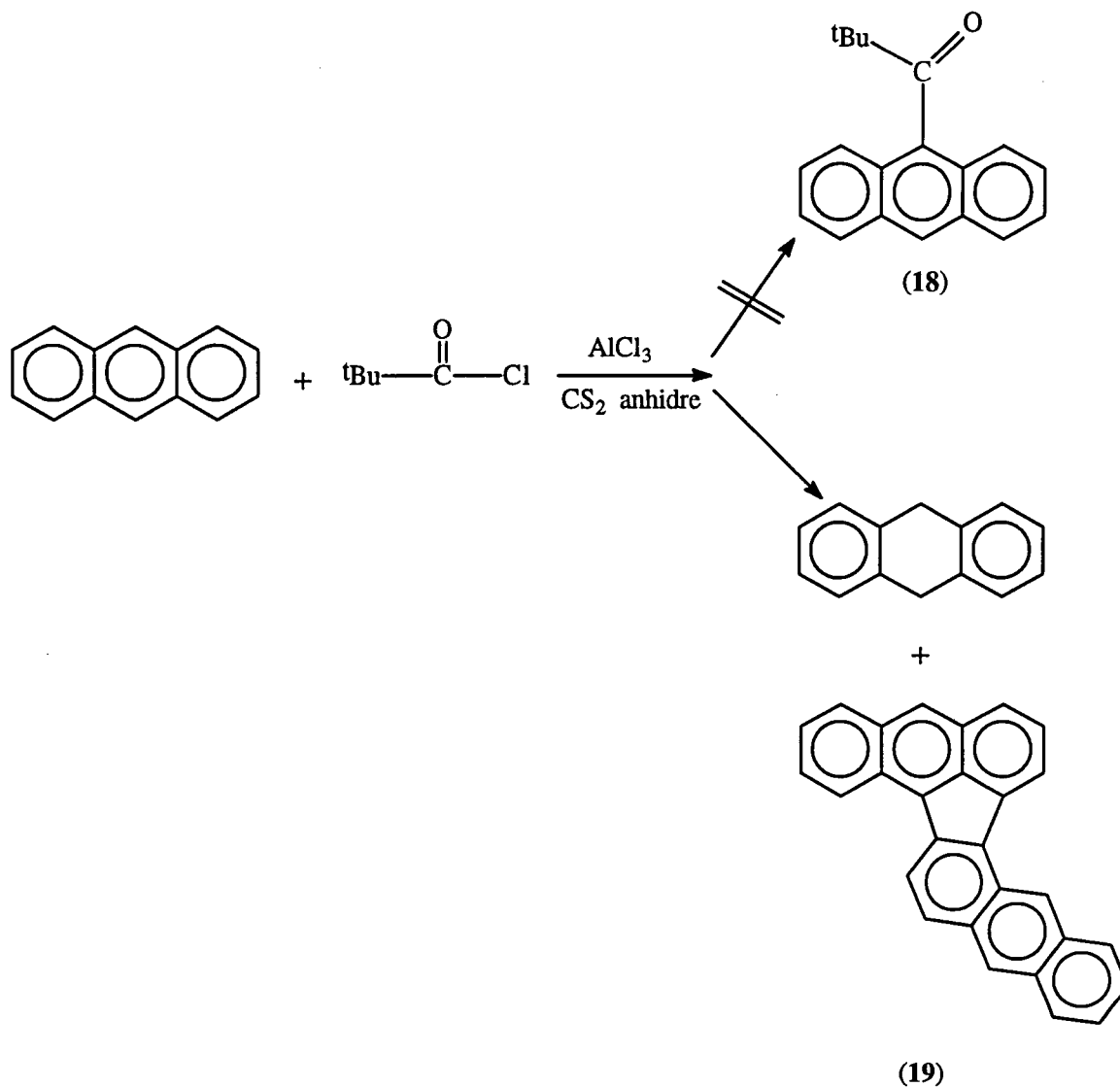


Figura 5-7

El seguiment de la reacció es va fer per capa fina i per cromatografia de gasos fins a observar una estabilització en la seva evolució. Després de tres hores de reflux es va fer el tractament amb successius rentats d'àcid clorhídric 6N i es va evaporar el dissolvent. El cru obtingut es va cromatografiar obtenint-se tres fraccions que es van identificar com els

següents productes : antracè (producte de partida sense reaccionar), 9,10-dihidroantracè i antra(2,1-a)aceantrilè (19).

La reacció que va tenir lloc no va ser la substitució electrofílica esperada sinó una transferència d'hidrogen de l'antracè en triclorur d'alumini. Aquest aspecte de la reacció de Friedel-Crafts descrit en la literatura⁷ permet explicar la formació del 9,10-dihidroantracè i de (19).

Es ben sabut que els àcids de Lewis forts, com per exemple el triclorur d'alumini, catalitzen les reaccions de deshidrogenació dels compostos aromàtics (reaccions de condensació de Scholl). Cal tenir en compte que en aquest tipus de condensació el substrate aromàtic pot actuar també com a acceptor d'hidrogen.

Així doncs, la formació del 9,10-dihidroantracè implica també l'obtenció d'un coproducte contenint menys hidrogen que l'antracè, resultant de l'acoblament de dues unitats del compost aromàtic. L'elucidació d'aquest producte es va fer a partir d'un estudi exhaustiu amb els espectres de masses, de ¹H-RMN, de ¹³C-RMN, experiment COSY, correlació ¹H/¹³C així com amb varis experiments NOEDIFF.

El producte obtingut, antra(2,1-a)aceantrilè (19), es troba descrit en la bibliografia.^{7,8} A.S. Dworkin i els seus col.laboradors van identificar la seva estructura mitjançant l'espectre UV. La coincidència de les dades que hem obtingut en la realització de l'espectre UV en metanol amb les descrites per A.S.Dworkin va confirmar la nostra deducció estructural.

b).- Reaccions amb un augment del caràcter nucleofílic de l'antracè

Les reaccions basades en la substitució electrofílica aromàtica que es van assajar, van mostrar una baixa reactivitat que pot ser deguda a la presència del grup *tert*-butil impedit la substitució. Així doncs, es va pensar en una solució alternativa consistent en augmentar el caràcter nucleofílic de l'antracè per tal d'aconseguir l'atac sobre l'electròfil impedit. La lectura del treball de Casarini⁹ sobre la síntesi de 2-metilnaftilcetones diferentment

⁷ A. S. Dworkin et al., *J. Am. Chem.Soc.*, **101**:18, 5299-5303 (1979)

⁸ G. M. Badger et al., *Aust. J. Chem.*, **17**, 1147-1156 (1964)

⁹ D. Casarini et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6521-6527 (1992)

substituïdes via la formació de derivats nucleofílics del metilnaftalè ens va portar a assajar nous mètodes.

*.- Assaig de reacció de Grignard

El primer assaig es va realitzar sintetitzant el bromur de 9-antrilmagnesi (**20**) a partir del bromoantracè i fent-lo reaccionar posteriorment amb el clorur de pivaloil en el si de THF anhidre.

Els resultats obtinguts no van ser els esperats, (figura 5-8). La reactivitat del nucleòfil sintetitzat no va ser suficient per tal d'atacar a l'electròfil impedit i vam obtenir antracè com a únic producte de la reacció provinent del trencament del magnesià en fer el tractament de la reacció.

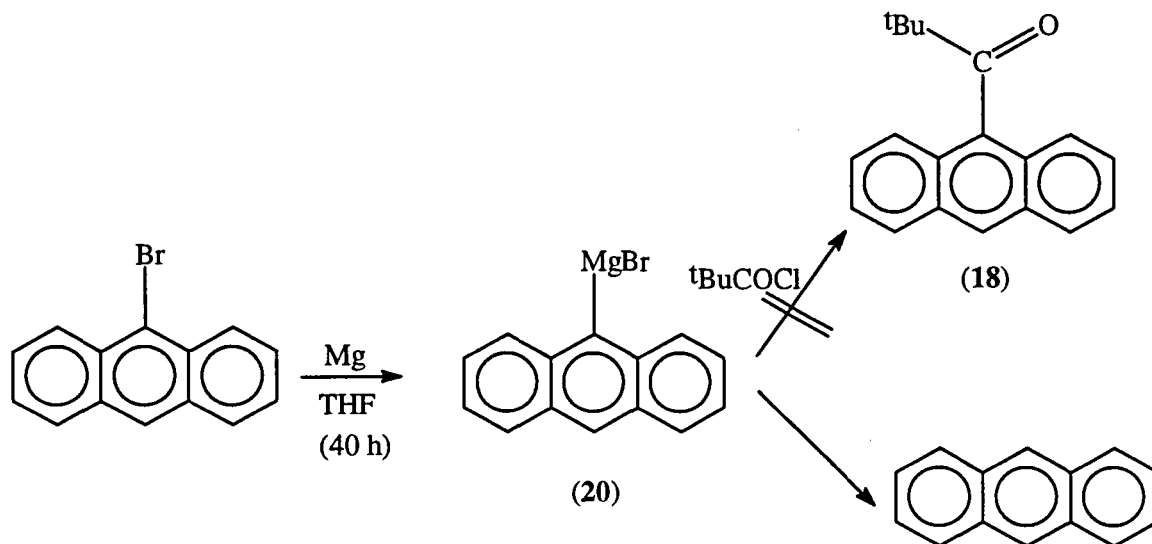


Figura 5-8

*.- Reacció amb un litiat

Donat que el magnesià no va ser prou reactiu per atacar un electròfil impedit (clorur de pivaloil) es va pensar en la utilització d'un nucleòfil més potent : el 9-antril liti.⁹

La reacció del clorur de pivaloil amb el litiat va permetre finalment d'obtenir la

⁹ referència en pàgina 59

cetona desitjada amb un rendiment del 75 %, (figura 5-9).

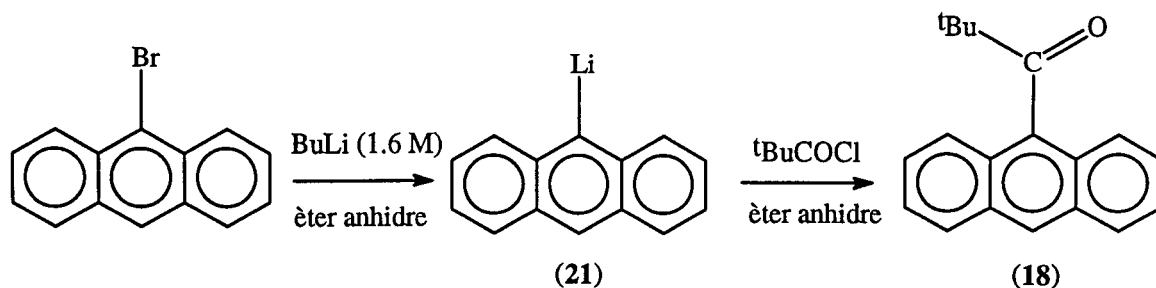


Figura 5-9

La cetona 1-(9-antril)-2,2-dimetil-propan-1-ona o bé 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (**18**) havia estat sintetitzada originalment l'any 1958 per M. Martynoff i col.laboradors.¹⁰ Aquesta molècula que ha estat estudiada exhaustivament per Adriana Port en el seu treball de recerca, és la precursora del 9-antril-*tert*-butilcarbinol i presenta una elevada barrera per la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ entre dos carbonis sp².

De la mateixa manera es va sintetitzar una cetona encara més impedida : la 9-(1-adamantancarbonil)antracè (**22**) que es va obtenir seguint el mètode descrit anteriorment per addició del clorur de 1-adamantancarbonil 95 % al 9-antril liti , (figura 5-10).

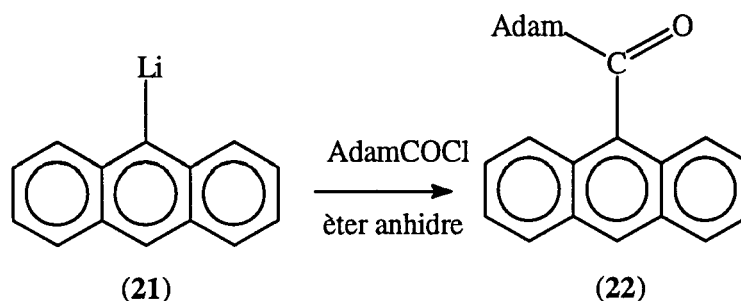


Figura 5-10

En aquest cas el rendiment de la reacció va ser tan sols del 40 % pel gran impediment del clorur d'àcid utilitzat. La purificació de la cetona es va fer per cromatografia a pressió en gel de sílice utilitzant com eluent una mescla hexà : clorur de metilè (3/1).

¹⁰ M. Martynoff, M. Chauvin, M. Grumez and N. Lefèvre, *Bull. Soc. Chim. France.*, **25**, 164-173 (1958)

Segona etapa : reducció de les cetones per obtenir els alcohols 9-antril-*tert*-butilcarbinol i 9-antril-adamantilcarbinol

El següent pas dins la nova síntesi del 9-antril-*tert*-butilcarbinol consisteix en la reducció de la cetona : 1- (9-antril)-2,2-dimetil-propan-1-ona.

La reducció de cetones no simètriques (RL≠RS) a alcohols, (figura 5-11), és una de les reaccions més estudiades en síntesi orgànica. Durant la reducció, el nucleòfil (hidrur) es pot aproximar al grup carbonil per les dues cares donant lloc a una barreja de dos isòmers (A i B) que són imatges especulars i no superposables ; és a dir enantiòmers si en la molècula no hi ha cap altre centre quiral, (figura 5-11).

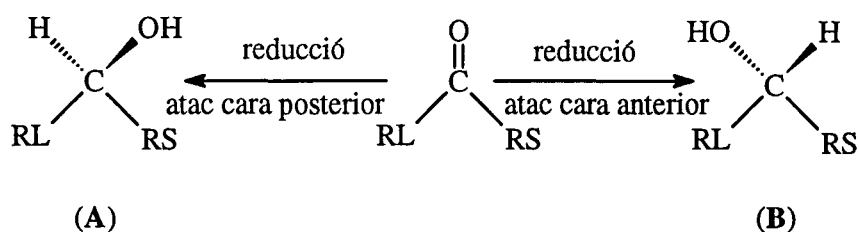


Figura 5-11

En el nostre cas vam realitzar una reducció amb hidrurs que no són òpticament actius (reducció sense inducció de quiralitat) obtenint la barreja racèmica dels alcohols. El primer intent de reducció es va fer utilitzant l'hidrur de bor i sodi anhidre com a reductor. Aquesta reacció no va donar el resultat esperat ni a temperatura ambient ni a reflux de metanol. La presència del grup *tert*-butil pot constituir un impediment estèric per l'entrada de l'hidrur i pertant no donar-se la reacció desitjada.

Posteriorment es va utilitzar l'hidrur d'alumini i liti de potencial de reducció més elevat.¹¹ En aquest cas la reducció en el si d'èter anhidre va ser gairebé quantitativa, (figura 5-12), i es va obtenir el 9-antril-*tert*-butilcarbinol pur després de tractar el cru de reacció amb una solució d'àcid clorhídric diluït i fer una recristal·lització amb hexà.

¹¹ S. Yamaguchi and H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **38**, nº 10, 1870-1877 (1973)

cetona: 1-(9-(10-bromoantril)-2,2-dimetil-propan-1-ona, (figura 5-13).

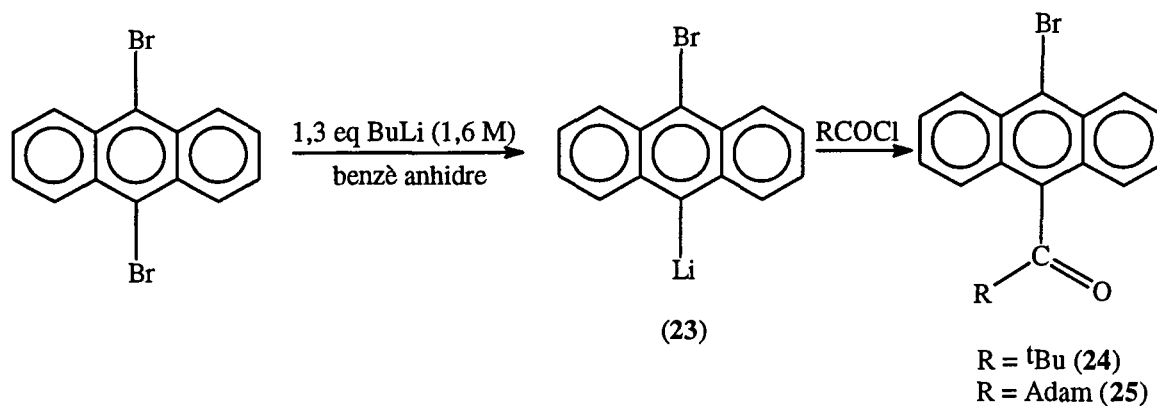


Figura 5-13

En aquest cas cal anar en compte amb el nombre d'equivalents de BuLi que afegim sobre el 9,10-dibromoantracè per la possible formació del derivat dilitiat. Si treballem en el si de benzè anhidre la formació del 9-(10-bromoantril)liti és més lenta (40 hores) però podem afegir el BuLi amb excés ja que en aquest solvent no es forma el derivat dilitiat. Pel contrari, en el si d'èter anhidre la reacció de formació de l'intermedi litiat és més ràpida (2 hores) però no podem excedir-nos de 1,3 equivalents en l'addició del BuLi per tal d'evitar la formació del derivat dilitiat.

Després del tractament de la reacció es va purificar la cetona bromada amb la tècnica de la cromatografia a pressió en gel de sílice utilitzant una mescla hexà: clorur de metilè (4/1). En la cromatografia del cru de la reacció vam separar la cetona dels subproductes formats obtenint-se tres fraccions que per ordre de polaritat són : 9,10-dibromoantracè, 9-bromoantracè i finalment 1-(9-(10-bromoantril))-2,2-dimetilpropan-1-ona (24). La cetona que es va obtenir amb un rendiment del 75 % es va recristal·litzar en hexà.

Seguint el mateix mètode, (veure figura 5-13), es va sintetitzar la cetona 9-(1-adamantancarbonil)-10-bromoantracè amb un rendiment de tan sols el 13 %.

La reducció de les cetones bromades amb AlLiH_4 en el si d'èter anhidre rendeix els alcohols corresponents de manera gairebé quantitativa, (figura 5-14).

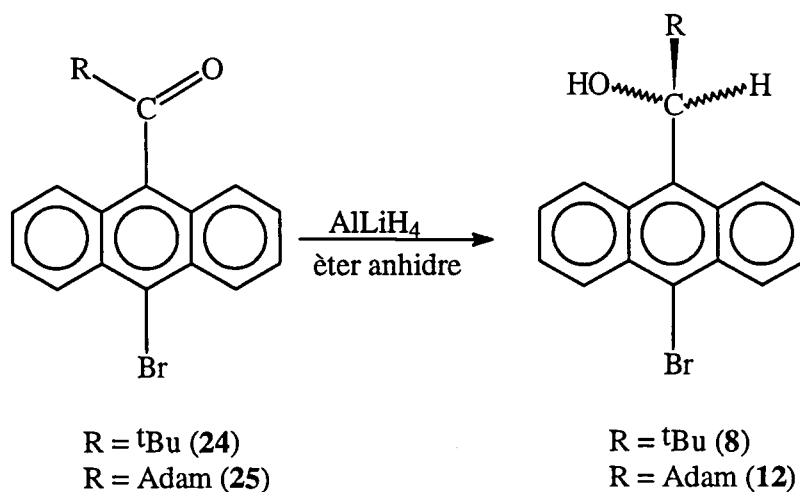


Figura 5-14

5.1.3.- Obtenció del 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol (9)

El 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol es va sintetitzar ja que pot constituir un precursor important del derivat contenint el grup nitro. L'interès en l'obtenció d'aquest darrer rau en el possible augment de l'acidesa del seu protó metínic que pot afavorir la solvatació amb espècies contenint centres bàsics.

Així doncs, per tal de sintetitzar l'alcohol derivat amb el grup amino en la posició 10 de l'anell antracènic vam partir dels derivats sintetitzats anteriorment contenint un brom en aquesta posició. D'acord amb l'article de S.Mori i col.laboradors¹² la transformació de Ar-Br a Ar-NH₂ es dona fàcilment per la reducció d'un producte intermedi de tipus fosforiltriaze que s'obté per reacció del litiat o magnesià amb difenil fosforilat (DPPA), (veure figura 5-15).

¹² S. Mori et al, *Tet. Lett.*, vol.25, 429-432 (1984)

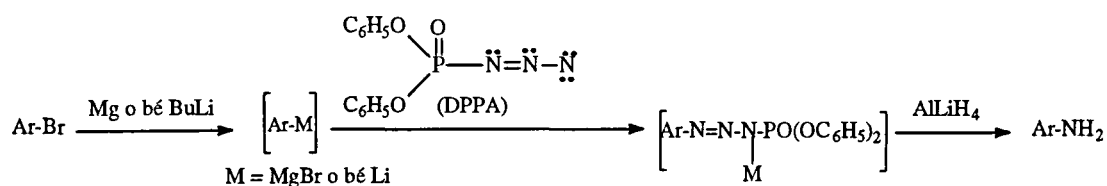


Figura 5-15

Inicialment, vam comprovar l'eficàcia d'aquest mètode sintetitzant anilina a partir de brombenzè en el si d'èter anhidre (veure figura 5-16).

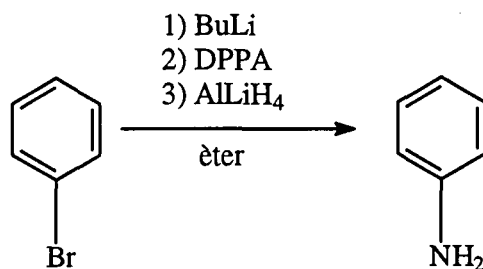


Figura 5-16

La reacció que es va seguir per cromatografia de gasos es va donar amb el mateix rendiment descrit en l'article (70 %).

Posteriorment, es va passar a treballar amb els derivats antracènics. Vam partir de la cetona 1-(9-(10-bromoantril))-2,2-dimetil-propan-1-ona (**24**) sintetitzada anteriorment i vam seguir el mètode descrit per S.Mori i col.laboradors.

En un primer moment, vam treballar amb una solució etèrea diluïda de 6 equivalents de AlLiH_4 a la qual vam afegir la solució resultant de la reacció del litiat de la cetona amb el DPPA. D'aquesta manera la destrucció del complex intermedi va rendir una nova cetona: 1-(9-(10-aminoantril))-2,2-dimetil-propan-1-ona (**26**), (figura 5-17).

Pel contrari, l'addició sobre 10 equivalents de l'hidrur d'una solució etèrea de l'intermedi ens va permetre no només trencar el complex de fosforiltriaze sinó també reduir la cetona a alcohol obtenint el 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol (**9**), (figura 5-17).

5. Síntesis dels reactius quirals de solvatació

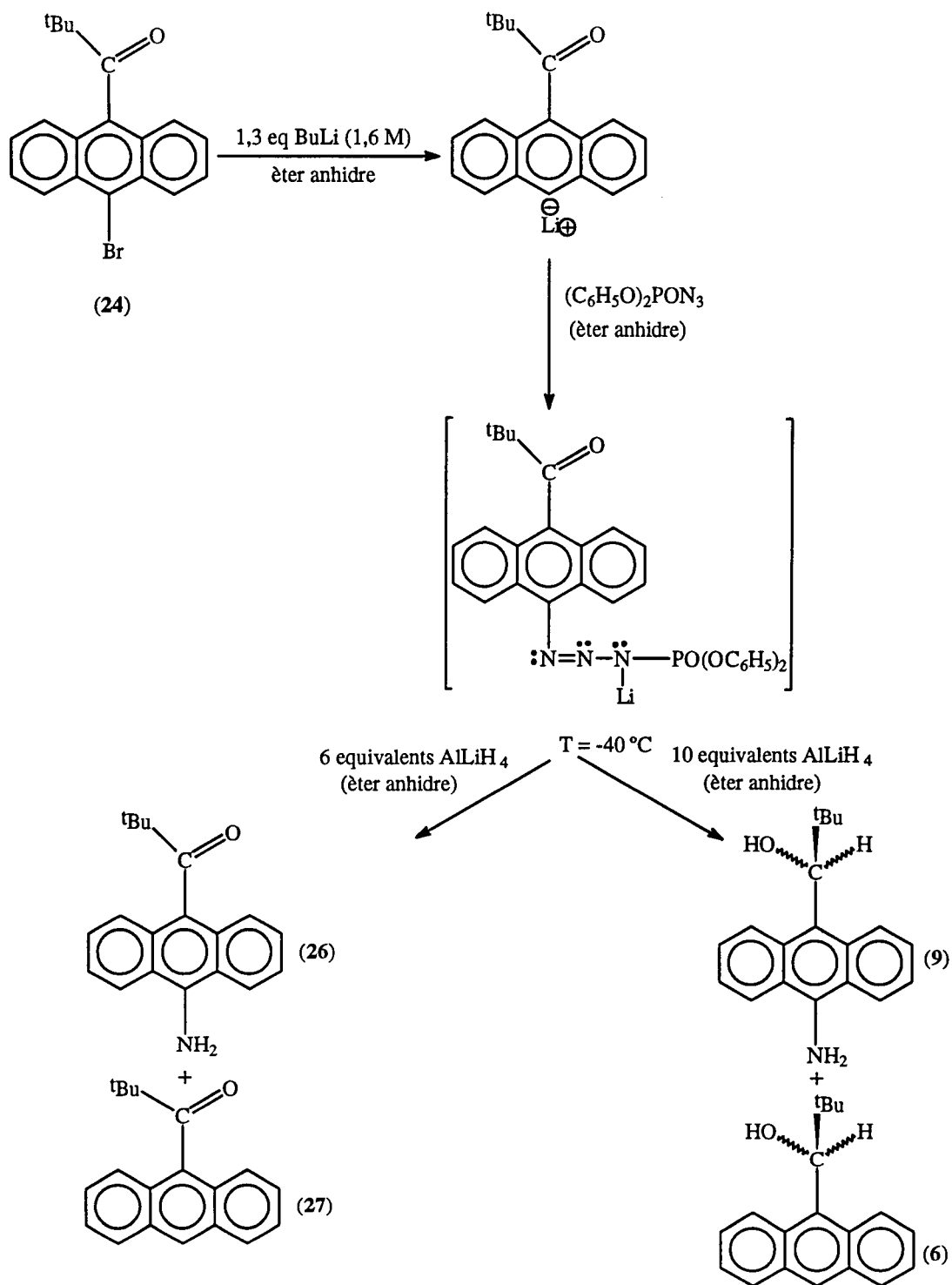


Figura 5-17

Malgrat que aquest mètode ens va permetre d'obtenir dos nous derivats, el rendiment d'obtenció dels productes va ser baix. En el cas de la cetona (**26**) va ser del 50 % i en el cas de l'alcohol del 20 %. A més dels productes desitjats es van obtenir els productes anàlegs però hidrogenats en la posició 10 de l'anell aromàtic per la protonació durant el tractament de la reacció de l'intermedi litiat que no va reaccionar amb el DPPA. La purificació dels productes es va fer seguint el mètode tradicional de la cromatografia a pressió en gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexà}$ (2/1) per la cetona i $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexà}$ (1/4) per l'alcohol.

En aquest mètode sintètic hi ha un pas clau consistent en l'obtenció de l'intermedi de fosforiltriaxè. En el cas dels derivats antracènics sembla que l'atac del litiat sobre el DPPA no és tan efectiu com en els derivats benzènics potser per una major deslocalització de la càrrega negativa en l'anell. Per tal que l'obtenció d'aquest intermedi inestable sigui el major possible cal controlar constantment la temperatura ($T = -40\text{ }^\circ\text{C}$) i el temps de reacció (no més llarg de dues hores).

5.1.4.- Assaigs d'obtenció del 9-(10-nitroantril)-tert-butilcarbinol (10)

L'obtenció d'aquest derivat ens va interessar especialment ja que la presència del grup nitro, de gran capacitat electroatracent, en la posició 10 de l'anell antracènic ha d'augmentar fortament l'acidesa del protó metínic i convertir l'alcohol en un bon reactiu amb una gran capacitat de solvatació.

5.1.4.1.- Oxidació del 9-(10-aminoantril)-tert-butilcarbinol (9)

Inicialment es va assajar l'oxidació directa del 9-(10-aminoantril)-tert-butilcarbinol (**9**) amb perborat sòdic ($\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) en el si d'àcid acètic glacial. Aquest oxidant ha estat utilitzat per A.Mckillop i col.laboradors¹³ per tal de convertir certes anilines en nitroarens amb molt bons rendiments sobretot en el cas de treballar amb anilines contenint grups electroatracents.

En la literatura hi ha d'altres reactius que han estat utilitzats per tal d'oxidar

¹³ A. Mckillop et al., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1505 (1983)

anilines (p.e : H_2SO_5 , H_2O_2 / HOAc , $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$, etc..) però en cap d'aquests casos s'obtenen nitroarens amb bons rendiments.

En el nostre cas l'oxidació de l'alcohol no va donar els resultats esperats ja que el 9-(10-nitroantril)-*tert*-butilcarbinol (**10**) només es va obtenir amb un 8 % de rendiment i el producte majoritari de la reacció va ser la cetona 1-(9-(10-nitroantril))-2,2-dimetil-propan-1-ona (**28**), (veure figura 5-18).

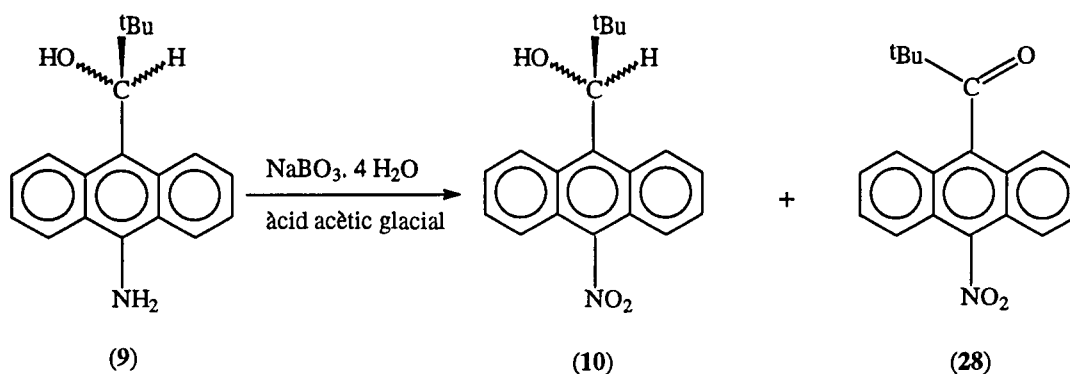


Figura 5-18

Aquest mètode sintètic presenta un inconvenient addicional. L'alcohol de partida s'obté amb baix rendiment per la reacció descrita en l'apartat anterior (5.1.3). Per tot això, vam concloure que aquesta ruta sintètica contenint moltes etapes amb poc rendiment no ens permet l'obtenció del 9-(10-nitroantril)-*tert*-butilcarbinol (**10**) amb prou quantitat per tal d'utilitzar-lo com a reactiu quiral de solvatació.

5.1.4.2.- Intent d'obtenció del 9-(10-nitroantril)-*tert*-butilcarbinol protegit

Per tal d'evitar l'oxidació de l'alcohol a cetona que s'observa en la ruta sintètica anterior vam dissenyar una nova síntesi basada en la protecció del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (**8**) per la formació de l'èter 9-(1-(2-tetrahidropiraniloxi)-2,2-dimetilpropil)-10-bromoantracè (**29**)¹⁴, (veure figura 5-19).

¹⁴ T. W. Greene et al., "Protective groups in organic synthesis", 31-37 (1991)

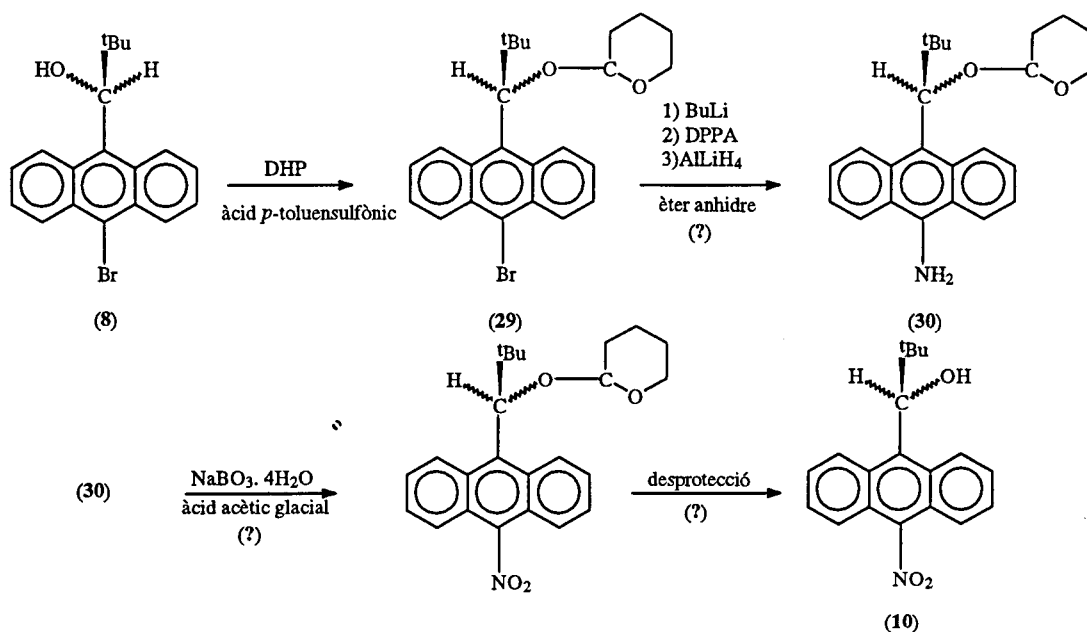


Figura 5-19

La protecció de l'alcohol en forma d'èter de tetrahidropiranyl es va donar de manera ràpida (en dues hores) i quantitativa. La reacció es va realitzar afegint un equivalent de 2,3-dihidropirà (DHP) a una solució de l'alcohol a 0°C i utilitzant l'àcid *p*-toluensulfònic com a catalitzador.

La següent etapa de la ruta sintètica passava per la formació d'un complex intermedi de fosforiltriaze seguint el mètode descrit en l'apartat 5.1.3. Per bé que en aquest cas l'obtenció del litiat va ser quantitativa la formació de l'intermedi gairebé no es va donar i es va obtenir el producte desitjat (30) amb un rendiment de tan sols el 5 %, veure figura 5-20, que feia inviable també aquesta nova via.

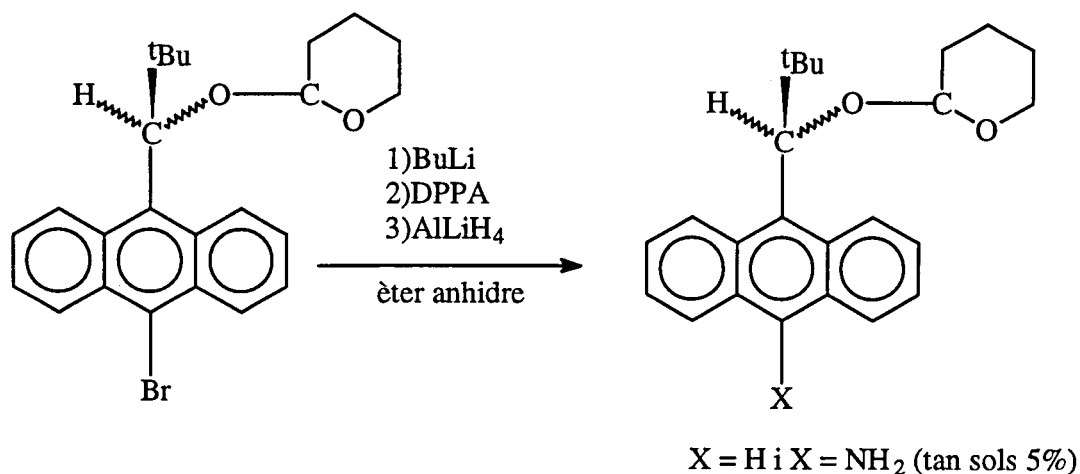


Figura 5-20

5.1.4.3.- Altres assaigs d'obtenció de l'alcohol (10) : Intents d'obtenció del 9-(10-nitroantril)-*tert*-butilcarbinol (10) via la formació del 9-bromo-10-nitroantracè (32)

Finalment es va pensar en una ruta sintètica alternativa basada en l'obtenció del 9-bromo-10-nitroantracè (32), (figura 5-21).

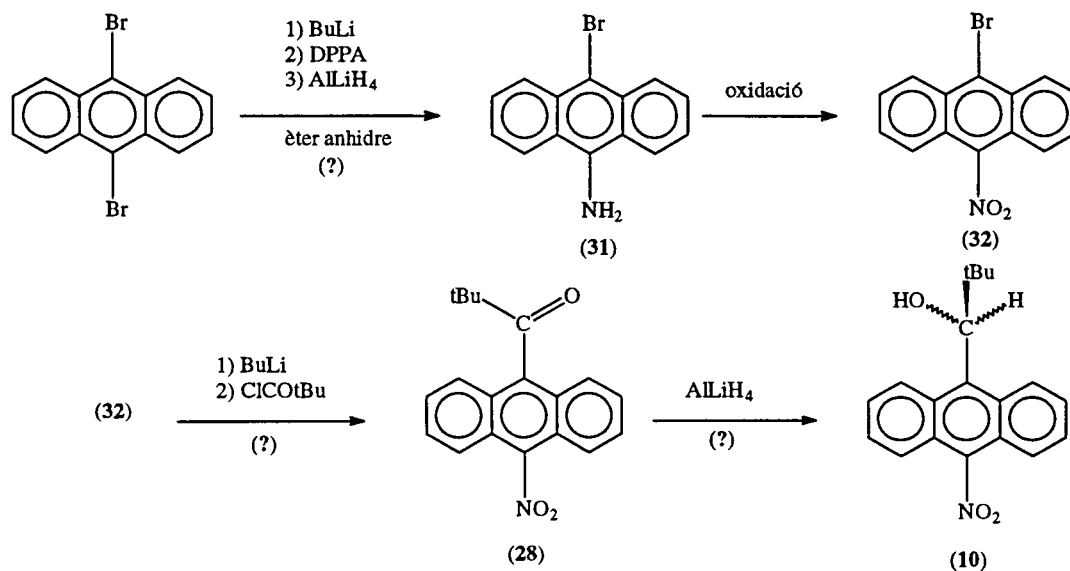


Figura 5-21

Aquest nou mètode no es va poder assajar per la impossibilitat d'obtenir el 9-

amino-10-bromantracè (31) en quantitat suficient seguint el mètode descrit anteriorment. La reacció a partir del 9,10-dibromoantracè va rendir majoritàriament antracè i (9-amino)-antracè. Aquesta seqüència sintètica presenta a més a més un problema addicional per la possible reducció del grup nitro en la darrera etapa que s'hauria de realitzar amb un gran control de les condicions de treball. Actualment en el nostre grup investigador estem treballant en altres vies d'obtenció de la cetona (28). Inicialment l'Anna Muñoz va assajar sense èxit la reacció del 9-nitroantracè amb ICl en el si d'acetonitril amb la finalitat d'obtenir el 9-cloro-10-nitroantracè (33)¹⁵ que hauria de rendir la cetona 1-(9-(10-nitroantril))-2,2-dimetil-propan-1-ona (28) via l'obtenció de l'intermedi litiat. Darrerament s'ha obtingut amb un 30 % de rendiment el 9-bromo-10-nitroantracè per la reacció del 9-nitroantracè amb brom (Br_2) i $\text{Ti}(\text{ACOEt})_3$ en el si de tetraclorur de carboni anhidre.¹⁶ Així doncs, si finalment la formació de la cetona 1-(9-(10-nitroantril))-2,2-dimetil-propan-1-ona a partir d'aquest derivat nitrat (32) fos possible l'etapa conflictiva seria la darrera, veure figura 5-21, consistent en una reducció selectiva de la cetona impedida que ens conduiria a l'obtenció de l'alcohol desitjat (10).

També s'ha pensat en una altra alternativa per l'obtenció de l'alcohol (10) que passa per l'obtenció del 10-nitroantracè-9-carboxaldehyd¹⁷ (34), veure figura 5-22. De tota manera aquesta alternativa ens pot portar problemes per les dificultats que presenta la reacció de Grignard (veure apartat 5.1.1).

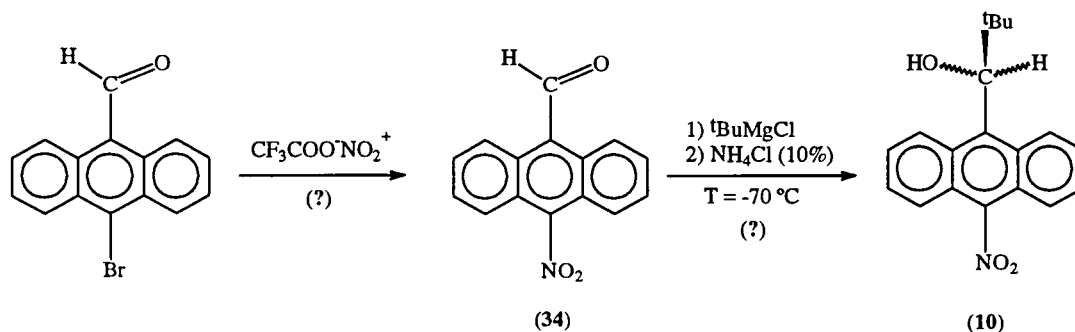


Figura 5-22

¹⁵ D. E. Turner et al., *J. Org. Chem.*, **59**, 7335-7340 (1994)

¹⁶ A. McKillop and D. Bromley, *J. Org. Chem.*, **37**, 88-92 (1972)

¹⁷ J. V. Crivello et al., *J. Org. Chem.*, vol 46, nº 15, 3056-3060 (1981)

5.1.5.- Intents d'obtenció del 9-antril-perfluorotert-butilcarbinol (35)

El nostre interès per aconseguir nous reactius de solvatació impeditos i contenint centres de gran acidesa ens va portar a pensar en l'obtenció d'aquest nou derivat. El 9-antril-perfluorotert-butilcarbinol (35), (figura 5-23), contindria un protó metínic molt àcid pel gran efecte electroatracent del grup perfluoroalquil i tindria també una gran rigidesa pel gran volum del nou grup introduït. En aquest cas no seria necessari introduir altres grups electroatracents en l'anell aromàtic per tal d'accentuar el caràcter àcid del reactiu.

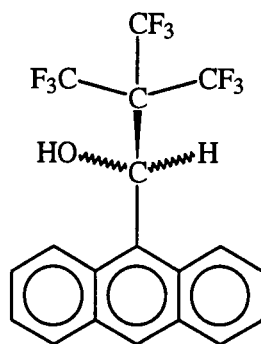


Figura 5-23: 9-antril-perfluorotert-butilcarbinol : (35)

Els intents d'obtenció d'aquest nou alcohol van ser realitzats per Anne Carrière en la seva estada post-doctoral en els nostres laboratoris. Les dues vies sintètiques assajades es presenten de forma resumida en la figura 5-24.

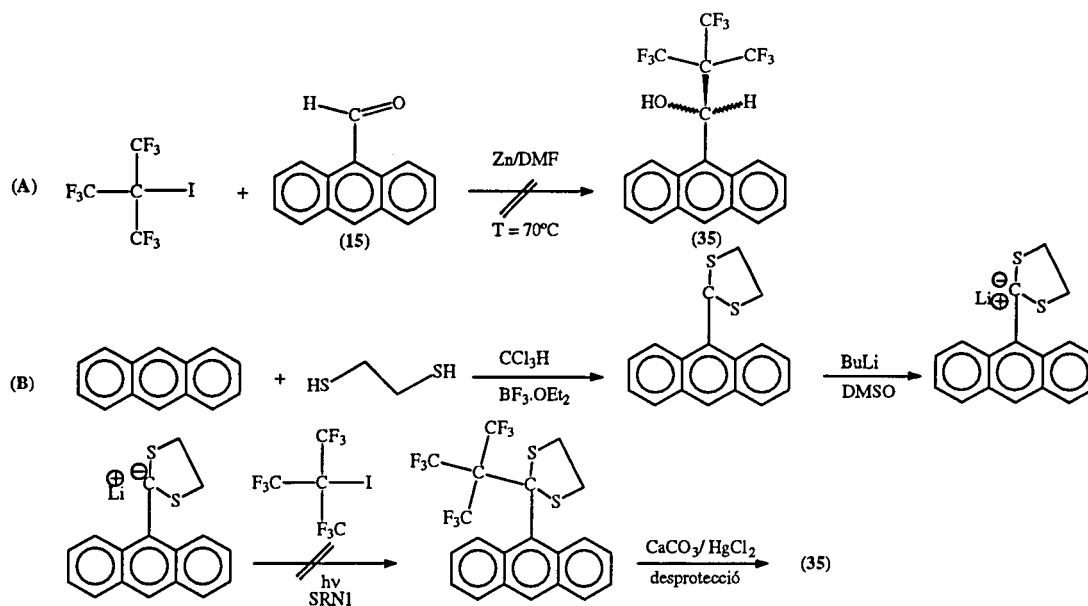


Figura 5-24

Inicialment es va assajar una perfluorotert-butilació (A) de l'antracè-9-carboxalhid (15) en la qual es van recuperar els productes de partida. Es va assajar també una altra via sintètica (B) consistent en l'obtenció d'un litiat del tioacetal cíclic de l'antracè-9-carboxalhid sobre el qual es va intentar alquilar sense èxit amb iodur de perfluorotert-butil en condicions fotoquímiques. Cal esmentar que en la bibliografia no trobem articles referits a les utilitzacions del iodur de perfluorotert-butil ja que aquestes es troben registrades en diferents patents.

5.2.- SÍNTESI DELS 9,10-BIS(ALQUILHIDROXIMETIL)ANTRACENS

La preparació dels compostos 9,10-disubstituïts presenta un doble interès; ens permet fer un estudi estructural amb l'estudi de les barreres de rotació C₉-C₁₁ i ens permet també obtenir, després de la reducció dels derivats dicetònids, els diferents isòmers i rotàmers dels 9,10-bis(alquilhidroximetil)antracens.

Així doncs, en la nostra recerca constant de nous derivats susceptibles d'actuar com a reactius de solvatació vam sintetitzar noves estructures difuncionalitzades. Els dialcohols contenint dos centres bàsics principals es poden obtenir a partir de la reducció de les dicetones precursors amb AlLiH_4 . Les dicetones es van obtenir per l'addició de 3 equivalents del clorur d'àcid corresponent (clorur de pivaloil o bé clorur de 1-adamantancarboxil) a una solució etèrea dels intermedis dilitiats sintetitzats per reacció del 9,10-dibromoantracè comercial amb 3 equivalents de BuLi (veure la figura 5-25).

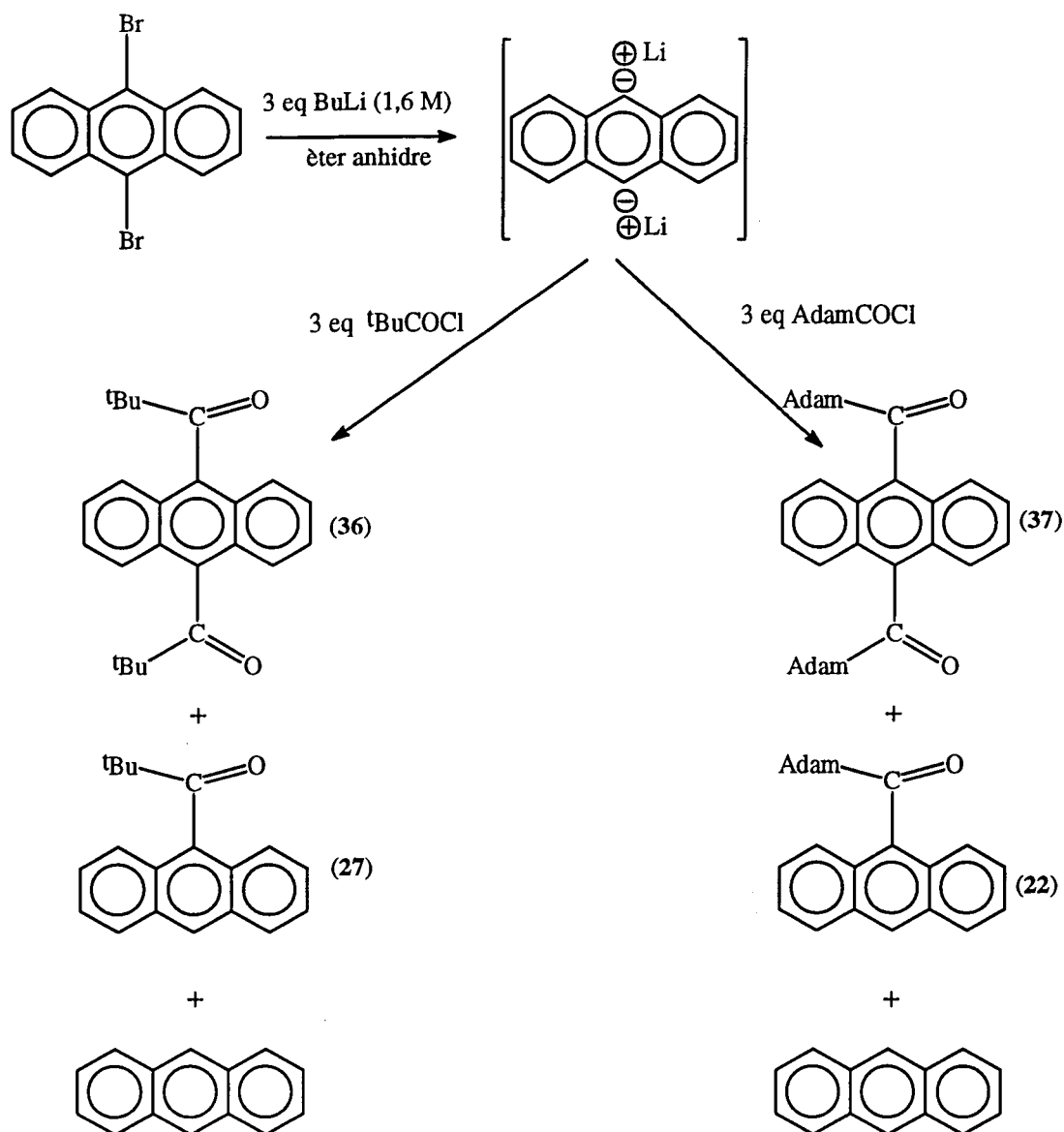


Figura 5-25

En aquest cas no es pot treballar en el si de benzè anhidre ja que en aquest solvent no s'obtenen els derivats dilitiats. Per tal d'obtenir les dicetones cal seguir el mateix mètode sintètic descrit per les monocetones en l'apartat 5.1.2.1 però afegint tan un excès de BuLi com de clorur d'àcid.

La dicetona 9,10-bis(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè o 9,10-dipivaloilantracè (36) es va obtenir amb un rendiment del 40 % i es va purificar per cromatografia a pressió en gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/CH₂Cl₂ (7/3) i posterior recristal.lització en hexà. En aquesta purificació cromatogràfica vam separar la dicetona desitjada dels subproductes obtinguts en la reacció : antracè i 9-(1-

oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (27).

Per altra banda la dicetona 9,10-bis(1-adamantancarbil)antracè (37) es va obtenir amb un rendiment del 25 % pel major impediment estèric del clorur d'àcid. En aquest cas la dicetona es va purificar per cromatografia a pressió en gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/CH₂Cl₂ (1/1) i posterior recristal·lització en hexà. En aquest cas la cromatografia també ens va servir per separar els subproductes de la reacció : antracè i 9-(1-adamantancarbil)antracè (22).

La reducció de les dicetones a dialcohols utilitzant AlLiH₄ va ser gairebé quantitativa , (figura 5-26).

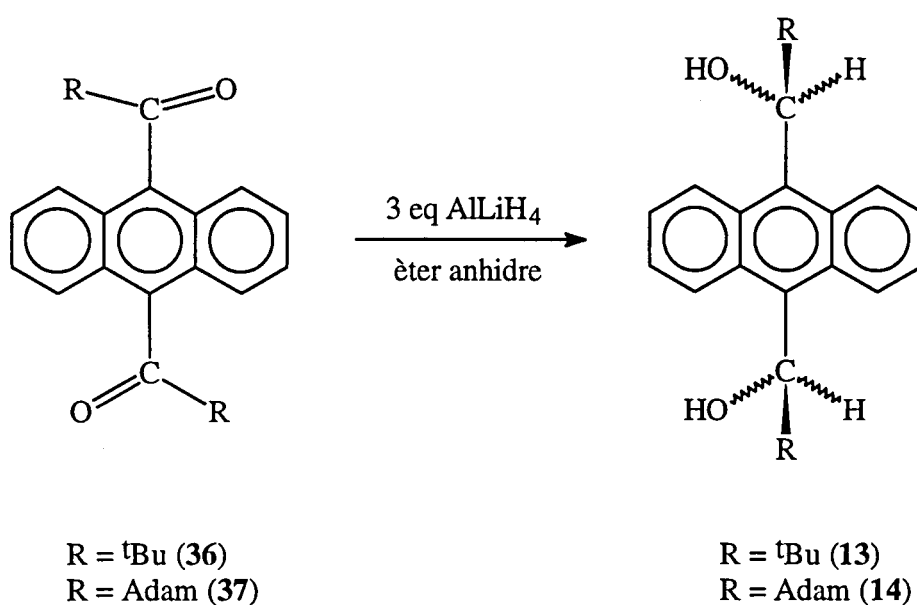


Figura 5-26

Cal esmentar que tots aquests nous productes difuncionalitzats tenen elevades barreres de rotació per forts impediments estèrics. Aquesta rigidesa dóna lloc a varis confòrmers que s'analitzaran i s'estudiaran en detall en apartats posteriors. Les dicetones sintetitzades tenen un interès especial no només pel fet de ser precursoras de nous reactius de solvatació difuncionals sinó també per les seves pròpies característiques estructurals.

5. Síntesis dels reactius quirals de solvatació

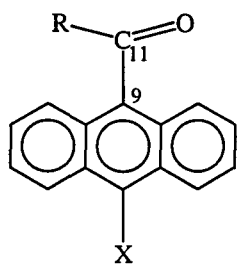
6. ESTUDI DE LES ANTRIL ALQUILCETONES

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

6.- ESTUDI ESTRUCTURAL DE LES ANTRIL ALQUILCETONES PRECURSORES DELS ANTRIL ALQUILCARBINOLS

6.1.- ESTUDI CONFORMACIONAL DE LES CETONES

En l'apartat dedicat a la síntesi d'alcohols quirals d'estructura antracènica (capítol 5) hem vist que la formació d'aquests alcohols passa per l'obtenció de les seves cetones precursors. Aquestes cetones presenten una elevada barrera de rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ entre dos carbonis de tipus sp² amb cert caràcter de doble enllaç, (figura 6-1).



- 18-R = ^tBu; X = H - 1-(9-antril)-2,2-dimetil-propan-1-ona
- 24-R = ^tBu; X = Br - 1-(9-(10-bromoantril))-2,2-dimetil-propan-1-ona
- 26-R = ^tBu; X = NH₂ - 1-(9-(10-aminoantril))-2,2-dimetil-propan-1-ona
- 22-R = Adam; X = H - 9-(1-adamantancarbonil)antracè
- 25-R = Adam; X = Br - 9-(1-adamantancarbonil)-10-bromoantracè

Figura 6-1

La presència dels grups *tert*-butil o bé adamantil provoca un fort impediment en el gir de l'enllaç C₉-C₁₁ ja que aquests substituents d'elevat volum presenten interaccions estèriques amb els protons *peri* de l'anell antracènic (H₁ i H₈).

Els càlculs de Mecànica Molecular (MM) de les cetones realitzats en el nostre laboratori i els estudis de les conformacions més abundants pels seus alcohols derivats ens fan pensar que la conformació principal d'aquests productes és aquella en la que el plà que conté l'anell aromàtic i el plà carbonílic i del substituent R són perpendiculars. D'aquesta manera podem dibuixar les cetones en una projecció "pseudo-Newman" que s'observa en la figura següent, (veure figura 6-2).

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

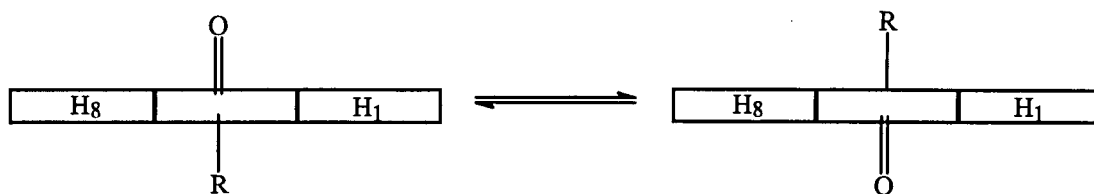


Figura 6-2

Aquestes cetones impedides presenten un equilibri entre dos isòmers conformacionals (atropoisòmers). La presència d'atropoisòmers en cetones impedides ja va ser descrita per D.Casarini¹ i col.laboradors en l'estudi i separació d'enantiòmers rotacionals de naftilcetones impedides. En aquell cas, la manca d'elements de simetria en les molècules permetia obtenir senyals de RMN diferents pels dos conformers i determinar així la barrera de rotació per la tècnica tradicional de l'anàlisi completa de la forma de les bandes.

En les antrilcetones sintetitzades hi ha un pla de simetria que bisecta l'anell aromàtic i interconverteix els protons H₁ i H₈, (veure figura 6-1), que esdevenen enantiotòpics. Així doncs, la manca de dos senyals diferenciables per RMN que es vegin modificats al produir-se la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ fa impossible la determinació de la barrera de rotació per RMN utilitzant les tècniques habituals.

Adriana Port en el seu treball de recerca va estudiar exhaustivament la 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè o 1-(9-antril)-2,2-dimetil-propan-1-ona (**18**) intentant obtenir protons anisòcrons pels dos conformers amb la utilització d'un reactiu de desplaçament quiral : el tris [3-(trifluorometilhidroximetil)-(+)-camforat] d'europi, Eu(tfc)₃.

La complexació de la cetona amb aquest reactiu donaria lloc a dues conformacions amb dos senyals diferents que col.lapsarien amb la temperatura: un senyal corresponent al protó que veu l'entorn quiral (H₁ en **A** i H₈ en **B**) i l'altre corresponent al protó que no es veu pertorbat (H₈ en **A** i H₁ en **B**), (figura 6-3).

¹ D. Casarini et al., *J. Am. Chem.Soc.*, **114**, 6521-6527 (1992)

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

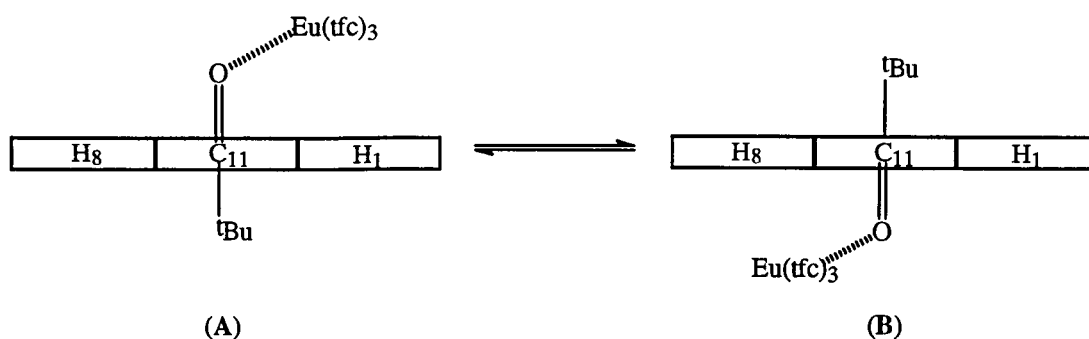


Figura 6-3

Malauradament aquesta complexació no es va produir i tampoc no es va poder determinar la barrera de rotació d'aquesta cetona mitjançant aquest nou mètode. Posteriorment es va intentar desimetritzar la cetona mitjançant l'obtenció de la 2-metil-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè. L'obtenció d'aquest producte² ens permetria obtenir una diferenciació dels protons *peri* de l'anell antracènic i això ens obriria un nou camí per a la determinació de la barrera de rotació. En aquest cas però, tampoc no es va assolir l'objectiu proposat ja que la 2-metil-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè es va obtenir junt amb la 2-metil-10-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè i no es va poder isolar. Finalment, es van estudiar estructuralment els derivats 9,10-difuncionalitzats (9,10-antril-bis(alquilcetona)), (veure posteriorment el capítol 8). Es van analitzar els diferents atropisòmers obtinguts i el seu equilibri per tal d'intentar determinar la barrera de rotació de l'enllaç C₉-C₁₁. En aquest darrer cas però, l'elevada simetria d'aquests productes junt amb l'elevat valor de la seva barrera tampoc no ens va permetre la determinació de ΔG^\ddagger de l'enllaç C₉-C₁₁.

De tota manera es van realitzar càlculs de Mecànica Molecular (MM) amb el camp de forces MM2 obtenint-se un valor de ΔH^\ddagger de 23,2 kcal/mol per la rotació de l'esmentat enllaç.

En el 10-bromo-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (**24**) la influència del brom en la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ és gairebé negligible per la qual cosa podem pensar que el valor de ΔH^\ddagger obtingut per la cetona (**18**) és igualment vàlid en aquesta nova estructura.

² Treball de Recerca d'Adriana Port, març de 1995

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

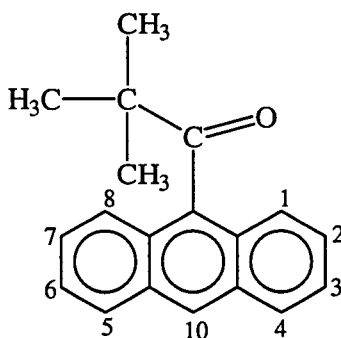
En el 10-amino-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (26) el caràcter de doble enllaç de C₉-C₁₁ es pot veure accentuat per una certa conjugació electrònica del parell d'electrons no compartit del nitrogen del grup amino amb els electrons de l'anell antracènic. Així doncs, en aquest cas el valor de ΔH^\ddagger pot ser lleugerament superior al del 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (18).

Les cetones amb un grup adamantil en la seva estructura: el 9-(1-adamantancarbonil)antracè (22) i el 9-(1-adamantancarbonil)-10-bromoantracè (25) presenten barreres de rotació considerablement més elevades que les cetones contenint un grup *tert*-butil. Això pot ser degut al major volum del substituent i també a la falta de l'anomenat efecte d'"engranatge" que presenten els *tert*-butils.

6.2.- ESTUDI I ASSIGNACIÓ DELS ESPECTRES DE ¹H-RMN I ¹³C-RMN DE LES CETONES

6.2.1.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (18)

6.2.1.1.- Espectre de protó



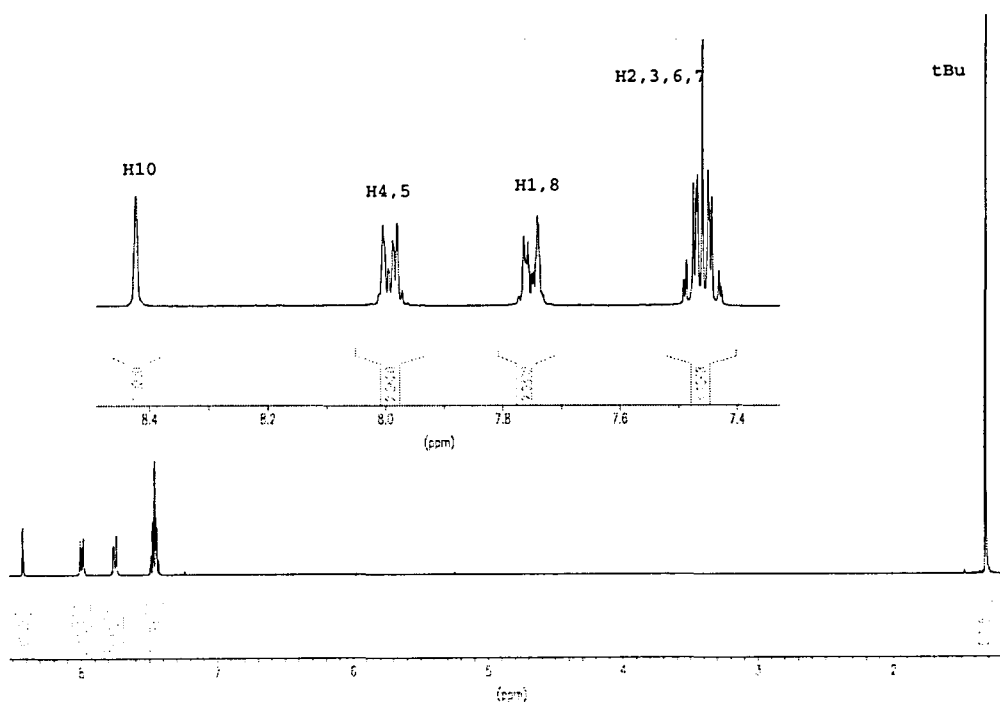
L'espectre de protó d'aquesta molècula en cloroform deuterat és molt senzill (espectre 6-1, taula 6-1) per l'elevada simetria que presenta. A camps alts apareix el senyal dels metils del *tert*-butil que ressonen a $\delta = 1,32$ ppm en forma de singlet i a camps baixos apareixen tots els senyals aromàtics. Per la integració de les bandes de l'espectre es van assignar els protons H_{2,6} i H_{3,7} que ressonen solapats com dos multiplets a $\delta = 7,26$ ppm i el protó H₁₀ que ressona en forma de singlet a $\delta = 8,42$

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

ppm. L'assignació de la resta de protons aromàtics H_{1,8} i H_{4,5} es va fer mitjançant un experiment NOEDIFF homonuclear; la irradiació del multiplet que ressona a $\delta = 7,99$ ppm dóna un efecte NOE en els senyals corresponents als protons H₁₀ i H_{2,3,6,7} per la qual cosa podem assignar aquest multiplet com el senyal corresponent als protons H_{4,5} que es troben propers en l'espai als protons rebent NOE. El multiplet que ressona a camps més alts correspon als protons H_{1,8}. A continuació es pot observar la perfecta simetria de l'espectre de protó d'aquesta cetona.

protó	H ₁₀	H _{1,8}	H _{2,3,6,7}	H _{4,5}	CH ₃
δ (ppm)	8,42	7,75	7,26	7,99	1,32

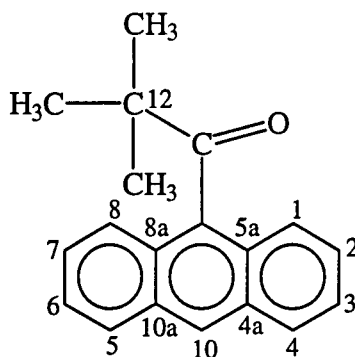
Taula 6-1 : Assignació de l'espectre de protó del 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè en cloroform deuterat



Espectre 6-1 : Espectre de protó del 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (18) en cloroform deuterat. S'inclou una part ampliada corresponent a la zona aromàtica

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

6.2.1.2.- Espectre de carboni

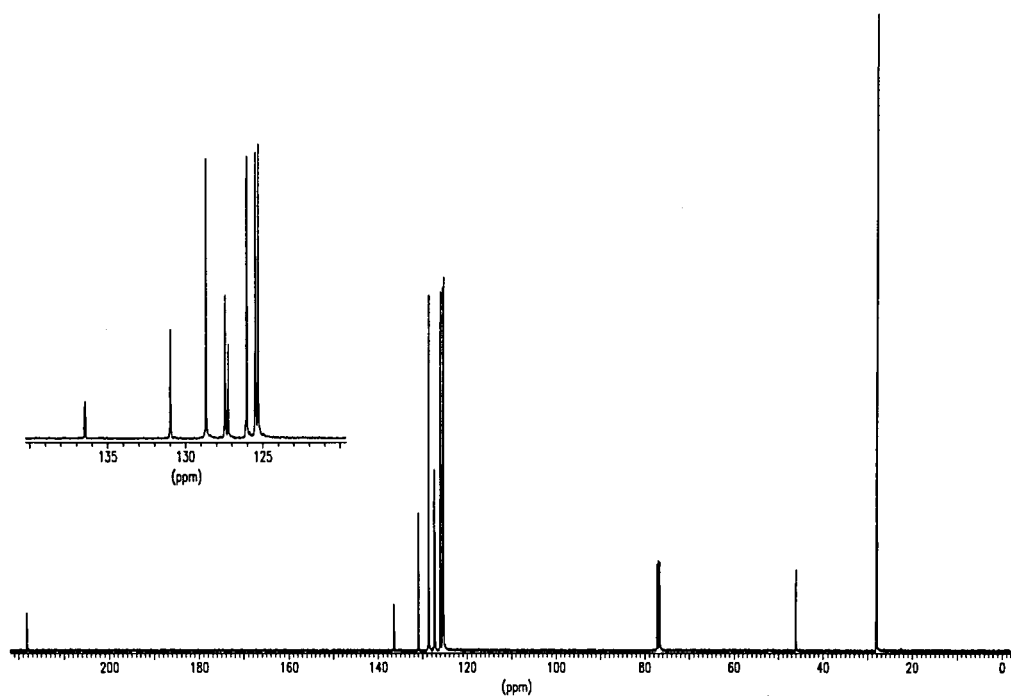


Els carbonis no aromàtics de la cetona s'assignen mitjançant el mateix espectre de carboni (espectre 6-2, taula 6-2) segons els seus desplaçaments químics: els carbonis dels metils del grup *tert*-butil ressonen a $\delta = 28,06$ ppm i el carboni quaternari ho fa a $\delta = 46,05$ ppm. A camps baixos trobem el carboni carbonílic que apareix a $\delta = 218,18$ ppm. Els carbonis aromàtics ressonen entre 125 i 137 ppm. L'assignació dels carbonis connectats amb protons es va fer gràcies a l'experiment bidimensional de correlació protó-carboni.

carboni	CH ₃	C ₁₂	C = O	C _{1,8}	C _{2,7}	C _{3,6}	C _{4,5}	C ₁₀	C _{9,9a,4a,10a,8a}
δ (ppm)	28,1	46	218,2	125,5	125,3	126	128,7	127,4	136,4; 130,9; 127,2

Taula 6-2 : Assignació de l'espectre de carboni del 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (**18**) en cloroform deuterat

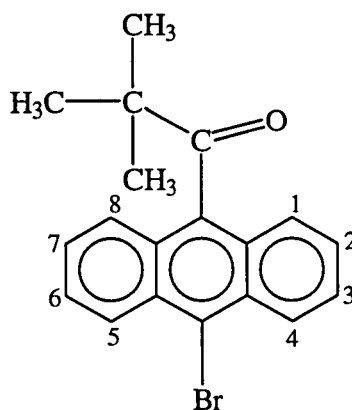
6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols



Espectre 6-2 : Espectre de carboni del 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè en cloroform deuterat després d'haver aplicat una multiplicació exponencial ($lb = 1,5$) abans de realitzar la transformada de Fourier. S'inclou una part ampliada corresponent a la zona aromàtica

6.2.2.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 10-bromo-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (24)

6.2.2.1.- Espectre de protó



6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

L'espectre de protó d'aquesta molècula en cloroform deuterat presenta només cinc senyals per la seva elevada simetria (espectre 6-3, taula 6-3). El singlet dels metils del *tert*-butil es troba a $\delta = 1,28$ ppm. En la zona aromàtica hi ha quatre multiplets. En aquest cas el doble doblet corresponent als protons H_4 i H_5 es desplaça cap a camps més baixos respecte el senyal anàleg en la 1-(9-antril)-2,2-dimetilpropan-1-ona i es troba a $\delta = 8,57$ ppm per l'efecte electronegatiu del brom.

Per altra banda el doble doblet corresponent als protons H_1 i H_8 es troba a $\delta = 7,7$ ppm. A diferència de la cetona amb un hidrogen en la posició 10 de l'anell, la presència del brom fa que els protons H_2 i H_7 ressonin més separats dels protons H_3 i H_6 . L'experiment de correlació COSY (veure espectre 6-4) ens permet d'observar que els protons H_2 i H_7 acoblats amb els protons H_1 i H_8 ressonen junts com un multiplet (doble doblet) a $\delta = 7,49$ ppm mentre que els protons H_3 i H_6 acoblats amb H_4 i H_5 ho fan a $\delta = 7,59$ ppm. En aquest cas també vam realitzar una sèrie d'espectres de protó amb irradiació d'alguns senyals que ens van ajudar a determinar els valors de les constants d'acoblament (taula 6-4). En l'espectre realitzat després de la irradiació dels protons H_4 i H_5 (espectre 6-5) observem una simplificació del senyal corresponent als protons H_3 i H_6 per la pèrdua de l'acoblament $J_{3,4} = J_{5,6}$. En l'espectre realitzat després de la irradiació dels protons H_1 i H_8 (espectre 6-5) observem una simplificació del senyal corresponent als protons H_2 i H_7 .

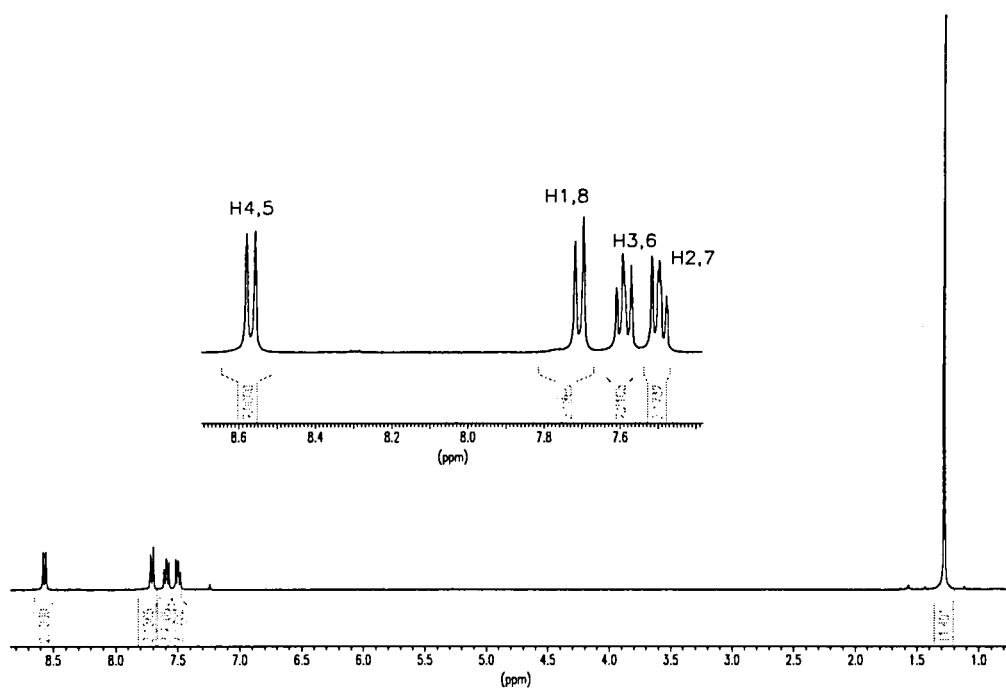
protó	$H_{1,8}$	$H_{2,7}$	$H_{3,6}$	$H_{4,5}$	CH_3
δ (ppm)	7,70	7,49	7,59	8,57	1,28

Taula 6-3 : Assignació de l'espectre de protó del 10-bromo-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè en cloroform deuterat

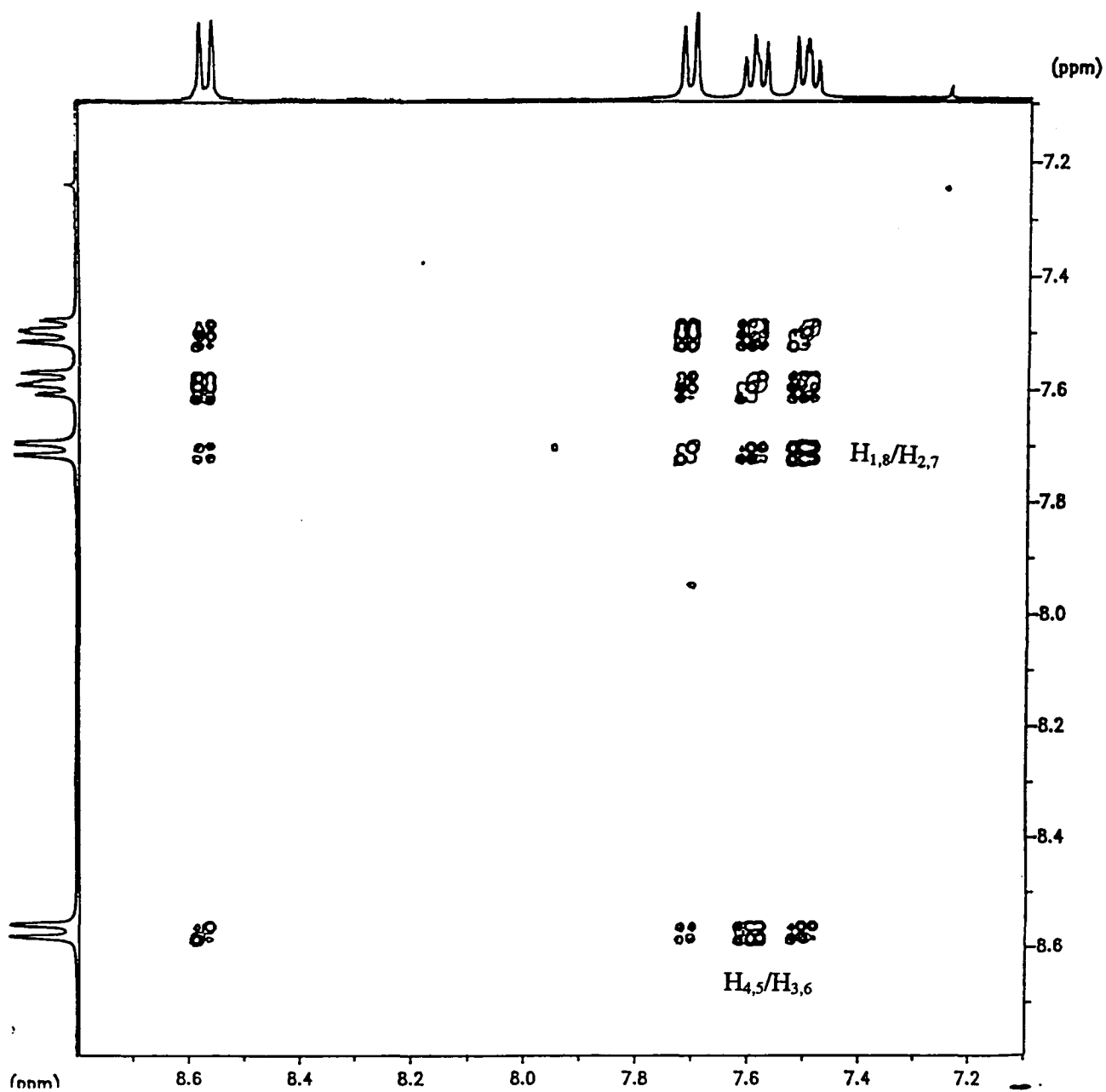
6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

J (Hz)	H _{1,8}	H _{2,7}	H _{3,6}	H _{4,5}
H _{4,5}	-	0,94	8,24	-
H _{3,6}	0,91	6,42	-	-
H _{2,7}	8,54	-	-	-
H _{1,8}	-	-	-	-

Taula 6-4: Constants d'acoblament [Hz] dels protons H_{1,8}, H_{2,7}, H_{3,6} i H_{4,5} del 10-bromo-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè

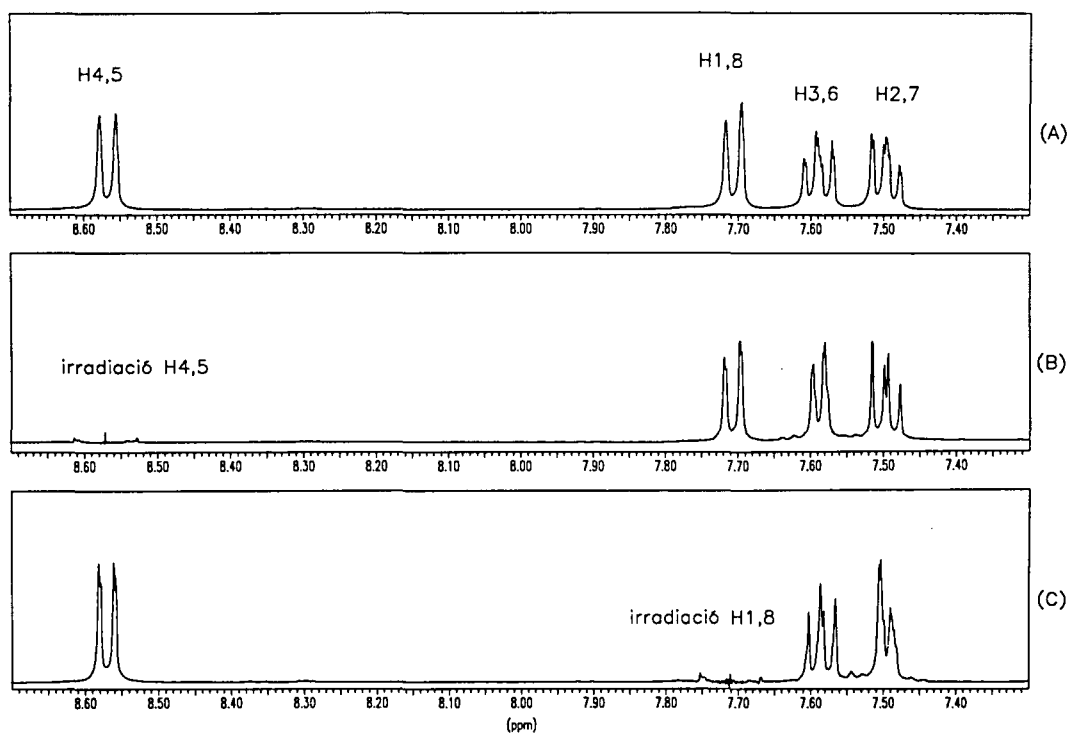


Espectre 6-3 : Espectre de protó del 10-bromo-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè en cloroform deuterat. S'inclou una part ampliada corresponent a la zona aromàtica



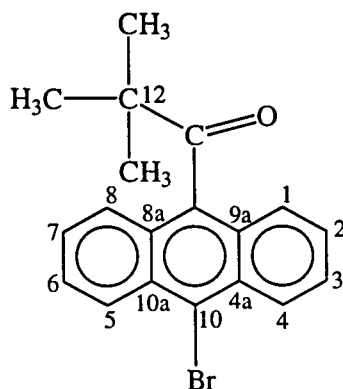
Espectre 6-4 : COSY-45 i projeccions corresponents al 10-bromo-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè en cloroform deuterat. S'han recollit 512 adquisicions de 1 K cadascuna utilitzant una amplada espectral de 950 Hz (en l'espectre no s'ha inclòs la part aromàtica). L'espectre s'ha processat de la manera convencional

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols



Espectre 6-5 : Variació dels senyals aromàtics de la cetona 10-bromo-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè en cloroform deuterat amb la irradiació de diferents protons . (A), part aromàtica de l'espectre original de la cetona; (B), espectre de protó realitzat després de la irradiació dels protons H₄ i H₅ i (C), espectre realitzat després de la irradiació dels protons H₁ i H₈

6.2.2.2.- Espectre de carboni



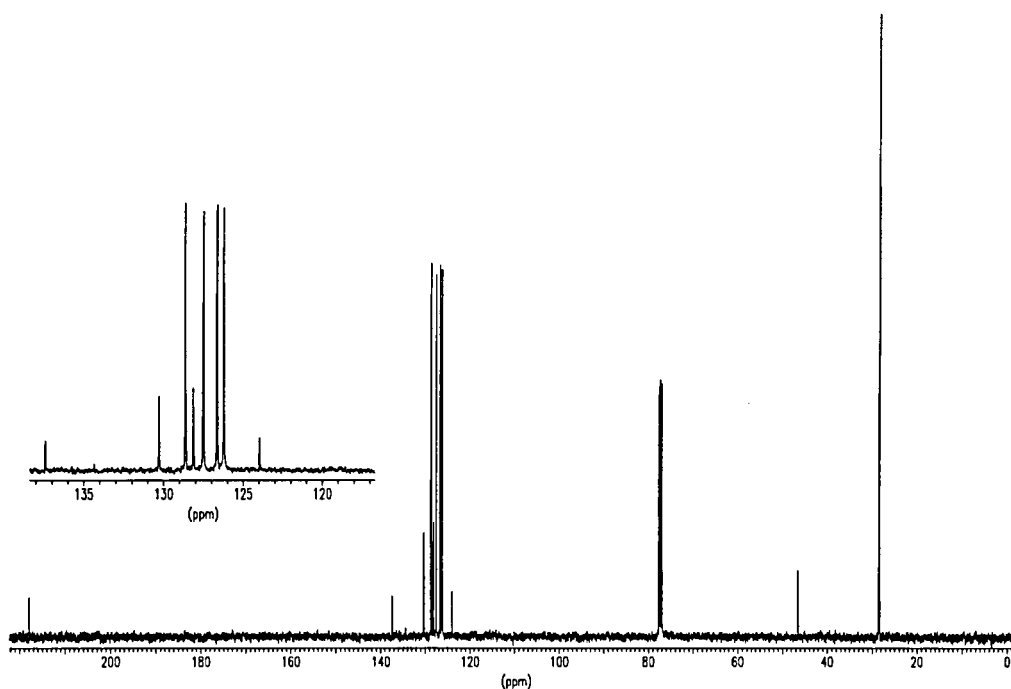
Els carbonis de la cetona (espectre 6-6, taula 6-5) s'assignen d'acord amb els seus desplaçaments químics i per analogia amb els desplaçaments químics del

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

carboni en la 1-(9-antril)-2,2-dimetil-propan-1-ona.

carboni	CH ₃	C ₁₂	C = O	C _{1,8}	C _{2,7}	C _{3,6}	C _{4,5}	C ₁₀	C _{9,9a,4a,10a,8a}
δ (ppm)	28,2	46,2	217,6	127,2	125,9	126,3	128,5	123,7	137,1; 130,0; 127,8

Taula 6-5 : Assignació de l'espectre de carboni del 10-bromo-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè en cloroform deuterat

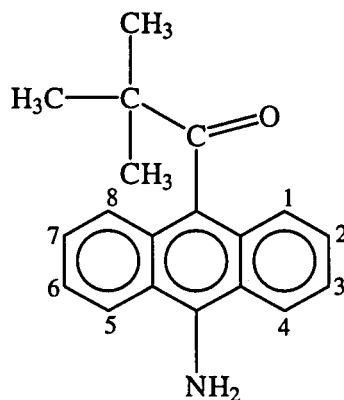


Espectre 6-6 : Espectre de carboni del 10-bromo-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè en cloroform deuterat

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

6.2.3.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 10-amino-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (26)

6.2.3.1.- Espectre de protó



En l'espectre de protó d'aquesta cetona en cloroform deuterat (espectre 6-7, taula 6-7) observem quatre senyals en la zona aromàtica, dos doblets solapats a $\delta = 3,59$ ppm i a $\delta = 3,61$ ppm corresponents al grup amino i un singlet a $\delta = 1,27$ ppm corresponent als metils del grup *tert*-butil.

L'assignació dels senyals aromàtics es va fer pels seus desplaçaments químics i mitjançant la lectura de les constants d'acoblament (taula 6-7) en l'espectre obtingut després d'aplicar una lleugera multiplicació gaussiana abans de transformar-lo.

En aquest cas els protons H₁ i H₈ ressonen a $\delta = 7,70$ ppm com en les altres cetones estudiades prèviament mentre que els protons H₄ i H₅ que es veuen més afectats per la presència del grup amino es desplaçen cap a camps més baixos i ressonen a $\delta = 8,28$ ppm. En aquest cas el doble doblet corresponent als protons H₂ i H₇ ($\delta = 7,49$ ppm) es troba menys solapat amb el doble doblet corresponent als protons H₃ i H₆ que ressonen lleugerament apantallats pel grup amino a $\delta = 7,44$ ppm.

Cal destacar el fet que els dos protons del grup NH₂ no siguin isòcrons. Ambdós protons (H₉ i H₉') formen un sistema AB en el qual cada protó que ressona com un doblet s'acobla amb l'altre amb una $J = 8,24$ Hz. Aquesta dada espectroscòpica ens serveix per predir una conformació de la cetona en la qual el grup

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

amino no es troba en el mateix pla de l'anell antracènic; si el grup amino fós coplanar a l'anell els dos protons H_9 i $H_{9'}$ esdevindrien enantiòtics per la presència d'un pla de simetria perpendicular contentint el grup 1-oxo-2,2-dimetilpropil. Aquesta desviació del pla de l'anell pot ser deguda a l'existència d'interaccions entre els protons H_4 i H_5 i els protons del grup amino.

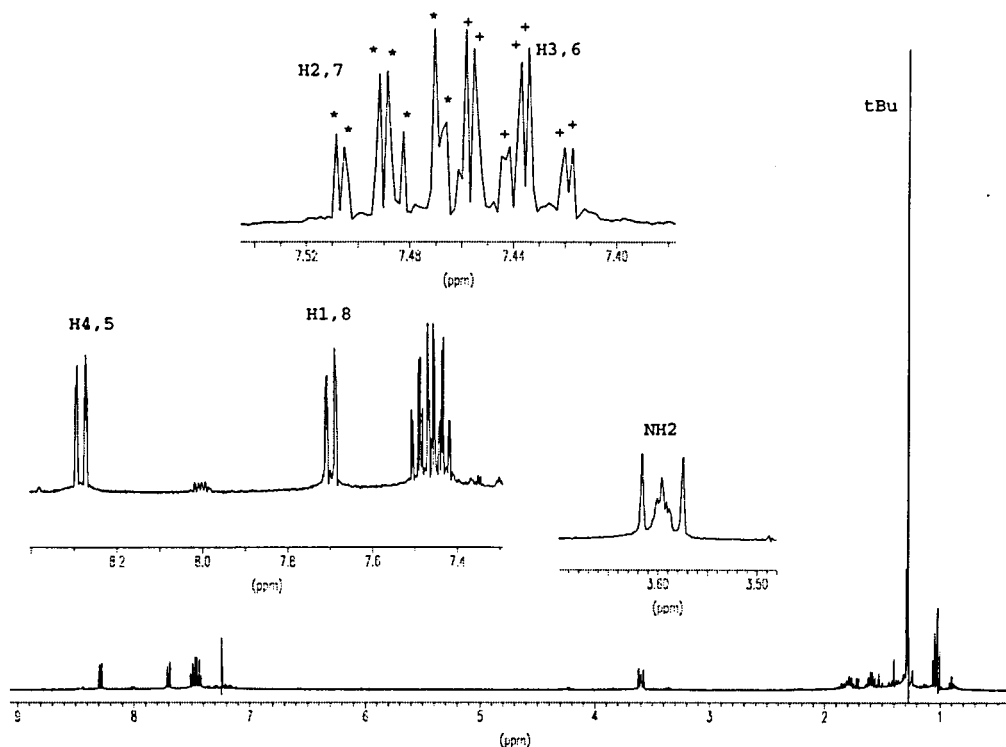
protó	$H_{1,8}$	$H_{2,7}$	$H_{3,6}$	$H_{4,5}$	$H_9 ; H_{9'}$	CH_3
δ (ppm)	7,70	7,49	7,44	8,28	3,59;3,69	1,27

Taula 6-6 : Assignació de l'espectre de protó del 10-amino-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè en cloroform deuterat

J (Hz)	$H_{1,8}$	$H_{2,7}$	$H_{3,6}$	$H_{4,5}$
$H_{4,5}$	-	1,52	8,24	-
$H_{3,6}$	1,3	6,4	-	
$H_{2,7}$	8,85	-		
$H_{1,8}$	-			

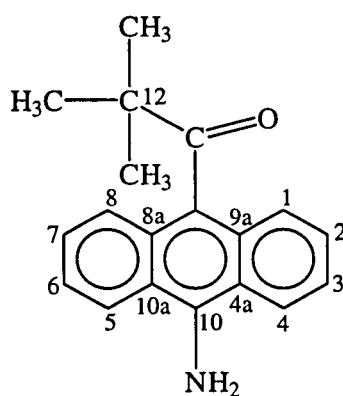
Taula 6-7 : Constants d'acoblament [Hz] dels protons $H_{1,8}$, $H_{2,7}$, $H_{3,6}$ i $H_{4,5}$ del 10-amino-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols



Espectre 6-7 : Espectre de protó del 10-amino-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè en cloroform deuterat. S'inclou una part ampliada corresponent a la zona aromàtica. Cal esmentar que en aquest espectre hi ha algunes impureses derivades de la síntesi de la cetona ja que el baix rendiment de la seva obtenció no ens va permetre de purificar-la del tot

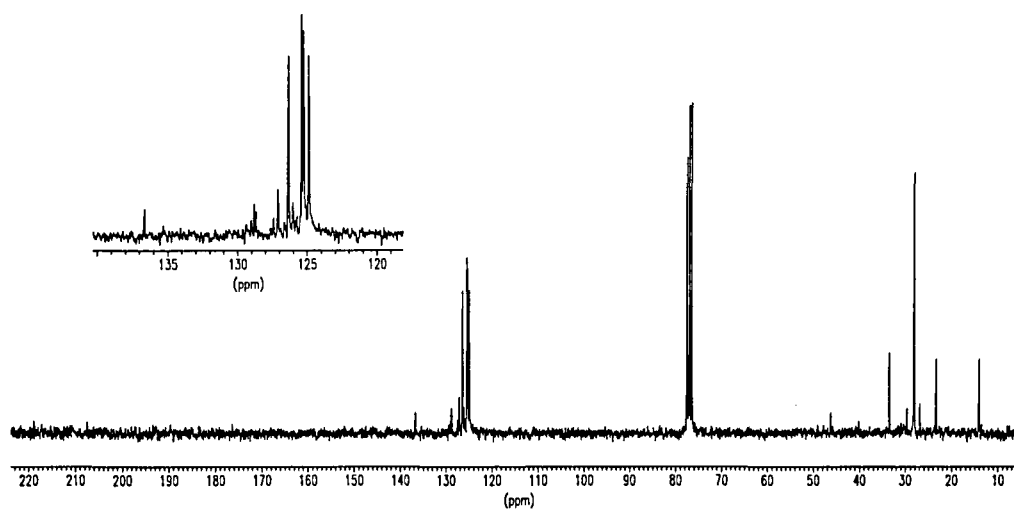
6.2.3.2.- Espectre de carboni



Els carbonis d'aquesta cetona (espectre 6-8) es van assignar pels seus desplaçaments químics. A camps alts hi ha els senyals del grup *tert*-butil (el C₁₂ ressona a 46,21 ppm i els metils ressonen a 28,21 ppm). A camps baixos hi ha els

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

senyals aromàtics i el senyal del grup carbonil ($\delta = 218,18$ ppm).

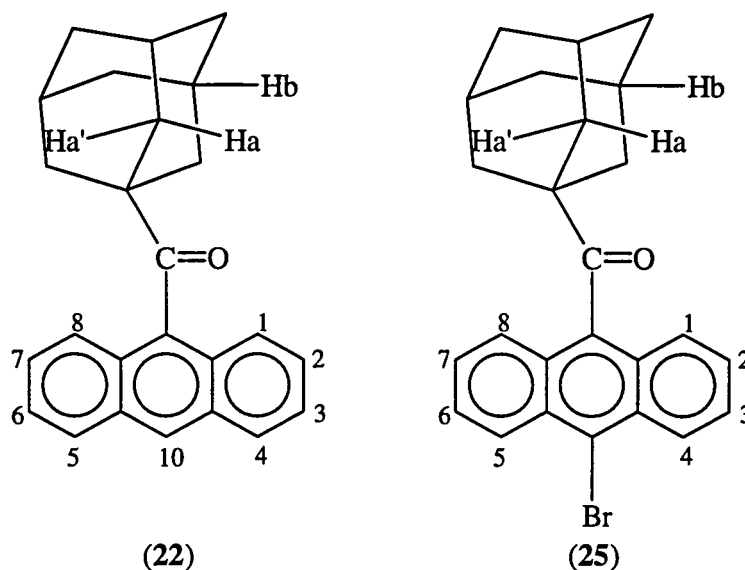


Espectre 6-8 : Espectre de carboni del 10-amino-9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè en cloroform deuterat

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

6.2.4.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 9-(1-adamantancarbonil)antracè (22) i del 9-(1-adamantancarbonil)-10-bromoantracè (25)

6.2.4.1.- Espectres de protó



Les parts aromàtiques d'aquestes dues molècules (espectre 6-9 i taula 6-8 per (22); espectre 6-10 i taula 6-9 per (25)) en cloroform deuterat no difereixen gaire de les dels derivats anàlegs amb un grup *tert*-butil. A camps alts hi ha els senyals del grup adamantil que es troben entre 1,6 i 2 ppm i que s'assignen mitjançant els seus desplaçaments químics i la seva integració.

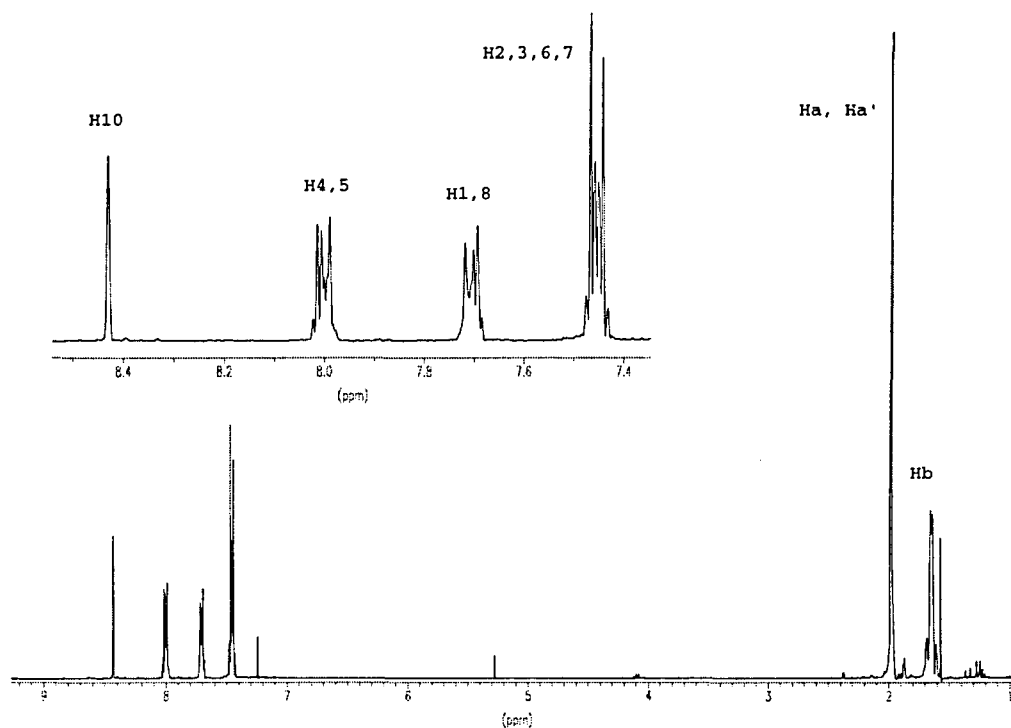
protó	H ₁₀	H _{1,8}	H _{2,3,6,7}	H _{4,5}	H _{a,a'}	H _b
δ (ppm)	8,43	7,7	7,45	8	1,98	1,64

Taula 6-8: Assignació de l'espectre de protó del 9-1-(adamantancarbonil)antracè (22) en cloroform deuterat

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

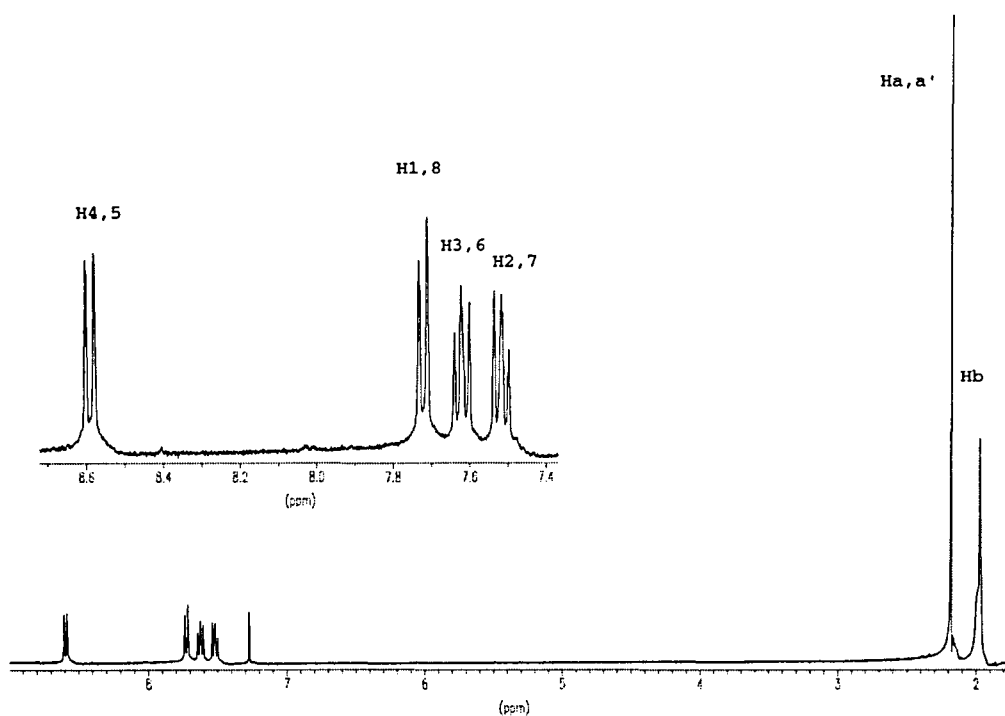
protó	H _{1,8}	H _{2,7}	H _{3,6}	H _{4,5}	H _{a,a'}	H _b
δ (ppm)	7,69	7,49	7,59	8,56	2,13	1,93

Taula 6-9: Assignació de l'espectre de protó del 9-1-(adamantancarboxil)-10-bromoantracè (**25**) en cloroform deuterat



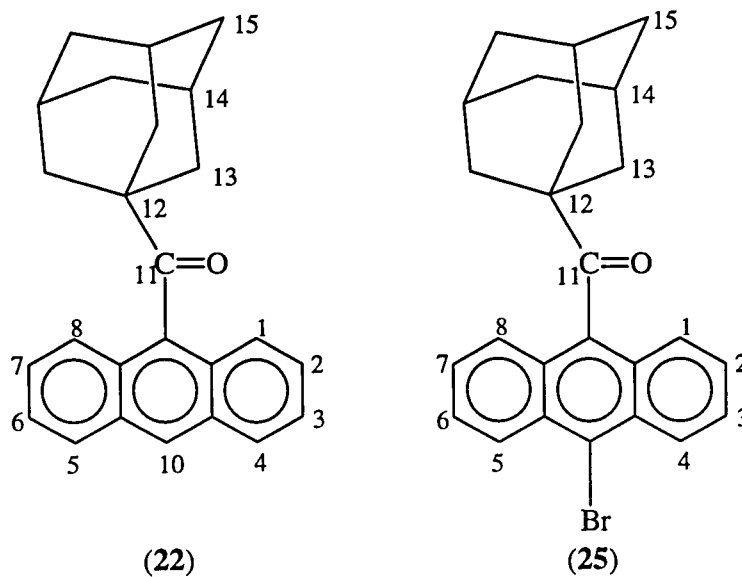
Espectre 6-9: Espectre de protó del 9-(1-adamantanecarbonyl)antracè en cloroform deuterat. S'inclou una ampliació de la part aromàtica

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols



Espectre 6-10: Espectre de protó del 9-(1-adamantancarbonil)-10-bromoantracè en cloroform deuterat. S'inclou una ampliació de la part aromàtica

6.2.4.2.- Espectres de carboni



L'assignació dels espectres de carboni (espectre 6-11 i taula 6-10 per (22));

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

espectre 6-13 i taula 6-11 per (25)) s'ha fet a partir dels desplaçaments químics i amb l'ajuda d'un experiment DEPT-135 sobre el 9-(1-adamantancarbonil)antracè (22), (veure espectre 6-12), que ens ha permès distingir els carbonis quaternaris, els metítics i els metilènics del grup adamantil.

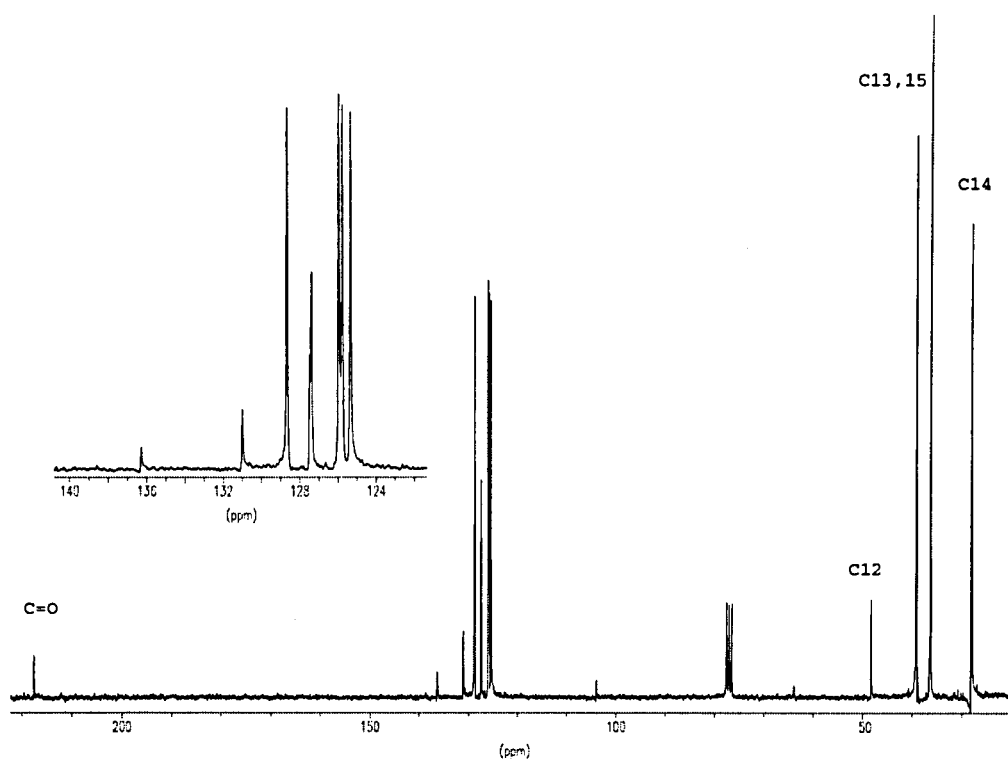
carboni	C ₁₂	C _{13,15}	C ₁₄	C = O	C _{1,8}	C _{2,7}	C _{3,6}	C _{4,5}	C ₁₀	C _{9,9a,4a,10a,8a}
δ (ppm)	48,3	38,9	28,1	217,5	125,8	125,3	125,9	128,7	123,4	136,3; 131,0; 127,5
		36,4								

Taula 6-10: Assignació de l'espectre de protó del 9-1-(adamantancarbonil)antracè en cloroform deuterat

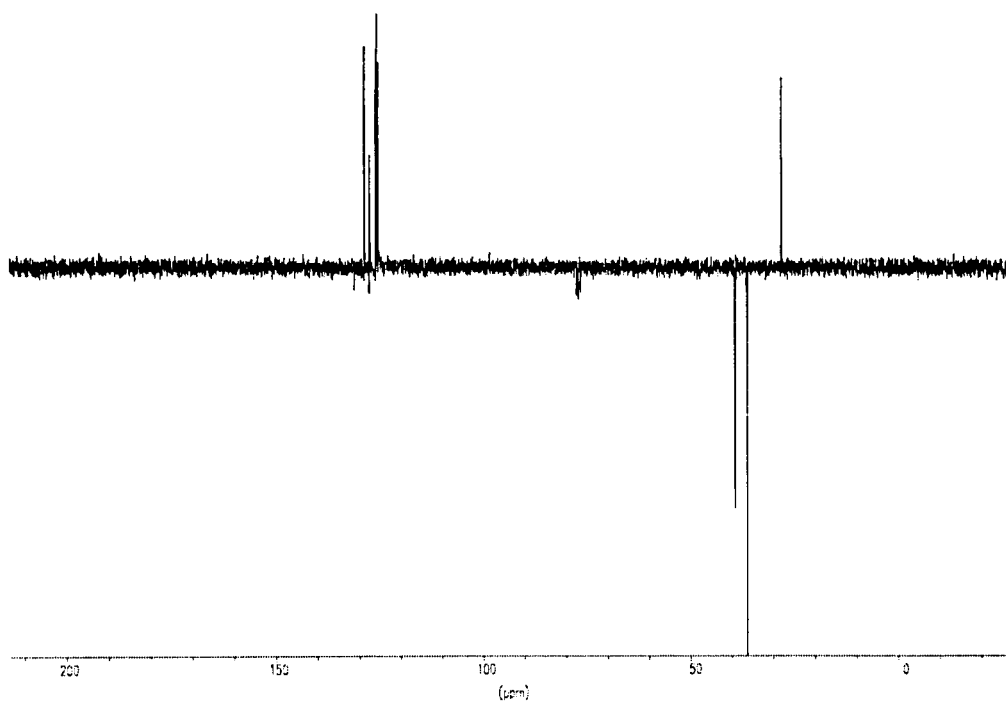
carboni	C ₁₂	C _{13,15}	C ₁₄	C = O	C _{1,8}	C _{2,7}	C _{3,6}	C _{4,5}	C ₁₀	C _{9,9a,4a,10a,8a}
δ (ppm)	48,5	39,3	28	216,8	126,2	126,2	127,2	128,2	123,5	134,1; 129,9; 128,0
		36,3								

Taula 6-11: Assignació de l'espectre de protó del 9-1-(adamantancarbonil)-10-bromoantracè (25) en cloroform deuterat

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols

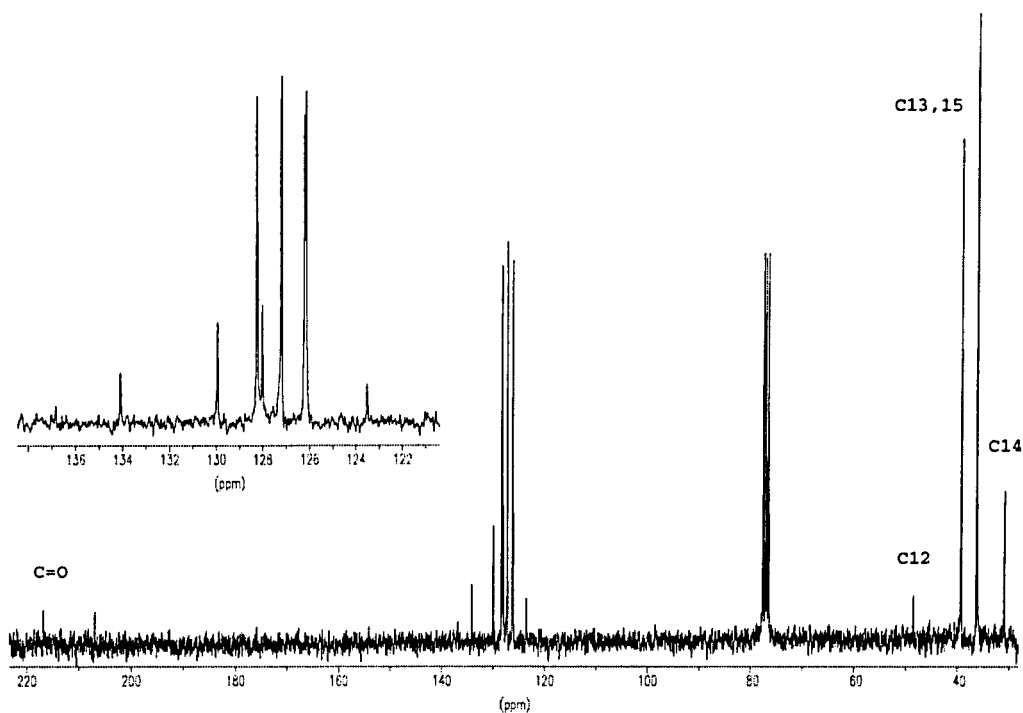


Espectre 6-11: Espectre de carboni del 9-(1-adamantancarbonil)antracè en cloroform deuterat després d'haver aplicat a la *fid* una multiplicació exponencial ($lb = 1$). S'inclou una part ampliada corresponent a la zona aromàtica



Espectre 6-12: Espectre de carboni DEPT-135 del 9-(1-adamantancarbonil)antracè en cloroform

6. Estudi estructural de les antril alquilcetones precursors dels antril alquilcarbinols



Espectre 6-13: Espectre de carboni del 9-(1-adamantancarbonil)-10-bromoantracè en cloroform deuterat després d'haver aplicat a la *fid* una multiplicació exponencial ($lb = 2$). S'inclou una part ampliada corresponent a la zona aromàtica

7. ESTUDI DELS ANTRIL ALQUILCARBINOLS

7.- ESTUDI ESTRUCTURAL DELS ANTRIL ALQUILCARBINOLS

7.1.- INTRODUCCIÓ

Tots els alcohols sintetitzats que hem estudiat són una modificació de l'alcohol de Pirkle on el grup trifluorometil ha estat substituït per un grup alquil més voluminós: grup *tert*-butil o adamantil. Aquest grup és el responsable de que la conformació dels alcohols a temperatura ambient estigui fixada per les interaccions estèriques que presenta amb els protons *peri* (H_1 i H_8) de l'antracè, (figura 7-1).

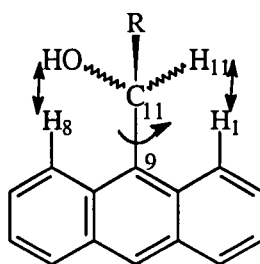
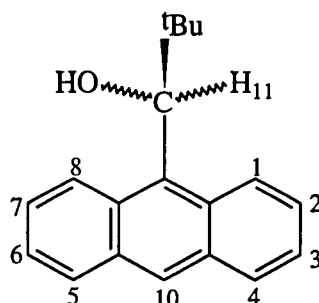


Figura 7-1

Així doncs, les fortes interaccions es tradueixen en un impediment en la rotació de l'enllaç C_9-C_{11} (sp^2-sp^3), per la qual cosa els espectres de protó dels alcohols estudiats a temperatura ambient ($T = 298$ K) presenten senyals diferenciats per a tots els protons de l'anell antracènic. D'entre tots els protons aromàtics els més propers al centre asimètric són els que presenten entorns més diferents. La incorporació de certs grups en la posició 10 de l'anell provoca modificacions en els desplaçaments químics dels protons aromàtics sobretot d'aquells que es troben més allunyats del centre quiral.

Tots els alcohols seran estudiats posteriorment com a possibles reactius quirals de solvatació i pertant per tal de poder realitzar aquests assaigs cal conèixer i assignar prèviament tots els senyals en els seus espectres de protó i carboni.

7.2.- ESTUDI I ASSIGNACIÓ DELS ESPECTRES DE ^1H -RMN I DE ^{13}C -RMN DELS ANTRIL ALQUILCARBINOLS.**7.2.1.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6)****7.2.1.1.- Espectre de protó**

L'assignació de l'espectre de protó es va realitzar mitjançant tècniques de rutina convencionals utilitzades en l'elucidació estructural dels compostos orgànics.

Es va realitzar l'espectre de ^1H -RMN ($T = 298\text{ K}$), l'experiment de correlació COSY-45 i un experiment NOEDIFF.

L'espectre de protó es va realitzar amb acetona deuterada com a dissolvent (espectres 7-1 i 7-2, taula 7-1). Inicialment vam assignar el protó metínic (H_{11}) com aquell que ressona a 6,25 ppm. Aquest protó ressona a camps baixos per estar enllaçat al carboni que suporta l'oxigen i a l'antracè i ho fa en forma de doblet ja que s'acobla amb el protó hidroxílic que apareix també com un doblet a 4,7 ppm. El protó hidroxílic és un protó mòbil per la qual cosa la posició del doblet esmentat en l'espectre pot variar considerablement amb el dissolvent emprat.

La distinció entre els dos protons *peri* (H_1 i H_8) va ser possible gràcies a la realització d'un experiment NOE diferencial homonuclear ($T = 298\text{ K}$), (veure espectre 7-3). A temperatura ambient la irradiació del protó metínic (H_{11}) dóna un 25 % d'efecte NOE sobre el protó *peri* més proper a l'espai (que anomenem H_1) mentre que l'altre protó (que anomenem H_8) no es veu afectat. Cal destacar que els NOEs

sobre els protons *peri* varien significativament amb la temperatura per la rotació més o menys ràpida de l'enllaç C₉-C₁₁.

El senyal corresponent al protó H₈ que ressona a 9,48 ppm és un doble multiplet. Aquest protó s'acobla amb una constant gran amb el protó H₇ i presenta també acoblaments menors amb els protons H₆ i H₅. El senyal corresponent a l'altre protó *peri* (H₁) que ressona a 8,46 ppm és també un doble multiplet però es troba solapat amb el singlet corresponent al protó H₁₀ que ressona a 8,46 ppm. El protó H₁ s'acobla amb una constant d'acoblament gran amb el protó H₂ i presenta també acoblaments petits amb els protons H₃ i H₄.

Dels dos protons *peri*, el protó H₈ és el que ressona a camps més baixos. Aquest protó és el que es troba més proper en l'espai al grup hidroxil en l'alcohol rígid i pertant rep un cert efecte anisotròpic dels parells d'electrons de l'oxigen d'aquest grup.

Una vegada assignats els protons *peri* de l'anell, la lectura de l'espectre COSY-45 (espectre 7-4) ens va permetre l'assignació dels altres protons de l'anell antracènic.

Els protons H₂, H₇, H₃ i H₆ constitueixen un sistema AA'BB' i es presenten solapats entre si. El senyal corresponent al protó H₂ acoblat amb el protó H₁ és un multiplet que ressona a 7,48 ppm i el senyal corresponent al protó H₃ acoblat amb el H₂ és un multiplet que ressona a 7,44 ppm. El senyal corresponent al protó H₇ acoblat amb el protó H₈ és un multiplet que ressona a 7,38 ppm i el senyal corresponent al protó H₆ acoblat amb el protó H₇ és un multiplet que ressona a 7,42 ppm.

Els senyals corresponents als protons H₄ i H₅ s'assignen també mitjançant l'experiment COSY-45. El protó H₄ és un doble multiplet que ressona a 8,04 ppm. Aquest protó s'acobla amb el protó H₃ amb una constant d'acoblament gran i també s'acobla amb els protons H₂ i H₁ amb unes constants d'acoblament petites. El protó H₅ és un multiplet que ressona a 7,99 ppm. Aquest protó s'acobla amb el protó H₆ amb una constant d'acoblament gran i també s'acobla amb els protons H₇ i H₈ amb unes constants d'acoblament petites.

Finalment a camps alts trobem el singlet corresponent als metils del grup *tert*-butil que ressonen a 1,02 ppm.

protó	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈
δ (ppm)	8,46	7,48	7,44	8,04	7,99	7,42	7,38	9,48

protó	H ₁₀	H ₁₁	OH	CH ₃
δ (ppm)	8,46	6,25	4,7	1,02

Taula 7-1 : Assignació de l'espectre de protó del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) en acetona deuterada

La lectura de les constants d'acoblament que es poden veure en les taules 7-2 i 7-3 es va fer gràcies a la realització d'un espectre de protó obtingut després d'aplicar a la *fid* una lleugera multiplicació gaussiana ($lb = -0,6$ i $gb = 0,6$) i a una simulació de l'espectre de protó utilitzant la versió 930501 del programa WIN-DAISY, (figura 7-2).

J [Hz]	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
H ₄	0,6	1,4	8,5	-
H ₃	1	6,6	-	-
H ₂	9,2	-	-	-
H ₁	-	-	-	-

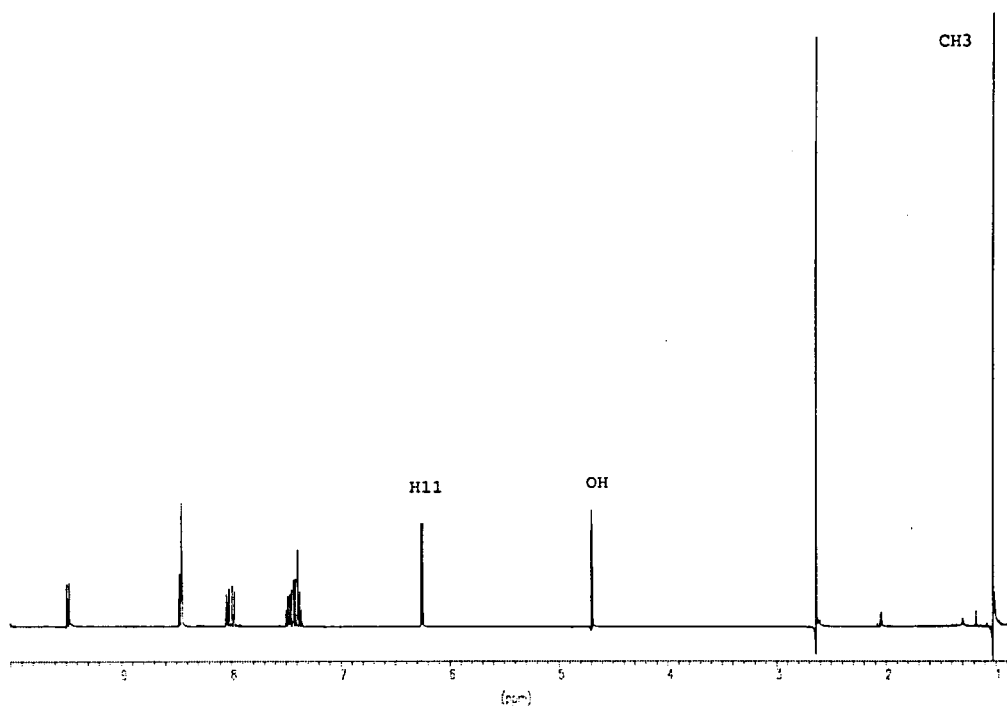
Taula 7-2 : Constants d'acoblament [Hz] dels protons H₁, H₂, H₃ i H₄ del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6)

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols

J [Hz]	H ₈	H ₇	H ₆	H ₅
H ₅	0,8	1,5	8,6	-
H ₆	1,1	6,6	-	-
H ₇	9,2	-	-	-
H ₈	-	-	-	-

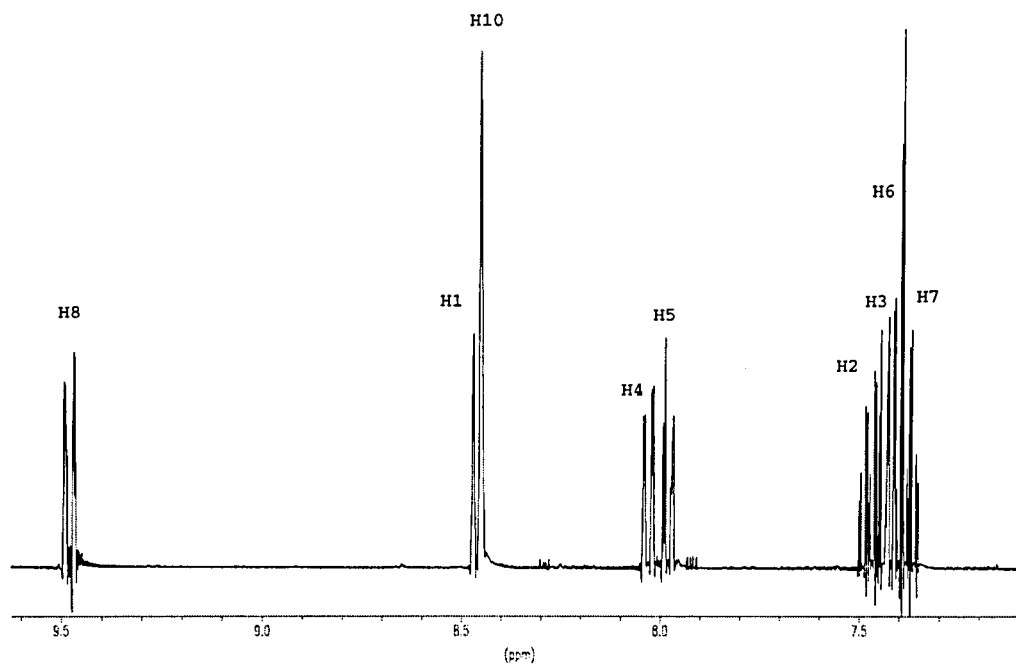
Taula 7-3 : Constants d'acoblament [Hz] dels protons H₈, H₇, H₆ i H₅ del 9-antril-*tert*-butilcarbinol

(6)

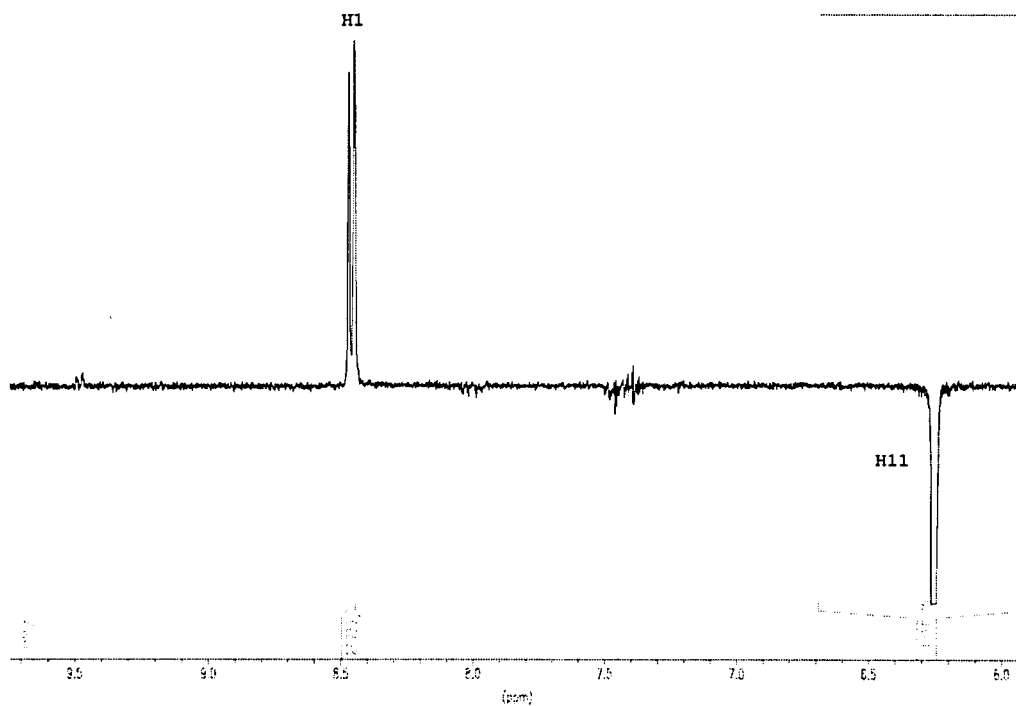


Espectre 7-1 : Espectre de protó del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) en acetona deuterada. Cal esmentar que el senyal que ressona a 2,6 ppm correspon a un pic d'aigua del dissolvent

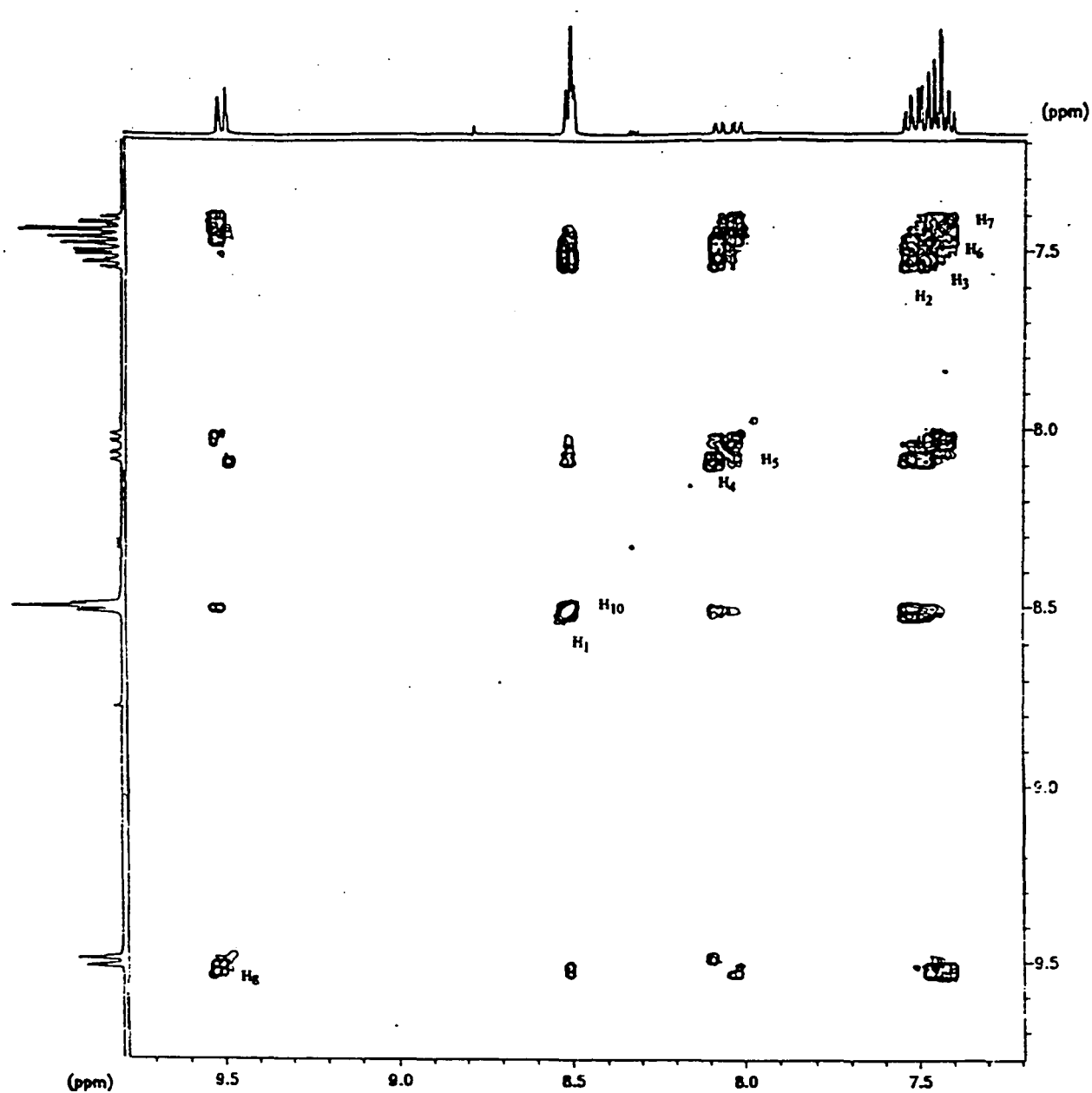
7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols



Espectre 7-2: Part aromàtica de l'espectre de protó del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**) en acetona deuterada després d'aplicar a la *fid* una lleugera multiplicació gaussiana



Espectre 7-3: Espectre NOE diferencial del 9-antril-*tert*-butilcarbinol després d'irradiar el protó H₁₁ durant 8 segons a una potència de 48 L



Espectre 7-4: COSY-45 i projeccions corresponents al 9-antril-*tert*-butilcarbinol. S'han recollit 512 adquisicions de 1K cadascuna utilitzant una amplada espectral de 950 Hz (en l'espectre només s'ha inclòs la part aromàtica). L'espectre s'ha processat de la manera convencional

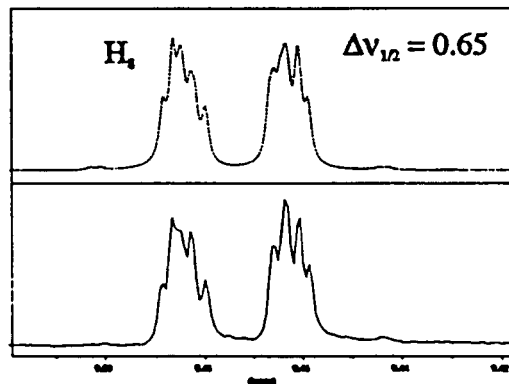
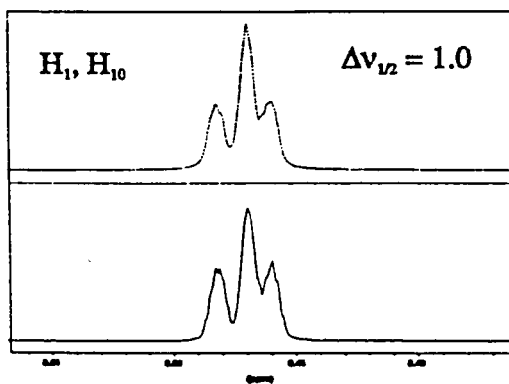
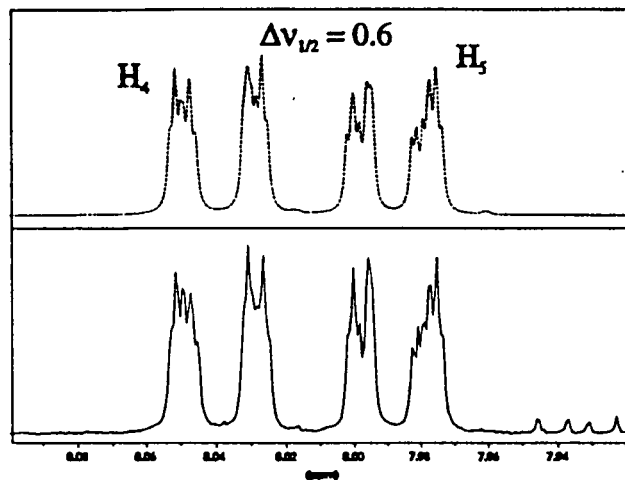
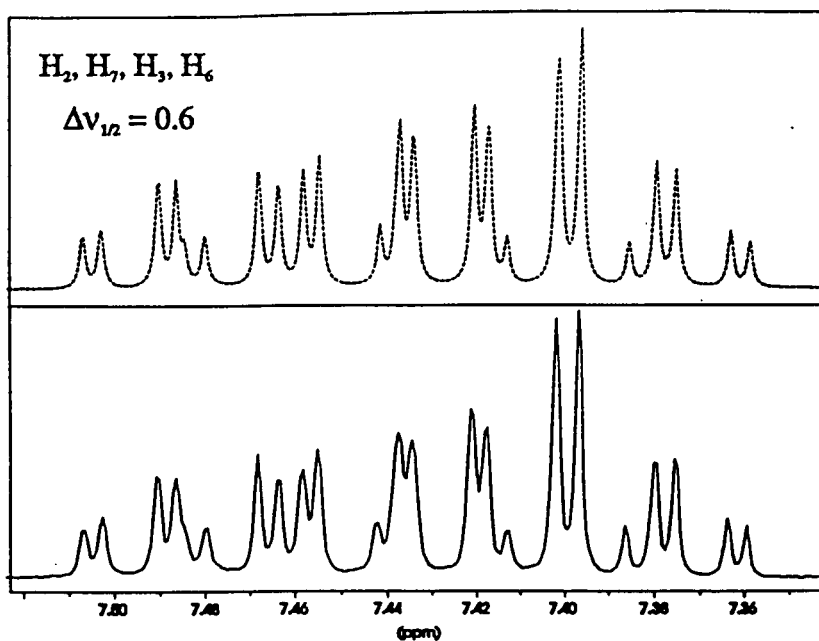
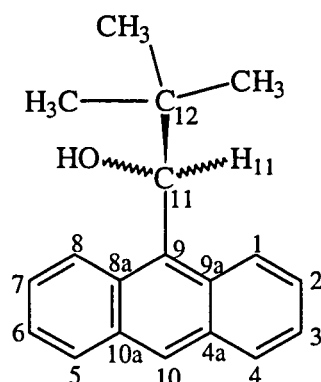


Figura 7-2: Espectres experimentals (línia contínua) i espectres simulats (línia discontinua)

7.2.1.2.- Espectre de carboni



L'assignació de tots els senyals de l'espectre de ^{13}C en cloroform deuterat (espectre 7-5, taula 7-4) és força complexa ja que tots els carbonis de l'anell antracènic ressonen entre $\delta = 124,4$ ppm i $\delta = 133,5$ ppm. En aquesta zona hi ha catorze senyals corresponents a ^{13}C , cinc dels quals corresponen a carbonis quaternaris. L'assignació dels carbonis metítics de l'anell aromàtic es va dur a terme d'acord amb l'assignació prèvia de l'espectre de protó mitjançant la realització d'un experiment de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (espectre 7-6). Posteriorment la realització d'un experiment HETNOE amb irradiació selectiva del protó *peri* H_8 (espectre 7-7) va permetre assignar també el carboni quaternari (C_{8a}) que es troba proper en l'espai a aquest protó.

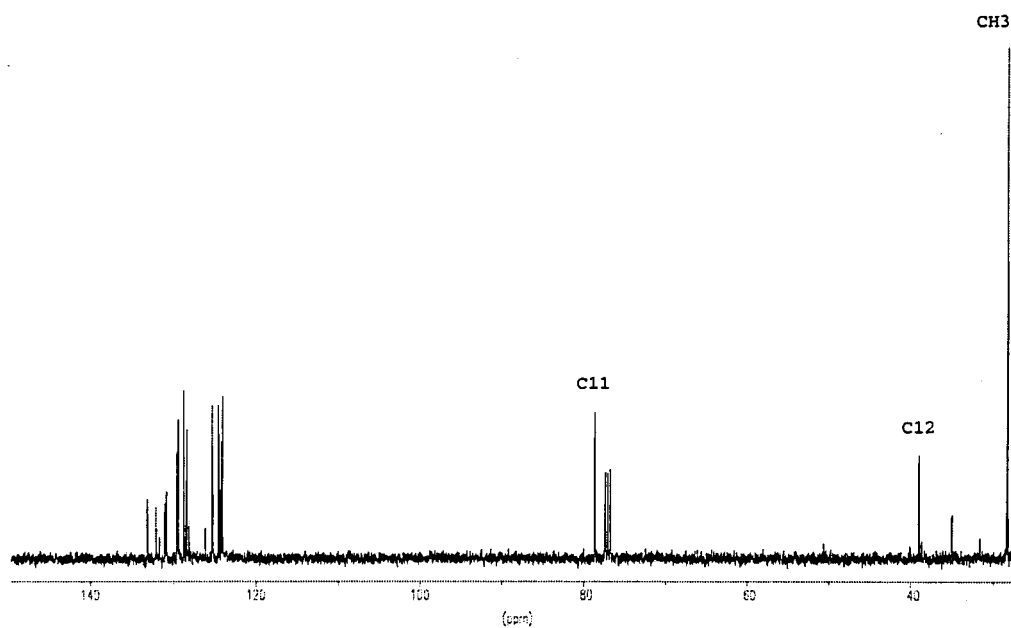
Els carbonis alifàtics es van assignar d'acord amb els seus desplaçaments químics. El carboni quaternari del grup *tert*-butil ressona a $\delta = 38,96$ mentre que els metils ressonen junts a $\delta = 28,26$. Finalment, el carboni C_{11} ressona a $\delta = 78,59$ ppm.

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols

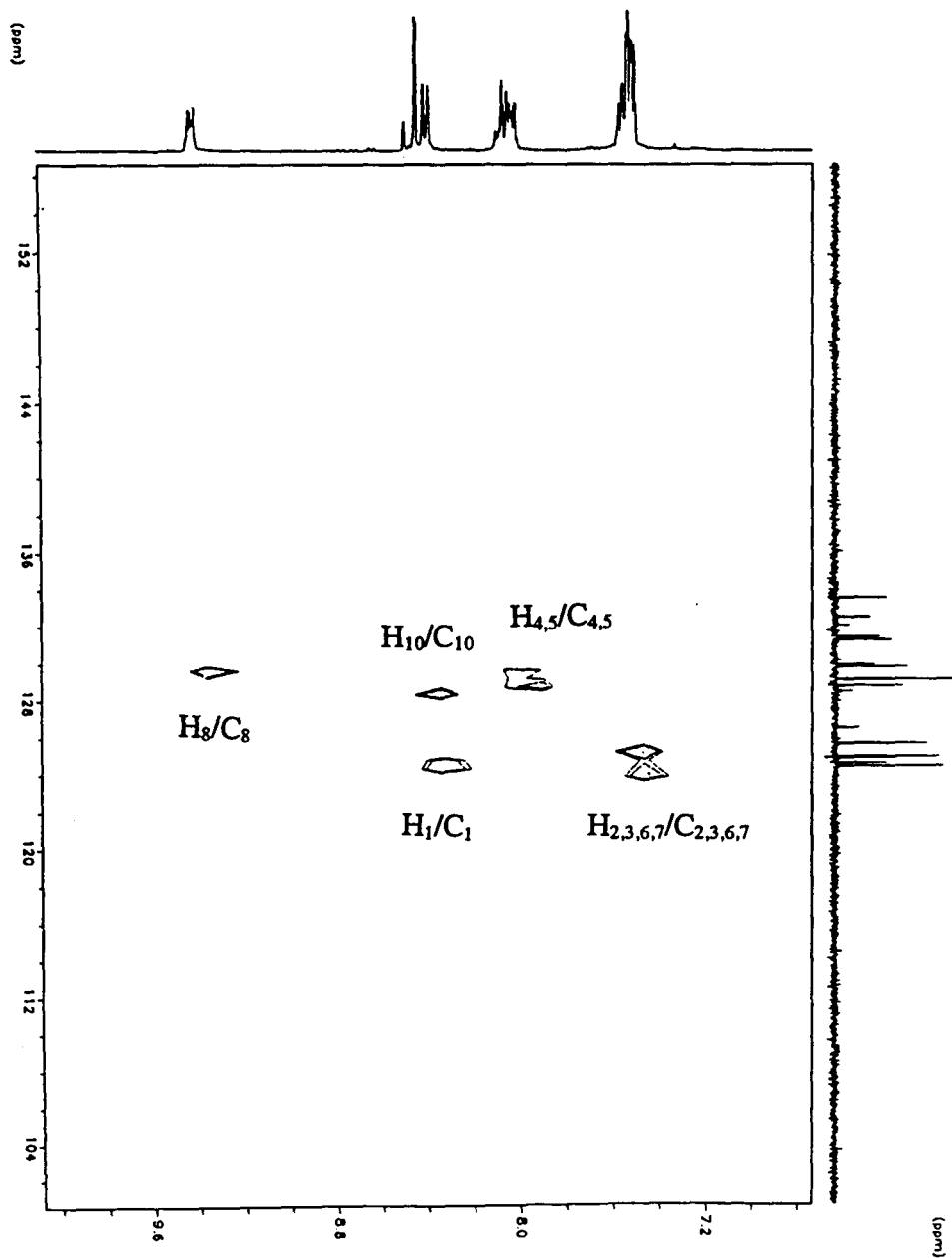
carboni	CH ₃	C ₁₂	C ₁₁	C ₁	C _{2,3}	C _{4,5}	C _{6,7}	C ₈
δ (ppm)	28,26	38,96	78,59	125,26	124,03 124,21	129,38 129,48	124,47 124,56	130,78

carboni	C _{8a}	C ₁₀
δ (ppm)	130,98	128,37

Taula 7-4 : Assignació de l'espectre de carboni del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) en cloroform deuterat

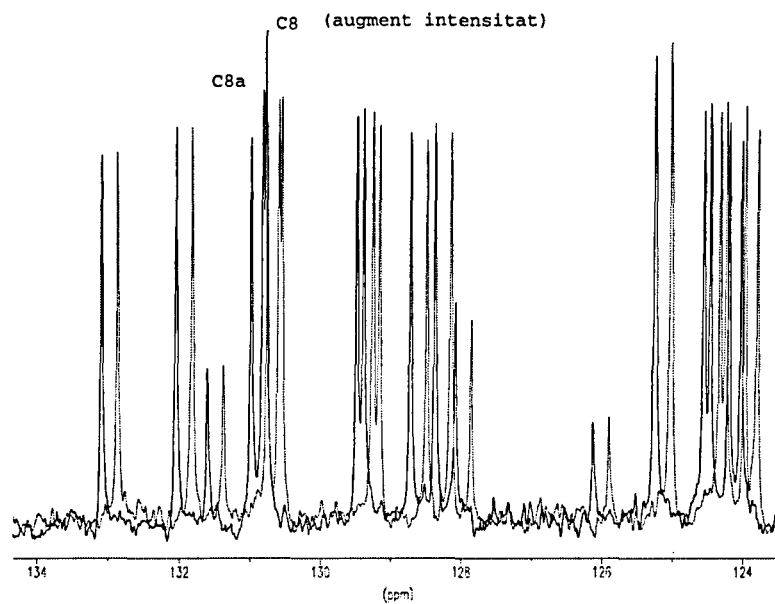


Espectre 7-5: Espectre de carboni del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) en cloroform deuterat



Espectre 7-6: Espectre bidimensional XHCORR de correlació protó-carboni del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) en cloroform deuterat. L'enregistrament s'ha fet amb una finestra espectral de protó de 1240 Hz i una de carboni de 3009 Hz. En total s'han enregistrat 128 experiments de 64 scans cadascun

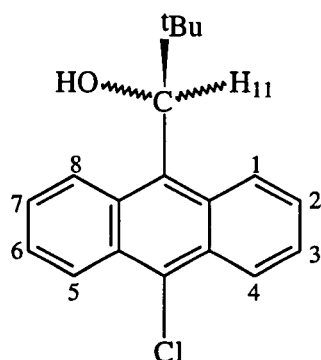
7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols



Espectre 7-7: Experiment HETNOE amb irradiació selectiva del protó *peri* H₈ on es poden observar els augments d'intensitat en els carbonis aromàtics rebent efecte NOE (C₈ i C_{8a}). L'espectre de carboni de traç blau correspon al obtingut després de la irradiació selectiva i el de traç vermell a l'espectre original

7.2.2.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 9-(10-cloroantril)-tert-butilcarbinol (7)

7.2.2.1.- Espectre de protó



L'assignació de l'espectre de protó (espectre 7-8, taula 7-5) es va realitzar d'acord amb l'espectre COSY-45 (espectre 7-11) i amb l'espectre ROESY¹ (espectre 7-12), experiment bidimensional que correlaciona com a pics creuats els desplaçaments químics de parells de protons que es troben propers en l'espai.

La lectura de les constants d'acoblament entre els protons de l'anell antracènic es va fer a partir d'un espectre de ¹H-RMN obtingut després d'aplicar a la *fid* una lleugera multiplicació gaussiana i amb l'ajuda d'un espectre TOCSY-1D^{2,3,4} (espectre 7-9). Els valors de les constants es poden llegir en les taules 7-6 i 7-7. Els valors obtinguts són molt similars als tabulats pel 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) i seran també vàlids per tots els altres alcohols d'estructura antracènica estudiats.

En l'experiment TOCSY-1D es va pulsar selectivament el protó H₈ de l'anell antracènic i es va obtenir un espectre només amb els senyals corresponents als protons que tenen una connectivitat amb aquest protó. Aquest experiment ens serveix per observar clarament els protons H₇, H₆ i H₅ que en l'espectre original es troben solapats amb els protons H₂, H₃ i H₄ respectivament.

¹ A. A. Bothner-By, R. L. Stephens, J.-M. Lee, C. D. Warren and R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 811 (1984)

² Tesi Doctoral de Pere Adell, octubre de 1996

³ D. G. Davis and A. X. Bax, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2820 (1985)

⁴ S. Subramanian and A. Bax, *J. Magn. Reson.*, **71**, 325 (1987)

En l'espectre de protó en cloroform deuterat el protó H_{11} ressona a 6,21 ppm com un singlet ample ja que s'acobla amb el protó hidroxílic ($\delta = 2,35$ ppm) amb una constant petita.

Igual que en el 9-antril-*tert*-butilcarbinol la identificació del senyal del protó H_{11} ens serveix per distingir entre els protons *peri* de l'anell antracènic. L'experiment ROESY ens mostra que el protó H_1 proper en l'espai al protó metínic ressona a 8,34 ppm mentre que el protó H_8 que no dona pic ROESY amb el protó metínic ho fa a 9,36 ppm.

A partir de l'assignació dels protons *peri* i amb l'ajuda del COSY-45 podem assignar la resta dels protons de l'anell observant els acoblaments existents entre ells (taules 7-6 i 7-7).

El senyal corresponent al protó H_1 és un doble multiplet que en aquest cas, a diferència del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**), no es troba solapat amb cap altre protó ja que el protó H_{10} que en l'alcohol (**6**) ressonava molt aprop ha estat substituït pel clor. El senyal corresponent al protó H_8 és també un doble multiplet.

Els protons H_2, H_7, H_3 i H_6 formen un sistema AA'BB' i es troben solapats entre ells (espectre 7-10). Tots els senyals corresponents a aquests protons són dobles dobles ja que cadascun d'ells s'acobla amb dos protons amb constants d'acoblament grans a tres enllaços i a la vegada amb un altre protó amb una constant d'acoblament a quatre enllaços que és menor. Els dobles multiplets corresponents als protons H_4 i H_5 ressonen més desapantallats (a 8,59 i 8,55 ppm respectivament) que en l'espectre de l'alcohol (**6**) a causa de l'efecte inductiu del clor.

Finalment el senyal corresponent als metils del grup *tert*-butil és un singlet que ressona a camps molt alts ($\delta = 1$ ppm).

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols

protó	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈
δ (ppm)	8,34	7,46	7,55	8,59	8,55	7,52	7,44	9,36

protó	H ₁₁	OH	CH ₃
δ (ppm)	6,21	2,35	1,00

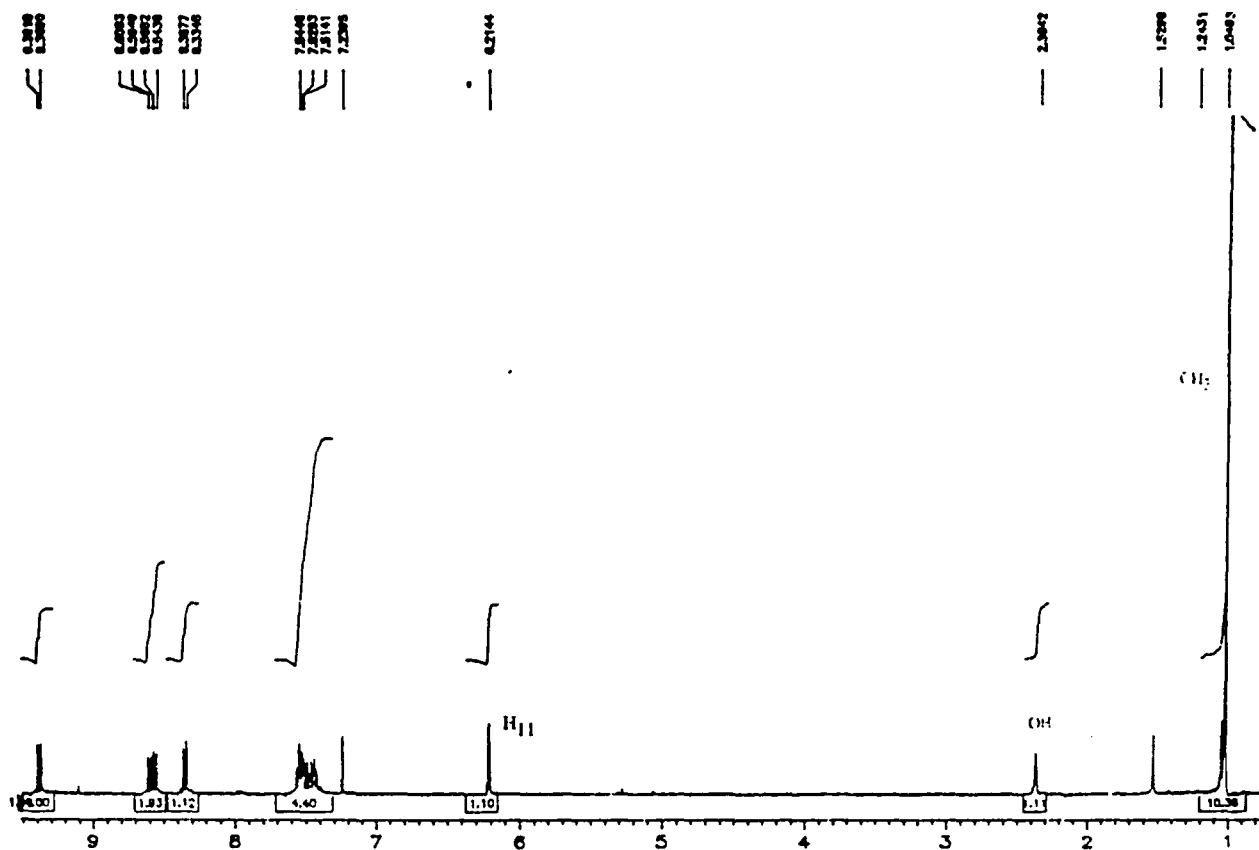
Taula 7-5 : Assignació de l'espectre de protó del 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (7) en cloroform deuterat

J [Hz]	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
H ₄	< 0,5	1,53	8,49	-
H ₃	0,98	6,43	-	
H ₂	9,07	-		
H ₁	-			

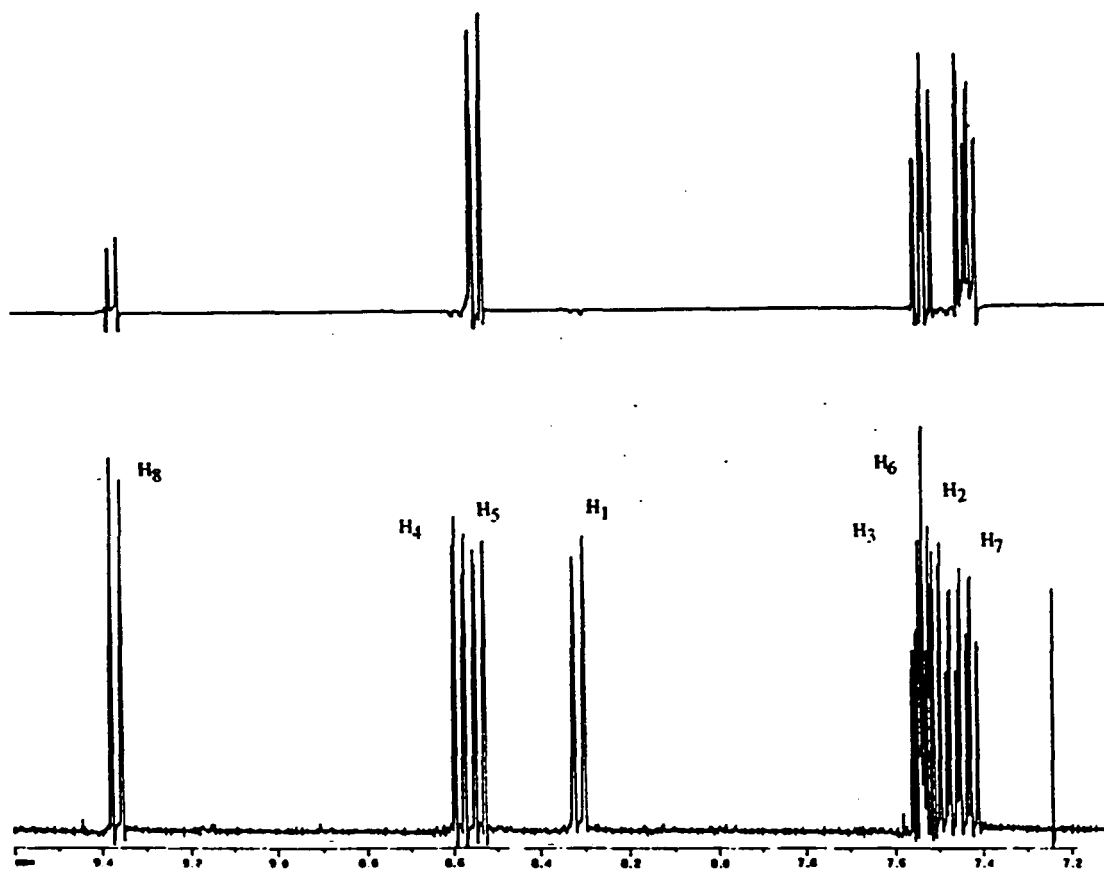
Taula 7-6 : Constants d'acoblament [Hz] dels protons H₁, H₂, H₃ i H₄ del 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (7)

J [Hz]	H ₈	H ₇	H ₆	H ₅
H ₅	< 0,5	1,43	8,79	-
H ₆	0,8	6,51	-	-
H ₇	9,28	-	-	-
H ₈	-	-	-	-

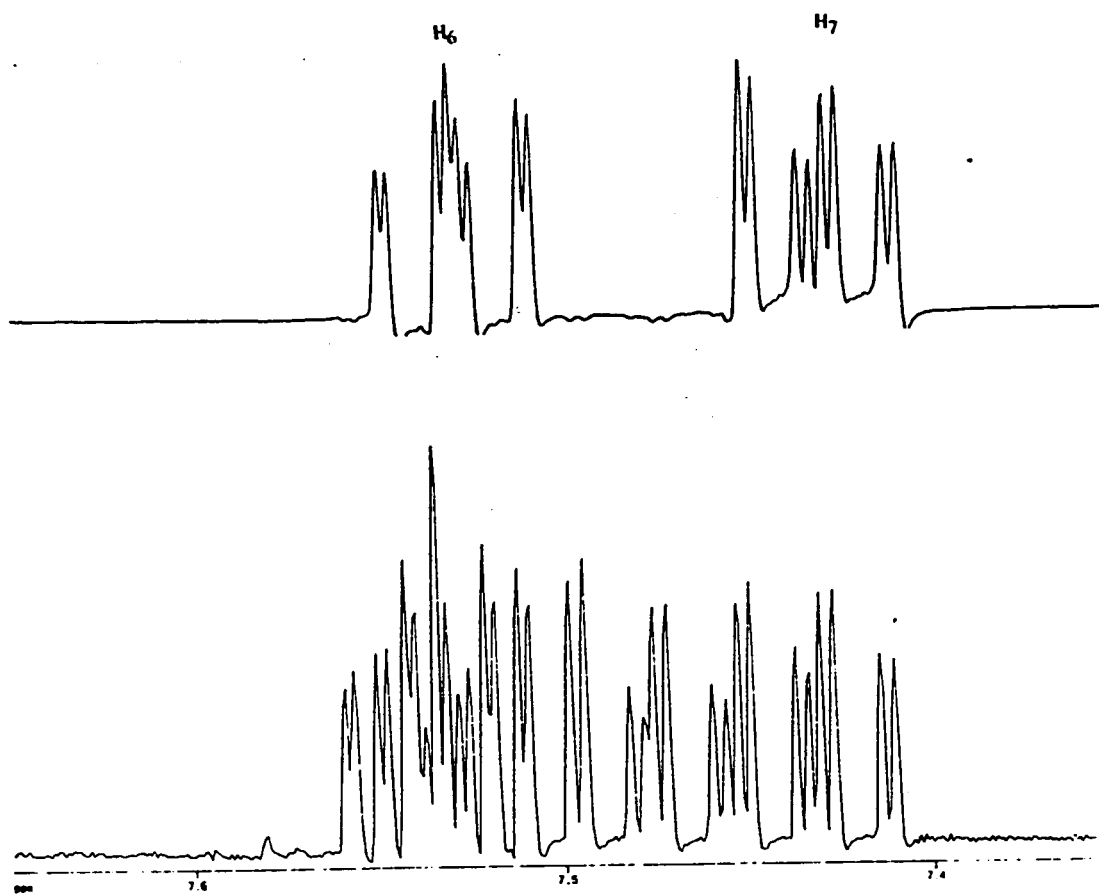
Taula 7-7: Constants d'acoblament [Hz] dels protons H₅, H₆, H₇ i H₈ del 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (7)



Espectre 7-8: Espectre de protó del 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (7) en cloroform deuterat

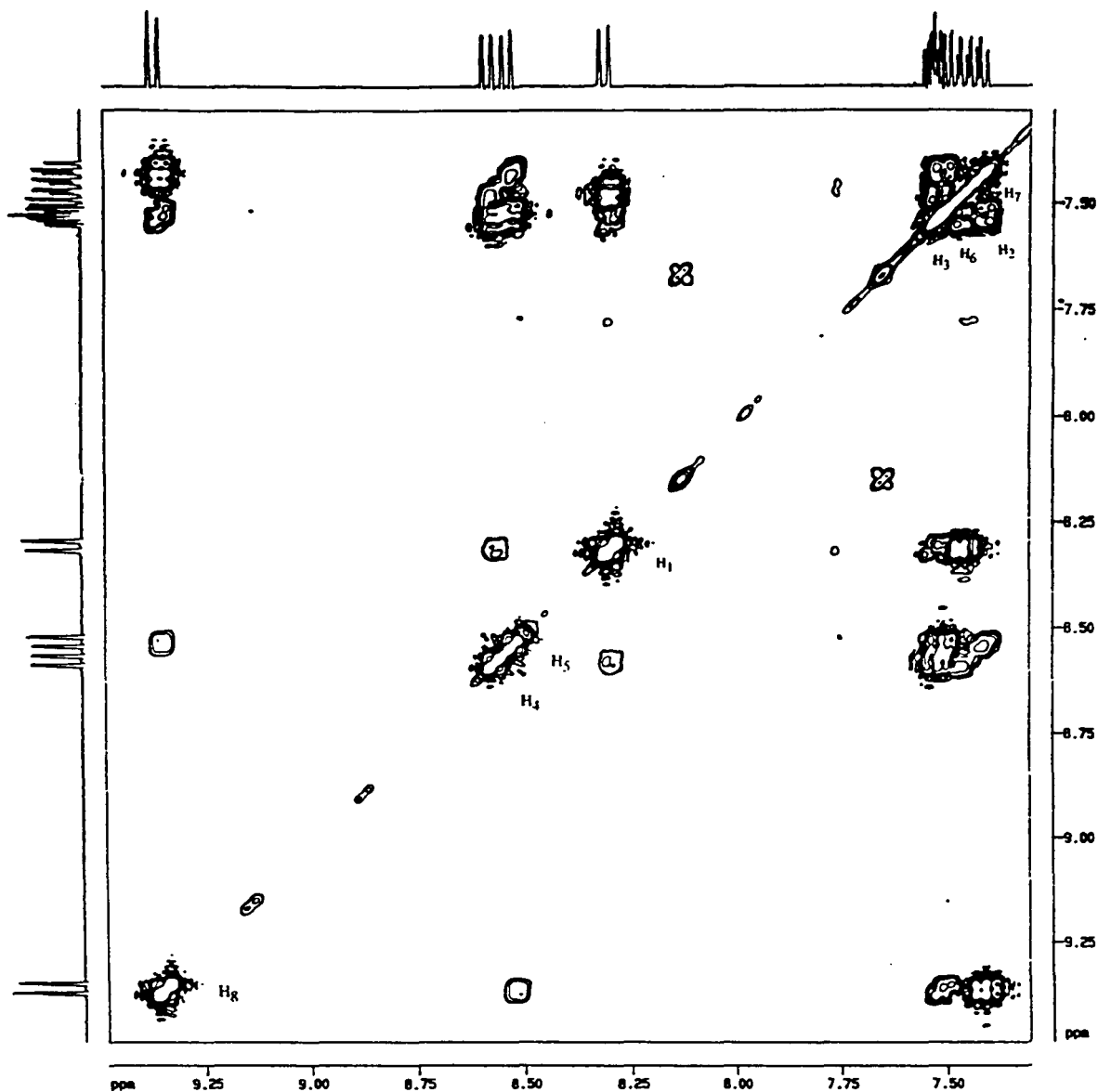


Espectre 7-9: A la part inferior es veu la part aromàtica de l'espectre de ^1H -RMN del 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (7) després d'una lleugera multiplicació gaussiana abans de transformar-lo. A la part superior es veu la part aromàtica de l'espectre TOCSY-1D



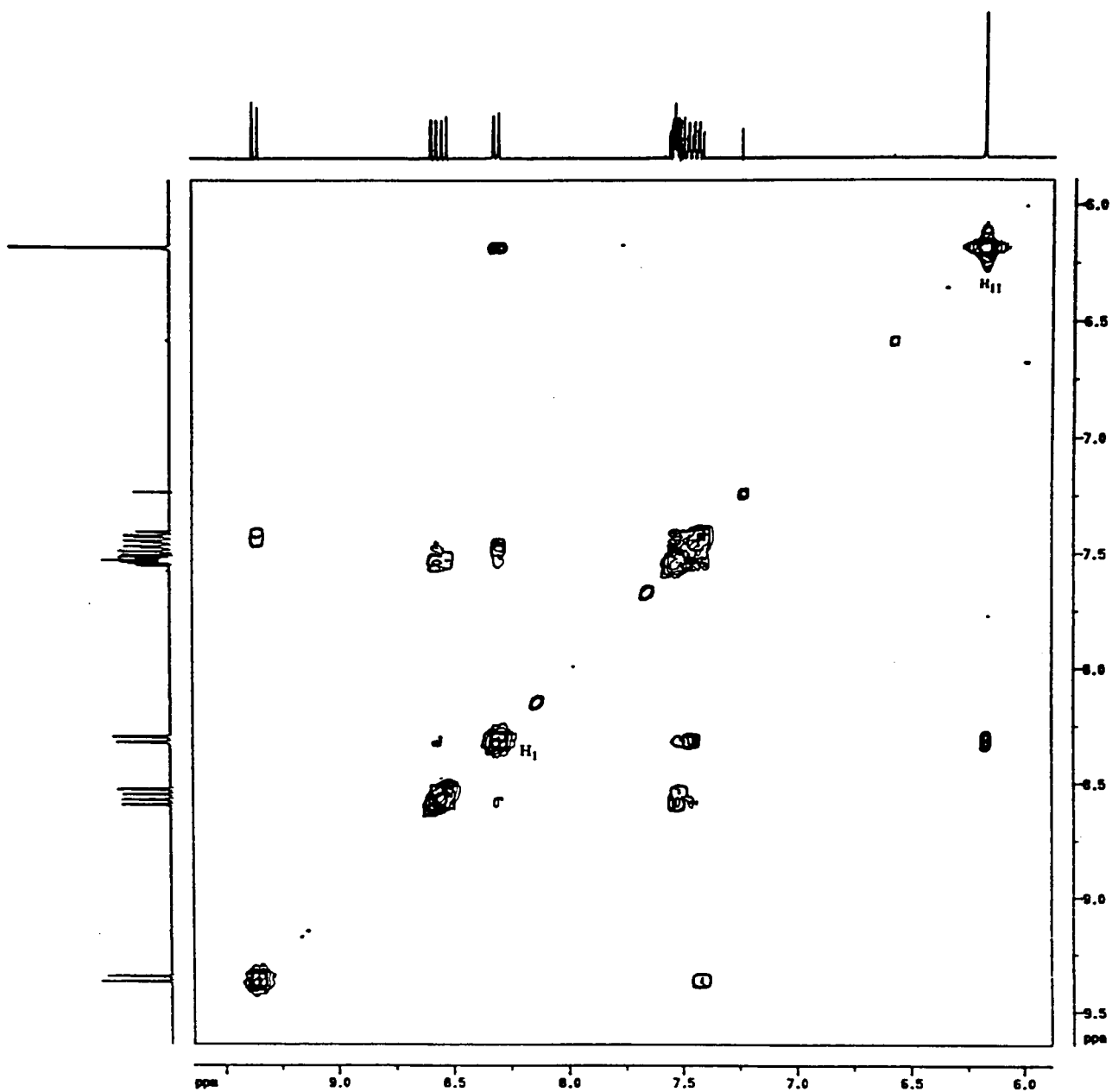
Espectre 7-10: A la part inferior es veu una part de l'espectre del 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (7) on es poden observar els protons H₂, H₃, H₆ i H₇ amb els seus corresponents acoblaments. A la part superior es veu l'espectre TOCSY-1D que ens permet distingir els protons H₆ i H₇

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols



Espectre 7-11: COSY-45 i projeccions corresponents al 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (7). S'han recollit 256 adquisicions de 1K de 16 scans cadascuna, utilitzant una amplada espectral de 1500 Hz. Les dades s'han processat fent una doble transformada de Fourier, fent un *zero filling* a F1 fins a 512 W i utilitzant una funció sinusoidal en ambdues dimensions. L'espectre està simetritzat respecte a la diagonal

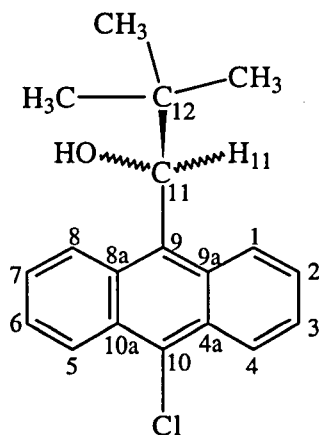
7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols



Espectre 7-12: ROESY i projeccions corresponents del 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (7).

L'amplada espectral utilitzada ha estat la mateixa de l'experiment COSY

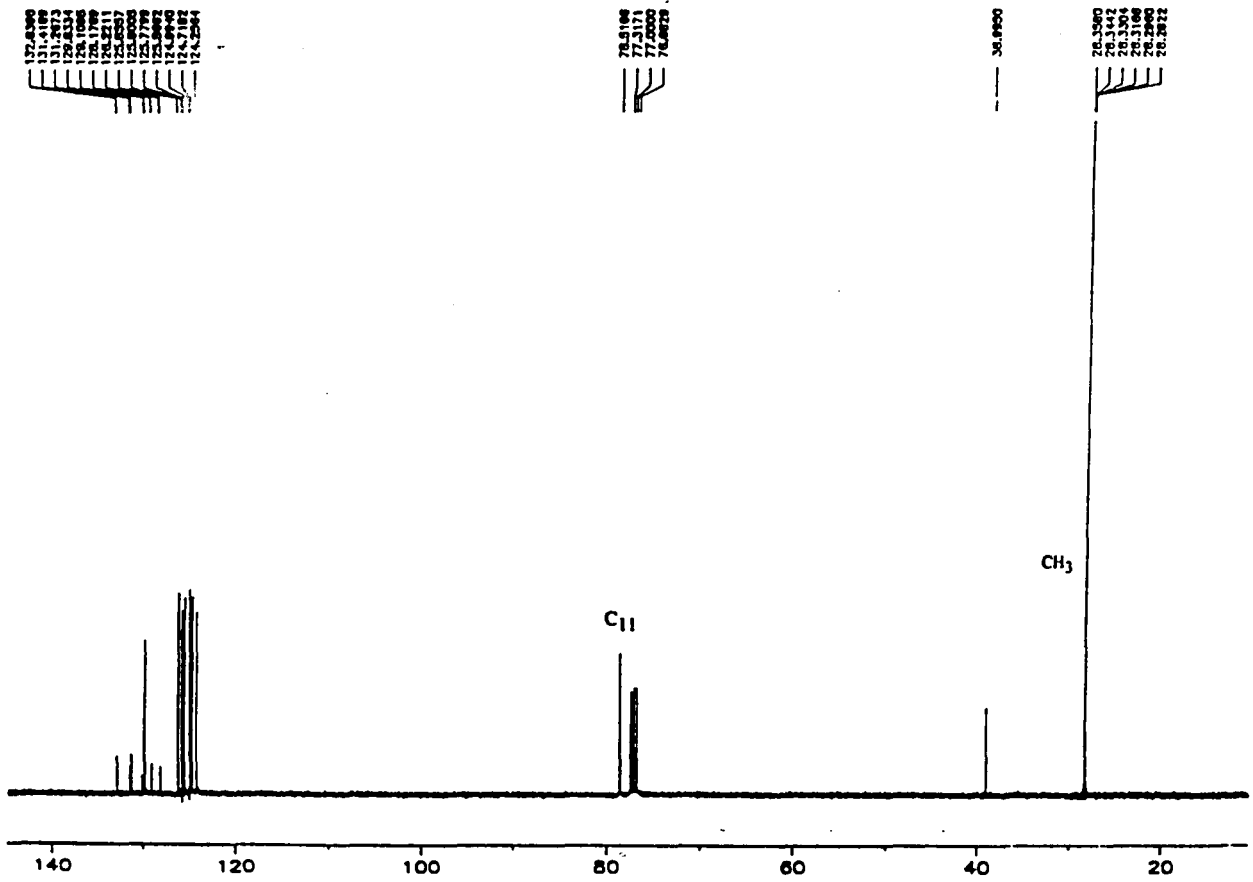
7.2.2.2.- Espectre de carboni



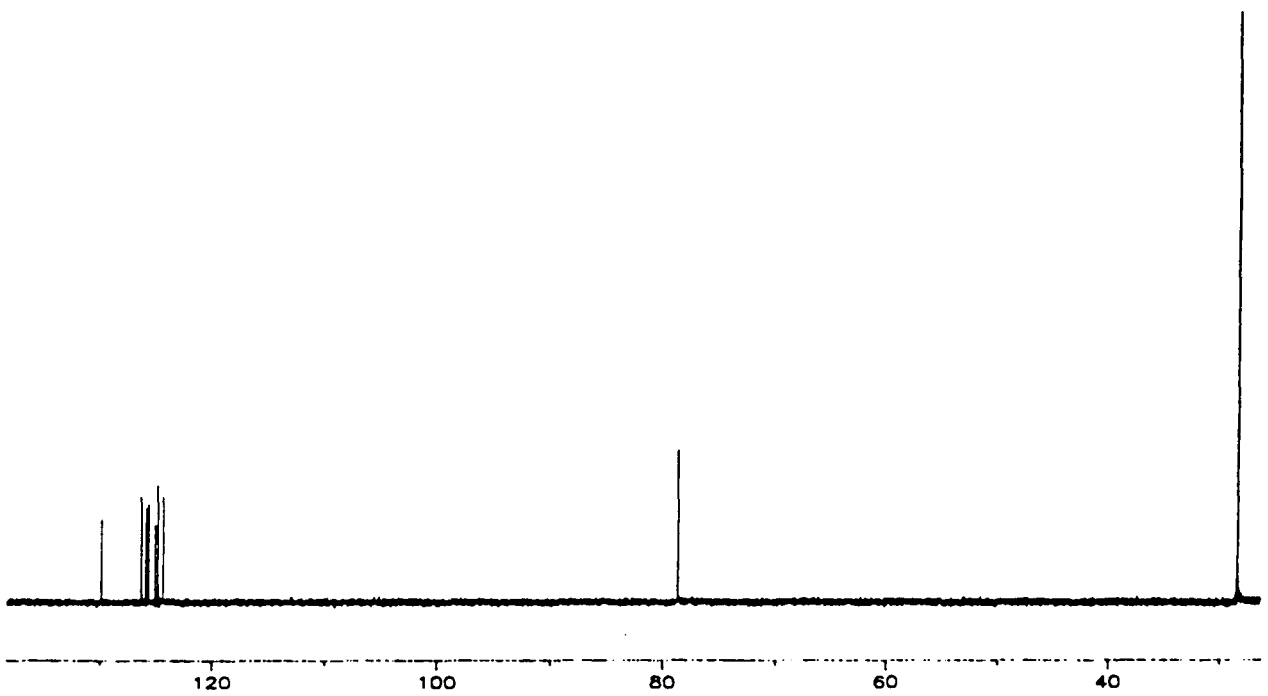
L'assignació de tots els senyals de ^{13}C (espectre 7-13) és força complexa ja que tots els carbonis de l'anell antracènic ressonen entre $\delta = 124,2$ ppm i $\delta = 132,83$ ppm.

En aquesta zona hi ha catorze senyals corresponents a ^{13}C , cinc dels quals corresponen a carbonis quaternaris i per tant no s'observen en l'espectre de ^{13}C DEPT-135 (espectre 7-14). Els carbonis alifàtics es van assignar d'acord amb els seus desplaçaments químics. El carboni quaternari del grup *tert*-butil ressona a $\delta = 38,99$ i els metils del grup *tert*-butil ressonen junts a $\delta = 28,35$ ppm. Finalment, el carboni C_{11} ressona a $\delta = 78,52$ ppm.

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols



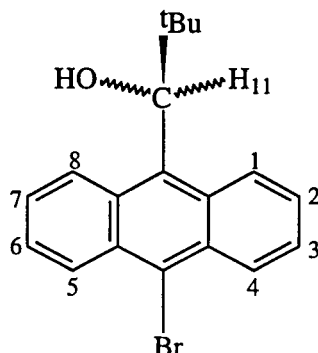
Espectre 7-13: Espectre de carboni del 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (7) en cloroform deuterat



Espectre 7-14: Espectre DEPT-135 del 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol en cloroform deuterat

7.2.3.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (8)

7.2.3.1.- Espectre de protó



L'assignació de l'espectre de protó d'aquest derivat (espectres 7-15 i 7-16, taula 7-8) es va realitzar d'acord amb les assignacions prèvies pels altres alcohols sintetitzats i amb l'ajuda d'un experiment COSY-45 (espectre 7-17) així com d'una sèrie d'espectres de protó amb irradiació de diferents protons de l'anell antracènic (espectre 7-18). Aquests darrers experiments també van ser útils a l'hora de determinar les constants d'acoblament entre els protons aromàtics (taules 7-9 i 7-10).

L'espectre de protó del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (8) en cloroform deuterat és molt similar al de l'alcohol 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (7) (subapartat 7.2.2.1). En aquest cas el protó metínic (H_{11}) ressona a 6,23 ppm com un singlet ample i el protó hidroxílic ho fa a 2,4 ppm també en forma de singlet ample. Els metils del grup *tert*-butil ressonen junts a $\delta = 1,02$ ppm.

En la part aromàtica de l'espectre el protó *peri* H_1 ressona a 8,34 ppm mentre que el protó H_8 ho fa a 9,38 ppm. Els protons H_4 i H_5 són els més afectats per la presència del brom i ressonen a 8,64 i 8,59 ppm respectivament desplaçats lleugerament cap a camps més baixos que en el 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol.

Els protons H_2 , H_7 , H_3 i H_6 ressonen solapats a 7,47, 7,43, 7,54 i 7,53 respectivament i han estat assignats gràcies als experiments d'irradiació (espectres 7-18). Les irradiacions dels protons H_8 , H_4 i H_1 ens permeten identificar els protons que hi estan acoblats ja que la pèrdua d'acoblament per la irradiació es tradueix en una menor multiplicitat dels senyals. Els espectres realitzats després de les

irradiacions ens permeten també fer una lectura de les constants d'acoblament residuals en els multiplets.

protó	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈
δ (ppm)	8,34	7,47	7,54	8,64	8,59	7,53	7,43	9,38

protó	H ₁₁	OH	CH ₃
δ (ppm)	6,23	2,4	1,02

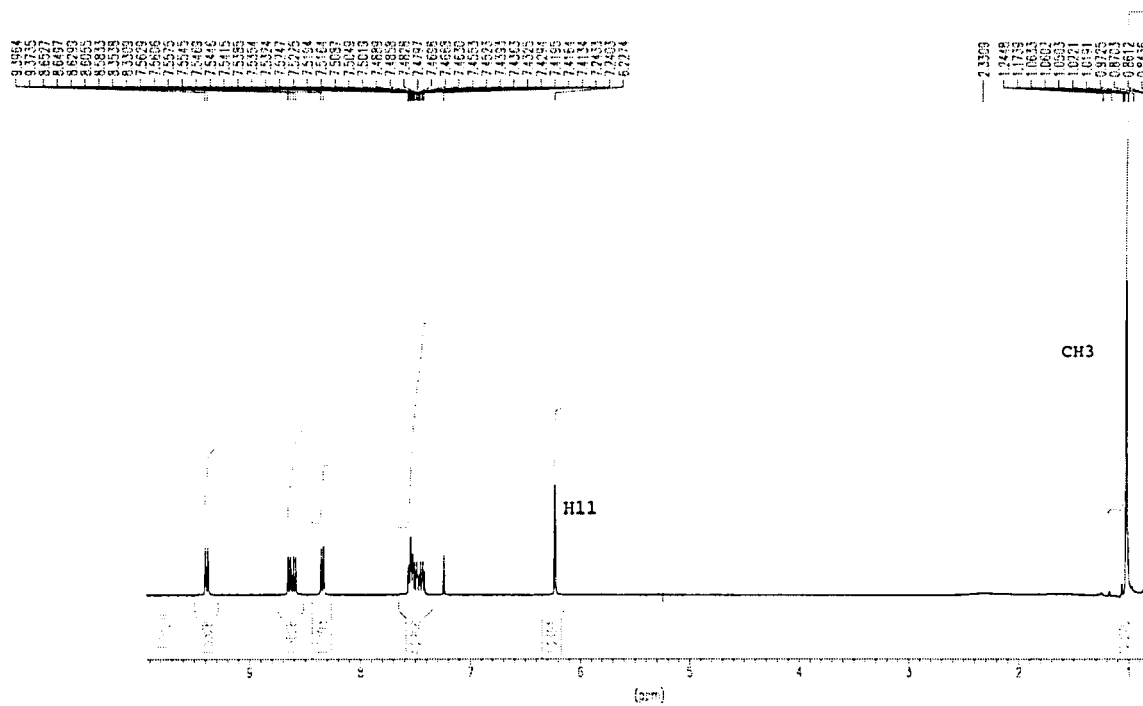
Taula 7-8 : Assignació de l'espectre de protó del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (8) en cloroform deuterat

J [Hz]	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
H ₄	< 0,5	1,38	8,88	-
H ₃	0,98	6,7	-	
H ₂	8,84	-		
H ₁	-			

Taula 7-9 : Constants d'acoblament [Hz] dels protons H₁, H₂, H₃ i H₄ del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (8)

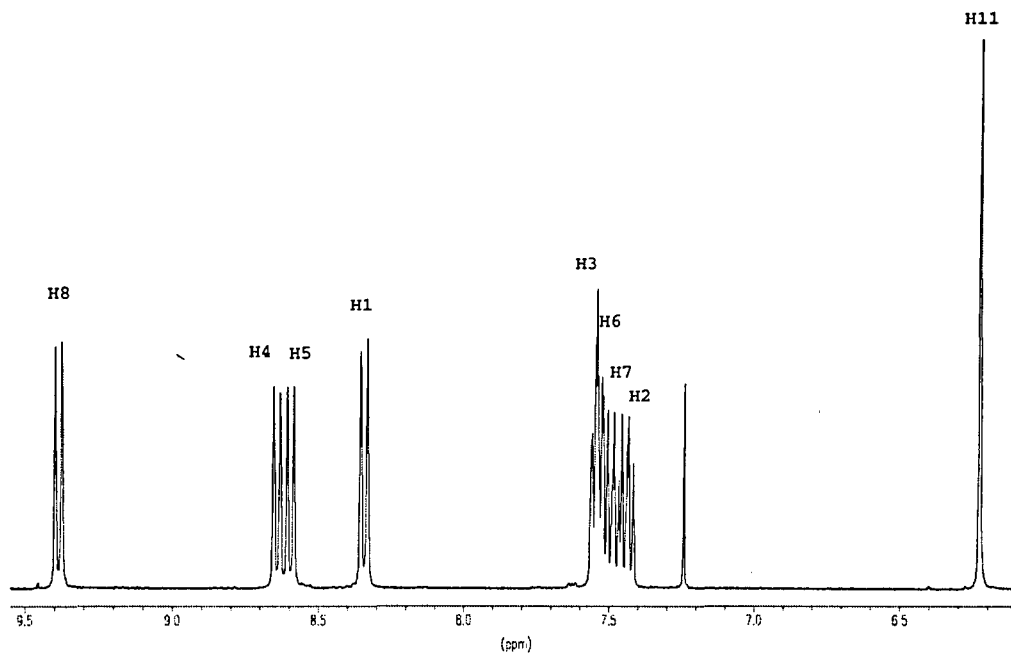
J [Hz]	H ₈	H ₇	H ₆	H ₅
H ₅	< 0,5	1,06	8,88	-
H ₆	0,9	6,56	-	-
H ₇	9,14	-	-	-
H ₈	-	-	-	-

Taula 7-10 : Constants d'acoblament [Hz] dels protons H₈, H₇, H₆ i H₅ del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (8)



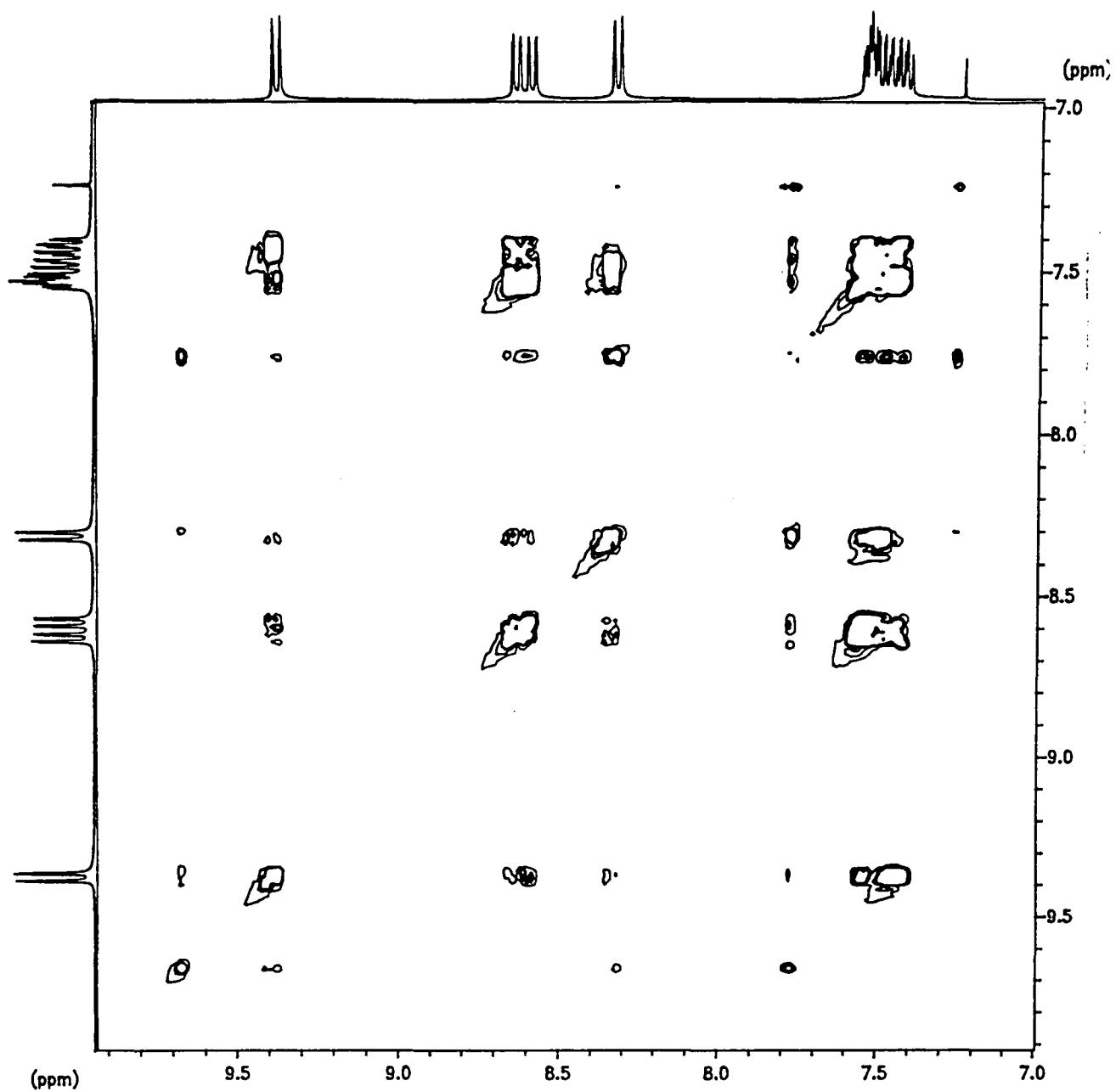
Espectre 7-15: Espectre de protó del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol en cloroform deuterat

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols

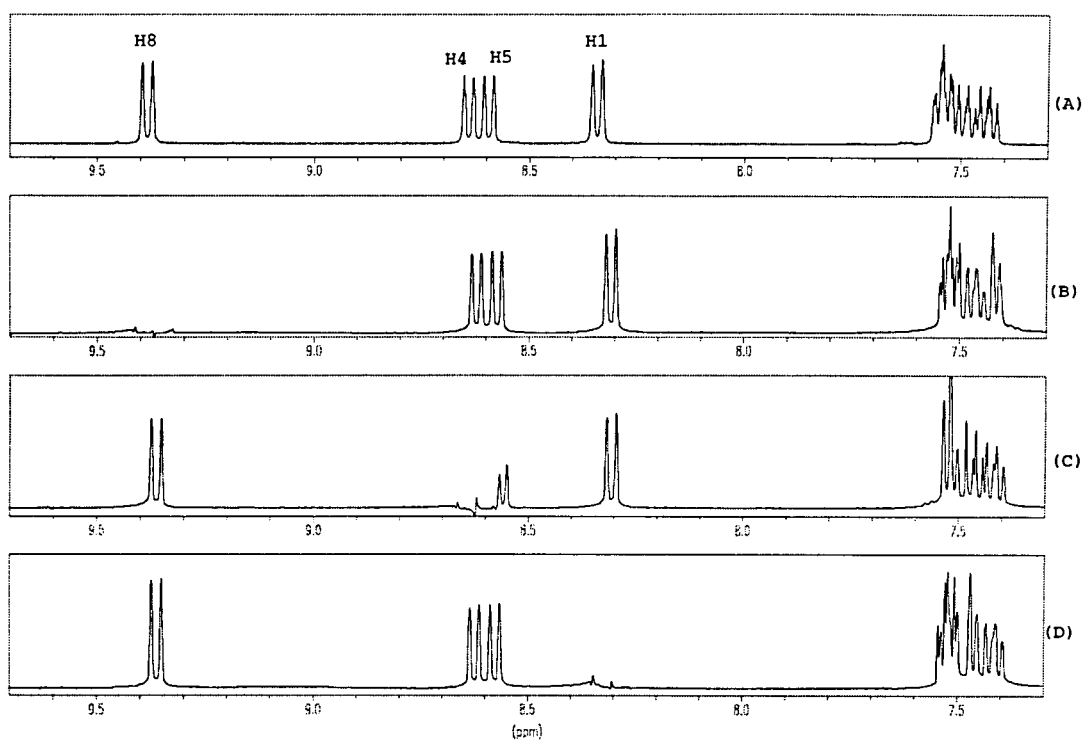


Espectre 7-16: Part de l'espectre de protó de l'alcohol (8) on es poden veure els protons aromàtics així com el protó metínic (H_{11})

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols

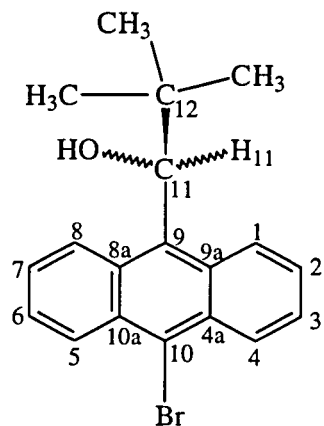


Espectre 7-17: Espectre bidimensional COSY-45 del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (8).
L'enregistrament s'ha fet amb una finestra espectral de 1280 Hz amb un total de 256 experiments de
16 scans cadascun



Espectre 7-18 : Variació dels senyals aromàtics de l'alcohol 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (**8**) en cloroform deuterat amb la irradiació de diferents protons de l'anell antracènic. (A), part aromàtica de l'espectre original de l'alcohol; (B), espectre de protó realitzat després de la irradiació del protó H₈; (C), espectre de protó realitzat després de la irradiació del protó H₄ i (D), espectre de protó realitzat després de la irradiació del protó H₁

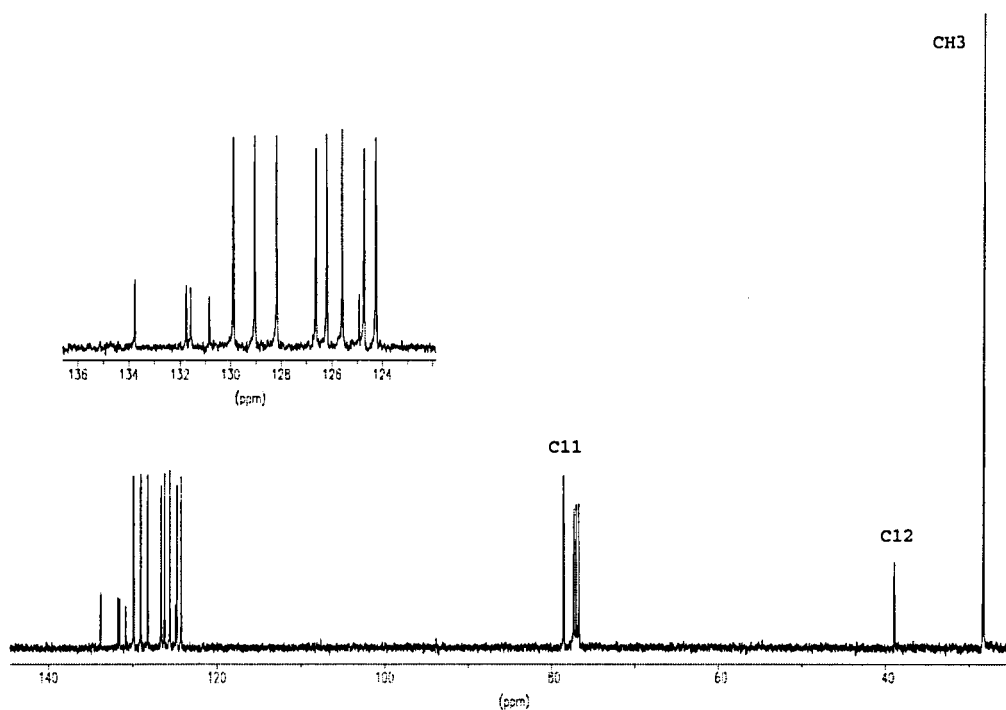
7.2.3.2.- Espectre de carboni



Tal com hem vist en les estructures anteriors : alcohols (**6**) i (**7**), l'assignació de tots els senyals de ¹³C de la zona aromàtica és complexa (espectre 7-19). En

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols

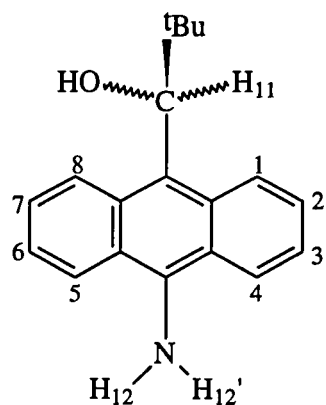
aquest cas hi ha catorze senyals entre 133,76 i 124,25 ppm. Els carbonis alifàtics es van assignar d'acord amb els seus desplaçaments químics. El carboni quaternari del grup *tert*-butil ressona a $\delta = 38,95$ ppm i els metils del grup *tert*-butil ressonen junts a $\delta = 28,32$ ppm. Finalment el carboni C₁₁ ressona a $\delta = 78,53$ ppm.



Espectre 7-19: Espectre de carboni del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (**8**) en cloroform deuterat en el qual s'inclou una ampliació de la part aromàtica

7.2.4.- Estudi i assignació dels espectres de protó i carboni del 9-(10-aminoantril)-tert-butilcarbinol (9)

7.2.4.1.- Espectre de protó



L'assignació de l'espectre de protó es va fer mitjançant un experiment NOEDIFF i una sèrie d'experiments TOCSY-1D en els quals es van pulsar selectivament diferents protons amb una variació del temps de mescla que ens va permetre assignar els protons que hi estaven connectats. Els experiments TOCSY-1D junt amb un espectre de protó obtingut després d'aplicar a la *fid* una multiplicació gaussiana ens van ajudar a determinar les constants d'acoblament (taules 7-12 i 7-13).

L'espectre de protó que es va realitzar amb cloroform deuterat com a dissolvent (espectre 7-20, taula 7-11) conté algunes impureses per les dificultats de purificació d'aquest producte. En aquest cas el protó metínic ressona com un doblet a 6,26 ppm i s'acobla amb el protó hidroxílic (doblet a $\delta = 2,28$ ppm). Cal destacar que el protó H_{11} ressona a camps una mica inferiors que en els altres alcohols estudiats. Per tal d'assignar els protons aromàtics inicialment es va realitzar un experiment GOESY utilitzant un temps de mescla de $d18 = 400$ ms (veure part teòrica, apartat 3.4.3, pàgina 41) en el qual es va irradiar el protó metínic i es va observar NOE sobre el doble doblet situat a $\delta = 8,37$ ppm i corresponent pertant al protó H_1 . El protó H_8 que està més allunyat del protó metínic ressona a $\delta = 9,37$ ppm.

Una vegada assignats els protons *peri* es van realitzar una sèrie d'experiments TOCSY-1D per assignar els altres protons de l'anell. Inicialment es va pulsar selectivament el protó H_8 deixant un temps de mescla curt (20 ms) i observant-se

només el protó H_7 que ressona a 7,40 ppm (espectre 7-21). Posteriorment, es va realitzar el mateix experiment però es va deixar un temps de mescla de 65 ms amb la qual cosa també es van observar els protons H_6 ($\delta = 7,45$ ppm) i H_5 ($\delta = 8,27$ ppm). L'experiment TOCSY-1D en el qual es va pulsar l'altre protó *peri* H_1 amb un temps de mescla curt (20 ms) ens va permetre observar el protó H_2 ($\delta = 7,44$ ppm). Finalment, el mateix experiment realitzat amb un temps de mescla més llarg (65 ms) ens va permetre assignar els protons H_3 ($\delta = 7,46$ ppm) i H_4 ($\delta = 8,31$ ppm).

Els protons del grup amino són anisòcrons (ressonen a $\delta = 3,57$ i a $\delta = 3,60$ ppm) i s'acoblen entre sí. Sembla ser que el gir de l'enllaç C_{10} -N es veu dificultat per un impediment estèric dels protons del grup amino amb els protons H_4 i H_5 de l'antracè o bé per la formació de ponts d'hidrogen entre els protons (H_{12} i H_{12}') i protons d'una altra molècula. Així doncs, aquest impediment estèric es pot traduir en una conformació de la molècula on els protons del grup amino es situen perpendicularment al plà de l'anell antracènic (veure figura 7-3). Aquest fet també es va observar anteriorment en la cetona precursora d'aquest alcohol (veure apartat 6.2.3).

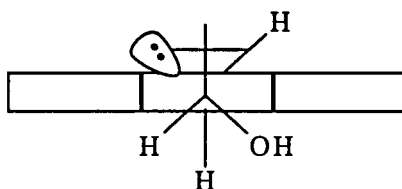


Figura 7-3

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols

protó	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈
δ (ppm)	8,37	7,44	7,46	8,31	8,27	7,45	7,4	9,37

protó	H ₁₁	OH	CH ₃	H _{12,12'}
δ (ppm)	6,26	2,28	1,01	3,57;3,6

Taula 7-11 : Assignació de l'espectre de protó del 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol (9) en cloroform deuterat

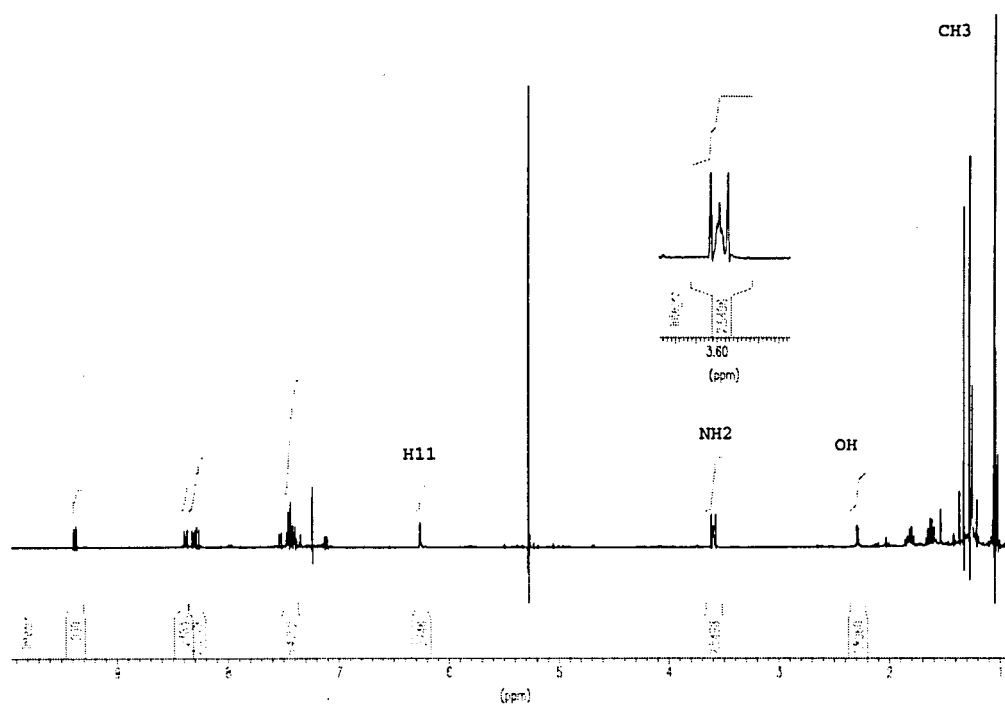
J [Hz]	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
H ₄	< 0,5	2,1	8,96	-
H ₃	1,6	6,6	-	
H ₂	8,8	-		
H ₁	-			

Taula 7-12 : Constants d'acoblament [Hz] dels protons H₁, H₂, H₃ i H₄ del 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol (9)

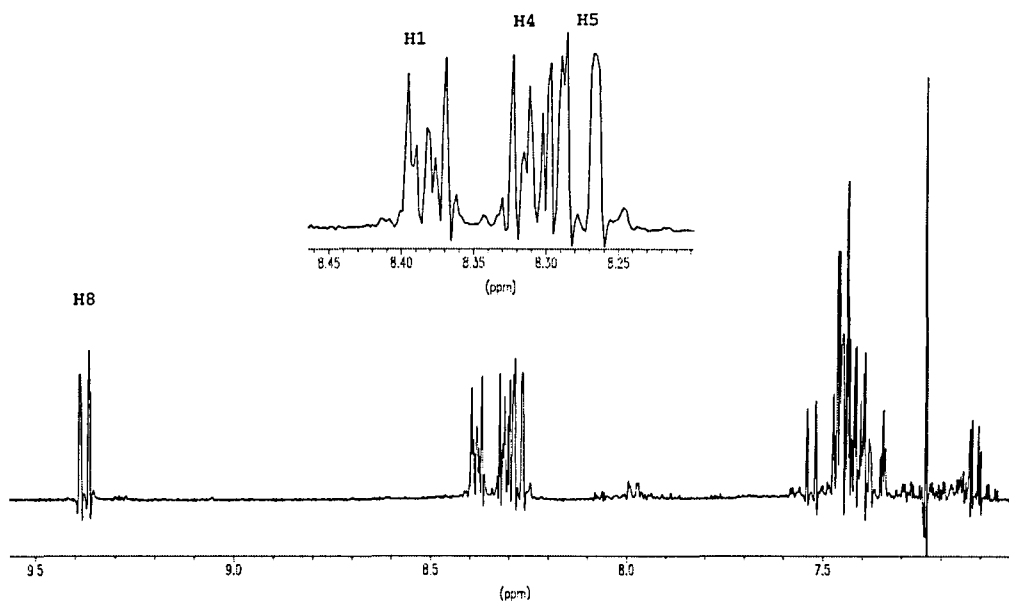
7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols

J [Hz]	H ₈	H ₇	H ₆	H ₅
H ₅	< 0,5	1,6	8	-
H ₆	1,6	6,78	-	-
H ₇	8,8	-	-	-
H ₈	-	-	-	-

Taula 7-13 : Constants d'acoblament [Hz] dels protons H₈, H₇, H₆ i H₅ del 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol

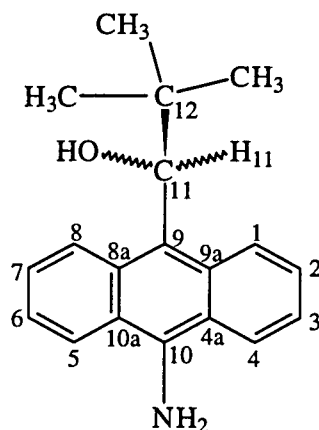


Espectre 7-20: Espectre de protó de l'alcohol 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol (9) on destaca el senyal corresponent al grup amino



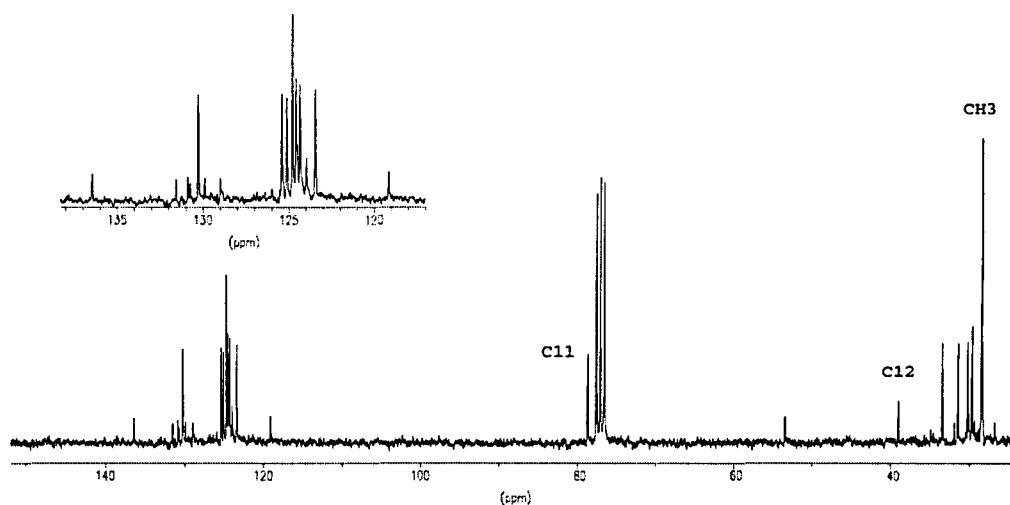
Espectre 7-21: Part aromàtica de l'espectre de protó del 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol (9)

7.2.4.2.- Espectre de carboni



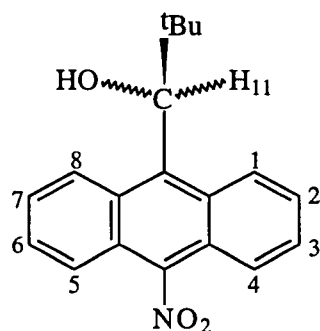
Els carbonis alifàtics (espectre 7-22) es van assignar d'acord amb els seus desplaçament químics : el carboni quaternari del grup *tert*-butil ressona a $\delta = 39,04$ ppm, els metils del grup *tert*-butil ressonen a $\delta = 28,45$ ppm i el carboni metínic (C_{11})

ressona a $\delta = 78,61$ ppm. Els carbonis aromàtics (espectre 7-22) ressonen entre 123,4 i 136,43 ppm.



Espectre7-22: Espectre de carboni del 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol (9) en cloroform deuterat en el qual s'inclou una ampliació de la part aromàtica

7.2.5.- Estudi i assignació de l'espectre de protó del 9-(10-nitroantril)-*tert*-butilcarbinol (10)

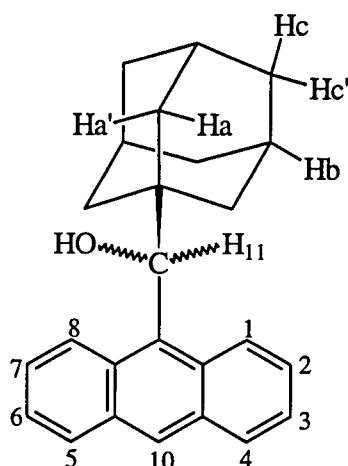


En aquest cas per les dificultats sintètiques que comporta l'obtenció d'aquest derivat només hem pogut realitzar-ne un espectre de protó de baixa qualitat del qual s'han pogut extreure algunes conclusions per la seva similitud amb els compostos anteriorment citats. En l'espectre de protó en cloroform deuterat destaca el senyal corresponent al protó *peri* H₈ que ressona a camps molt baixos ($\delta = 9,6$ ppm) per

l'efecte electroatraient del grup nitro. L'altre protó *peri* ressona també força desapantallat a $\delta = 8,55$ ppm. Els protons H_4 i H_5 també es veuen afectats per l'efecte del grup nitro i ressonen a $\delta = 8,67$ ppm. El protó metínic (H_{11}) en aquest cas també es troba desapantallat i ressona a $\delta = 6,4$ ppm.

7.2.6.- Estudi i assignació de l'espectre de protó i de carboni del 9-antril-adamantil-carbinol (11)

7.2.6.1.- Espectre de protó



L'assignació de l'espectre de protó (espectres 7-23 i 7-24, taula 7-14) es va fer a partir dels desplaçaments químics i de la integració dels senyals amb l'ajuda d'un experiment NOEDIFF i un experiment GOESY. La lectura de les constants d'acoblament (taules 7-15 i 7-16) es va fer a partir de l'obtenció d'un espectre de protó després d'aplicar a la *fid* una multiplicació gaussiana ($lb = -0,6$ i $gb = +0,6$).

En l'espectre de protó realitzat en acetona deuterada el protó metínic (H_{11}) ressona a $\delta = 6,05$ ppm a camps una mica més alts que en els derivats amb el grup *tert*-butil. Aquest protó ressona com un doblet ja que s'acobla amb una $J = 4,40$ Hz amb el protó hidroxílic que ressona a $\delta = 4,76$ ppm.

L'experiment NOEDIFF (veure espectre 7-25) realitzat a temperatura ambient en el qual hem irradiat el protó metínic dona un 24,24 % de NOE sobre el protó *peri*

H₁ ($\delta = 8,48$ ppm). El protó *peri* H₈ que no rep NOE ressona a $\delta = 9,43$ ppm. L'assignació de la resta de protons antracènics s'ha fet a partir dels desplaçaments químics i es pot veure en la taula 7-14.

A camps alts hi ha tres senyals corresponents als protons adamantànics. Un experiment GOESY realitzat irradiant el protó H₁₁ ens va donar efecte NOE sobre els protons H_a i H_{a'}, que ressonen a 1,52 i a 1,78 ppm i formen un sistema AB acoblant-se entre sí. Els protons metínic (H_b) ressonen a 1,96 ppm i finalment els protons metilènics H_c i H_{c'}, ho fan a 1,67 i 1,63 ppm.

protó	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈
δ (ppm)	8,48	7,46	7,44	8,03	7,97	7,41	7,38	9,43

protó	H ₁₀	H ₁₁	OH	H _{a,a'}	H _b	H _{c,c'}
δ (ppm)	8,45	6,05	4,75	1,52;1,78	1,96	1,63;1,67

Taula 7-14 : Assignació de l'espectre de protó del 9-antril-adamantil-carbinol (11) en acetona deuterada

J [Hz]	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
H ₄	0,8	1,84	8,12	-
H ₃	1,4	6,72	-	
H ₂	9,16	-		
H ₁	-			

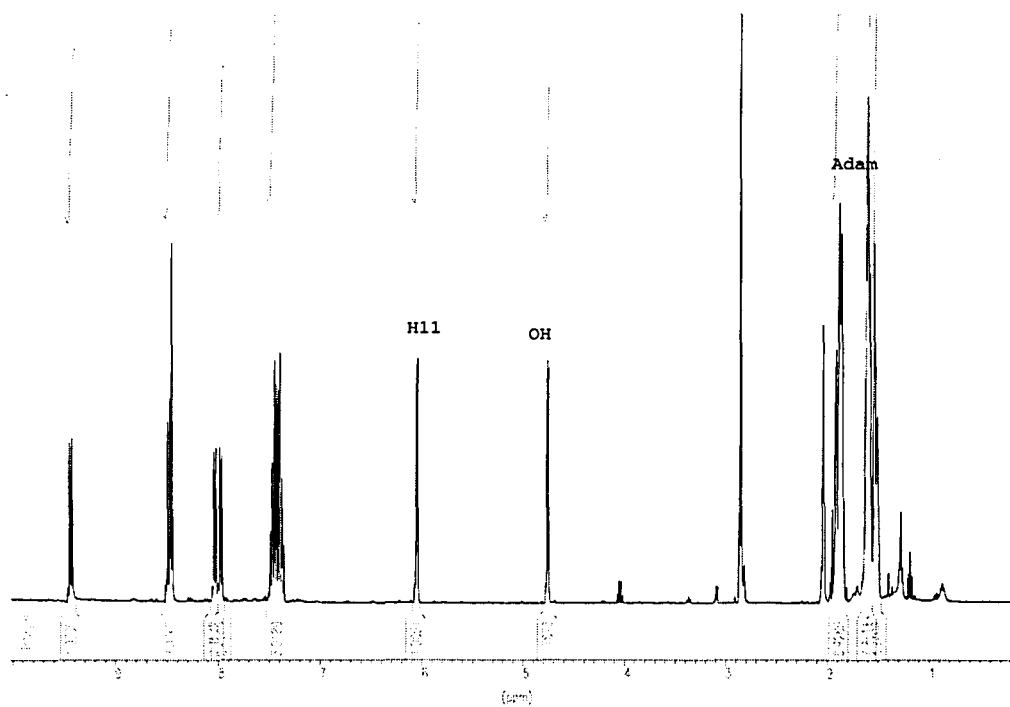
Taula 7-15 : Constants d'acoblament [Hz] dels protons H₁, H₂, H₃ i H₄ del 9-antril-adamantilcarbinol

(11)

J [Hz]	H ₈	H ₇	H ₆	H ₅
H ₅	0,76	1,52	8,4	-
H ₆	1,36	6,6	-	-
H ₇	8,24	-	-	-
H ₈	-	-	-	-

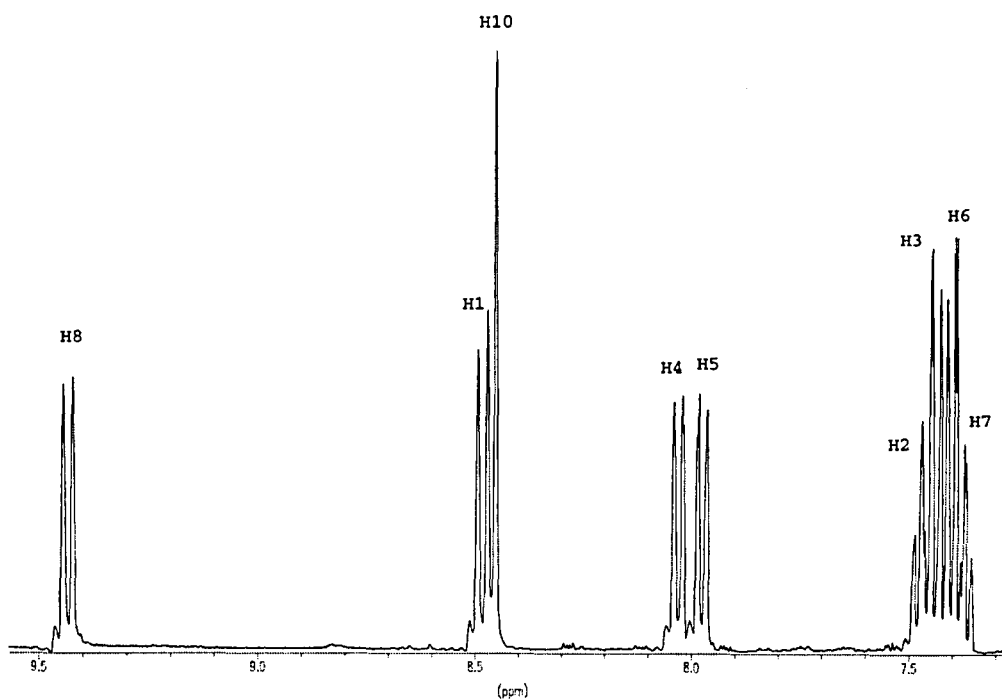
Taula 7-16 : Constants d'acoblament [Hz] dels protons H₈, H₇, H₆ i H₅ del 9-antril-adamantilcarbinol

(11)

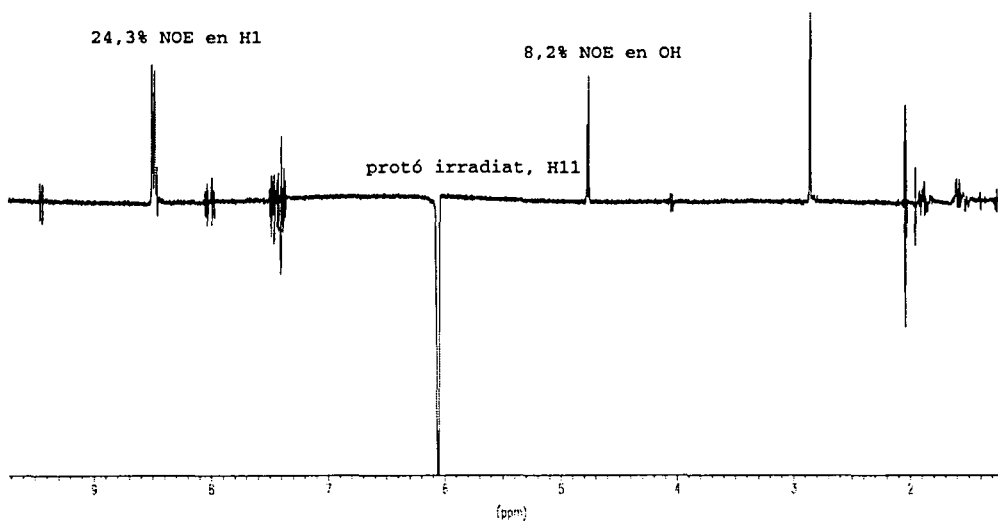


Espectre 7-23: Espectre de protó en acetona deuterada del 9-antril-adamantilcarbinol (11)

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols

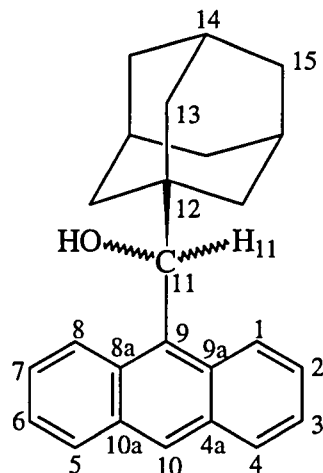


Espectre 7-24: Part aromàtica de l'espectre de protó del 9-antril-adamantilcarbinol (11)



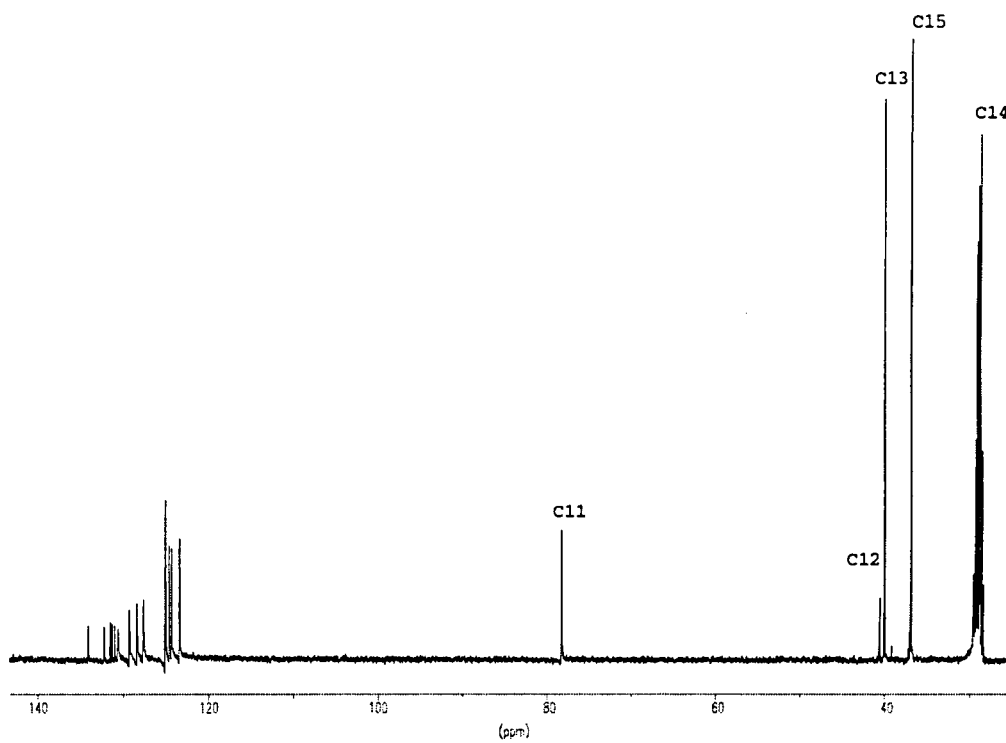
Espectre 7-25: Espectre de l'experiment NOE després d'irradiar durant 8 segons a una potència de 50 L el protó H₁₁ del 9-antril-adamantilcarbinol (11)

7.2.6.2.- Espectre de carboni



L'espectre de carboni en acetona deuterada (espectre 7-26) presenta catorze senyals en la zona aromàtica entre 123,79 i 134,51 ppm i quatre senyals a camps alts corresponents a carbonis adamantànics que s'assignen segons la seva intensitat i el seu desplaçament químic. Així doncs, el carboni quaternari (C_{12}) ressona a $\delta = 40,59$ ppm, els carbonis metilènics C_{13} ressonen a $\delta = 40,04$ ppm i els carbonis metilènics C_{15} ressonen més apantallats a $\delta = 36,92$ ppm. Finalment, els carbonis metínic C_{14} ressonen a $\delta = 28,77$ ppm solapats amb els senyals del dissolvent (acetona deuterada).

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols



Espectre 7-26: Espectre de carboni del 9-antril-adamantil-carbinol (**11**) en acetona deuterada

7.3.- ESTUDI CONFORMACIONAL DELS (9-ANTRIL)CARBINOL DERIVATS: DETERMINACIÓ DE LA BARRERA DE ROTACIÓ DE L'ENLLAÇ C₉-C₁₁

Tots els productes objecte del nostre estudi conformacional són (9-antril)-carbinol derivats que presenten un substituent en posició α respecte el grup hidroxílic provocant un impediment en la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ (sp²-sp³), (figura 7-4).

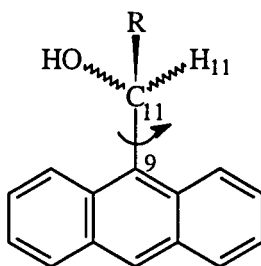


Figura 7-4

Tal com ja hem vist en l'apartat teòric d'aquesta tesi (capítol 3, pàgines 23-46) l'energia associada a un procés cinètic com és la rotació entorn d'un enllaç σ (C₉-C₁₁) es pot mesurar mitjançant l'espectroscòpia de RMN dinàmica. Per bé que el mètode més utilitzat és el de l'anàlisi completa de la forma de les bandes hi ha processos d'elevada energia ($\Delta G^\ddagger > 16 \text{ kcal.mol}^{-1}$) en els quals l'escala de temps de la RMN és massa baixa per tal de determinar la Temperatura de Coalescència. En aquests darrers casos cal utilitzar mètodes alternatius : mètodes basats en la transferència de NOE o bé mètodes basats en la transferència de saturació (mètode de Hoffman-Forsén).

Inicialment en el nostre grup investigador es va estudiar la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ en el (*R*)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol o alcohol de Pirkle (**1c**)⁵ En aquest cas l'energia d'activació que es va determinar utilitzant el mètode CLSA fou de 14,5 kcal.mol⁻¹ (veure taula 7-17).

Aquest valor es troba en perfecta concordança amb el valor calculat per Mecànica Molecular utilitzant el camp de forces MM2 ($\Delta G^\ddagger \text{ calc} = 15,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

⁵ C. Jaime, A. Virgili, R. M. Claramunt, C. López, J. Elguero, *J. Org. Chem.*, **56**, 6521(1991)

A part del derivat amb el grup trifluorometil en la literatura es troben estudis realitzats amb altres haloderivats racèmics⁶ obtenint-se valors d'energies d'activació similars al determinat per l'alcohol de Pirkle.

Els alcohols sintetitzats que van ser estudiats posteriorment són els següents : 9-antril-metilcarbinol (3), 9-antril-*iso*-propilcarbinol (4), 9-antril-fenilcarbinol (5), 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) i 9-antril-adamantilcarbinol (11) ; i les respectives energies d'activació determinades per la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ són : 9,8, 11,0, 14,0, 21,7 i 22,7 kcal.mol⁻¹. En els tres primers casos (alcohols (3), (4) i (5)) la determinació d'aquesta barrera es va poder fer mitjançant l'anàlisi del perfil de línia o de la forma de les bandes dels protons *peri* de l'anell antracènic via la determinació de la Temperatura de Coalescència (veure taula 7-17) i utilitzant l'equació 3-4 (veure part teòrica, capítol 3, pàgina 28) per determinar el valor de ΔG^\ddagger . En aquests alcohols, els senyals corresponents als protons H₁ i H₈ són dos multiplets diferenciables a baixa temperatura que col.lapsen en un únic senyal a la Temperatura de Coalescència.

R	T _c [K]	$\Delta\delta_{\max}$ [Hz]	$\Delta G_{T_c}^\ddagger$ [kcal.mol ⁻¹]
Ph : (5)	202	40 a 188 K	9,8
Me : (3)	245	356 a 210 K	11
iPr : (4)	306	290 a 260 K	14
CF ₃ : (1c)	320	373 a 245 K	14,5

Taula 7-17: Dades de l'observació de les Temperatures de Coalescència. On T_c és la Temperatura de Coalescència i $\Delta\delta_{\max}$ és la màxima diferència de desplaçament químic entre els protons H₁ i H₈ a la temperatura indicada

La substitució del grup trifluorometil per un substituent més voluminós fa augmentar l'impediment estèric amb els protons *peri* i pertant dóna lloc a energies d'activació per la rotació més elevades.

⁶ B. Ben Hassine et al., *Bull. Soc. Chim. Belg*, **94**, n°6, 425-430 (1985)

En el cas dels alcohols amb substituents més voluminosos: 9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**) i 9-antril-adamantilcarbinol (**11**) no es va poder aplicar el mètode CLSA per la impossibilitat d'obtenir un espectre amb modificació (corriment) dels senyals corresponents als protons H₁ i H₈. En aquests dos alcohols la Temperatura de Coalescència calculada pels senyals corresponents als protons *peri* és respectivament de 470 K i de 480 K. Així doncs, per tal de determinar les barreres de rotació en aquests processos més lents es va aplicar el nou mètode posat a punt en el nostre grup investigador⁷ que es basa en el fenomen de la transferència de NOE (veure apartat teòric, pàgina 30).

Per tal de comprovar l'eficàcia d'aquest nou mètode es va aplicar inicialment al 9-antril-*iso*-propilcarbinol (**4**) observant-se una bona concordança del valor de l'energia d'activació mesurat via la transferència de NOE amb l'obtingut prèviament utilitzant el mètode tradicional (CLSA).

Els valors experimentals de ΔG^\ddagger obtinguts pels alcohols més impeditos mitjançant aquest nou mètode es troben també en bona concordança amb els valors calculats per Mecànica Molecular.

Així doncs podem afirmar que el mètode posat a punt en els nostres laboratoris esdevé una alternativa fàcil i eficaç per la mesura de barreres de rotació en processos amb elevades energies en els quals ens trobem amb les dificultats intrínseques que implica el treball experimental a temperatures elevades. Potser l'única limitació que presenta el mètode de la transferència de NOE és que per tal d'aplicar-lo és imprescindible tenir NOE en dos protons anisòcrons que s'intercanviïn.

7.3.1.- Determinació de la barrera de rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ utilitzant el nou mètode basat en la transferència de NOE (experiments NOEDIFF)

7.3.1.1.- Experiments NOEDIFF: transferència de NOE

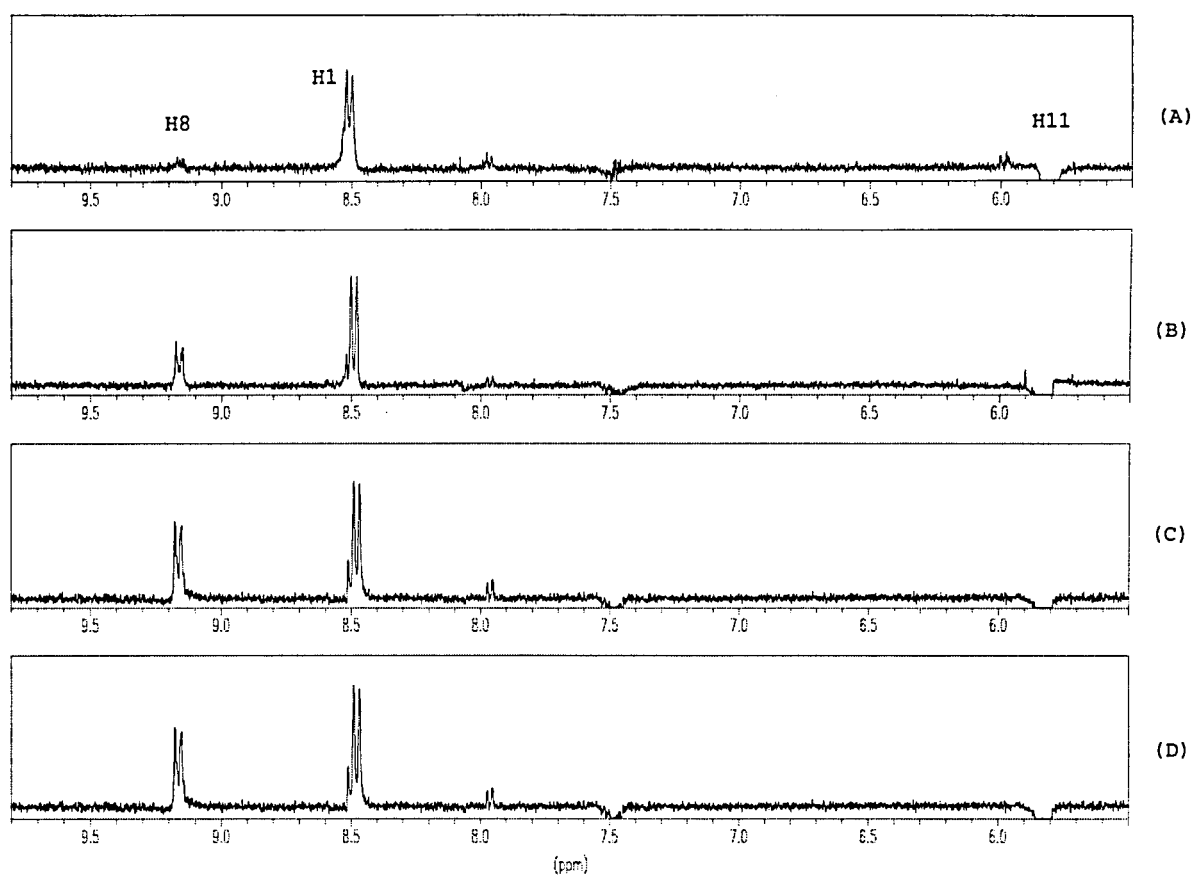
En els alcohols estudiats : 9-antril-*iso*-propilcarbinol (espectre 7-27, taula 7-18), 9-antril-*tert*-butilcarbinol (espectre 7-28, taula 7-19) i 9-antril-adamantilcarbinol

⁷ I. de Riggi, A. Virgili, M. de Moragas and C. Jaime, *J. Org. Chem.*, **60**, 27-31 (1995)

(espectre 7-29, taula 7-20), la irradiació a baixa potència sobre el protó metínic (H_{11}) dóna un efecte NOE sobre els protons *peri* H_1 i H_8 variable amb la temperatura.

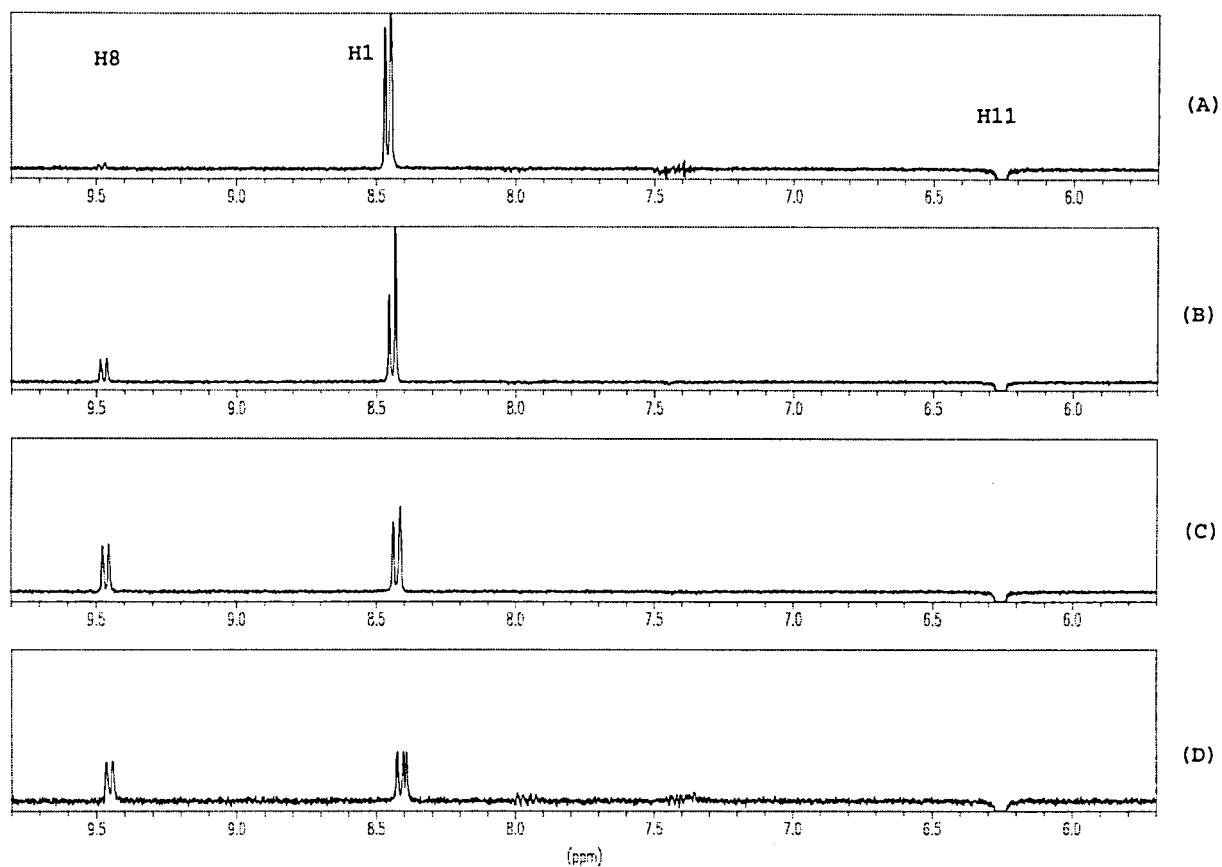
Els resultats obtinguts mostren que l'efecte NOE observat en el protó H_8 és degut a un procés cinètic de gir de l'enllaç σ (C_9-C_{11}) que transfereix el protó H_1 a la posició del protó H_8 i viceversa. A 210 K per (4), a 320 K per (6) i a 340 K per (11) la rotació interna de l'enllaç C_9-C_{11} es troba suficientment "congelada" per eliminar gairebé tot efecte NOE en el protó H_8 . A mesura que anem augmentant la temperatura per a cadascun dels tres alcohols el procés d'intercanvi entre els protons *peri* esdevé més ràpid; finalment a la temperatura $T = 245$ K per (4) i $T = 380$ K per (6) s'obté una "coalescència de NOE"; en aquesta temperatura la velocitat de transferència del NOE es fa igual a la velocitat de rotació de l'enllaç C_9-C_{11} enregistrant-se el mateix efecte per cadascun dels protons *peri*. En el cas del 9-antril-adamantilcarbinol (11) no podem assolir experimentalment la "coalescència" de NOE ja que aquesta es donaria a una temperatura massa elevada.

Cal esmentar que en el rang de temperatures de treball l'intercanvi és lent en l'escala de temps del desplaçament químic, $k \ll \Delta\delta$, observant-se sempre senyals separats pels protons H_1 i H_8 en l'espectre de 1H -RMN.

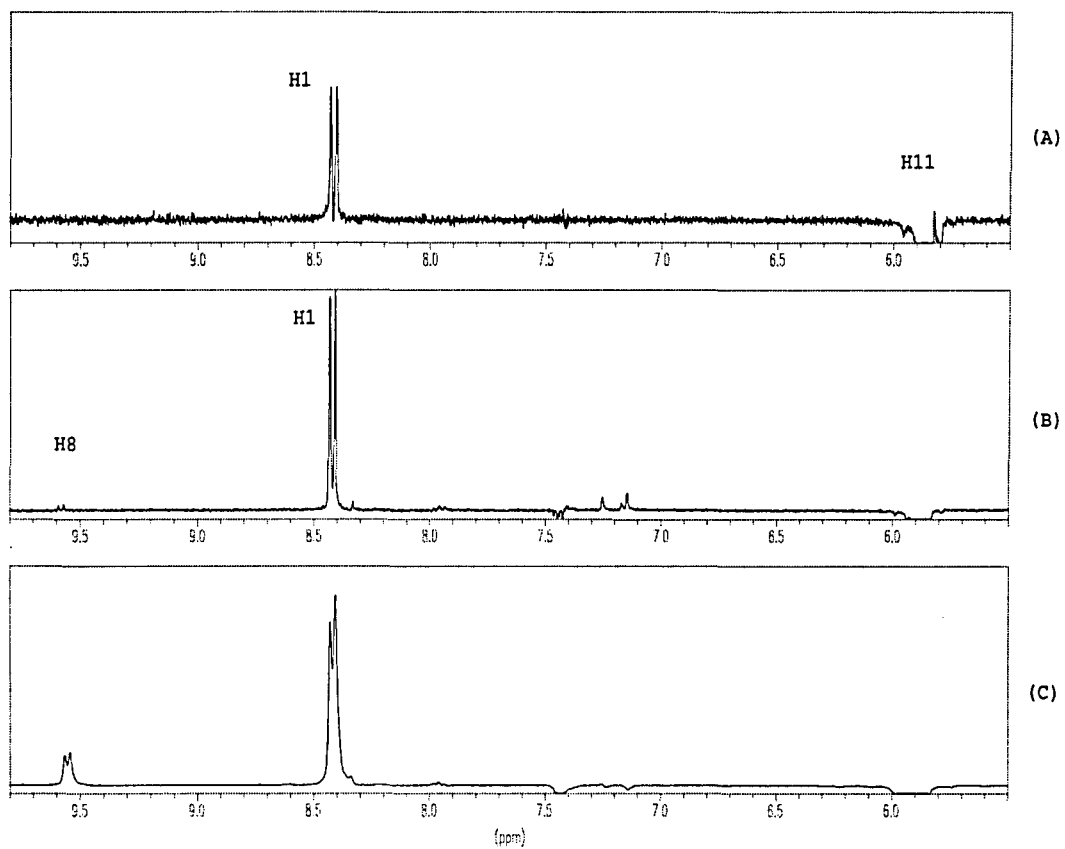


Espectre 7-27: Espectres NOE del 9-antril-*iso*-propilcarbinol (**4**) a diferents temperatures després d'irradiar el protó H₁₁ durant 8 segons a la potència de 50 L; (A), espectre a 210 K, (B), espectre a 225 K, (C), espectre a 235 K i (D), espectre a 245 K

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols



Espectre 7-28: Espectres NOE del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**) a diferents temperatures després d'irradiar el protó H_{11} durant 8 segons a la potència de 50 L; (A), espectre a 320 K, (B), espectre a 340 K, (C), espectre a 360 K i (D), espectre a 380 K



Espectre 7-29: Espectres NOE del 9-antril-adamantilcarbinol (**11**) a diferents temperatures després d'irradiar el protó H₁₁ durant 8 segons a la potència de 50 L; (A), espectre a 300 K, (B), espectre a 340 K i (C), espectre a 360 K

Temperatura [K]	NOE mesurat [%]	
	H ₁	H ₈
210	26	2
215	25	3,5
220	23	5,5
225	21	9,5
230	19,5	12
235	18,5	14
240	18	16
245	17,5	17,5

Taula 7-18 : NOE diferencial homonuclear en % (irradiant H₁₁) pel 9-antril-*iso*-propilcarbinol (4)

Temperatura [K]	NOE mesurat [%]	
	H ₁	H ₈
320	24	0,5
330	20,5	3,5
340	19,5	6
350	15	7,5
360	13	9,5
370	11,5	10
380	10,5	10,5

Taula 7-19: NOE diferencial homonuclear en % (irradiant H₁₁) pel 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6)

Temperatura [K]	NOE mesurat [%]	
	H ₁	H ₈
300	24,3	-
340	23,4	0,8
360	17,6	3,4

Taula 7-20: NOE diferencial homonuclear en % (irradiant H₁₁) pel 9-antril-adamantilcarbinol (11)

7.3.1.2.- Experiments de relaxació

Per tal de determinar les energies d'activació per la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ necessitem mesurar, a part dels NOEs dels protons *peri*, els temps de relaxació longitudinal (T₁) per aquests protons a diferents temperatures. La relaxació *spin-roticle* (T₁) ens dóna una idea del temps que tarda el sistema a tornar a l'equilibri després d'una pertorbació. La mesura d'aquests temps es va fer mitjançant experiments d'Inversió-Recuperació (T₁ i R_I = 1/T₁) utilitzant un temps de relaxació t = 30 segons. Els resultats obtinguts es mostren en les taules següents (de 7-21 a 7-26).

a).- Determinació dels temps de relaxació pel 9-antril-*iso*-propilcarbinol

Temperatura [K]	210	215	220	225	230	235	240	245
T ₁ [s]	0,47	0,55	0,61	0,66	0,76	0,88	1,02	1,18
R _{I1} [s ⁻¹]	2,100	1,825	1,650	1,506	1,307	1,136	0,977	0,845

Taula 7-21: Valors dels temps de relaxació longitudinal (T₁) i de les constants de relaxació longitudinal (R_{I1}) pel protó H₁ del 9-antril-*iso*-propilcarbinol (4)

Temperatura [K]	210	215	220	225	230	235	240	245
T1[s]	0,63	0,84	0,92	0,97	1,01	1,07	1,11	1,18
R _{Ig} [s ⁻¹]	1,284	1,195	1,083	1,034	0,990	0,936	0,900	0,845

Taula 7-22: Valors dels temps de relaxació longitudinal (T1) i de les constants de relaxació longitudinal (R_{Ig}) pel protó H_g del 9-antril-*iso*-propilcarbinol (4)

b).- Determinació dels temps de relaxació pel 9-antril-*tert*-butilcarbinol

Temperatura [K]	320	330	340	350	360	370	380
T1[s]	2,6	3,1	3,75	4,33	5,15	5,55	6,00
R _{I1} [s ⁻¹]	0,385	0,322	0,267	0,231	0,194	0,180	0,167

Taula 7-23: Valors dels temps de relaxació longitudinal (T1) i de les constants de relaxació longitudinal (R_{I1}) pel protó H₁ del antril-*tert*-butilcarbinol (6)

Temperatura [K]	320	330	340	350	360	370	380
T1[s]	4,9	5,35	5,85	5,88	5,92	5,95	6,00
R _{Ig} [s ⁻¹]	0,204	0,187	0,171	0,170	0,169	0,168	0,167

Taula 7-24: Valors dels temps de relaxació longitudinal (T1) i de les constants de relaxació longitudinal (R_{Ig}) pel protó H_g del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6)

c).- Determinació dels temps de relaxació pel 9-antril-adamantilcarbinol

Temperatura [K]	300	340	360
T1[s]	1,25	1,45	1,73
R _{I1} [s ⁻¹]	0,8	0,689	0,578

Taula 7-25: Valors dels temps de relaxació longitudinal (T1) i de les constants de relaxació longitudinal (R_{I1}) pel protó H₁ del 9-antril-adamantilcarbinol (11)

Temperatura [K]	300	340	360
T1[s]	1,9	2,19	2,6
R _{I8} [s ⁻¹]	0,526	0,457	0,385

Taula 7-26: Valors dels temps de relaxació longitudinal (T1) i de les constants de relaxació longitudinal (R_{I1}) pel protó H₈ del 9-antril-adamantilcarbinol (11)

7.3.1.3.- Determinació de les constants de velocitat (k)

Tal com ja s'ha vist en la part teòrica d'aquesta tesi (capítol 3, pàgina 40), la mesura dels efectes NOE en ambdós protons *peri* i de la constant de relaxació del protó H₈ a una temperatura determinada ens permet determinar el valor de la constant del procés d'intercanvi en aquesta temperatura per cadascun dels alcohols estudiats.

L'equació 3-28 ens permet obtenir directament els valors de les constants que posteriorment i mitjançant l'equació 3-29 ens donaran els valors de les energies lliures d'activació per la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁. Tots aquests valors es troben tabulats a continuació en les taules 7-27, 7-28 i 7-29.

Temperatura [K]	k [s ⁻¹]	ΔG^\ddagger [kcal.mol ⁻¹]
210	0,107	13,1
215	0,195	13,1
220	0,340	13,2
225	0,854	13,1
230	1,584	13,1
235	2,912	13,2
240	7,200	13
245	28,730	12,6

Taula 7-27 : Valors de les constants de velocitat (k) i de les energies lliures d'activació (ΔG^\ddagger) pel 9-antril-*iso*-propilcarbinol (4)

Temperatura [K]	k [s ⁻¹]	ΔG^\ddagger [kcal.mol ⁻¹]
320	0,0043	22,24
330	0,0385	21,52
340	0,0760	21,73
350	0,1700	21,83
360	0,4587	21,77
370	1,1200	21,73
380	-	-

Taula 7-28 : Valors de les constants de velocitat (k) i de les energies lliures d'activació (ΔG^\ddagger) pel 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6)

Temperatura [K]	k [s ⁻¹]	ΔG^\ddagger [kcal.mol ⁻¹]
300	-	-
340	0,0161	22,77
350	0,0921	22,91

Taula 7-29 : Valors de les constants de velocitat (k) i de les energies lliures d'activació (ΔG^\ddagger) pel 9-antril-adamantilcarbinol (**11**)

7.3.1.4.- Discussió dels resultats obtinguts : exactitud i validesa dels valors de ΔG^\ddagger determinats

L'exactitud de les mesures de ΔG^\ddagger i de k depèn del mètode utilitzat per realitzar-les. En el nostre cas hem comprovat, realitzant el mateix experiment dues vegades, que els efectes NOE tenen una reproductibilitat del $\pm 1\%$. Cal destacar que en la realització dels experiments NOEDIFF i dels experiments d'Inversió-Recuperació hem treballat amb tubs desgasificats i tancats amb corrent de nitrogen i que hem realitzat una bona regulació dels *shims* obtenint una bona relació senyal/soroll en cada cas.

La precisió en els valors de k obtinguts d'acord amb l'equació 3-28 és menor quan els efectes NOE detectats són petits (com en el cas del protó H₈ en les temperatures més baixes), i quan assolim la temperatura de coalescència de NOE ja que la mesura també depèn de la diferència entre els efectes NOE.

En les regions intermitges : (220 K-240 K) per (**4**); (330K-350K) per (**6**); i 360 K per (**11**), l'error comès en la mesura de la constant de velocitat k ha estat aproximadament del 35 % i pertant els valors de les constants en les taules 7-27, 7-28 i 7-29 són qualitius. Tot i amb això, donada la dependència logarítmica entre k i ΔG^\ddagger , l'error comès en la mesura de la barrera de rotació en aquesta regió ha estat menor que $\pm 0,3$ kcal.mol⁻¹.

7.3.2.- Determinació de la barrera de rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ utilitzant la transferència de NOE en un experiment transitori (GOESY)

7.3.2.1.- Mesura de ΔG^\ddagger per la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ en l'alcohol de Pirkle

En aquest cas es va realitzar la mesura de la constant de velocitat (k) del procés d'intercanvi entre els protons *peri* de l'alcohol de Pirkle (figura 7-5) amb una corba del NOE transitori mesurada amb l'experiment GOESY (veure part teòrica, apartat 3.4.3, pàgina 41).

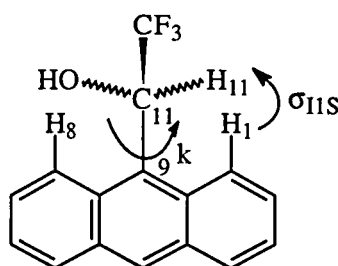


Figura 7-5

Tots aquests experiments es van realitzar en col.laboració amb el doctor Pere Adell.⁸ Es van realitzar experiments GOESY a diferents temperatures (255 K, 260 K, 262 K, 265 K, 275 K, 280 K i 285 K). Les corbes experimentals del NOE pels protons *peri* (H₁ i H₈) després d'irradiar el protó H₁₁, es mostren en les figures 7-6, 7-7 i 7-8.

Els resultats experimentals del GOESY sobre l'alcohol de Pirkle mostren diferències significatives en les magnetitzacions dels protons H₁ i H₈ a baixa temperatura que van disminuint en augmentar-la.

Cal destacar que a baixa temperatura la magnetització del protó H₈ (el més allunyat del protó metínic) presenta un comportament de tipus sigmoidal per una doble cinètica: la magnetització arriba en primer lloc del protó invertit selectivament (H₁₁) al protó H₁ via el relaxament creuat (σ_{IIS}) i en segon lloc de H₁ a H₈ via el procés d'intercanvi.

⁸ Tesi Doctoral de Pere Adell, octubre de 1996

En augmentar la temperatura el procés cinètic esdevé més ràpid i intercanvia les magnetitzacions dels dos protons. A partir de 295 K les magnetitzacions tenen les mateixes intensitats i les corbes experimentals estan sobreposades per la qual cosa no podem efectuar el càlcul del procés cinètic.

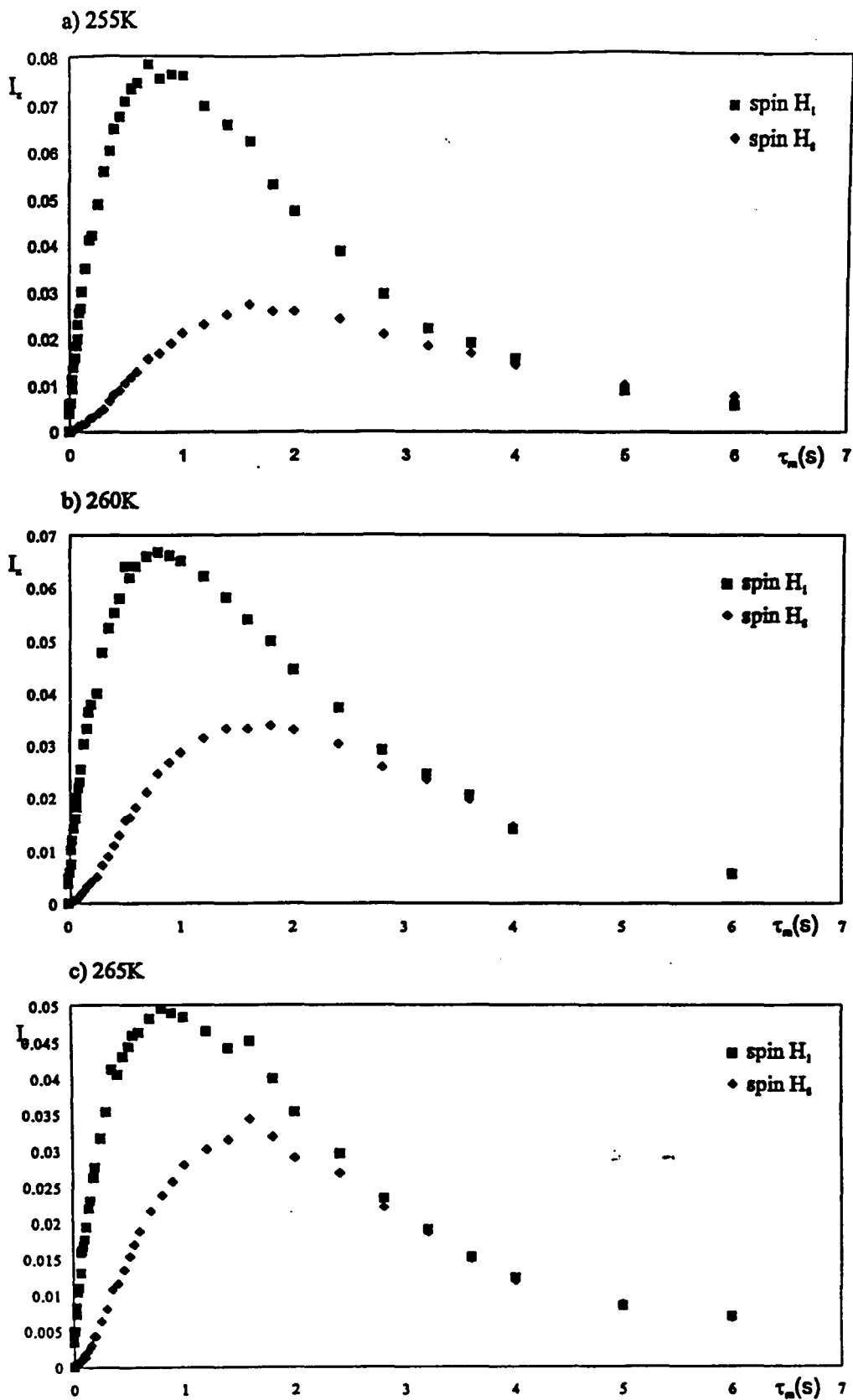


Figura 7-6: Corbes experimentals de la seqüència de pulsacions GOESY de l'alcohol de Pirkle, on observem els protons *peri* (H_1 i H_8) després d'irradiar el protó H_{11} a les temperatures; a) 255K, b) 260 K i c) 265 K

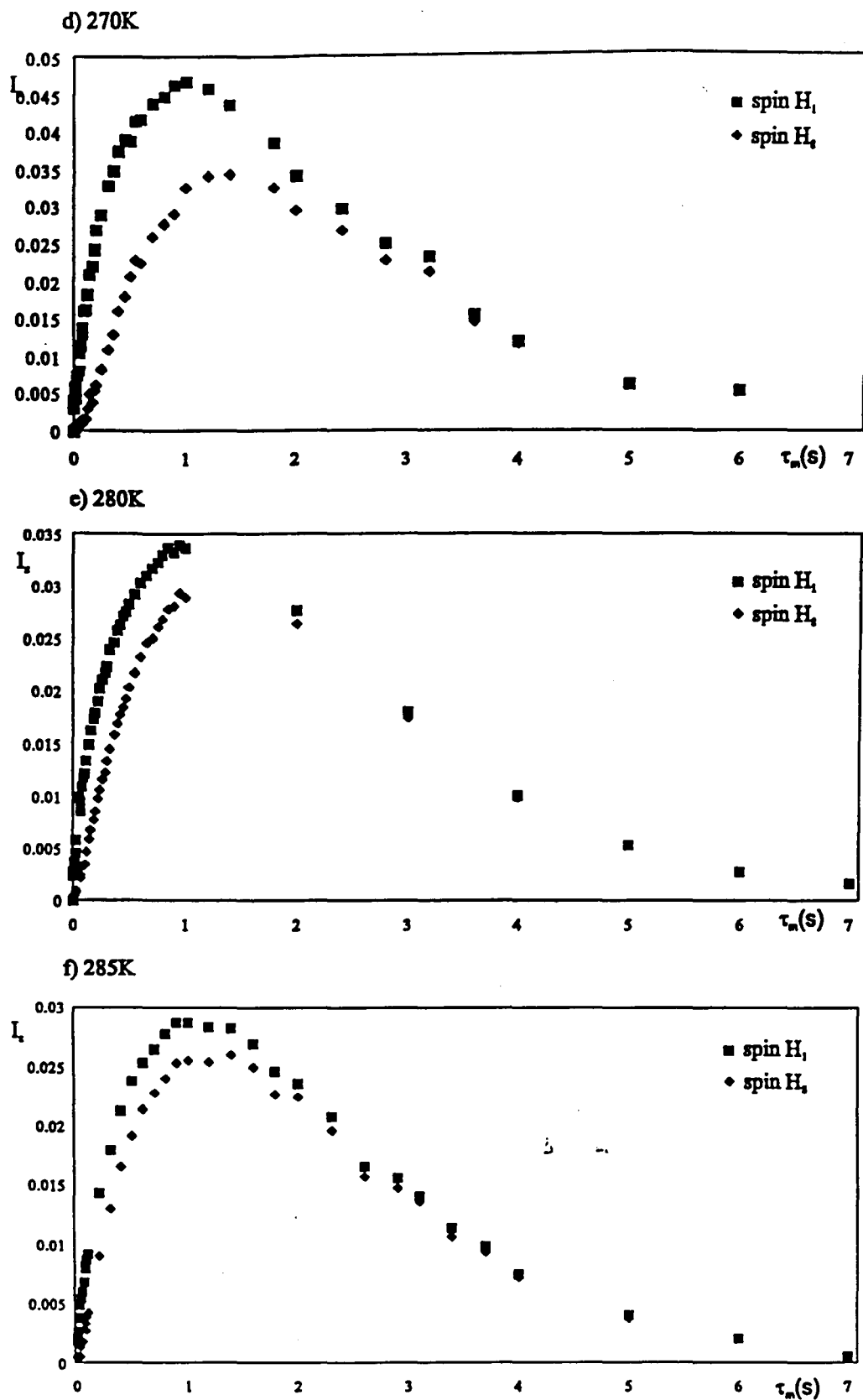


Figura 7-7: Corbes experimentals de la seqüència de pulsacions GOESY de l'alcohol de Pirkle on observem els protons *peri* (H_1 i H_8) després d'irradiar el protó metínic (H_{11}) a les temperatures, d) 270 K, e) 280 K i f) 285 K

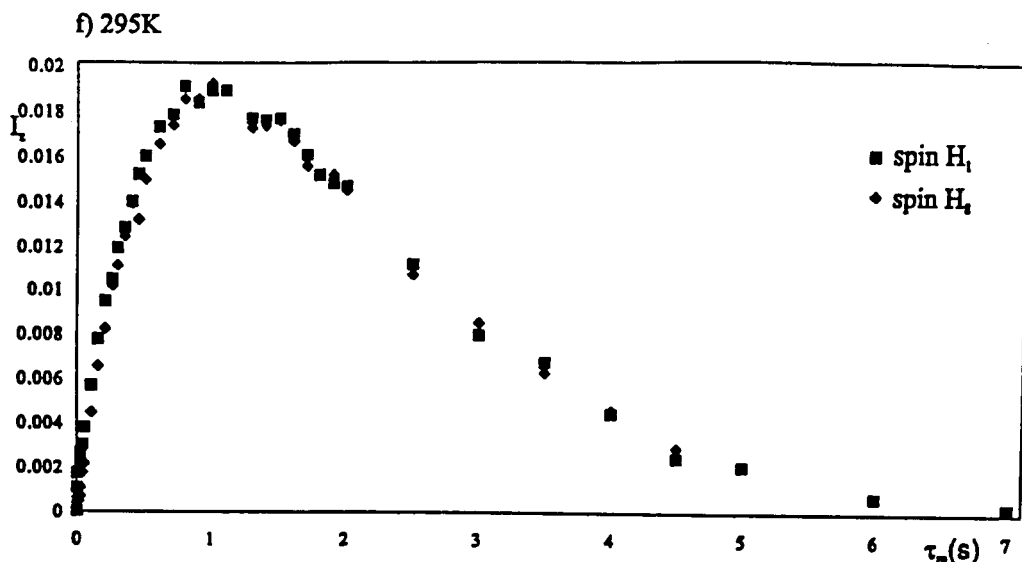


Figura 7-8: Corba experimental de la seqüència de pulsacions GOESY de l'alcohol de Pirkle on observem els protons *peri* (H_1 i H_8) després d'irradiar el protó metínic (H_{11}) a 295 K de temperatura.

A partir d'aquesta temperatura els dos protons *peri* tenen les mateixes intensitats

L'objectiu d'aquest experiment és la determinació de la constant de velocitat (k) del procés d'intercanvi i per tal d'assolir-lo cal resoldre el sistema d'equacions diferencials plantejat en l'apartat teòric (veure pàgina 45) coneixent el valor d'una sèrie de paràmetres experimentals (σ_{11S} , R_{11} , R_{18} , R_{111}).

Amb les corbes experimentals pel protó H_1 presentades anteriorment i mitjançant un ajust lineal dels valors inicials (fins a 100 ms de temps de mescla) es van determinar les constants de velocitat de relaxament creuat σ_{11S} a cada temperatura. En la taula 7-30 es mostren els resultats obtinguts.

T (K)	σ_{11S} (s^{-1})
255	0,239
260	0,209
265	0,156
270	0,145
280	0,108
285	0,083

Taula 7-30: Constants de velocitat de relaxament creuat en l'alcohol de Pirkle a diferents temperatures

Els valors de les velocitats de relaxament (R_i) que es mostren en la taula 7-31 es van obtenir com en l'apartat 7.3.2 pel mètode d'Inversió-Recuperació.

T (K)	$R_{18} (s^{-1})$	$R_{11} (s^{-1})$	$R_{111}(s^{-1})$
255	0,5487	1,0636	1,4672
260	0,5359	0,8467	1,3316
265	0,5294	0,7112	1,2077
270	0,5155	0,6105	1,0834
280	0,4695	0,4970	0,9050
285	0,4452	0,4627	0,8123

Taula 7-31: Velocitats de relaxament longitudinal pels protons H_8 , H_1 i H_{11} de l'alcohol de Pirkle a diferents temperatures

Una vegada determinats tots els valors de σ i R es resol el sistema d'equacions diferencials. Es van donar valors a k i es resol el sistema per cada cas obtenint-se així les diferents evolucions de la magnetització de cada spin en front al temps de mescla. La constant de velocitat (k) que representa el procés cinètic estudiat es va trobar comparant els valors d'intensitat dels NOEs experimentals amb les intensitats de les corbes calculades per Pere Adell amb el programa "MATHEMATICA". A continuació (figura 7-9) es mostren les corbes calculades amb les constants cinètiques que determinen el procés per cada temperatura i que s'acosten més a les corbes experimentals (figures 7-6, 7-7 i 7-8).

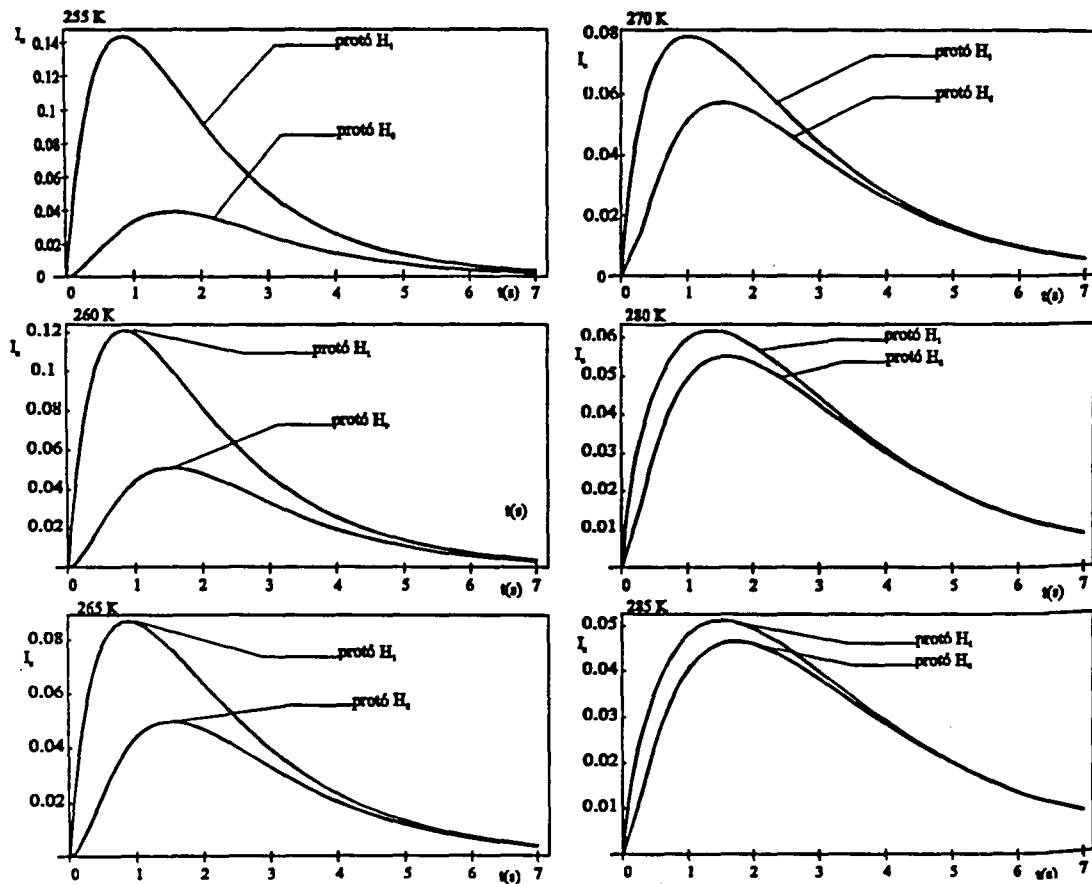


Figura 7-9: Corbes calculades per a cada temperatura de l'experiment NOE transitori amb cadascuna de les constants cinètiques que determinen el procés

Els valors d'aquestes constants cinètiques es mostren en la taula 7-32.

T (K)	k (s ⁻¹)
255	0,539
260	0,875
265	1,330
270	2,075
280	4,500
285	5,000

Taula 7-32: Constants de velocitat del procés cinètic mesurades a diferents temperatures

Per tal de determinar les energies lliures d'activació (ΔG^\ddagger), (veure taula 7-33), associades al gir de l'enllaç C₉-C₁₁ en l'alcohol de Pirkle a partir dels valors de k obtinguts s'utilitza l'equació 3-29 tal i com s'ha fet en l'apartat 7.3.1.3.

T (K)	ΔG^\ddagger (kcal.mol ⁻¹)
255	15,161
260	15,218
265	15,300
270	15,360
280	15,519
285	15,741

Taula 7-33: Valors de ΔG^\ddagger determinats a partir de les constants de velocitat del procés cinètic mesurades a diferents temperatures

7.3.2.2.- Discussió dels resultats obtinguts

La determinació de les barreres de rotació (ΔG^\ddagger) mitjançant l'experiment GOESY porta associat un error molt petit ($\pm 0,002$ kcal.mol⁻¹). Aquest mètode ens evita els errors intrínsecs de l'espectroscòpia diferencial en la mesura dels efectes NOE. Per bé que el procediment experimental a seguir és bastant més complex que

en el mètode basat en els experiments NOEDIFF, els valors determinats són més acurats i precisos. L'inconvenient d'aquest mètode rau en el nostre cas, en el fet que no pot ser utilitzat en la determinació de barreres de rotació molt elevades (entre 17 i 25 kcal.mol⁻¹) per la falta d'acondicionament de la nostra sonda de gradients a altes temperatures. En casos com el 9-antril-*tert*-butilcarbinol i el 9-antril-adamantilcarbinol les molècules es troben massa "congelades" i no obtenim NOE en el protó H₈ (més allunyat del protó H₁₁) en irradiar el protó metínic de l'alcohol utilitzant la nova tècnica GOESY.

Pel que fa a l'alcohol de Pirkle, el valor de ΔG^\ddagger obtingut amb aquest nou mètode es troba en perfecta concordança amb el valor calculat per Mecànica Molecular utilitzant el camp de forces MM2 (ΔG^\ddagger calc = 15,3 kcal.mol⁻¹). El valor determinat prèviament amb el mètode CLSA (ΔG^\ddagger = 14,5 kcal.mol⁻¹) tampoc no difereix gaire del nou valor obtingut.

7.3.3.- Càlcul teòric de la barrera de rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ per Mecànica Molecular

El càlcul teòric de la barrera de rotació dels tres alcohols estudiats : 9-antril-*iso*-propilcarbinol (4), 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) i 9-antril-adamantilcarbinol (11) es va realitzar mitjançant la Mecànica Molecular a través del camp de forces MM2.

Inicialment les estructures dels tres alcohols es van introduir a partir d'un primer càlcul amb un programa que permet obtenir les coordenades cartesianes de les molècules tan sols dibuixant-ne l'esquelet. Una vegada conegudes les coordenades es va poder procedir a fer una anàlisi conformacional teòrica que ens va servir per obtenir el valor de la barrera de rotació de l'enllaç C₉-C₁₁. Per fer aquesta anàlisi es va considerar que cada alcohol tenia dos graus de llibertat que corresponien a dos angles díedres. Així doncs, es va forçar les molècules a girar per ells, és a dir, es va minimitzar l'energia en funció de totes les altres coordenades mentre es mantenien els dos angles en un valor determinat. Un dels dos angles es va variar en l'interval de -180° a 180° amb increments de 15° i es va minimitzar l'energia mantenint l'altre angle fixe. Una vegada es va haver variat tot un angle per un valor definit del segon, aquest

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols

darrer es va modificar dins l'interval de -180° a 180° amb un increment també de 15° i es va tornar a repetir l'operació fins a tenir tots els valors dels intervals representats en una superfície de potencial (veure apartat teòric, pàgines 47-50). Els angles díedres utilitzats en cada alcohol per fer el càlcul es mostren en la figura 7-10.

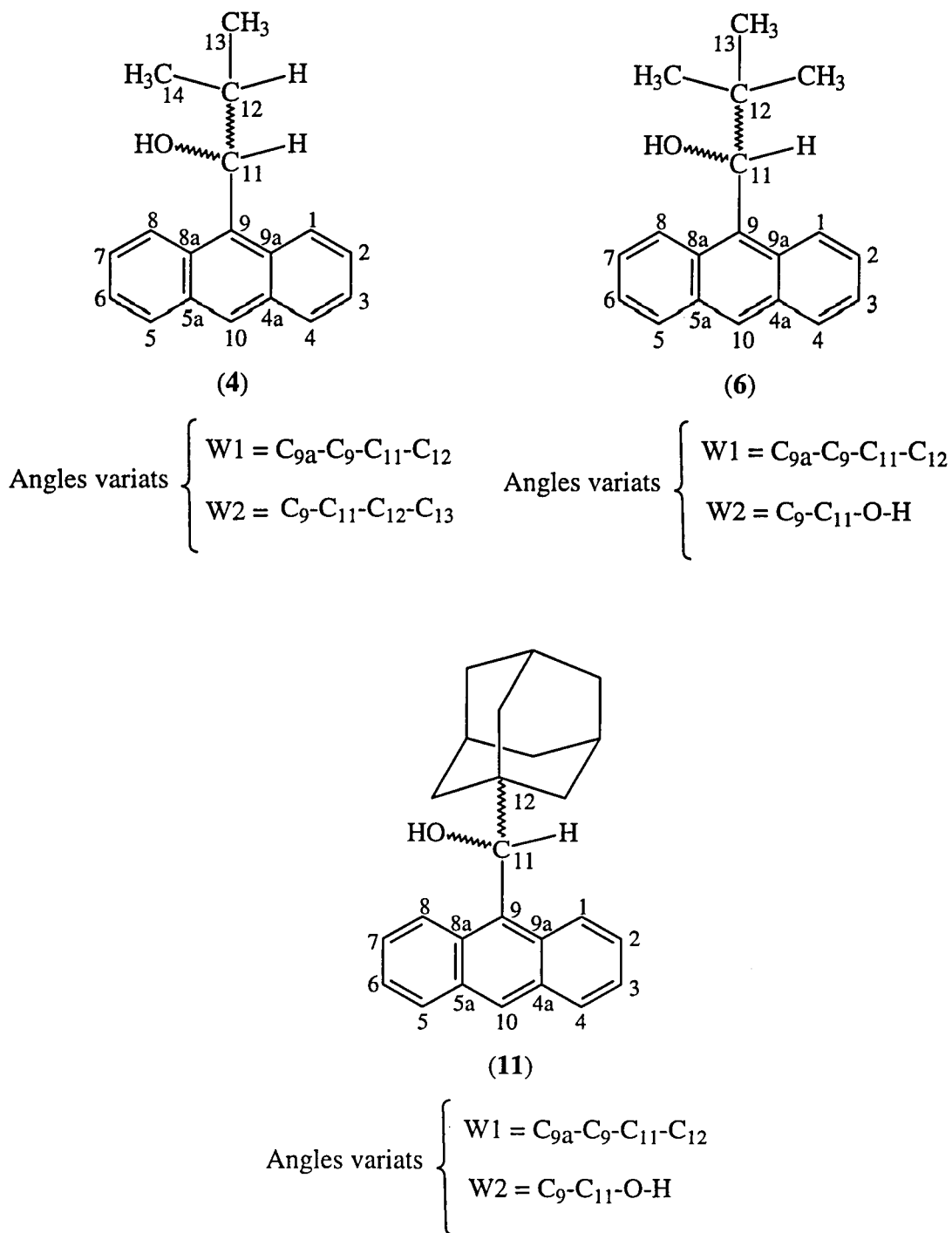


Figura 7-10

D'aquesta manera es van arribar a tenir superfícies d'energia potencial on van quedar representats tots els màxims i els mínims de les molècules amb els dos graus de llibertat escollits i on a través de l'estat de transició de més baixa energia vam arribar a obtenir les barreres de rotació per cadascun dels alcohols estudiats. La rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ suposa seguir el camí més probable que va d'un mínim a un altre passant per un màxim que correspon a l'estat de transició. En la figura 7-11 es mostra la superfície de potencial obtinguda pel 9-antril-adamantilcarbinol amb els mínims (A i A') i l'estat de transició (B).

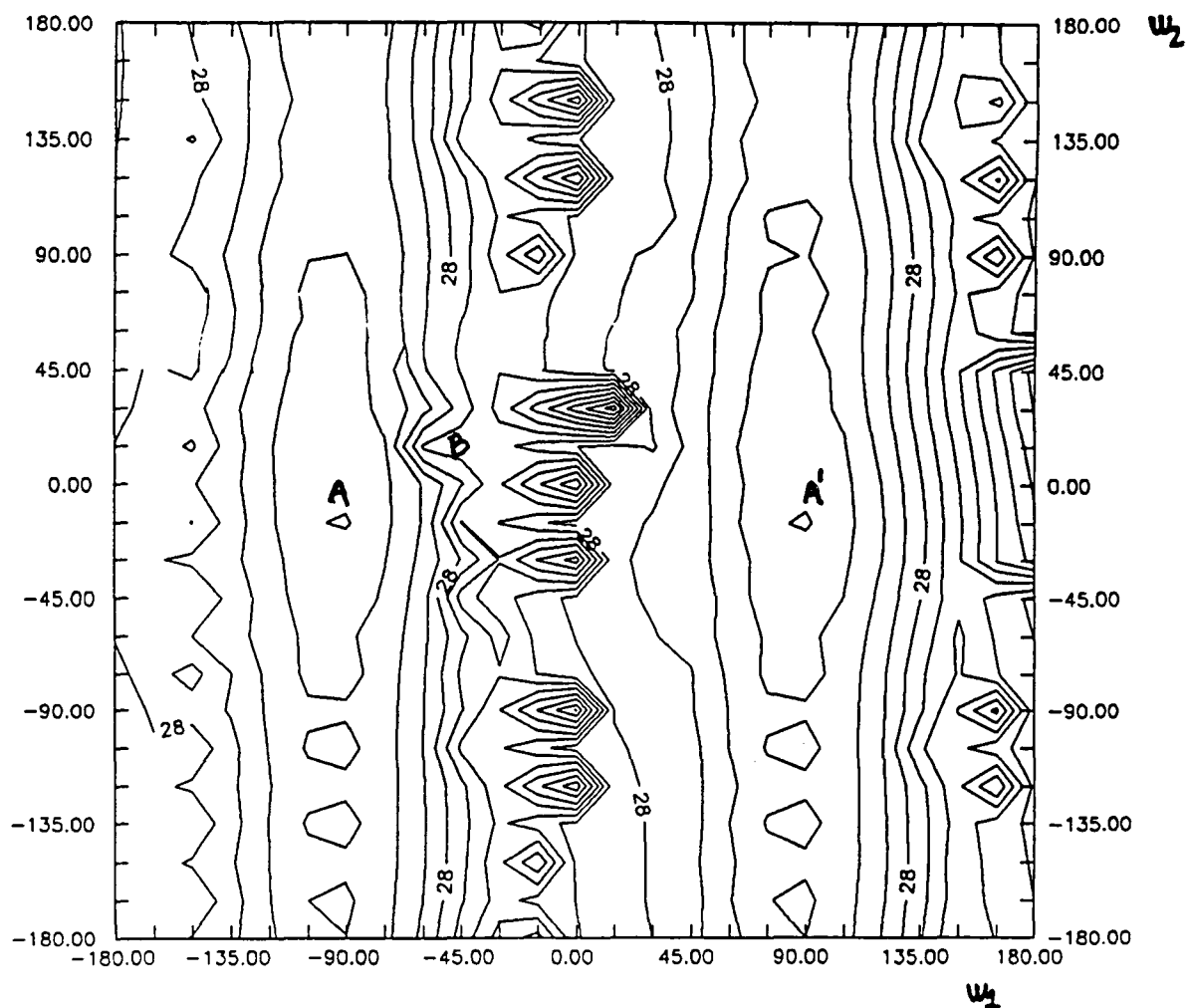


Figura 7-11

7. Estudi estructural dels antril alquilcarbinols

Tal com ja hem dit en apartats anteriors la concordança entre els valors calculats i els valors obtinguts experimentalment és molt bona tenint en compte la poca contribució d'efectes entròpics en aquests processos (veure taula 7-34).

R	$\Delta G^{\ddagger}_{\text{exp}}$ [kcal.mol⁻¹]	$\Delta H^{\ddagger}_{\text{calc}}$ [kcal.mol⁻¹]
iPr : (4)	12,6-13,2	14,3
tBu : (6)	21,5-22,2	21,8
Adam : (11)	22,7-22,9	23,02

Taula 7-34 : Valors experimentals i calculats de les energies d'activació per la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ en alguns (9-antril)-carbinol derivats

8. ESTUDI ESTRUCTURAL DE LA DICETONA

8.- ESTUDI ESTRUCTURAL DE LA DICETONA PRECURSORA DE L'ALCOHOL 9,10-BIS(TERT-BUTILHIDROXIMETIL)ANTRACÈ : SEPARACIÓ DELS ATROPOISÒMERS DEL 9,10-DIPIVALOILANTRACÈ

8.1.- INTRODUCCIÓ : ATROPOISOMERISME EN DICETONES DISUBSTITUÏDES ALTAMENT IMPEDIDES

En apartats anteriors (capítol 6) hem fet un estudi estructural del 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè o 9-pivaloilantracè (**18**), (figura 8-1). Donada l'elevada simetria que presenta aquesta molècula no va ser possible la determinació de la barrera de rotació de l'enllaç C₉-CO utilitzant mètodes de RMN. Tot i amb això, aquesta barrera va ser calculada per Mecànica Molecular ($\Delta H^{\ddagger}_{\text{calc}} = 23,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Cal recordar que aquesta cetona presenta una conformació no coplanar entre el plà de l'anell aromàtic i aquell plà contenint el grup carbonil.

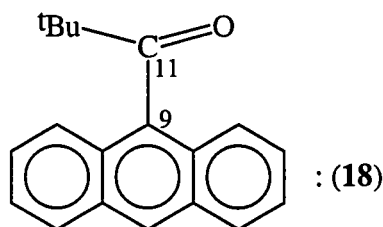


Figura 8-1

El derivat 9,10-disubstituit : 9,10-bis(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè o 9,10-dipivaloilantracè (**36**) que es va sintetitzar a partir del 9,10-dibromoantracè seguint el mateix mètode que pels derivats monosubstituits (veure apartat 5.2, capítol 5, pàgina 75) presenta també una elevada simetria així com les mateixes propietats estructurals que els derivats anàlegs monosubstituits¹.

Els substituents de les posicions C₉ i C₁₀ es situen ortogonalment respecte el plà de l'anell antracènic donant lloc a dos confòrmers relatius (atropoisòmers)

¹ A. Port, M. de Moragas, X. Sánchez-Ruiz, C. Jaime, A. Virgili, A. Alvarez and J. F. Piniella, "Synthesis and Separation of Atropisomers of 9,10-Dipivaloylanthracene and 9,10-Dipivaliminanthracene. Structural Study by NMR, Molecular Mechanics and X-Ray Diffraction", acceptat al J.Org. Chem

depenent de si els grups idèntics es situen en la mateixa cara de l'anell antracènic (*cisoid*) o bé en cares oposades (*transoid*), veure figura 8-2.

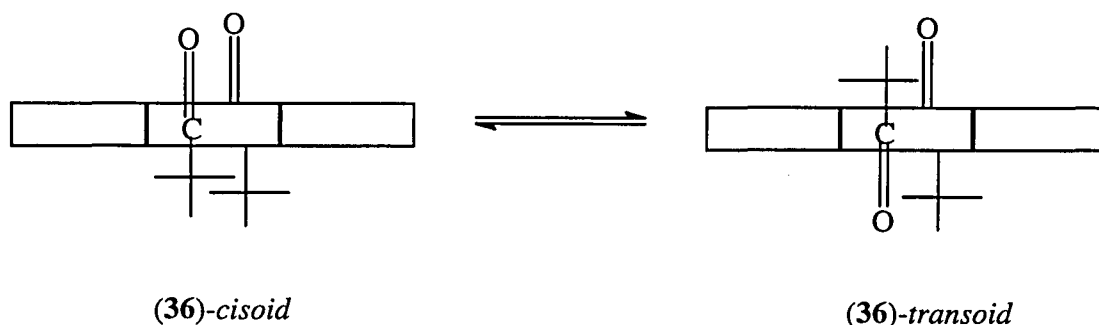


Figura 8-2: Interconversió dels atropoisòmers per rotació d'un eix estereogènic

La rotació entorn dels dos eixos estereogènics no quirals (C_9-CO i $C_{10}-CO$) es troba molt impedida i els dos atropoisòmers esmentats només es poden interconvertir si s'assoleix una energia major a l'energia lliure d'activació calculada per MM3 ($\Delta H^\ddagger_{\text{calc}} = 23,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

En aquest cas tampoc no es va poder determinar experimentalment aquesta barrera. L'elevat valor energètic associat a la rotació feia impossible l'aplicació del mètode de l'anàlisi completa de la forma de les bandes. Per altra banda, l'elevada simetria i el gran solapament de les bandes dels dos isòmers en els espectres de protó tampoc no va permetre l'aplicació del mètode de la transferència de NOE ni l'aplicació de la transferència de saturació.

En la literatura trobem alguns precedents de l'existència d'atropoisòmers en estructures disubstituídes : 2,6-dimetil-1,5-bis (2,2-dimetilpropanoil)naftalè²; 1,5-naftil sulfòxids³ i 2,6-dimetil-1,5-bis(2-metilpropan-2-sulfonil)naftalè.⁴ En tots aquests casos les estructures presenten rotacions menys impedides que en el 9,10-dipivaloilantracè i els seus corresponents estereoisòmers quirals per la presència d'eixos quirals van poder ser resolts utilitzant la tècnica de la cromatografia HPLC quiral a baixes temperatures. Els isòmers conformacionals dels derivats antracènics disubstituíts sintetitzats poden observar-se separatament utilitzant la nova tècnica HPLC-NMR a temperatura ambient.

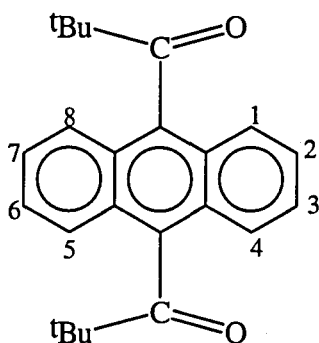
² D. Casarini et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6521-6527 (1992)

³ D. Casarini et al., *J. Org. Chem.*, **60**, n° 17, 97-102 (1995)

⁴ D. Casarini et al., *J. Org. Chem.*, **50**, 5515-5519 (1995)

8.2.- ESTUDI I ASSIGNACIÓ DELS ESPECTRES DE ^1H -RMN I DE ^{13}C -RMN DEL 9,10-DIPIVALOILANTRACÈ

8.2.1.- Espectres de protó

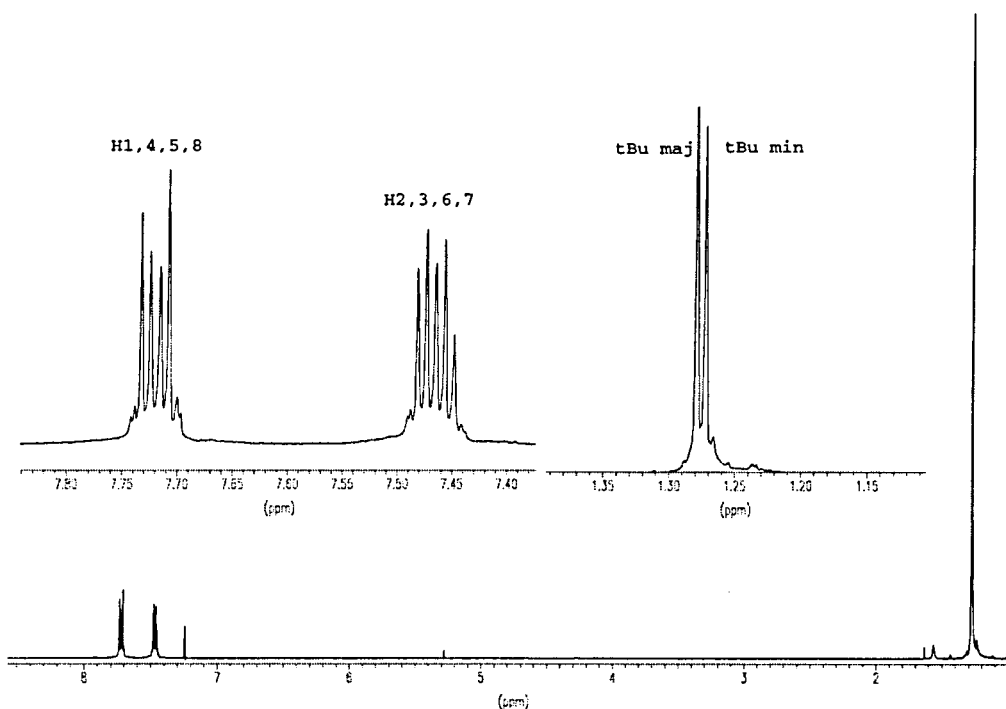


8.2.1.1.- Espectre realitzat a temperatura ambient

En l'espectre de protó realitzat a temperatura ambient en el si de cloroform deuterat (veure espectre 8-1, taula 8-1) hi ha només tres grups de senyals. L'assignació d'aquests senyals es va fer per analogia amb l'assignació del derivat monosubstituit (veure capítol 6, pàgina 82). A camps alts hi ha dos singlets que corresponen als senyals del grup *tert*-butil dels dos confòrmers *cisoid* i *transoid* que ressonen a 1,27 i a 1,28 ppm. La integració d'aquests dos senyals ens permet determinar que en la síntesi de la dicetona s'obté un confòrmer majoritari ($\delta = 1,28$; 55%) i un confòrmer minoritari ($\delta = 1,27$; 45%). A camps baixos trobem els senyals corresponents als protons aromàtics. En aquesta zona no es distingeixen els senyals dels dos confòrmers ja que ressonen massa solapats. A $\delta = 7,46$ ppm hi ha un multiplet que correspon als protons H_2 , H_3 , H_6 i H_7 d'ambdós confòrmers i a $\delta = 7,72$ ppm ressonen els protons H_1 , H_4 , H_5 i H_8 també en forma de multiplet.

protó	H _{1,4,5,8}	H _{2,3,6,7}	CH ₃
δ (ppm)	7,72	7,46	1,28 (maj); 1,27 (min)

Taula 8-1: Assignació de l'espectre de protó del 9,10-dipivaloilantracè en cloroform deuterat

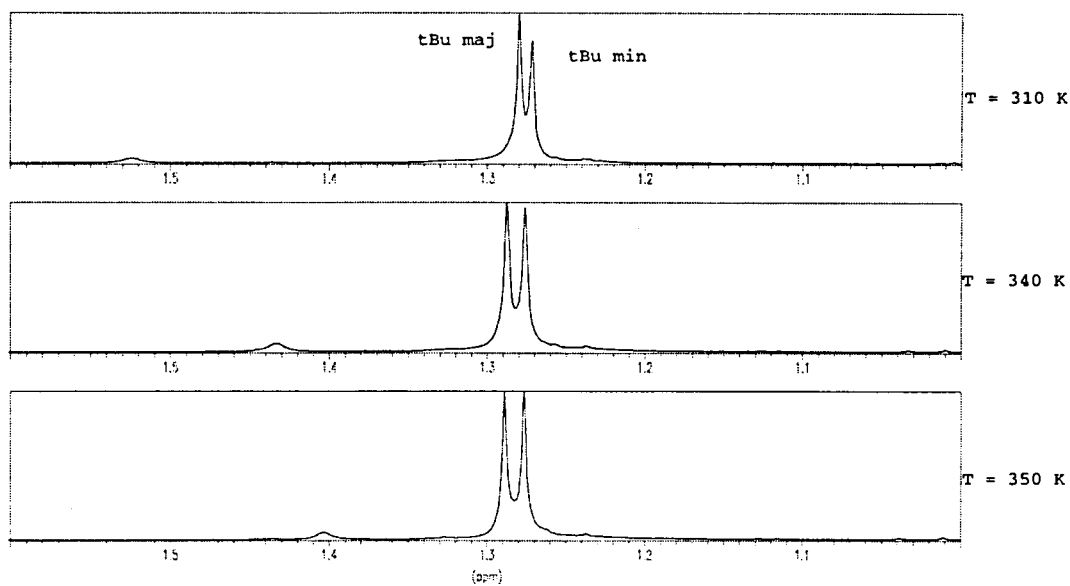


Espectre 8-1: Espectre de protó del 9,10-dipivaloilantracè (**36**) en cloroform deuterat i a temperatura ambient

8.2.1.2.- Estudi dels espectres de protó a diferents temperatures

La realització d'espectres de protó a diferents temperatures va mostrar canvis en les intensitats relatives dels senyals corresponents als grups *tert*-butil que són deguts a una variació en les poblacions dels dos confòrmers. Es va treballar en un rang de temperatures comprès entre $T = 250$ K i $T = 360$ K i no es va observar coalescència dels senyals corresponents a ambdós confòrmers en assolir les temperatures més altes.

En anar augmentar la temperatura de 285 a 360 K es va observar un augment progressiu de la intensitat del senyal del grup *tert*-butil corresponent al confòrmer minoritari fins a arribar a igualar la intensitat del senyal del majoritari (veure espectre 8-2). Aquest estudi ens permet afirmar que la barrera de rotació de l'enllaç C₉-CO és molt elevada ja que l'augment de temperatura només ens permet afavorir una mica l'intercanvi entre confòrmers fins a assolir l'equilibri termodinàmic. Per tal d'assolir la coalescència de senyals hauríem d'augmentar la temperatura per sobre de T = 540 K segons els càlculs realitzats en el nostre laboratori, la qual cosa és experimentalment impossible.



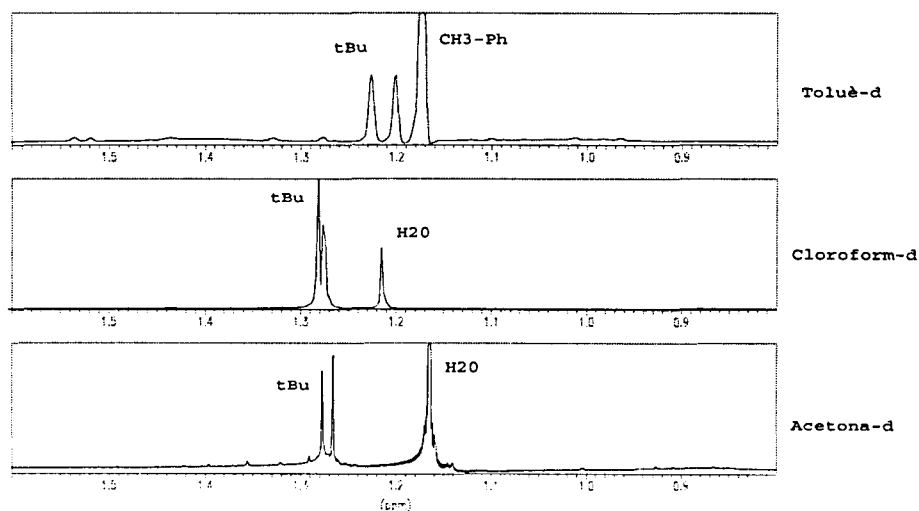
Espectre 8-2: Espectres de protó en cloroform deuterat del 9,10-dipivaloilantracè en els quals es pot observar l'evolució dels senyals dels grups *tert*-butil en augmentar la temperatura. Cal esmentar que els desplaçaments químics d'ambdós rotàmers són més similars a temperatures més baixes per la qual cosa a temperatures inferiors a l'ambient (T=298 K) són difícils d'apreciar les diferències poblacionals entre els confòrmers

8.2.1.3.- Variació dels espectres de protó amb la utilització de diferents dissolvents

La utilització de dissolvents de diferent polaritat va donar lloc a canvis en les poblacions dels isòmers conformacionals que es van traduir en una modificació de les intensitats relatives dels senyals en els espectres de protó. Vam treballar amb tres solvents que per ordre creixent de polaritat són : toluè, cloroform i acetona i ens vam fixar en l'evolució dels senyals corresponents al grup *tert*-butil dels dos confòrmers.

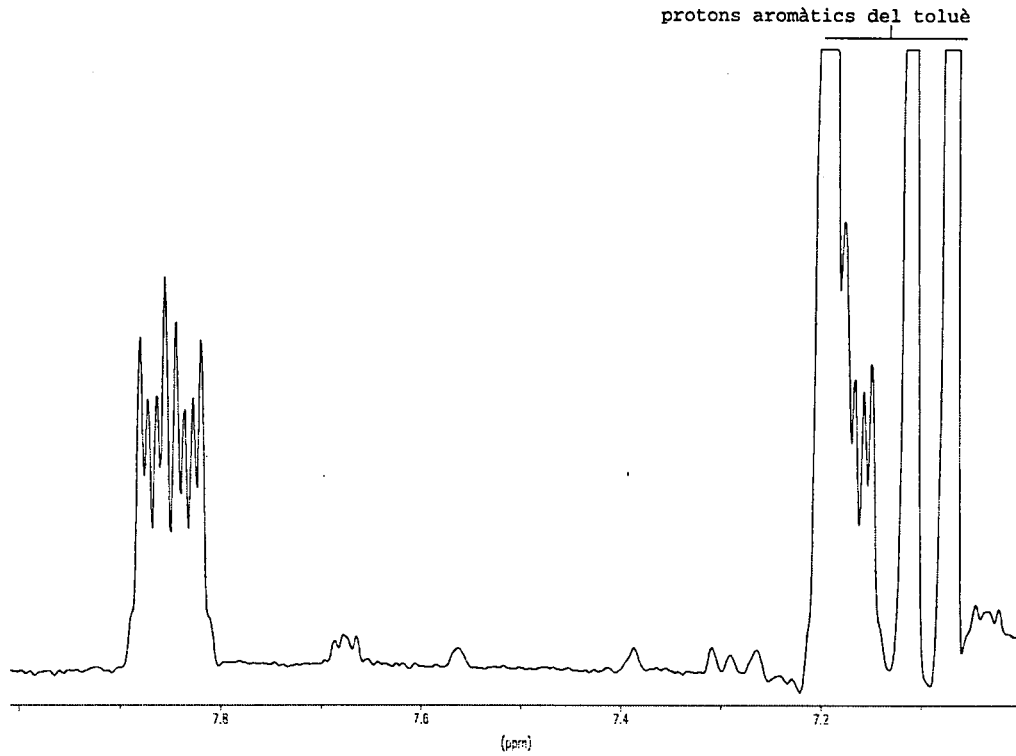
Inicialment es van realitzar els espectres de protó amb solvents poc polars (cloroform) i posteriorment es va observar una extraestabilització del rotàmer minoritari (augment d'intensitat en el senyal que ressona a $\delta = 1,27$ ppm en cloroform deuterat) al passar a treballar amb acetona (veure espectre 8-3). En la literatura trobem estudis anàlegs realitzats sobre naftilsulfones impedides.³

Cal esmentar també que en l'espectre de protó en el si de toluè els protons aromàtics dels dos confòrmers ressonen separats a diferència dels espectres amb cloroform i acetona (veure espectre 8-4).



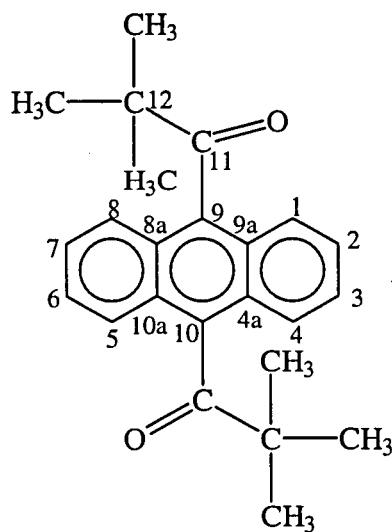
Espectre 8-3: Evolució dels senyals dels grups *tert*-butil en canviar el dissolvent. En aquests espectres a més dels senyals metàlics que ens interessa estudiar hi ha senyals dels solvents

³ referència en pàgina 168



Espectre 8-4: Part aromàtica del 9,10-divaloilantracè en toluè deuterat. Es pot observar com els senyals dels dos atropisòmers ressonen separats malgrat el solapament dels protons H₂, H₃, H₆ i H₇ amb els senyals aromàtics del solvent

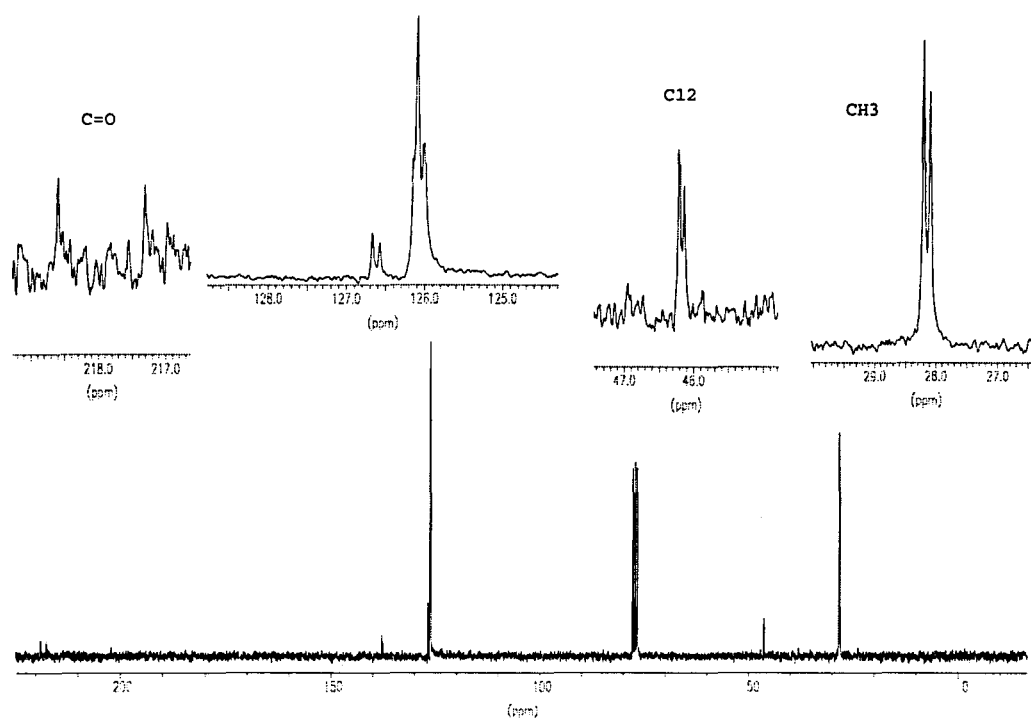
8.2.2.- Espectre de carboni



En l'espectre de carboni de la dicetona realitzat a temperatura ambient i en cloroform deuterat (espectre 8-5, taula 8-2) es distingeixen dos grups de senyals de diferents intensitats corresponents als dos isòmers conformacionals. L'assignació dels senyals es va fer a partir dels seus desplaçaments químics i per analogia amb l'assignació del derivat monosubstituït.

carboni	C _{1,4,5,8}	C _{2,3,6,7}	C _{9,10}	C _{8a,9a,4a,10a}	C=O	C ₁₂	CH ₃
δ (ppm) maj	126,15	126,08	137,58	126,67	217,31	46,21	28,19
δ (ppm) min	126,14	126,01	137,33	126,57	218,61	46,13	28,09

Taula 8-2 : Assignació de l'espectre de carboni del 9,10-divaloilantracè en cloroform deuterat



Espectre 8-5: Espectre de carboni en cloroform deuterat del 9,10-divaloilantracè. En l'ampliació dels senyals es poden veure les diferents intensitats dels dos isòmers

8.3.- SEPARACIÓ DELS ATROPOISÒMERS DEL 9,10-DIPIVALOILANTRACÈ

8.3.1.- Mètodes cromatogràfics

8.3.1.1.- Cromatografia “flash”

Inicialment es va utilitzar la tècnica de la cromatografia “flash” en gel de sílice amb una mescla hexà : clorur de metilè (8 : 1) com a eluent. Les primeres fraccions obtingudes al cromatografiar la dicetona estaven enriquides en l'isòmer majoritari que era el que quedava menys retingut. Fent cromatografies successives dels primers tubs de la columna es va arribar a obtenir una fracció contenint un 70 % de l'isòmer majoritari.

Malauradament la cromatografia en sílice no ens va permetre obtenir els dos atropoisòmers totalment separats. Pel contrari, cal esmentar que aquesta tècnica ha estat utilitzada amb èxit per Adriana Port en la separació quantitativa dels dos atropoisòmers del 9,10-dipivaliminantracè que presenten una major diferenciació estructural relativa.

8.3.1.2.- Tècnica CL-RMN

a).- Metodologia

La tècnica de la Cromatografia Líquida - Ressonància Magnètica Nuclear (CL-RMN) que acobla la cromatografia en fase líquida amb l'espectroscòpia de Ressonància Magnètica Nuclear presenta un gran potencial i està sent cada vegada més utilitzada en diferents sectors de l'anàlisi i de la recerca. Les aplicacions que presenta aquesta nova tècnica són molt extenses.^{5,6,7,8,9,10} La tècnica CL-RMN juga un paper molt important en el control de qualitat de molts processos en el sector

⁵ M. Spraul et al, *Analytical Chemistry*, vol 65, nº 4, February (1993)

⁶ M. Spraul et al, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol 10, nº 8, 601-605 (1992)

⁷ J. Lindon et al, *Journal of Chromatography*, 617, 324-328 (1993)

⁸ M. Spraul et al, *NMR in Biomedicine*, vol 7, 295-303 (1993)

⁹ M. Spraul et al, *Analytical Proceedings*, vol 30, 390-392, October (1993)

¹⁰ M. Spraul et al, *Magnetic Resonance in Chemistry*, vol 33, 857-863 (1995)

farmacèutic i en la química clínica. En el nostre camp de treball, aquesta tècnica ens permet separar productes d'una mescla analitzant-los per RMN. Així doncs, constitueix un gran avanç per l'elucidació estructural dels productes ja que ens ofereix la possibilitat de parar el flux de la columna per tal de realitzar experiments de RMN que requereixen un temps llarg d'enregistrament.

Els mètodes que es poden utilitzar en l'aplicació d'aquesta tècnica són bàsicament dos : el mètode anomenat *on-flow* i el mètode anomenat *direct stop flow*. El primer mètode consisteix en anar recollint les sortides de la columna en diferents capil.lars (fins a 16 capil.lars) i després fer l'espectre de la mostra continguda en cadascun d'ells tot transferint-la a una cel.la de detecció de RMN. Normalment les cel.les es corresponen amb els diferents pics del cromatograma. El segon mètode consisteix en parar el cromatograma per anar fent espectres cada 30 segons. En cas de tenir un pic molt ample es pot fer un escombrat (*Time-Slicing*) realitzant l'espectre de protó de les seves diferents fraccions.

Per tal d'aplicar la tècnica CL-RMN cal controlar les proporcions dels dissolvents que van sortint de la columna suprimint en tot moment tots els pics del solvent en l'espectre de protó. Per tal d'aconseguir aquest objectiu es fa un experiment de presaturació previ a l'enregistrament dels espectres.

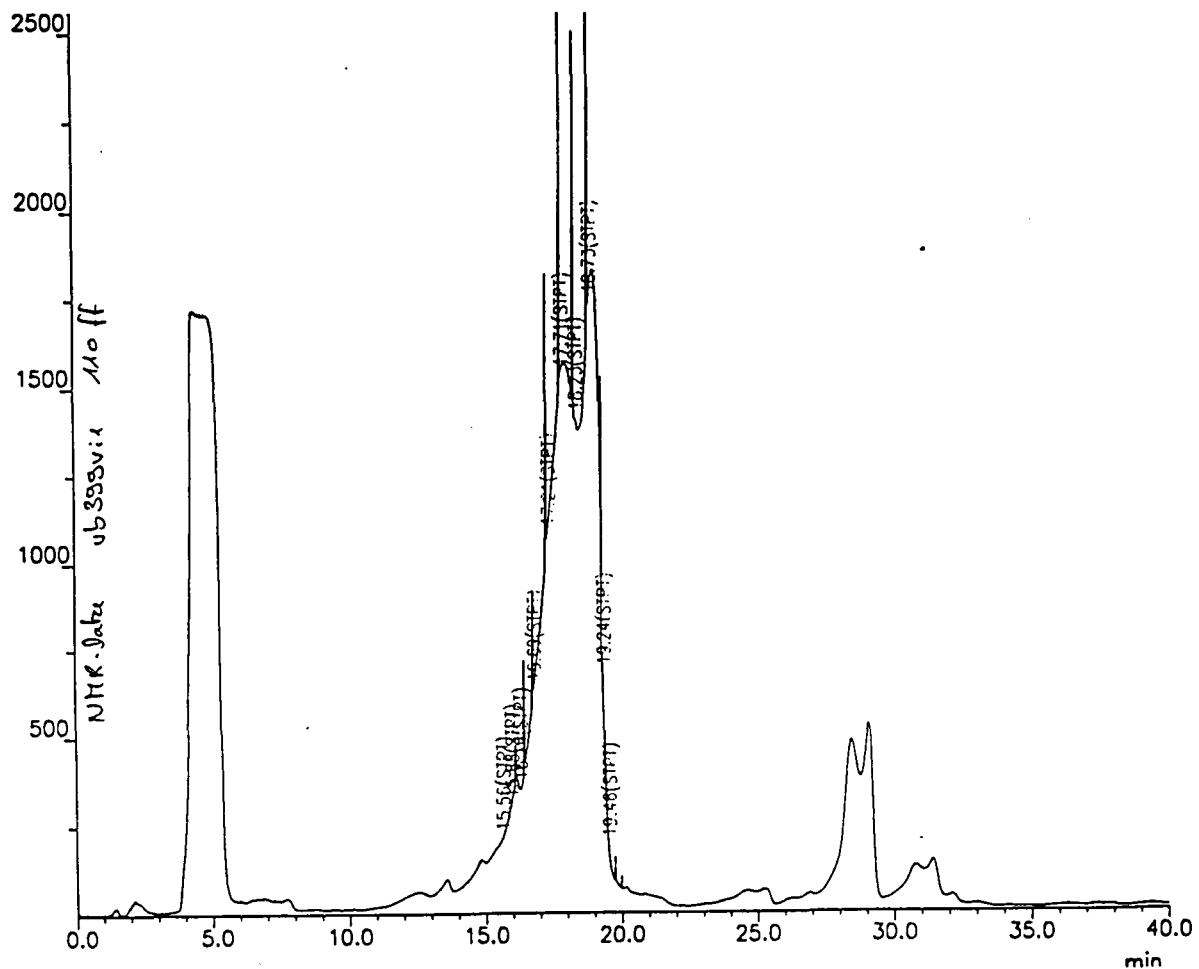
Una característica rellevant d'aquesta tècnica és que permet realitzar espectres amb només 10 µg de mostra si treballem amb aparells de 500 MHz. Aquest fet té importància quan volem separar molts components en mostres diluïdes.

b).- Utilització de la CL-RMN per la separació dels atropoisòmers del 9,10-dipivaloilantracè

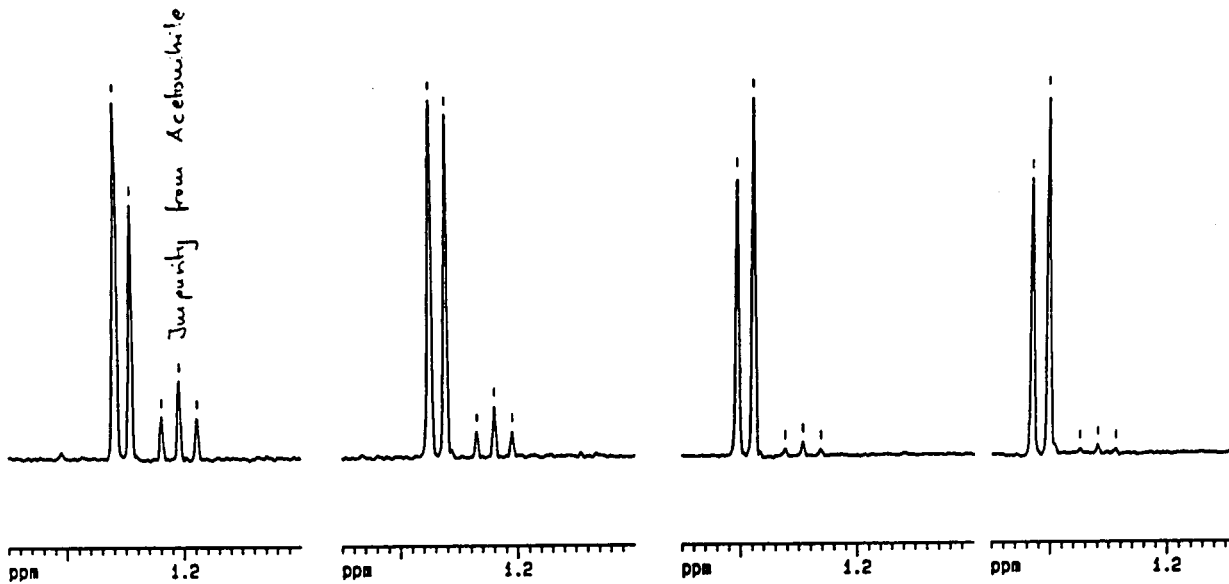
Tots els experiments CL-RMN van ser realitzats en col.laboració amb el professor Manfred Spraul en el departament de cromatografia i RMN de l'empresa Bruker que ens va cedir un aparell AVANCE DRX de 500 MHz.

En un primer moment vam realitzar un primer intent de separació utilitzant una columna de tipus C18 (J'sphere ODS H80- 4 µm ; 250 x 4,6 mm) treballant a T = 35 °C, amb un cabal de 1 ml/min i amb una mescla D₂O/CH₃CN com a eluent. En aquest cas vam injectar 25 µl d'una solució de la dicetona de concentració 24,4 mg/ml

i es van anar variant les proporcions d'ambdós solvents d'un 70% d'acetonitril a un 90 % en 25 minuts. L'aparell de CL-RMN portava incorporat un programa de supressió automàtica dels pics dels solvents que en calculava automàticament les proporcions d'acord amb el gradient aplicat. Es va obtenir un cromatograma (veure cromatograma 8-1) amb dos pics solapats i molt amples entre 15,56 i 17,71 minuts i amb alguns altres pics corresponents a impureses més retingudes. Es va realitzar un escombrat al llarg d'aquests pics obtenint els espectres de protó de les diferents fraccions (veure espectre 8-6). En aquest cas no vam obtenir cap fracció amb una separació total dels dos atropoisòmers i els resultats van ser molt similars als aconseguits amb la tècnica de la cromatografia a pressió. Si ens fixem en els senyals dels grups *tert*-butils en els espectres de protó obtinguts podem observar que les primeres fraccions es troben enriquides en el primer isòmer eluït i les darrers ho estan en el segon atropoisòmer eluït.

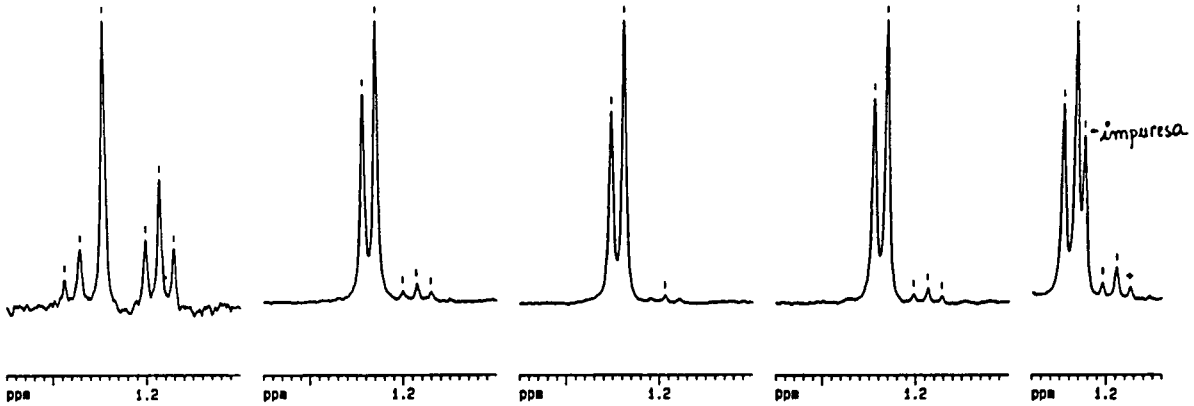


Cromatograma 8-1



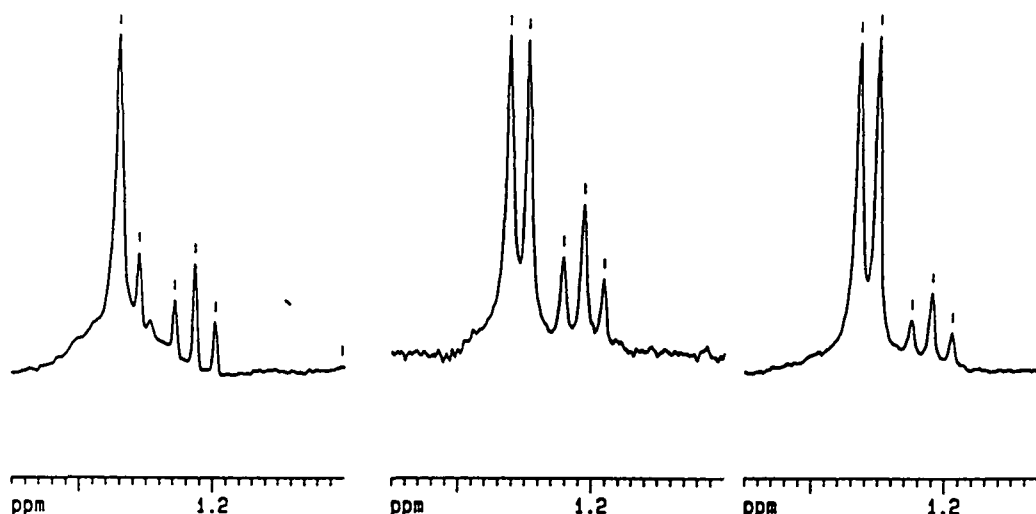
Espectre 8-6: Espectres de protó realitzats al llarg de diferents fraccions del cromatograma anterior. S'observa que les primeres fraccions eluïdes es troben enriquides en l'isòmer que ressona a camps més baixos mentre que en les darreres fraccions l'isòmer majoritari és l'altre

Per tal d'intentar millorar la separació d'atropoisòmers vam repetir l'experiment anterior però injectant només 10 μl i utilitzant el mètode *on flow* tot recollint diferents fraccions del cromatograma en dotze capil.lars, set dels quals contenien fraccions corresponents al pic ample de la dicetona. En realitzar els espectres de protó de les primeres fraccions d'aquest pic vam observar només els senyals corresponents al primer isòmer eluït. En fraccions posteriors s'obtingueren barreges més o menys enriquides dels dos atropoisòmers (veure espectre 8-7). Cal recordar que l'anàlisi dels espectres de protó es fa a partir dels senyals del grup *tert*-butil. En aquesta zona dels espectres hi ha també senyals corresponents a impureses dels solvents



Espectre 8-7: Espectres de protó de les diferents fraccions eluïdes en la columna en utilitzar el mètode *on-flow*

Finalment, vam assajar una nova separació cromatogràfica utilitzant una altra columna formada per β -ciclodextrines (Cyclobond I SN-250 x 4,6 mm). Malgrat que el 9,10-dipivaloilantracè no presenta quiralitat els seus dos atropoisòmers es poden encapsular de diferent manera en la β -ciclodextrina. En aquest cas vam treballar amb el mateix cabal i el mateix gradient que en els experiments anteriors però vam injectar molt poca mostra (3 μ l de la solució de dicetona de concentració 24 mg/ ml). En aquest cas vam aplicar el mètode *direct stop flow*. Es va parar el cromatograma i es van anar realitzant espectres consecutius al llarg del pic cromatogràfic corresponent a la dicetona. Observant els senyals corresponents al grup *tert*-butil en aquests espectres ,(espectre 8-8), veiem que la primera fracció només conté l'atropoisòmer menys retingut.



Espectre 8-8: Seqüència d'espectres realitzada després d'injectar la dicetona en una columna formada per β -ciclodextrines

Els experiments CL-RMN realitzats a $T = 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ no ens van permetre la separació quantitativa dels dos isòmers conformacionals de la dicetona impedita. De tota manera, ens van servir per tal d'obtenir per primera vegada espectres de protó a temperatura ambient amb la presència d'un sol atropoisòmer. Cal recordar que els precedents de separacions cromatogràfiques de dicetones que es troben en la literatura van ser realitzats a baixes temperatures.

8.3.2.- Assaigs de separació dels atropoisòmers per derivatització de la dicetona amb una diamina

Com a alternativa a les separacions cromatogràfiques es va pensar en l'obtenció d'una diimina cíclica intramolecular derivada de la reacció de l'atropoisòmer *cisoid* de la dicetona amb una diamina.¹¹ Si la reacció fós possible aconseguiríem derivatitzar un isòmer deixant l'altre inalterat i així es podrien separar els dos atropoisòmers del 9,10-dipivaloilantracè de manera quantitativa (veure figura 8-3).

¹¹ B. E. Love and J. Ren. *J. Org. Chem.*, **58**, 5556-5557 (1993)

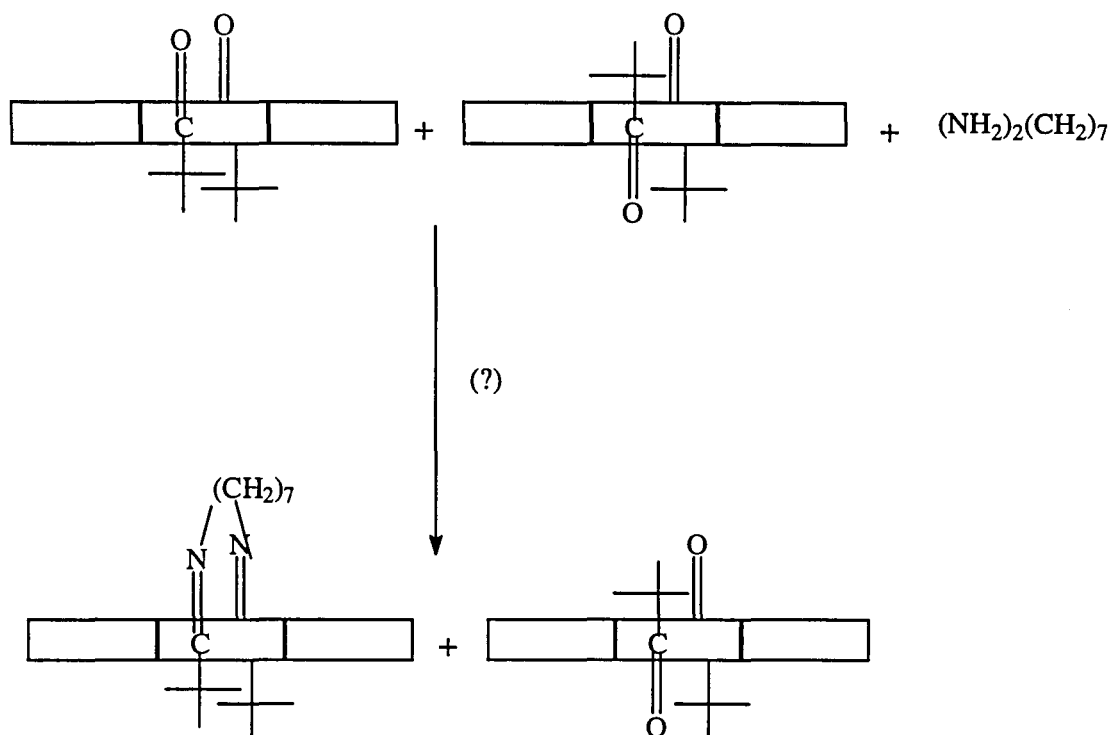


Figura 8-3

Els precedents sintètics no eren gaire encoratjadors ja que en el nostre laboratori, Adriana Port havia intentat fer reaccionar sense èxit el 9-pivaloilantracè (**18**) amb la (*R*)-1-fenil-etilamina en el si de toluè i amb àcid *p*-toluensulfònic com a catalitzador. En aquell cas es va pensar que la reacció no evolucionava pels forts impediments estèrics que presentaven ambdós reactius. En la reacció amb la dicetona es va treballar amb una diamina lineal (1,7-heptadiazina) que a priori semblava presentar menys dificultats pel seu menor impediment estèric.

Així doncs, vam addicionar lentament 36 mg (0,25 mmols) de la 1,7-heptadiazina dissolta en toluè sobre 170 mg (0,49 mmols) de la dicetona. A la reacció se li va afegir una gota d'àcid sulfúric i una gota de $\text{Si}(\text{OEt})_4$ que van actuar com a catalitzadors. La reacció que es va deixar a $T = 60\text{ }^\circ\text{C}$ es va anar seguint per cromatografia de gasos. Després de 24 hores només es va detectar producte de partida. La manca de tot tipus de reacció (en cap cas es va formar el grup imino) ens va portar a abandonar aquesta alternativa sintètica de separació dels atropoisòmers.

8.4.- ESTUDI CONFORMACIONAL DEL 9,10-DIPIVALOILANTRACÈ (36) MITJANÇANT LA MECÀNICA MOLECULAR : ASSIGNACIÓ DELS ISÒMERS CONFORMACIONALS I CÀLCUL DE LA BARRERA DE ROTACIÓ C₉-CO.

Els càlculs teòrics realitzats sobre la dicetona ens van ser molt útils a l'hora de predir les estabilitats dels seus atropoisòmers. L'estudi conformacional es va realitzar utilitzant el programa de Mecànica Molecular: Macromodel¹² amb diferents "campes de forces" i amb la incorporació d'alguns paràmetres de solvatació que ens permetien reproduir l'estabilitat dels isòmers tenint en compte el solvent en el qual estaven dissolts. Així doncs es van realitzar càlculs en el buit, en cloroform i en aigua. En la versió del Macromodel que vam utilitzar no disposàvem de paràmetres de solvatació en acetona i per aquest motiu es va escollir l'aigua com a model de solvent polar i el cloroform com a solvent no polar. Els valors obtinguts en cada cas per l'isòmer *transoid* i pel *cisoid* es presenten en les taules següents (taules 8-3 i 8-4).

	M M3				M M2				AM BER			
	CI S		TRA NS		CI S		TRA NS		CI S		TRA NS	
	E.	Dip.	E.	Dip.	E.	Dip.	E.	Dip.	E.	Dip.	E.	Dip.
buit	43,17	5,84	43,11	0,08	36,43	6,03	36,28	0,31	43,48	7,28	43,02	0,21
CHCl₃	30,04	5,87	30,15	0,09	23,50	6,06	23,58	0,33	29,52	7,35	29,44	0,23
H₂O	41,10	5,92	41,52	0,08	34,94	6,03	35,35	0,29	37,11	7,46	37,39	0,20

Taula 8-3 : Valors energètics (kcal.mol⁻¹) i dels moments dipolars (Debyes) pels isòmers *transoid* i *cisoid* del 9,10-dipivaloilantracè (36) en el buit, en cloroform i en aigua

¹² F. Mohamadi, N. Richards, W. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Chang, T. Hendrickson and W. C. Still, *J. Comput. Chem.*, **11**, 440 (1990)

	MM3	MM2	AMBER
ΔE buit	0,06	-0,15	-0,46
ΔE CHCl ₃	0,11	0,08	-0,08
ΔE H ₂ O	0,42	0,61	0,28

Taula 8-4 : Valors de $\Delta E = E_{\text{trans}} - E_{\text{cis}}$ de la dicetona per tots els camps de força i en els diferents solvents

Els resultats obtinguts concorden bé amb les dades experimentals (veure apartat 8.2). En primer lloc s'observa una estabilitat molt similar dels dos isòmers en tots els solvents i en tots els camps de forces que es correspon amb la similitud entre les poblacions dels atropoisòmers en els espectres de protó enregistrats.

D'acord amb els càlculs realitzats el pas d'un solvent no polar a un solvent polar es tradueix en una extraestabilització de l'isòmer *cisoid* amb un moment dipolar més gran. Així doncs en tots els camps de força $\Delta E = E_{\text{trans}} - E_{\text{cis}}$ augmenta en treballar amb el solvent polar. Comparant aquests resultats amb els espectres de protó realitzats en diferents solvents (veure apartat 8.2.1.3) es pot concloure que el rotàmer minoritari ($\delta = 1,27$ ppm en cloroform deuterat) que s'estabilitza en acetona deuterada correspon a l'isòmer *cisoid* de moment dipolar alt. Pel contrari, el rotàmer majoritari ($\delta = 1,28$ ppm en cloroform deuterat) és l'isòmer *transoid* que per la seva baixa polaritat s'elueix primer en la cromatografia "flash" en gel de sílice.

Els càlculs de Mecànica Molecular també ens van permetre obtenir la superfície d'energia potencial de la dicetona utilitzant el camp de forces MM3 sense l'intervenció del solvent (veure figura 8-5). En aquest cas el procediment que vam seguir fou el mateix que el realitzat per Adriana Port en la determinació de la barrera de rotació del 9-pivaloilantracè (**18**) ($\Delta H^\ddagger = 23,2$ kcal.mol⁻¹). Els angles díedres (veure figura 8-4) a través dels quals vam calcular la superfície van ser l'angle del qual volíem calcular la barrera ($\omega_1 = C_{9a} - C_9 - C_{11} - O$) i l'angle la variació del qual fa moure un dels metils del grup *tert*-butil ($\omega_2 = C_{11} - C_{12} - C_{13} - H$). L'interval de

variació escollit en cada càlcul fou de 10° i el valor obtingut va ser : $\Delta H^\ddagger = 23,88$ kcal.mol⁻¹.

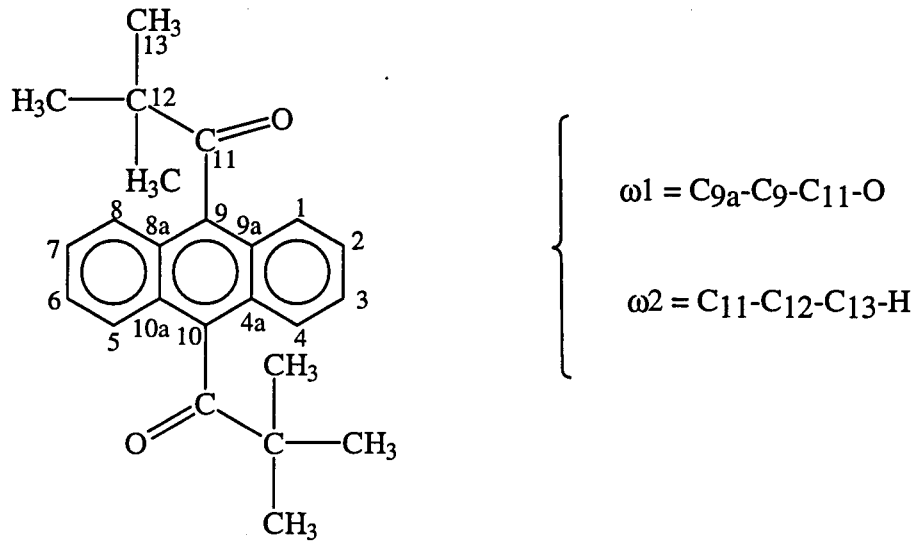


Figura 8-4

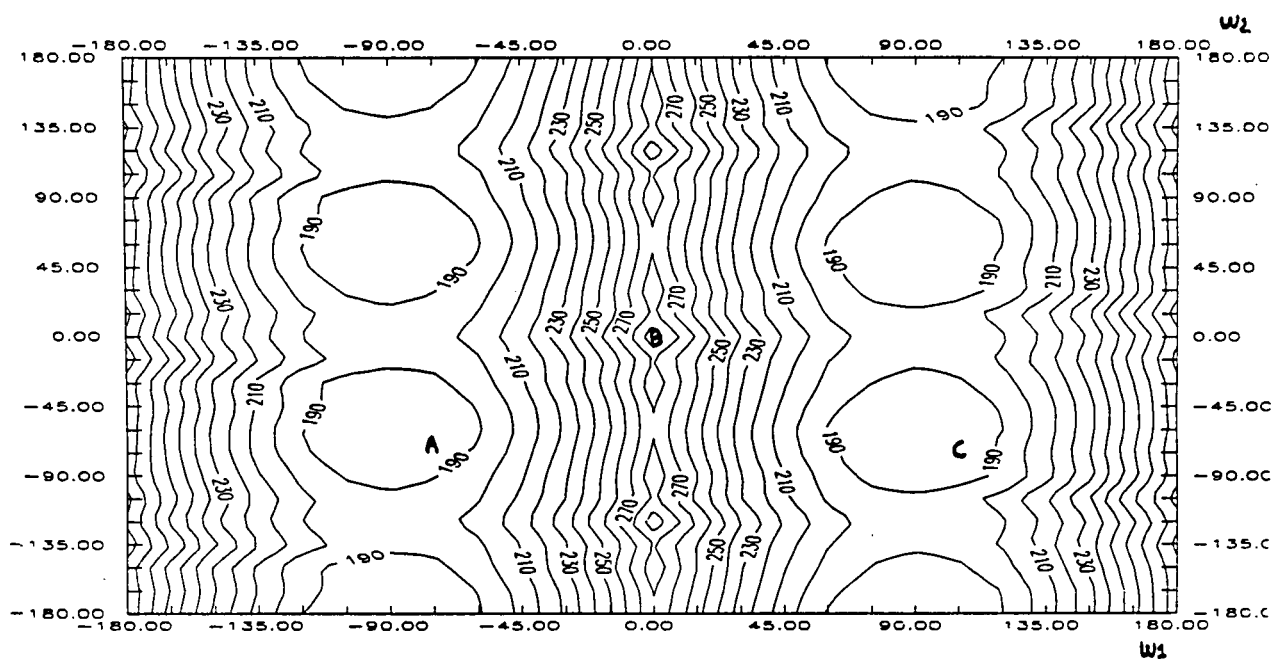


Figura 8-5: Superfície de potencial de la dicetona on s'han variat dos angles díedres de la molècula. En aquesta superfície queden representats els màxims (amb l'estat de transició B) i també els mínims (A i C)

9. ESTUDI ESTRUCTURAL DEL DIALCOHOL

9.- ESTUDI ESTRUCTURAL I SEPARACIÓ D'ATROPOISÒMERS DEL DIALCOHOL 9,10-BIS (*tert*-BUTILHIDROXIMETIL)ANTRACÈ

En la nostra recerca de nous reactius quirals de solvatació ens vam plantejar la possibilitat de sintetitzar nous productes amb dos grups hidroxílics (-OH) per tal d'afavorir la solvatació amb altres espècies contenint varis centres àcids. Així es va sintetitzar el 9,10-bis(*tert*-butilhidroximetil)antracè (**13**) derivat de la dicetona (**36**) obtinguda anteriorment (veure capítol 5, pàgina 75 i capítol 8). La reducció d'aquesta dicetona per donar el dialcohol es va realitzar amb tres equivalents del reductor (AlLiH_4) i es va donar de manera gairebé quantitativa (veure figura 9-1).

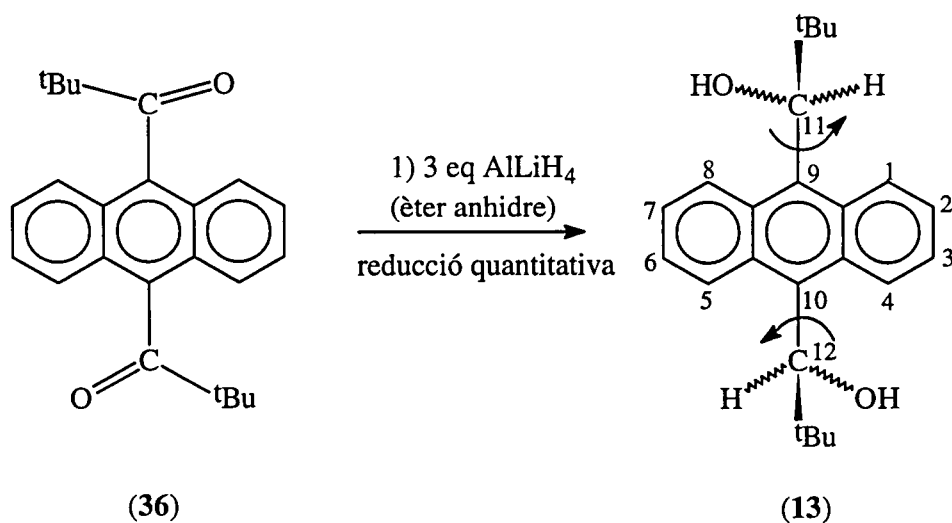


Figura 9-1

9.1.- ESTUDI DELS ESPECTRES DE ^1H -RMN DEL 9,10-BIS (*tert*-BUTILHIDROXIMETIL)ANTRACÈ (13)

L'estudi espectroscòpic d'aquest derivat presenta forces dificultats. Els espectres de ^1H -RMN d'aquest dialcohol realitzats a temperatura ambient mostren una gran complexitat per la presència de quatre grups de bandes. El 9,10-bis (*tert*-butilhidroximetil)antracè (13) presenta dos diastereòmers: el racèmic ((11*R*, 12*R*) i (11*S*, 12*S*)) i el meso amb dos isòmers conformacionals cadascun (*cisoid* i *transoid*) per la rotació impedida dels enllaços $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ i $\text{C}_{10}\text{-C}_{12}$ (veure figura 9-1). Cadascuna de les quatre estructures corresponents a aquest alcohol té una elevada simetria (veure figura 9-2).

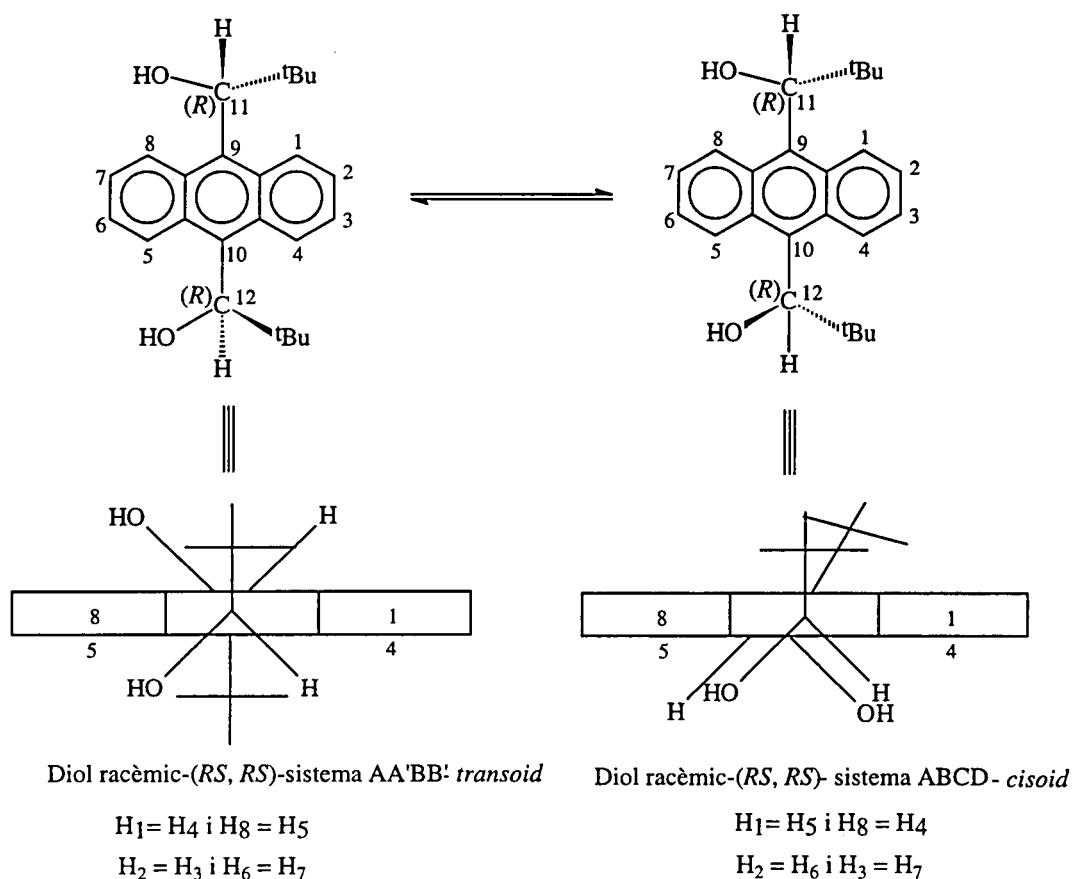


Figura 9-2a

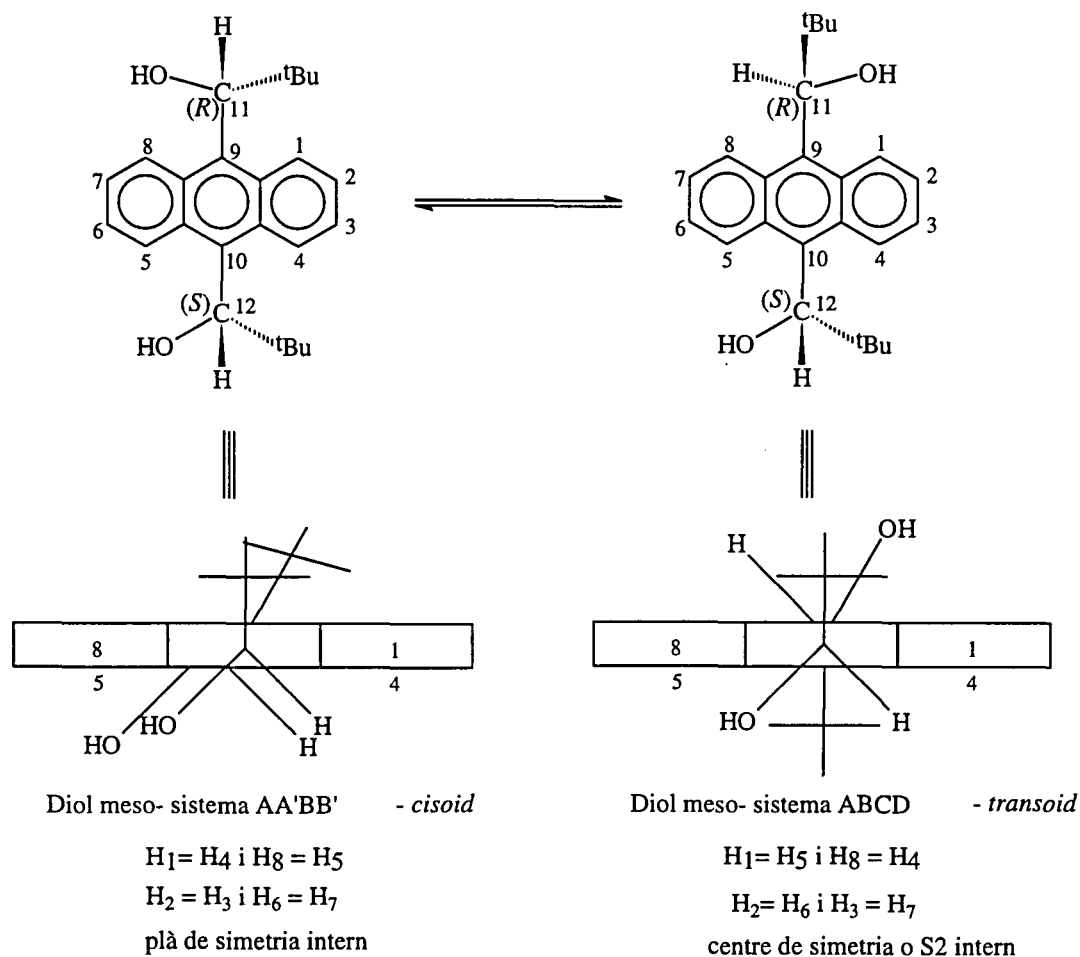
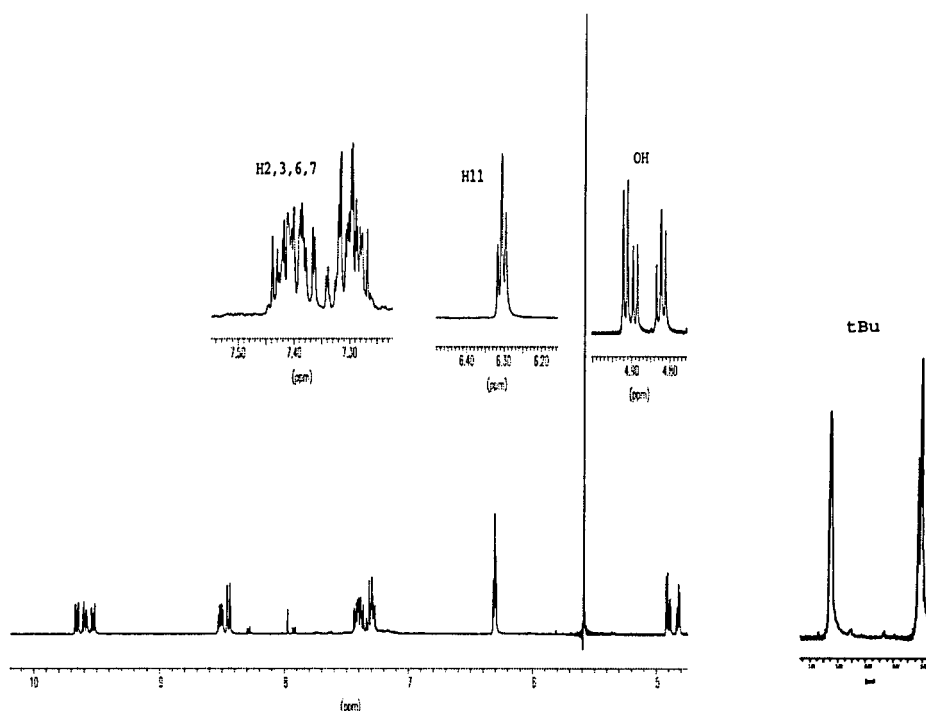


Figura 9-2b

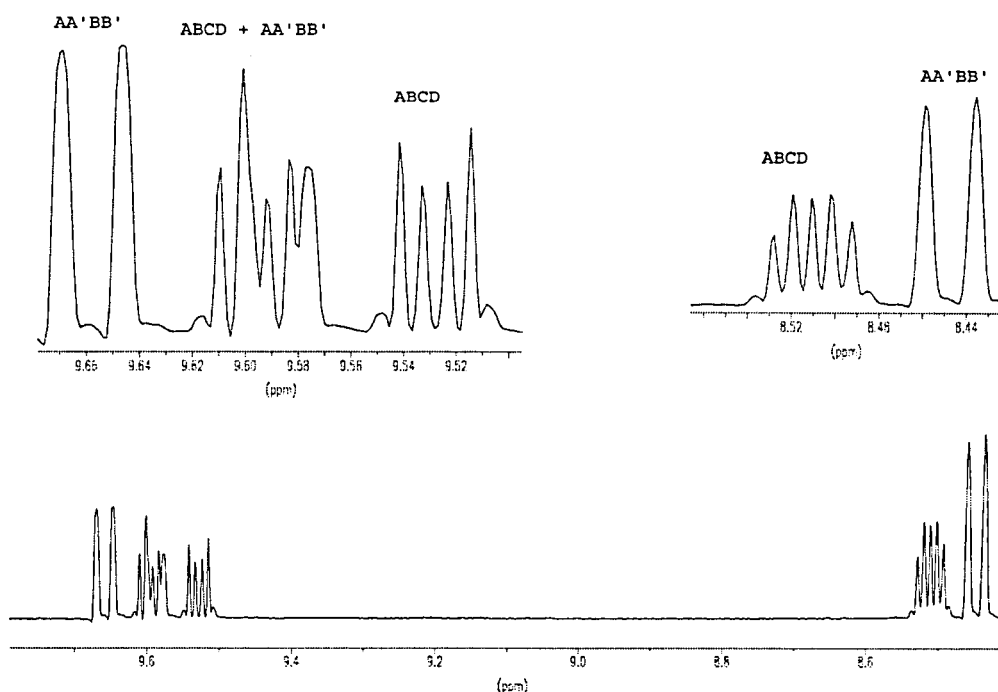
En el racèmic el rotàmer *cisoid* presenta un sistema aromàtic de tipus ABCD pels protons aromàtics mentre que el *transoid* presenta un sistema de tipus AA'BB'. Pel contrari en el diastereòmer meso el rotàmer *cisoid* presenta un sistema de tipus AA'BB' i el *transoid* un sistema de tipus ABCD.

En la figura 9-2 es poden veure les equivalències entre els diferents protons de l'anell antracènic en els dos atropisòmers de cadascun dels diastereòmers de l'alcohol. Per cadascun d'ells hi ha quatre senyals de protó aromàtic en l'espectre de ^1H -RMN.



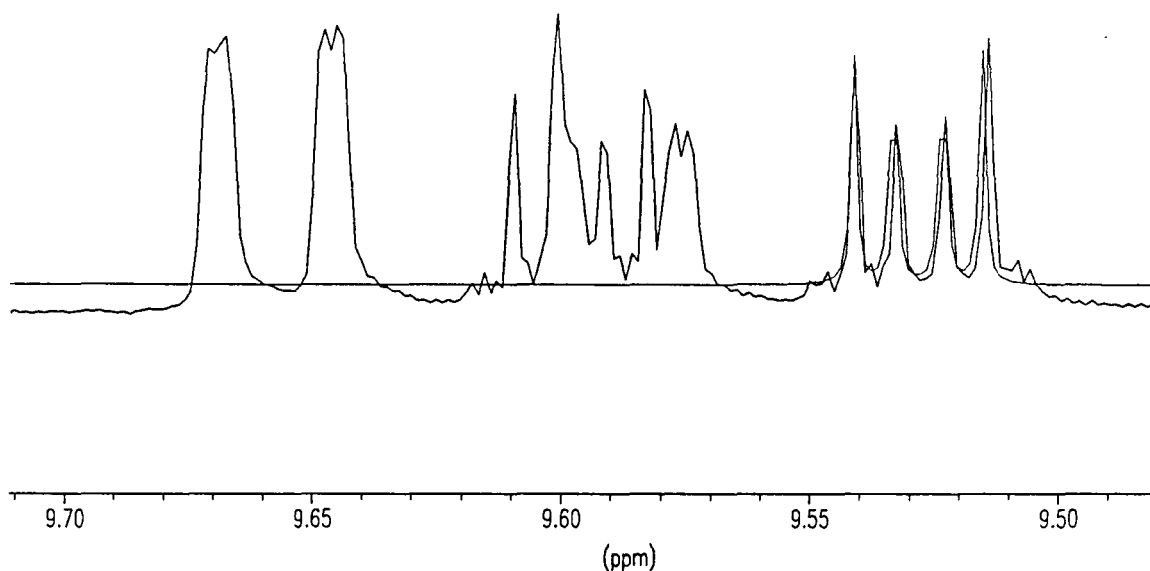
Espectre 9-1: Part de l'espectre de protó del 9,10-bis(*tert*-butilhidroximetil)antracè (**13**) en acetona deuterada on es veuen ampliats els senyals dels protons H_{2,3,6,7}, H₁₁, OH i a la dreta els senyals dels ^tBu

En l'espectre realitzat amb acetona deuterada (veure espectre 9-1) observem quatre multiplets entre 9,51 i 9,67 ppm i també dos multiplets entre 8,44 i 8,54 ppm corresponents tots ells als protons *peri* del dialcohol. Els senyals corresponents als protons H₂, H₃, H₆ i H₇ de tots els isòmers ressonen entre 7,27 i 7,44 ppm. A camps més alts ressonen els protons H₁₁ que es redueixen en aquest cas a dos doblets (a $\delta = 6,30$ i $6,31$ ppm) acoblats amb els protons hidroxílics que ressonen com a quatre doblets (a $\delta = 4,92$, $4,89$, $4,83$ i $4,82$ ppm). Finalment entre 0,87 i 1,01 ppm s'observen tres singlets corresponents als grups *tert*-butil.



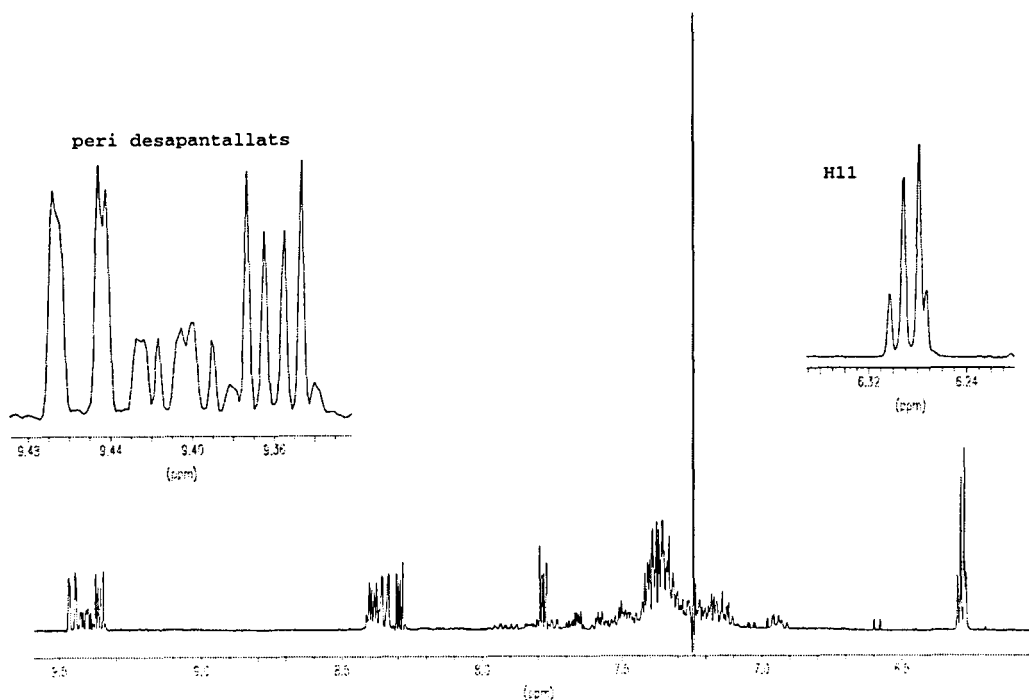
Espectre 9-2: Part aromàtica de l'espectre de protó del 9,10-bis(*tert*-butilhidroximetil)antracè en acetona deuterada on es poden veure els senyals corresponents als protons *peri*

Si ens fixem en la part de l'espectre de protó corresponent als protons *peri* més desapatallats per efecte de l'hidroxil (-OH), (veure espectre 9-2), observem els quatre multiplets de diferents intensitats corresponents a cadascun dels isòmers diferentment poblats. Cal destacar la presència de dos tipus de multiplets diferents corresponents als dos sistemes anteriorment esmentats (ABCD i AA'BB'), (veure figura 9-2). Així doncs, d'acord amb la simulació espectral realitzada amb el programa WIN-DAISY (espectre 9-3), el multiplet que ressona a 9,66 ppm correspon a un sistema AA'BB' mentre que el multiplet que ressona a 9,53 ppm correspon a un sistema ABCD. De la mateixa manera a 9,60 ppm hi ha dos multiplets superposats (un corresponent a un sistema ABCD i l'altre a un sistema AA'BB').



Espectre 9-3: Simulació espectral amb el programa WIN-DAISY d'un sistema ABCD

La realització de l'espectre de protó del diol en cloroform deuterat (veure espectre 9-4) ens permet observar una certa variació en les intensitats dels pics corresponents als diferents isòmers respecte l'espectre realitzat en acetona deuterada.



Espectre 9-4: Part de l'espectre de protó del 9,10-bis(*tert*-butilhidroximetil)antracè (**13**) en cloroform deuterat; s'inclou una ampliació dels senyals aromàtics corresponents als protons *peri* i dels senyals corresponents als protons H₁₁

El fenomen de la variació de les poblacions dels isòmers conformacionals ja es va observar anteriorment (capítol 8) en l'estudi de la dicetona 9,10-divaloilantracè (**36**). Cal recordar que els solvents polars com l'acetona poden provocar una extraestabilització dels isòmers conformacionals de moment dipolar més elevat. A més de les diferències d'intensitat, la realització dels espectres de protó en diferents solvents pot donar també lloc a modificacions en els desplaçaments químics d'alguns protons: en aquest cas en l'espectre de protó en cloroform els protons H_{11} dels quatre isòmers no s'acoblen amb els hidroxils (ressonen com a singlets) i són anisòcrons a diferència d'en l'espectre en acetona deuterada.

9.2.- ESTUDI DE LA SEPARACIÓ CROMATOGRÀFICA D'ATROPOISÒMERS DEL DIOL 9,10-BIS(TERT-BUTILHIDROXIMETIL)ANTRACÈ

Inicialment es va assajar una primera separació cromatogràfica dels diferents isòmers del diol injectant-ne 80 mg en un cromatògraf de mitja pressió amb una columna de 200 x 25 mm de triacetat de cel.lulosa (15-25 mm de la casa Merck) com a rebliment i utilitzant com a eluent una mescla etanol/aigua (96/4) amb un cabal de 2 ml/min. En aquest cas, el més destacat és el fet que una fracció eluïda de la columna contenia només tres dels quatre isòmers. Malgrat que aquesta separació realitzada a temperatura ambient presentava algunes dificultats com eren la baixa concentració de cadascun dels isòmers i l'obtenció d'alguns subproductes, ens va permetre observar una separació d'atropoisòmers en l'estructura rígida del diol.

Per tal de poder monitoritzar millor aquestes separacions es van realitzar experiments CL-RMN en col.laboració amb el professor Manfred Spraul (veure capítol 8, apartat 8.3.1.2). En aquest cas es va utilitzar la columna formada per β -ciclodextrines (Cyclobond ISN- 250 x 4,6 mm) i es va aplicar el mètode *on-flow* consistent en la recollida de les diferents sortides de la columna en diferents "loops" o capil.lars i en la realització posterior dels espectres de totes les mostres. Es van injectar 7 μ l d'una solució del diol de concentració 7,4 μ g/ μ l en cloroform deuterat i es va treballar amb una mescla D₂O/ CH₃CN (65/35) com a eluent treballant a una temperatura de 35 °C.

El cromatograma obtingut (veure figura 9-3) ens mostra clarament la presència de dos pics; el de menor intensitat corresponent a un isòmer del diol i el de major intensitat corresponent als altres tres. Aquest resultat es troba en concordança amb la separació cromatogràfica que vam efectuar prèviament en els nostres laboratoris.

En aquest cas cal destacar que al treballar amb una columna quiral es podria arribar a obtenir una separació dels dos enantiòmers del diastereòmer racèmic amb un desdoblament dels seus corresponents isòmers.

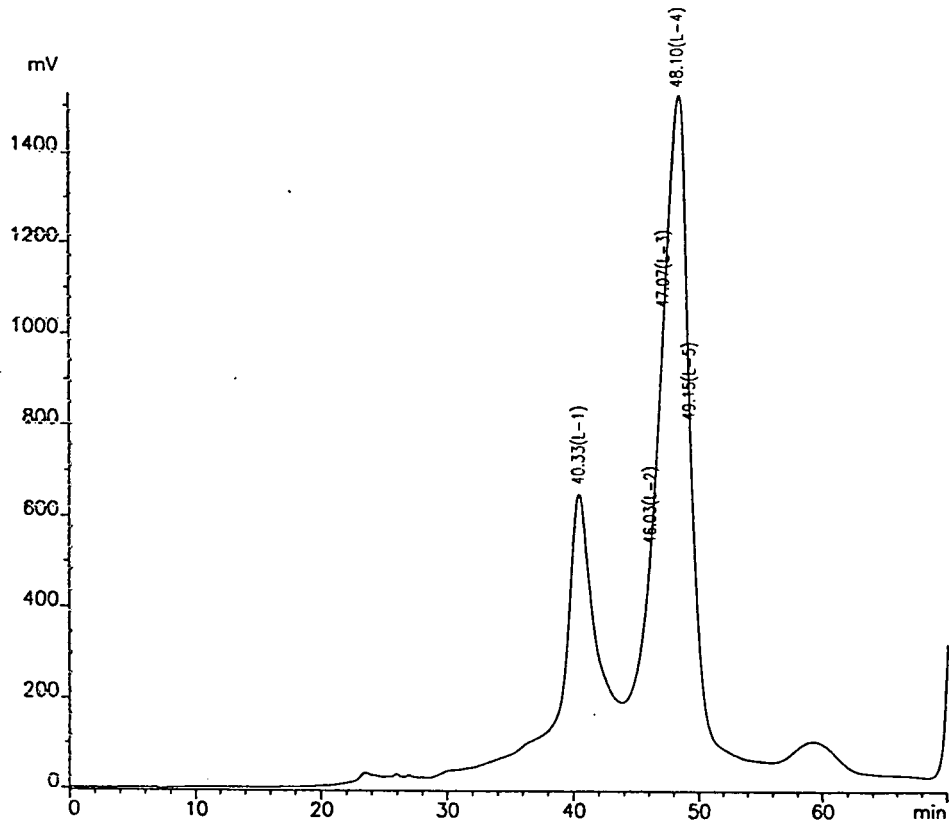
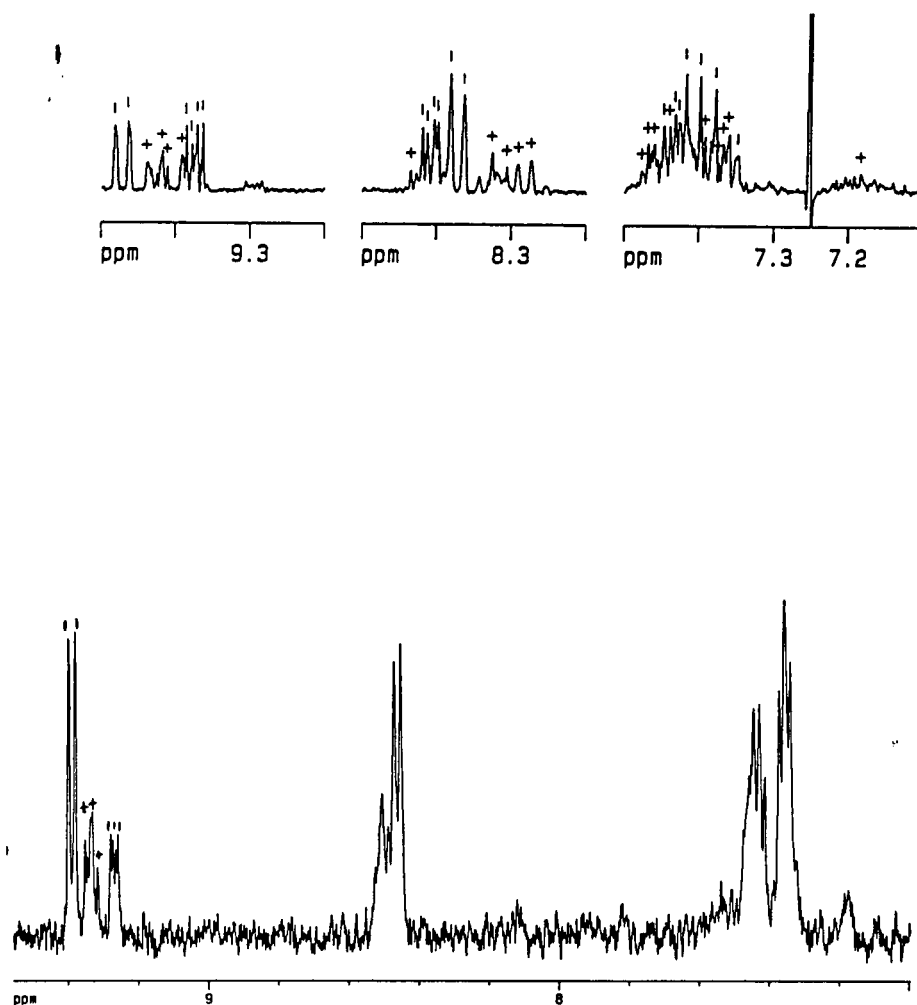


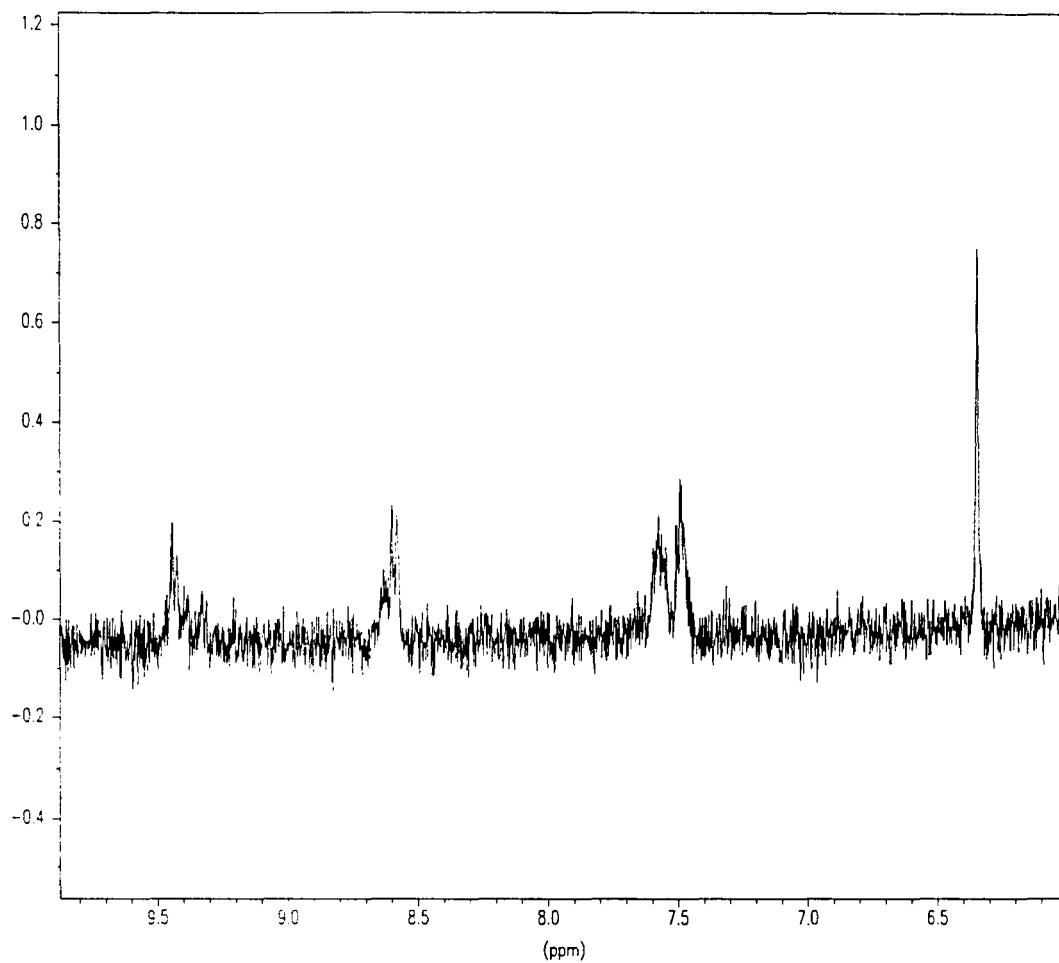
Figura 9-3: Cromatograma de l'injecció del diol en una columna formada per β -ciclodextrines

En l'espectre del cinquè capil·lar recollit (espectre 9-5) es poden observar els senyals aromàtics corresponents als tres isòmers que s'elueixen junts en darrer lloc. Si es comparen les intensitats dels isòmers amb les de l'espectre original realitzat abans de la injecció es pot observar un augment en la intensitat d'un dels tres isòmers.



Espectre 9-5: A la part inferior es pot observar la part aromàtica de la fracció eluïda del 9,10-bis(*tert*-butilhidroximetil)antracè contenint tres dels seus quatre isòmers. A la part superior es poden observar els senyals aromàtics de tots els isòmers del diol abans de ser columnat

Finalment en l'espectre 9-6 s'observa la primera fracció de la columna contenint un sol isòmer.



Espectre 9-6: Part de l'espectre de protó de la fracció eluïda del 9,10-bis(*tert*-butilhidroximetil)antracè contenint un sol isòmer. Es pot observar el senyal del protó H₁₁ així com els senyals aromàtics

9.3.- ESTUDI CONFORMACIONAL DEL 9,10-BIS(*TERT*-BUTILHIDROXIMETIL)ANTRACÈ MITJANÇANT LA MECÀNICA MOLECULAR

Es van realitzar una sèrie de càlculs teòrics del diol de la mateixa manera que s'havia fet amb la dicetona (veure capítol 8, apartat 8.4) utilitzant el programa de Mecànica Molecular Macromodel amb el camp de forces MM3* i amb la incorporació d'alguns paràmetres de solvatació per tal de reproduir l'estabilitat dels isòmers en acetona (solvent polar) i en cloroform (solvent poc polar). Els valors energètics i de moments dipolars obtinguts per cada atropoisòmer en els dos diastereòmers es mostren en la taula 9-1.

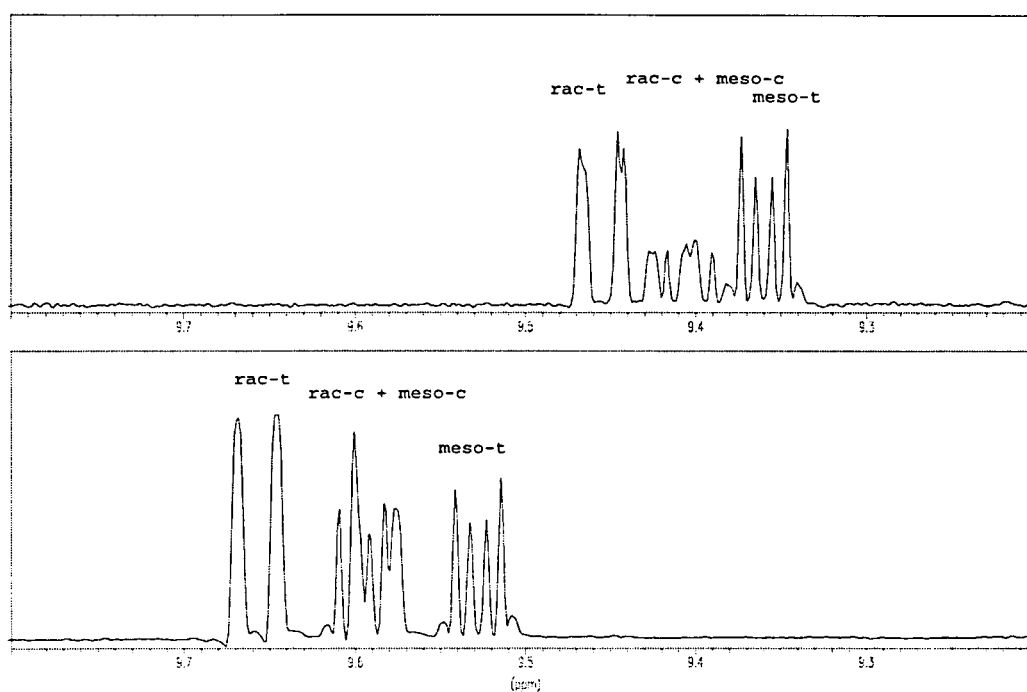
	E buit (kJ/ mol)	Moment dipolar (Debyes)	E CDCl₃ (kJ/ mol)	Moment dipolar (Debyes)	E H₂O (kJ/ mol)	Moment dipolar (Debyes)
Diol rac- c	131,88	2,207	78,94	2,251	125,76	2,382
Diol rac- t	132,45	1,050	79,65	1,088	126,51	1,211
Diol meso- c	132,20	1,003	79,18	1,034	125,81	1,129
Diol meso- t	132,05	0,035	79,39	0,035	126,41	0,034

Taula 9-1: Valors energètics i moments dipolars pels isòmers *transoid* i *cisoid* dels dos diastereòmers del 9,10-antril-bis(*tert*-butilcarbinol) (13) en el buit, en cloroform i en aigua

Els valors energètics obtinguts per cada cas ens mostren una estabilitat molt semblant pels quatre isòmers del diol. Per bé que tant en el solvent polar (H₂O) com en cloroform el rotàmer més polar és el més estable per cada diastereòmer, observem una extraestabilització dels rotàmers amb major moment dipolar en treballar en el solvent polar.

Aquests resultats són importants i ens poden ajudar a identificar els senyals dels isòmers del diol en els espectres de protó. Així doncs, ens fixem en els protons *peri* més desapantallats i observem el canvi en les seves intensitats al realitzar els espectres en acetona i en cloroform (veure espectre 9-7). Els senyals que augmenten

en intensitat al passar del solvent poc polar al més polar corresponen, segons els càlculs efectuats, als isòmers *cisoids* i els altres corresponen als *transoids*. La identificació de cada diastereòmer es pot fer en base a la forma dels multiplets (veure figura 9-2). Cal recordar que en el diastereòmer racèmic l'isòmer *cisoid* presenta un sistema ABCD i el *transoid* presenta un sistema AA'BB', pel contrari en el diastereòmer meso l'isòmer *cisoid* presenta un sistema AA'BB' i el *transoid* presenta un sistema ABCD. Tal com ja hem vist anteriorment en l'apartat 9.1 (veure pàgina 188) la simulació d'aquests dos sistemes ens permet la identificació dels diastereòmers i pertant l'assignació unívoca de tots els isòmers del diol.



Espectre 9-7: Part dels espectres del diol en cloroform (espectre superior) i acetona (espectre inferior) deuterada amb l'assignació dels diferents isòmers

10. RESOLUCIÓ DELS 9-ANTRIL ALQUILCARBINOLS

10.- ASSAIGS DE RESOLUCIÓ DELS 9-ANTRIL-ALQUILCARBINOLS : OBTENCIÓ DEL 9-ANTRIL-*TERT*-BUTILCARBINOL HOMOQUIRAL

Els 9-antril-alquilcarbinols sintetitzats i estudiats estructuralment poden actuar com a reactius quirals de solvatació (CSA) permetent la determinació de la puresa òptica d'altres espècies quirals mitjançant l'ús de la RMN. Per tal que aquesta aplicació dels alcohols sigui factible cal obtenir-los en forma homoquiral.

Els mètodes de resolució assajats en aquesta tesi van ser els tres següents: a) resolució indirecta dels alcohols via la formació de derivats diastereomèrics; b) resolució directa per una separació cromatogràfica quiral en triacetat de cel.lulosa i finalment c) resolució dels alcohols via alcoholisi enzimàtica.

10.1.- MÈTODE DE LA RESOLUCIÓ INDIRECTA

El mètode de la resolució indirecta es basa en la formació de diastereòmers per la reacció d'alcohols racèmics amb un producte homoquiral (*Chiral Derivatizing Agent-CDA*) seguida d'una separació cromatogràfica aquiral i d'una transformació química.¹

Així doncs, per tal de dur a terme aquesta resolució és important escollir un agent quiral de derivatització d'elevada puresa enantiomèrica que reaccioni fàcilment amb els alcohols i que sigui comercialment assequible. Al mateix temps, cal que els derivats diastereomèrics obtinguts siguin fàcilment separables per cromatografia i ens permetin la recuperació dels alcohols per una transformació simple.

10.1.1.- Assaigs de resolució indirecta del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) via l'obtenció d'esters d'àcids sulfònics

En el cas del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) inicialment es va pensar en utilitzar com a agent quiral de derivatització un derivat de la càmfora comercialment assequible de coneguda efectivitat en la resolució d'alcohols : el clorur de (+)-càmfor-10-sulfonil (38), (veure figura 10-1).

¹ W. H. Pirkle and J. Finn, *Asymmetric Synthesis*, Volume I, cap 6, 87-123

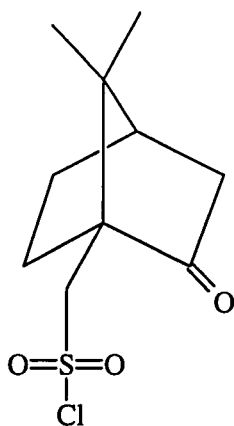


Figura 10-1: clorur de (+)-càmfor-10-sulfonil, (38)

Es va assajar la reacció d'esterificació d'aquest alcohol (6) amb el clorur d'àcid (38) en un medi bàsic de piridina anhidre i a temperatura ambient (figura 10-2).

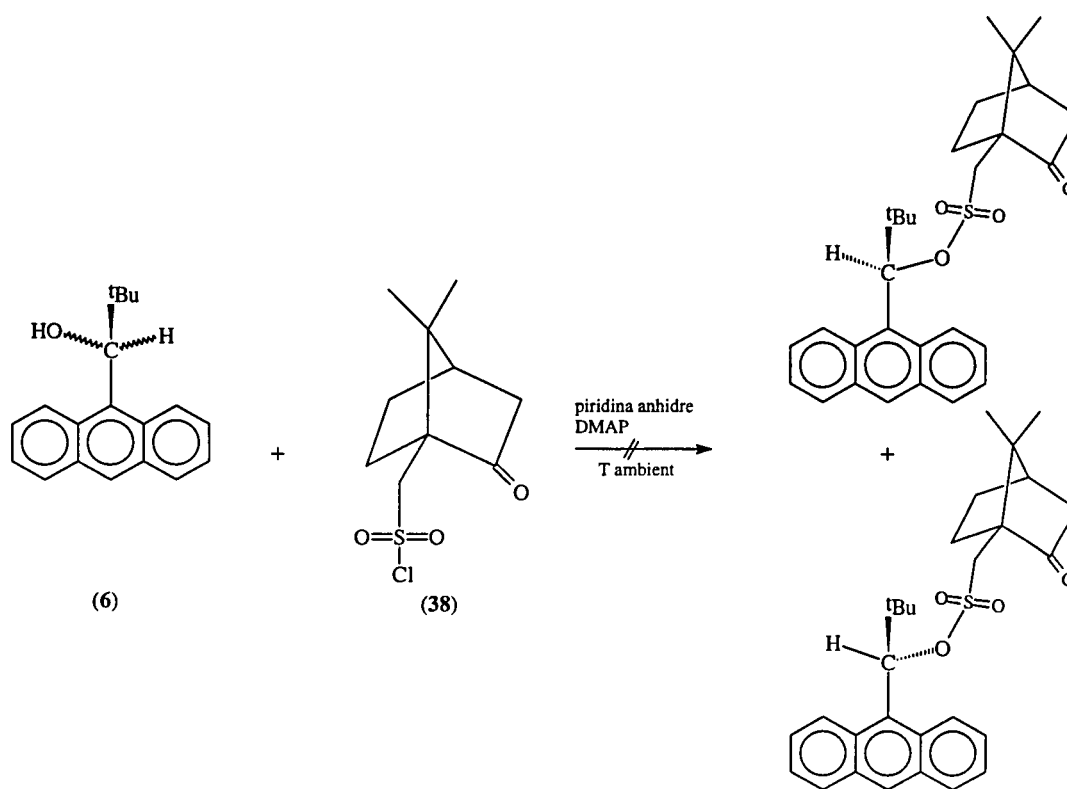


Figura 10-2

Aquesta reacció no va evolucionar i després de fer-ne el tractament amb àcid clorhídric diluït es van recuperar els productes de partida. Posteriorment es van fer altres proves d'esterificació forçant les condicions de la reacció: augmentant la temperatura (T

= 35 °C) i treballant amb un excés de clorur de (+)-càmfor-10-sulfonil (figura 10-1). Aquests assaigs tampoc no van donar els resultats esperats.

Per tal de completar l'estudi de l'esterificació amb clorurs d'àcids sulfònics i analitzar si la manca de reactivitat en el cas anterior era deguda a la presència de la càmfora es va fer un assaig de reacció amb el clorur de tosil ,(figura 10-3), en les mateixes condicions sintètiques.

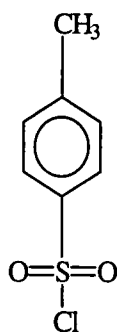


Figura 10-3

En aquest cas, tot i l'absència de la càmfora, el resultat també va ser negatiu i pertant vam abandonar l'opció de l'esterificació com a via d'obtenció de diastereòmers.

10.1.2.- Preparació del 9-antril-*tert*-butilcarbinol homoquiral per resolució indirecta via l'obtenció de carbamats diastereomèrics : assignació de la configuració absoluta de les formes homoquirals dels alcohols

Com a alternativa a l'obtenció d'esters d'àcids sulfònics es va pensar en la formació de carbamats diastereomèrics a partir de l'alcohol racèmic i d'un isocianat òpticament actiu. Els carbamats presenten una sèrie de característiques que faciliten el procés de separació cromatogràfica ja que solen ser derivats estables que cristal·litzen amb facilitat. En la literatura es troben varis exemples de separacions cromatogràfiques de carbamats derivats d'alcohols racèmics i isocianats comercialment assequibles en forma homoquiral.^{2,3} Els isocianats més comunament utilitzats són : el 1-(α -naftil)etil isocianat (**40**) i el 1-feniletíl isocianat (**39**), (veure figura 10-4).

² W. H. Pirkle and J. Hauske, *J. Org. Chem*, **42**, 1839 (1977)

³ W. H. Pirkle and J. Finn, *J. Org. Chem*, **46**, 2935 (1981)

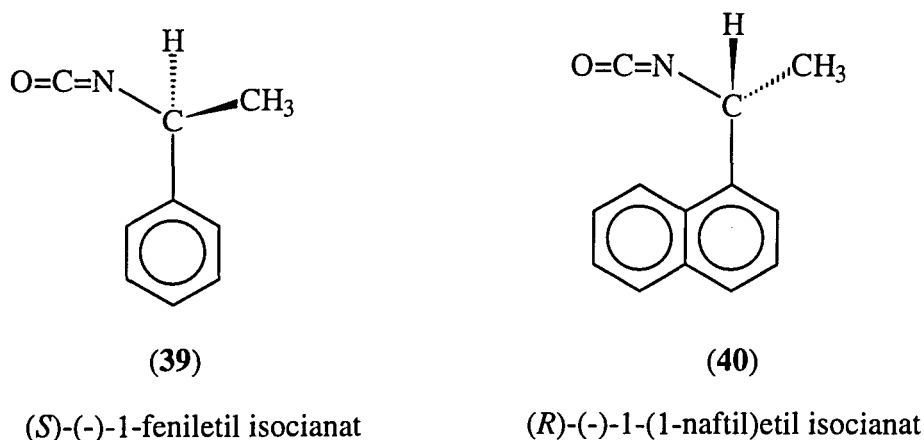


Figura 10-4

Les resolucions indirectes utilitzant carbamats presenten una elevada selectivitat en el processos de derivatització i hidròlisi per la qual cosa són compatibles amb la presència de funcionalitats addicionals. Així doncs, els alcohols que han estat resolts utilitzant aquest mètode són molt variats: alcohols secundaris com els trifluorometilcarbinols, cianoalcohols, alcohols terciaris amb estructures complexes, etc..

Pirkle i Hoekstra⁴ van descriure l'any 1974 un mètode eficaç de resolució del 1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetanol (figura 10-5).

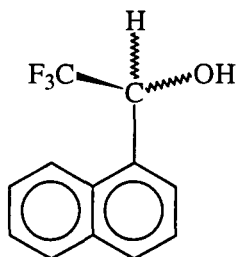


Figura 10-5

Aquest mètode consistia en la separació preparativa en una columna d'alúmina dels carbamats obtinguts per la reacció de l'alcohol amb el (*R*)-(-)-1-(1-naftil)etil isocianat (veure figura 10-4). Els bons resultats descrits en aquest article ens van fer pensar en la utilització d'aquest isocianat com a agent quiral de derivatització del 9-

antril-*tert*-butilcarbinol. Tot i amb això, degut a l'elevat preu d'aquest producte (≈ 16000 ptes/g) es va escollir el derivat (*S*)-(-)-1-feniletil isocianat, (veure figura 10-4), de característiques similars a l'anterior i del qual disposàvem de dos enantiòmers a més baix preu (≈ 3500 ptes/g).

10.1.2.1.- Obtenció del 9-antril-*tert*-butilcarbinol en les seves dues formes homoquirals⁵

a).- Derivatització de l'alcohol racèmic per la formació de carbamats amb el (*S*)-(-)-1-feniletil isocianat 99%

La formació dels carbamats de l'alcohol (6) es va efectuar de manera quantitativa amb elevades concentracions de reactius per la manca de dissolvent en el medi de reacció, (figura 10-6).

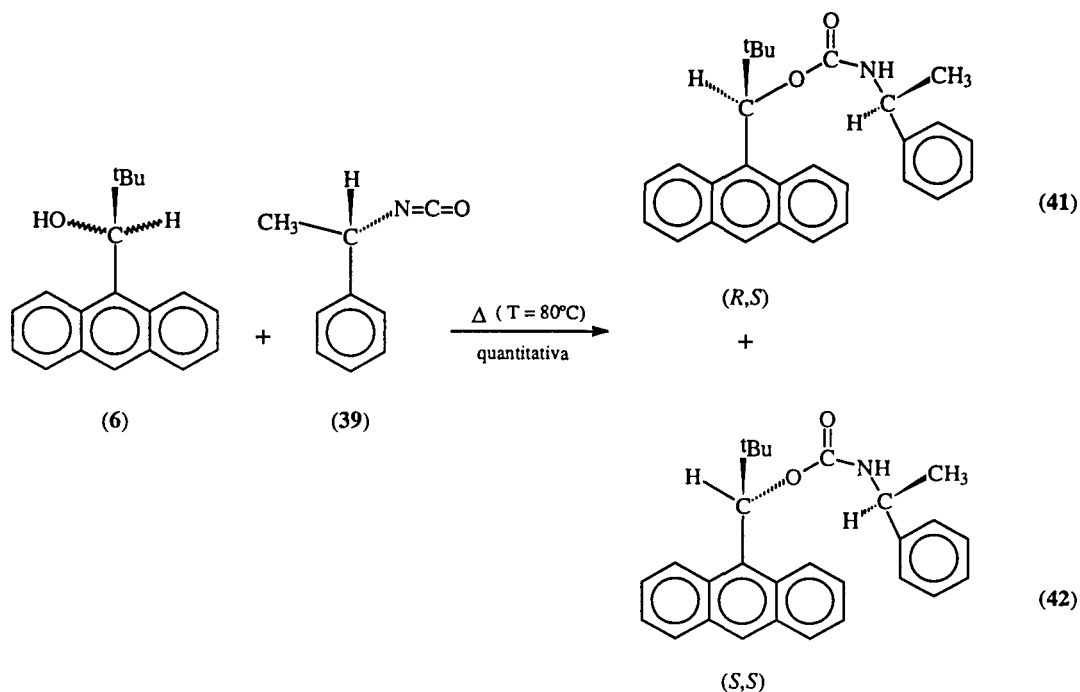


Figura 10-6

Després d'escalfar el cru de la reacció durant 72 hores a 80°C es va obtenir una mescla dels dos diastereòmers: el (*R,S*)-1-(9-antril)-2,2-dimetil-propil N-(1-

⁴ W. H. Pirkle and M. S. Hoekstra, *J. Org. Chem.*, **39**, n° 26, 3904-3906 (1974)

⁵ M. de Moragas, A. Port, X. Sánchez-Ruiz, C. Jaime, C. Roussel and A. Virgili, *Tetrahedron Asymmetry*, Vol 6, n° 6, 1307-1310 (1995)

feniletil)carbamat (**41**) i el (*S,S*)-1-(9-antril)-2,2-dimetil-propil N-(1-feniletil)carbamat (**42**).

b).- Separació dels dos carbamats diastereomèrics (41**) i (**42**) per cromatografia líquida “flash” en gel de sílice**

La separació preparativa per cromatografia utilitzant la tècnica *flash* es va realitzar sobre 280 mg de la barreja dels dos carbamats diastereomèrics utilitzant una columna de 2,5 cm de diàmetre amb 30 cm de gel de sílice. L'eluent escollit va ser una mescla toluè/clorur de metilè (2/1) que donava lloc a una separació òptima dels dos diastereòmers.

Aquesta separació ens va proporcionar dues fraccions contenint els dos carbamats totalment separats, una amb un R_f de 0,2 i una altra amb un R_f de 0,13, a més d'algunes fraccions que contenien barreges d'ambdós diastereòmers. El primer carbamat eluït en la columna presenta un poder rotatori de $[\alpha]_D = 27,9$ ($c = 0,93$, CHCl_3) i el segon carbamat té un poder rotatori de $[\alpha]_D = -92,3$ ($c = 1,26$, CHCl_3). Seguint el mateix procediment esmentat, però en aquest cas per reacció de l'alcohol amb el (*R*)-(+)-1-feniletil isocianat, vam obtenir els enantiòmers dels carbamats anteriors : el (*S,R*)-1-(9-antril)-2,2-dimetil-propil N-(1-feniletil)carbamat, enantiòmer del carbamat (**41**) i el (*R,R*)-1-(9-antril)-2,2-dimetil-propil N-(1-feniletil)carbamat, enantiòmer del carbamat (**42**). En aquest cas el primer carbamat eluït en la columna té un poder rotatori de $[\alpha]_D = -29,1$ ($c = 1,1$, CHCl_3) i el segon carbamat té un poder rotatori de $[\alpha]_D = 93,6$ ($c = 1,3$, CHCl_3).

c).- Hidròlisi dels carbamats: obtenció del 9-antril-*tert*-butilcarbinol en les seves dues formes homoquirals

La hidròlisi bàsica amb etòxid sodi/etanol del primer i del segon carbamat eluïts en la columna, ens va proporcionar el 9-antril-*tert*-butilcarbinol en les seves dues formes homoquirals, (figura 10-7).

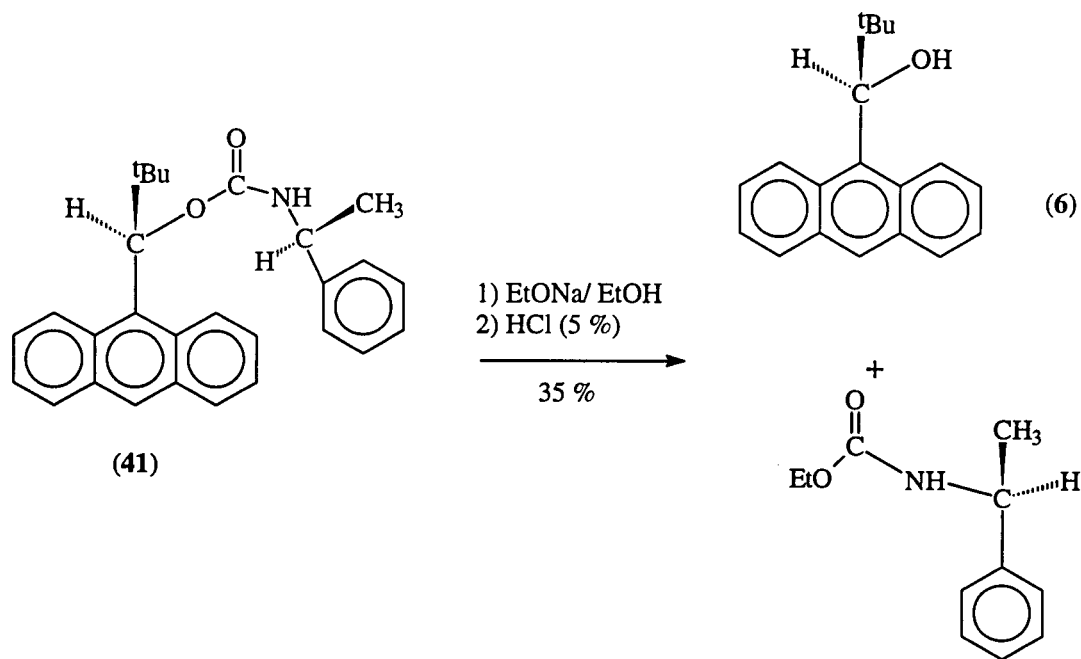


Figura 10-7

El rendiment d'aquesta reacció després del tractament en medi àcid i de la purificació amb columna de gel de sílice utilitzant com a eluent una mescla hexà/èter (4/1) només va ser del 30%. Així doncs, la dificultat d'hidrolitzar els carbamats fa baixar considerablement el rendiment global d'obtenció dels alcohols homoquirals. La mesura del poder rotatori d'ambdós alcohols ens permet afirmar que l'alcohol derivat del primer carbamat eluït en la columna és levògir amb un poder rotatori $[\alpha]_D = -14,5$ ($c = 1,1$, CHCl_3), mentre que el seu enantiòmer derivat del segon carbamat eluït és dextrògir amb un poder rotatori $[\alpha]_D = 13,6$ ($c = 0,9$, CHCl_3).

Per tal de determinar la configuració absoluta d'ambdós alcohols es va realitzar un estudi per RMN junt amb una anàlisi conformacional teòrica dels dos carbamats.

10.1.2.2.- Estudi estructural dels carbamats diastereomèrics per RMN⁵

Tal com ja hem vist anteriorment, la preparació de carbamats quirals és un mètode molt utilitzat per a resoldre mescles racèmiques. Tot i amb això, trobem una manca d'estudis estructurals i conformacionals d'aquests compostos intermedis. En la literatura trobem tan sols alguns articles referits a una rotació lenta entorn l'enllaç Carbonil Carboni-Nitrogen en carbamats N,N-disubstituïts. L'any 1966, Valega realitzà el primer estudi de la rotació impedida entorn l'enllaç amida de carbamats N,N-disubstituïts utilitzant tècniques de RMN.⁶ Aquest autor estudià una sèrie de N,N-dimetilcarbamats, (figura 10-8), i observà per primera vegada la presència de dos rotàmers a baixa temperatura

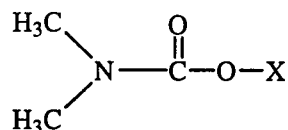


Figura 10-8

Posteriorment altres autors publicaren articles^{7,8,9} referits a aquesta rotació lenta però en cap cas estudiaren carbamats mono N-substituïts.

Degut a aquesta manca de precedents en la literatura ens va semblar interessant aprofundir en l'estudi estructural dels carbamats sintetitzats.

Inicialment, vam realitzar l'estudi i l'assignació dels espectres de protó i carboni dels carbamats. Cal esmentar que aquest estudi es va realitzar sense conèixer la configuració absoluta dels productes que es va determinar posteriorment utilitzant les dades espectroscòpiques experimentals enfrontades a una anàlisi conformacional teòrica. Així doncs, vam estudiar per separat el primer i el segon carbamat eluïts en la columna.

⁵ Referència en pàgina 205

⁶ T. M. Valega, *J. Org. Chem*, **31**, 1150-1153 (1966)

⁷ S. Hoogasian, C. H. Bushweller, W. G. Anderson and G. Kingsley, *J. Phys. Chem*, **80**, 6 (1976)

⁸ M. L. Martin, F. Mabon and M. Trerweiler, *J. Phys. Chem*, **85**, 76-78 (1981)

⁹ D. Kost and H. Egozy, *J. Org. Chem*, **54**, 4909-4913 (1989)

Els primers registres dels espectres de ^1H -RMN d'ambdós carbamats diastereomèrics (41) i (42) que es van realitzar a temperatura ambient ($T = 298 \text{ K}$) ja reflectiren una rotació lenta entorn l'enllaç amida. La presència de bandes amples en els espectres a aquesta temperatura no ens van permetre extreure informació concreta per la qual cosa vam enregistrar també espectres de protó a baixa temperatura ($T = 250 \text{ K}$) en els quals ja s'observen dos grups de senyals diferenciats i de diferent intensitat per cada carbamat. A 250 K els espectres de protó d'ambdós carbamats mostren un equilibri entre dos rotàmers (*cisoid* i *transoid*) amb poblacions diferents per la diferència d'estabilitat relativa entre ells. En la figura 10-9 es poden observar els dos rotàmers corresponents als carbamats; en el rotàmer *cisoid* el grup carbonil i el protó unit al nitrogen es troben en posició cis mentre que en el *transoid* es troben en posició trans.

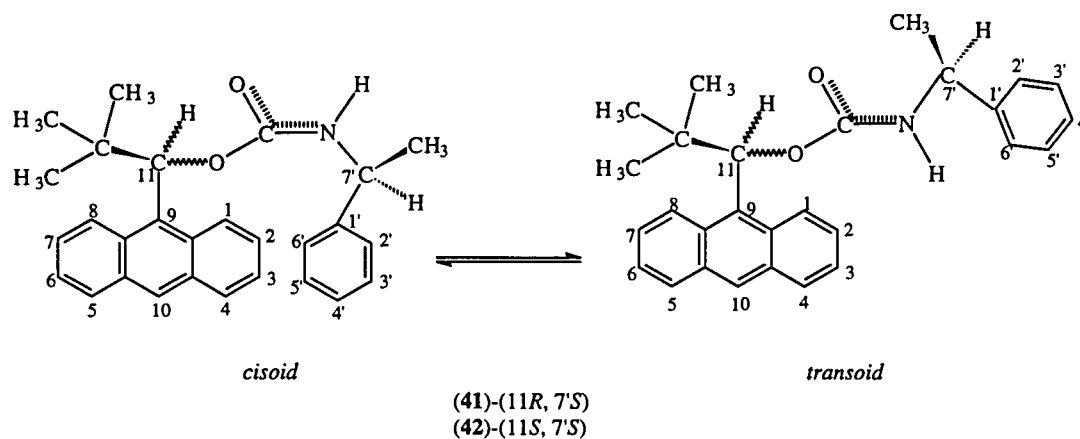


Figura 10-9

A baixes temperatures els dos confòrmers presenten un intercanvi lent en l'escala de temps del desplaçament químic i per aquest motiu els carbamats presenten ressonàncies diferents per cada confòrmer. A mesura que augmentem la temperatura afavorim el procés d'intercanvi i a temperatura superior a l'ambient els senyals dels confòrmers col.lapsen donant lloc a senyals indistingibles.

a).- Dades físiques i espectroscòpiques i assignacions espectrals del primer i del segon carbamat eluïts en la columna

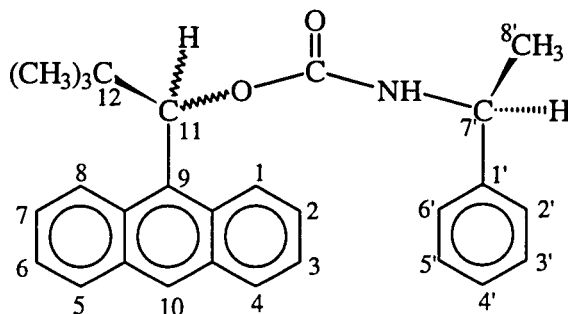
Les assignacions espectrals dels productes es van realitzar a temperatura baixa ($T = 250 \text{ K}$) per tal de poder treballar amb molècules "congelades" i poder tenir d'aquesta manera tota l'informació de l'estructura d'ambdós rotàmers.

- Dades físiques i espectroscòpiques del primer carbamat eluït en la columna

Punt de fusió: $145\text{-}147 \text{ }^\circ\text{C}$; IR (KBr) cm^{-1} : 3324 (s), 2952 (s), 2926 (s), 2868 (m), 1688 (s), 1532 (s), 1495 (w), 1393 (w), 1253 (s), 1107 (w), 1098 (m), 1074 (s); 1044 (s), 801 (m), 760 (m); EM (M/z) (%): 411 (M,3), 410 (M-1,9), 247 ($\text{C}_{19}\text{H}_{19},23$), 208 (17), 207 (100), 179 (20), 178 (16), 105 (C_8H_9 , 46), 59 (19), 57 (23), 43 (17), 41 (22).

- Assignacions espectrals del primer carbamat eluït en la columna

*** Espectre de protó**



L'assignació de l'espectre de protó es va realitzar mitjançant dues tècniques de rutina convencionals: espectre bidimensional COSY i espectres NOEDIFF. En l'espectre de protó a baixa temperatura ($T = 250 \text{ K}$) en acetona deuterada com a dissolvent (veure espectres 10-1 i 10-2 i taula 10-1) observem dos grups de senyals clarament diferenciats que corresponen a ambdós rotàmers. D'acord amb la integració de l'espectre, el rotàmer majoritari té una població del 90 % mentre que el minoritari té una població del 10%.

Inicialment vam assignar pels seus desplaçament químics els senyals alquílics Els corresponents al protó metínic (H_{11}): singlet que ressona a 7,14 ppm pel rotàmer

majoritari i singlet que ressona a 7,07 ppm pel minoritari; els senyals corresponents als protons metílics (H_8): doblet que ressona a 1,26 ppm pel majoritari i a 1,51 ppm pel minoritari; els senyals corresponents als protons metílics (H_7): quintuplets per l'acoblament amb els tres protons del metil (H_8) que ressonen a 4,60 ppm en el majoritari i a 5,20 ppm en el minoritari i finalment els singlets corresponents als metils del grup *tert*-butil que ressonen a 0,96 ppm en el majoritari i a 1,00 en el minoritari.

La identificació d'aquests senyals ens va permetre assignar posteriorment la resta de protons. Cal esmentar que tots els protons de l'anell antracènic en els dos rotàmers s'acoblen entre ells de la mateixa manera que en els alcohols precursors. En aquest cas no hem fet una lectura unívoca de les constants d'acoblament de tots els derivats.

La irradiació del protó H_{11} del rotàmer majoritari (veure espectre 10-3) dóna un efecte NOE del 23,4 % sobre el protó H_1 del rotàmer majoritari que ressona a 8,59 ppm com un doble doblet ; el protó H_8 ($\delta = 9,07$ ppm) es troba més allunyat del protó H_{11} i no rep efecte NOE. L'assignació dels protons *peri* del rotàmer minoritari es va fer a partir de l'assignació dels protons *peri* del majoritari i en base al fenomen de la transferència de saturació. Aquest fenomen que es dóna quan un sistema està sotmès a un intercanvi lent en l'escala de temps del desplaçament químic consisteix en una transferència de la irradiació d'una ressonància cap a altres senyals pel procés d'intercanvi. Així doncs, en irradiar el protó H_8 del rotàmer majoritari en un experiment NOEDIFF, (veure espectre 10-3), s'observa una transferència de saturació sobre el protó H_8 del minoritari ($\delta = 8,23$ ppm). De la mateixa manera la irradiació del protó H_1 del majoritari, (veure espectre 10-3), ens permet observar que el protó anàleg del minoritari ressona solapat amb aquest.

El senyal corresponent al protó H_{10} en els dos rotàmers és fàcilment assignable perquè ressona com un singlet en la zona aromàtica. La resta dels protons antracènics van ser identificats per l'anàlisi dels pics COSY, (veure espectre 10-4), i per la determinació de les proximitats espacials entre els protons en els espectres NOEDIFF realitzats.

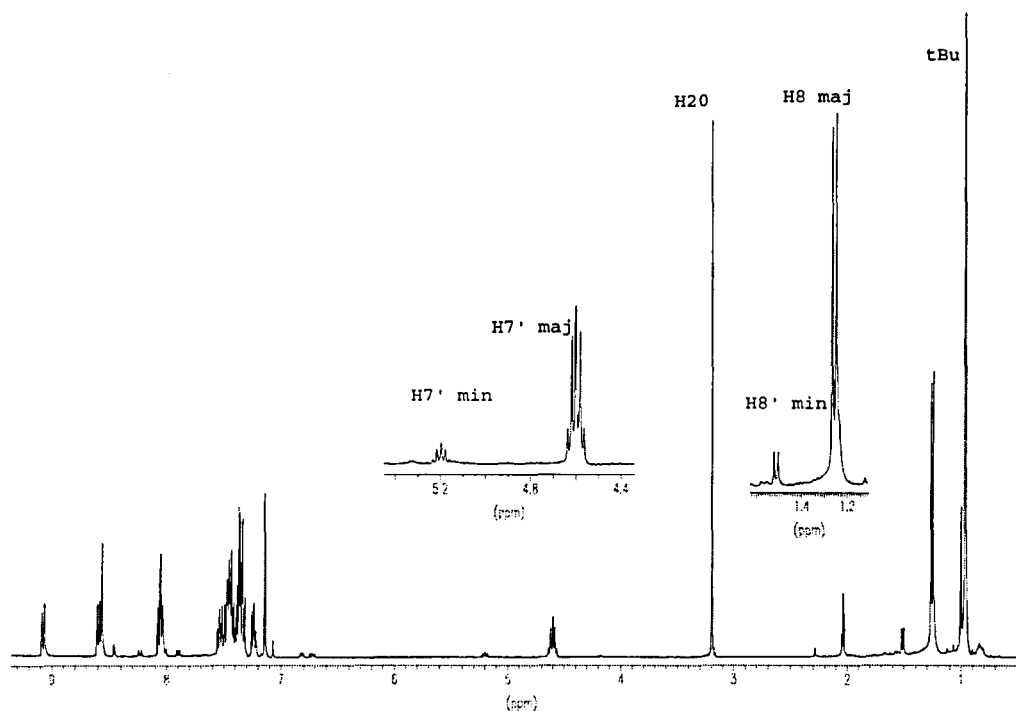
L'assignació dels protons benzílics es va fer en base a desplaçaments químic i a la multiplicitat dels senyals observada en l'experiment COSY.

protó	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	8,59	7,55	7,45	8,07	8,04	7,35	7,42	9,07
$\delta(\text{ppm})_{\text{min}}$	8,59	(*)	(*)	8,01	7,9	(*)	(*)	8,23

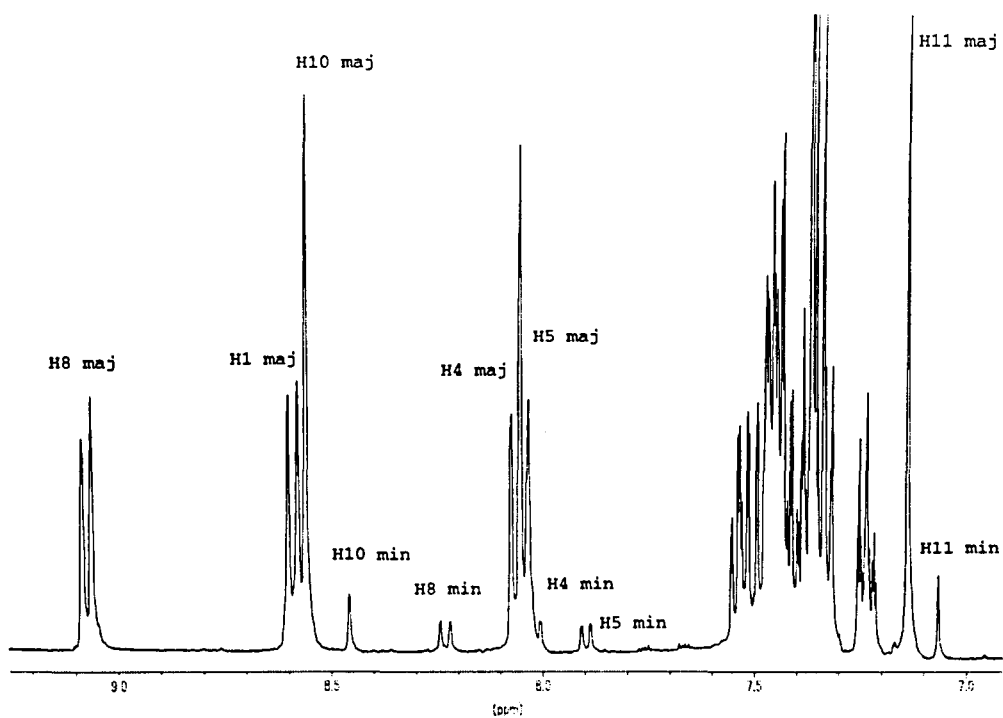
protó	H ₁₀	H ₁₁	H _{2'} =H _{6'}	H _{3'} =H _{5'}	H _{4'}	H _{7'}	CH ₃ (H _{8'})	CH ₃ (^t Bu)
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	8,56	7,14	7,45	7,36	7,23	4,6	1,26	0,96
$\delta(\text{ppm})_{\text{min}}$	8,46	7,07	(*)	(*)	(*)	5,2	1,51	1

(*) : Senyals solapats que no s'observen en l'espectre experimental

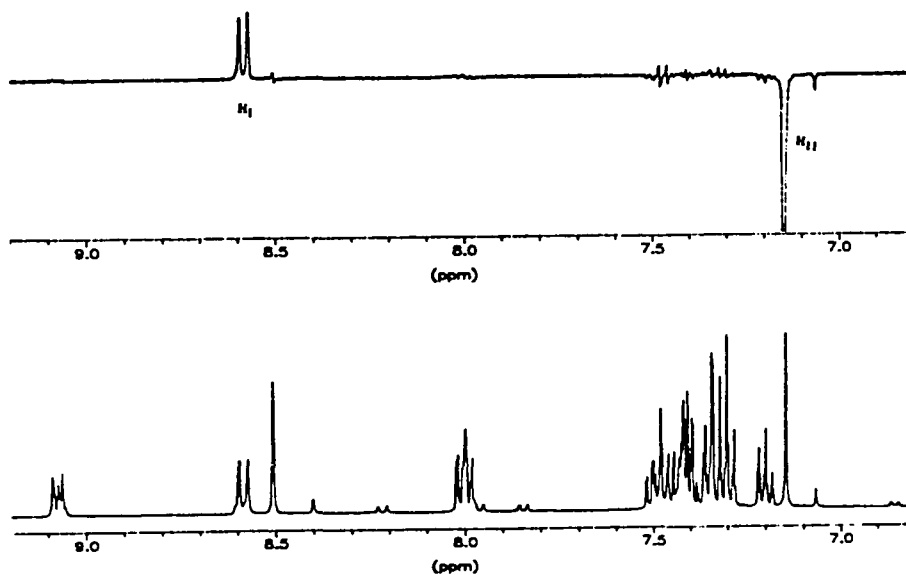
Taula 10-1: Assignació de l'espectre de protó en acetona deuterada del primer carbamat eluït en la columna



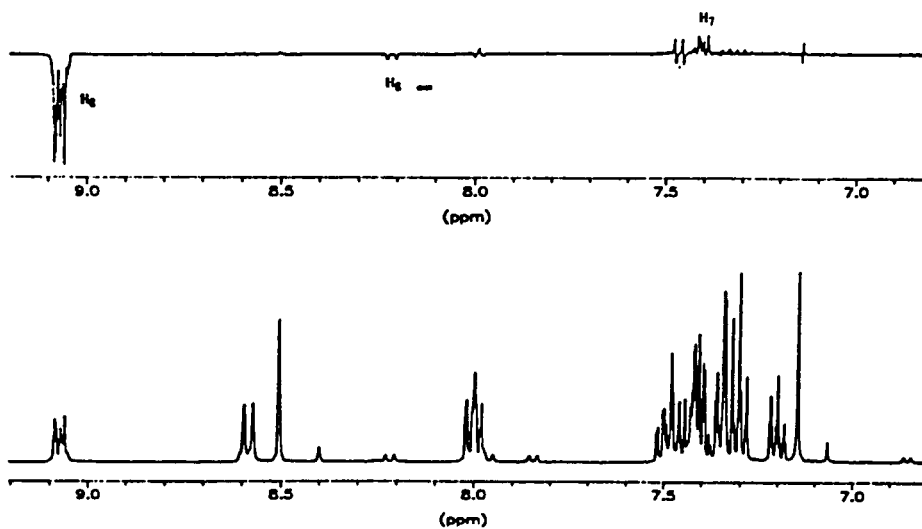
Espectre 10-1: Espectre de protó (T = 250 K) del primer carbamat eluït en la columna en acetona deuterada



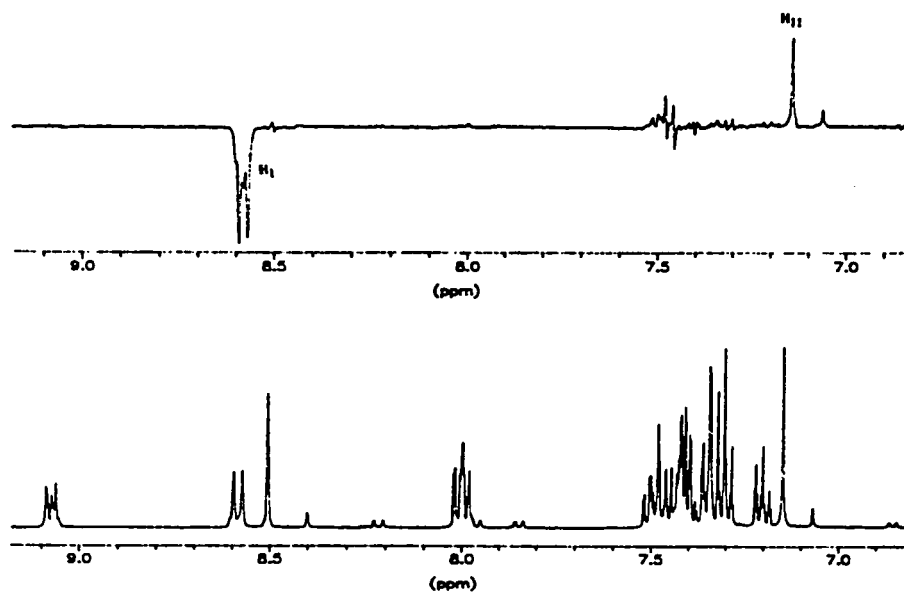
Espectre 10-2: Ampliació de l'espectre de protó ($T = 250$ K) del primer carbamat eluït en la columna en acetona deuterada on es veuen els protons aromàtics i també el protó H_{11}



Espectre 10-3a

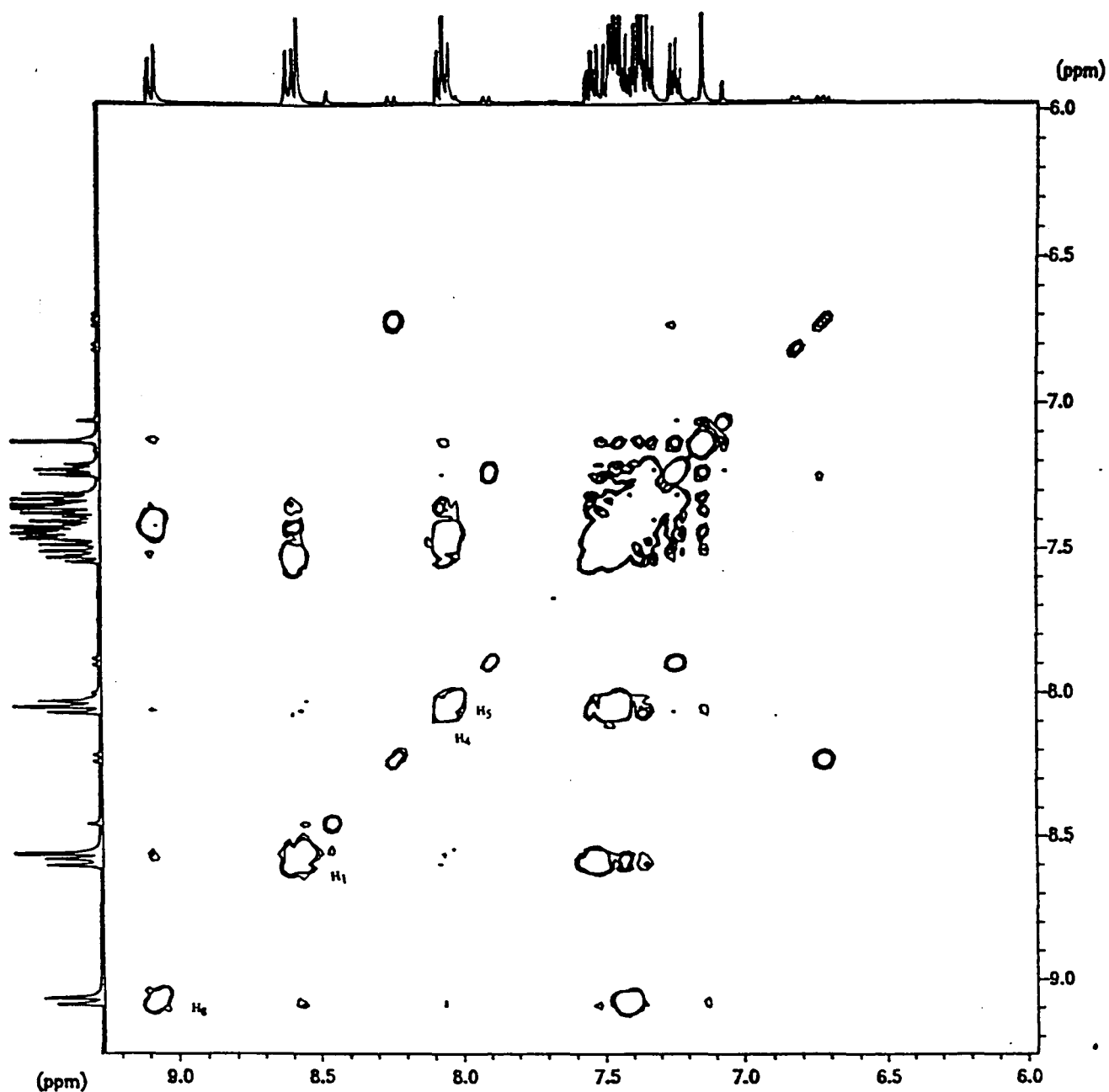


Espectre 10-3b



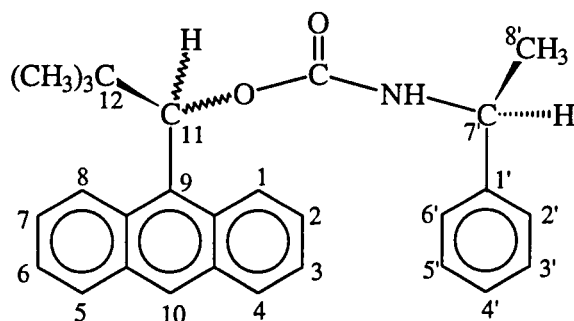
Espectre 10-3c

Espectre 10-3 : Experiments NOEDIFF amb irradiació durant 8 segons a la potència de 50 L de diferents protons del primer carbat eluït en la columna. En l'espectre 10-3a hi ha l'experiment NOEDIFF després d'irradiar H_{11} , en l'espectre 10-3b hi ha l'experiment NOEDIFF després d'irradiar H_g i finalment en l'espectre 10-3c hi ha l'experiment NOEDIFF després d'irradiar H_1



Espectre 10-4 : COSY-45 i projeccions corresponents del primer carbamat eluït en la columna. Es van acumular 256 experiments (de 1 K), de 16 scans cadascun, amb una amplada espectral de 1000 Hz (en l'espectre només s'ha inclòs la part aromàtica). Les dades es van processar fent una doble transformada de Fourier amb un *zero filling* a F1 fins a 512 W i una funció sinusoidal. L'espectre està simetriztat respecte la diagonal

* Espectre de carboni



En l'espectre de carboni en acetona deuterada ($T = 250 \text{ K}$), (veure espectre 10-5 i taula 10-2), es poden distingir els senyals corresponents al rotàmer majoritari i també els senyals corresponents al rotàmer minoritari.

L'assignació unívoca dels senyals corresponents al rotàmer minoritari no es va dur a terme donada la impossibilitat de llegir els seus pics corresponents en l'experiment de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (HETCOR).

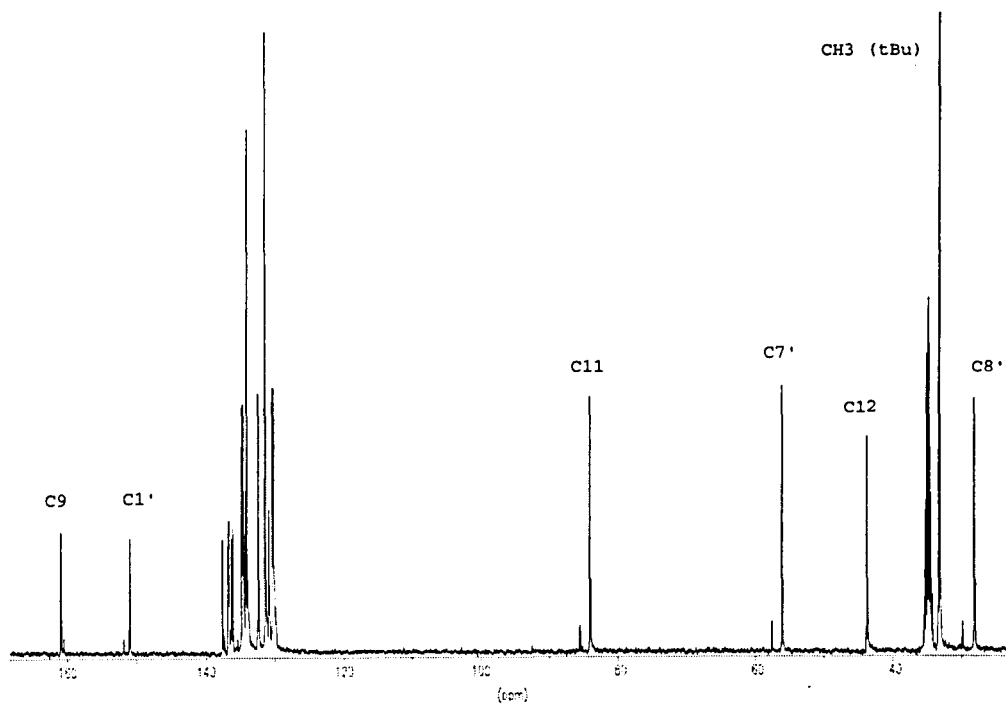
L'assignació de tots els senyals del rotàmer majoritari es va fer a partir de l'assignació prèvia i completa de l'espectre de protó i amb l'ajuda de l'experiment de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ i d'un experiment DEPT-135 (espectre 10-6) que ens va permetre distingir entre els carbonis quaternaris i els metínic. Malgrat que no va ser possible fer una assignació unívoca de tots els carbonis quaternaris, es van poder determinar les ressonàncies dels carbonis C_1 i C_9 gràcies als seus desplaçaments químics.

carboni	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	130,99	130,42	130,72	131,19	130,67	126,67	126,74	127,24	155,85	127,75
$\delta(\text{ppm})_{\text{min}}$	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	155,42	(*)

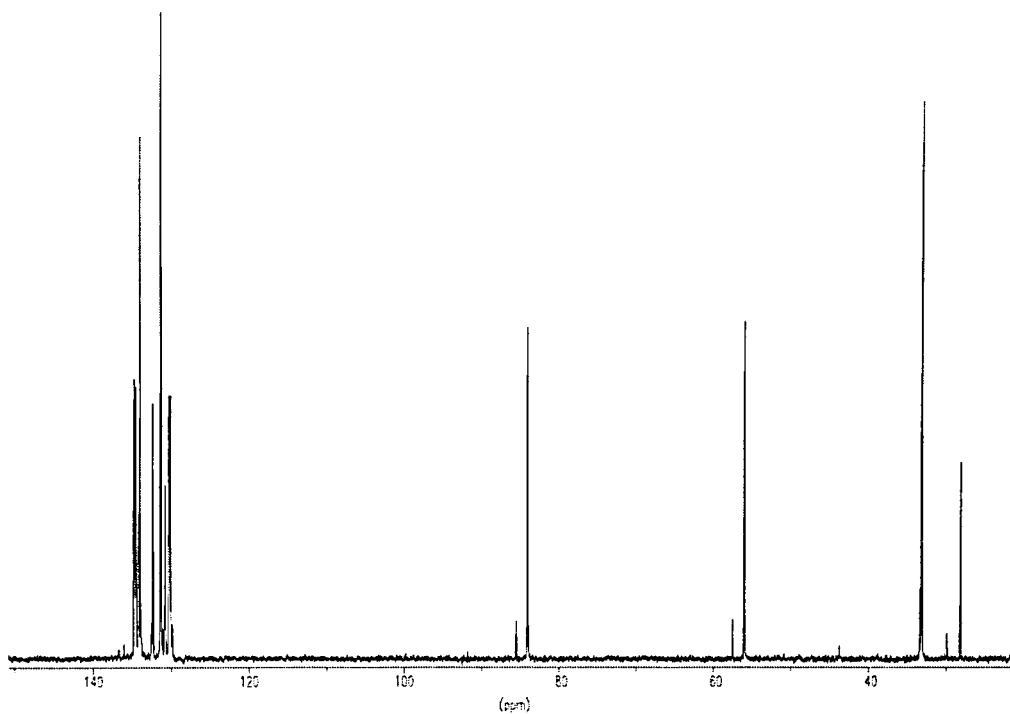
carboni	C ₁₁	C ₁₂	C _{1'}	C _{2' = C_{6'}}	C _{3' = C_{5'}}	C _{4'}	C _{7'}	CH ₃ (C _{8'})	CH ₃ (tBu)
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	80,47	38,64	145,93	130,43	127,83	128,8	52,46	22,96	28,1
$\delta(\text{ppm})_{\text{min}}$	80,55	38,75	146,78	(*)	(*)	(*)	52,59	24,8	28,29

(*) : Senyals poc intensos que no es van assignar

Taula 10-2 : Assignació de l'espectre de carboni en acetona deuterada del primer carbamat eluït en la columna



Espectre 10-5 : Espectre de carboni (T = 250K) del primer carbamat eluït en la columna en acetona deuterada



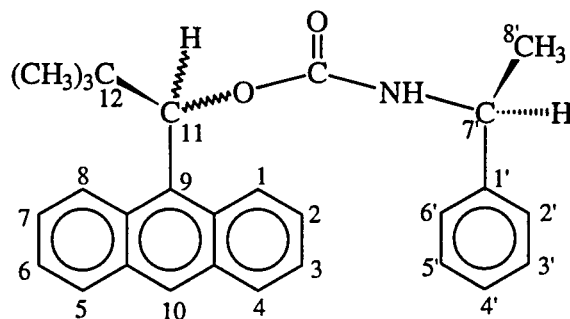
Espectre 10-6 : Espectre de carboni DEPT-135 (T = 250 K) del primer carbamat eluït en la columna en acetona deuterada

- Dades físiques i espectroscòpiques del segon carbamat eluït en la columna

Punt de fusió: 117-119 °C; IR (KBr) cm^{-1} : 3310 (s), 2952 (s), 2928 (s), 2869 (m), 1691 (s), 1527 (s), 1449 (m), 1360 (m), 1256 (s), 1107 (w), 1082 (m), 1005 (m); 891 (w), 757 (w); EM (M/z) (%): 411 (M,3), 410 (M-1,9), 247 ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}$,11), 208 (17), 207 (100), 179 (20), 178 (16), 105 (C_8H_9 , 46), 79 (9), 77 (9), 57 (14), 41 (13).

- Assignacions espectrals del segon carbamat eluït en la columna

* Espectre de protó



L'assignació de l'espectre d'aquest carbamat es va realitzar també a baixa temperatura ($T = 250\text{K}$) utilitzant les mateixes tècniques espectroscòpiques que en l'assignació de l'espectre del primer carbamat eluït.

En l'espectre de protó a baixa temperatura ($T = 250\text{K}$), (veure espectres 10-7 i 10-8 i taula 10-3), també vam observar dos grups de senyals corresponents a dos rotàmers; en aquest cas però la distribució poblacional entre ambdós confòrmers és més uniforme i pertant les intensitats dels dos grups de senyals són més semblants. D'acord amb la integració de l'espectre, el rotàmer majoritari té una població del 75 % mentre que el minoritari té una població del 25 %.

Per tal d'assignar tots els senyals en l'espectre vam seguir la mateixa metodologia que en el primer carbamat. Inicialment es van assignar els protons alquílics pels seus desplaçaments químics. El protó metínic H_{11} ressona a 7,14 ppm en el rotàmer majoritari i a 7,22 en el minoritari. Els protons metílics (H_8) ressonen com un doblet a 1,35 ppm en el majoritari i a 1,33 ppm en el minoritari acoblant-se amb els protons metílics ($\text{H}_{7'}$) que ressonen com a quintuplets a 4,7 ppm en el majoritari i a 4,94 ppm en el minoritari. Els protons metílics del grup *tert*-butil ressonen com un singlet a 1,04 ppm en el majoritari i molt desplaçats a camps alts ($\delta = 0,63$ ppm) en el minoritari.

La irradiació del protó H_{11} del rotàmer majoritari ens va permetre com en el carbamat anterior l'assignació del protó H_1 d'aquest confòrmer (doble multiplet a $\delta = 8,60$ ppm) que rep un efecte NOE del 24 %. El protó H_8 del rotàmer majoritari que no rep efecte NOE ressona a 9,14 ppm.

La irradiació dels senyals d'aquests protons *peri* ens va permetre l'assignació dels protons *peri* del rotàmer minoritari ($\delta = 8,56$ pel protó H₁ i $\delta = 8,95$ pel protó H₈) pel fenomen de la transferència de saturació.

Els senyals corresponents als protons H₁₀ són singlets per la qual cosa la seva assignació és molt senzilla. L'assignació de la resta dels protons antracènics i aromàtics dels dos rotàmers va ser possible per la lectura de l'experiment COSY (veure espectre 10-9) i dels experiments NOEDIFF anteriorment esmentats.

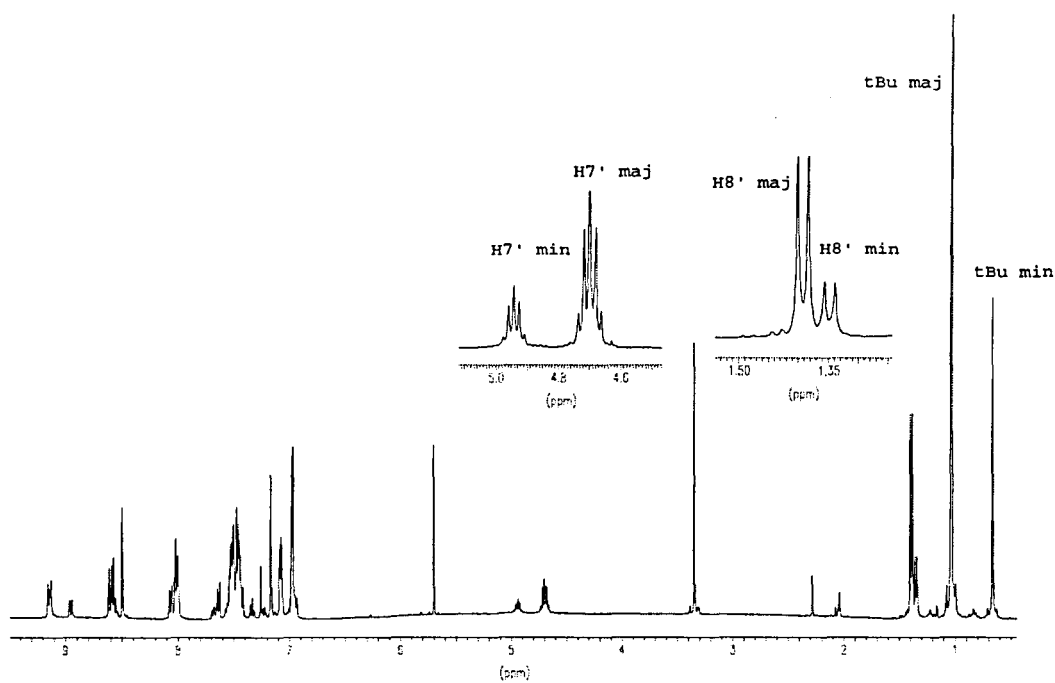
protó	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	8,6	7,54	7,52	8,02	8	7,48	7,44	9,14
$\delta(\text{ppm})_{\text{min}}$	8,56	(*)	(*)	8,06	7,57	(*)	7,65	8,95

protó	H ₁₀	H ₁₁	H _{2'} =H _{6'}	H _{3'} =H _{5'}	H _{4'}	H _{7'}	CH ₃ (H _{8'})	tBu
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	8,49	7,14	7,07	6,97	6,97	4,7	1,35	1,04
$\delta(\text{ppm})_{\text{min}}$	8,55	7,22	(*)	(*)	(*)	4,94	1,33	0,63

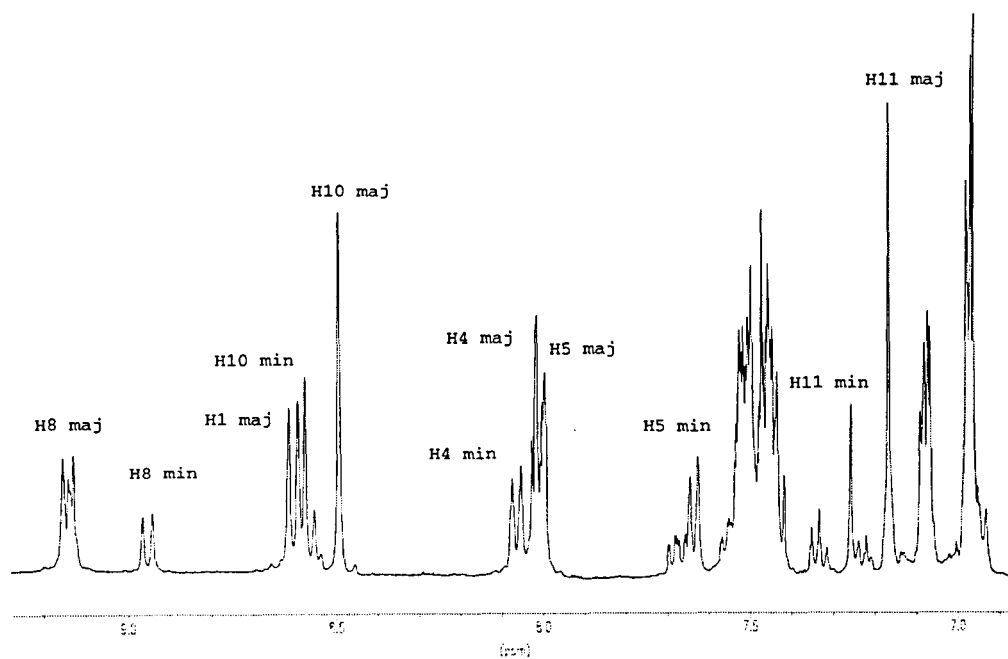
(*): Senyals solapats que no s'observen en l'espectre experimental

Taula 10-3 : Assignació de l'espectre de protó (T = 250 K) en acetona deuterada del segon carbamat eluït en la columna

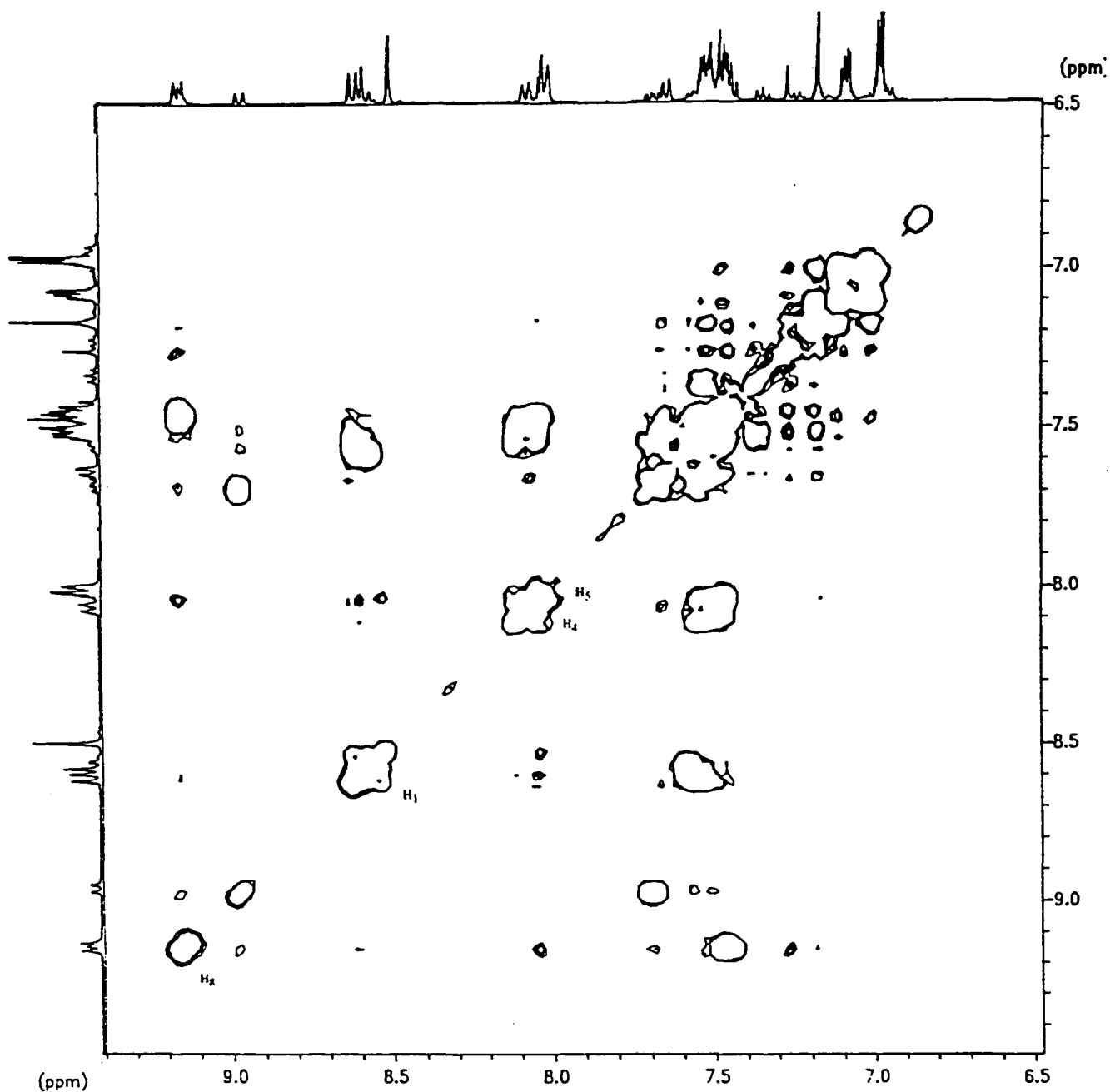
10. Resolució dels 9-antril-alquilcarbinols



Espectre 10-7 : Espectre de protó en acetona deuterada ($T = 250$ K) del segon carbatat eluït en la columna

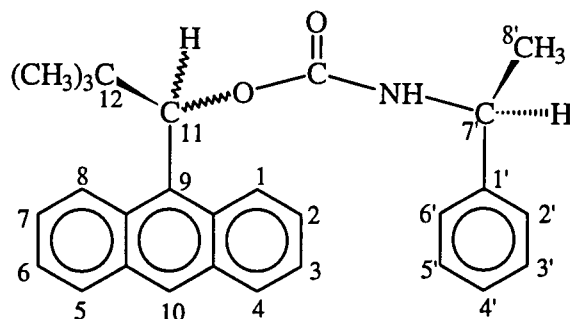


Espectre 10-8: Ampliació de l'espectre de protó ($T = 250$ K) del segon carbatat eluït en la columna en acetona deuterada on es veuen els protons aromàtics i també el protó H_{11}



Espectre 10-9 : COSY-45 a $T = 250$ K i projeccions corresponents del segon carbat eluït en la columna. Es van acumular 256 experiments (de 1K), de 16 scans cadascun amb una amplada espectral de 900 Hz (en l'espectre només s'ha inclòs la part aromàtica). Les dades es van processar fent una doble transformada de Fourier amb un *zero filling* a F1 fins a 512 W i una funció sinusoidal. L'espectre està simetritzat respecte la diagonal

* Espectre de carboni



En l'espectre de carboni en acetona deuterada ($T = 250 \text{ K}$), (espectre 10-10 i taula 10-4), es poden distingir dos grups de senyals de diferent intensitat, els senyals més intensos són els corresponents al rotàmer majoritari i la resta al minoritari.

L'assignació unívoca dels senyals corresponents al rotàmer minoritari no es va dur a terme donada la impossibilitat de llegir els seus pics en l'espectre bidimensional de correlació. L'assignació dels senyals de l'espectre corresponents al rotàmer majoritari es va fer, com en l'espectre de carboni del primer carbamat, a partir de l'assignació completa de l'espectre de protó i utilitzant l'experiment bidimensional de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ i l'espectre de carboni DEPT-135 (espectre 10-11).

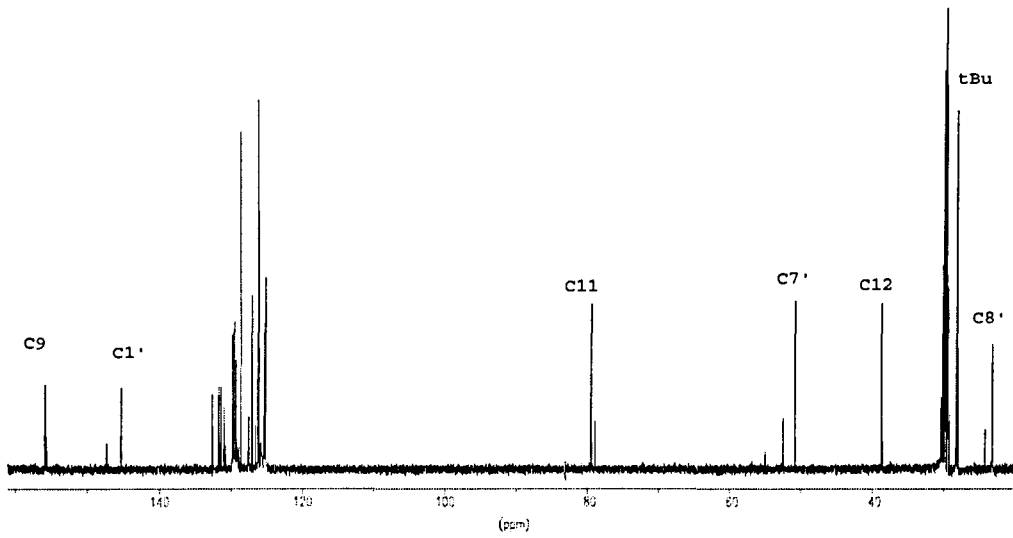
carboni	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	125,75	126,5	126,05	129,83	129,72	125,21	125,15	129,75	155,84	129,29
$\delta(\text{ppm})_{\text{min}}$	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	155,6	(*)

carboni	C ₁₁	C ₁₂	C _{1'}	C _{2' = C_{6'}}	C _{3' = C_{5'}}	C _{4'}	C _{7'}	CH ₃ (C _{8'})	CH ₃ (tBu)
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	79,38	38,71	145,3	126,12	128,59	126,99	50,78	23,26	28,2
$\delta(\text{ppm})_{\text{min}}$	78,86	38,57	147,29	(*)	(*)	(*)	52,47	24,25	28,03

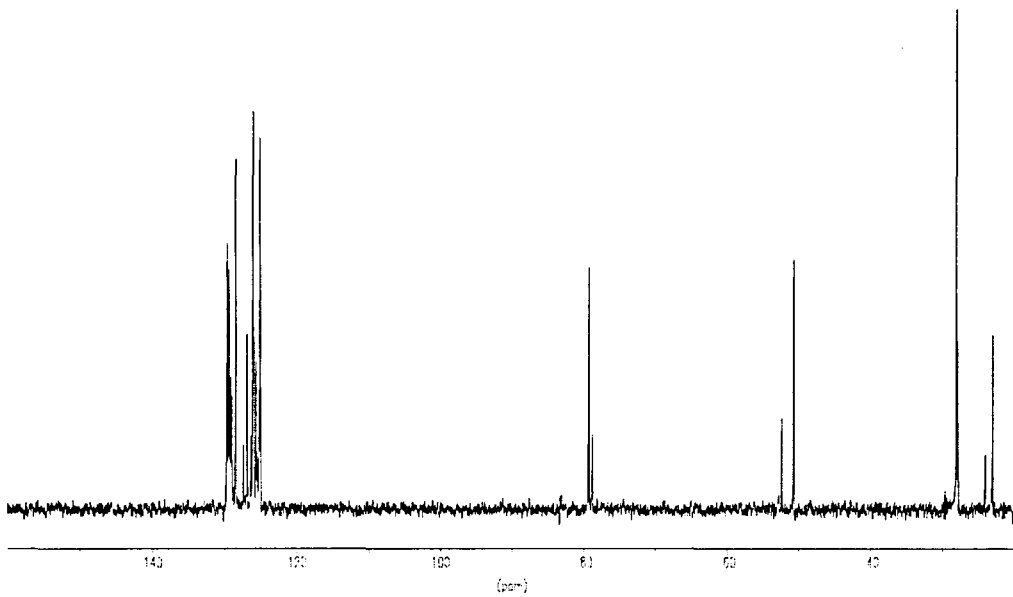
(*) : Senyals poc intensos que no es van assignar

Taula 10-4 : Assignació de l'espectre de carboni ($T = 250 \text{ K}$) en acetona deuterada del segon carbamat eluït en la columna

10. Resolució dels 9-antril-alquilcarbinols



Espectre 10-10 : Espectre de carboni (T = 250 K) en acetona deuterada del segon carbat eluït en la columna



Espectre 10-11 : Espectre de carboni DEPT-135 en acetona deuterada (T = 250 K) del segon carbat eluït en la columna

b).- Mesura per RMND de l'energia lliure d'activació (ΔG^\ddagger) de la rotació de l'enllaç amida (C-N) en els carbamats

Tal com ja hem vist anteriorment els carbamats sintetitzats es caracteritzen per presentar una gran rigidesa per una elevada barrera de rotació entorn de l'enllaç amida (C-N), (veure figura 10-10).

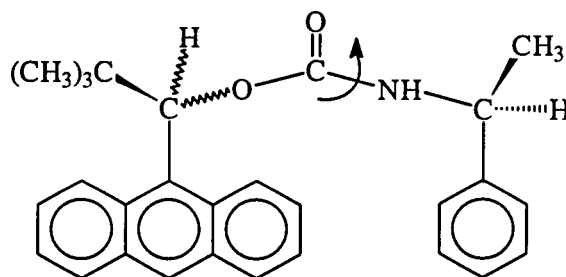


Figura 10-10

Per tal de dur a terme la mesura d'aquesta barrera de rotació en els dos carbamats diastereomèrics sintetitzats i separats es van realitzar una sèrie d'espectres de protó a diferents temperatures per a cadascun d'ells. Les constants de velocitat (k) per la rotació d'aquest enllaç van ser determinades per cada compost mitjançant una anàlisi completa de la forma de les bandes o *Complete 1H DNMR Line Shape Analysis (CLSA)* que es basa en l'estudi de l'evolució amb la temperatura de les ressonàncies corresponents al protó H_{10} ; els valors de ΔG^\ddagger es van calcular utilitzant l'equació d'Eyring (Equacions 3-3, pàgina 27 del capítol teòric 3).

Tots els espectres es van realitzar en un espectròmetre BRUKER equipat amb una unitat de temperatura variable amb una precisió de (+/-) 0,1° C. Per tal d'assolir baixes temperatures (fins a 250 K) es va utilitzar nitrogen líquid. El solvent emprat va ser acetona deuterada que ens permet solubilitzar els productes i al mateix temps permet treballar a baixes temperatures. El cloroform deuterat malgrat que també solubilitza els dos carbamats té una viscositat massa alta per ser utilitzat en el registre d'espectres a baixa temperatura. Aquesta viscositat provoca una manca d'homogeneïtat del camp magnètic que dificulta l'enregistrament dels espectres de RMN i que ens fa descartar aquest solvent per aquesta aplicació.

Inicialment vam enregistrar per cada carbamat els espectres de protó a temperatura ambient amb una bona calibració dels *shims* per tal d'obtenir una bona resolució. A continuació es va anar baixant la temperatura i es va connectar el sistema de refrigeració passant el corrent de nitrogen i recalibrant els *shims* fins a obtenir un camp magnètic estable a la temperatura més baixa desitjada ($T = 250$ K).

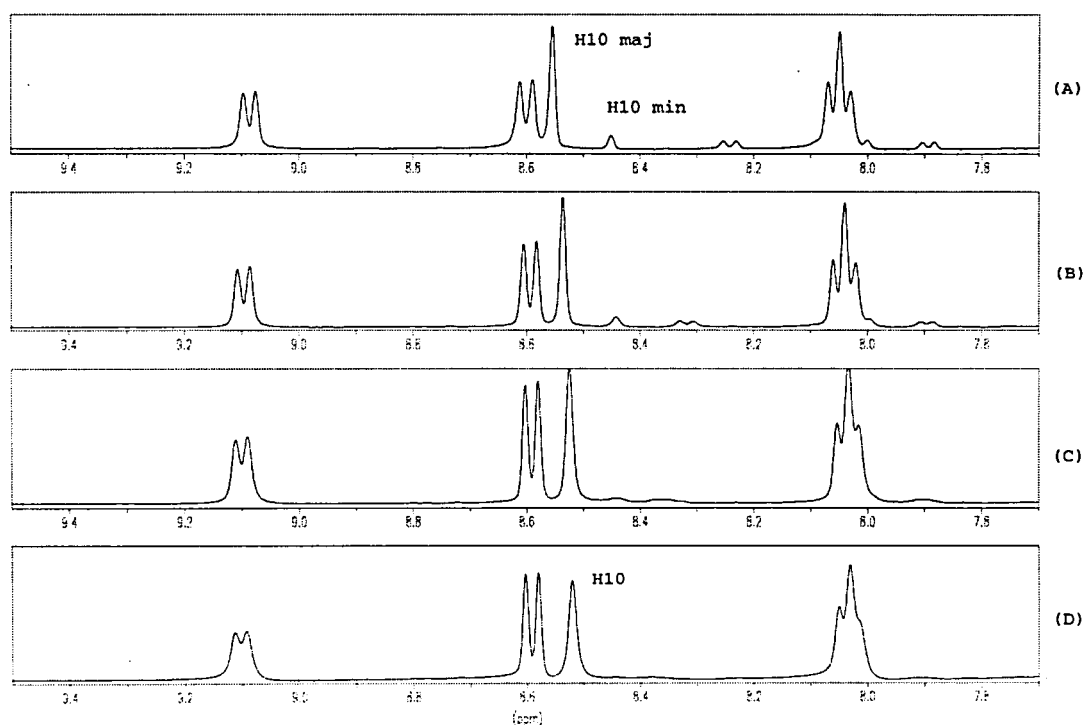
Es va enregistrar un primer espectre de ^1H -RMN a aquesta temperatura i posteriorment es van anar realitzant els altres espectres escalfant el sistema de 5 en 5 K amb un període d'espera de 20 minuts entre cada dos valors per tal d'assegurar una estabilitat en tot moment. En anar-nos aproximant a la temperatura de coalescència (amb col.lapse dels dos grups de senyals dels rotàmers) l'augment progressiu de temperatura va ser més lent, de 2 en 2 K.

Durant el procés d'escalfament els espectres de protó dels dos carbamats es van anar modificant. Inicialment la rotació de l'enllaç C-N, (veure figura 10-10), que dona lloc als dos rotàmers es troba "congelada", és a dir, tal com ja hem vist en l'apartat de les assignacions espectrals en l'espectre de protó ($T = 250$ K) s'observen dos grups de senyals ben diferenciats. Un grup de senyals correspon al rotàmer *cisoid* que té el grup C=O i l'hidrogen del grup NH en posició cis i l'altre al rotàmer *transoid*. En anar augmentant la temperatura la constant de velocitat del procés d'intercanvi entre els dos rotàmers va augmentant progressivament fins que l'intercanvi esdevé prou ràpid en l'escala de temps del desplaçament químic i podem observar un sol grup de senyals que és el promig dels senyals corresponents a ambdós rotàmers.

Tal com ja hem dit anteriorment, per tal de dur a terme l'estudi d'aquest procés d'intercanvi i poder mesurar la barrera de rotació ens vam fixar en el senyal de l'espectre corresponent al protó antracènic H_{10} . L'elecció d'aquest senyal es deu al fet que es tracta del senyal més simple ja que aquest protó no s'acobla amb cap altre protó i ressona com a un singlet. Cal esmentar però que la mesura es pot fer utilitzant qualsevol dels altres senyals en l'espectre.

* Energia lliure d'activació (ΔG^\ddagger) del primer carbamat eluït en la columna

En l'espectre de protó ($T = 250 \text{ K}$) del primer carbamat eluït en la columna el protó H_{10} del rotàmer majoritari ressona a $8,56 \text{ ppm}$ mentre que el mateix protó del rotàmer minoritari ho fa a $8,46 \text{ ppm}$. Així doncs, quan la rotació està "congelada" s'observa una diferència de desplaçament químic ($\Delta\delta$) de $0,1 \text{ ppm}$ entre els dos singlets corresponents al protó objecte del nostre estudi. Aquesta diferència de desplaçament químic va disminuint amb la temperatura i va acompanyada d'un augment en l'amplada de les bandes. A la temperatura de 275 K la diferència ($\Delta\delta$) és de $0,09 \text{ ppm}$ i a la temperatura de 285 K és de $0,08 \text{ ppm}$. Finalment a la temperatura de 296 K (temperatura de coalescència) s'observa un sol singlet pel col.lapse dels dos anteriors que ressona a $8,52 \text{ ppm}$ (veure espectre 10-12).



Espectre 10-12 : Variació del senyal corresponent al protó H_{10} del primer carbamat eluït en la columna amb la temperatura: (A): $T = 250 \text{ K}$; (B): $T = 275 \text{ K}$; (C): $T = 290 \text{ K}$ i (D): $T = 296 \text{ K}$

En aquest cas per tal de mesurar la barrera de rotació vam fer una simulació del sistema estudiant l'evolució del singlet H_{10} amb la utilització del programa de DNMR: QCPE # 466; Dynamic Nuclear Magnetic Resonance # 4 (DNMR4) del Departament de Química de la Universitat d'Indiana (veure apartat teòric 3.2 en capítol 3).

El registre dels espectres a diferents temperatures ens va proporcionar les dades experimentals necessàries per fer anar el programa. Els paràmetres introduïts (corresponents a l'evolució del protó H_{10} amb la temperatura) es troben ordenats segons les línies d'entrada del programa:

1.- Definició del sistema a estudiar:

- 1.- Nombre de nuclis del sistema = 1
- 2.- Nombre de conformacions del sistema = 2
- 3.- Nombre de desplaçaments químics per una conformació = 1
- 4.- Nombre d'espectres calculats = 1
- 5.- Nombre de parells de simetria = 0

2.- Absència de nuclis magnèticament equivalents

3.- Introducció dels desplaçaments químics en Hz ($T = 250$ K):

- 1.- Desplaçament químic en el rotàmer majoritari = 3380,20
- 2.- Desplaçament químic en el rotàmer minoritari = 3421,56

4.- Absència d'acoblements

5.- Introducció de les poblacions relatives d'ambdós confòrmers:

- 1.- Població del rotàmer majoritari = 0,91
- 2.- Població del rotàmer minoritari = 0,09

6.- Introducció del temps de relaxament (T_2):

- 1.- T_2 del rotàmer majoritari = 0,097
- 2.- T_2 del rotàmer minoritari = 0,0518

7.- Introducció d'una constant de velocitat aleatòria

D'acord amb totes aquestes dades experimentals vam anar variant el valor de la constant de velocitat (k) fins a reproduir l'espectre experimental (veure espectre 10-13) a la temperatura de coalescència. Això es va donar amb un valor de $k = 115 \text{ s}^{-1}$.

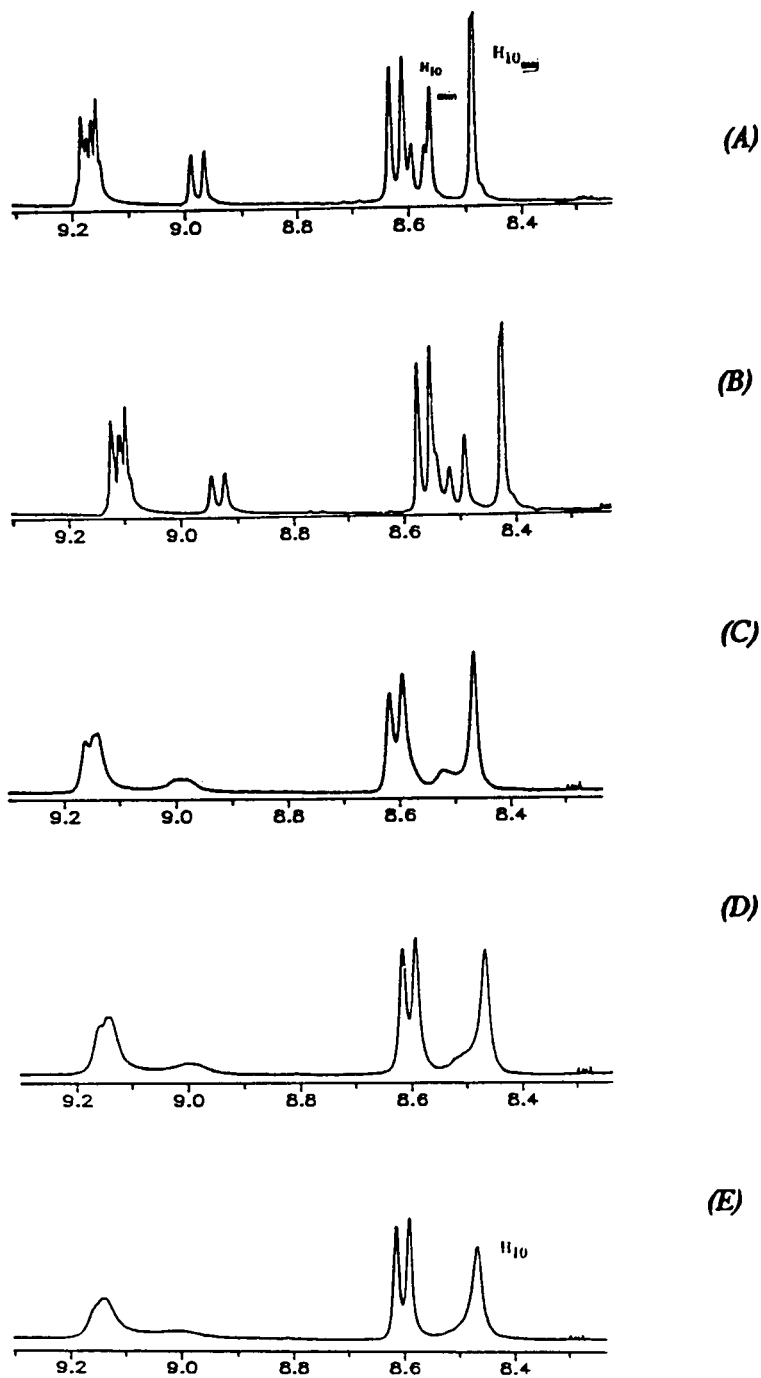
Introduint el valor de la constant i de la temperatura de coalescència en l'equació d'Eyring (Equació 3-3, pàgina 27 del capítol 3) vam obtenir el valor de la barrera de rotació pel primer carbamat eluït en la columna.

$$\Delta G^\ddagger \text{ del primer carbamat} = 14,52 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

*** Energia lliure d'activació (ΔG^\ddagger) del segon carbamat eluït en la columna**

En l'espectre de protó ($T = 250 \text{ K}$) del segon carbamat eluït en la columna el protó H_{10} del rotàmer majoritari ressona a 8,42 ppm mentre que el mateix protó del rotàmer minoritari ho fa a 8,52 ppm. Tal com passava amb el primer carbamat quan la rotació es troba "congelada" s'observa una diferència de desplaçament químic ($\Delta\delta$) de 0,1 ppm entre els dos singlets corresponents a aquest protó.

Els dos singlets es van aproximant a mesura que augmenta la temperatura. A la temperatura de 280 K hi ha una diferència de desplaçament químic ($\Delta\delta$) de 0,06 ppm i a la temperatura de 298 K encara s'observa lleugerament el singlet corresponent al protó H_{10} del rotàmer minoritari per bé que té una gran amplada i està molt mal resolt. En aquest cas la temperatura de coalescència és més elevada que pel primer carbamat i no s'observa un sol singlet fins a assolir els 309 K (veure espectre 10-13).



Espectre 10-13 : Variació del senyal corresponent al protó H_{10} del segon carbamat eluït en la columna: (A): $T = 250$ K; (B): $T = 280$ K; (C): $T = 298$ K; (D): $T = 305$ K i (E): $T = 309$ K

Per tal de determinar la barrera de rotació, com en el cas anterior, vam simular l'evolució dels senyals pel protó H_{10} del sistema introduint tots els paràmetres experimentals necessaris. En aquest cas els desplaçaments químics, les poblacions relatives i els temps de relaxament mesurat van ser diferents.

En el rotàmer majoritari el desplaçament químic és de 3369 Hz, la població relativa és de 0,75 i el temps de relaxament (T_2) és de 0,0648 s.

En el rotàmer minoritari el desplaçament químic és de 3408 Hz, la població relativa és de 0,25 i el temps de relaxament (T_2) és de 0,032s.

La reproducció de l'espectre experimental a la temperatura de coalescència ($T = 309$ K) es va donar en introduir la constant de velocitat $k = 115$ s⁻¹.

El valor de l'energia lliure d'activació de la rotació de l'enllaç C-N del segon carbamat es va obtenir també a partir de l'equació d'Eyring (Equació 3-3, pàgina 27).

$$\Delta G^\ddagger \text{ del segon carbamat} = 15,19 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

c).- Estudi per RMN dels carbamats derivats del 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol

Per tal de completar l'estudi conformacional i la determinació de la barrera de rotació en els carbamats dels *tert*-butilcarbinols derivats de l'alcohol de Pirkle es van obtenir el (*R,S*)-1-(9-(10-cloroantril))-2,2-dimetil-propil N-(1-feniletil)carbamat (**43**) i el (*S,S*)-1-(9-(10-cloroantril))-2,2-dimetil-propil N-(1-feniletil)carbamat (**44**), (veure figura 10-11).

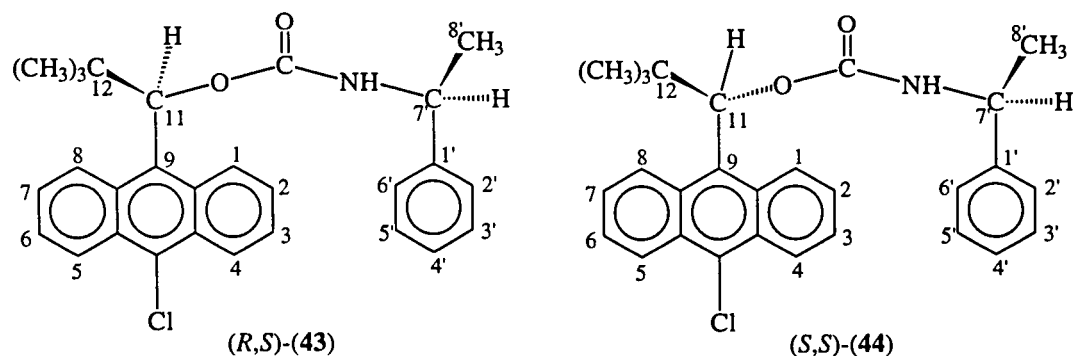


Figura 10-11

Ambdós carbamats es van obtenir seguint el mateix procediment que pels derivats del 9-antril-*tert*-butilcarbinol per bé que la reacció va ser una mica més lenta (96 hores enlloc de 72 hores). Els espectres de protó d'ambdós productes també presenten bandes amples a temperatura ambient per la presència dels rotàmers *cisoid* i *transoid*. En els espectres realitzats a baixa temperatura ($T = 250$ K) també s'observen els mateixos multiplets que en els espectres dels carbamats (41) i (42) per bé que en aquest cas no s'observa el senyal corresponent al protó H_{10} ja que aquest ha estat substituït pel clor. En aquest cas el dissolvent escollit per realitzar els espectres va ser el cloroform deuterat per problemes de solubilitat dels productes clorats en acetona. Malgrat que tal com ja hem dit anteriorment l'elevada viscositat d'aquest solvent no el fa gaire recomanable per fer un estudi de RMN a diferents temperatures vam aconseguir espectres de bona resolució.

Una vegada assignats tots els senyals en els espectres de protó realitzats a baixa temperatura seguint mètodes convencionals es va procedir a realitzar l'estudi de l'evolució dels senyals amb la temperatura per tal de simular els resultats obtinguts i poder determinar els valors de les energies lliures de rotació tal com ja hem fet anteriorment.

Pel primer carbamat clorat eluït en la columna vam estudiar l'evolució del protó metínic (H_{11}) ja que en aquest cas no disposàvem del protó H_{10} . En el rotàmer majoritari el desplaçament químic d'aquest protó és de 2872 Hz (7,18 ppm), la població relativa és de 0,85 i el temps de relaxament (T_2) és de 0,084 s. En el rotàmer minoritari el desplaçament químic d'aquest protó és de 2836 Hz (7,09 ppm), la població relativa és de 0,15 i el temps de relaxament (T_2) és de 0,045s.

La reproducció de l'espectre experimental a la temperatura de coalescència ($T = 290$ K) es va donar en introduir el valor de la constant $k = 85$ s⁻¹ que correspon a un valor de l'energia lliure de rotació ($\Delta G^\ddagger = 14,4$ kcal.mol⁻¹).

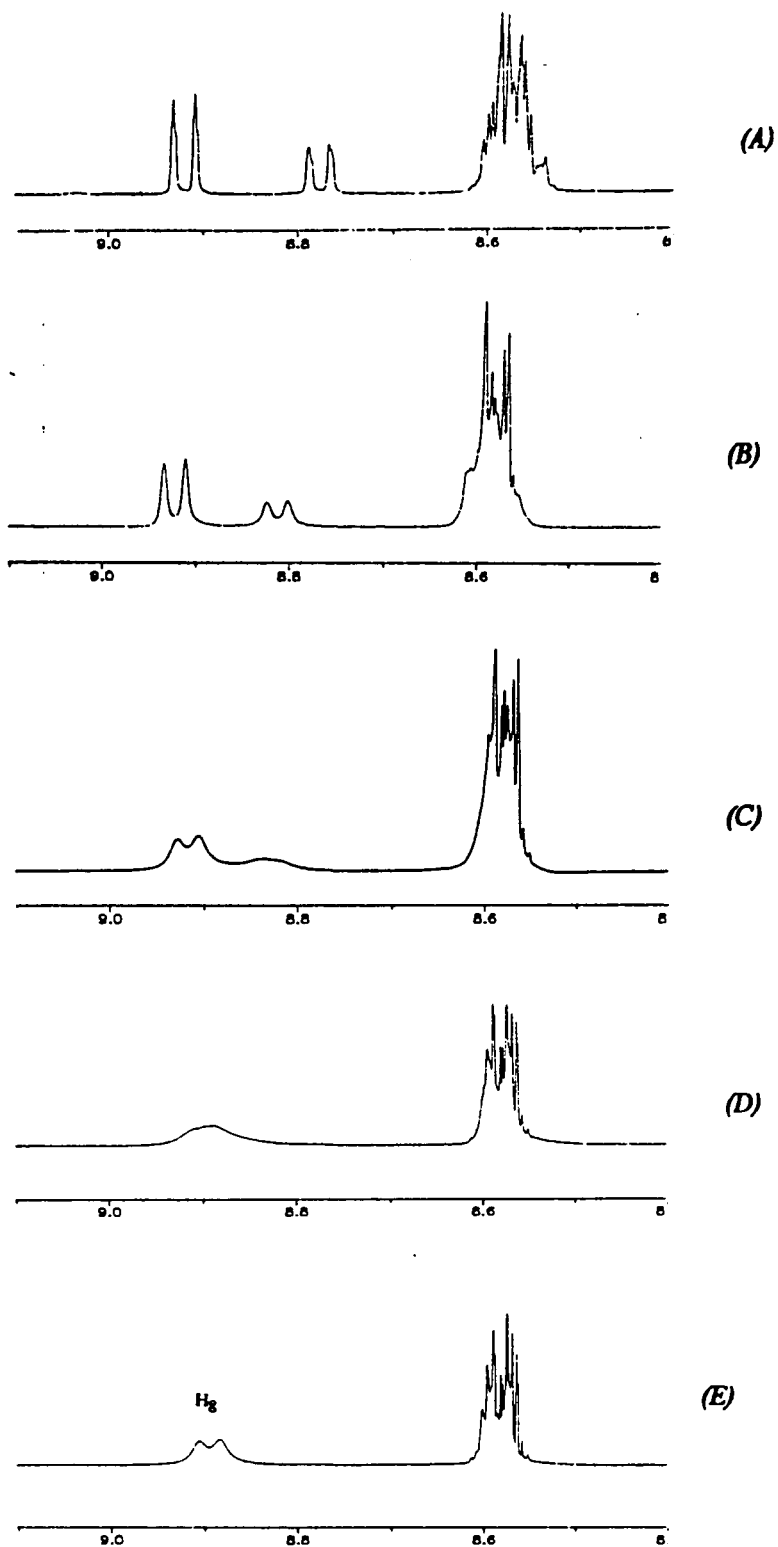
Pel segon carbamat clorat eluït en la columna vam estudiar també l'evolució del protó H_{11} malgrat que els senyals corresponents a aquest protó es solapen lleugerament amb el senyal del dissolvent ($CHCl_3$) en temperatures properes a la temperatura de coalescència. En aquest cas en el rotàmer majoritari el desplaçament químic d'aquest protó és de 2864 Hz (7,16 ppm), la població relativa és de 0,60 i el

temps de relaxament és de 0,090 s. En el rotàmer minoritari el desplaçament químic del protó H_{11} és de 2908 Hz (7,27 ppm), la població relativa és de 0,40 i el temps de relaxament és de 0,033s.

La reproducció de l'espectre experimental a la temperatura de coalescència ($T = 303$ K) es va donar en introduir la constant $k = 110$ s⁻¹ amb un valor corresponent de l'energia lliure d'activació de 14,9 kcal.mol⁻¹.

Cal esmentar que l'evolució dels senyals d'aquest carbinol amb la temperatura es veu més clarament en observar els senyals corresponents al protó *peri* H_8 (veure espectre 10-14). Malgrat això no vam escollir aquest *spin* per fer la simulació espectral donada la major complexitat del sistema.

10. Resolució dels 9-antril-alquilcarbinols



Espectre 10-14 : Variació del senyal corresponent al protó H_g del segon carbatat clorat eluït en la columna amb la temperatura: (A): $T = 250$ K; (B): $T = 290$ K; (C): $T = 297$ K; (D) : $T = 303$ K i (E) : $T = 309$ K

Els valors de les energies lliures de rotació obtingudes pels carbamats clorats són molt similars als valors obtinguts pels derivats del 9-antril-*tert*-butilcarbinol. Aquest resultat és lògic ja que el clor no afecta a la rotació de l'enllaç amida dels carbamats. Cal destacar la bona concordança de tots els valors determinats amb els valors de les barreres de rotació calculats que es troben en la bibliografia.¹⁰

10.1.2.3.- Anàlisi conformacional teòrica dels carbamats diastereomèrics: determinació de la configuració absoluta dels carbamats i dels seus alcohols derivats⁵

L'objectiu d'aquesta anàlisi conformacional teòrica és l'estudi de les geometries més estables pels dos diastereòmers : (*R,S*) i (*S,S*)-1-(9-antril)-2,2-dimetilpropil N-(1-feniletil)carbamat. Aquest estudi ens va permetre assignar la configuració absoluta dels productes separats en la columna a l'enfrontar les dades geomètriques calculades amb les dades experimentals espectroscòpiques descrites anteriorment en l'apartat de les assignacions espectrals. Cal tenir en compte que el centre quiral provinent del reactiu quiral (**39**) que ens va permetre la resolució de l'alcohol (**6**) es manté en ambdós diastereòmers mentre que l'altre centre quiral és *R* o bé *S* segons el diastereòmer. Així doncs, la determinació de la configuració absoluta dels carbamats implica també el coneixement de la configuració absoluta dels alcohols obtinguts per la seva hidròlisi.

Els càlculs de Mecànica Molecular (MM)¹¹ van ser realitzats en una estació SGI utilitzant el programa Macromodel amb dos camps de forces : MM3*¹² i OPLS.¹³ El tipus de minimització utilitzada va ser la PRCG (PR *conjugate gradient*).¹⁴

¹⁰ M Remko and S. Scheiner, *J. Molec. Struct (Theochem)*, **180**, 175-188 (1988)

⁵ Referència en pàgina 205

¹¹ F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson and W. C. Still, *J. Comput. Chem.*, **11**, 440 (1990)

¹² N. L. Allinger, Y. H. Yuh and J-H Lii, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 855 (1989)

¹³ W. L. Jorgensen and J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1657 (1988)

¹⁴ E. Polak and G. Ribiere, *Revue Francaise Inf. Rech. Oper*, **16**, 35 (1969)

Inicialment vam determinar les energies mínimes de cada diastereòmer tenint en compte la presència de dos rotàmers per l'impediment en la rotació de l'enllaç C-N del grup carbamat. Per cada diastereòmer cal estudiar el rotàmer *cisoid* i el *transoid*.

Els càlculs van determinar que el rotàmer de menor energia en el diastereòmer (*R,S*) és el *transoid* mentre que en l'isòmer (*S,S*) és el *cisoid*. Vam observar que les energies calculades són molt similars per tots els compostos per la qual cosa és difícil basar-nos amb dades energètiques per fer una determinació de la configuració absoluta. Per aquest motiu ens vam fixar en les dades estructurals i conformacionals dels compostos. Una vegada obtingudes les conformacions més estables per cada rotàmer de cada carbamat vam fer una lectura de les distàncies calculades entre el protó H_1 i el carboni *ipso* de l'anell benzènic ($C_{1'}$) i entre el protó H_8 i el carboni C_1 (veure figura 10-12, taula 10-5).

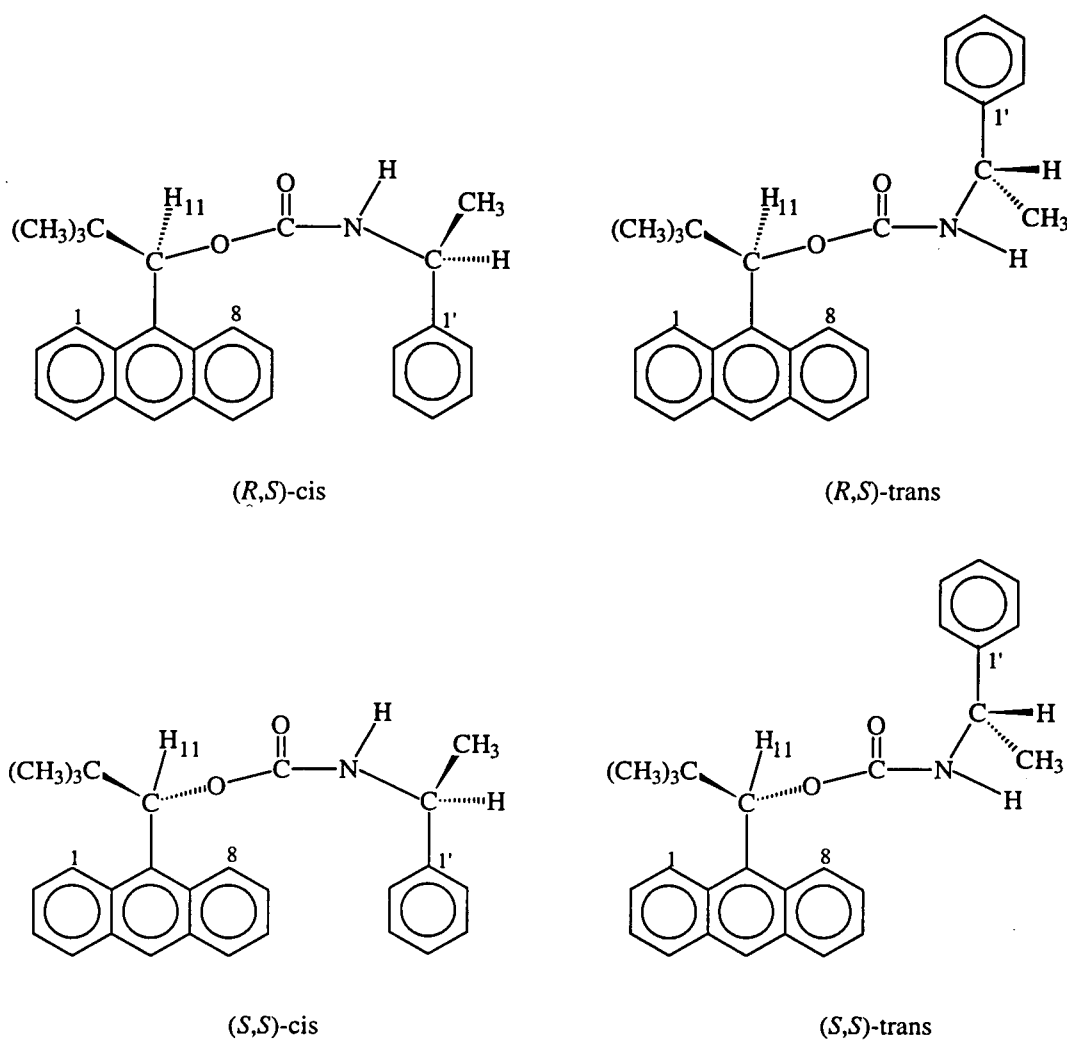


Figura 10-12

MM3*	E/(kcal.mol ⁻¹)	d(H ₁₁ -H ₁)/(A°)	d(H ₁₁ -H ₈)/(A°)	d(H ₁ -C ₁ ′)/(A°)	d(H ₈ -C ₁ ′)/(A°)
<i>RS -cisoid</i>	112,0	1,831	3,741	6,897	3,659
<i>RS -transoid</i>	108,3	1,840	3,750	6,852	4,632
<i>SS -cisoid</i>	110,6	1,827	3,742	7,070	3,023
<i>SS -transoid</i>	113,7	1,832	3,745	6,692	5,794

OPLS	E/(kcal.mol ⁻¹)	d(H ₁₁ -H ₁)/(A°)	d(H ₁₁ -H ₈)/(A°)	d(H ₁ -C ₁ ′)/(A°)	d(H ₈ -C ₁ ′)/(A°)
<i>RS -cisoid</i>	-53,3	1,991	3,735	6,680	4,073
<i>RS -transoid</i>	-60,63	1,982	3,727	5,359	4,933
<i>SS -cisoid</i>	-57,08	1,990	3,727	7,032	3,071
<i>SS -transoid</i>	-50,14	1,989	3,731	6,796	5,897

Taula 10-5 : Distàncies calculades per MM

D'acord amb els valors de distàncies obtinguts entre els protons *peri* i el carboni C₁′, l'anisotropia deguda al grup fenil del carbamat afecta sobretot al protó H₈ que es troba més proper en l'espai a aquest anell aromàtic. Les distàncies calculades entre el protó H₁ i el carboni C₁′ són molt similars per tots els compostos estudiats, la qual cosa pot explicar la gran similitud en els desplaçaments químics d'aquest protó en el segon carbamat eluït en la columna (8,56 pel rotàmer minoritari i 8,60 pel majoritari) i també la igualtat de desplaçament químic (8,59) en el primer carbamat. Les distàncies calculades entre el protó H₈ i el carboni C₁′ són molt similars pels dos rotàmers del diastereòmer (*R,S*). Aquest fenomen queda reflectit en la similitud en els desplaçaments químics del protó H₈ (8,95 pel rotàmer minoritari i 9,14 pel majoritari) en el segon carbamat eluït en la columna. Així doncs, podem assignar la configuració absoluta (*R,S*) a aquest carbamat que hem descrit i estudiat anteriorment. Pel contrari, les distàncies calculades entre el protó H₈ i el carboni C₁′ són considerablement diferents en l'altre diastereòmer objecte del nostre càlcul: el (*S,S*). Això explica que els desplaçaments químics d'aquest protó en el primer carbamat eluït en la columna siguin força diferents pels dos rotàmers (8,23 pel minoritari i 9,07 pel majoritari).

Aquest enfrontament entre les distàncies calculades i els desplaçaments químics experimentals ens permet donar una configuració absoluta als carbamats sintetitzats per bé que les diferències energètiques experimentals entre els rotàmers obtingudes de la integració dels espectres de $^1\text{H-RMN}$ (veure taula 10-6) no estan quantitativament en concordança amb les diferències energètiques calculades, (veure taula 10-5).

compost	% (250 K)	$\Delta G^\circ/(\text{kcal.mol}^{-1})$	$T_c/(\text{K})$	$k/(\text{s}^{-1})$	$\Delta G^\ddagger/(\text{kcal.mol}^{-1})$
<i>cisoid</i>	25				
(2° carb)- <i>RS</i>		-0,54	309	115	15,19
<i>transoid</i>	75				
<i>cisoid</i>	90				
(1° carb)- <i>SS</i>		1,09	296	115	14,52
<i>transoid</i>	10				

Taula 10-6: Dades experimentals dels dos carbamats diastereomèrics

Una vegada definides les configuracions absolutes dels carbamats podem afirmar que la configuració de l'alcohol levògir (-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol derivat del primer carbamat eluït en la columna és (*S*) mentre que la configuració de l'alcohol (+)-9-antril-*tert*-butilcarbinol obtingut per hidròlisi del segon carbamat eluït en la columna és (*R*). Cal esmentar que en la literatura trobem altres exemples recents de determinació de la configuració absoluta d'àcids i alcohols mitjançant la utilització de mètodes basats en la RMN d'alguns dels seus derivats quirals.^{15,16}

¹⁵ S. G. Davies, J. Dupont and R. J. C. Easton, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol 1, n° 5, 279-280 (1990)

¹⁶ J. M. Seco, S. Latypov, E. Quiñoja and R. Riguera, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol 6, n° 1, 107-110 (1995)

10.2.- MÈTODE DE LA RESOLUCIÓ DIRECTA

En l'apartat anterior hem descrit un mètode de resolució d'enantiòmers que implica una derivatització d'aquests. Malgrat els avantatges que presenta la resolució indirecta és important conèixer i desenvolupar els mètodes de resolució directa.¹⁷ Per l'aplicació d'aquests mètodes, tal com el seu nom ens indica, no és necessària cap transformació química sinó tan sols cal realitzar una separació cromatogràfica amb una fase estacionària quirals (*Chiral Stationary Phase-CSP*). La separació es dona gràcies al reconeixement quirals,^{18,19,20} és a dir els dos enantiòmers de la substància a resoldre interaccionen de manera diferent amb l'enantiòmer d'una segona substància que actua com a fase estacionària tot donant lloc a complexos diastereomèrics de diferent estabilitat. Un fet important postulat per primera vegada per Dalglish²¹ és que el reconeixement quirals requereix com a mínim una interacció simultània per tres punts entre el CSP i com a mínim un dels dos enantiòmers.

La major part de les columnes quirals utilitzades contenen un rebliment quirals sòlid d'origen natural (p.e: lactosa, triacetat de cel.lulosa en forma microcristal.lina, etc..). De tota manera la creixent importància de la síntesi asimètrica s'està traduint en un major estudi i desenvolupament de la síntesi de nous rebliments quirals com són fases de tipus Pirkle, carbamats i benzoats²², fases derivades de la tirosina²³, ciclodextrines, metalls quirals, etc..

El punt clau de la resolució directa dels enantiòmers és una bona elecció del rebliment quirals a utilitzar. Per bé que en molts casos el coneixement de les estructures tan del rebliment com del substrat ens pot ajudar a predir les seves possibles interaccions, la separació depèn d'un elevat nombre de factors i en cap cas podem tenir la certesa de que serà òptima. Així doncs, en el camp de la investigació la utilització d'aquest mètode es troba subjecte a un factor econòmic ja que disposem tan sols d'alguns rebliments quirals en els nostres laboratoris.

¹⁷ W. H. Pirkle and J. Finn, *Asymmetric Synthesis*, Vol 1, cap 6, 106-124

¹⁸ W. H. Pirkle and T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.*, **89**, 347-362 (1989)

¹⁹ P. Camilleri, V. de Biasi and A. Hutt, *Chemistry in Britain*, January 94, 43-46 (1994)

²⁰ K. B. Lipkowitz, D. Demeter and C. A. Parish, *Anal. Chem.*, **59**, 1733-1736 (1987)

²¹ C. E. Dalglish, *J. Chem. Soc.*, 3940 (1952)

²² Y. Okamoto and Y. Kaida, *J. of Chromatography A*, **666**, 403-419 (1994)

²³ N. Bargmann et al, *Chromatographia*, **37**, nº 7/8, October (1993)

En el nostre cas, es va utilitzar com a rebliment per la separació dels enantiòmers del 9-antril-*tert*-butilcarbinol el triacetat de cel.lulosa en forma microcristal.lina. El primer assaig de separació preparativa dels enantiòmers d'aquest producte es va realitzar en col.laboració amb el professor Christian Roussel a l'escola universitària ENSSPICAM de la Universitat d'Aix-Marseille III. Es va utilitzar un cromatògraf líquid de mitja-pressió amb una columna de 200 x 25 mm amb triacetat de cel.lulosa (15-25 mm de la casa Merck) com a rebliment i utilitzant com a eluent una mescla etanol/aigua (96/4) amb un cabal de 138 ml/h. El sistema portava un polarímetre i un espectrofotòmetre de UV (treballant a una $\lambda = 436$ nm) connectats a la sortida de la columna que ens permetia en tot moment fer una lectura del poder rotatori i també conèixer l'absorció en l'espectre UV de les mostres eluïdes. Es van fer varies injeccions de la mostra de 100 en 100 mg en un volum de 5 ml en cada cas i s'aconseguí la resolució completa d'un gram del producte. Cal destacar la bona separació obtinguda en aquest cas que queda ben reflectida en el cromatograma enregistrat per una de les injeccions realitzades, (veure figura 10-13). En aquest cromatograma podem observar que el primer enantiòmer eluït fou el levògir (*S*) amb $h' = 1$ i el segon fou el dextrògir (*R*) amb $h' = 2,7$. Cal recordar que $h' = V_1 - V_0 / V_0$ on V_1 és el volum d'eluent recollit desde la injecció fins a la sortida de l'enantiòmer i V_0 és un volum mort recollit desde la injecció fins a la sortida d'un producte no retintut en la columna (com per exemple el tri-*tert*-butilbenzè).

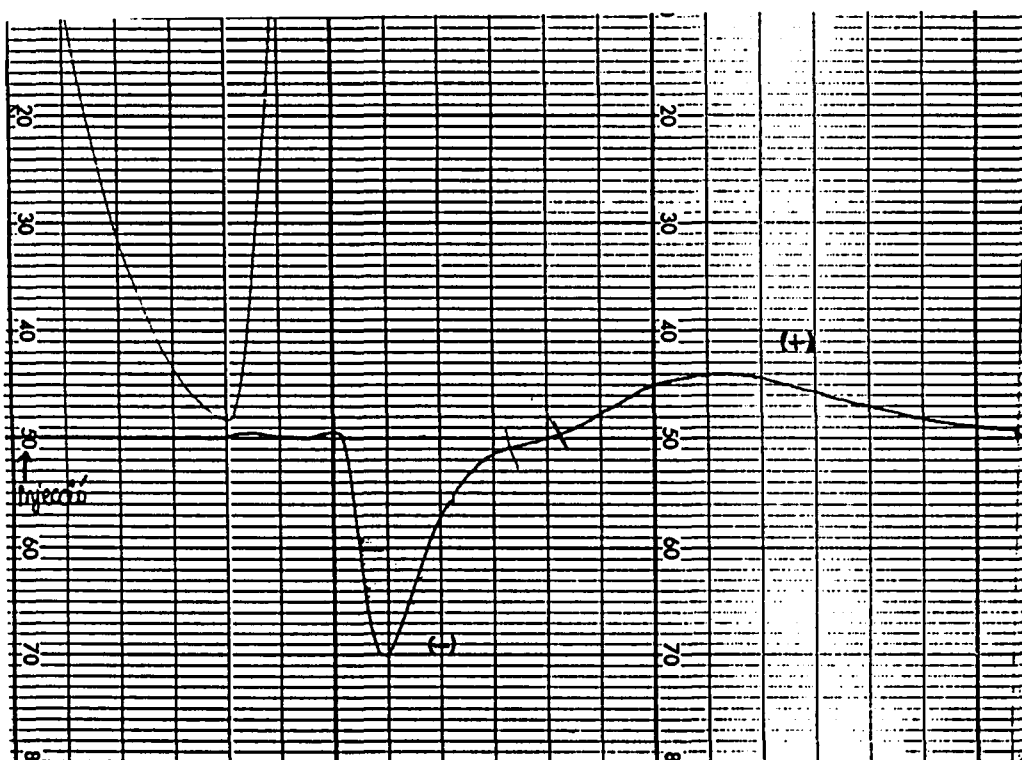


Figura 10-13: Cromatograma de la separació dels dos enantiòmers del 9-antril-*tert*-butilcarbinol en triacetat de cel.lulosa

Després d'una curta estada amb el professor Christian Roussel vam posar a punt aquest mètode de resolució directa en els nostres laboratoris. En aquest cas la manca d'un polarímetre d'elevada sensibilitat no ens va permetre fer el seguiment del poder rotatori de les fraccions i per aquest motiu es van buscar mètodes alternatius a aquest eficaç sistema de detecció: lectures de valors d'absorció en UV i també aplicació de la tècnica d'anàlisi HPLC amb la utilització de columnes quirals.

Per tal de fer el seguiment per HPLC es va utilitzar una columna quiral (250 x 4,6 mm) cedida pel grup de química inorgànica del professor J.C.Bayon. Es tracta d'una columna de tipus S5 amb un reblliment que conté un lligant quiral consistent en una fenil metil urea (veure figura 10-14).

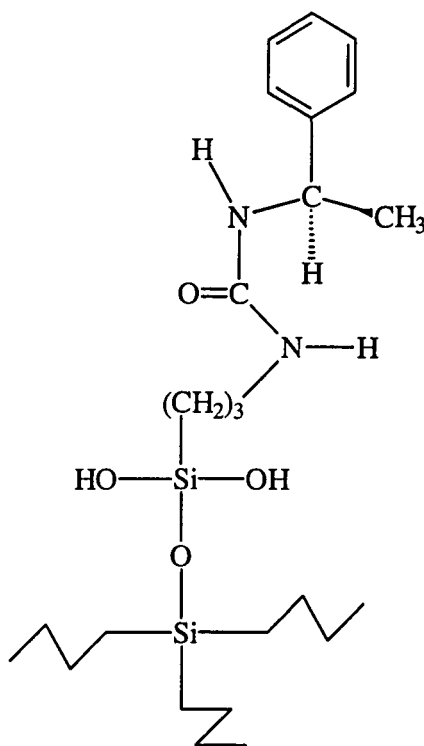


Figura 10-14 : Lligant quiral de HPLC

La injecció del 9-antril-*tert*-butilcarbinol en aquesta columna treballant en fase normal (100% hexà com eluent) ens van permetre també la separació dels dos enantiòmers (temps de retenció de 3,46 s pel dextrògir i temps de retenció de 4,67 s pel levògir), (veure figura 10-15). Per bé que la selectivitat d'aquesta separació va ser prou alta la resolució obtinguda va ser molt baixa.

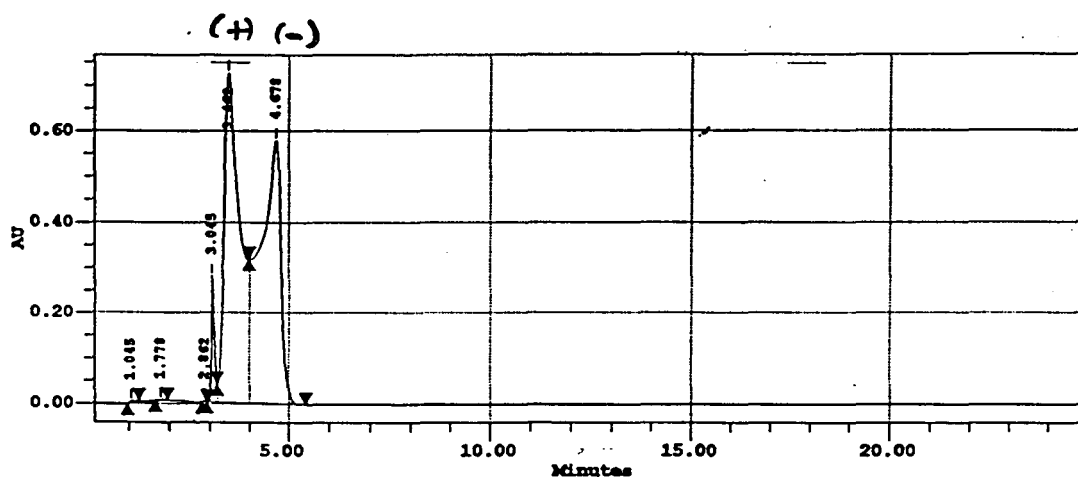


Figura 10-15: Cromatograma del HPLC quiral

Inicialment es va fer una injecció del racèmic i posteriorment per tal d'assignar cada pic del cromatograma amb el seu corresponent enantiòmer es van injectar per separat dues fraccions contenint els dos alcohols homoquirals separats anteriorment a Marsella. Aquests resultats ens van permetre realitzar en els nostres laboratoris la separació preparativa dels enantiòmers del 9-antril-*tert*-butilcarbinol en la columna de triacetat de cel.lulosa. A més de tenir una corba de l'absorció UV mostrant l'aparició de cadascun dels dos enantiòmers amb dos pics d'absorció clarament separats en el temps es va poder detectar en tot moment l'enantiòmer eluït en la columna fent punxades en el HPLC quiral.

Els bons resultats obtinguts en la separació dels enantiòmers d'aquest alcohol ens van encoratjar a assajar la resolució directa d'altres alcohols sintetitzats utilitzant la columna de triacetat de cel.lulosa. Per tal de seguir correctament aquestes separacions es van injectar en HPLC aquests alcohols en la columna quiral abans esmentada determinant els pics dels dos enantiòmers tal com s'havia fet anteriorment pel 9-antril-*tert*-butilcarbinol. Les injeccions preparatives en la columna de triacetat de cel.lulosa realitzades en les mateixes condicions experimentals anteriorment descrites no van donar els resultats esperats. Els alcohols que vam intentar resoldre van ser el 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol, el 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol i el 9-antril-adamantilcarbinol. En tots aquests casos vam obtenir unes corbes d'absorció en UV en les quals es va observar clarament un solapament d'ambdós enantiòmers dels alcohols que també es va observar en les injeccions analítiques en HPLC. Així doncs la resolució directa d'aquests alcohols no va ser possible malgrat que aquest mètode és de gran eficàcia en l'obtenció dels enantiòmers del 9-antril-*tert*-butilcarbinol.

En treballs posteriors a aquesta Tesi Doctoral s'han assajat noves condicions per a les separacions esmentades. Així doncs, després de la profitosa estada d'un membre del nostre grup investigador (Adriana Port) en els laboratoris del professor Pirkle s'està posant a punt un sistema de separació en HPLC amb columnes quirals de tipus Pirkle (p.e.-Whelk-O1) que, amb tota seguretat, ens permetrà obtenir separacions més curtes i eficaces.

10.3.- MÈTODE DE LA RESOLUCIÓ D'ALCOHOLS VIA L'ALCOHÒLISI ENZIMÀTICA

Els mals resultats obtinguts en la resolució directa d'alguns alcohols sintetitzats ens van portar a pensar en un mètode alternatiu de resolució. En la literatura es troben alguns exemples de l'aplicació de l'alcohòlisi enzimàtica²⁴ en la resolució d'alcohols d'estructures molt similars a les que a nosaltres ens interessaven.²⁵ L'alcohol de Pirkle es va resoldre gràcies a l'alcohòlisi selectiva del seu (*R*)-ester butíric catalitzada per la lipassa del pàncreas de porc (*porcine pancreatic lipase* - PPL).²⁶ En aquest cas el (*R*)-alcohol es va poder separar del (*S*)-ester butíric que no s'havia hidrolitzat en la presència d'aquesta lipassa.

Els assaigs d'aquest mètode es van realitzar amb el butirat del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**) sintetitzat per Anne Carrière en els nostres laboratoris (veure figura 10-16).

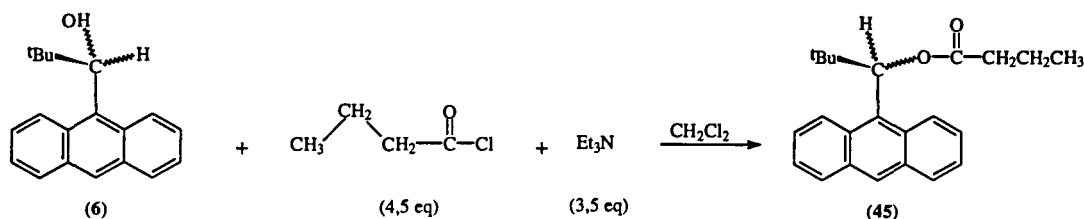


Figura 10-16

Els enzims que es van utilitzar van ser a més de la lipassa anteriorment esmentada (PPL, producte comercial i suportat en Al₂O₃) dos enzims cedits per la Unitat d' Enginyeria Química de la UAB : lipozyme i AY. Per tal de fer el seguiment de la reacció d'alcohòlisi (figura 10-17) i avaluar el grau de conversió ester-alcohol durant els experiments enzimàtics es va utilitzar el mètode de HPLC quiral amb la columna descrita anteriorment (veure figura 10-14).

²⁴ K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, capítol 2, 23-134

²⁵ J. Gaspar and A. Guerrero, ??

²⁶ E. Shkolnik and A. L. Gutman, *Bioorganic and Medical Chemistry*, 2, nº 7, 567-572 (1994)

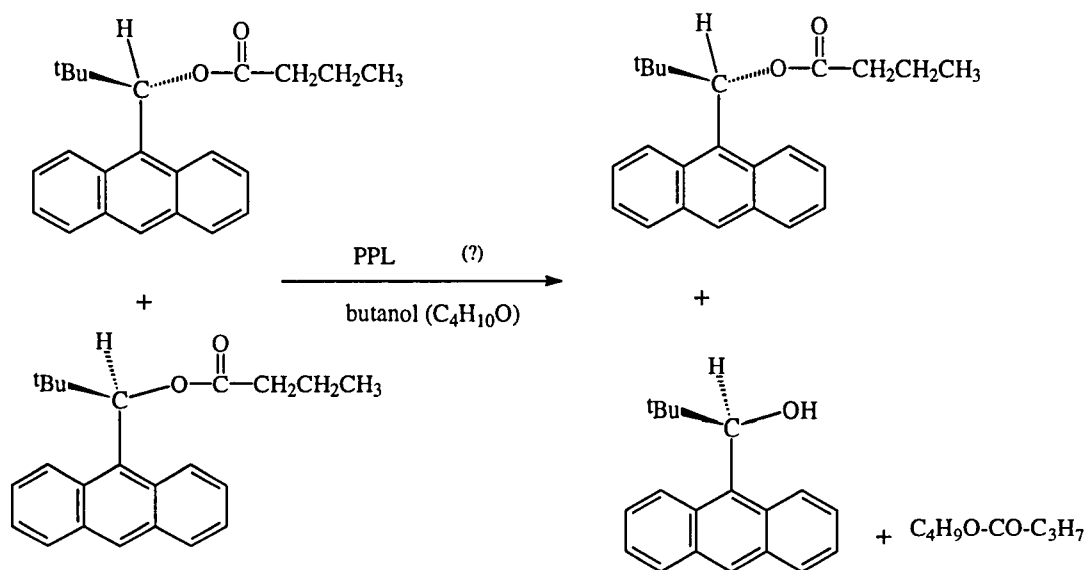


Figura 10-17

Abans de començar totes les reaccions va ser necessari identificar els pics dels dos enantiòmers de l'alcohol (dextrògir i levògir) així com els pics dels seus esters butírics en els cromatogrames obtinguts després de les injeccions en HPLC. Inicialment es van anar variant les proporcions d'eluent (hexà i clorur de metilè) fins a obtenir una bona separació en utilitzar una proporció (95/5:hexà/clorur de metilè). En aquestes condicions experimentals els dos enantiòmers del butirat del 9-antril-*tert*-butilcarbinol apareixen a 6,75 i 8,13 i els dels alcohols a 3,06 i 4,11.

D'acord amb el procediment experimental descrit en l'article citat anteriorment²⁶ es van afegir 100 mg del racemat de l'ester de l'alcohol (6) en 0,8 ml de butanol com a dissolvent a reflux ($T = 120\text{ }^{\circ}\text{C}$) i després de baixar la temperatura fins a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ s'afegiren 150 mg de l'enzim PPL. De la mateixa manera es va posar a reaccionar l'alcohol amb els altres dos enzims. Les reaccions que es van anar seguint per HPLC, inicialment cada tres hores i al cap d'un dia cada 24 hores, no van evolucionar en cap dels casos ja que en totes les injeccions fetes en HPLC només es van observar els pics dels esters.

La manca de resultats ens va fer abandonar aquest mètode de resolució dels alcohols.

²⁶ Referència en pàgina 244

10.4.- CONCLUSIONS

Després d'assajar tres mètodes diferents de resolució d'enantiòmers pels alcohols sintetitzats podem afirmar que el mètode més ràpid i eficaç és el de la resolució directa. El mètode de la resolució indirecta és útil per tal de determinar la configuració absoluta dels alcohols però no constitueix una alternativa eficaç per tal de separar els enantiòmers. A més d'estar constituït per moltes etapes té un rendiment molt baix en la darrera etapa : hidròlisi dels derivats formats. El darrer mètode assajat no és factible ja que la reacció en la qual es basa no evoluciona pels alcohols que hem sintetitzat.

11. EXPERIMENTS ¹H-RMN-CSA

11.- EXPERIMENTS ^1H -RMN-CSA: ESTUDI PER RMN D'INTERACCIONS ASSOCIATIVES DELS ALCOHOLS QUIRALS D'ESTRUCTURA ANTRACÈNICA AMB DIFERENTS SOLUTS QUIRALS

11.1.- PRINCIPIS I METODOLOGIA DELS EXPERIMENTS ^1H -RMN-CSA

Els experiments de solvatació realitzats mitjançant l'espectroscòpia de RMN, experiments RMN-CSA, consisteixen en la preparació de mostres dels soluts quirals a analitzar amb l'addició progressiva dels agents quirals i amb la realització dels successius espectres de les barreges resultants. L'elecció dels reactius de solvatació per cada solut va lligada als criteris de complementaritat de grups funcionals explicats en el capítol teòric 2.

L'objectiu d'aquest tipus d'experiments és aconseguir espectres de RMN amb un bon desdoblament dels senyals del solut per la formació de complexos amb el reactiu de solvatació donat que la integració d'aquests ens permet determinar la seva puresa òptica (veure part teòrica, capítol 2).

Les condicions instrumentals i experimentals són importants a l'hora de fer aquest tipus d'assaig ja que la fiabilitat de l'experiment depèn de la qualitat de l'espectre. Cal que l'espectre presenti una minimització de la línia de base, una bona relació senyal/soroll així com una bona resolució espectral per tal que la integració dels senyals anisòcrons ens permeti calcular els excessos enantiomèrics amb la màxima exactitud possible.

Així doncs, és fonamental treballar amb un espectròmetre d'elevada freqüència (p.e: 400 MHz) amb una bona homogeneïtat del camp magnètic i una bona estabilitat del *lock* de deuteri aconseguida després d'una acurada calibració dels *shims*.

Un altre factor experimental important a tenir en compte en el moment de realitzar l'assaig de solvatació és el solvent emprat. El solvent a més de dissoldre el CSA i el solut ha de ser apròtic i relativament no polar per tal d'evitar associacions competitives amb el solut i/o amb el reactiu. En aquesta tesi doctoral ha estat emprat el cloroform deuterat que és un dels més utilitzats encara que en alguns casos es

treballa amb benzè deuterat perquè dóna valors d'anisocronia més alts. El toluè deuterat s'usa també per realitzar principalment assaigs a baixes temperatures.

Una consideració a tenir en compte en aquest tipus d'experiments és l'elecció del nucli a observar. Normalment es treballa amb la ressonància de protó per la seva elevada abundància natural respecte altres nuclis i perquè a l'hora de determinar excessos enantiomèrics la integració dels senyals desdoblats ens permet determinar directament la proporció de protons existents. Això no exclou la utilització d'aquesta aplicació amb altres nuclis. En el cas de treballar amb compostos fluorats es pot dur a terme una anàlisi de ^{19}F tal i com va fer Pirkle en els seus primers articles.^{1,2}

Si els compostos a analitzar no són fluorats i presenten un espectre de ^1H -RMN massa complex també es pot fer una anàlisi de ^{31}P o bé de ^{13}C per bé que l'ús d'aquests nuclis haurà d'incloure un temps d'espera en el programa de pulsos que permeti el relaxament complet abans de realitzar de nou l'adquisició.

Una vegada controlats tots els paràmetres experimentals i instrumentals es pot procedir a realitzar l'experiment de complexació entre el solut quiral a analitzar i l'agent de solvatació òpticament pur o bé enantiomèricament enriquit. En primer lloc s'enregistren espectres dels dos productes per separat per tal d'observar on ressonen tots els seus nuclis procurant d'evitar l'enfrontament de productes presentant un solapament de senyals. Posteriorment, es van preparant mescles solut-CSA afegint quantitats progressives del reactiu inductor de desdoblaments fins a un total de 1,5-2 equivalents (depenent dels casos) de CSA per solut i es van enregistrant els successius espectres amb una resolució acurada. Una vegada s'observa una bona diferenciació de senyals per la formació de complexos diastereomèrics es pot procedir a la integració i pertant a l'obtenció de la composició enantiomèrica del solut.

Si després de l'addició de 2 equivalents de CSA no s'observa ni un petit desdoblament s'ha de considerar que la determinació de la puresa òptica amb aquest CSA no és possible per una manca de complexació solut-reactiu o per una manca de diferenciació dels senyals després de la complexació.

¹ M. Raban and K. Mislow, *Tetrahedron Lett.*, 4249-4253 (1965)

² W. H. Pirkle, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1837 (1966)

11-2.- EXPERIMENTS DE SOLVATACIÓ AMB ELS ALCOHOLS D'ESTRUCTURA ANTRACÈNICA

En tots els experiments de solvatació hem treballat amb l'alcohol de Pirkle i amb nous alcohols derivats d'estructura antracènica monofuncionalitzats o bé difuncionalitzats, (figura 11-1).

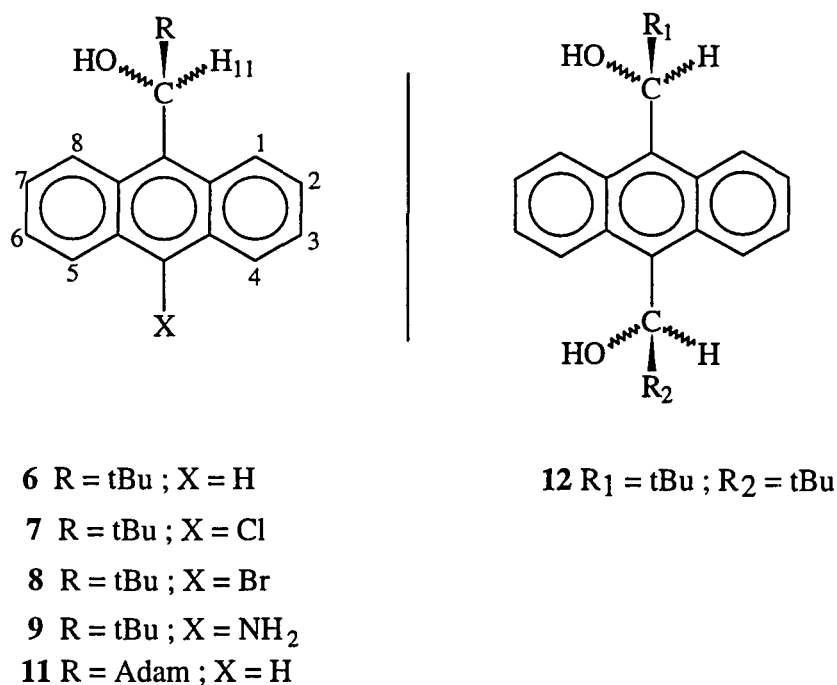


Figura 11-1

Tal i com ja hem vist en apartats anteriors, tots els alcohols sintetitzats en aquesta tesi doctoral (veure capítol 5) presenten un major impediment estèric que l'alcohol de Pirkle per l'elevat volum dels grups introduïts. Aquests grups (*tert*-butil o bé adamantil) confereixen una gran rigidesa als alcohols (veure capítols 7 i 9) que pensem que pot ser important a l'hora de donar lloc a complexos diastereomèrics rígids i estables on els efectes anisotròpics de l'antracè sobre els soluts quirals a estudiar estaran poc promitjats.

Som concients però, que la substitució del grup trifluorometil per aquests

grups fa disminuir l'acidesa del protó metínic que juga un paper important en la solvatació. Per tal de contrarestar aquesta pèrdua d'acidesa hem sintetitzat nous derivats introduint àtoms o bé grups d'àtoms electronegatius en la posició 10 de l'antracè que afavoriran el caràcter acídic del protó metínic.

L'alcohol de Pirkle, assequible comercialment, ha estat utilitzat tant en la seva forma racèmica com en les seves formes enantiopures. Tots els altres alcohols utilitzats en l'estudi de les interaccions amb diferents soluts han estat sintetitzats i en alguns casos resoltos en aquesta tesi doctoral (veure capítols 5 i 10).

Els soluts escollits per fer els estudis de solvatació han estat productes comercials o bé sintetitzats en el nostre grup investigador. Tots aquests productes, d'estructures molt variades, presenten com a característica comú la presència de com a mínim dos centres bàsics per tal de fer possibles interaccions de tipus pont d'hidrogen que tenen un paper fonamental en la formació de complexos associatius amb els reactius de solvatació.

Els experiments realitzats es poden classificar en tres apartats diferents: a) addició d'un CSA racèmic sobre una solució racèmica del solut quiral, b) addició d'un solut homoquiral sobre una solució racèmica del CSA i finalment c) addició d'un CSA homoquiral sobre una solució racèmica o enantiomèricament enriquida del solut quiral.

En tots aquests experiments hem aplicat la metodologia descrita en l'apartat anterior realitzant espectres de ^1H -RMN del producte sol (alcohol o solut quiral segons el cas) i de les mescles després de cada addició en un aparell de la casa BRUKER amb una sonda selectiva de protó (^1H) de 5mm operant a 400,13 MHz.

11.2.1.- Estudi per RMN de l'enfrontament de racemats d'alcohols (CSA) a solucions racèmiques de soluts quirals

Aquest tipus d'experiment que va ser el primer que vam realitzar no comporta cap desdoblament de senyals i només ens serveix per determinar si hi ha una complexació entre les dues espècies enfrontades. En aquest cas, tal i com s'explica en la part teòrica de la tesi (pàgines 11-15, subapartat 2.2.3.1 en capítol 2), la formació d'un complex d'associació es pot traduir només en un desplaçament de les ressonàncies observades en l'espectre de ¹H-RMN.

Donats uns desplaçaments químics idèntics pels dos enantiòmers de les solucions racèmiques inicials ($\delta_{obs_a} = \delta_{obs_a'}$), podem obtenir un nou desplaçament també idèntic però modificat per la interacció del nou racèmic ($\delta_{obs_b} = \delta_{obs_b'}$).

Vam realitzar unes quantes proves per tal d'observar aquest fenomen amb racemats del 9-antril-2,2,2-trifluoroetanol o alcohol de Pirkle (**1c**) i del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**). El solut racèmic que vam escollir en aquest cas fou la (*RS*)-5-etoximetil-2-(5H)-furanona (**46**), (figura 11-2), sintetitzada per Lluïsa González en la seva tesi doctoral.³

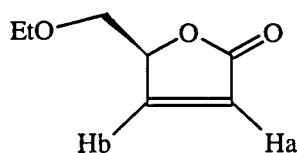


Figura 11-2: (*RS*)-5-etoximetil-2-(5H)-furanona: (**46**)

Aquest racemat presenta varis centres bàsics que interaccionen amb els centres àcids dels alcohols formant complexos associatius. En la tesi de Lluïsa González s'observà aquesta associació per un clar desdoblament dels senyals de la furanona racèmica ($\Delta\delta = 0,007$ ppm pel senyal del metil) al enfrontar-la al (*R*)-(-)-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol 98%.

³ Tesi Doctoral de Lluïsa González, Novembre 1994

Per tal de realitzar l'estudi de la solvatació d'aquesta furanona ens vam fixar en els senyals corresponents als seus protons olefínics H_a i H_b (veure figura 11-2) que es presenten com a dos dobles dobles a $\delta = 6,14$ ppm i a $\delta = 7,48$ ppm respectivament en l'espectre original.

Inicialment, vam realitzar l'addició de 1,2 equivalents del racemat de l'alcohol de Pirkle (**1c**) sobre la solució racèmica de la furanona en cloroform deuterat. Aquesta addició va provocar una certa modificació dels desplaçaments químics de la furanona degut a la solvatació. La presència de l'alcohol de Pirkle fa que els protons olefínics de la furanona ressonin a camps més alts desplaçant-se aproximadament 0,07 ppm respecte la mostra original: el protó H_a ressona ara a $\delta = 6,07$ ppm i el protó H_b ho fa a $\delta = 7,41$ ppm.

La formació del complex de solvatació responsable d'aquesta modificació en el desplaçament químic s'explica d'acord amb el model d'interaccions proposat per Pirkle en les lactones^{4,5} (veure part teòrica, pàgines 19-20, subapartat 2.2.3.3). Hi ha una interacció primària entre l'oxigen del grup carbonil i el protó hidroxílic del carbinol i una interacció secundària entre el protó metílic i l'oxigen de l'anell de la furanona, (veure la figura 11-3).

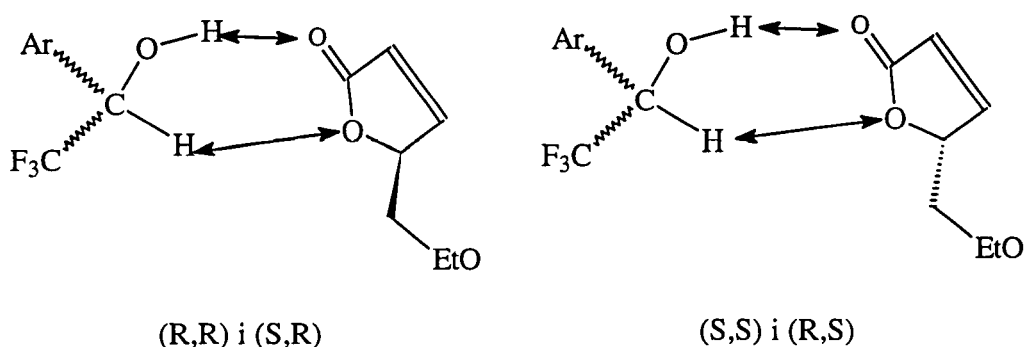


Figura 11-3

Una vegada realitzat l'assaig de solvatació amb l'alcohol de Pirkle i per tal de comprovar la capacitat solvatant del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**) vam realitzar un

⁴ W. H. Pirkle and D. J. Hoover, *Top Stereochem.*, **13**, 263-331 (1982)

⁵ W. H. Pirkle, P. E. Adams, *J. Org. Chem.*, **45**, 4111-4117 (1980)

segon assaig en cloroform deuterat en el qual vam enfrontar la furanona amb 1, 2 equivalents d'aquest nou alcohol. En aquest cas, després d'addicionar el racemat del CSA vam observar una petita modificació ($\cong 0,03$ ppm) dels desplaçaments químics dels protons olefínics de la furanona.

Pertant, podem concloure que aquesta espècie no es veu gaire afectada per la presència del 9-antril-*tert*-butilcarbinol.

Els motius d'aquest petit desplaçament es poden trobar en una dificultat de complexació entre les dues espècies per l'elevat impediment estèric que presenta l'alcohol actuant com a CSA.

11.2.2.- Estudi per RMN de l'addició de productes homoquirals sobre racemats dels alcohols (CSA)

Cal destacar que malgrat que aquest tipus d'experiment no ens permetrà en cap cas determinar la puresa òptica dels soluts quirals si que ens permetrà comprovar l'eficàcia dels agents de solvatació. Aquest tipus d'estudi ens donarà una orientació sobre si és possible una formació de complexos diastereomèrics entre les dues espècies enfrontades. Així doncs, tal com s'ha vist en la part teòrica (pàgina 14, subapartat 2.2.3.1), la complexació de l'alcohol racèmic amb el solut homoquiral es traduirà en un desdoblament de les ressonàncies corresponents a l'alcohol en l'espectre de ¹H-RMN.

Aquest tipus d'experiment es va realitzar amb l'alcohol de Pirkle racèmic (**1c**) i amb els següents racemats dels alcohols sintetitzats, (veure figura 11-1): el (*RS*)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**), el (*RS*)-9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (**7**), el (*RS*)-9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (**8**), el (*RS*)-9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol (**9**), el (*RS*)-9-antril-adamantilcarbinol (**11**) i el dialcohol (*RS,RS*)-9,10-antril-bis(*tert*-butilcarbinol) (**13**).

En aquest cas, els soluts homoquirals escollits per fer aquestes proves de solvatació són d'estructures força variades : furanones, oxirans, sulfinats, amines, diols i àcids.

En la majoria dels casos vam fer, com en l'apartat 11.2.1, una primera prova

de solvatació amb l'alcohol de Pirkle i en cas d'obtenir resultats positius vam assajar també les interaccions amb altres alcohols sintetitzats.

11.2.2.1.- Estudi de l'addició de furanones sobre els racemats dels alcohols

Aquestes estructures ja van ser utilitzades per fer proves de solvatació en l'apartat anterior i presenten varis punts bàsics (-O-) susceptibles d'interaccionar amb centres àcids dels alcohols.

a).- Estudi de l'addició de la (-)-(S)-5-hidroximetil-2-(5H)-furanona (figura 11-4) sobre els racemats dels alcohols

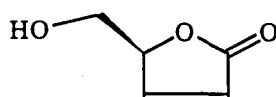


Figura 11-4 : (-)-(S)-5-hidroximetil-2-(5H)-furanona: (47)

Aquesta furanona que va ser sintetitzada per Ramon Alibés en la seva tesi doctoral⁶ es va anar addicionant sobre una solució de l'alcohol de Pirkle fins a obtenir una relació d'equivalents 1/2 (alcohol/ furanona).

En aquest cas, no vam observar cap desplaçament dels senyals de l'alcohol i tampoc cap desdoblament. Sembla que no es dóna la complexació entre les dues espècies.

Podem pensar en la possible existència d'un pont d'hidrogen intramolecular entre el centre àcid del protó hidroxílic i algun dels centre bàsics de la furanona competint seriosament amb la solvatació intermolecular amb l'alcohol. Aquesta interacció intramolecular podria ser la causa d'una dificultat de complexació entre ambdues espècies.

⁶ Tesi Doctoral de Ramon Alibés, Desembre 1993

b).- Estudi de l'addició de la (-)-(S)-5-etoximetil-2(5H)-furanona (figura 11-5) sobre els racemats dels alcohols

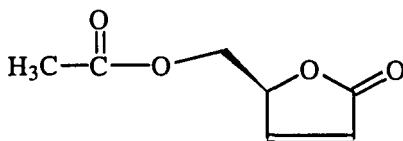


Figura 11-5 : (-)-(S)-5-acetoximetil-2-(5H)-furanona: (48)

Aquesta furanona que també va ser sintetitzada per Ramon Alibés es va addicionar sobre una solució de l'alcohol de Pirkle fins a obtenir una relació d'equivalents 1/2,5 (alcohol / furanona).

En aquest cas tampoc no vam observar cap desplaçament ni desdoblament dels senyals corresponents a l'alcohol.

L'aparent absència de complexació ens va fer abandonar els estudis de la solvatació de les furanones que no es van enfrontar als alcohols racèmics sintetitzats.

11.2.2.2.- Estudi de l'addició d'un oxirà homoquiral (R)-(2-benziloxi)etiloxirà (figura 11-6) sobre els racemats dels alcohols

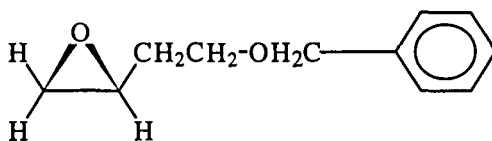


Figura 11-6 : (R)-(2-benziloxi)etiloxirà: (49)

Aquest producte sintetitzat per Montserrat Montsalvatge en la seva tesi doctoral⁷ presenta un anell aromàtic a més de dos centres bàsics: l'oxigen de l'anell oxirànic i un oxigen d'un grup èter. La presència d'aquest grup d'elevada anisotropia pot tenir certa importància en el desdoblament dels senyals dels alcohols.

En aquest cas, vam estudiar la solvatació de l'alcohol de Pirkle i l'oxirà (49) i ens vam fixar en el protó metínic de l'alcohol que ressona a 6,65 ppm en l'espectre original. El senyal corresponent a aquest protó és un doble quadruplet per l'acoblament amb els tres fluors del grup trifluorometil i amb el protó hidroxílic.

A mesura que vam anar afegint equivalents de solut homoquiral vam observar un desplaçament i un lleuger desdoblament dels senyals que arribà a $\Delta\delta = 0,002$ ppm pel senyal corresponent al protó metínic (H_{11}) després d'haver afegit 2,4 equivalents del solut homoquiral. De la mateixa manera s'observà un petit desdoblament en el senyal corresponent al protó hidroxílic de l'alcohol de Pirkle.

Aquest desdoblament dels senyals ens mostra l'existència d'una certa solvatació entre el solut homoquiral i l'alcohol de Pirkle racèmic. L'epòxid homoquiral i l'alcohol poden formar complexos d'associació per una interacció principal per pont d'hidrogen entre l'oxigen de l'anell oxirànic i el protó hidroxílic de l'alcohol així com una interacció secundària entre el protó metínic de l'alcohol i el parell d'electrons de l'oxigen del grup èter⁴, (veure figura 11-7).

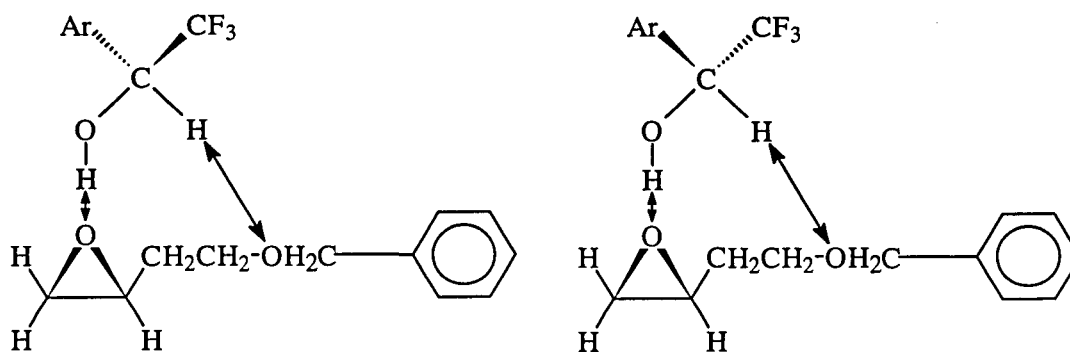


Figura 11-7

Malgrat que en aquest cas s'observa una certa solvatació, el desdoblament de senyals que hi ha en l'espectre de protó és massa petit per tal de poder estudiar la solvatació d'aquest epòxid amb els altres alcohols sintetitzats.

⁷ Tesi Doctoral de Montserrat Montsalvatge, Setembre 1993

⁴ Referència en pàgina 252

11.2.2.3.- Estudi de l'addició del mentil-*p*-toluensulfinat homoquiral (figura 11-8) sobre els racemats dels alcohols

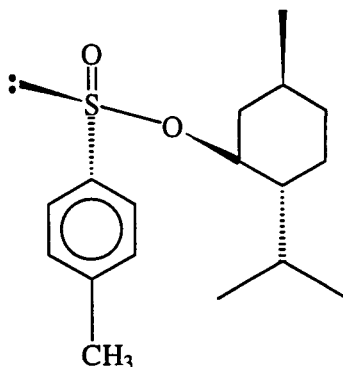
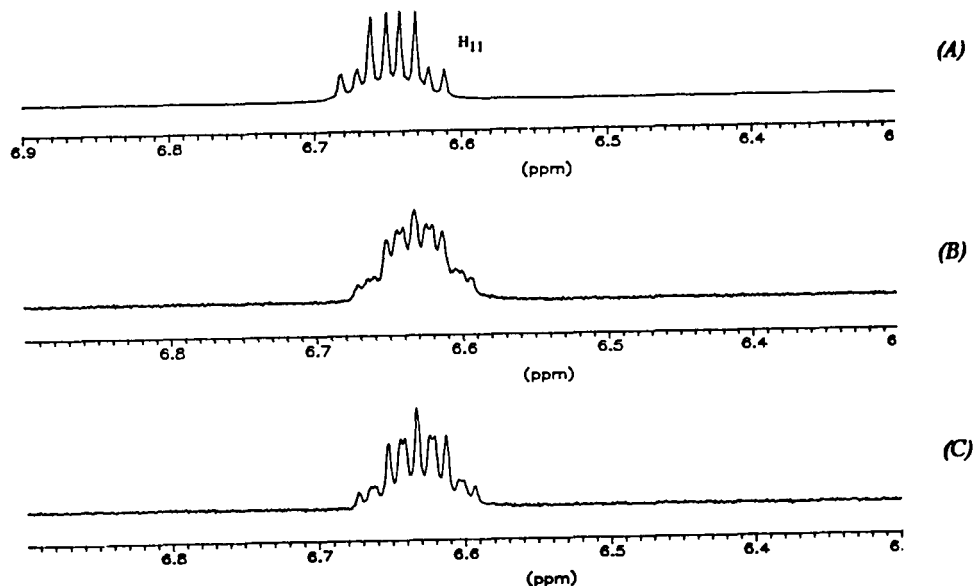


Figura 11-8: (-)-(1*R*, 2*S*, 5*R*)-mentil-(*S*)-*p*-toluensulfinat: (50)

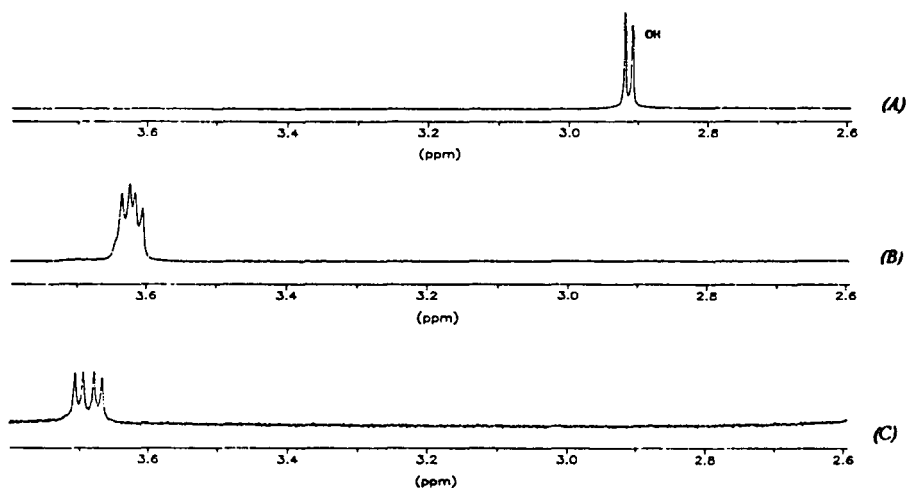
El (-)-(1*R*, 2*S*, 5*R*)-mentil-(*S*)-*p*-toluensulfinat i el seu enantiòmer (+)-(1*S*, 2*R*, 5*S*)-mentil-(*R*)-*p*-toluensulfinat són productes comercials que presenten varis centres bàsics (-*O*, -*S*) susceptibles d'interaccionar amb els centres àcids de l'alcohol i que també contenen un anell aromàtic que pot donar lloc a interaccions de tipus *p-p stacking*.

Inicialment vam assajar l'addició del (*S*)-(-)-mentil-*p*-toluensulfinat al racemat de l'alcohol de Pirkle (**1c**). Vam realitzar successives addicions de 0,4 en 0,4 equivalents de solut homoquiral. Després de la quarta addició (\cong 1,6 equivalents) el doble quadruplet corresponent al protó metínic de l'alcohol es desplaça lleugerament i es desdobra observant-se dos dobles quadruplets que es van separant progressivament a mesura que els equivalents de solut homoquiral en la mescla van augmentant, (veure espectre 11-1). De la mateixa manera, el doblet corresponent al protó hidroxílic que en l'espectre original ressona a 2,92 ppm també es veu afectat per l'addició del sulfinat homoquiral. Aquest senyal també es desdobra donant dos dobles que es troben desplaçats i ressonen entorn 3,6 ppm, (veure espectre 11-2).

Quan tenim una relació d'equivalents 1/ 2,4 (alcohol/ sulfinat), la diferenciació entre els dos multiplets és de $\Delta\delta = 0,01$ ppm i la diferenciació entre els dos dobles és de $\Delta\delta = 0,02$ ppm.



Espectre 11-1: Part de l'espectre de protó on s'observa el senyal corresponent al protó H_{11} de l'alcohol de Pirkle racèmic : (A) , sense (50); (B) , després d'afegir 1,5 equivalents de (50) i (C) , després d'afegir 2,5 equivalents de (50)



Espectre 11-2: Part de l'espectre de protó on s'observa el senyal corresponent al protó OH de l'alcohol de Pirkle racèmic : (A) , sense (50); (B) , després d'afegir 1,5 equivalents de (50) i (C) , després d'afegir 2,5 equivalents de (50)

El desdoblament de senyals de l'alcohol (CSA) ens indica que existeix una solvatació entre les dues espècies.

D'acord amb els senyals que es veuen afectats, podem intentar imaginar un model de solvatació que concordi amb el model dibàsic proposat per Pirkle.^{4,8,9,10}

Els protons de l'alcohol implicats en la solvatació (protó metínic i OH) són els més propers al solut homoquiral i els que tenen entorns més diferenciats en els dos complexos diastereomèrics resultants. Per aquest motiu, aquests protons són els que ressonen desdoblats amb uns desplaçaments (δ) més diferents als inicials.

La interacció principal en la formació dels complexos diastereotòpics de curta vida mitja és una interacció per pont d'hidrogen entre el protó hidroxílic i l'oxigen bàsic del grup sulfinil S=O. La segona interacció és entre el protó metínic i un punt bàsic secundari (B2) del sulfinat que pot ser o bé el parell d'electrons del sofre o bé l'oxigen alcoxi, (veure figura 11-9). Per bé que en aquest cas són possibles les dues interaccions esmentades cal tenir en compte que la baixa basicitat del sulfur en els sulfinats pot afavorir l'interacció secundària a través de l'oxigen del grup alcoxi.

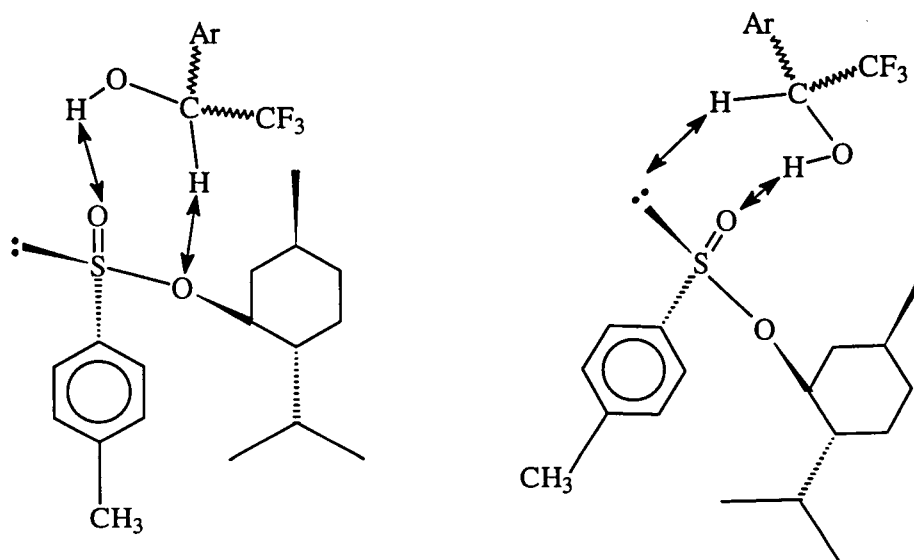


Figura 11-9

⁴ Referència en pàgina 252

⁸ W. H. Pirkle, S. D. Beare and R. L. Muntz, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2295-2298 (1975)

⁹ W. H. Pirkle and D. L. Sikkenga, *J. Org. Chem.*, vol 40, n° 23, 3430-3434 (1975)

¹⁰ W. H. Pirkle and M. S. Hoekstra, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**:7, 1832-1839 (1976)

Els bons resultats obtinguts en aquest experiment ens van encoratjar a assajar la solvatació dels racemats derivats sintetitzats amb aquest sulfinat.

A continuació vam assajar l'addició del (*S*)-(-)-mentil-*p*-toluensulfinat al racemat del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**).

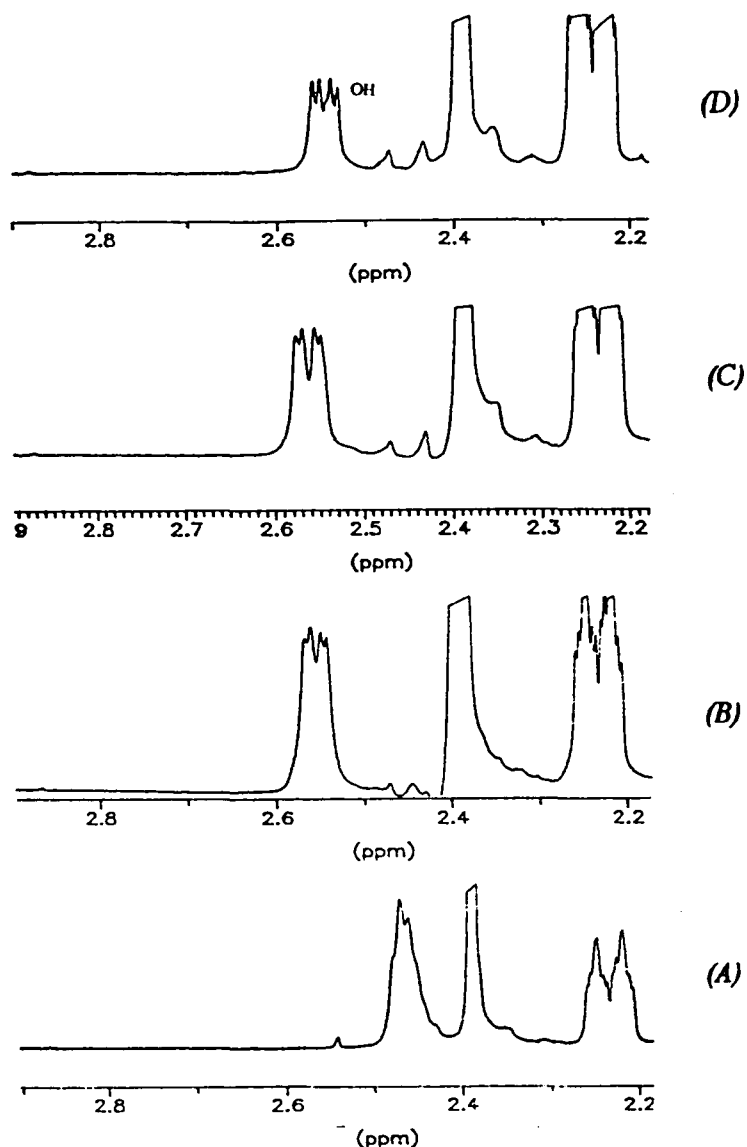
En aquest cas, després d'obtenir una relació d'equivalents 1/2,8 (alcohol/sulfinat) no vam observar cap desdoblament dels senyals corresponents al racemat de l'alcohol.

Tenint en compte aquest resultat negatiu podem pensar que en aquest cas no es forma el complex de solvatació entre les dues espècies. La substitució del grup trifluorometil de l'alcohol de Pirkle pel grup *tert*-butil fa disminuir l'acidesa del protó metínic i pertant pot fer disminuir la seva capacitat solvatant. Aquest fet junt amb l'elevat volum del grup *tert*-butil pot dificultar la formació del complex. En aquest punt cal esmentar que si la complexació per pont d'hidrogen arribés a ser possible aquest nou alcohol sintetitzat donaria lloc a complexos d'associació molt més rígids per la qual cosa es podria afavorir una major diferenciació dels senyals dels complexos diastereomèrics.

L'addició del (-)-(*S*)-mentil-*p*-toluensulfinat al racemat del 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (**7**) ens va donar millors resultats i ens va permetre observar un cert desdoblament del protó hidroxílic de l'alcohol.

Tal com ja hem vist en l'apartat 7.2.2 , pàgines 113-120 del capítol 7, en l'espectre original d'aquest alcohol el senyal corresponent al protó hidroxílic en cloroform és un doblet que ressona a 2,35 ppm.

Després de l'addició del solut homoquiral el senyal corresponent a l'alcohol es desdobra donant lloc a dos doblets desplaçats de l'original que ressonen a 2,55 i 2,57 ppm quan tenim en la mescla una relació de 1/ 2,4 (solut/ alcohol), (veure espectre 11-3). En aquest cas el protó metínic no sofreix cap desplaçament ni desdoblament després de l'addició del sulfinat homoquiral.



Espectre 11-3: Part de l'espectre de protó del 9-(10-cloroantril)-tert-butilcarbinol racèmic on es veu el protó hidroxílic : (A) , després d'afegir 0,8 equivalents de (50) ; (B) , després d'afegir 1,25 equivalents de (50) ; (C) , després d'afegir 1,5 equivalents de (50) i (D) , després d'afegir 2,5 equivalents de (50)

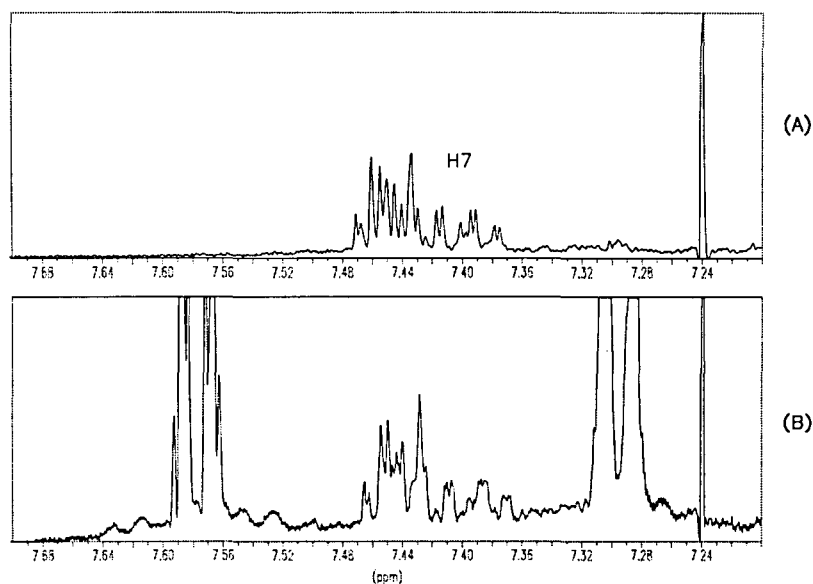
Aquests resultats ens permeten afirmar que hi ha una certa solvatació entre l'alcohol i el sulfinat. A diferència de l'experiment realitzat amb l'alcohol de Pirkle, només s'observa diferenciació de senyals sobre el primer punt de complexació (el OH). La manca d'anisocronia en el protó metínic (segon punt d'interacció) pot ser deguda a una solvatació només per un punt o bé al fet que la diferenciació en els dos complexos diastereomèrics creada en aquest segon punt és massa petita per ser

observada per la tècnica de la RMN. Cal destacar que el fet d'introduir el clor (electronegativitat de 3,16 en l'escala de Pauling) en l'anell antracènic ens ha permès obtenir una petita diferenciació de senyals que no existia en l'experiment anterior amb el 9-antril-*tert*-butilcarbinol. La major electronegativitat en l'estructura antracènica pot fer augmentar el caràcter àcid del protó metínic afavorint així les interaccions amb els centres bàsics dels soluts homoquirals.

També vam assajar l'addició del (-)-(*S*)-metil-*p*-toluensulfinat al racemat del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (**8**). En aquest cas només vam observar un desplaçament molt petit d'alguns senyals i un petit desdoblament d'aproximadament 0,002 ppm en el protó metínic de l'alcohol després d'obtenir una relació 1/ 1,5 (alcohol/ sulfinat).

Malgrat que aquest producte presenta un cert caràcter electronegatiu (electronegativitat de 2,96 en l'escala de Pauling) per la presència del brom no sembla que aquest sigui prou gran per afavorir una interacció amb el sulfinat.

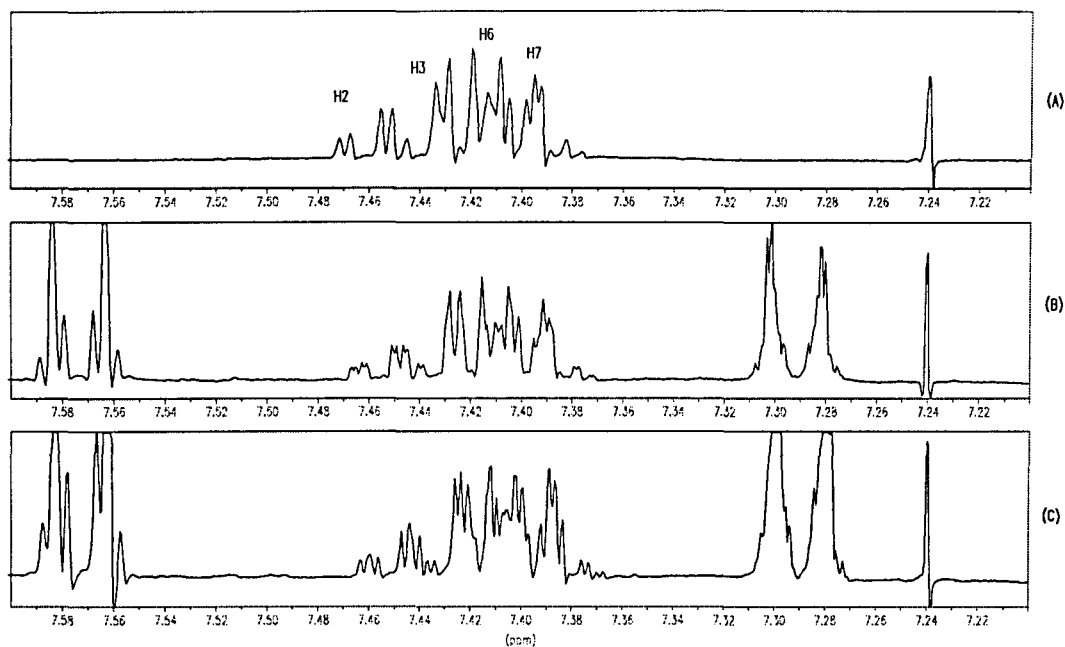
Per altra banda, l'addició del (+)-(*R*)-mentil-*p*-toluensulfinat a un racemat del 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol (**9**) ens va permetre observar un desplaçament i un lleuger desdoblament ($\Delta\delta = 0,002$ ppm) del senyal corresponent al protó antracènic (H_7) (veure apartat 7.2.4) de l'alcohol racèmic. En aquest cas vam anar addicionant el producte homoquiral (**50**) de 0,3 en 0,3 equivalents fins a obtenir una relació 1/ 1,2 alcohol/ sulfinat),(veure espectre 11-4).



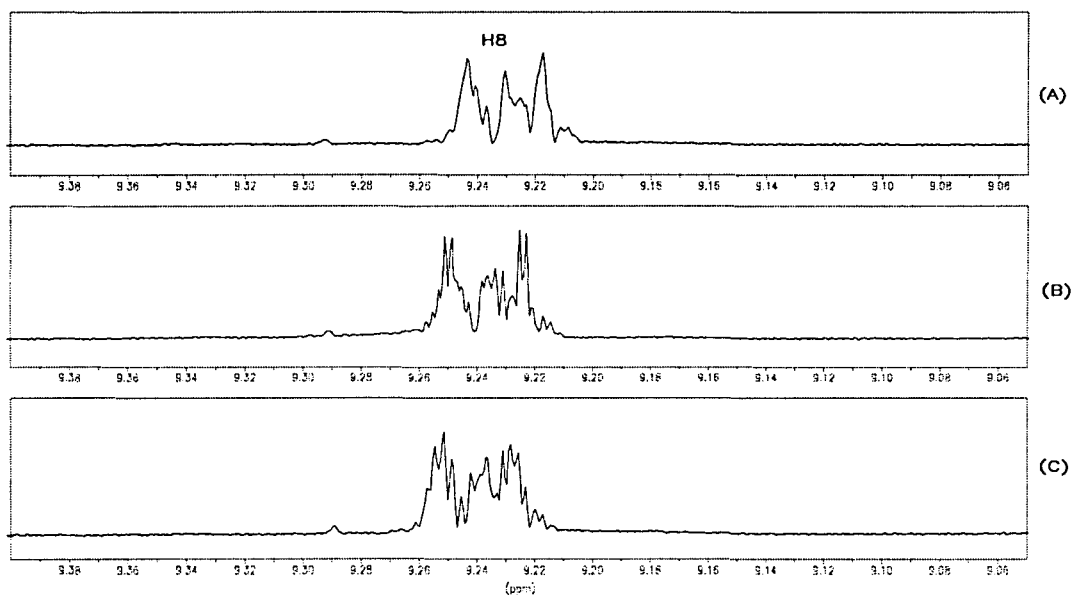
Espectre 11-4 : Part aromàtica de l'espectre de protó del 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol racèmic on es veu el protó H₇ : (A), sense (50) i (B) , després d'afegir 1,2 equivalents de (50)

Per bé que aquesta diferenciació és força petita ens permet pensar en uns complexos de solvatació on l'anell antracènic (sobretot l'anell contenint els protons 5,6,7 i 8, veure figura 11-1) es troba proper en l'espai al sulfinat homoquiral. Podem pensar que els anells aromàtics es troben interaccionant (interacció de tipus *p-p stacking*) i que per aquest motiu els protons aromàtics més propers als punts d'interacció per pont d'hidrogen es veuen afectats per la presència del sulfinat homoquiral.

A part dels derivats que tenen un grup *tert*-butil com a substituent també vam realitzar assaigs amb el derivat 9-antril-adamantilcarbinol (**11**). L'addició del (+)-(*R*)-mentil-*p*-toluensulfinat a un racemat del 9-antril-adamantilcarbinol (**11**) ens va permetre observar un desdoblament considerable en els protons antracènics de l'alcohol. L'addició de 1,5 equivalents del (+)-(*R*)-mentil-*p*-toluensulfinat va provocar un desdoblament de 0,004 ppm sobre els protons H₂,H₃,H₆,H₇ (veure espectre 11-5) i sobre el protó *peri* H₈ ,(veure espectre 11-6).



Espectre 11-5 : Part aromàtica de l'espectre de protó del 9-antril-adamantilcarbinol (**11**) on s'observa l'evolució dels senyals corresponents als protons H_2 , H_3 , H_6 i H_7 en anar afegint equivalents de (**50**). En (A) no hi ha (**50**), en (B) hi ha 1 equivalent de (**50**) i finalment en (C) hi ha 1,5 equivalents de (**50**)



Espectre 11-6 : Part aromàtica de l'espectre de protó del 9-antril-adamantilcarbinol (**11**) on s'observa l'evolució del senyal corresponent al protó H_8 en anar afegint equivalents de (**50**). En (A) no hi ha (**50**), en (B) hi ha 1 equivalent de (**50**) i finalment en (C) hi ha 1,5 equivalents de (**50**)

En aquest cas, com en l'experiment anterior, podem pensar que en els

complexos associatius formats hi ha una certa proximitat entre l'anell aromàtic de l'alcohol i el sulfinat. En aquest experiment s'observa un comportament diferent pels dos protons *peri* de l'anell antracènic; mentre que el protó H_1 no sofreix cap desdoblament, el protó H_8 (el més proper al grup OH) presenta una diferenciació considerable pels dos enantiòmers de l'alcohol després de l'addició del sulfinat homoquiral. Així doncs, el protó H_8 que es troba proper en l'espai als punts d'interacció es veu diferentment influenciat en els complexos diastereomèrics per l'entorn del sulfinat. El gran impediment estèric que presenta el 9-antril-adamantilcarbinol (veure apartat 7.3.1) s'ha de traduir en l'obtenció de complexos molt rígids , fet que pot ser important en la diferenciació de senyals observada.

Per acabar amb els assaigs de solvatació del mentil-*p*-toluensulfinat vam realitzar l'addició del (+)-(*R*)-mentil-*p*-toluensulfinat al dialcohol 9,10-antril-bis(*tert*-butilcarbinol) (13). Els assaigs realitzats amb aquest producte no ens van permetre treure cap conclusió per la complicació dels espectres de protó contenint senyals corresponents a quatre confòrmers diferents. En aquest cas caldria treballar separatament amb cadascun dels diferents isòmers per tal que les proves de solvatació tinguessin sentit.

11.2.2.4.- Estudi de l'addició de l'àcid (α)-metoxifenilacètic homoquiral (figura 11-10) sobre els racemats dels alcohols

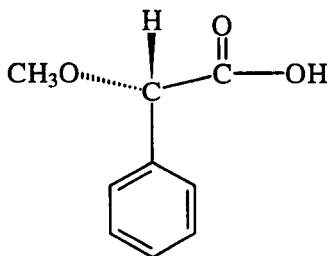


Figura 11-10: Àcid (*S*)-(+)- α -metoxifenilacètic (MPPA): (51)

Aquest àcid comercialment assequible en les seves dues formes homoquirals conté una sèrie de centres (grup COOH i OMe) que poden interaccionar amb els

centres àcids dels alcohols a més d'un anell aromàtic que pot donar lloc a interaccions de tipus π - π *stacking*. Aquest reactiu i alguns dels seus derivats han estat utilitzats per a la determinació de la puresa òptica de varies amines¹¹ i sulfòxids.¹² En els experiments realitzats entre l'alcohol de Pirkle homoquiral i el racemat d'aquest àcid que es mostren en el següent apartat (veure apartat posterior 11.2.3.2) s'ha comprovat l'existència d'interaccions associatives entre ambdues espècies per la qual cosa hem assajat la interacció d'aquest àcid homoquiral amb els racemats dels alcohols sintetitzats que no han pogut ser resolts.

Sembla que la interacció principal en la solvatació és un enllaç per pont d'hidrogen entre l'oxigen (-OH) de l'àcid i l'hidroxil de l'alcohol; la interacció secundària es trobaria entre el oxigen del grup metoxi i el protó metínic de l'alcohol, (veure figura 11-11)

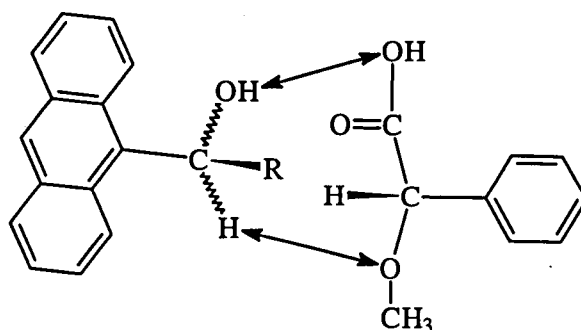


Figura 11-11 : Interaccions per pont d'hidrogen entre l'àcid (α)-metoxifenilacètic i els alcohols sintetitzats

Es va realitzar l'addició de l'àcid (*S*)-(+)- α -metoxifenilacètic (MPAA) al racemat del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (**8**).

En aquest cas només vam observar un lleuger desdoblament del senyal corresponent al protó H_{11} de l'alcohol ($\Delta\delta = 0,002$ ppm) després d'addicionar-hi 1,6 equivalents de l'àcid homoquiral (**51**) en cloroform deuterat (es van anar realitzant addicions successives de 0,2 equivalents del producte homoquiral).

¹¹ autors ?, *Tetrahedron Lett.*, vol 43, n° 22 (1987)

¹² autors?, *Tetrahedron Asymmetry*, vol 6, n° 1 (1995)

L'addició de l'àcid (*R*)-(-)-(*a*)-metoxifenilacètic al racemat del 9-antril-adamantilcarbinol (**11**) tampoc no va donar gaires bons resultats.

En aquest cas no es va observar cap desdoblament de senyals en obtenir una barreja 1/ 1 (alcohol/ àcid) després de l'addició successiva de 0,2 equivalents de l'àcid homoquiral. En l'espectre de la barreja final es va observar un petit desplaçament d'alguns senyals en l'espectre de protó : el protó *peri* H₈ (el més proper al grup OH) es va desplaçar 0,0074 ppm i el protó *peri* H₁ es va desplaçar 0,0024 ppm.

A més d'aquest desplaçament vam observar com el senyal del protó hidroxílic que ressona a $\delta = 2,2$ ppm en l'espectre original de l'alcohol, desapareix en els espectres realitzats després de l'addició de l'àcid. Aquesta desaparició va lligada a l'aparició d'una banda ampla entre 3,5 i 4,5 ppm. Aquests fets experimentals ens mostren una interacció per pont d'hidrogen entre els dos protons àcids (mòbils) de les espècies. Per bé que hi ha una certa interacció entre les dues estructures aquesta no sembla ser suficient per donar lloc a diferenciacions dels senyals.

11.2.3.- Estudi per RMN de l'addició d'alcohols homoquirals (CSA) sobre racemats de diferents soluts quirals

Aquest experiment és el més interessant de tots els realitzats per RMN utilitzant reactius de solvatació quiral i per aquest motiu en aquest apartat es donarà una descripció més detallada de les dades experimentals de cada assaig. L'enfrontament d'un reactiu de solvatació homoquiral a un solut quiral ens ha de permetre determinar la puresa òptica d'aquest darrer. Per bé que en els anteriors experiments podem més o menys observar la capacitat solvatadora dels alcohols sintetitzats enfront d'una sèrie de soluts, els desdoblements que s'observen en aquests estudis no són massa grans.

Pel contrari, els alcohols homoquirals indueixen una diferenciació considerable al solvatar-se als soluts quirals per la formació de complexos diastereomèrics. Aquesta complexació es traduirà en un desdoblament de les ressonàncies en l'espectre de ¹H-RMN dels soluts a analitzar.

En aquest cas vam treballar amb l'alcohol de Pirkle en les seves dues formes homoquirals i amb els dos enantiòmers del 9-antril-*tert*-butilcarbinol obtinguts per resolució directa, (veure apartat 10.2 en capítol 10): el (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol i el (*R*)-(+)-9-antril-*tert*-butilcarbinol. Aquests alcohols van estat enfrontats a diferents soluts racèmics: (*RS*)-mentil-*p*-toluensulfinat, àcid (*RS*)-(α)-metoxifenilacètic, (*RS*)-1-fenil-1,2-etanodiol i (*RS*)-9-(1-amino-2,2-dimetilpropil)-9,10-dihidroantracè.

11.2.3.1.- Estudi de l'addició d'alcohols homoquirals sobre el mentil-*p*-toluensulfinat (figura 11-12)

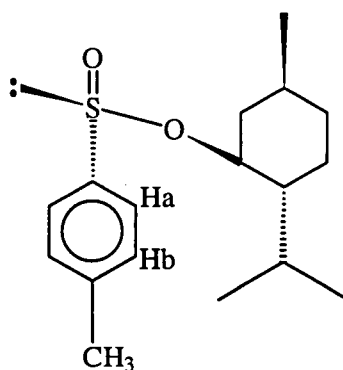


Figura 11-12

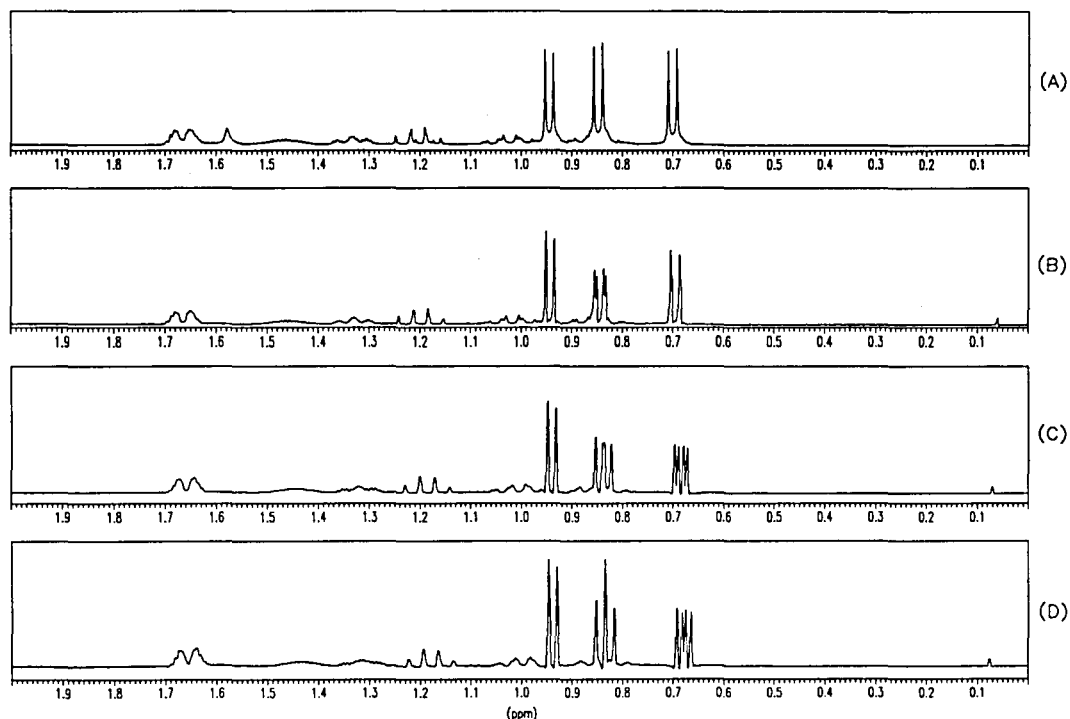
a).- Estudi de l'addició del (+)-(*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol (**1c-S**) (alcohol de Pirkle) al racemat del mentil-*p*-toluensulfinat (**50**)

* mètode experimental:

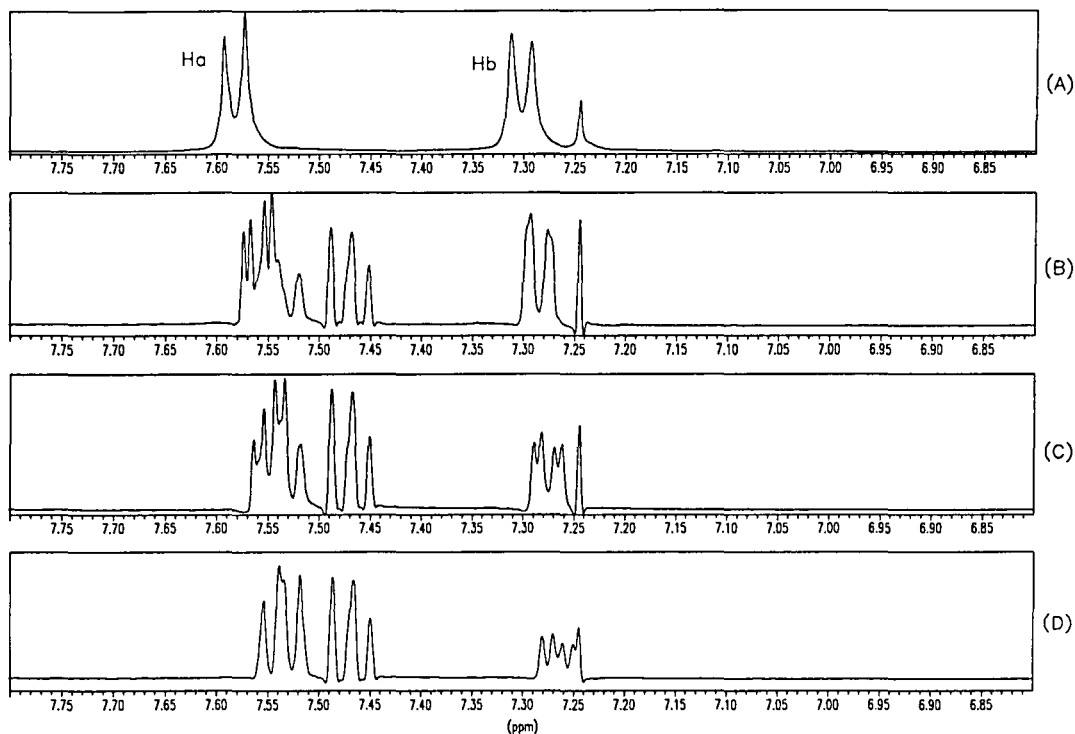
Vam preparar una solució clorofòrmica de 10 mg del sulfinat racèmic (0,034 mmols) i li vam anar afegint l'alcohol de Pirkle homoquiral de 2,8 en 2,8 mg (0,01 mmols = 0,3 equivalents) fins a obtenir una proporció 1/1,2 (sulfinat/alcohol). Vam anar realitzant els espectres de protó de les mescles seguint el procediment normal.

* discussió dels resultats obtinguts:

Després de la primera addició de l'alcohol de Pirkle (0,3 equivalents) ja comencem a observar un cert desplaçament i desdoblament dels senyals corresponents als metils del sulfinat, (veure espectre 11-7). Aquest desdoblament va augmentant amb l'addició de més equivalents de l'alcohol de Pirkle i arriba a ser de $\Delta\delta = 0,02$ ppm per un dels senyals de metil, després de la quarta addició. Els senyals corresponents als protons aromàtics també es desdoblen amb l'addició de l'alcohol: els protons *orto* (H_a) respecte el grup sulfinat ($\delta = 7,57$ ppm) es desdoblen amb $\Delta\delta = 0,016$ ppm i els protons *meta* ($\delta = 7,29$ ppm) ho fan amb $\Delta\delta = 0,010$ ppm després d'haver afegit 1,2 equivalents de l'alcohol, (veure espectre 11-8).



Espectre 11-7 : Evolució dels senyals dels protons alquílics del mentil-*p*-toluensulfinat amb l'addició progressiva d'equivalents d'alcohol de Pirkle (**1c-S**) homoquiral : (A), espectre sense (**1c-S**); (B), espectre amb 0,3 equivalents de (**1c-S**); (C), espectre amb 0,9 equivalents de (**1c-S**) i (D), espectre amb 1,2 equivalents de (**1c-S**)



Espectre 11-8 : Evolució dels senyals dels protons aromàtics del mentil-*p*-toluensulfinat amb l'addició progressiva d'equivalents d'alcohol de Pirkle (**1c-S**) homoquiral : (A), espectre sense (**1c-S**); (B), espectre amb 0,6 equivalents de (**1c-S**); (C), espectre amb 0,9 equivalents de (**1c-S**) i (D), espectre amb 1,2 equivalents de (**1c-S**)

b).- Estudi de l'addició del (*R*)-(+)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-R**) al racemat del mentil-*p*-toluensulfinat**

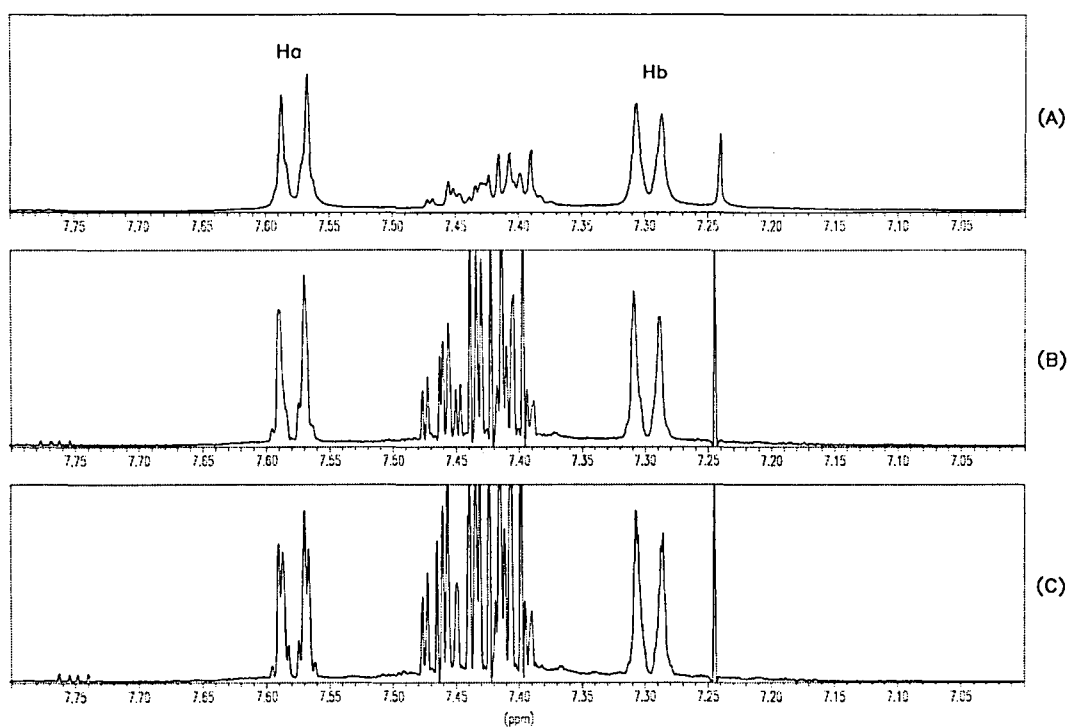
* mètode experimental:

Vam preparar una solució racèmica de 10 mg (0,034 mmols) del sulfinat en cloroform-*d* i li vam anar afegint progressivament l'alcohol homoquiral (**6**) de 2,7 en 2,7 mg (0,010 mmols = 0,3 equivalents) fins a obtenir una relació de 1/1,2 (sulfinat/alcohol). Vam realitzar els espectres de protó de totes les mescles.

* discussió dels resultats obtinguts :

En aquest cas vam observar un desdoblament de senyals menor que en

l'anterior. Després de l'addició de 1,2 equivalents de l'alcohol homoquiral es va donar un cert desdoblament d'alguns senyals de l'anell aromàtic del sulfinat: el desdoblament que presentaren els protons *orto* respecte el sulfinat fou de $\Delta\delta = 0,0033$ ppm, (veure espectre 11-9).



Espectre 11-9: Evolució dels senyals aromàtics del mentil-*p*-toluensulfinat racèmic amb l'addició progressiva d'equivalents del 9-antril-*tert*-butilcarbinol homoquiral (**6-R**). (A), espectre amb 0,3 equivalents de (**6-R**) ; (B), espectre amb 0,9 equivalents de (**6-R**) i finalment (C), espectre amb 1,2 equivalents de (**6-R**)

En l'experiment realitzat a l'inversa anteriorment, és a dir amb l'addició del sulfinat homoquiral sobre un racemat de l'alcohol (veure pàgina 262, subapartat 11.2.2.3), no s'havia observat cap desdoblament de senyals per la qual cosa podem concloure que les dues espècies enfrontades interaccionen tan sols feblement.

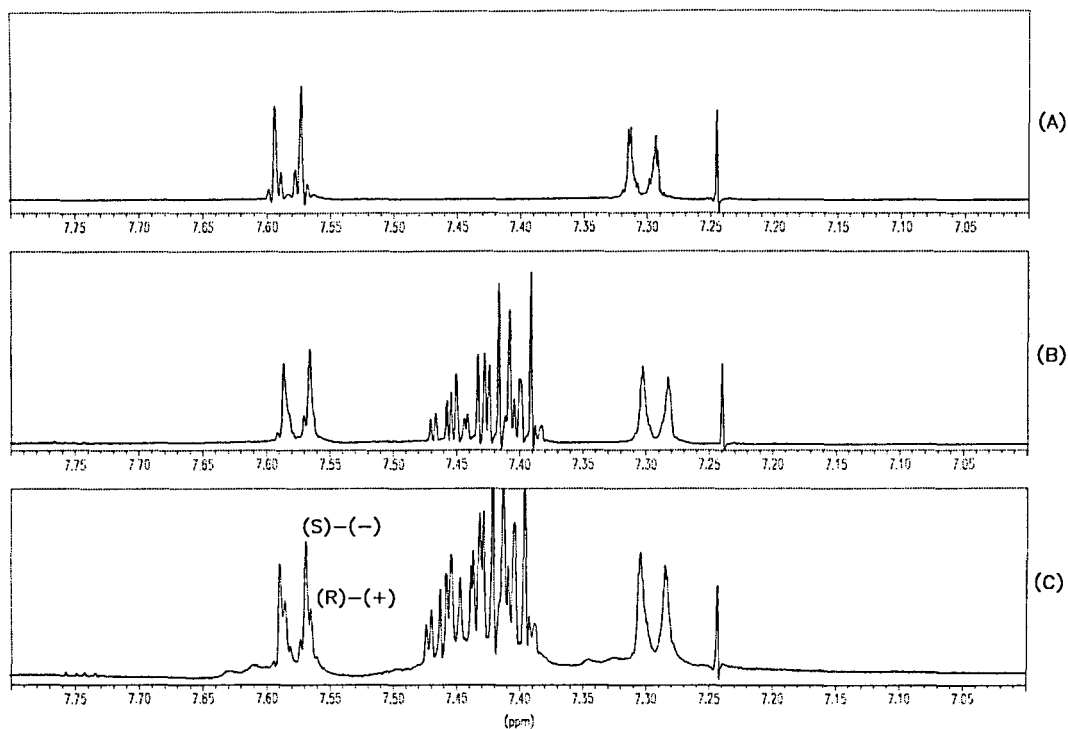
c).- Estudi de l'addició del (*R*)-(+)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (*6-R*) a una mostra enantiomèricament enriquida del mentil-*p*-toluensulfinat

* mètode experimental:

Vam preparar una solució clorofòrmica enantiomèricament enriquida amb 7 mg del (*S*)-(-)-mentil-*p*-toluensulfinat i 3 mg del seu enantiòmer (*R*)-(+)-mentil-*p*-toluensulfinat i li vam anar afegint progressivament l'alcohol homoquiral (**6**) de 2,7 en 2,7 mg (0,010 mmols = 0,3 equivalents) fins a obtenir una relació 1/1,5 (sulfinat/alcohol). Vam realitzar els espectres de ¹H-RMN de totes les mescles.

* discussió dels resultats obtinguts:

Tal i com s'ha vist en l'apartat anterior l'interacció entre les dues espècies a analitzar és força feble. Tot i amb això després de l'addició de 1,2 equivalents de l'alcohol es va poder veure una lleugera diferenciació dels senyals aromàtics corresponents a ambdós enantiòmers del sulfinat després de l'addició de 1,5 equivalents (veure l'espectre 11-10).



Espectre 11-10: Evolució dels senyals aromàtics del mentil-*p*-toluensulfinat enriquit en l'enantiòmer levògir amb l'addició progressiva d'equivalents d'alcohol (**6-R**) homoquiral. (A), espectre sense (**6-R**); (B), espectre amb 1,2 equivalents de (**6-R**) i (C), espectre amb 1,5 equivalents de (**6-R**)

En l'espectre de protó realitzat amb una relació 1/1,5 (sulfinat/alcohol) observem que el protó *orto* de l'enantiòmer majoritari ((*S*)-(-)) ressona a $\delta = 7,57$ ppm mentre que el protó *orto* del minoritari ((*R*)-(+)) ho fa a $\delta = 7,56$ ppm.

Per bé que hi ha un cert desdoblament dels senyals dels protons aromàtics que ens permet assignar-los a un o altre enantiòmer per la seva intensitat, aquesta diferenciació no és suficient per tal de poder determinar la puresa òptica de la mostra.

11.2.3.2.- Estudi de l'addició d'alcohols homoquirals sobre l'àcid (α)-metoxifenilacètic (51), (figura 11-13).

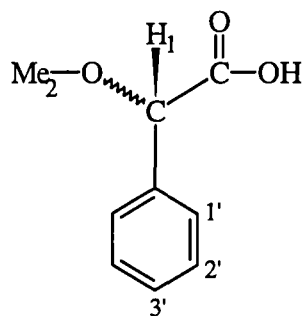


Figura 11-13

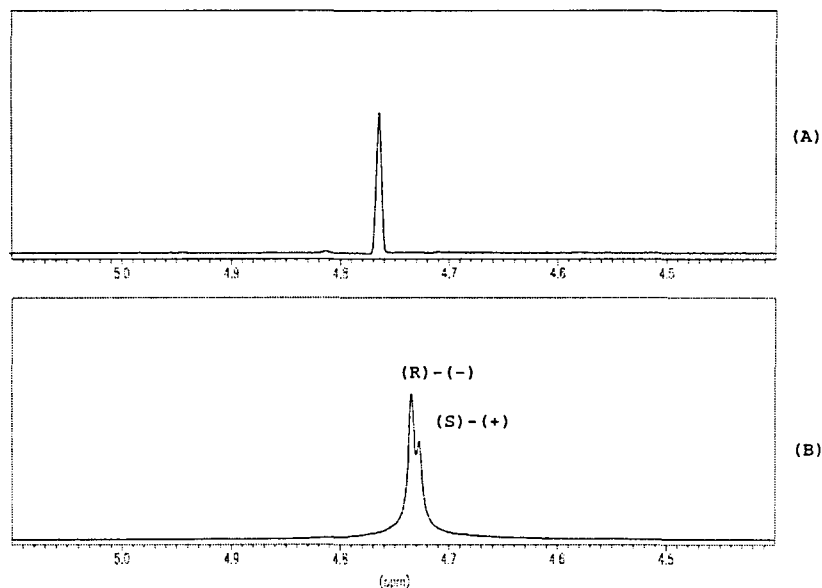
a).- Estudi de l'addició del (+)-(*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol (1c-*S*) (alcohol de Pirkle) a una mostra enantiomèricament enriquida de l'àcid (α)-metoxifenilacètic

* mètode experimental:

Vam preparar una solució clorofòrmica de 10 mg (0,060 mmols): 7 mg d'àcid (*R*)-(-)- α -metoxifenilacètic i 3 mg d'àcid (*S*)-(+)- α -metoxifenilacètic. Posteriorment, vam anar afegint l'alcohol homoquiral de 5 en 5 mg (0,018 mmols = 0,3 equivalents) fins a obtenir una relació 1/0,9 (àcid/alcohol) i vam anar enregistrant tots els espectres de protó de les mescles.

* discussió dels resultats obtinguts:

Després de l'addició de 0,9 equivalents de l'alcohol homoquiral vam observar un clar desplaçament i desdoblament dels senyals corresponents als protons H_1 i Me_2 de l'àcid. Els senyals corresponents als protons metílics ($\text{Me}_2 = \text{CH}_3$) es van desplaçar 0,045 ppm i desdoblar en dos singlets amb $\Delta\delta = 0,01$ ppm respecte l'espectre original. Per la seva banda, el singlet corresponent al protó metínic (H_1) es va desplaçar 0,04 ppm i es va desdoblar en dos singlets amb $\Delta\delta = 0,0072$ ppm, (veure espectre 11-11).



Espectre 11-11: Evolució del senyal corresponent al protó H_1 de l'àcid α -metoxifenilacètic enriquit en l'enantiòmer levògir amb l'addició d'equivalents d'alcohol de Pirkle homoquiral. (A), espectre sense (1c-S) i (B), espectre amb 0,9 equivalents de (1c-S)

b).- Estudi de l'addició del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6) homoquiral al racemat de l'àcid (α)-metoxifenilacètic

-Addició del (*R*)-(+)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-*R*)

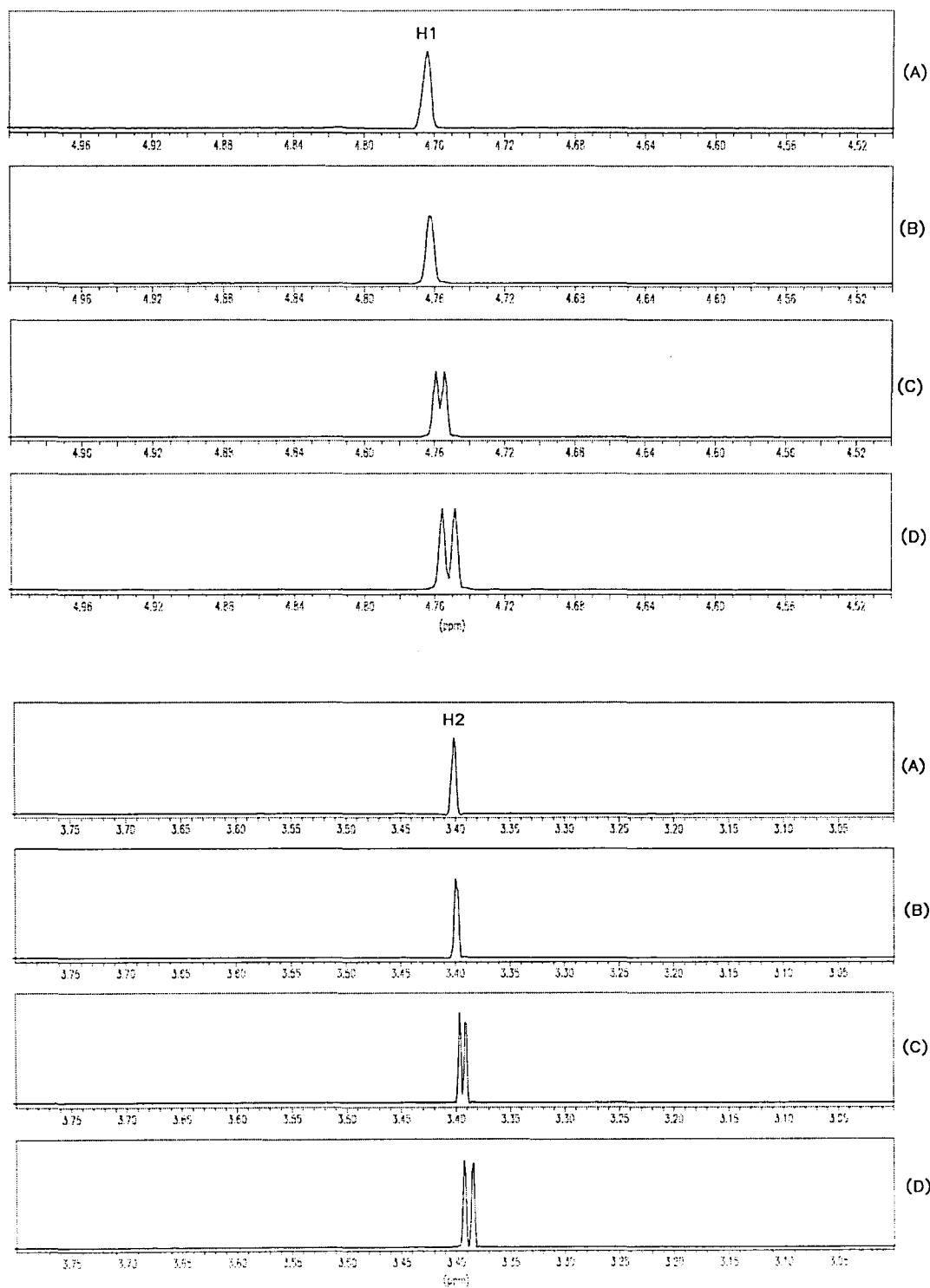
* mètode experimental:

Vam preparar una solució clorofòrmica del racemat de l'àcid de 14 mg (0,084 mmols) i li vam anar afegint l'alcohol homoquiral de 8,8 en 8,8 mg (0,034 mmols = 0,4 equivalents) fins a obtenir una relació 1/2 (àcid/alcohol).

* discussió dels resultats obtinguts:

En aquest cas hi ha una molt bona diferenciació dels senyals corresponents als

protons metílics (Me_2) i al protó metínic (H_1). La diferenciació d'aquests senyals comença a fer-se evident després de la segona addició de l'alcohol (0,8 equivalents) i va augmentant progressivament en anar afegint més equivalents. El desdoblament arriba a ser de $\Delta\delta = 0,0098$ pel protó H_1 i $\Delta\delta = 0,0086$ ppm pels protons del grup CH_3 després d'haver afegit 2 equivalents de l'alcohol homoquiral (veure espectre 11-12). En aquest punt sembla que assolim un màxim en el desdoblament ja que la diferenciació no augmenta amb l'increment d'equivalents del reactiu de solvatació.



Espectre 11-12: Evolució dels senyals dels protons H_1 i H_2 de l'àcid (α) -metoxifenilacètic amb l'addició progressiva d'equivalents del (R) - $(+)$ -9-antril-*tert*-butilcarbinol (6 - R). (A), espectre sense (6 - R); (B), espectre amb 0,4 equivalents de (6 - R); (C), espectre amb 0,8 equivalents de (6 - R) i (D), espectre amb 1,2 equivalents de (6 - R)

Cal esmentar que aquest mateix experiment es va realitzar en un aparell AC-250 treballant a 250 MHz de la casa BRUKER obtenint-se els mateixos valors de $\Delta\delta$ en ppm. Pertant, podem observar la no influència del camp magnètic utilitzat en la diferenciació de senyals.

Aquest experiment ens permet determinar la puresa òptica de l'àcid integrant en l'espectre desdoblant cadascun dels dos senyals corresponents als protó H₁ o bé als protons Me₂ de l'àcid ja que la resolució i el desdoblament d'aquests singlets són prou bons.

-Addició del (S)-(-)-9-antril-*tert*butil-carbinol (6-S)

*** mètode experimental:**

En aquest cas vam seguir un procediment idèntic al explicat en l'apartat anterior substituint l'enantiòmer dextrògir pel levògir.

*** discussió dels resultats obtinguts:**

En aquest experiment vam observar el mateix desdoblament i diferenciació de senyals que en el cas anterior. Els dos enantiòmers de l'alcohol sintetitzat i resolt indueixen els mateixos desdoblements en l'àcid així com idèntics desplaçaments.

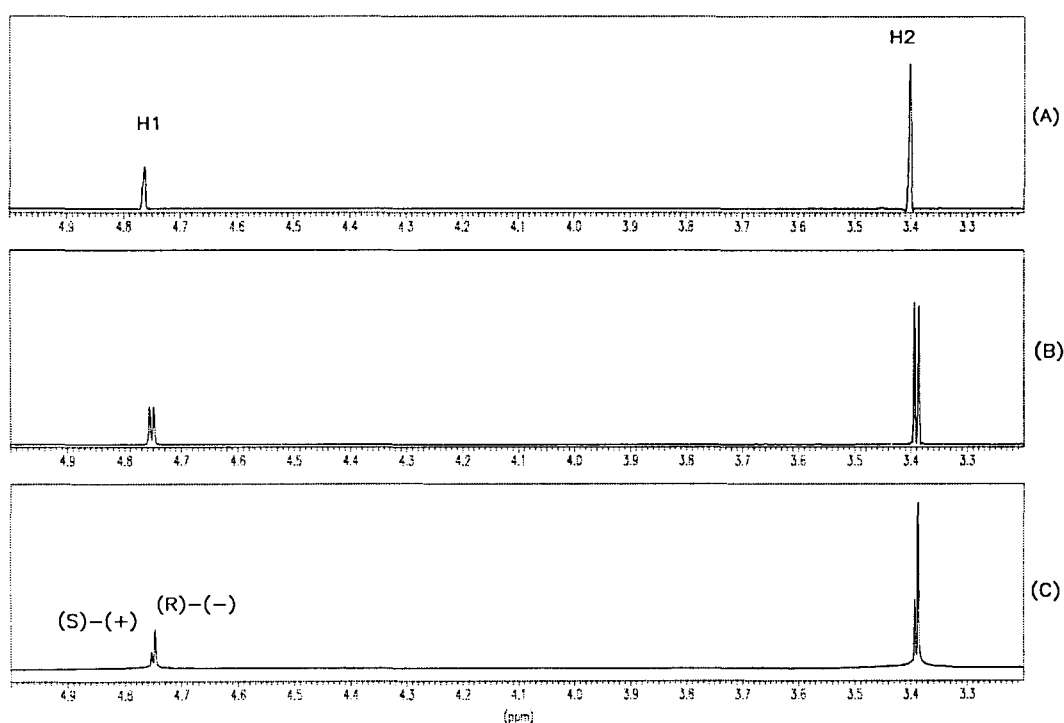
c).- Estudi de l'addició del (R)-(+)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-R) a una solució enantiomèricament enriquida de l'àcid (a)-metoxifenilacètic

*** mètode experimental:**

Vam preparar una solució de 10 mg de l'àcid (0,060 mmols) amb 7 mg d'àcid (R)-(-)-a-metoxifenilacètic i 3 mg del seu enantiòmer dextrògir. Posteriorment, vam anar afegint l'alcohol homoquiral de 6,3 en 6,3 mg (0,024 mmols = 0,4 equivalents) fins a obtenir una relació 1/1,6 (àcid/alcohol).

* discussió dels resultats obtinguts:

En aquest cas, vam obtenir els mateixos desdoblaments i la mateixa diferenciació pels senyals dels protons H_1 i Me_2 de l'àcid que en l'apartat (b) en el qual treballàvem amb un racèmic. La única diferència que vam observar fou una no igualtat en la intensitat dels senyals. En aquest cas la integració dels dos singlets d'un mateix protó després de l'addició de l'alcohol no és 1: 1 sinó 1: 0,4 pel fet de treballar amb una solució enantiomèricament enriquida, (veure espectre 11-13).



Espectre 11-13 : (A), part alquímica de l'espectre de l'àcid (α)-metoxifenilacètic; (B), espectre del racemat de l'àcid després de l'addició de 1,2 equivalents de (**6-R**) i (C), espectre de l'àcid enriquit en l'enantiòmer levògir després de l'addició de 1,2 equivalents de (**6-R**)

Aquest experiment ens permet també identificar els senyals de l'enantiòmer minoritari com els senyals menys intensos i els de l'enantiòmer majoritari com els més intensos.

Cal destacar que en aquest cas obtenim uns resultats molt bons que fins hi tot

milloren els obtinguts amb la utilització de l'alcohol de Pirkle. El desdoblament de senyals provocat per la formació de complexos diastereomèrics és lleugerament superior en utilitzar el 9-antril-*tert*-butilcarbinol homoquiral.

En aquest cas l'associació entre les dues espècies estudiades (veure figura 11-11, pàgina 268) és molt efectiva i es pot veure completada per una interacció π - π entre els dos anells aromàtics.

11.2.3.3.- Estudi de l'addició d'alcohols homoquirals sobre el 1-fenil-1,2-etandiol (52), (figura 11-14)

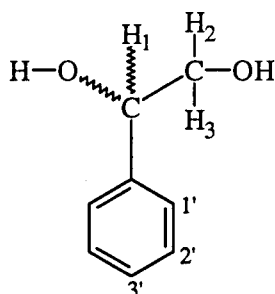


Figura 11-14: 1-fenil-1,2-etandiol: (52)

El 1-fenil-1,2-etandiol és un producte comercial que conté dos centres bàsics (-OH-) que poden formar ponts d'hidrogen amb els centres àcids dels alcohols (CSA). Aquest producte conté també un anell aromàtic susceptible d'interaccionar amb l'anell antracènic dels reactius quirals. Aquest diol es pot presentar en tres conformacions diferents (A, B i C), (veure figura 11-15).

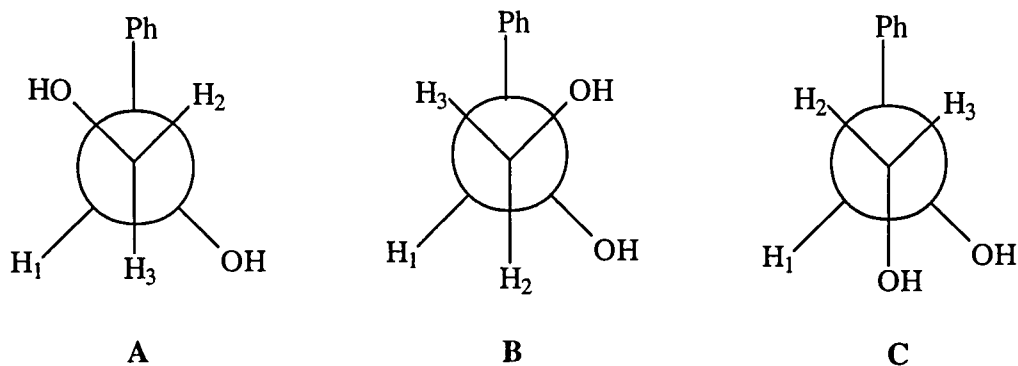


Figura 11-15: projeccions de Newman de les tres conformacions possibles del 1-fenil-1,2-etandiol

De les tres conformacions possibles la més estable, segons els càlculs realitzats per Mecànica Molecular, és la C amb una bona interacció entre els dos hidroxils de la molècula. Així doncs, al llarg de tot l'estudi d'aquest diol ens fixarem en aquesta conformació majoritària.

a).- Estudi de l'addició del (*R*)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol (1c-R**), alcohol de Pirkle, a un racemat del 1-fenil-1,2-etandiol**

*** mètode experimental:**

Vam preparar una solució clorofòrmica de 12 mg del racemat del diol (0,087 mmols) i hi vam anar afegint equivalents de l'alcohol de Pirkle homoquiral (**1c-R**) de 9,8 en 9,8 mg (0,035 mmols = 0,4 equivalents) fins a arribar a una relació 1/1,2 (dialcohol/ alcohol = CSA), realitzant en tot moment els espectres de les mescles.

*** discussió dels resultats obtinguts:**

En aquest cas es va observar un desplaçament i un gran desdoblament dels senyals desde la primera addició de l'alcohol homoquiral.

Per tal d'estudiar aquesta diferenciació ens vam fixar en els senyals corresponents al protó metínic H_1 que en l'espectre original ressona com un doblet a $\delta = 4,78$ ppm i als protons metilènics que en l'espectre original ressonen a δ

= 3,72 ppm (el H_2) i a $\delta = 3,63$ (el protó H_3). Cal esmentar que l'assignació d'aquests darrers protons es va fer mitjançant un experiment NOEDIFF en el qual la irradiació del protó H_1 ens va donar efecte NOE sobre el protó metilènic més proper (el protó H_2), (veure confòrmer C en la figura 11-15).

Després de l'addició de 0,8 equivalents d'alcohol de Pirkle el protó metínic es desdobra 0,009 ppm i els protons metilènics es desdoblen aproximadament 0,003 ppm. Deprés de la següent addició (1,2 equivalents) s'observa un major desdoblament dels senyals que dóna lloc a un espectre més complex amb $\Delta\delta = 0,035$ ppm pel protó H_1 i $\Delta\delta = 0,02$ ppm pels protons H_2 i H_3 .

A part dels desdoblements observats, hi ha també un desdoblament dels senyals de l'anell aromàtic i dels hidroxils del diol així com una diferenciació dels senyals del reactiu de solvatació.

Aquest desdoblament de senyals en el reactiu inductor de diferenciació no havia estat observat encara en cap cas. El desdoblament de $\Delta\delta = 0,015$ ppm pel singlet corresponent a l'hidroxil i de $\Delta\delta = 0,016$ ppm pel quadruplet corresponent al protó metínic (H_{11}) són deguts a l'obtenció de complexos diastereomèrics estables amb el diol.

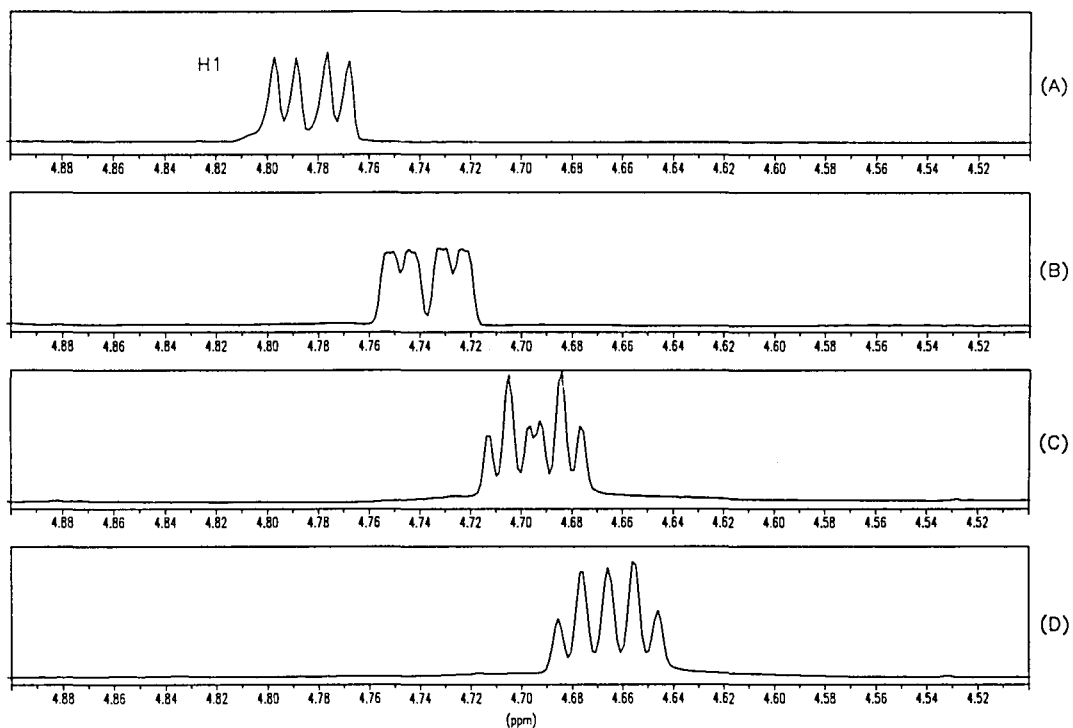
b).- Estudi de l'addició del (*R*)-(+)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-*R*) a una solució racèmica del 1-fenil-1,2-etandiol

*** mètode experimental:**

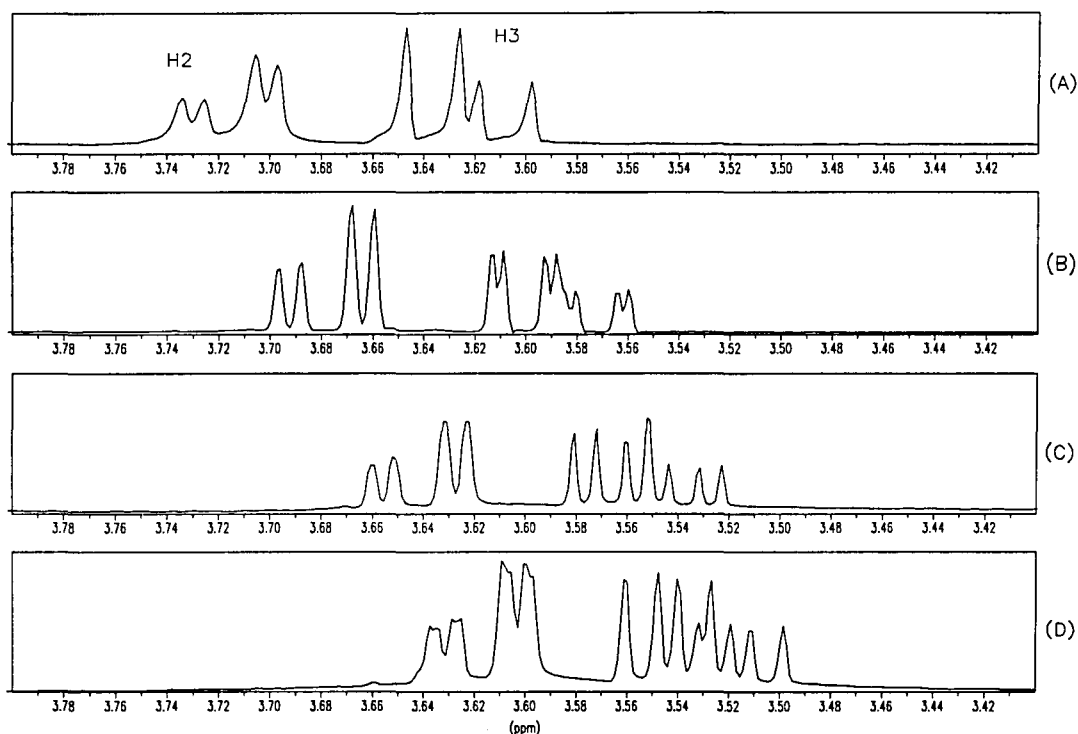
Vam preparar una solució clorofòrmica de 11 mg del racemat del diol (0,080 mmols) i hi vam anar afegint equivalents del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-*R*) de 10,6 en 10,6 mg (0,040 mmols = 0,5 equivalents) fins a arribar a una relació 1/ 1,5 (dialcohol/ alcohol = CSA) realitzant en tot moment espectres ben resolts de les barreges.

* discussió dels resultats obtinguts:

Desde la primera addició de l'alcohol homoquiral (0,5 equivalents) ja es va observar una diferenciació de senyals considerable que va anar augmentant progressivament amb l'addició de més equivalents (veure espectre 11-14). De la mateixa manera es va observar un desplaçament dels senyals cap a camps més alts.



Espectre 11-14a

**Espectre 11-14b**

Espectres 11-14: Evolució dels senyals dels protons H_1 , H_2 i H_3 del racemat del 1-fenil-1,2-etandiol amb l'addició del 9-antril-tert-butilcarbinol homoquiral. (A), espectres sense (**6-R**); (B), espectre realitzat després d'addicionar 0,5 equivalents de (**6-R**); (C), espectre realitzat després d'addicionar 1 equivalent de (**6-R**) i (D), espectre realitzat després d'addicionar 1,5 equivalents de (**6-R**)

El doble doblet corresponent al protó metínic (H_1) presenta els següents valors de diferenciació de senyals : $\Delta\delta = 0,0037$ ppm (en afegir 0,5 equivalents), $\Delta\delta = 0,0074$ ppm (amb 1 equivalent) i $\Delta\delta = 0,0098$ ppm (amb 1,5 equivalents). Per altra banda, els protons metilènics (H_2 i H_3) presenten els següents desdoblaments: el protó H_3 , $\Delta\delta = 0,0037$ ppm (amb 0,5 equivalents), $\Delta\delta = 0,0086$ ppm (amb 1 equivalent) i $\Delta\delta = 0,012$ ppm (amb 1,5 equivalents); el protó H_2 es desdobra menys ja que després de les dues primeres addicions presenta només amplitud de senyals i amb l'addició de 1,5 equivalents té una diferenciació de senyals de tan sols $\Delta\delta = 0,0025$ ppm.

Els protons aromàtics del diol presenten certs desdoblaments que són més

diffícils de determinar per la gran multiplicitat dels senyals.

En general, els desdoblaments que s'observen en aquest cas són inferiors que els obtinguts amb l'addició de l'alcohol de Pirkle (veure subapartat anterior). Tot i amb això, els complexos de solvatació formats amb el diol ens permeten obtenir una diferenciació suficient per tal de determinar la puresa òptica d'aquest producte.

11.2.3.4.- Estudi de l'addició d'alcohols homoquirals sobre el 9-(1-amino-2,2-dimetilpropil)-9,10-dihidroantracè (53), (figura 11-15)

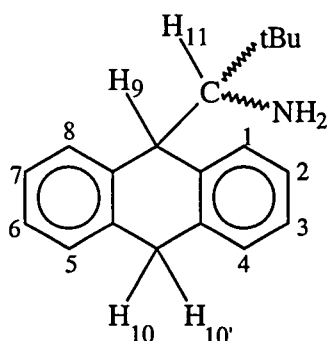


Figura 11-15 : 9-(1-amino-2,2-dimetilpropil)-9,10-dihidroantracè: (53)

Aquesta amina ha estat sintetitzada i àmpliament estudiada per Adriana Port en la seva tesi doctoral.¹³ La presència de centres bàsics així com l'elevada anisocronia de la molècula per la presència de dos anells aromàtics fan possible la seva utilització com a reactiu de solvatació enfront de varis àcids i alcohols posseint centres àcids.

a).- Estudi de l'addició de l'alcohol (*S*)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol (1c-*R*) sobre una solució racèmica de 9-(1-amino-2,2-dimetilpropil)-9,10-dihidroantracè

Aquest estudi ha estat realitzat per Adriana Port en el seu treball de recerca.¹⁴

¹³ A. Port, A. Virgili and C. Jaime, *Tetrahedron : Asymmetry*, vol 7, n° 5, 1295-1302 (1996)

¹⁴ Treball de Recerca d'Adriana Port, Març 1995

* mètode experimental:

Vam preparar una solució racèmica de 22,3 mg de l'amina (0,084 mmols) i hi vam anar afegint quantitats successives d'alcohol de Pirkle homoquiral fins a obtenir una relació 1/1,2 (amina/alcohol). Vam realitzar els espectres de protó de totes les mescles amb una bona resolució.

* discussió dels resultats obtinguts:

Els resultats obtinguts en aquest cas van ser molt bons obtenint-se un elevat desplaçament i una elevada diferenciació de senyals. Els protons H₉, H₁₀ i H_{10'} de l'amina (veure figura 11-15) es desplacen a camps més alts amb un desdoblament de $\Delta\delta = 0,028$ ppm per H₉ i amb $\Delta\delta = 0,007$ ppm per H_{10'} després de l'addició de 1,2 equivalents de l'alcohol. El protó metínic de l'amina (H₁₁) també es desplaça a camps més alts i sofreix un desdoblament molt gran de $\Delta\delta = 0,075$ ppm. Finalment els senyals corresponents als protons metílics del grup *tert*-butil també es desdoblen donant lloc a dos singlets diferenciats 0,066 ppm. La integració d'ambdós singlets (que en aquest cas és 1: 1) ens pot donar la puresa òptica de l'amina. Els bons resultats obtinguts en aquest cas ens van encoratjar a assajar la solvatació d'aquesta amina amb el 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6).

b) Estudi de l'addició del (*R*)-(+)-9-antril-*tert*-butil-carbinol (6-*R*) a una solució racèmica de 9-(1-amino-2,2-dimetilpropil)-9,10-dihidroantracè

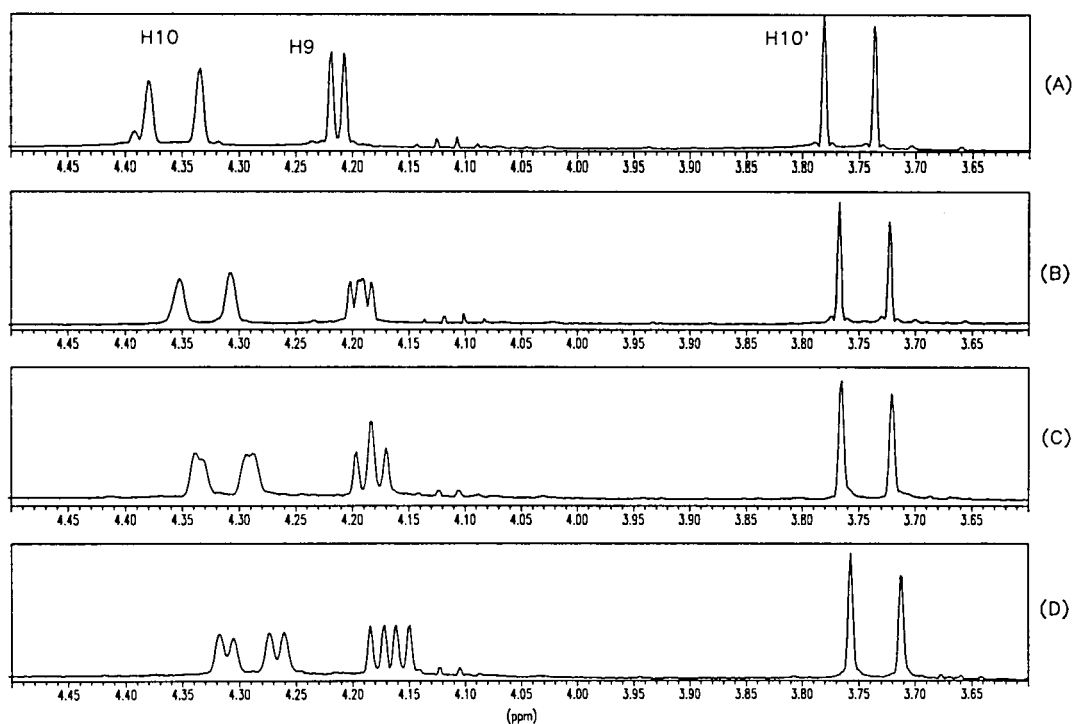
* metode experimental:

Vam preparar una solució racèmica de 25,7 mg de l'amina (0,098 mmols) i hi vam anar afegint equivalents de l'alcohol homoquiral de 10,3 en 10,3 mg (0,039 mmols = 0,4 equivalents) fins a obtenir una relació 1/1,2 (amina/alcohol). Vam anar realitzant els espectres de protó de totes les mescles seguint el mètode habitual.

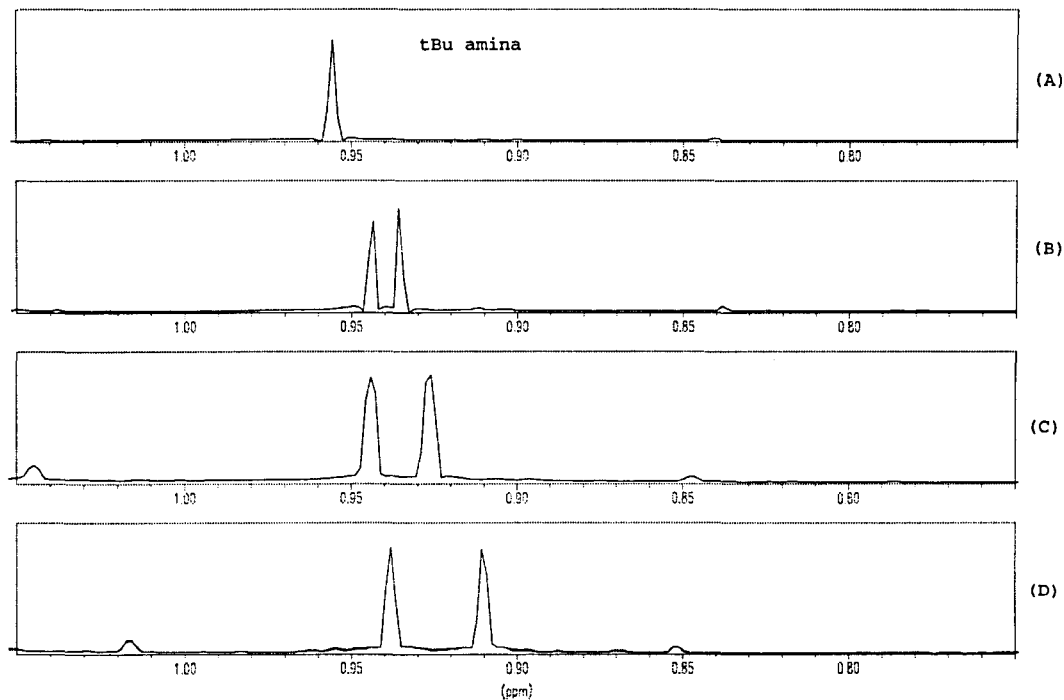
* discussió dels resultats obtinguts:

En aquest cas vam observar també una gran diferenciació de senyals encara que inferior a l'observada amb l'addició de l'alcohol de Pirkle.

Els senyals corresponents als protons H_9 i H_{10} i H_{10}' es van desplaçar cap a camps més alts, a més a més després de l'addició de 1,2 equivalents de l'alcohol homoquiral el senyal corresponent al primer es va desdoblar $\Delta\delta = 0,02$ ppm i el corresponent al protó H_{10} ho va fer $\Delta\delta = 0,01$ ppm, (veure espectre 11-15). Els senyals corresponents als protons metílics del grup *tert*-butil així com el senyal del protó metínic (H_{11}) que també es desplaçaren a camps més alts es van desdoblar $\Delta\delta = 0,03$ ppm (veure espectre 11-16) i $0,02$ ppm respectivament.



Espectre 11-15 : Parts dels espectres de protó on es mostren els desplaçaments i desdoblaments dels protons H_9 , H_{10} i H_{10}' de l'amina. (A), espectre original de l'amina; (B), espectre realitzat després d'afegir 0,4 equivalents de (**6-R**) homoquiral ; (C), espectre després d'afegir 0,8 equivalents de (**6-R**) homoquiral i (D), després d'afegir 1,2 equivalents de (**6-R**) homoquiral



Espectre 11-16 : Parts dels espectres de protó on es mostren els desplaçaments i desdoblaments dels protons metílics del grup *tert*-butil de l'amina. (A), espectre original de l'amina; (B), espectre realitzat després d'afegir 0,4 equivalents de (**6-R**) homoquiral ; (C), espectre després d'afegir 0,8 equivalents de (**6-R**) homoquiral i (D), després d'afegir 1,2 equivalents de (**6-R**) homoquiral

Per bé que en aquest cas les diferenciacions obtingudes no són tan espectaculars com en el cas anterior, aquest experiment ^1H -RMN-CSA ens permet també de determinar la puresa òptica de l'amina ja que el desdoblament sofert pel singlet corresponent al *tert*-butil és suficient per integrar els dos singlets obtinguts.

11.3.- CONCLUSIONS

Després de realitzar una gran varietat d'assaigs de solvatació amb els alcohols d'estructura antracènica sintetitzats en aquesta Tesi Doctoral es pot afirmar que la capacitat solvatant d'aquests es veu condicionada pel solut amb el qual s'enfronten.

Malgrat que els desdoblaments més grans s'obtenen en enfrontar els CSA homoquirals als altres soluts quirals contenint centres bàsics, s'han obtingut resultats positius en treballar amb els alcohols racèmics que ens han permès d'estudiar les interaccions associatives amb aquells alcohols que han estat sintetitzats com a racemats i que no han pogut ser separats per mètodes cromatogràfics. En aquest context cal destacar els desdoblaments obtinguts en els racemats d'alguns alcohols en addicionar-hi el mentil-*p*-toluensulfinat homoquiral.

Per altra banda, l'obtenció del 9-antril-*tert*-butilcarbinol homoquiral ens ha permès enfrontar aquest nou alcohol a varis soluts racèmics determinant-ne en molts casos la puresa òptica. Els desdoblaments obtinguts en aquests experiments no han diferit gaire dels provocats per l'alcohol de Pirkle i en alguns casos (addició del 9-antril-*tert*-butilcarbinol homoquiral a l'àcid (α)-metoxifenilacètic) han permès fins i tot millorar-ne els resultats.

**12. ESTUDI D'INTERACCIONS INTERMOLECULARS
PER NOES**

12.- UTILITZACIÓ DELS EXPERIMENTS NOEDIFF, NOESY I HOESY PER L'ESTUDI D'INTERACCIONS INTERMOLECULARS EN LA FORMACIÓ DE COMPLEXOS BIMOLECULARS D'ASSOCIACIÓ

12.1.- CARACTERÍSTIQUES GENERALS

Per tal d'aprofundir en l'estudi de les solvatacions per RMN en algunes de les espècies estudiades en el capítol anterior, hem realitzat una sèrie d'experiments basats en la mesura de l'Efecte Nuclear Overhauser (1D i 2D) en mode homonuclear o bé heteronuclear. Aquests experiments ens han permès d'observar interaccions intramoleculares i també intermoleculares entre les dues espècies presents en els complexos bimoleculares d'associació formats en solució clorofòrmica. L'interès d'aquests resultats es troba en el fet que una anàlisi de les interaccions intermoleculares en aquests complexos de solvatació ens pot ajudar a conèixer la seva conformació en solució clorofòrmica. D'aquesta manera es pot intentar predir la distribució espacial relativa adoptada per les dues molècules responsables de la formació dels complexos d'associació.¹

Els productes escollits per dur a terme aquest estudi han estat dos dels analitzats amb bon resultat per la tècnica de ¹H-RMN-CSA (veure capítol anterior): l'àcid (α)-metoxifenilacètic (**51**) i el 1-fenil-1,2-etandiol (**52**), (veure la figura 12-1).

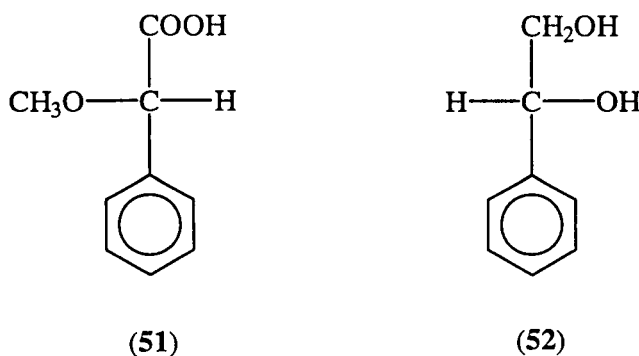


Figura 12-1

Ambdós productes racèmics sofreixen un gran desdoblament dels seus senyals

quan són enfrontats a l'alcohol de Pirkle (**1c**) o al 9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**) en forma homoquiral. Aquesta diferenciació corrobora l'existència de dos complexos de solvatació diastereomèrics entre els soluts aromàtics i els alcohols (CSA) que es podran analitzar per la mesura de l'Efecte Overhauser intramolecular i intermolecular.

Els experiments intermoleculares de RMN que hem utilitzat en aquest estudi han estat realitzats en mode homonuclear en 1D (experiments NOEDIFF) i en 2D (experiments NOESY) però també en mode heteronuclear. En el nostre grup investigador hi ha varis precedents de mesures de l'Efecte Nuclear Overhauser intermolecular: estudis heteronuclears², estudis de complexació amb β -ciclodextrines utilitzant NOEs homonuclears³ i també mesures del NOE intramolecular en anàlisis conformacionals i assignacions completes d'estructures complexes utilitzant el NOE heteronuclear $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ selectiu.^{4,5}

En aquest capítol de la Tesi hem realitzat experiments NOE heteronuclears $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ utilitzant la seqüència “*Heteronuclear 2D NOE Sequence*” (HOESY)^{6,7,8} que ens permet analitzar les interaccions intermoleculares entre dues molècules en solució.

Tots els espectres presents en aquest capítol han estat enregistrats en un espectròmetre BRUKER AVANCE DPX 300 cedit per l'empresa Bruker-France i amb la supervisió del professor de la Universitat de París VII, Bernard Ancian.^{9,10,11}

¹ W. H. Pirkle and S. R. Selness, *J. Org. Chem.*, **60**, 3252-3256 (1995)

² F. Sánchez-Ferrando, *Magn. Reson. Chem.*, **23**, 185 (1985)

³ a). C. Jaime, J. Redondo, F. Sánchez-Ferrando and A. Virgili, *J. Org. Chem.*, Vol 55, n° 15, 4773-4776 (1990)

b). ?, A. Virgili, *Tetrahedron* ? (1995)

c). Tesi Doctoral de Dolors Salvatierra, desembre 1995

⁴ M. Moreno-Mañas, J. Ribas, F. Sánchez-Ferrando and A. Virgili, *Magnetic Resonance in Chemistry*, Vol 25, 985-986 (1987)

⁵ J. Redondo, F. Sánchez-Ferrando, M. Valls and A. Virgili, *Magnetic Resonance in Chemistry*, Vol 26, 511-517 (1988)

⁶ C. Yu and G. C. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6994 (1983)

⁷ C. Yu and G. C. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6533 (1984)

⁸ P. L. Rinaldi, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5167 (1983)

⁹ B. Ancian, B. Tiffon and J-E. Dubois, *J. Magn. Reson.*, **34**, 647-651 (1979)

¹⁰ H. B. Seba and B. Ancian, *J. Magn. Reson.*, **84**, 177-183 (1989)

¹¹ H. B. Seba and B. Ancian, *J. Chem. Soc., Chemical Communications.*, **14**, 996-997 (1990)

12.2.- ESTUDI DE L'ENFRONTAMENT DE L'ÀCID (α)-METOXIFENILACÈTIC
AMB EL 9-ANTRIL-*TERT*-BUTILCARBINOL

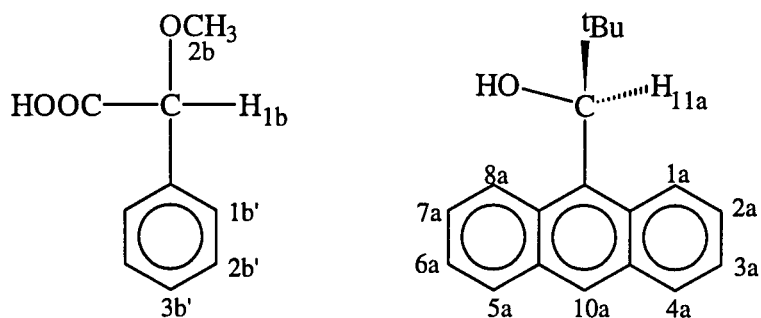
àcid (α)-metoxifenilacètic9-antril-*tert*-butilcarbinol

Figura 12-2

12.2.1.- Addició del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-*S*) sobre un racemat de l'àcid (α)-metoxifenilacètic (51)

En primer lloc, hem preparat una solució de 15 mg (0,09 mmols) de l'àcid (\pm)- α -metoxifenilacètic amb 21,6 mg (0,082 mmols = 0,9 equivalents) del 9-antril-*tert*-butilcarbinol homoquiral. Posteriorment hem enregistrat espectres de protó i de carboni en cloroform deuterat així com experiments de correlació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ i $^1\text{H}/^1\text{H}$ (COSY) de la barreja, i també experiments NOEDIFF amb les dues espècies per separat per tal d'assignar perfectament tots els senyals d'ambdues espècies.

Els resultats dels experiments NOEDIFF realitzats sobre l'àcid es poden veure en la taula 12-1.

protó irradiat\NOE [%]	H _{1b}	H _{2b}	H _{1b'}	H _{2b'}	H _{3b'}
H _{1b}	-	3,5/3	4,6/2	-	-
H _{2b}	4,7	-	0,6/2	-	-

Taula 12-1: NOEs diferencials observats irradiant amb una potència de 65 db diferents protons de l'àcid (α)-metoxifenilacètic (51)

L'assignació dels senyals de protó de l'alcohol es pot veure en el capítol 7, pàgina 104, mentre que l'assignació dels senyals de l'àcid es troba en la taula 12-2.

protó	H _{1b}	H _{2b}	H _{1b'}	H _{2b'}	H _{3b'}
δ (ppm)	4,76 ^d ; 4,77 ^d	3,39 ^d ; 3,38 ^d	7,43	7,35	7,41

carboni	C _{1b}	C _{2b}	C _{1b'}	C _{2b'}	C _{3b'}
δ (ppm)	81,8	56,8	123,6	123,2	125,4

d. desdoblats per l'efecte de l'alcohol

Taula 12-2

En l'espectre de protó de la barreja observem els desdoblaments ja esmentats en l'apartat anterior (veure subapartat 11.2.3.2, pàgines 275-276) així com una gran modificació en el desplaçament químic dels protons làbils de les dues espècies, l'hidroxil de l'alcohol i el protó carboxílic de l'àcid que ressonen respectivament a 1,6 i a 8,3 ppm en els espectres de les espècies lliures i que ara ressonen junts a $\delta = 5,7$ ppm amb un senyal de gran amplitud. En aquest cas hem realitzat una sèrie d'experiments NOEDIFF irradiant tots aquells protons d'ambdues espècies de la mescla que tenen senyals suficientment separats de la resta en l'espectre de ¹H-RMN. Tots els resultats obtinguts es presenten en la taula següent.

protó irradiat\NOEs	H _{1b}	H _{2b}	H _{1b'}	H _{11a}	H _{1a}	H _{8a}	H _{10a}	'Bu _a
H _{11a}	0,8	2,7/3	-	-	23,1	3,2	-	10,8/9
H _{1b}	-	6/3	6,4/2	1,5	-	1,8	-	4,5/9
H _{2b}	1,7	-	1/2	0,2	-	-	-	0,9/9
H _{4a,5a}	-	-	-	-	-	-	12,3	-

Taula 12-3: NOEs diferencials observats irradiant amb una potència de 65 db diferents protons de la barreja del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-S) i el racemat de l'àcid (α)-metoxifenilacètic (51)

D'entre tots els valors obtinguts cal destacar especialment els NOEs intermoleculars. Aquests efectes deguts a una relaxació dipol-dipol entre les dues espècies ens permeten comprovar la proximitat en l'espai de l'àcid i l'alcohol per la formació de complexos de solvatació. Els nuclis que són responsables de les interaccions per pont d'hidrogen en els complexos (veure figura 11-11, pàgina 266, subapartat 11.2.2.4 en capítol 11) i alguns nuclis propers als centres d'interacció presenten certs NOEs intermoleculars. Així doncs, la irradiació del protó metínic de l'alcohol (H_{11a}) dóna lloc a un efecte NOE sobre el protó metínic (H_{1b}) i sobre els protons metilènics de l'àcid (H_{2b}). De la mateixa manera, en irradiar aquests dos protons s'observa NOE sobre l'esmentat protó metínic de l'alcohol.

Cal destacar especialment l'existència de NOE intermolecular sobre el protó *peri* H_{8a} de l'anell antracènic de l'alcohol en irradiar el protó metínic de l'àcid (H_{1b}). Aquest efecte no es dóna sobre el protó *peri* H_{1a} que es troba més allunyat del punt d'interacció principal (interacció entre l'hidroxil de l'alcohol i el protó carboxílic de l'àcid). Aquest fenomen es deu a una gran rigidesa de l'alcohol en la formació dels complexos ; tal i com ja s'ha comentat anteriorment aquesta manca de llibertat conformacional que confereix estabilitat als complexos és un factor important en la diferenciació de senyals en l'experiment 1H -RMN-CSA.

Pel que fa als valors dels NOEs intramoleculars hi ha diferències entre els valors obtinguts pels protons *peri* de l'alcohol en irradiar el protó H_{11a} de la mescla amb l'àcid i els obtinguts en l'experiment realitzat amb l'espècie lliure (veure pàgina 149, apartat 7.3.1 en capítol 7).

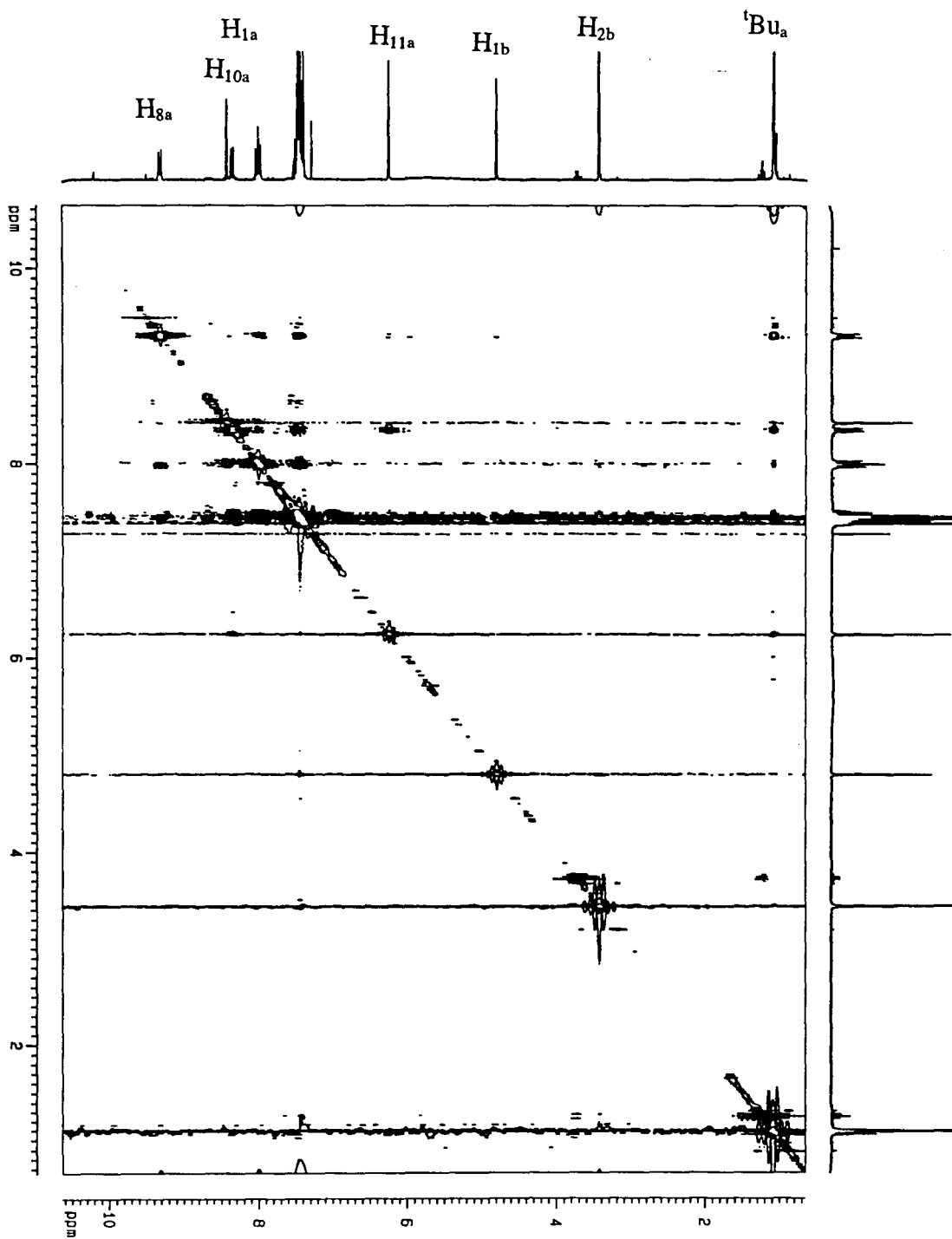
La irradiació a temperatura ambient del protó H_{11a} de l'alcohol quan està sol dóna un 24 % de NOE sobre el protó H_{1a} i un efecte gairebé negligible sobre el protó H_{8a} . En la irradiació del mateix protó en la mescla amb l'àcid racèmic obtenim un NOE del 23,1 % sobre el protó H_{1a} i un efecte de 3,2 % sobre el protó H_{8a} . De la mateixa manera, també observem lleugeres diferències entre els NOEs intramoleculars de l'àcid observats en irradiar els seus protons en l'espècie lliure i els obtinguts en la barreja amb l'alcohol (veure taules 12-2 i 12-3).

Aquestes variacions en les intensitats relatives dels NOEs intramoleculars en l'alcohol i l'àcid indiquen l'existència de varis canvis conformacionals després de la

complexació.

Els bons resultats obtinguts amb els experiments NOEDIFF ens han encoratjat a realitzar una sèrie d'experiments NOESY-TP¹² amb diferents temps de mescla (τ_m) per tal d'observar pics NOESY intermoleculares. Els temps de mescla assajats han estat: 0,4, 0,5, 0,6, 0,8 i 1 segon. Per bé que en cap cas no hem observat pics intermoleculares aquests experiments ens donen una valuosa informació de la conformació espacial dels nuclis d'una mateixa molècula. L'experiment realitzat a $\tau_m = 0,6$ segons (veure espectre 12-1) és el que ens permet d'observar més interaccions per bé que la relaxació entre els dos productes no es prou gran per veure les interaccions intermoleculares.

¹² J. Jeener, B. H. Meier, P. Bachmann and R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, **71**, 4546 (1979)



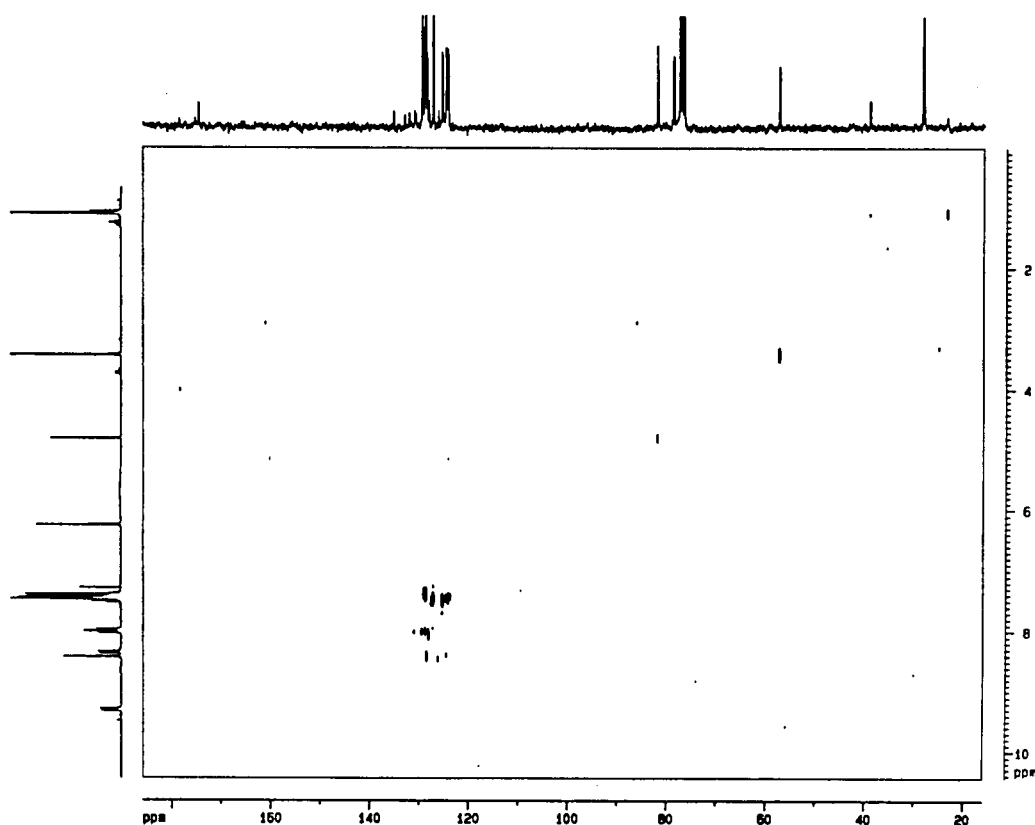
Espectre 12-1: Experiment NOESY-TP de la mescla de l'àcid (α)-metoxifenilacètic racèmic (**51**) i del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6-S**) realitzat en cloroform deuterat amb un temps de mescla de 0,6 segons

12. Estudi d'interaccions intermoleculares per NOEs

En aquest cas els pics NOESY observats són els següents: (${}^1\text{Bu}_a$, H_{11a}), (${}^1\text{Bu}_a$, H_{1a}), (${}^1\text{Bu}_a$, H_{8a}), (H_{2b} , H_{1b}), (H_{1b} , H_{2b}), (H_{11a} , H_{1a}), (H_{8a} , H_{7a}), (H_{8a} , H_{6a}), (H_{8a} , H_{5a}), (H_{1a} , H_{2a}), (H_{1a} , H_{3a}), (H_{10a} , H_{4a}), (H_{10a} , H_{5a}), (H_{4a} , H_{3a}), (H_{5a} , H_{6a}) i tots els seus pics simètrics.

Per acabar amb l'anàlisi d'aquesta mescla alcohol homoquiral-àcid racèmic hem realitzat dos experiments NOE heteronuclears en 2D (HOESY) amb τ_m de 6 i 10 segons (veure espectre 11-2).

Aquests experiments permeten d'estudiar les interaccions dipolars intermoleculares heteronuclears. En aquest cas però només hem obtingut pics intramoleculares entre els àtoms de carboni i els protons directament units que ja apareixien en un experiment de correlació ${}^1\text{H}/{}^{13}\text{C}$ realitzat prèviament.



Espectre 12-2: Experiment HOESY de la mescla de l'àcid (α)-metoxifenilacètic racèmic (**51**) i del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6-S**) realitzat en cloroform deuterat amb un temps de mescla de 10 segons

12.2.2.- Addició del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-S) sobre l'àcid (α)-metoxifenilacètic (51) homoquiral

Per bé que els experiments realitzats en l'apartat anterior ens permeten observar interaccions intermoleculares per la formació de complexos bimoleculares àcid-alcohol no ens permeten d'analitzar les conformacions de cadascun dels complexos diastereomèrics. En els NOEs observats hi ha la contribució de les espècies lliures i dels dos complexos diastereomèrics formats per la interacció de l'àcid racèmic i el CSA homoquiral. Per tal d'estudiar amb més detall cadascun dels dos complexos formats s'analitzen dos mescles: a) addició del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-S) a l'àcid (R)-(-)-(α)-metoxifenilacètic (51-R) i b) addició del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-S) a l'àcid (S)-(+)-(α)-metoxifenilacètic (51-S).

12.2.2.1.- Addició del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-S) a l'àcid (R)-(-)-(α)-metoxifenilacètic (51-R)

Hem preparat una solució de 18 mg (0,11 mmols) de l'àcid homoquiral amb 29,04 mg (0,11 mmols = 1 equivalent) de l'alcohol. Posteriorment hem enregistrat l'espectre de protó observant un desplaçament de senyals respecte els espectres de protó de l'àcid i l'alcohol sols, (veure taula 12-4).

protó	espècie lliure	(S) + (R) ($\Delta\delta$)
H _{1a}	8,32	8,29 (0,03)
H _{8a}	9,28	9,26 (0,02)
H _{4a,5a}	7,99;7,95	7,97;7,93 (0,02;0,02)
H _{10a}	8,39	8,36 (0,03)
H _{11a}	6,21	6,19 (0,02)
^t Bu _a	1,05	1,05 (0,00)
H _{1b}	4,77	4,76 (0,01)
H _{2b}	3,4	3,39 (0,01)

Taula 12-4: Desplaçaments químics de les espècies lliures i complexades en l'associació del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-S) amb l'àcid (R)-(-)-(α)-metoxifenilacètic (51-R)

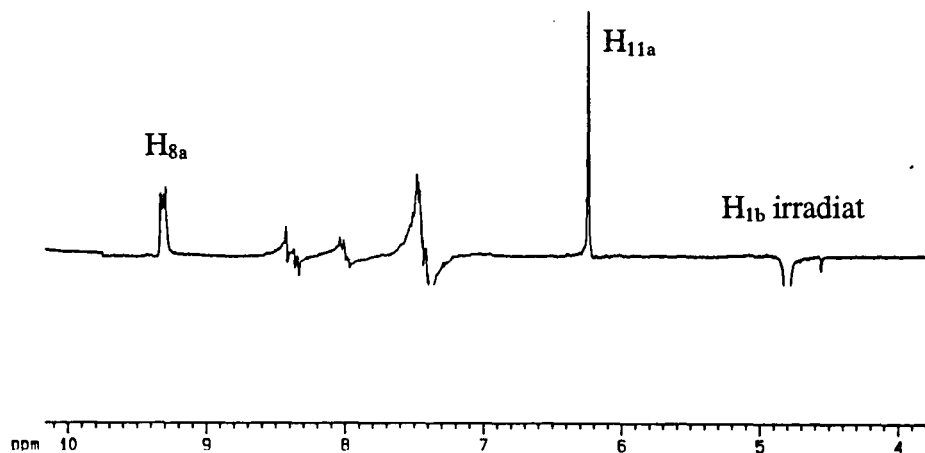
Una vegada observat l'espectre de protó de la barreja hem realitzat una sèrie d'experiments NOEDIFF irradiant diferents protons. Els resultats es poden veure en la taula 12-5.

protó irradiat \ NOE [%]	H _{1b}	H _{2b}	H _{1b'}	H _{11a}	H _{1a}	H _{8a}	^t Bu _a	espectre
H _{1b}	-	-	5,3/2	12,5	-	11,2	-	12-3
H _{2b}	5,6	-	1,2/2	5,6	-	4,7	-	12-4
H _{11a}	2,2	-	-	-	23,8	5,2	5,6/9	12-5
H _{8a}	5,3	-	-	22,4	(a)	-	17,9/9	12-6
^t Bu _a	1,3	-	-	13,8	5,1	22,0	-	

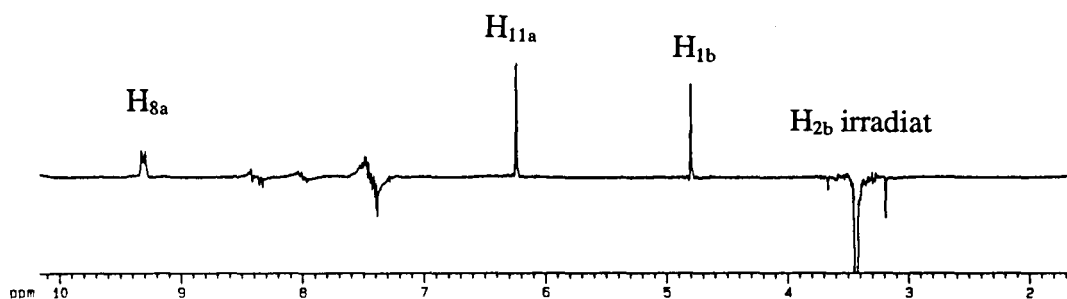
(a) 10% de transferència de saturació

Taula 12-5: NOEs diferencials observats irradiant amb una potència de 65 db diferents protons de la barreja del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-S) i l'àcid (R)-(-)-(α)-metoxifenilacètic (51-R)

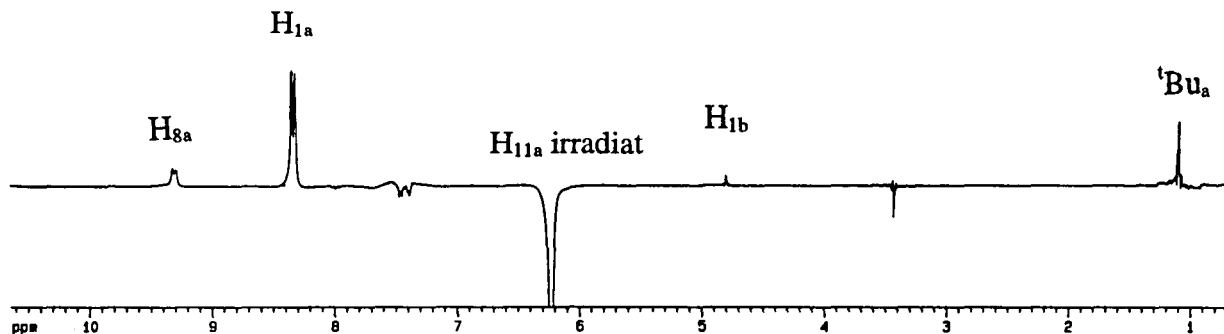
12. Estudi d'interaccions intermoleculars per NOEs



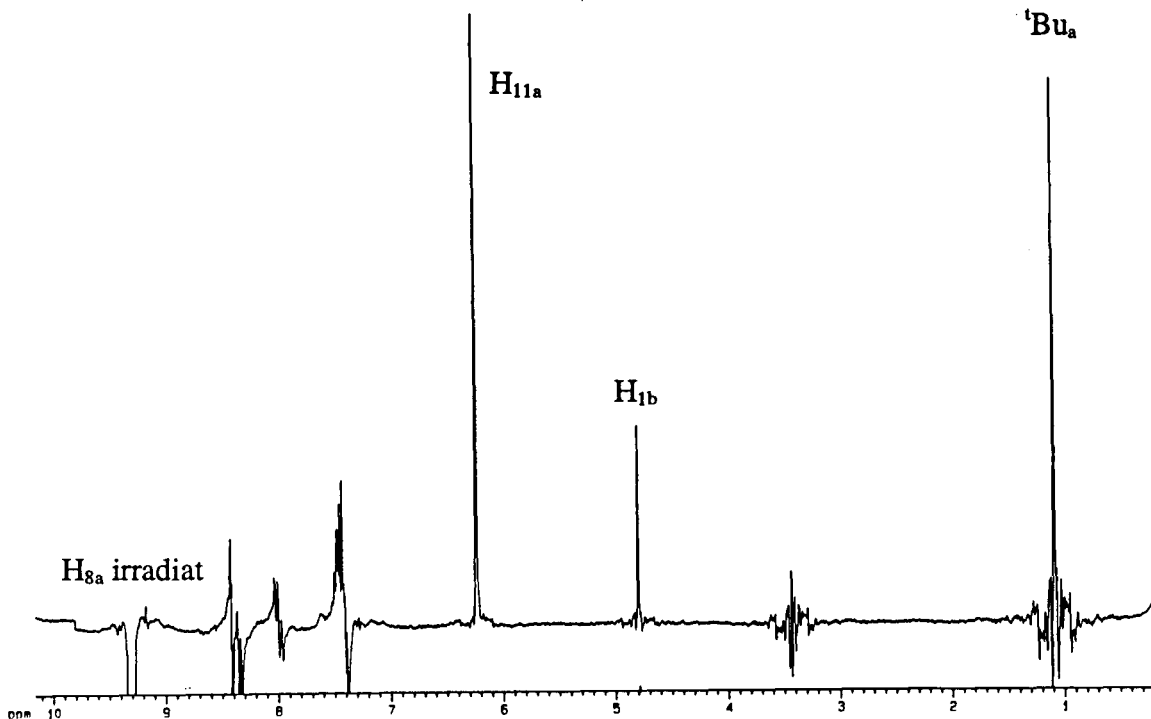
Espectre 12-3: Experiment NOEDIFF on hem irradiat amb una potència de 65 db el protó H_{1b} de l'àcid (α)-metoxifenilacètic observant-se NOE intermolecular en els protons H_{11a} i H_{8a} de l'alcohol



Espectre 12-4: Experiment NOEDIFF on hem irradiat amb una potència de 65 db el protó H_{2b} de l'àcid (α)-metoxifenilacètic observant-se NOE intermolecular en els protons H_{11a} i H_{8a} de l'alcohol

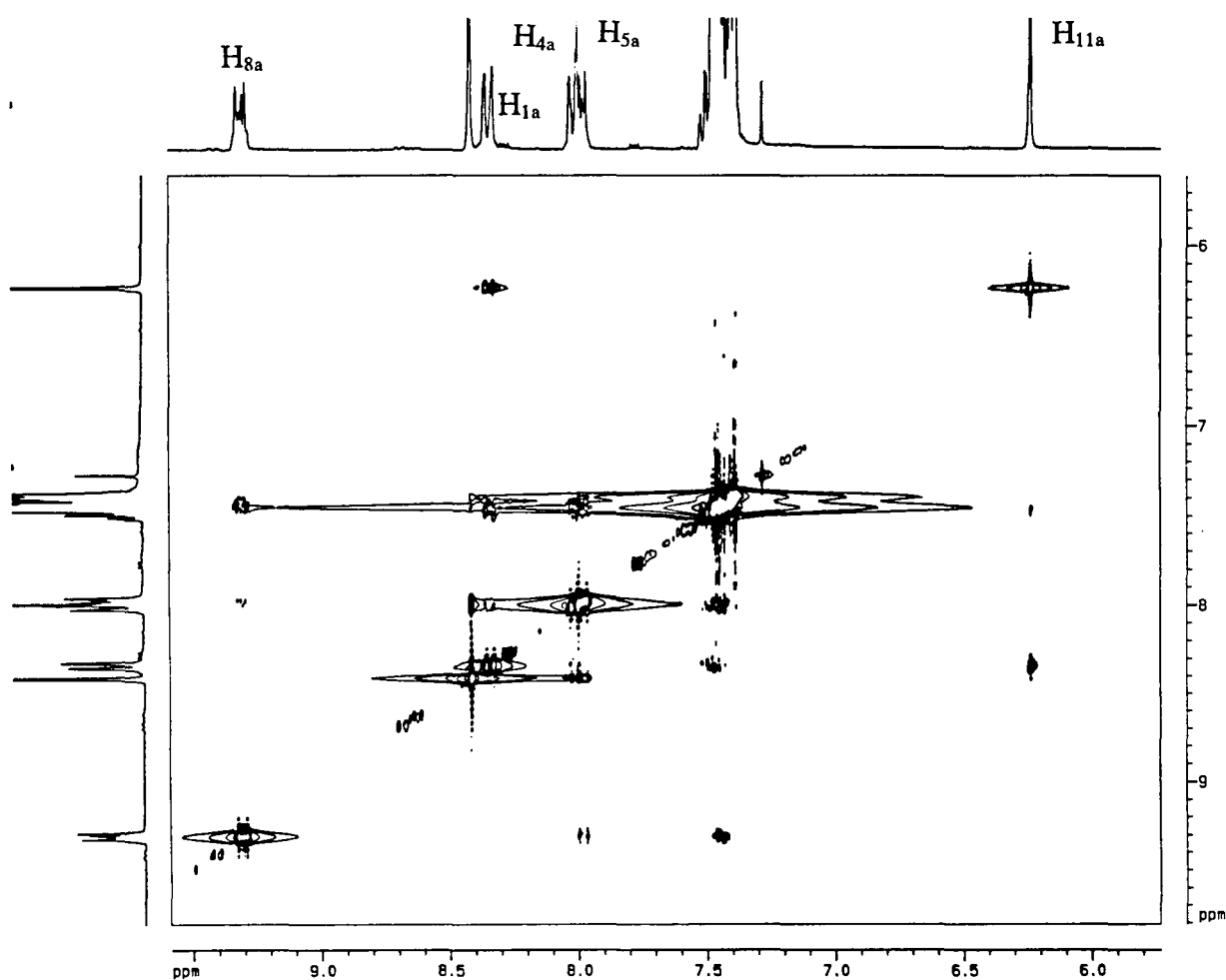


Espectre 12-5: Experiment NOEDIFF on hem irradiat amb una potència de 65 db el protó H_{11a} de l'alcohol observant-se un petit NOE intermolecular en el protó H_{1b} de l'àcid (α)-metoxifenilacètic. En aquest experiment observem també el NOE intramolecular (5 %) sobre el protó *peri* H_{8a} que no s'observa en l'alcohol lliure



Espectre 12-6: Experiment NOEDIFF on hem irradiat amb una potència de 65 db el protó H_{8a} de l'alcohol observant-se NOE intermolecular en el protó H_{1b} de l'àcid (α)-metoxifenilacètic

En aquest cas, donats els elevats valors obtinguts pels NOEs intermoleculares, hem realitzat també una sèrie d'experiments bidimensionals NOESY amb diferents temps de mescla τ_m (0,4, 0,6, 0,8, 1 i 1,5 segons) amb l'objectiu d'observar pics intermoleculares. A mesura que hem anat augmentant el temps de mescla hem anat veient millor els pics NOESY, tot i amb això l'experiment millor ($\tau_m = 1,5$ segons, veure espectre 12-7 no ens permet d'observar cap pic intermolecular. Els pics que observem són els mateixos que en el cas de treballar amb l'àcid racèmic i l'alcohol homoquiral (veure espectre 12-1).



Espectre 12-7 Part ampliada de l'experiment NOESY de la mescla de l'àcid (*R*)-(-)-(α)-metoxifenilacètic (**51-R**) i del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6-S**) realitzat en cloroform deuterat amb un temps de mescla de 1,5 segons

12.2.2.2.-Addició del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-S) a l'àcid (S)-(+)-(α)-metoxifenilacètic (51-S)

Hem preparat una solució de 18,5 mg (0,11 mmols) de l'àcid homoquiral amb 29,4 mg (0,11 mmols = 1 equivalent) de l'alcohol. Hem enregistrat l'espectre de protó de la mescla observant un desplaçament dels senyals tan de l'alcohol com de l'àcid respecte els seus espectres originals, (veure taula 12-6).

protó	espècie lliure	(S) + (S) ($\Delta\delta$)
H _{1a}	8,32	8,28 (0,04)
H _{8a}	9,28	9,27 (0,01)
H _{4a,5a}	7,99;7,95	7,99;7,94 (0,00;0,01)
H _{10a}	8,39	8,36 (0,03)
H _{11a}	6,21	6,18 (0,03)
'Bu _a	1,05	1,05 (0,00)
H _{1b}	4,77	4,75 (0,02)
H _{2b}	3,4	3,37 (0,03)

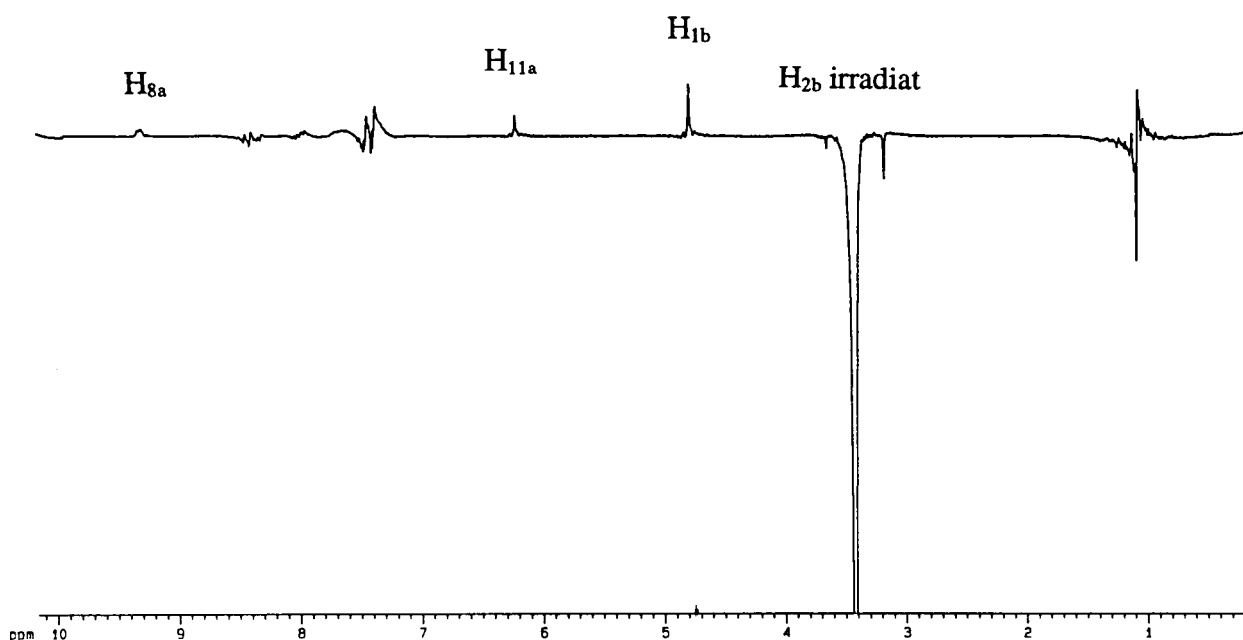
Taula 12-6: Desplaçaments químics de les espècies lliures i complexades en l'associació del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol amb l'àcid (S)-(+)-(α)-metoxifenilacètic

Hem realitzat una sèrie d'experiments NOEDIFF irradiant com en el cas anterior diferents protons de la mescla. Els resultats es poden veure en la taula 12-7.

protó irradiat \ NOE [%]	H _{1b}	H _{2b}	H _{1b'}	H _{11a}	H _{1a}	H _{8a}	^t Bu _a	espectre
H _{1b}	-	-	4,5/2	3,2	-	2,9	-	
H _{2b}	3,8	-	1,2/2	1,3	-	1,1	-	12-8
H _{11a}	0,3	-	-	-	21,7	2,3	13,6/9	
H _{8a}	-	-	-	21,2	(a)	-	15,6/9	
^t Bu _a	-	-	-	12,1	4,9	23	-	

(a) 10% de transferència de saturació

Taula 12-7: NOEs diferencials observats irradiant amb una potència de 65 db diferents protons de la barreja del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol i l'àcid (*S*)-(+)-(α)-metoxifenilacètic



Espectre 12-8: Experiment NOEDIFF on hem irradiat amb una potència de 65 db el protó H_{2b} de l'àcid (α)-metoxifenilacètic observant-se NOEs intermoleculars en els protons H_{11a} i H_{8a} de l'alcohol

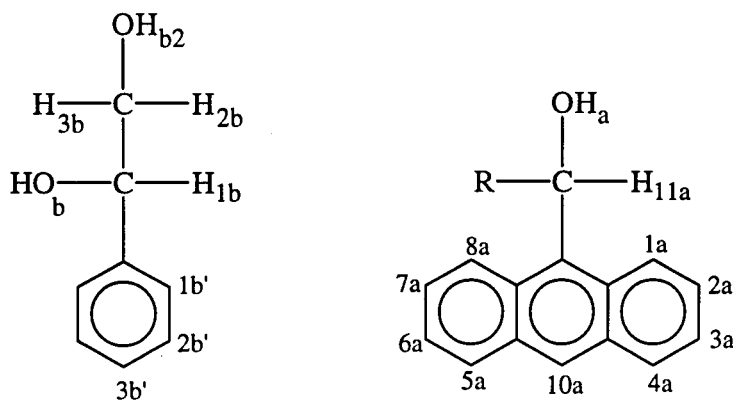
12.2.2.3.- Comparació dels resultats obtinguts en l'addició del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-*S*) a cadascun dels àcid homoquirals

En primer lloc observem els valors dels desplaçaments químics dels protons de l'àcid i de l'alcohol lliures així com els de les mescles (*S*) + (*R*) i (*S*) + (*S*), tabulats en les taules 12-4 i 12-6. Quan s'analitzen els canvis de desplaçament químic cal tenir en compte que els desplaçaments mesurats són un promig dels desplaçaments de totes les espècies presents en la solució. Així doncs, en una mescla determinada la magnitud del desplaçament depèn de la població del complex format i dels desplaçaments químics de l'espècie lliure i de la complexada. En ambdós casos (associació (*S*) + (*R*) i associació (*S*) + (*S*)) la complexació de l'àcid per l'alcohol provoca un lleuger corriment dels senyals cap a camps magnètics més alts. No s'observen gaires diferències relatives en les magnituds d'aquests desplaçaments per les dues associacions diastereomèriques.

Per altra banda, els NOEs intermoleculares observats en els dos subapartats anteriors (taules 12-5 i 12-7) ens donen informació respecte els modes d'interacció entre les molècules en solució. En la mescla (*S*) + (*R*) les irradiacions dels protons metínic (H_{1b}) i metilènic (H_{2b}) de l'àcid donen un NOE considerable sobre el protó *peri* (H_{8a}) i el protó metínic (H_{11a}) de l'alcohol. Així doncs podem afirmar que en aquesta associació els protons metilènics (H_{2b}) i metínics (H_{1b}) de l'àcid es passen una elevada part del temps aprop del protó H_{11a} i del protó *peri* H_{8a} i per tant és possible una relaxació dipolar entre ambdós protons. Pel contrari, en la mescla (*S*) + (*S*) els mateixos protons de les dues espècies es troben més allunyats entre sí d'acord amb la major feblesa dels NOEs intermoleculares mesurats.

En la mescla (*S*) + (*R*) les dues espècies (àcid i alcohol) es troben en promig més properes entre sí per la qual cosa es pot pensar que en aquest cas o bé l'associació és més estable que en la mescla (*S*) + (*S*) o bé el complex d'associació bimolecular format presenta una conformació amb major proximitat de les dues espècies.

12.3.- ESTUDI DE L'ENFRONTAMENT DEL 1-FENIL-1,2-ETANDIOL AMB EL 9-ANTRIL-*TERT*-BUTILCARBINOL I AMB EL (9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETANOL



1-fenil-1,2-etandiol

9-antril-*tert*-butilcarbinol; R = *t*Bu
 (9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol; R = CF₃

Figura 12-3

12.3.1.- Addició del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-*S*) sobre un racemat del 1-fenil-1,2-etandiol (52)

En primer lloc hem preparat una solució de 12 mg (0,087 mmols) del diol amb 34,4 mg (0,13 mmols = 1,5 equivalents) del 9-antril-*tert*-butilcarbinol homoquiral. Posteriorment, hem enregistrat els espectres de protó i de carboni de la barreja així com experiments de correlació ¹H/¹³C i ¹H/¹H (COSY) i experiments NOEDIFF en el diol lliure.

Els resultats dels experiments NOEDIFF pel diol es poden veure en la taula 12-8.

protó irradiat\ NOE[%]	H _{1b}	H _{2b}	H _{3b}	H _{1b'}	H _{2b'}	H _{3b'}
H _{1b}	-	-	-	4,2/2	-	-
H _{1b'}	1,1	0,1	0,3	-	-	-
H _{2b,3b}	8,2	-	-	3,8/2	-	-

Taula 12-8: NOEs diferencials observats irradiant amb una potència de 65 db diferents protons del 1-fenil-1,2-etandiol (52)

L'assignació dels senyals del diol es pot veure en la taula 12-9.

protó	H _{1b}	H _{2b}	H _{3b}	H _{1b'}	H _{2b'}	H _{3b'}
δ (ppm)	4,70 ^d ;4,73 ^d	3,67 ^d ;3,70 ^d	3,62 ^d ;3,64 ^d	7,25	7,28	7,28
carboni	C _{1b}	C _{2b}	-	C _{1b'}	C _{2b'}	C _{3b'}
δ (ppm)	74,3	67,2	-	125,7	127,9	127,4

d. desdoblats per l'efecte de l'alcohol

Taula 12-9

En l'espectre de protó de la barreja observem els desdoblaments ja esmentats en l'apartat anterior (veure subapartat 11.2.3.3, pàgines 282-285 del capítol 11) així com tres senyals molt amples corresponents als tres hidroxils; OH_b i OH_{b2} ressonen a 3,4 i 3,25 respectivament i OH_a ho fa a 2,8 ppm. En aquest cas hem realitzat també una sèrie d'experiments NOEDIFF (veure taula 12-10).

protó irradiat\NOE [%]	H _{1b}	H _{2b}	H _{3b}	H _{1b'}	H _{11a}	H _{1a}	H _{8a}	H _{7a}	OH _a	^t Bu _a
H _{1b}	-	0,9	-	5,3/2	-	-	0,2	-	0,4	-
H _{2b}	3,5	-	-	6,2/2	1,2	-	0,9	-	-	-
H _{8a}	-	-	-	-	0,3	(a)	-	9	0,4	6,5/9
H _{11a}	-	0,6	0,5	-	-	26,5	0,6	-	1,1	7,5/9
^t Bu _a	0,4	-	-	-	9,6	5,8	20,3	-	-	-

(a) 10% de transferència de saturació

Taula 12-10: NOEs diferencials observats irradiant amb una potència de 65db diferents protons de la barreja del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol i el 1-fenil-1,2-etandiol racèmic

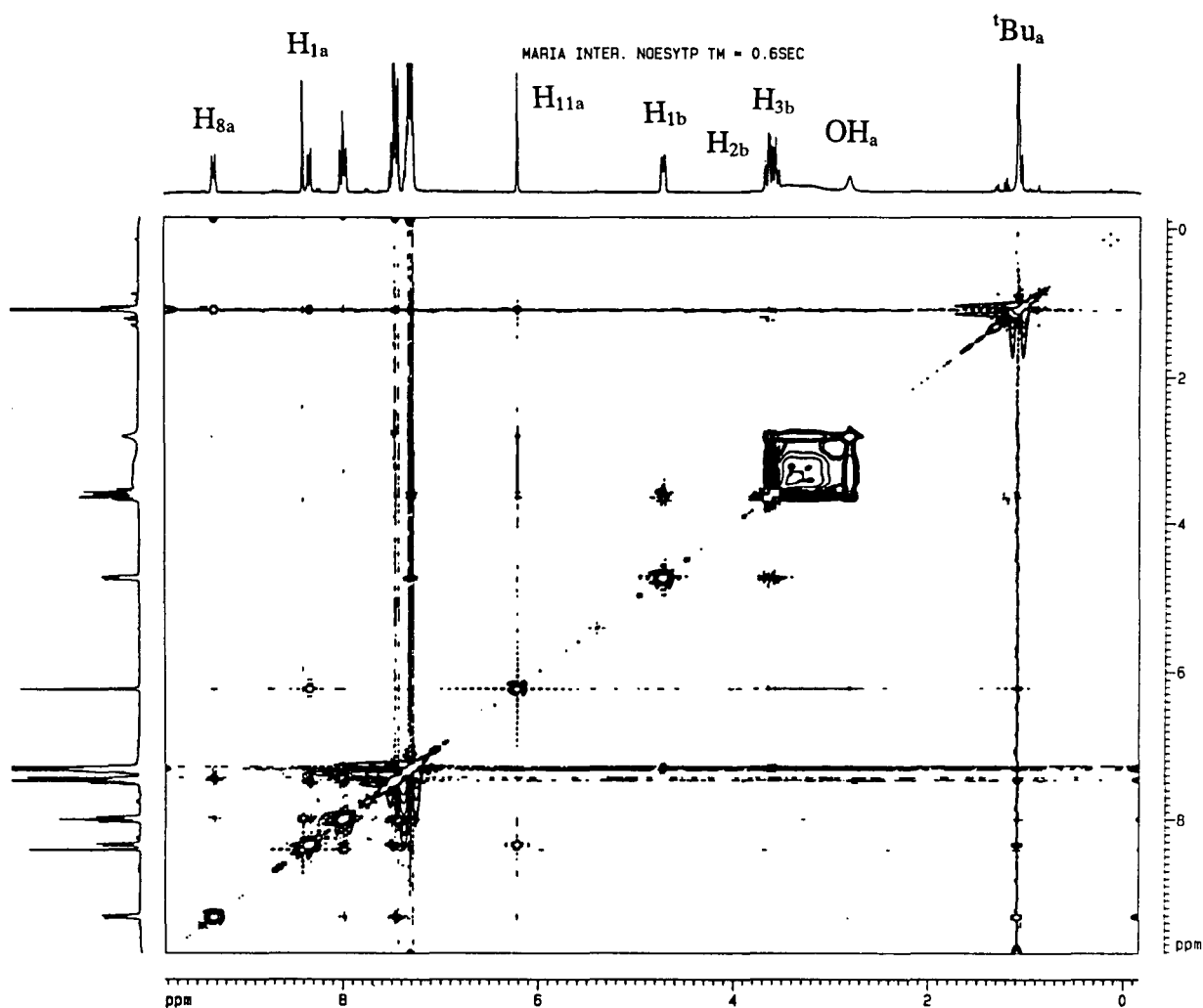
En aquest cas hem observat alguns NOEs intermoleculares per bé que són menors als obtinguts en el cas de treballar amb l'àcid (α)-metoxifenilacètic. La irradiació dels protons metínic (H_{1b}) i metilènic (H_{2b}) del 1-fenil-1,2-etandiol dona NOE sobre el protó *peri* H_{8a} que es troba proper en l'espai a l'hidroxil responsable de la interacció principal per pont d'hidrogen. El propi protó hidroxílic rep també NOE en irradiar el protó metínic H_{1b}. La irradiació del protó metínic de l'alcohol (H_{11a}) dona NOE sobre els protons metilènics (H_{2b} i H_{3b}) del diol.

D'acord amb un model de solvatació per aquestes dues espècies a través de ponts d'hidrogen entre els hidroxils del diol i els centres àcids de l'alcohol (H_{11a} i OH_a) és lògic que hi hagi NOE intermolecular entre els protons de les dues espècies responsables d'aquestes interaccions i/o els protons propers en l'espai a aquests punts.

Per tal d'ampliar l'estudi de les interaccions intermoleculares entre ambdues espècies hem realitzat una sèrie d'experiments NOESY-TP amb temps de mescla (τ_m) diferents : 0,1 i 0,6 segons. En l'experiment realitzat amb $\tau_m = 0,1$ s veiem els següents pics intramoleculares: (^tBu_a, H_{1a}), (^tBu_a, H_{8a}), (^tBu_a, H_{11a}), (H_{1a}, H_{2a}), (H_{1a}, H_{11a}), (H_{2a}, H_{4a}), (H_{3a}, H_{4a}), (H_{5a}, H_{6a}), (H_{5a}, H_{7a}), (H_{5a}, H_{8a}), (H_{7a}, H_{8a}) (H_{1b}, H_{2b}), (H_{1b}, H_{3b}), així com tots els seus pics simètrics i els pics positius d'intercanvi químic entre l'hidroxil del 9-antril-*tert*-buticarbinol (OH_a) i els dos hidroxils del diol

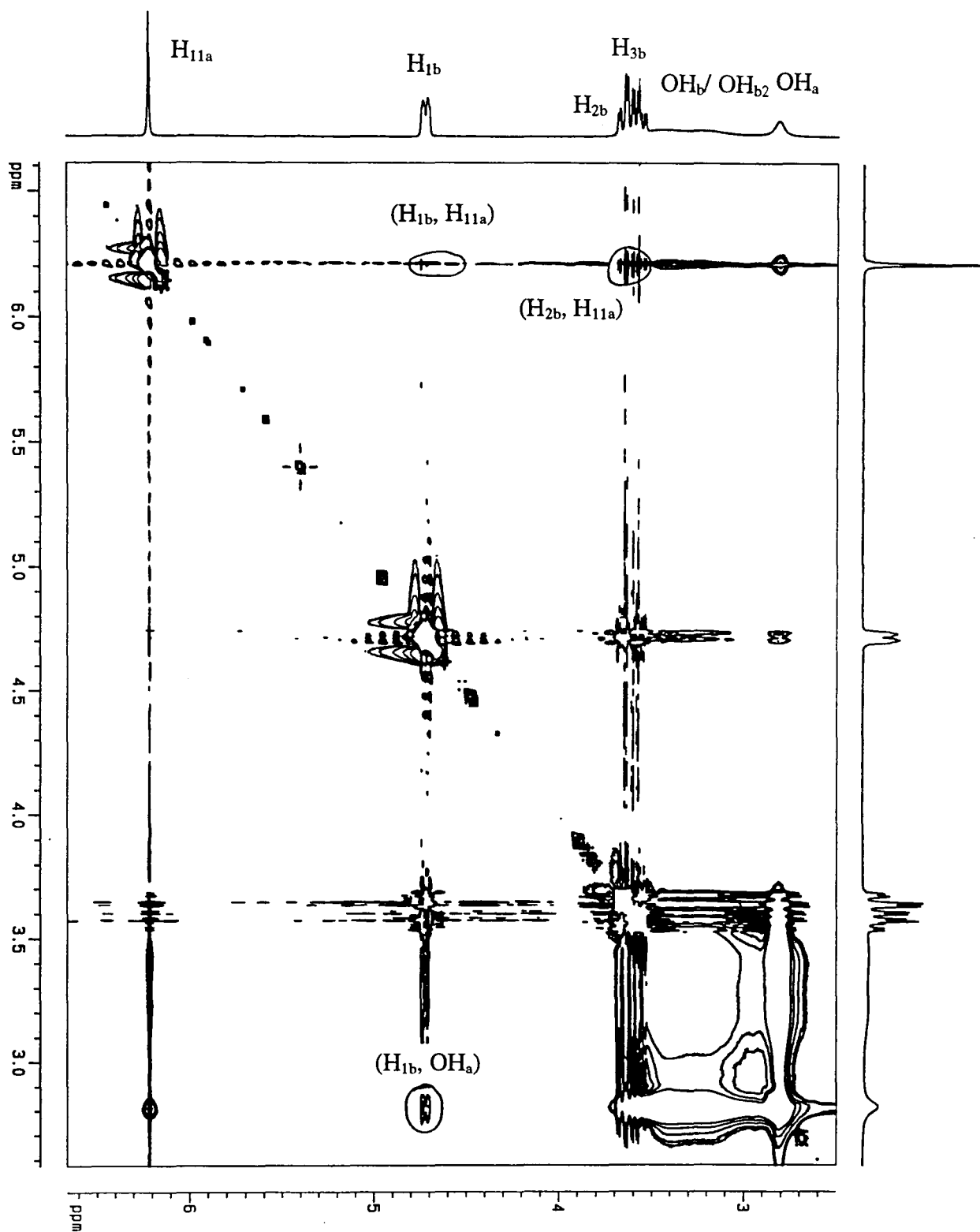
(OH_b i OH_{b2}).

L'experiment realitzat amb un temps de mescla més llarg $\tau_m = 0,6$ s ens permet veure més bé els pics NOESY i els pics d'intercanvi químic (veure espectre 12-9, tot sencer). A més a més dels pics anteriorment esmentats veiem els següents pics intermoleculares, (veure espectre 12-10: part reduïda): (H_{1b}, OH_a), (H_{1b}, H_{11a}) i (H_{2b}, H_{11a}). La proximitat entre aquests nuclis ja es posava de manifest en els experiments NOEDIFF realitzats anteriorment amb aquesta mescla.



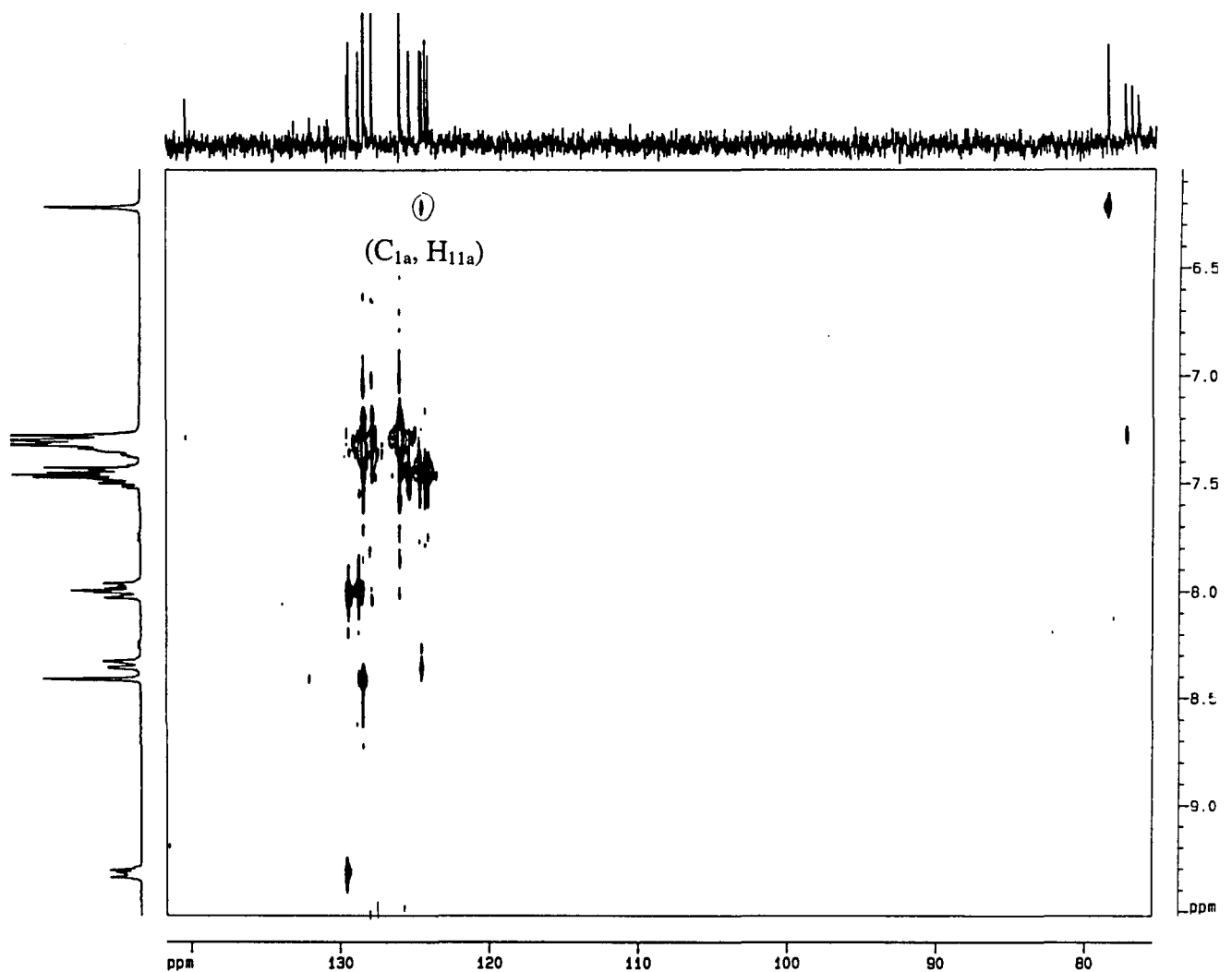
Espectre 12-9: Experiment NOESY-TP realitzat en cloroform deuterat amb la barreja del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-*S*) i el racemat del 1-fenil-1,2-etandiol (52) utilitzant un temps de mescla de 0,6 segons

12. Estudi d'interaccions intermoleculars per NOEs



Espectre 12-10: Ampliació d'una part de l'experiment NOESY-TP realitzat en cloroform deuterat amb la barreja del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6-S**) i el racemat del 1-fenil-1,2-etandiol (**52**) utilitzant un temps de mescla de 0,6 segons on es poden veure els pics corresponents a les interaccions intermoleculars

Per finalitzar amb l'estudi de les interaccions en aquesta mescla hem realitzat un experiment HOESY amb un temps de barreja (τ_m) de 6 segons (veure espectre 12-11).



Espectre 12-11: Ampliació d'una part de l'experiment HOESY realitzat en cloroform deuterat amb la barreja del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6-S**) i el racemat del 1-fenil-1,2-etandiol (**52**) utilitzant un temps de mescla de 6 segons on es pot veure el pic corresponent a la interacció entre el protó metínic (H_{11a}) de l'alcohol i el seu corresponent carboni C_{1a}

Aquest experiment ens ha permès d'observar pics intramoleculares entre els àtoms de carboni i els protons directament units així com un pic HOESY intramolecular entre els protons metílics del grup *tert*-butil i el seu carboni quaternari i un pic entre el protó metínic (H_{11a}) de l'alcohol i el carboni C_{1a} directament unit al protó *peri* H_{1a} .

12.3.2.- Addició del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6-S**) sobre el 1-fenil-1,2-etandiol (**52**) homoquiral

Seguint el mateix procediment que per l'àcid (α)-metoxifenilacètic realitzem un estudi en detall dels dos complexos diastereomèrics formats en afegir l'alcohol homoquiral a cadascun dels enantiòmers del diol. Així doncs, s'analitzen dues mescles: a) addició del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6-S**) al (*R*)-(-)-1-fenil-1,2-etandiol (**52-R**) i b) addició del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6-S**) al (*S*)-(+)-1-fenil-1,2-etandiol (**52-S**).

12.3.2.1.- Addició del (*S*)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol al (*R*)-(-)-1-fenil-1,2-etandiol

Hem preparat una mescla de 15 mg (0,109 mmols) del diol homoquiral amb 28,69 mg (0,109 mmols = 1 equivalent) de l'alcohol en cloroform deuterat. Posteriorment, hem enregistrat l'espectre de protó mesurant els desplaçaments dels senyals respecte els espectres de les espècies lliures (veure taula 12-11) que en aquest cas són bastant petits.

protó	espècie lliure	(S) + (R) ($\Delta\delta$)
H _{1a}	8,32	8,32 (0,00)
H _{8a}	9,28	9,27 (0,01)
H _{4a,5a}	7,99;7,95	7,98;7,95 (0,01;0,00)
H _{10a}	8,39	8,39 (0,00)
H _{11a}	6,21	6,20 (0,01)
^t Bu _a	1,05	1,05 (0,00)
H _{1b}	4,79	4,79 (0,00)
H _{2b}	3,73	3,73 (0,00)
H _{3b}	3,62	3,63 (0,01)

Taula 12-11 : Desplaçaments químics de les espècies lliures i complexades en l'associació del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-S) amb el dialcohol (R)-(-)-1-fenil-1,2-etandiol (52-R)

Posteriorment hem enregistrat una sèrie d'experiments NOEDIFF irradiant una sèrie de protons de la mescla. Els resultats obtinguts es presenten en la taula 12-12.

protó irradiat\NOE [%]	H _{1b}	H _{2b}	H _{3b}	H _{1b'}	H _{11a}	H _{1a}	H _{8a}	Ant _a	^t Bu _a
H _{11a}	-	-	-	-	-	27,0	0,3	-7(H _{2a});8,6(H _{7a})	11,3/9
H _{8a}	-	-	-	-	0,2	(a)	-	-7,9 (H _{7a})	-
H _{4a,5a}	-	-	-	-	-	-	-	17,5(H _{10a}),18,6 (H _{3a,6a})	6,5/9
^t Bu _a	-	-	-	-	10,3	5,3	20,6	-5,1 (H _{7a})	-
H _{1b}	-	-	-	30,6/2	0,2	-	0,3	0,3 (H _{4a,5a})	-
H _{2b}	-	-	-	41,9/2	-	-	-	-	-

(a) 10 % de transferència de saturació; Ant_a: protons antracènics de l'alcohol

Taula 12-12: NOEs diferencials observats irradiant amb una potència de 65db diferents protons de la barreja del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butil-carbinol (6-S) i el (R)-(-)-1-fenil-1,2-etandiol (52-R)

12.3.2.2.- Addició del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-S) al (S)-(+)-1-fenil-1,2-etandiol (52-S)

Hem preparat una mescla de 15,3 mg (0,110 mmols) de l'enantiòmer dextrògir del diol amb 29,3 mg (0,110 mmols = 1 equivalent) de l'alcohol levògir en cloroform deuterat. Posteriorment, hem enregistrat l'espectre de protó de la barreja mesurant el desplaçament dels senyals respecte els anàlegs en les espècies lliures (veure taula 12-13).

protó	espècie lliure	(S) + (S) ($\Delta\delta$)
H _{1a}	8,32	8,29 (0,03)
H _{8a}	9,28	9,28 (0,00)
H _{4a,5a}	7,99;7,95	7,96;7,93 (0,03;0,02)
H _{10a}	8,39	8,36 (0,03)
H _{11a}	6,21	6,17 (0,04)
'Bu _a	1,05	1,05 (0,00)
H _{1b}	4,79	4,67 (0,12)
H _{2b}	3,73	3,62 (0,11)
H _{3b}	3,62	3,53 (0,09)

Taula 12-13 : Desplaçaments químics de les espècies lliures i complexades en l'associació del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-S) amb el dialcohol (S)-(+)-1-fenil-1,2-etandiol (52-S)

En aquest cas també, hem realitzat els mateixos experiments NOEDIFF que en l'estudi de la corresponent associació diastereomèrica (veure subapartat 12.3.2.1). Els resultats es presenten en la taula 12-14.

Protó irradiat\NOE [%]	H _{1b}	H _{2b}	H _{3b}	H _{1b'}	H _{11a}	H _{1a}	H _{8a}	Ant _a	'Bu _a
H _{11a}	-	-	-	-	-	29,3	0,5	-3,6(H _{2a})- 2,6(H _{7a})	13,8/9
H _{8a}	2,4	3,2	-	-	0,5	(a)	-	-8,2 (H _{7a})	7,7/9
H _{4a,5a}	-	-	-	-	1,6	-	-	17,0(H _{10a}) 10(H _{3a,6a})	-
'Bu _a	-	-	-	-	10,6	5,1	21,1	-	-
H _{1b}	-	-	-	6,2/2	0,5	-	0,5	-	-
H _{2b}	7,9	-	-	4,5/2	2,2	-	1,6	-	-

Taula 12-14: NOEs diferencials observats irradiant amb una potència de 65db diferents protons de la barreja del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butil-carbinol i el (S)-(+)-1-fenil-1,2-etandiol

12.3.2.3.- Comparació dels resultats obtinguts en l'addició del (S)-(-)-9-antril-*tert*-butilcarbinol (6-S) a cadascun dels diols homoquirals

En primer lloc ens fixem en els desplaçaments químics associats a cadascuna de les barreges. Els resultats mesurats i tabulats en les taules 12-11 i 12-13 mostren diferències considerables pels dos casos. Mentre que en l'associació (S) + (R) els desplaçaments són petits, en l'associació diastereomèrica, (S) + (S), l'alcohol levògir sembla provocar un desplaçament considerable dels senyals en l'espectre de protó. Aquest fet pot ser degut a que en el darrer cas l'associació és més forta per la formació d'un complex de solvatació més estable.

Els experiments NOEDIFF realitzats donen una informació complementària que ens pot ser molt útil a l'hora d'interpretar la distribució espacial de les dues molècules en els complexos formats.

En l'associació (S) + (R) gairebé no obtenim NOEs intermoleculares. Només observem efectes molt petits (veure taula 12-12) entre el protó metínic (H_{1b}) del diol i els protons metínic (H_{11a}) i *peri* (H_{8a}) del 9-antril-*tert*-butilcarbinol. En aquest cas, cal destacar els elevats NOEs intramoleculares obtinguts sobre els protons aromàtics

(H_{1b}) en irradiar els protons metínic (H_{1b}) i metilènic (H_{2b}) del diol.

En l'associació (S) + (S) obtenim NOEs intermoleculares més elevats (veure taula 12-14). En irradiar el protó metínic del diol (H_{1b}) observem un NOE del 0,5 % sobre el protó *peri* (H_{8a}) i un NOE del 0,5 % sobre el protó metínic (H_{11a}) del 9-antril-*tert*-butilcarbinol. En irradiar el protó metilènic del diol (H_{2b}) obtenim un efecte del 1,6 % sobre el protó metínic (H_{11a}) i un efecte del 2,2 % sobre el protó *peri* (H_{8a}). De la mateixa manera, la irradiació del protó H_{8a} dona NOE sobre els protons H_{1b} i H_{2b} del diol. En aquest cas els protons metínic (H_{1b}) i metilènic (H_{2b}) es troben allunyats de l'anell aromàtic de la pròpia espècie tal i com es deriva dels petits NOEs observats entre aquests nuclis i el protó de l'anell H_{1b}.

Els resultats obtinguts corroboren la hipòtesi ja esmentada després de la lectura dels desplaçaments químics: la complexació sembla ser més forta en l'associació (S) + (S) ja que els nuclis de les dues molècules responsables de la solvatació es troben en promig més propers entre sí. En l'associació (S) + (R) és difícil detectar NOEs intermoleculares ja que la complexació entre les dues espècies és més feble.

Les variacions dels NOEs intramoleculares en les dues associacions poden donar-nos una idea de la conformació adoptada en cadascun dels dos complexos de solvatació. En l'associació (S) + (S) la proximitat dels protons metínic i metilènics de l'alcohol respecte de l'anell aromàtic de la mateixa molècula és menor que en l'associació (S) + (R) per la qual cosa podem pensar que l'alcohol levògir es troba menys replegat sobre sí mateix quan s'associa amb el diol dextrògir.

12.3.3.- Addició del (R)-(-)-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol (1c-R) sobre un racemat del 1-fenil-1,2-etandiol (52)

En aquest cas hem utilitzat l'alcohol de Pirkle homoquiral per tal d'estudiar la solvatació d'aquesta espècie amb el diol i analitzar possibles interaccions intermoleculares per la formació de complexos binaris contrastant les dades amb les de la solvatació pel 9-antril-*tert*-butilcarbinol.

Hem preparat una solució de 14 mg (0,10 mols) del diol amb 34,26 (0,125

mmols = 1,25 equivalents) de l'alcohol de Pirkle homoquiral. En l'espectre de protó de la barreja observem els desdoblaments ja esmentats anteriorment (veure subapartat 11.2.3.3, pàgines 281-282 en capítol 11).

En aquest cas, els tres senyals hidroxílics de la barreja no constitueixen bandes amples sinó pics ben definits i estrets. L'hidroxil de l'alcohol (OH_a) ressona a 2,68 ppm i els hidroxils del diol (OH_b i OH_{b2}) ho fan a 2,30 i 2,28 ppm. En aquest punt cal recordar que els protons *peri* de l'alcohol de Pirkle ressonen com a dos senyals amples donada una menor barrera de rotació de l'enllaç $\text{C}_9 - \text{C}_{11}$ que en el 9-antril-*tert*-butilcarbinol.

En aquest cas també hem realitzat una sèrie d'experiments NOEDIFF (veure taula 12-15).

protó irradiat\NOE [%]	H_{1b}	H_{2b}	H_{3b}	H_{1b}'	H_{11a}	$\text{H}_{1a};\text{H}_{8a}$	OH_a	OH_b	OH_{b2}
H_{1b}	-	0,6	-	-	-	-	-	0,6	0,5
H_{2b}	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-
H_{11a}	-	-	-	-	-	6 ; 8,5	4,6	2,5	2,3
H_{8a}	-	-	-	-	32	(a)	6,3	-	-

(a) 100 % de transferència de saturació

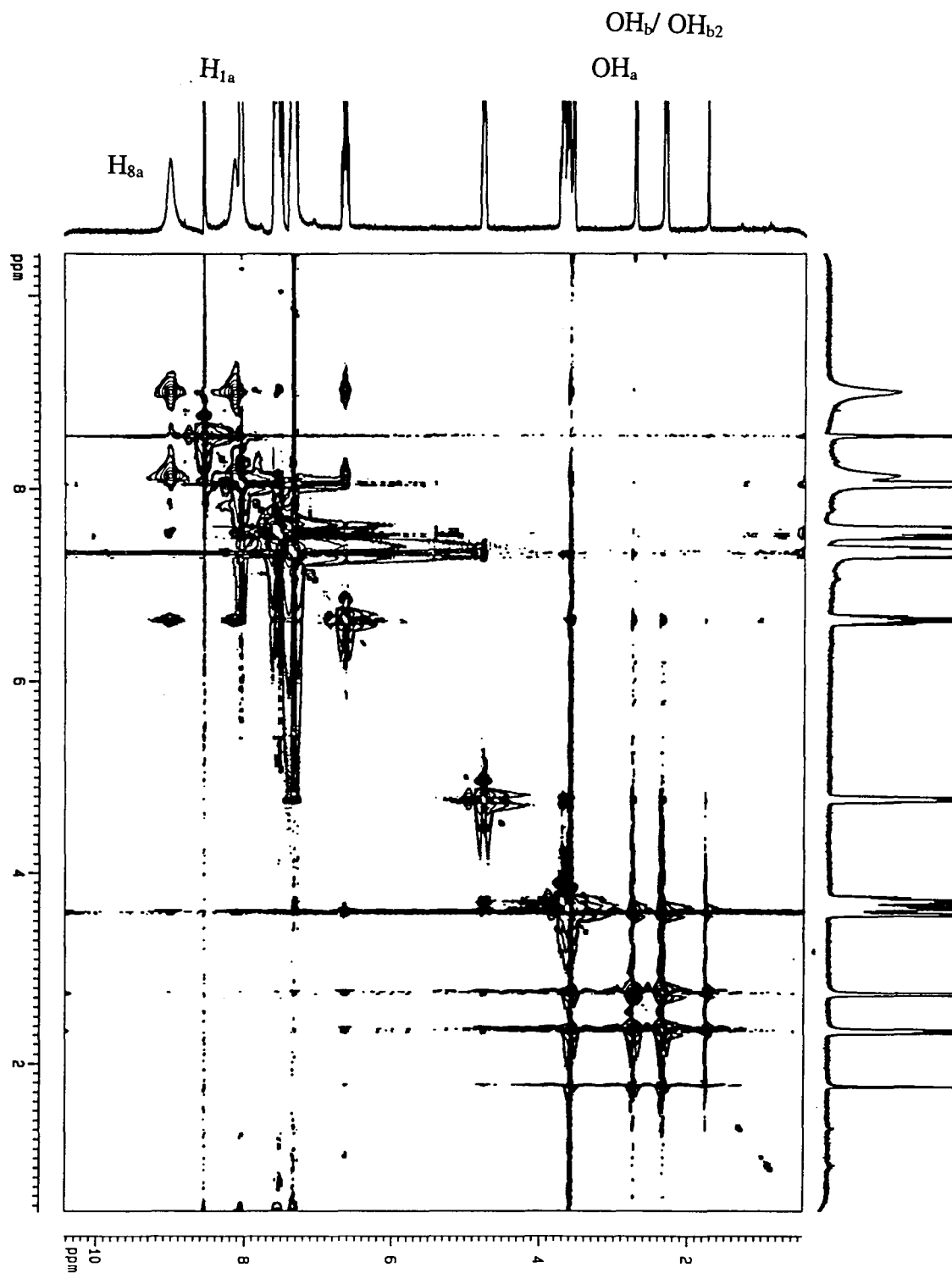
Taula 12-15: NOEs diferencials observats irradiant amb una potència de 65db els protons H_{1b} i H_{11a} i de 80 db els protons H_{8a} i H_{2b} en la barreja del (*R*)-(-)-9-antril-2,2,2-trifluoroetanol (**1c-R**) i el 1-fenil-1,2-etandiol racèmic (**52**)

En aquest cas tan sols observem alguns NOEs intermoleculares: la irradiació del protó metínic de l'alcohol (H_{11a}) dóna NOE sobre els dos hidroxils del diol i la irradiació del protó metilènic (H_{2b}) del diol dóna un petit efecte NOE sobre l'esmentat protó H_{11a} i sobre alguns protons antracènics de l'alcohol.

A diferència de l'associació del diol amb el 9-antril-*tert*-butilcarbinol en aquest cas els protons *peri* de l'alcohol no reben NOE en irradiar els protons del diol. De la mateixa manera, no hi ha NOE entre el protó metilènic de l'alcohol de Pirkle i els protons metínic (H_{1b}) i metilènics (H_{2b} i H_{3b}) del 1-fenil-1,2-etandiol.

Per bé que sabem que l'alcohol de Pirkle solvata al 1-fenil-1,2-etandiol sembla que en aquest cas l'associació dóna lloc a complexos binaris de curta vida mitja. La menor rigidesa de l'alcohol fa que les interaccions entre ambdues espècies durin menys temps i per tant que sigui més difícil d'observar NOEs intermoleculares.

En aquest cas, hem estudiat també les interaccions amb la tècnica bidimensional NOESY-TP. Els temps de mescla utilitzats (τ_m) han estat els següents: 0,2, 0,6, 0,8 i 1,5 segons. A mesura que hem anat augmentant el temps de mescla hem obtingut millors resultats. En aquests experiments a més dels pics NOESY s'observen pics d'intercanvi químic entre els dos protons *peri* de l'anell antracènic i entre els tres protons hidroxílics (veure espectre 12-12).



Espectre 12-12: Experiment NOESY-TP en cloroform deuterat de la barreja del (*R*)-(-)-9-antril-2,2,2-trifluoroetanol (6-R) i el 1-fenil-1,2-etandiol (52) racèmic utilitzant un temps de mescla d'un segon

**13. PREPARACIÓ DELS ANTRIL ALQUILCARBINOLS
I DE LES ANTRIL ALQUILCETONES**

13.- PREPARACIÓ DELS ANTRIL ALQUILCARBINOLS I DE LES ANTRIL ALQUILCETONES I DESCRIPCIÓ DE LES SEVES PROPIETATS FÍSiques I ESPECTROSCÒPIQUES

13.1.- OBSERVACIONS GENERALS

13.1.1.- Espectroscòpia i espectrometria

Els espectres d'infraroig (IR) es van enregistrar en un espectrofotòmetre model Nicolet 5ZDX, amb transformada de Fourier. Les abreviatures utilitzades per descriure la intensitat de les bandes observades són les següents : s (intensa), m (mitja) i w (feble).

Els espectres d'ultraviolat (UV) es van enregistrar amb un espectrofotòmetre Hewlett&Packard 8452 A amb detector de diodes, connectat a un ordinador Hewlett&Packard "Vectra".

Els espectres de masses (EM) van ser realitzats en el Servei d'Anàlisi Elemental de la Universitat Autònoma de Barcelona en un espectròmetre Hewlett-Packard model 5989 A, fent servir la tècnica per impacte electrònic i amb injecció directa en sonda (DIP).

13.1.2.- Cromatografia

En les anàlisis realitzades per cromatografia de gasos (CG) es va utilitzar un cromatògraf Hewlett-Packard, model 5890, acoblat a un integrador Hewlett-Packard 3390 A i amb una columna capil·lar *cross-linked* de dimetil silicona 12m x 0,2 mm x 0,33 µm.

En les anàlisis realitzades per cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) es va emprar un cromatògraf de la marca Waters amb un detector, model PDA 996 (*Photo Diode Array*) acoblat a dues bombes Waters, model 510. La columna emprada correspon a una C₁₈ de 20 x 0,46 cm.

Les cromatografies a pressió van ser realitzades sobre gel de sílice de 230-400 mesh.

13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

Les cromatografies de capa fina es van efectuar sobre cromatofolis Alugram Sil G/UV₂₅₄ de 0,25 mm de gruix. El revelat de les mateixes es va realitzar sota una làmpada d'ultraviolat de 254 nm.

13.1.3.- Utilitatge de laboratori

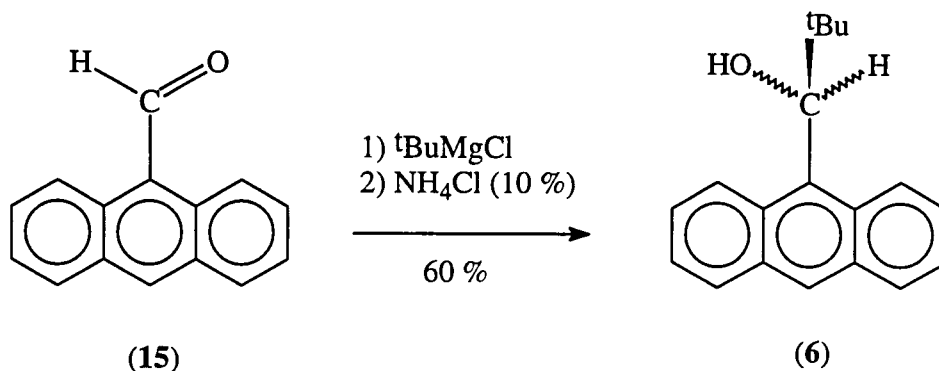
Els punts de fusió van ser determinats en un bloc Kofler de la marca Reichert i no van ser corregits.

Els poders rotatoris $[\alpha]_D$ es van determinar en un polarímetre Propol Automatisches model Dr Kermchen, utilitzant una cubeta de $5 \cdot 10^{-2}$ dm de longitud.

13.1.4.- Anàlisi elemental

Les anàlisis elementals van ser realitzades per l'Institut de Química Bio-Orgànica de Barcelona (CSIC) i pel Servei d'Anàlisi Elemental de la Universitat Autònoma de Barcelona.

13.2.- SÍNTESIS

13.2.1.- Síntesis dels 9-antril alquilcarbinols mitjançant la reacció de Grignarda).- Obtenció del 9-antril-*tert*-butilcarbinol racèmic* Procediment:

En un matràs de fons rodó d'una boca de 100 ml, tancat amb un sèptum i sota atmosfera d'argó, es col·loca una solució de 1g (4,85 mmols) d'antracè-9-carboxal·hid (15) en 30 ml de THF anhidre. A -70 °C i sota agitació magnètica s'afegeixen durant 30 minuts i amb una xeringa 2,9 ml (1,2 equivalents) d'una solució de clorur de *tert*-butilmagnesi. Una vegada acabada l'addició es deixa la solució agitant a baixa temperatura durant una hora i posteriorment es deixa tres hores a temperatura ambient. La barreja es deixa refredar a -70 °C i s'hidrolitza lentament amb 20 ml d'una solució aquosa al 10% de clorur amònic. La fase orgànica es separa i la fase aquosa s'extreu tres vegades amb 20 ml de dietilèter. Els extractes orgànics s'ajunten amb la fase orgànica, s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre i es filtren. Després de l'evaporació del dissolvent amb el rotavapor a temperatura ambient obtenim un cru de reacció que conté producte de partida i l'alcohol (6) desitjat. La purificació de l'alcohol es fa per cromatografia en columna *flash* (2cm de diàmetre, 25 cm de gel de sílice) utilitzant una mescla hexà/clorur de metilè (1/1) tant per la compactació com per l'elució. El rendiment de la reacció és del 60 % (0,77 g d'alcohol). Després d'una recristal·lització amb ciclohexà s'obté el 1-(9-antril)-2,2-

dimetil-propanol pur, un sòlid blanc.

* Dades físiques i espectroscòpiques de (6) :

- **Punt de fusió** : 125-126 °C.

- **IR (KBr) cm^{-1}** : 3557 (OH) (s), 3403 (w), 2952 (m), 1616 (s), 1475 (s), 1440 (s), 1370 (m), 1159 (m), 1082 (s), 1004 (s), 899 (s), 737 (s).

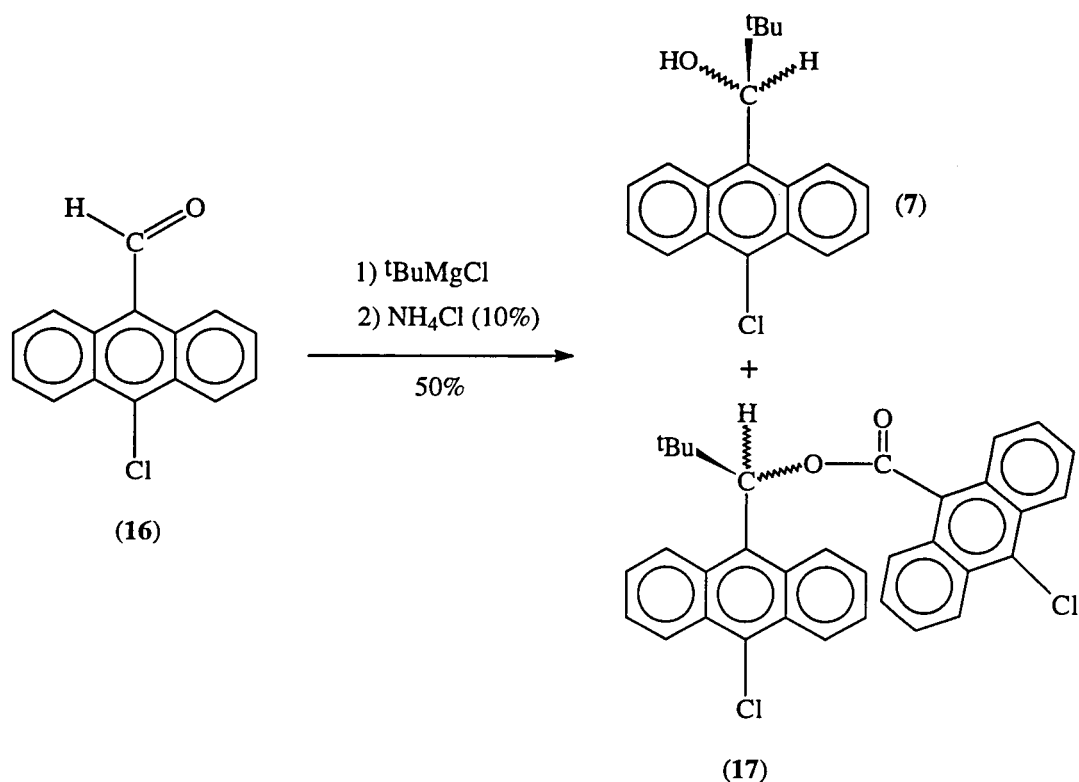
- **EM (m/z) (%)** : 265 (M+1, 3), 264 (M, 14), 208 (M+1-C₄H₉, 19), 207 (M-C₄H₉, 100), 179 (51), 178 (38), 177 (8), 176 (9), 152 (5), 151 (4).

- **Anàlisi elemental** calculada per C₁₉H₂₀O: C: 86,32 %, H: 7,63 %; experimental: C: 86,36 %, H: 7,73 %.

- **¹H-RMN** (veure secció 7.2.1.1, pàgina 102)

- **¹³C-RMN** (veure secció 7.2.1.2, pàgina 109)

b).- **Obtenció del 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (7) racèmic**



13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

* Procediment:

En un matràs de fons rodó de 100 ml, tancat amb un sèptum i sota atmosfera d'argó, s'afegeix una solució de 1g (4,15 mmols) de 10-cloroantracè-9-carboxaldehid en 40 ml de THF anhidre. A -70 °C i sota agitació magnètica s'afegeixen durant 30 minuts i amb una xeringa 2,5 ml (5,06 mmols) d'una solució de clorur de *tert*-butilmagnesi. Una vegada acabada l'addició es deixa la solució agitant a baixa temperatura durant una hora i posteriorment es deixa tres hores a temperatura ambient. La barreja es deixa refredar a -70 °C i s'hidrolitza lentament amb 20 ml d'una solució aquosa al 10 % de clorur amònic. La fase orgànica es separa i la fase aquosa s'extreu tres vegades amb 20 ml de dietilèter. Els extractes orgànics s'ajunten amb la fase orgànica, s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre i es filtren. Després d'evaporar el dissolvent en un rotavapor a temperatura ambient obtenim un cru de reacció que conté producte de partida, 9-(10-cloroantril)-*tert*-butilcarbinol (**7**) i 10-cloroantracè-9-carboxilat de 1-(9-(10-cloroantril))-2,2-dimetilpropil (**17**). La purificació del producte es fa per cromatografia en columna *flash* o a pressió (2 cm de diàmetre, 25 cm de gel de sílice) utilitzant una mescla hexà/clorur de metilè (2/1). El rendiment de la reacció és del 50 % (0,62 g d'alcohol). Deprés d'una recristal.lització amb hexà s'obté el 1-(9-(10-cloroantril))-2,2-dimetil-propanol pur, un sòlid groc.

* Dades físiques i espectroscòpiques de (7) :

- **Punt de fusió** : 130-131 °C.

- **IR** (KBr) cm^{-1} : 3554 (OH) (s), 3104 (w), 2951 (s), 2904 (m), 2868 (m), 2106 (w), 1617 (m), 1472 (m), 1392 (m), 1362 (m), 1275 (m), 1081 (s), 1003 (s), 931 (s), 882 (m), 772 (s), 737 (s).

- **EM** (m/z) (%) : 299 (M+1, 3), 298 (M, 2), 297 (M-1, 9), 242 (34), 241 (M-C₄H₉, 17), 240 (99), 211 (M-C₅H₁₁O, 11), 205 (9), 204 (10), 178 (16), 177 (100), 176 (M-C₅H₁₁OCl, 16), 175 (30), 174 (5).

- **Anàlisi elemental** calculada per C₁₉H₁₉OCl: C: 76,33 %, H: 6,41 % ;experimental:

13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

C: 76,26 %, H: 6,39 %.

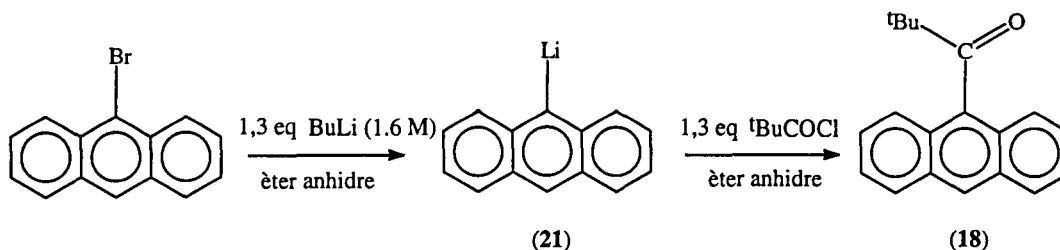
- ^1H -RMN (veure secció 7.2.2.1, pàgina 113)

- ^{13}C -RMN (veure secció 7.2.2.2, pàgina 121)

13.2.2.- Obtenció dels 9-antril alquilcarbinols via la reducció de les cetones precursors

- Obtenció del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (6)

a).- Síntesi del 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè o 1-(9-antril)-2,2-dimetilpropan-1-ona(18)



* Procediment:

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 3 g (11,68 mmols) de bromoantracè en 60 ml d'èter anhidre. S'afegeixen 9,5 ml (15,18 mmols = 1,3 equivalents) de BuLi 1,6 M a poc a poc i es deixa a temperatura ambient durant tres hores. La barreja es deixa refredar a

- 40°C i s'afegeixen lentament 1,9 ml (15,18 mmols) de clorur de pivaloil. Una vegada afegit es deixa a temperatura ambient durant 90 minuts i es fa un control de la reacció per cromatografia de gasos per comprovar la seva fi. Es fa el tractament de la reacció mitjançant successius rentats amb una solució saturada de NH_4Cl , (1 x 250 ml), una solució al 10 % de NaOH (2 x 250 ml) i aigua. La fase orgànica s'asseca amb sulfat de sodi anhidre i s'evapora el dissolvent en el rotavapor. S'obtenen 3,5 g del cru de reacció que es purifica per cromatografia en gel de sílice utilitzant com eluent una mescla hexà/acetat d'etil (95/5). La fracció majoritària que s'obté correspon a un sòlid

13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

groc que s'identifica com a 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (**18**) (2,3 g, 75 % de rendiment).

* Dades físiques i espectroscòpiques de (**18**) :

- **Punt de fusió** : 138-140 °C.

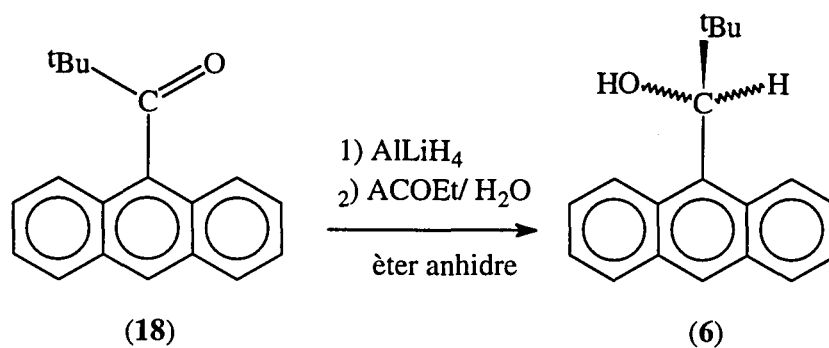
- **IR** (KBr) cm^{-1} : 3058 (w), 2973 (m), 2868 (w), 1686 (s, C=O), 1475 (m), 1075 (s), 906 (s), 737 (s).

- **EM** (m/z) (%) : 262 (M,11), 206 (17), 205 (M-C₄H₉,100), 177 (M-C₅H₉O,44), 176 (34), 151 (11).

- **¹H-RMN** (veure secció 6.2.1.1, pàgina 85)

- **¹³C-RMN** (veure secció 6.2.1.2, pàgina 89)

b).- Reducció del 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (**18**)



* Procediment:

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, tancat amb un sèptum i sota atmosfera de nitrogen, s'afegeix amb una xeringa una dissolució de 250 mg (0,954 mmols) de 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (**18**) en 20 ml d'èter anhidre. Posteriorment, es prepara una solució de 56 mg d'hidrur d'alumini i liti en 20 ml d'èter anhidre. Aquesta solució s'afegeix lentament amb una xeringa sobre la solució que conté la cetona. El

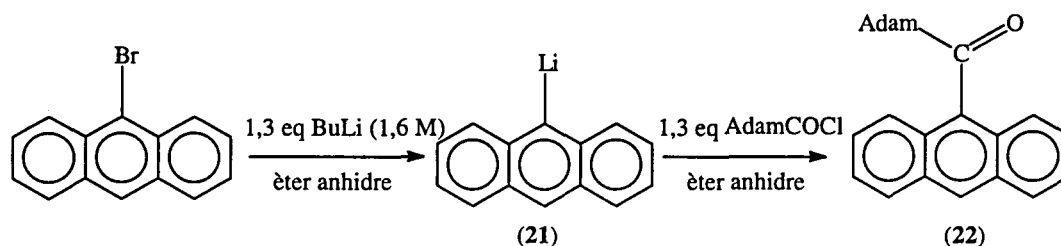
13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

seguiment de la reacció es fa per cromatografia de capa fina utilitzant una mescla hexà/acetat d'etil (95/5) com a eluent. La cetona ($R_f = 0,25$) va desapareixent i al mateix temps es va formant l'alcohol (**6**) ($R_f = 0,06$). Després de mitja hora de reacció ja no queda gens de cetona de partida. Finalitzada la reacció es tracta el cru de reacció afegint acetat d'etil gota a gota i després aigua-gel per tal de destruir la resta d'hidrur que no ha reaccionat. Es fan extraccions successives amb clorur de metilè, es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. La purificació del 9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**) es fa per recristal.lització en hexà.

Les característiques físiques i espectroscòpiques d'aquest producte han estat descrites anteriorment.

- Obtenció del 9-(antril)-adamantilcarbinol (**11**)

a).- Síntesi de 9-(1-adamantancarbonil)antracè (**22**)



* Procediment:

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 0,53 g (2,06 mmols) de bromoantracè en 20 ml d'èter anhidre. S'afegeixen 1,7 ml (2,67 mmols = 1,3 equivalents) de BuLi 1,6 M a poc a poc i es deixa a temperatura ambient durant tres hores. La barreja es deixa refredar a - 40 °C i s'afegeixen lentament 0,53 g (2,67 mmols) de clorur de 1-adamantancarbonil 95 %. Una vegada afegit es deixa a temperatura ambient durant 90 minuts i es fa un control de la reacció per cromatografia de gasos per comprovar la seva fi. Es fa el mateix tractament de la reacció descrit en la síntesi de 9-(1-oxo-2,2-

13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

dimetilpropil)antracè (18). S'obtenen 0,4 g del cru de reacció que es purifica per tal de separar de restes d'antracè per cromatografia en gel de sílice utilitzant com eluent una mescla hexà/clorur de metilè (3/1). La fracció majoritària que s'obté correspon a un sòlid groc que s'identifica com a 9-(1-adamantancarbonil)antracè (22) (0,27 g, 40 % de rendiment).

* Dades físiques i espectroscòpiques de (22) :

- **Punt de fusió** : 167-170 °C.

- **IR** (KBr) cm^{-1} : 2924 (s), 2903 (s), 1687 (s, C=O), 1447 (m), 1349 (w), 1265 (w), 1194 (w), 1173 (m), 1145 (m), 913 (m), 892 (m), 843 (m), 737 (s), 611(m).

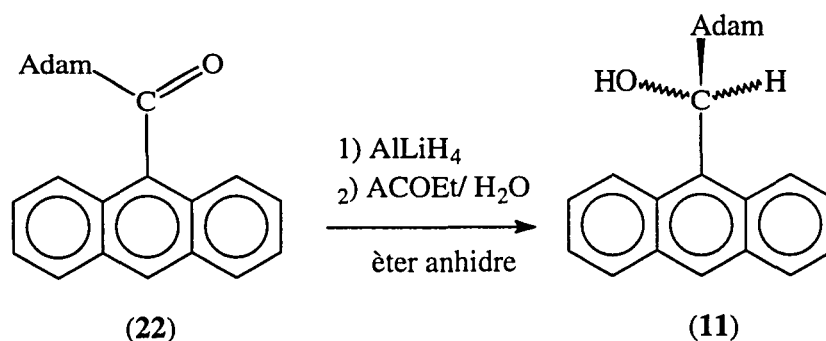
- **EM** (m/z) (%) : 340 (M, 3), 262 (2), 235 (13), 234 (11), 205 (M-C₁₀H₁₅, 25), 203 (15), 202 (11), 181 (14), 179 (31), 178 (26), 177 (M-C₁₁H₁₅O, 8), 176 (8), 136 (C₁₀H₁₆ = Adamantà,10), 135 (86), 97 (13), 93 (12), 83 (12), 79 (15), 73 (100), 71 (13), 70 (10), 69 (12), 57 (20), 55 (17), 45 (35), 43 (17),41 (18).

- **Anàlisi elemental** calculada per C₂₅H₂₄O: C: 88,19 %, H: 7,11 % ; experimental: C: 87,80 %, H: 6,80 %.

- **¹H-RMN** (veure secció 6.2.4.1, pàgina 95)

- **¹³C-RMN** (veure secció 6.2.4.2, pàgina 97)

b) Reducció de 9-(1-adamantancarbonil)antracè (22)



* Procediment:

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, tancat amb un sèptum i sota atmosfera de nitrogen, s'afegeix amb una xeringa una dissolució de 100 mg (0,29 mmols) de 9-(1-adamantancarbonil)antracè (**22**) en 15 ml d'èter anhidre. Posteriorment, es prepara una solució de 17 mg d'hidrur d'alumini i liti (0,45 mmols = 1,54 equivalents) en 15 ml d'èter anhidre. Aquesta solució s'afegeix lentament amb una xeringa sobre la solució que conté la cetona. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia de capa fina utilitzant una mescla hexà/clorur de metilè (1/1) com a eluent. La cetona ($R_f = 0,43$) va desapareixent i al mateix temps es va formant l'alcohol (**11**) ($R_f = 0,26$). Després de mitja hora de reacció ja no queda gens de cetona de partida. Finalitzada la reacció es tracta el cru de reacció de la manera descrita en la reducció de la cetona (**18**). La purificació del 9-antril-adamantilcarbinol (**11**) es fa per recristal·lització en hexà. La reducció és quantitativa i després de la purificació obtenim 78 mg de l'alcohol 9-antril-adamantilcarbinol en forma de sòlid blanc.

* Dades físiques i espectroscòpiques de (11) :

- **Punt de fusió** : 165-168 °C.

- **IR (KBr) cm^{-1}** : 3536 (s), 3466 (m), 3051 (w), 2903 (s), 2847 (s), 1623,4 (w), 1511 (w), 1447 (m), 1349 (w), 1314 (w), 1279 (w), 1117 (w), 1061 (m), 1018 (m), 892 (m), 794 (m), 730 (m), 597 (m).

- **EM (m/z) (%)** : 342 (M, 1), 279 (12), 235 (8), 234 (5), 222 (21), 208(23), 207 (M+1-C₁₀H₁₆, 24), 194 (12), 191 (18), 180 (29), 179 (68), 178 (44), 177 (10), 176 (16), 167 (38), 152 (19), 151 (13), 150 (18), 149 (C₁₁H₁₇, 100), 136 (C₁₀H₁₆, 10), 135 (83), 129 (11), 97 (13), 93 (16), 83 (18), 79 (16), 76 (12), 73 (33), 71 (29), 70 (20), 57 (41), 55 (26), 43 (29).

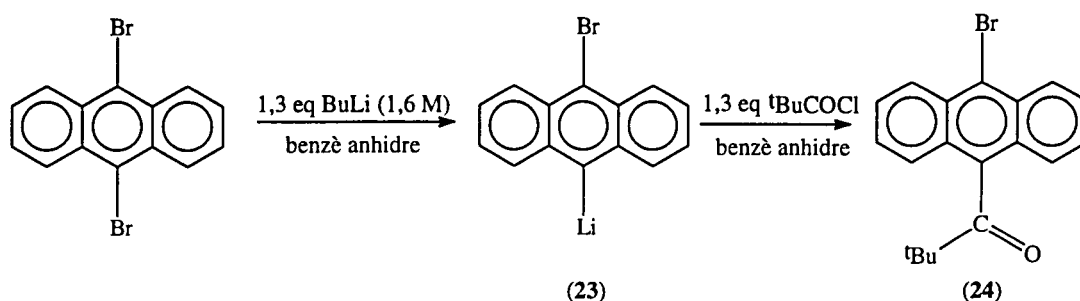
- **Anàlisi elemental** calculada per C₂₅H₂₆O: C: 87,67 %, H: 7,66 % ; experimental: C: 87,37 %, H: 7,49 %.

- ^1H -RMN (veure secció 7.2.6.1, pàgina 136)

- ^{13}C -RMN (veure secció 7.2.6.2, pàgina 140)

- Obtenció del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (8)

a).-Síntesi de 1-(9-(10-bromoantril))-2,2-dimetilpropan-1-ona (24)



* Procediment :

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissol 1 g (2,97 mmols) de 9,10-dibromoantracè en 30 ml d'èter anhidre. S'afegeixen 1,85 ml (2,97 mmols) de BuLi 1,6 M a poc a poc i es deixa a temperatura ambient durant tres hores observant-se la formació de les sals de liti per l'aparició d'un color ataronjat en el sí de la reacció. La barreja es deixa refredar a - 40 °C i s'afegeixen lentament 0,36 ml (2,97 mmols) de clorur de pivaloil. Una vegada afegit es deixa a temperatura ambient durant 90 minuts i es fa un control de la reacció per cromatografia de gasos per comprovar la seva fi. Es fa el tractament de la reacció descrit en l'obtenció de 1-(9-antril)-2,2-dimetilpropan-1-ona (18). S'obtenen 0,8 g del cru de reacció que es purifica per cromatografia en gel de sílice utilitzant com eluent una mescla hexà/clorur de metilè (4/1). Després de la cromatografia s'obtenen tres fraccions que per ordre de polaritat creixent són: 9,10-dibromoantracè, 9-bromoantracè i 1-(9-(10-bromoantril))-2,2-dimetilpropan-1-ona (24). Aquesta cetona que es va obtenir amb un 72 % de rendiment (0,72 g) es va purificar per recristal.lització amb hexà.

* Dades físiques i espectroscòpiques de (24) :

- **Punt de fusió** : 141-143 °C.

- **IR** (KBr) cm^{-1} : 3072 (w), 2973 (s), 2938 (m), 2875 (m), 1686 (s, C=O), 1468 (s), 1440 (m), 1268 (s), 1089 (s), 920 (s), 751 (s), 632 (s).

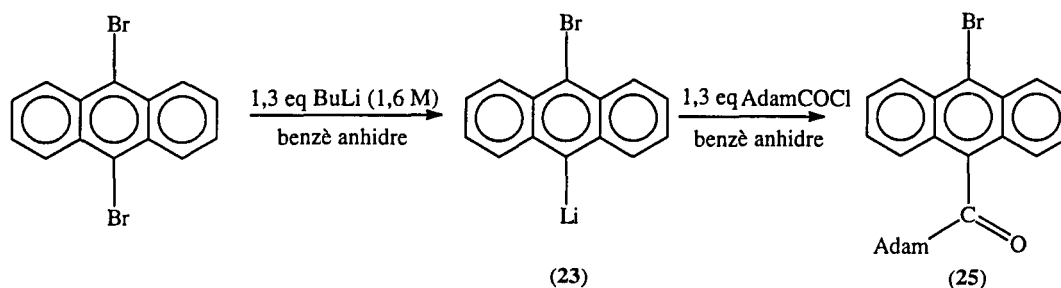
- **EM** (m/z) (%) : 342 (M + 1, 10), 341 (M, 2), 340 (M-1, 11), 286 (14), 285 (89), 284 (M-C₄H₁₂, 15), 283 (96), 257 (M-C₅H₉O, 16), 255 (16), 177 (16), 176 (100), 175 (15), 174 (12), 150 (14), 88 (8), 75 (6), 57 (15), 41 (22).

- **Anàlisi elemental** calculada per C₁₉H₁₇OBr: C: 67,05 %, H: 5,04 % ;
experimental: C: 67,28 %, H: 5,13 %.

- **¹H-RMN** (veure secció 6.2.2.1, pàgina 85)

- **¹³C-RMN** (veure secció 6.2.2.2, pàgina 89)

a')- **Síntesi de 9-(1-adamantancarbil)-10-bromoantracè (25)**



* Procediment :

Per tal de completar l'estudi de les cetones bromades vam sintetitzar el derivat que conté el grup adamantil. En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissol 1 g (2,97 mmols) de 9,10-dibromoantracè en 30 ml d'èter anhidre. S'afegeixen 1,85 ml (2,97 mmols) de BuLi 1,6 M a poc a poc i es deixa a temperatura ambient durant tres hores. La barreja es deixa refredar a -40 °C i s'afegeixen lentament 0,59 g (2,97 mmols) de clorur de 1-adamantancarbil 95 %. Una vegada afegit es deixa a temperatura ambient durant 90 minuts i es fa un control de la reacció per cromatografia de gasos per comprovar la

13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

seva ff. Es fa el tractament de la reacció descrit en l'obtenció de 1-(9-antril)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**18**). S'obtenen 0,5 g del cru de reacció que es purifica per cromatografia en gel de sílice utilitzant com eluent una mescla hexà/clorur de metilè (4/1). Després de la cromatografia s'obtenen tres fraccions que per ordre de polaritat creixent són: 9,10-dibromoantracè, 9-bromoantracè i 9-(1-adamantancarboxil)-10-bromoantracè (**25**). Aquesta cetona que es va obtenir només amb un 14 % de rendiment (0,14 g) es va purificar per recristal·lització amb hexà.

* Dades físiques i espectroscòpiques de (**25**) :

- **Punt de fusió** : 180-182 °C.

- **IR (KBr) cm⁻¹** : 2931 (s), 2854 (m), 2362 (w), 2327 (w), 1673 (s, C=O), 1448 (s), 1328 (m), 1278 (w), 1258 (w), 1138 (w), 1040 (w), 913 (w), 807 (w), 759 (w), 695 (w).

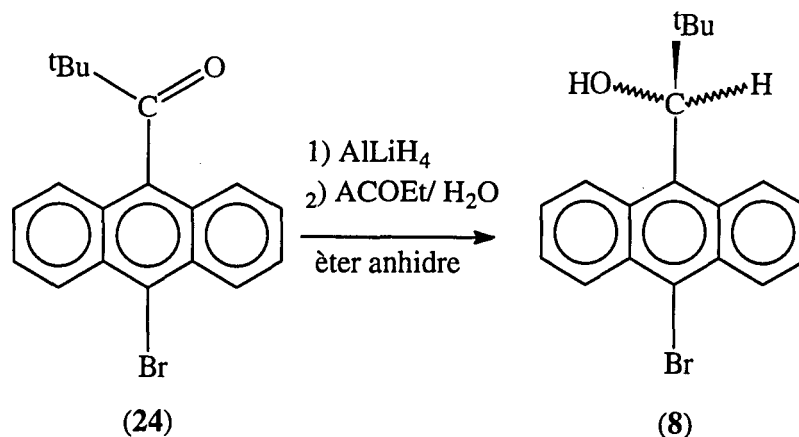
- **EM (m/z) (%)** : 420 (M + 1 , 20), 419 (M, 2), 285 (36), 283 (M-C₁₀H₁₆), 257 (8), 255 (M-C₁₁H₁₆O, 8), 209 (25), 208 (66), 207 (13), 181 (11), 180 (60), 177 (11), 176 (43), 153 (11), 152 (55), 151 (33), 150 (20), 149 (12), 136 (C₁₀H₁₆, 12), 137 (100), 111 (14), 107 (13), 99 (18), 97 (20), 95 (14), 93 (21), 85 (30), 79 (23), 71 (40), 69 (25), 57 (61), 55 (35), 43 (42), 41 (24).

- **¹H-RMN** (veure secció 6.2.4.1, pàgina 95)

- **¹³C-RMN** (veure secció 6.2.4.2, pàgina 97)

b).- Reducció de 1-(9-(10-bromoantril))-2,2-dimetilpropan-1-ona (24**)**

13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones



* Procediment:

En un matràs de fons rodó de 500 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, tancat amb un sèptum i sota atmosfera de nitrogen, s'afegeix amb una xeringa una dissolució de 1 g (3,57 mmols) de 1-(9-(10-bromoantril))-2,2-dimetilpropan-1-ona (24) en 100 ml d'èter anhidre. Posteriorment, es prepara una solució de 208 mg d'hidrur d'alumini i liti en 100 ml d'èter anhidre. Aquesta solució s'afegeix lentament amb una xeringa sobre la solució que conté la cetona i al cap de mitja hora s'observa la formació quantitativa del 9-(10-bromoantril)-*tert*-butilcarbinol (8) pel seguiment en cromatografia de capa fina. S'aplica el mateix tractament descrit en l'obtenció del 9-antril-*tert*-butilcarbinol i l'alcohol es purifica per cromatografia a pressió en gel de sílice utilitzant una mescla hexà / clorur de metilè (9/1) seguida de recristal·lització en hexà.

* Dades físiques i espectroscòpiques de (8):

- **Punt de fusió** : 153-155 °C.

- **IR** (KBr) cm^{-1} : 3557 (s), 2952 (s), 2903 (m), 2861 (m), 1525 (m), 1475 (m), 1440 (s), 1391 (m), 1363 (m), 1321 (m), 1279 (w), 1251 (w), 1215 (m), 1082 (m), 1033 (m), 997 (m), 906 (s), 772 (s), 730 (s).

- **EM** (m/z) (%) : 344 (M + 1, 8), 343 (M, 2), 342 (M-1, 8), 288 (12), 287 (73), 286 (M-C₄H₉, 13), 285 (72), 206 (27), 205 (12), 179 (15), 178 (100), 177 (21), 176 (M-

13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

$C_5H_{11}OBr$, 33), 57 (10), 41 (13).

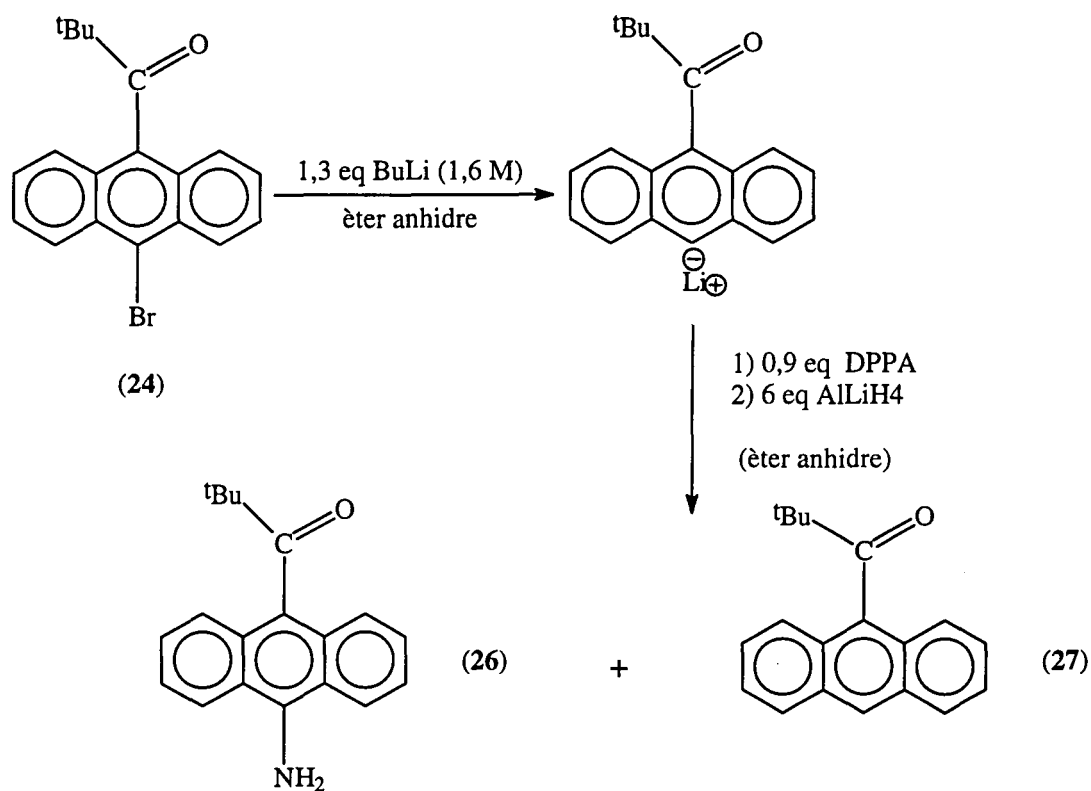
- **Anàlisi elemental** calculada per $C_{19}H_{19}OBr$: C: 66,48 %, H: 5,58 % ;
experimental: C: 66,41 %, H: 5,37 %.

- **1H -RMN** (veure secció 7.2.3.1, pàgina 123)

- **^{13}C -RMN** (veure secció 7.2.3.2, pàgina 128)

13.2.3.- Síntesis dels derivats amb el grup amino (-NH₂)

a).- Obtenció de 1-(9-(10-aminoantril))-2,2-dimetilpropan-1-ona (26)

* Procediment :

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 100 mg (0,29 mmols) de 1-(9-(10-bromoantril))-2,2-dimetilpropan-1-ona (24) en 10 ml d'èter anhidre. S'afegeixen 0,24 ml (0,38 mmols = 1,3 equivalents) de BuLi 1,6 M a poc a poc i es deixa a temperatura ambient durant tres hores. Posteriorment, aquesta solució contenint el litiat format s'afegeix lentament amb una xeringa i sota atmosfera de nitrogen sobre una solució de 0,056 ml de DPPA (72, mg (d = 1,28 g/ml) ; 0,9 equivalents) en 5 ml d'èter anhidre a - 72 °C . La reacció es deixa evolucionar durant tres hores a - 72 °C i una hora a -20 °C. Després es refreda la solució altra vegada a - 72 °C i s'hi addiciona una solució de 66 mg de AlLiH₄ en 20 ml d'èter anhidre. Es deixa la reacció a temperatura ambient i al

13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

cap de 12 hores es tracta afegint-hi inicialment AcOEt fins a desaparició del bombolleig i després aigua-gel. La solució resultant es filtra i es renta amb aigua, benzè i èter, seguidament es recull el filtrat i s'hi afegeix NaCl per separar bé les dues fases. La fase orgànica es renta amb una solució de NaOH al 1 % i amb una solució saturada de NaCl. Posteriorment s'asseca amb sulfat de sodi anhidre i es filtra i finalment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 70 mg del cru de reacció que es purifica per cromatografia en gel de sílice utilitzant com eluent una mescla hexà/clorur de metilè (1/2). Després de la cromatografia s'obtenen tres fraccions que per ordre de polaritat creixent són: 1-(9-(10-aminoantril))-2,2-dimetilpropan-1-ona (**26**), 1-(9-antril)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**18**) i finalment 9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**). La cetona (**26**) es va obtenir només amb un 30 % de rendiment (30 mg).

* Dades físiques i espectroscòpiques de (**26**) :

- **Punt de fusió** : 110-112 °C

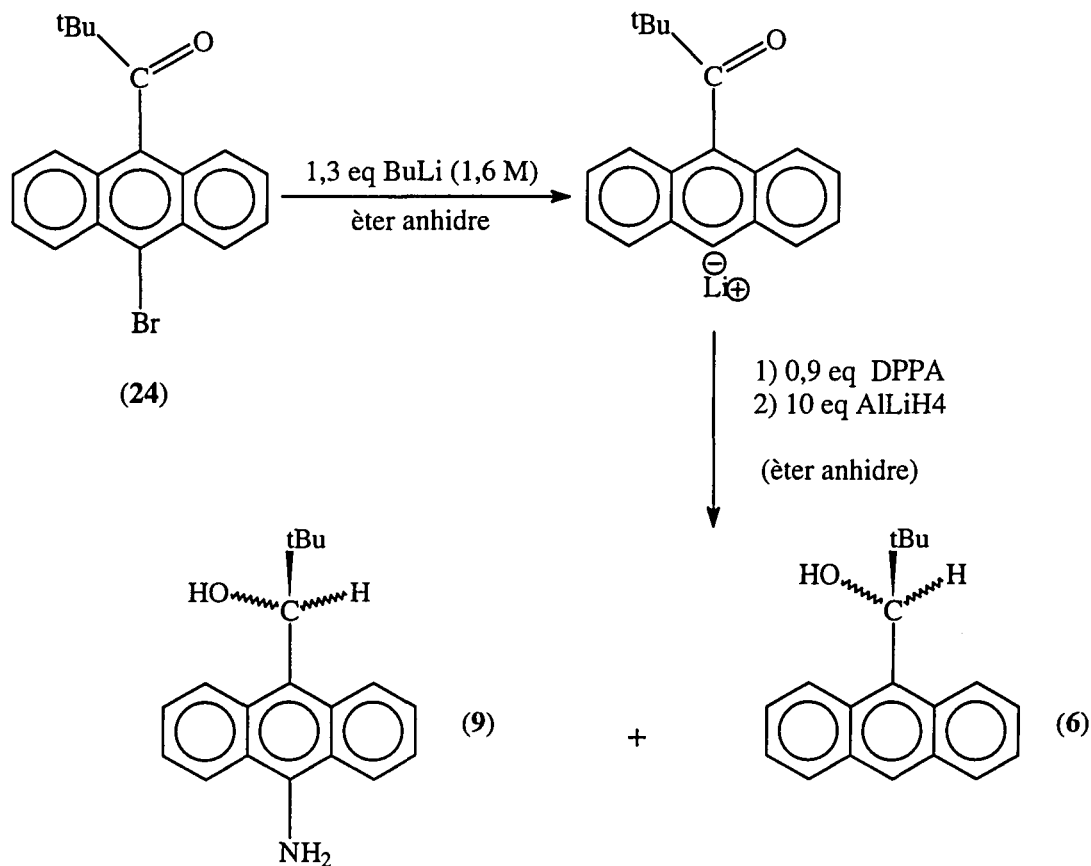
- **IR (KBr) cm⁻¹** : 3500 (banda ampla = NH₂), 3058 (w), 2954 (s), 2924 (s), 2854 (m), 1680 (s, C = O), 1476 (s), 1462 (m), 1448 (m), 1398 (w), 1364 (w), 1173 (m), 1089 (s), 892 (s), 766 (s), 751 (s), 674 (m), 646 (m), 618 (w), 597 (m).

- **EM (m/z) (%)** : 262 (17), 261(M- 16 (NH₂), 46), 236 (16), 208 (23), 207 (10), 206 (17), 205 (84), 191 (24), 189 (12), 180 (34), 179 (100), 178 (39), 177 (33), 176 (25), 152 (20), 151 (15), 69 (10), 57 (20), 43 (10), 41 (16).

- **¹H-RMN** (veure secció 6.2.3.1, pàgina 91)

- **¹³C-RMN** (veure secció 6.2.3.2, pàgina 93)

b).- Obtenció del 9-(10-aminoantril)-*tert*-butylcarbinol o 10-amino-9-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)antracè (9)



* Procediment :

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 100 mg (0,29 mmols) de 1-(9-(10-bromoantril))-2,2-dimetilpropan-1-ona (24) en 10 ml d'èter anhidre. S'afegeixen 0,24 ml (0,38 mmols = 1,3 equivalents) de BuLi 1,6 M a poc a poc i es deixa a temperatura ambient durant tres hores. Posteriorment, aquesta solució contenint el litiat format s'afegeix lentament amb una xeringa i sota atmosfera de nitrogen sobre una solució de 0,056 ml de DPPA (72,5 mg (d = 1,28 g/ml) ; 0,9 equivalents) en 5 ml d'èter anhidre a - 72 °C . La reacció es deixa evolucionar durant tres hores a - 72 °C i una hora a -20 °C. Després es refreda la solució altra vegada a - 72 °C i s'addiciona sobre una solució de

13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

110 mg de AlLiH_4 en 20 ml d'èter anhidre. Es deixa la reacció a temperatura ambient i al cap de 12 hores es tracta afegint-hi inicialment ACOEt fins a desaparició del bombolleig i després aigua-gel. La solució resultant es filtra i es renta amb aigua, benzè i èter, seguidament es recull el filtrat i s'hi afegeix NaCl per separar bé les dues fases. La fase orgànica es renta amb una solució de NaOH al 1 % i amb una solució saturada de NaCl . Posteriorment s'asseca amb sulfat de sodi anhidre i es filtra i finalment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 65 mg del cru de reacció que es purifica per cromatografia en gel de sílice utilitzant com eluent una mescla hexà/clorur de metilè amb una proporció inicial de (4/1) i amb un augment progressiu de la polaritat fins a una proporció (2/1). Després de la cromatografia s'obtenen dues fraccions que per ordre de polaritat creixent són: 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol (**9**) i 9-antril-*tert*-butilcarbinol (**6**). L'alcohol desitjat (**9**) es va obtenir només amb un 25 % de rendiment (20 mg).

* Dades físiques i espectroscòpiques de (**9**) :

- **Punt de fusió** : 105-110 °C

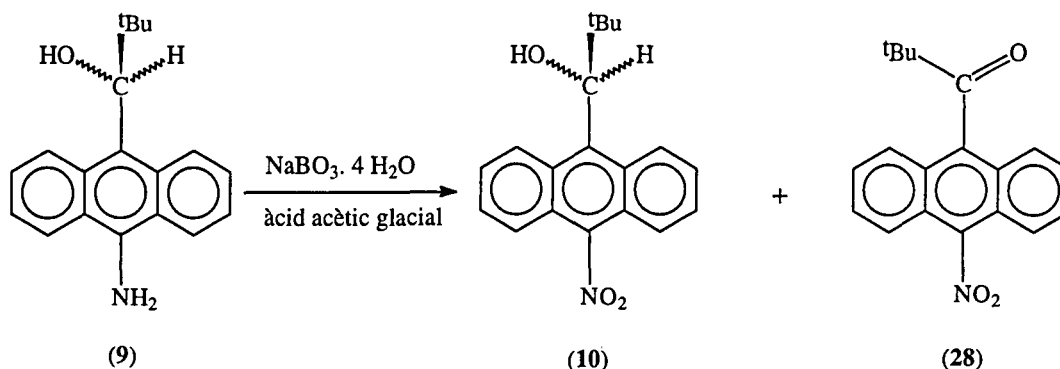
- **IR** (KBr) cm^{-1} : 3374 (banda ampla = NH_2), 2967 (s), 2924 (s), 2861 (m), 1462 (m), 1364 (m), 1307 (w), 1181 (w), 1075 (m), 885 (w), 772 (m), 738 (m), 653 (w).

- **EM** (m/z) (%) : 263 (M- 16 (NH_2), 4), 262 (6), 261 (23), 247 (24), 220 (12), 218 (13), 206 (11), 205 (50), 204 (828), 203 (12), 191 (18), 179 (28), 178 (47), 177 (22), 176 (19), 143 (99), 97 (15), 87 (15), 85 (21), 83 (46), 73 (20), 71 (36), 70 (20), 69 (100), 59 (69), 57 (88), 56 (16), 55 (60), 45 (17), 43 (64), 41 (84).

- **^1H -RMN** (veure secció 7.2.4.1, pàgina 130)

- **^{13}C -RMN** (veure secció 7.2.4.2, pàgina 134)

13.2.4.- Síntesi del derivat amb el grup nitro (-NO₂): obtenció del 9-(10-nitroantril)-*tert*-butilcarbinol (10)

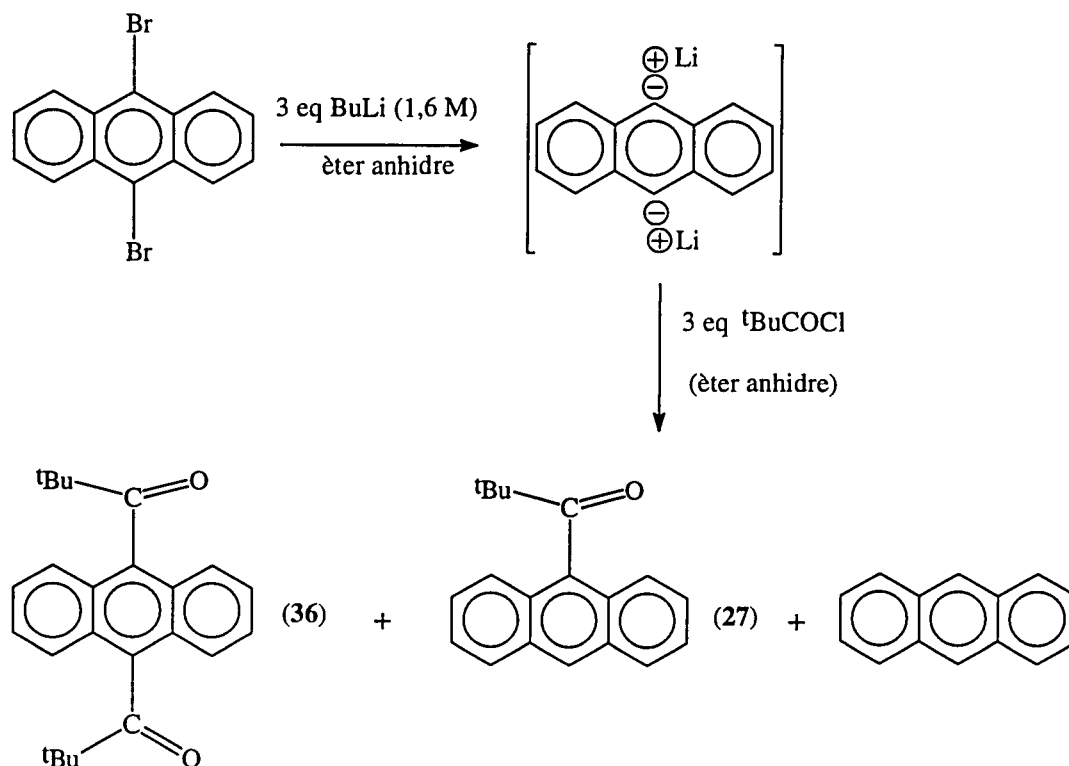


* Procediment :

En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 50 mg (0,18 mmols) de 9-(10-aminoantril)-*tert*-butilcarbinol (9) en 10 ml d'àcid acètic glacial. A continuació s'afegeixen 29 mg (0,18 mmols = 1 equivalent) de perborat sòdic tetrahidratat (NaBO₃·4H₂O) i es deixa a 50 °C durant quatre hores fent el seguiment de la reacció per cromatografia en capa prima utilitzant una mescla hexà/ACOEt (4/1) com a eluent fins a total desaparició de la taca corresponent al producte de partida (revelada en UV). Per tal d'aturar la reacció s'addiciona H₂O i es separen les fases amb successives extraccions amb ACOEt. Els espectres realitzats del cru de reacció mostren la presència de l'alcohol desitjat (10) però s'obté com a producte majoritari de la reacció la cetona 1-(9-(10-nitroantril))-2,2-dimetil-propan-1-ona (28). El baix rendiment (8%) d'aquesta reacció no ens permet fer una caracterització estructural i espectroscòpica de l'alcohol (10).

13.2.5.- Obtenció dels derivats difuncionalitzats

a).- Obtenció de la dicetona 9,10-bis(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè o 9,10-dipivaloilantracè (36)

* Procediment :

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissol 1 g (2,97 mmols) de 9,10-dibromoantracè en 30 ml d'èter anhidre. S'afegeixen 5,55 ml (8,91 mmols = 3 equivalents) de BuLi 1,6 M a poc a poc i es deixa a temperatura ambient durant tres hores observant-se la formació de les sals de liti per l'aparició d'un color ataronjat en el sí de la reacció. La barreja es deixa refredar a - 40 °C i s'afegeixen lentament 1,08 ml (8,91 mmols = 3 equivalents) de clorur de pivaloil. Una vegada afegit es deixa a temperatura ambient durant 90 minuts i es fa un control de la reacció per cromatografia de gasos per comprovar la seva fi. Es fa el tractament de la reacció descrit en l'obtenció de 1-(9-antril)-2,2-dimetilpropan-1-ona (18). S'obtenen 0,8 g del cru de reacció que es purifica per

13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

cromatografia en gel de sílice utilitzant com eluent una mescla hexà/clorur de metilè (7/3). Després de la cromatografia s'obtenen tres fraccions que per ordre de polaritat creixent són: antracè, 9-(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (**27**) i la dicetona desitjada 9,10-bis(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (**36**). Aquesta dicetona que es va obtenir amb un 40 % de rendiment (0,41g) es va purificar per recristal·lització amb hexà.

* Dades físiques i espectroscòpiques de (**36**) :

- **Punt de fusió** : 230-235 °C

- **IR** (KBr) cm^{-1} : 2973 (s), 2931 (m), 2868 (m), 1735 (m, C=O), 1680 (s, C=O), 1462 (m), 1363 (m), 1286 (w), 1180 (m), 1138 (m), 1075 (s), 913 (s), 772 (s), 709 (m), 653 (m).

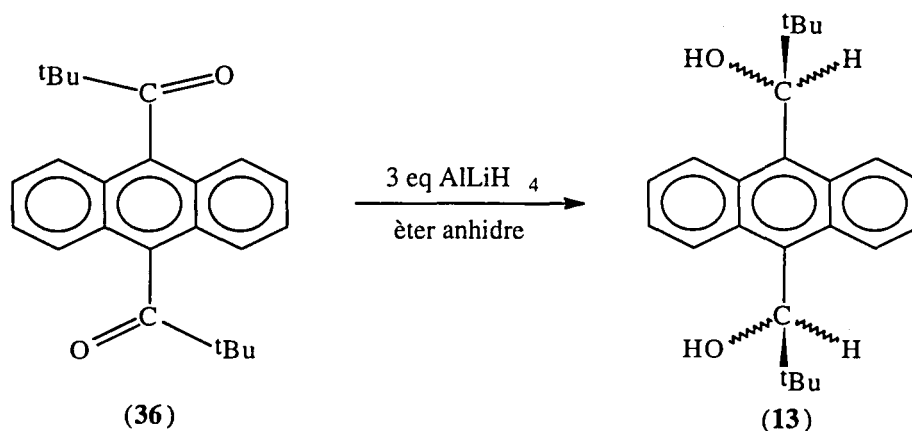
- **EM** (m/z) (%) : 347 (M + 1, 4), 346 (M, 4), 289 (M-C₄H₉, 19), 262 (13), 261 (M-C₅H₉O, 52), 209 (27), 205 (25), 189 (13), 179 (12), 178 (13), 177 (13), 176 (M-2(C₅H₉O), 18), 152 (12), 85 (17), 57 (C₄H₉, 100), 41(30).

- **Anàlisi elemental** calculada per C₂₄H₂₆O₂: C: 83,20 %, H: 7,56 % ; experimental: C: 83,12 %, H: 7,23 %.

- **¹H-RMN** (veure secció 8.2.1, pàgina 169)

- **¹³C-RMN** (veure secció 8.2.2, pàgina 173)

b).- Reducció de la dicetona 9,10-bis(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè o 9,10-dipivaloilantracè (**36**) : obtenció del dialcohol 9,10-bis-(*tert*-butilhidroximetil)antracè (**13**)



13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

* Procediment:

En un matràs de fons rodó de 500 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, tancat amb un sèptum i sota atmosfera de nitrogen, s'afegeix amb una xeringa una dissolució de 1 g (2,86 mmols) de 9,10-bis(1-oxo-2,2-dimetilpropil)antracè (**36**) en 100 ml d'èter anhidre. Posteriorment, es prepara una solució de 325 mg d'hidrur d'alumini i liti (8,58 mmols = 3 equivalents) en 100 ml d'èter anhidre. Aquesta solució s'afegeix lentament amb una xeringa sobre la solució que conté la dicetona i al cap de mitja hora s'observa la formació quantitativa del 9,10-bis-(*tert*-butilhidroximetil)antracè (**13**) pel seguiment en cromatografia de capa fina. S'aplica el mateix tractament descrit en l'obtenció del 9-antril-*tert*-butilcarbinol i el dialcohol es purifica per recristal·lització en hexà.

* Dades físiques i espectroscòpiques de (**13**) :

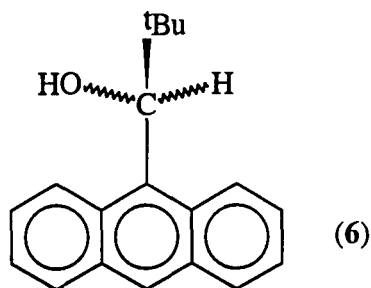
- **Punt de fusió** : 230-234 °C.

- **IR** (KBr) cm^{-1} : 3340 (banda ample-OH), 2966 (s), 2903 (m), 2875 (m), 2502 (m), 1623 (w), 1476 (s), 1447 (m), 1391 (w), 1363 (m), 1300 (s), 1223 (s), 1187(m), 1061 (s), 1012 (s), 885 (w), 794 (w), 773 (m), 730 (m).

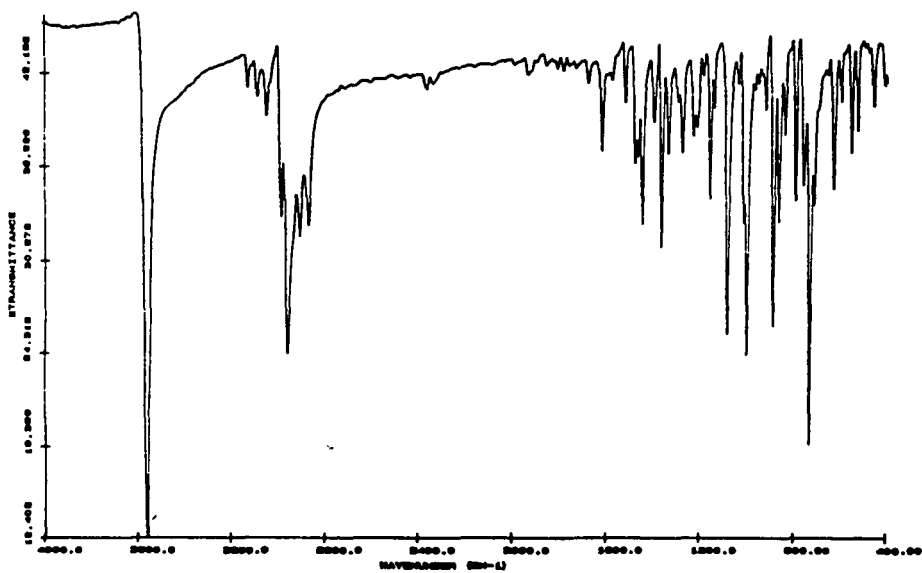
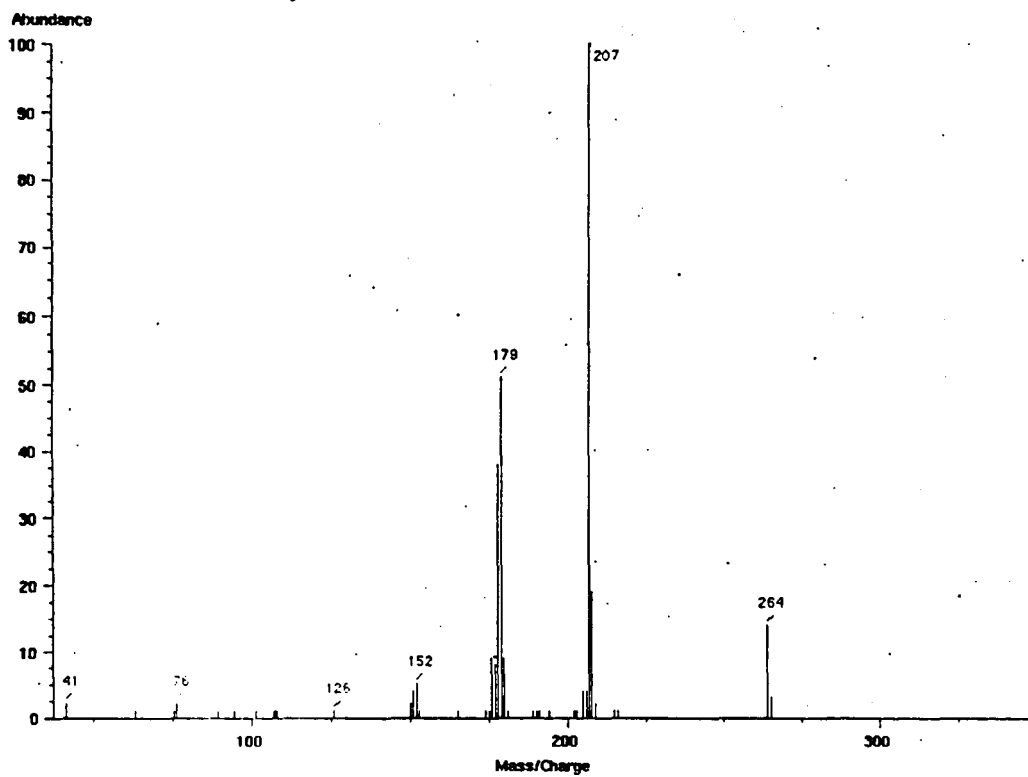
- **EM** (m/z) (%) : 350 (M, 14), 294 (11), 293 (M-C₄H₉, 51), 238 (15), 237 (M-C₅H₁₁O, 84), 236 (11), 191 (20), 179 (54), 178 (24), 57 (C₄H₉, 100), 41 (24).

- **¹H-RMN** (veure secció 9.1, pàgina 188)

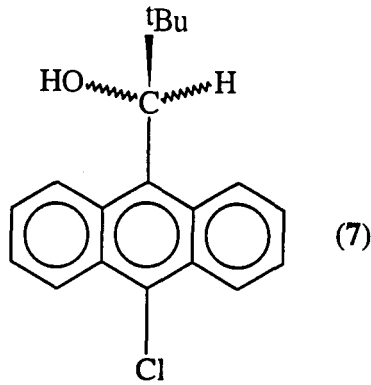
13.3.- ESPECTRES



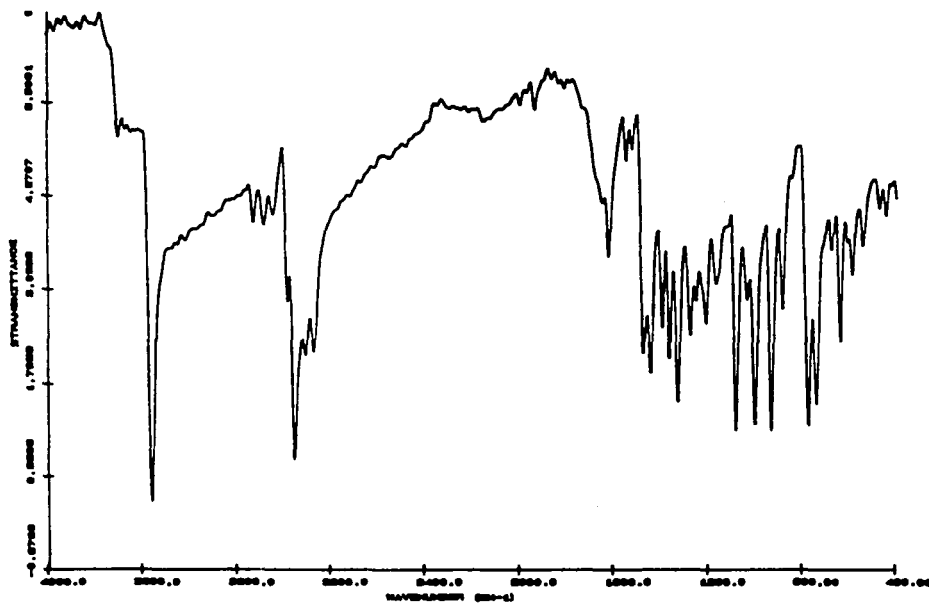
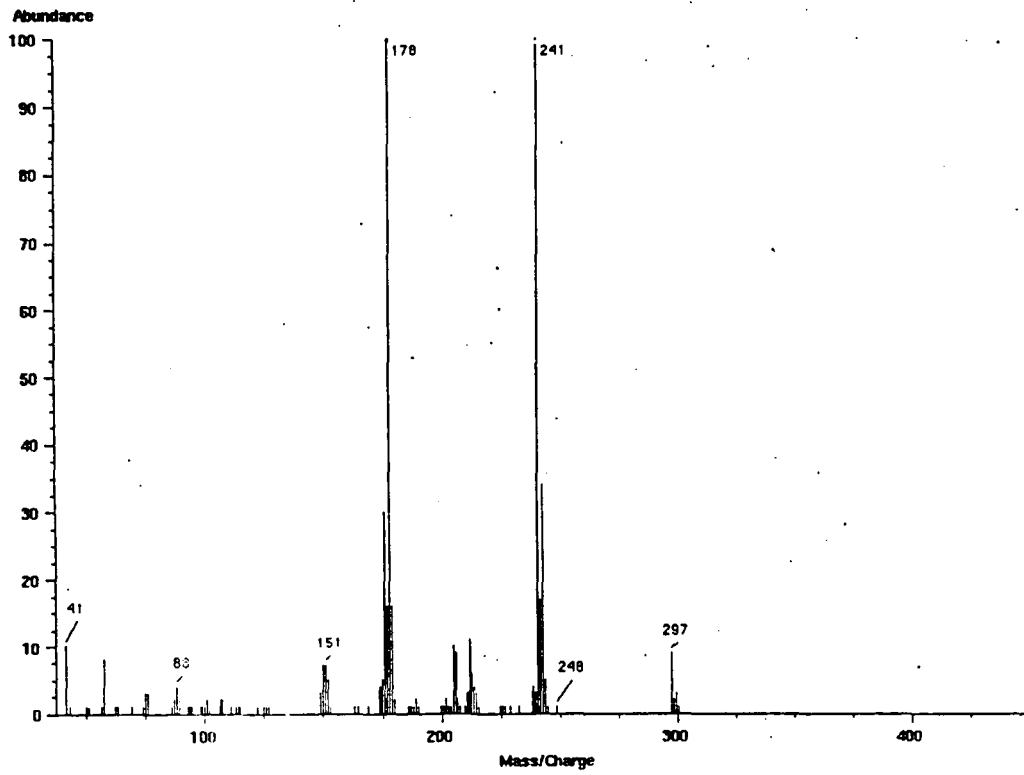
Average of 1.248 to 1.439 min. from f334-1.d SUBTRACTED SCALED



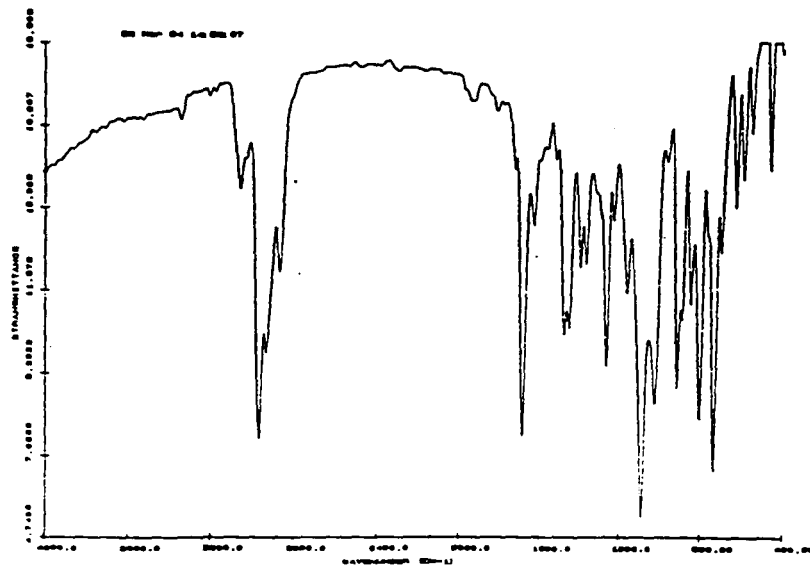
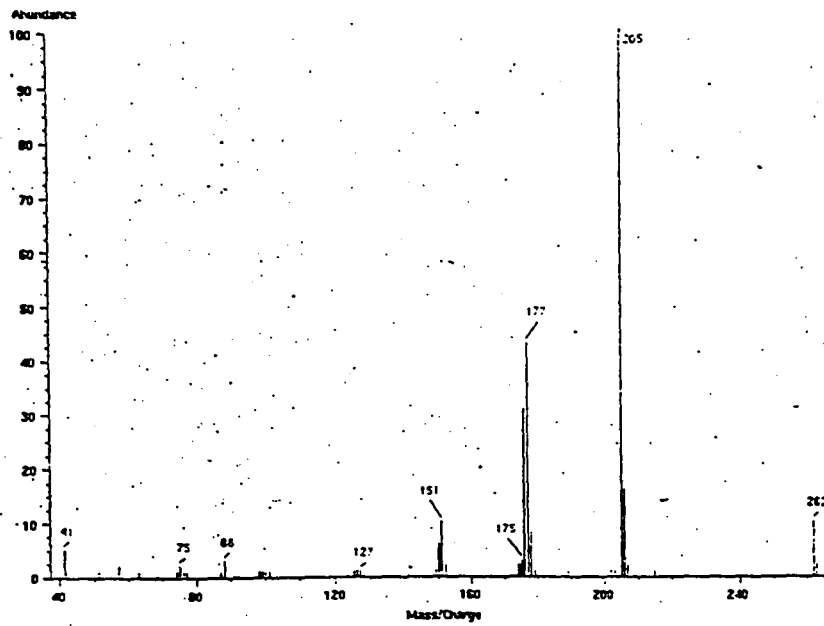
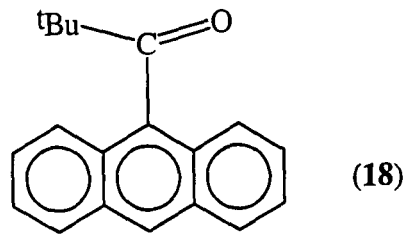
15. Preparació dels antril alquilarbinois i de les antril alquiletones



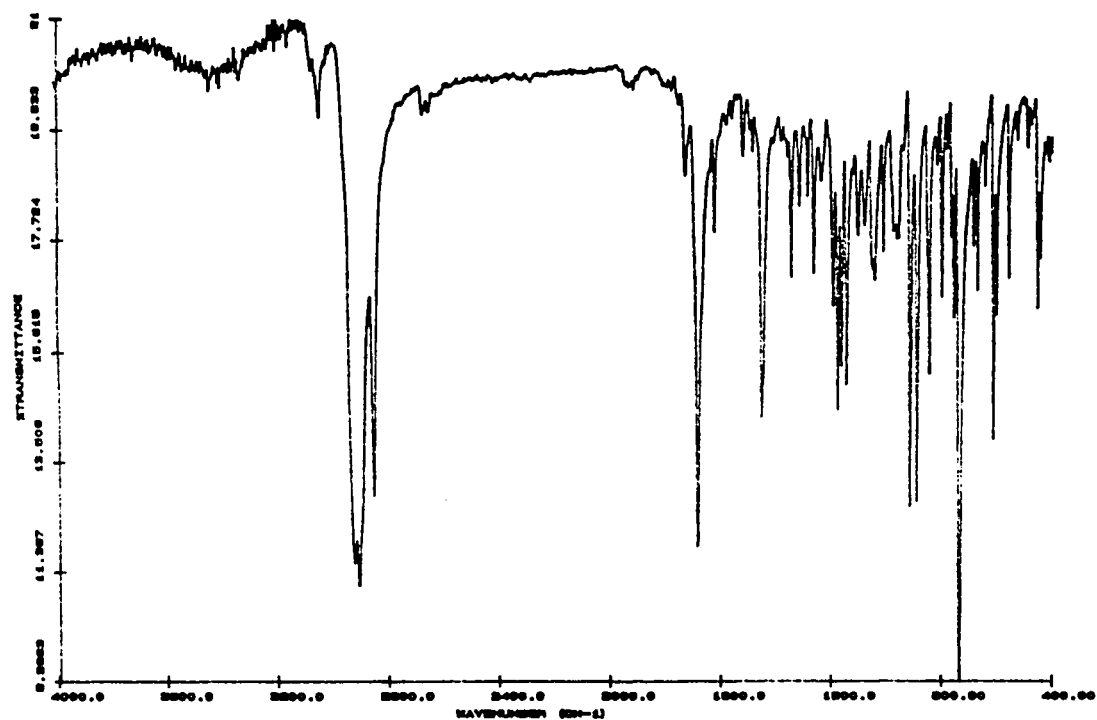
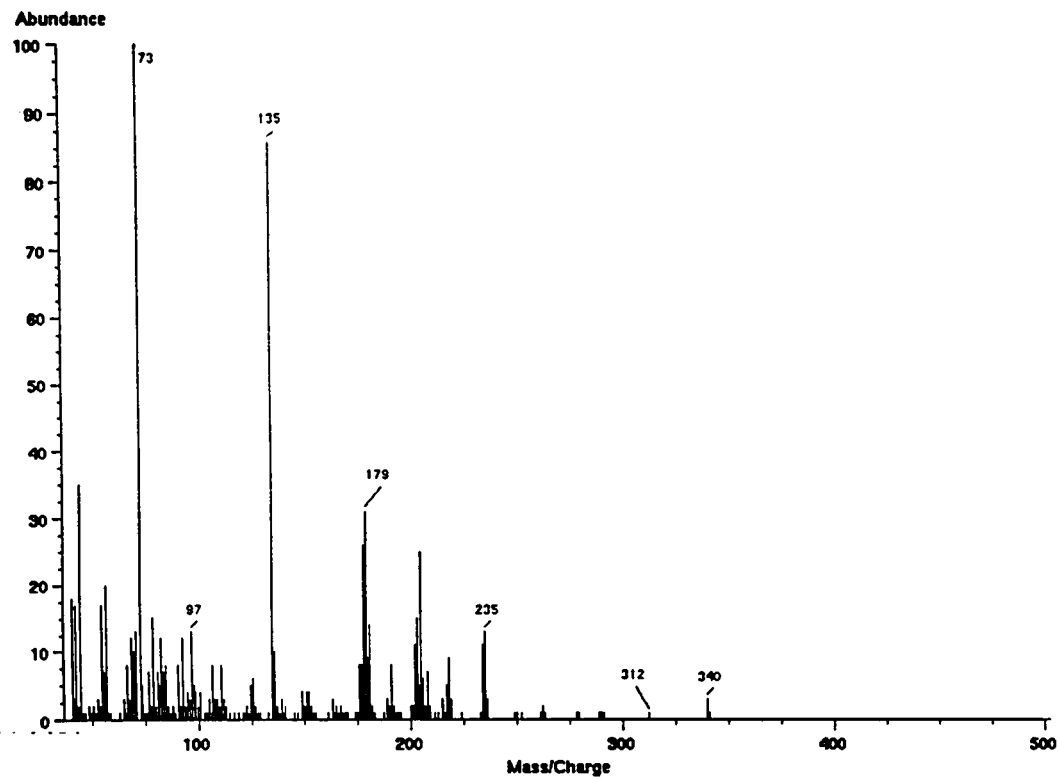
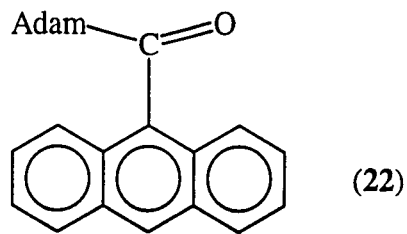
Average of 0.880 to 1.138 min. from f335-1.d SUBTRACTED SCALED



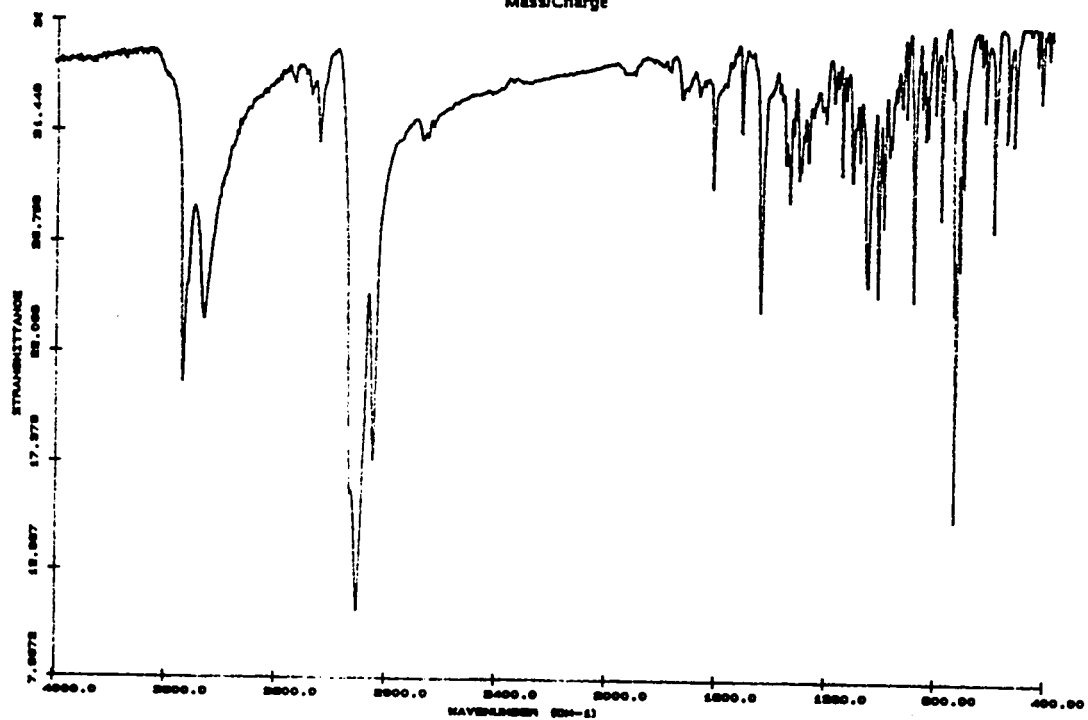
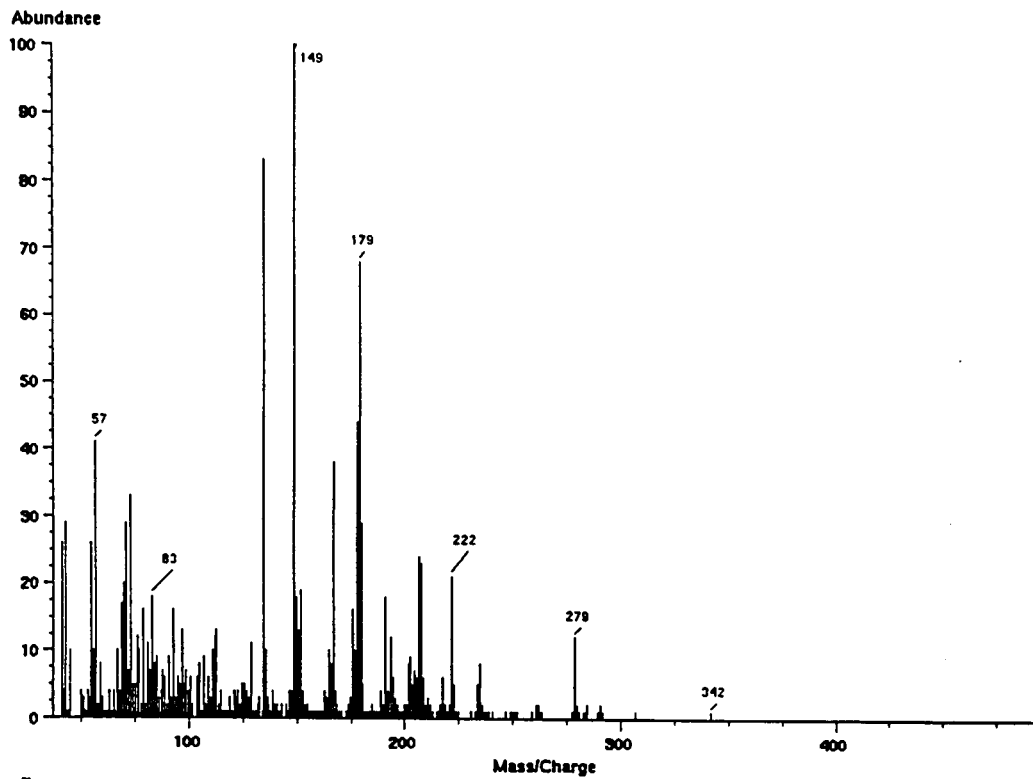
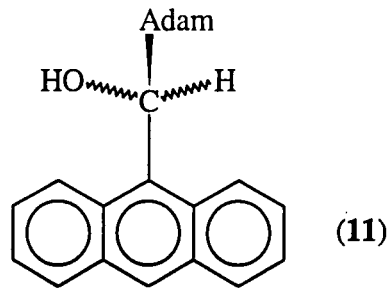
15. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones



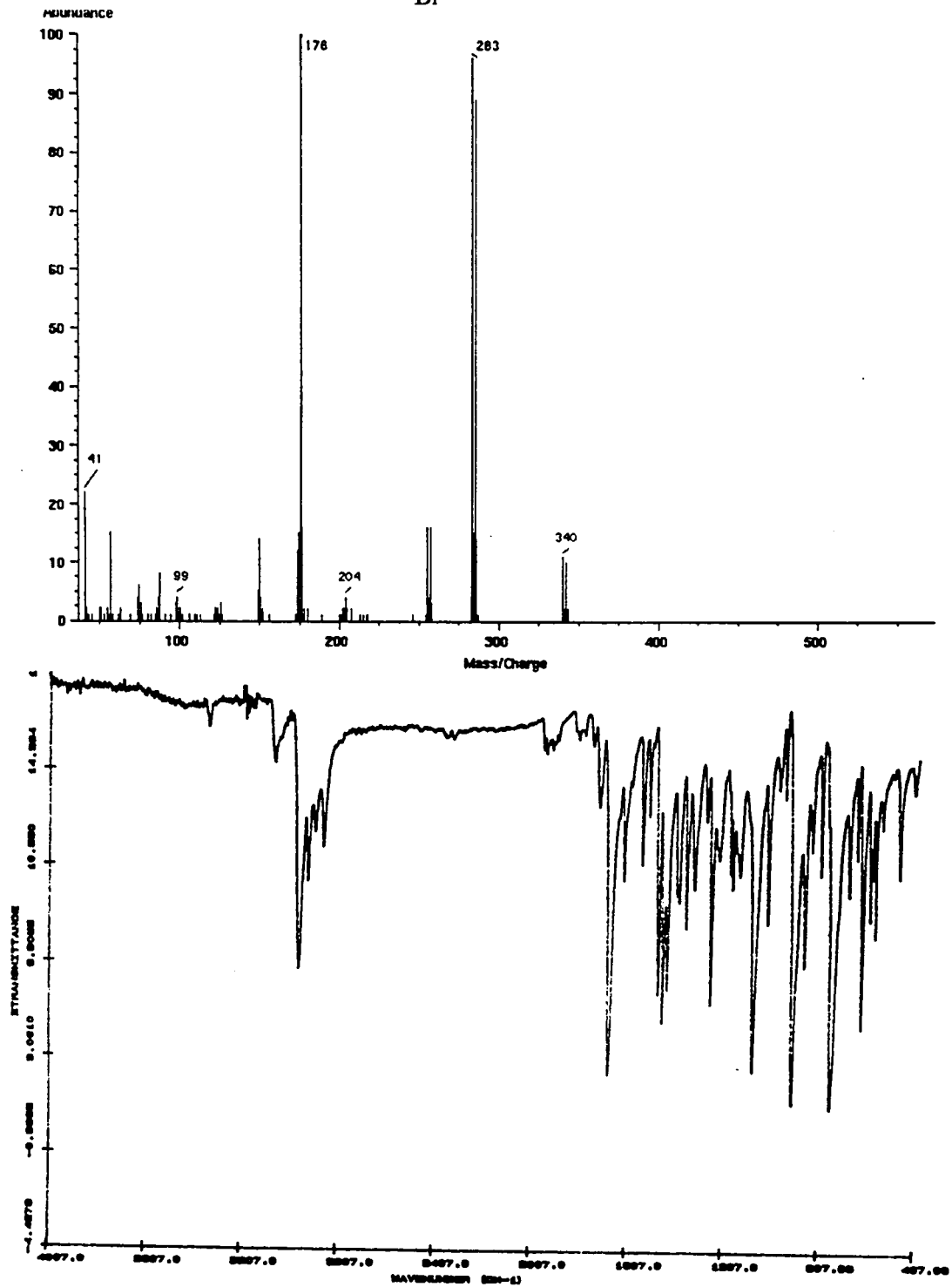
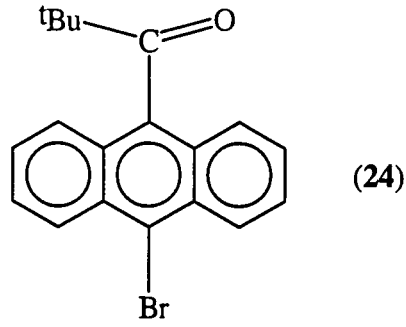
13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones



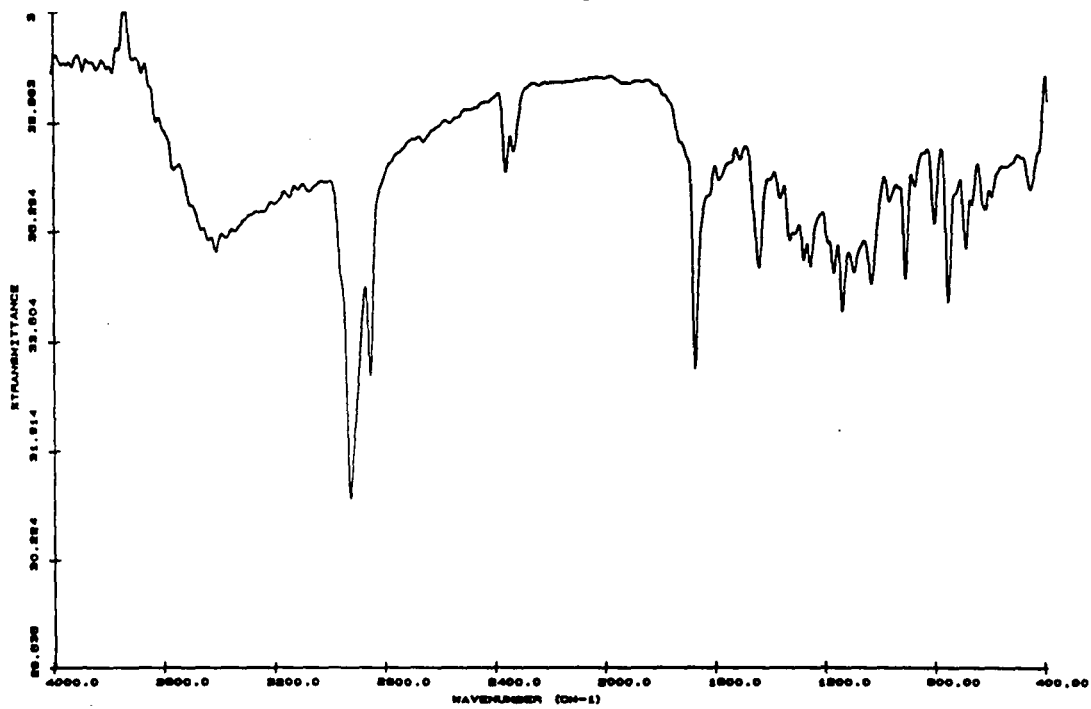
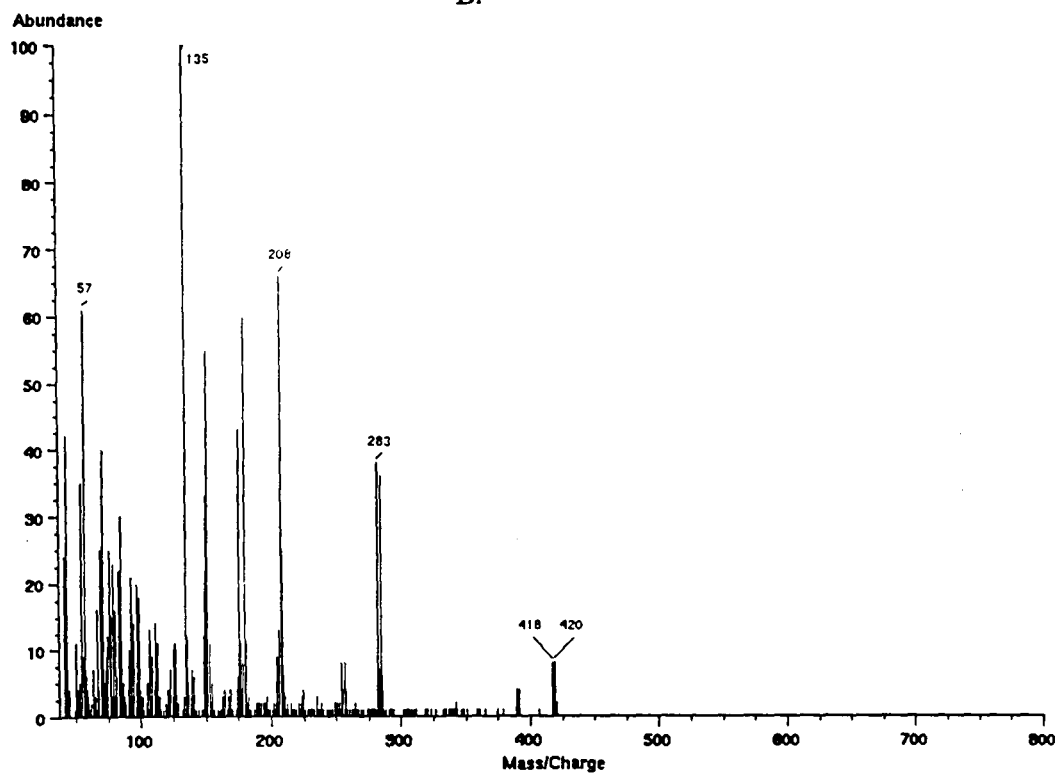
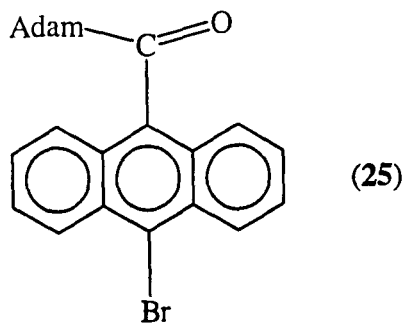
13. Preparació dels antril alquilcarbinois i de les antril alquilcetones



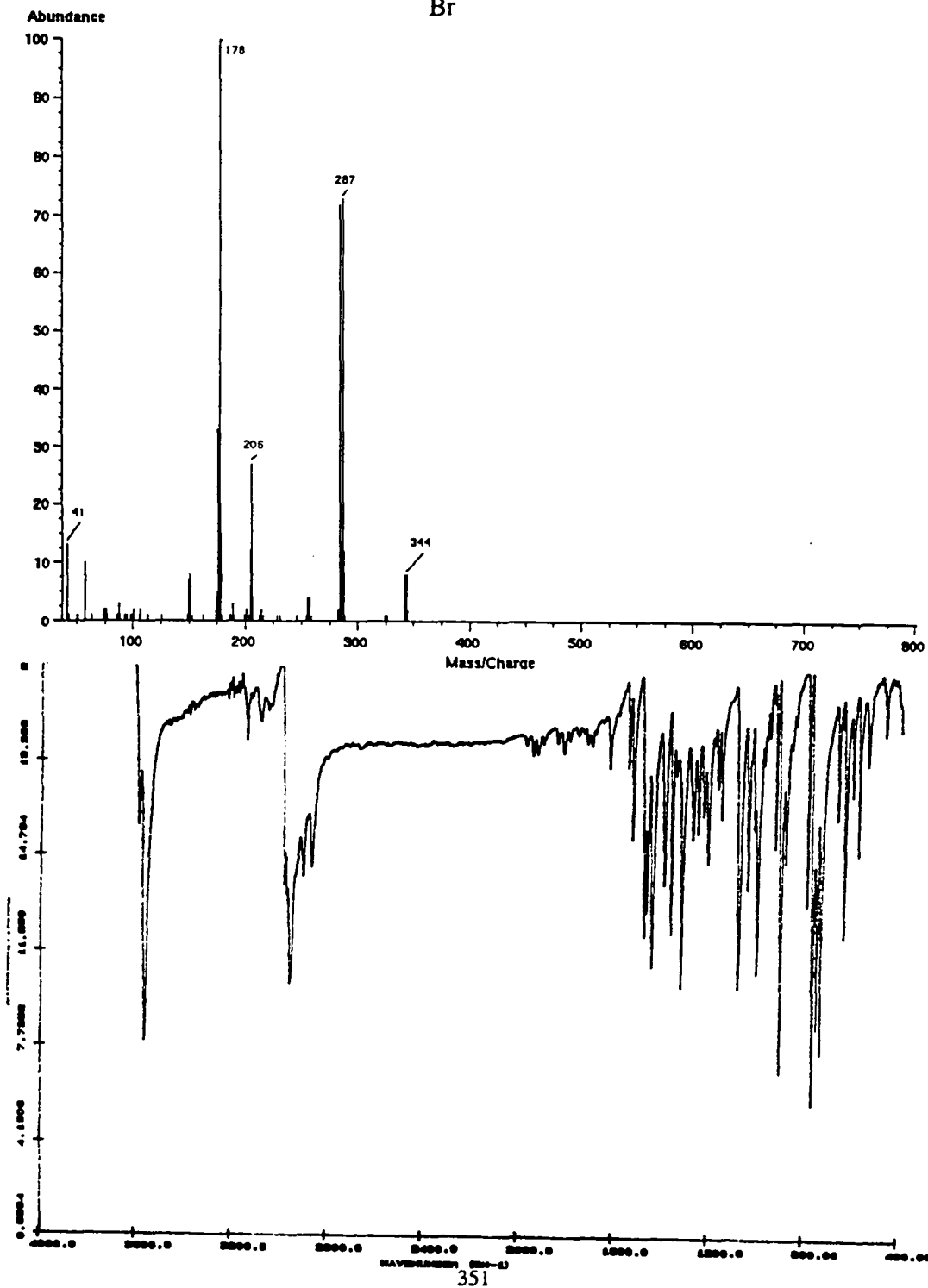
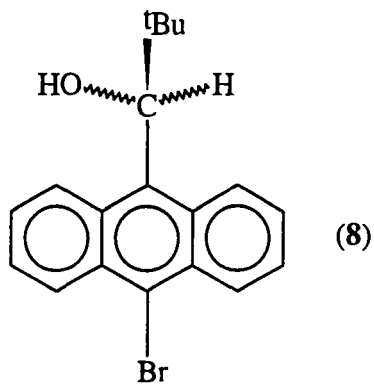
13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquícetones



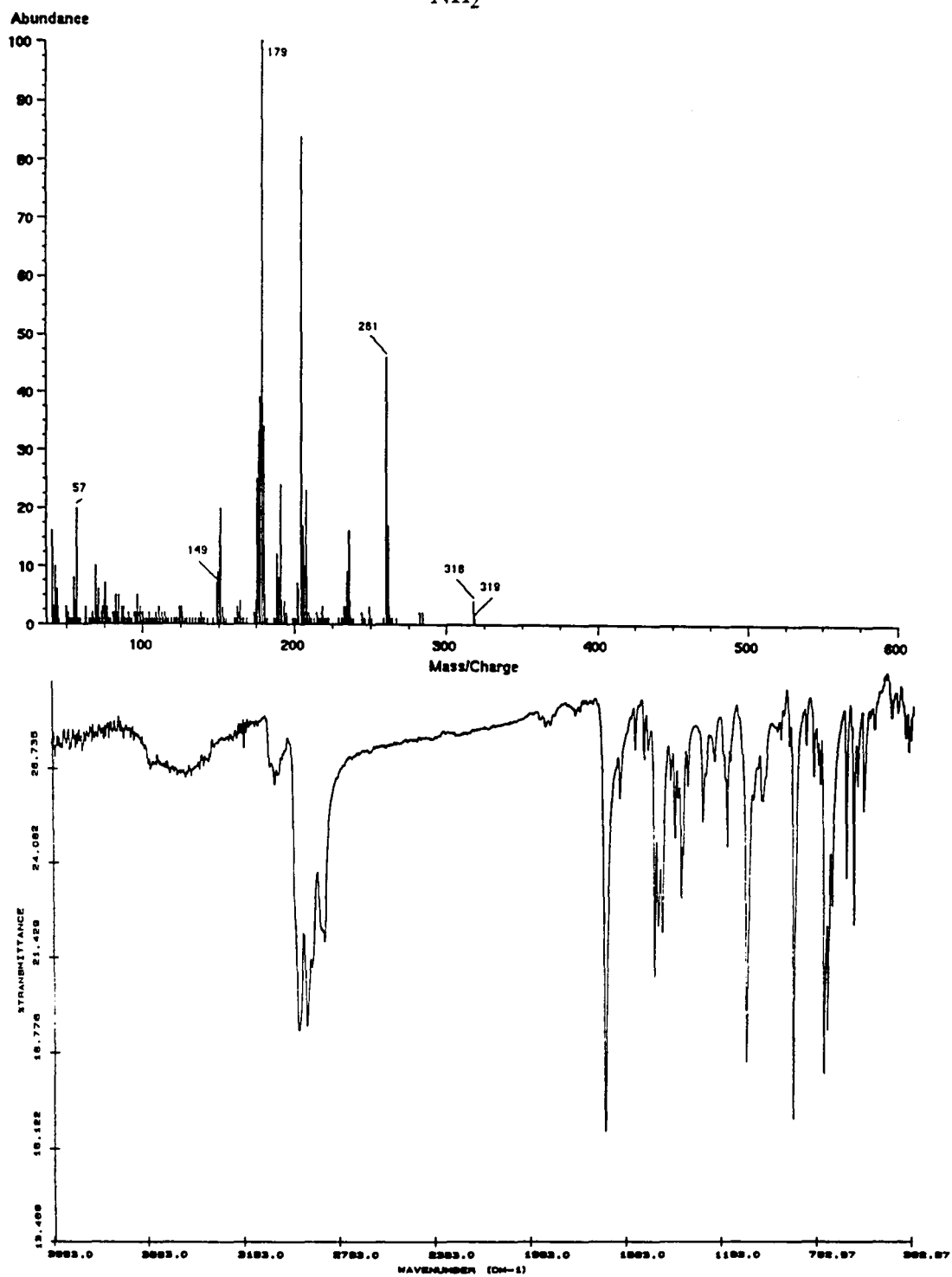
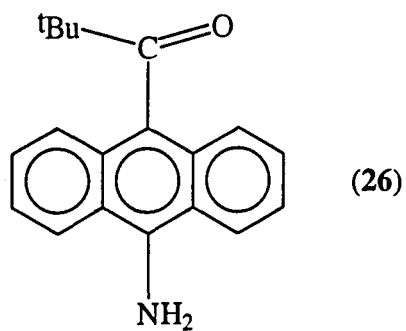
1.5. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones



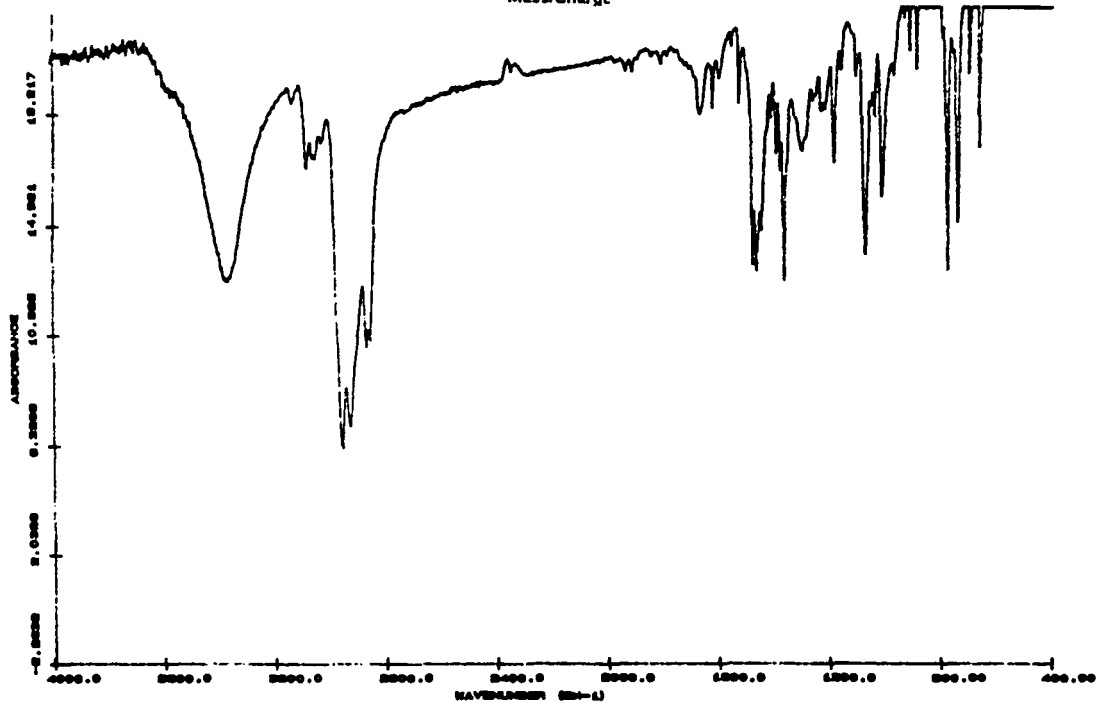
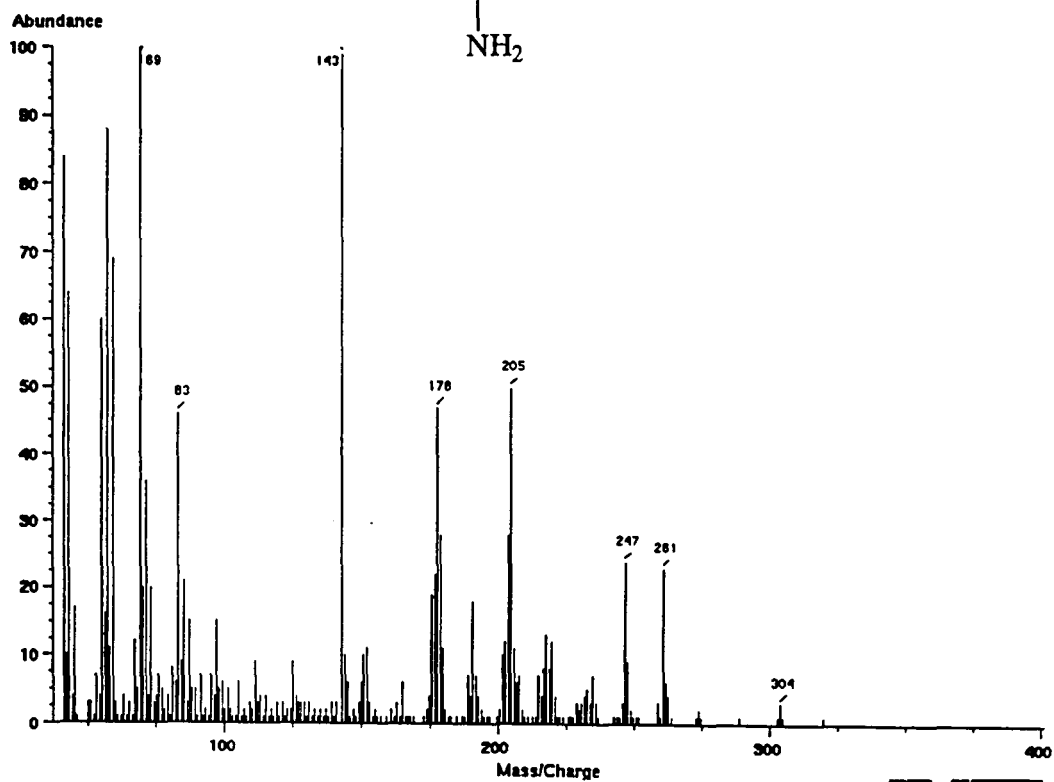
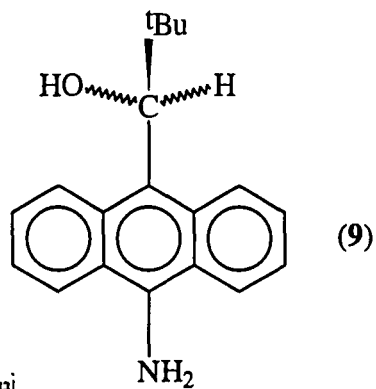
15. Preparació dels antril alquicarbinois i de les antril alquicetones



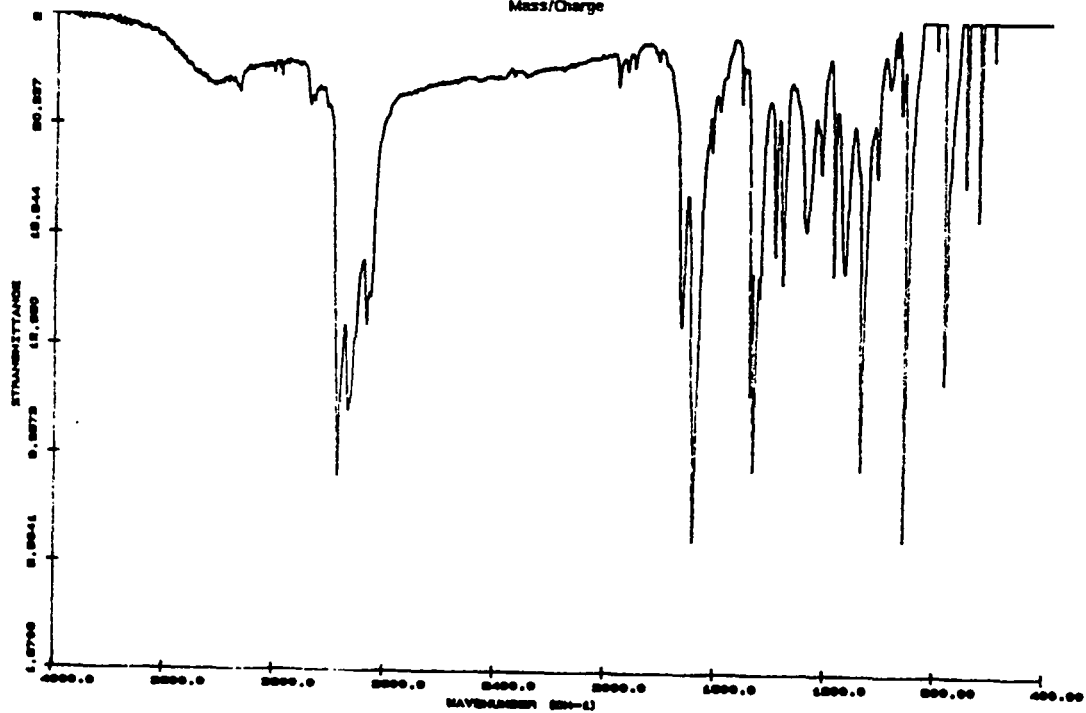
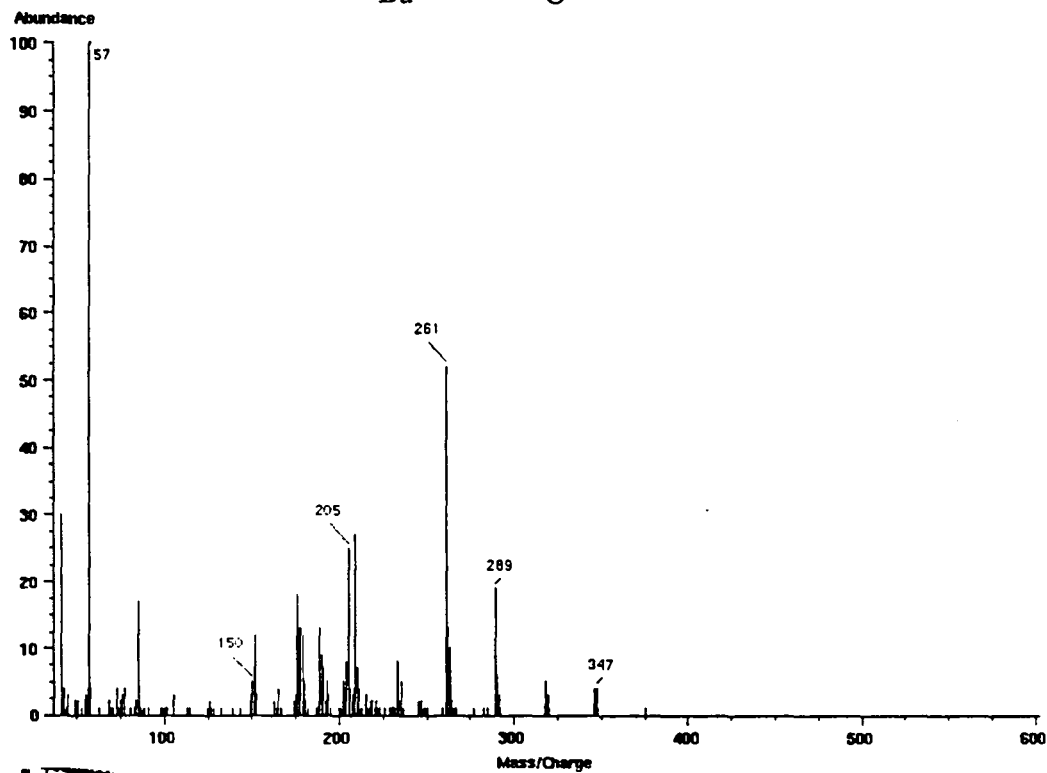
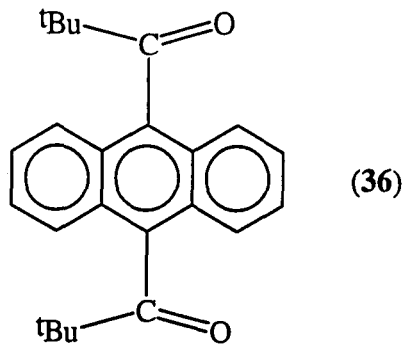
15. Preparació dels antril alquilcarbònics i de les antril alquícetones



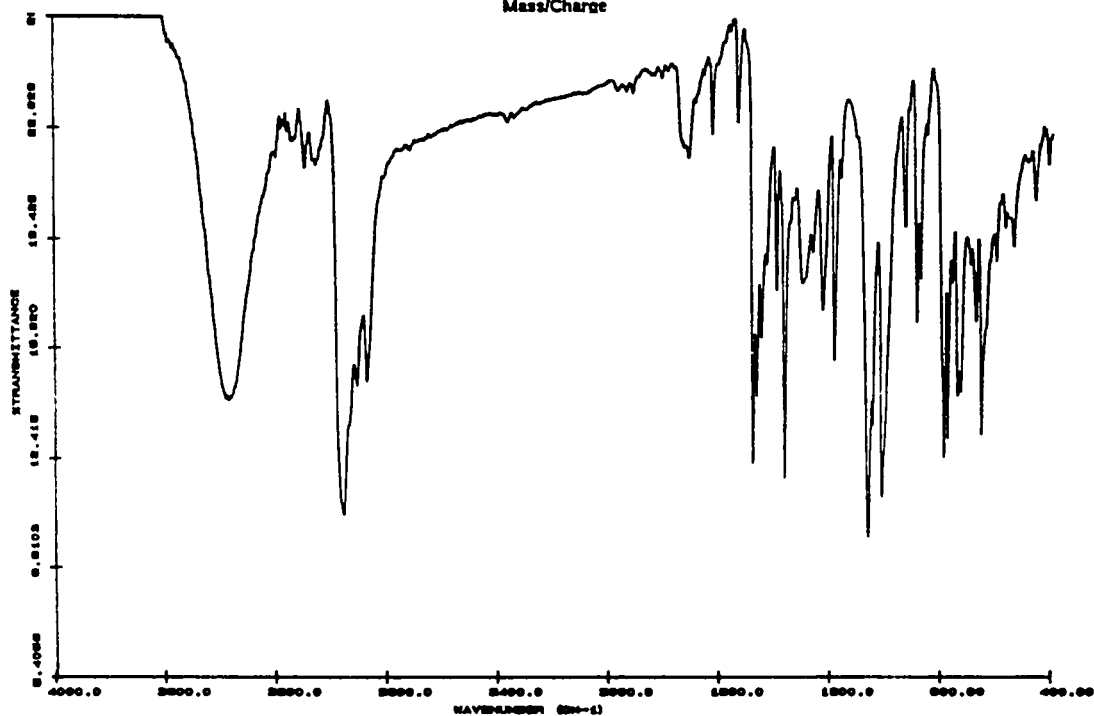
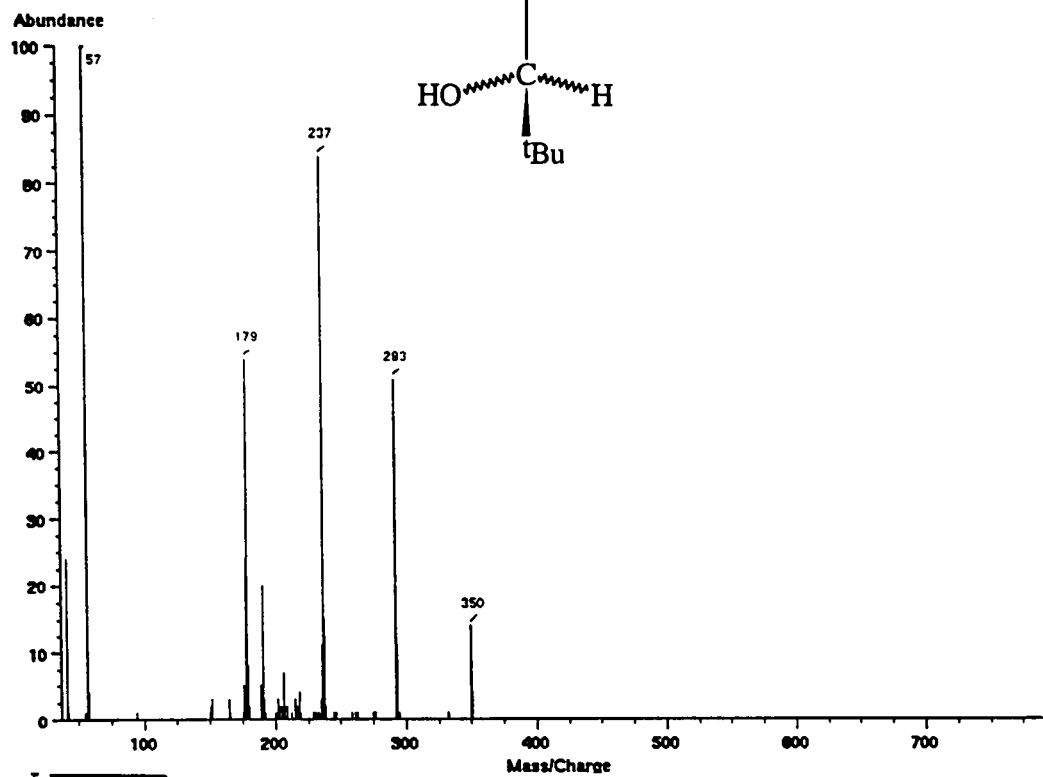
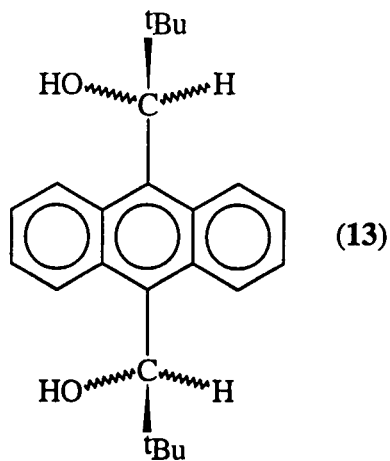
13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquicetones



13. Preparació dels antril alquilcarbinois i de les antril alquilcetones



13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquícetones



13. Preparació dels antril alquilcarbinols i de les antril alquilcetones

14. RESUM I CONCLUSIONS

14.- RESUM I CONCLUSIONS

En aquesta Tesi Doctoral hem obtingut els següents resultats:

- 1.- Hem pogut desenvolupar una sèrie de mètodes sintètics per l'obtenció d'antril alquilcarbinols derivats de l'alcohol de Pirkle amb diferents substituents en la posició 10 de l'anell antracènic. El mètode que ens ha donat millors resultats es basa en una reducció de les antril alquilcetones precursors obtingudes amb bons rendiments per la reacció dels clorurs d'àcid amb els derivats litiats corresponents. Els derivats amb els grups amino i nitro s'han pogut obtenir malgrat el baix rendiment dels processos sintètics assajats.
- 2.- Hem pogut sintetitzar amb bon rendiment el derivat difuncionalitzat 9,10-bis(*tert*-butilhidroximetil)antracè per reducció de la seva dicetona precursora 9,10-dipivaloilantracè.
- 3.- Hem estudiat per RMN els diferents isòmers conformacionals dels derivats difuncionalitzats i hem aplicat la nova tècnica CL-RMN per tal d'enregistrar espectres de protó d'aquests productes amb separació dels seus atropoisòmers.
- 4.- Hem assajat una sèrie de mètodes de resolució de tots els alcohols sintetitzats. El mètode de la resolució indirecta ens ha permès determinar la configuració absoluta de cadascun dels enantiòmers del 9-antril-*tert*-butilcarbinol a partir d'un estudi estructural i espectroscòpic dels seus carbamats derivats i d'una anàlisi conformacional teòrica. El mètode de la resolució directa ens ha permès resoldre el 9-antril-*tert*-butilcarbinol utilitzant una columna de triacetat de cel.lulosa.
- 5.- Hem fet un estudi estructural de les antril alquilcetones precursors i dels reactius quirals de solvatació fent-ne les assignacions espectrals corresponents.
- 6.- Hem determinat les baarreres de rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ dels antril alquilcarbinols utilitzant el mètode de l'anàlisi de la forma de les bandes o bé el nou mètode basat en la transferència d'efecte NOE segons els casos. Aquest darrer mètode desenvolupat en els nostres laboratoris (tant el basat en experiments NOEDIFF com el basat en experiments GOESY) ens permet obtenir valors de les energies lliures d'activació dels processos impedits estudiats que es troben en perfecta concordança amb els calculats per Mecànica Molecular.

7.- Hem realitzat una sèrie d'experiments ^1H -RMN-CSA en els quals hem analitzat la capacitat solvatant de l'alcohol de Pirkle i dels nous reactius quirals sintetitzats. L'enfrontament del 9-antril-*tert*-butilcarbinol homoquiral amb el mentil-*p*-toluensulfinat, l'àcid (α)-metoxifenilacètic i el 1-fenil-1,2-etandiol ha donat lloc a un desdoblament considerable dels senyals dels diferents enantiòmers d'aquests productes que en alguns casos ens ha permès fer una determinació de la seva puresa òptica.

8.- Hem utilitzat els experiments de RMN, NOEDIFF, NOESY i HOESY per tal d'analitzar les interaccions intermoleculares existents en la formació de complexos bimoleculares entre l'alcohol de Pirkle o el 9-antril-*tert*-butilcarbinol i el 1-fenil-1,2-etandiol o l'àcid (α)-metoxifenilacètic. Els NOEs intermoleculares obtinguts amb el 9-antril-*tert*-butilcarbinol han estat força grans i ens han permès analitzar i estudiar per RMN els complexos diastereomèrics obtinguts.