

DISSENY I AVENÇOS EN NOUS AGENTS DE SOLVATACIÓ QUIRAL: BIANTRIL I ALTRES DERIVATS TIPUS PIRKLE

Marta Sánchez Aris

Octubre 2001

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
ESCOLA DE DOCTORAT I FORMACIÓ CONTINUADA
DEPARTAMENT DE QUÍMICA

*Memòria presentada per optar al grau de Doctor
dins el programa de Doctorat de Química del Departament
de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona*

Bellaterra, 29 d'octubre de 2001

Vist i plau

Marta Sánchez Aris

Albert Virgili i Moya
Catedràtic de Química Orgànica

Fa gairebé cinc anys, vaig decidir començar una nova etapa de la meua vida. Com tota nova situació m'inspirava il·lusió però també una certa incertesa per veure com aniria.

Ara, aquesta etapa està arribant a la seva fi i se'm fa molt difícil descriure o explicar amb paraules tot el que han estat aquests anys en aquest petit racó de món: la quarta planta de la torre de química. Hi ha hagut moments de tot: alegria, diversió, festa, nervis, emoció, dubtes, decepcions, celebracions, tristeses, "bronques", tensions, sevillanes, sopars, excursions ...i tots i cada un d'ells formaran part de mi d'ara en endavant. És per això que us ho vull agrair, als que heu estat aquí i als que encara hi sou i que per tant heu fet possibles totes aquestes sensacions i vivències:

A TOTS, MOLTES GRÀCIES !!!!

En especial, m'agradaria donar les gràcies al meu "jefe", l'Albert, per oferir-me la possibilitat de realitzar aquest petit somni, per la seva amistat i sobretot per saber crear aquest "bon rotllo" tant dins el laboratori com fora, sempre disposat a organitzar sortides a esquiar, amb bicicleta, les típiques paelles a la piscina, etc. A en Carles, li vull agrair la seva paciència amb les "nenes" que molt sovint aprofitem la proximitat de la porta del seu despatx per entrar i plantejar-li algun dubte o problema, el qual sempre està disposat a resoldre.

La realització d'aquest treball hauria pogut ser molt més feixuga si no hagués estat per la col·laboració de molt del personal de l'Autònoma com la "Merche", la nostra laborant; la Luna, la secretaria; el servei d'anàlisi amb la l'Alba i el Paulís i com no, el servei de ressonància, on després de caminar una bona estona, et trobes al Teo i al Miquel a punt per donar-te un cop de mà quan la "màquina" fa de les seves...o quan nosaltres mateixos fem de les nostres.

No puc, ni vull oblidar-me de la gent del meu grup que han estat treballant colze a colze amb mi durant tot aquest temps. Vull agrair als "nens" que ja són fora l'Enric, el Xavi i el Pasqui les xerrades en les hores mortes al laboratori, els cafès..., al Ivan, que tot i que encara no ha marxat està a punt de fer-ho, li vull agrair el seu recolzament durant la meua estada a Monroe, i també la seva disponibilitat per solucionar els petits problemes informàtics. A l'Adri que gràcies a la seva experiència en el món de la investigació, em va poder guiar durant els meus primers dies al laboratori. A l'Anna per ajudar-me en els inicis, en el pas de l'equador i al final...nena, ja ho veus, per la teua ajuda en tot moment; a la Sandra per la seva força de voluntat i per la seva empenta, ah !!! i com no

pels seus mapes, gràcies a ells he pogut arribar a molts llocs; a la Marta per la seva sinceritat en dir les coses sense embuts; a la Miriam per la seva dolçor; a la Núria per les històries que ens han fet sentir Mèxic una mica més a prop; a la Itzi i la Carla per aportar una nova dosi d'alegria al grup, a totes vosaltres, de tot cor, moltes gràcies per la vostra amistat que estic convençuda que no acabarà aquí, o almenys així ho espero.

Finalment aquests agraïments no estarien complets si no tingués en compte la gent que forma part del meu món fora de la "uni".

Les "nenes de Terrassa" que com elles molt bé diuen han madurat amb aquesta tesi, moltes gràcies per estar sempre al meu costat.

A les companyes de promoció, que jo diria que no es mereixen aquest qualificatiu tant fred, per tant a les meves amigues, companyes de festes, de sortides, de tertúlies...Especialment a l'Elena i a la Núria que sempre hi són quan les necessites i que sense elles tot això hauria estat molt i molt diferent.

A la Rosa i la Gemma per tot el que hem compartit i per ser com són.

Als meus pares, Alfons i M^a Rosa, i al meu germà per aguantar-me durant 28 anys, per oferir-me milions d'oportunitats, per ensenyar-me una filosofia de vida...per tot. I per últim, al Ferran per acompanyar-me en aquest camí i espero que en molts d'altres.

Vull agrair també a la universitat Autònoma de Barcelona haver-me ofert un contracte de professor ajudant i a la Generalitat de Catalunya la concessió d'una beca per a l'acabament de la Tesi Doctoral.

ABREVIACIONES

ABREVIACIONS

CDA	Chiral Derivating Agent
CG	Cromatografia de Gasos
CLSR	Chiral Lanthanide Shift Reagent
CLEC	Chiral Ligand Exchange Chromatography
CMPA	Chiral Mobile Phase Additives
COSY	Correlated Spectroscopy
CSA	Chiral Solvating Agent
CSP	Chiral Stationary Phase
DCC	DiCiclohexilCarbodiimida
DEPT	Distortionless Enhanced by Polarisation Transfer
DMAP	4-(DiMetilAmino)Piridina
DPFGE-NOE	Double Pulsed Field Gradient Spin-Echo NOE
EC	Electroforesi capil·lar
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IR	Infrared Spectroscopy
MM	Molecular Mechanic
MS	Mass Spectroscopy
MTPA	-Methoxy- -(Trifluoromethyl)Phenylacetic Acid
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOEDIFF	NOE diferencial
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
ROE	Rotating frame nuclear Overhauser Effect
SEFT	Spin Echo Fourier Transform
TLC	Thin Layer Chromatography
UV	Ultraviolet Spectroscopy

ÍNDICE

-
- 1 INTRODUCCIÓ**
 - 2 PRECEDENTS I OBJECTIUS**
 - 2.1 OBJECTIUS
 - 3 DETERMINACIÓ DE LA PURESA ENANTIOMÈRICA**
 - 3.1 INTRODUCCIÓ
 - 3.2 LA RMN COM A MÈTODE D'ANÀLISI
 - 3.2.1 Agents de derivatització quirals (CDA)**
 - 3.2.2 Reactius de desplaçament quirals (CLSR)**
 - 3.2.3 Agents de solvatació quirals (CSA)**
 - 3.2.3.1 Principis sobre l'enantiodiferenciació en presència d'un CSA
 - 3.2.3.2 Model de solvatació CSA-solut
 - 3.2.3.3 Paràmetres que influeixen en la diferenciació del desplaçament químic
 - 4 LA RMN COM A EINA D'ESTUDI DE LES ASSOCIACIONS MOLECULARS**
 - 4.1 DETERMINACIÓ DE L'ESTEQUIOMETRIA DEL COMPLEX: MÈTODE DE JOB
 - 4.2 DETERMINACIÓ DE LA CONSTANT D'ASSOCIACIÓ
 - 4.2.1 Mètode equimolar**
 - 4.3 GEOMETRIA DEL COMPLEX
 - 4.3.1 NOE (Nuclear Overhauser Effect)**
 - 4.3.2 ROE (Rotating frame nuclear Overhauser Effect)**
 - 4.3.3 Desgasat de mostres**
 - 5 HPLC QUIRAL: RESOLUCIÓ D'ENANTIÒMERS EN FASES ESTACIONÀRIES QUIRALS (CSP)**
 - 5.1 INTRODUCCIÓ
 - 5.2 RECONeixEMENT QUIRAL EN FASES ESTACIONÀRIES QUIRALS
 - 6 CÀLCULS TEÒRICS: MECÀNICA MOLECULAR I LA SEVA APLICACIÓ EN L'ANÀLISI CONFORMACIONAL**
 - 6.1 INTRODUCCIÓ
 - 6.2 CARACTERÍSTIQUES DE LA MECÀNICA MOLECULAR
 - 6.3 ANÀLISI CONFORMACIONAL TEÒRICA: UNA APLICACIÓ DE LA MECÀNICA MOLECULAR
 - 7 RECEPTORS MOLECULARS: MACROCICLES QUIRALS**
 - 7.1 INTRODUCCIÓ
 - 8 SÍNTESI DE L'1-ADAMANTIL-9-ANTRILMETILAMINA 17. ESTUDI CONFORMACIONAL I ESPECTRAL**
 - 8.1 INTENT D'OBTENCIÓ DE L'1-ADAMANTIL-9-ANTRILMETILAMINA 17

- 8.1.1 **Reducció amb hidrur d'alumini i liti. Obtenció de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina 34**
- 8.1.2 **Reducció de amb trietilborhidrur de liti: "superhidrur"**
- 8.1.3 **Hidrogenació amb òxid de platí a pressió i a pressió atmosfèrica**

- 8.1.4 **Reducció electroquímica de l'1-adamantil-9-antrilmetilamina 28**

- 8.2 **ESTUDI ESTRUCTURAL I CONFORMACIONAL DE L'1-ADAMANTIL-9-(9,10-DIHIIDROANTRIL)METILAMINA 34**
 - 8.2.1 **Estudi estructural de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina 34**
 - 8.2.1.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN
 - 8.2.1.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN
 - 8.2.2 **Estudi conformacional de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina 34**
 - 8.2.2.1 Determinació de la conformació preferent
 - 8.2.2.2 Càlcul de la barrera de rotació de l'enllaç $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ per Mecànica Molecular

- 9 RESOLUCIÓ DELS ENANTIÒMERS DE L'1-ADAMANTIL-9-(9,10-DIHIIDROANTRIL)METILAMINA 34**
 - 9.1 INTENT DE RESOLUCIÓ INDIRECTE VIA PRECIPITACIÓ DE L'AMINA PER FORMACIÓ DE LA SAL AMB L'ÀCID MANDÈLIC ENANTIOPUR
 - 9.2 INTENT DE RESOLUCIÓ DIRECTE DE L'1-ADAMANTIL-9-(9,10-DIHIIDROANTRIL)METILAMINA 34

 - 9.3 INTENTS DE RESOLUCIÓ DIRECTA AMB DIFERENTS DERIVATS DE L'1-ADAMANTIL-9-(9,10-DIHIIDROANTRIL)METILAMINA 34
 - 9.3.1 **Síntesi, estudi estructural i intent de separació enantiomèrica de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilcarbamat de metil 38**
 - 9.3.1.1 Síntesi de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilcarbamat de metil 38

 - 9.3.1.2 Intent de separació dels enantiòmers de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilcarbamat de metil 38
 - 9.3.2 **Intent d'obtenció de la *N*-[1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metil]-3,3,3-trifluoro-2-metòxi-2-fenil-(2*R*)-propilamida 39**
 - 9.4 CONCLUSIÓ

- 10 SÍNTESI DE L'1-(1-PIRENIL)ETILAMINA 18. ESTUDI CONFORMACIONAL I ESPECTRAL**
 - 10.1 SÍNTESI DE L'1-(1-PIRENIL)ETILAMINA 18
 - 10.2 ESTUDI ESTRUCTURAL I CONFORMACIONAL DE L'1-(1-PIRENIL)ETILAMINA 18
 - 10.2.1 **Estudi estructural de l'1-(1-pirenil)etilamina 18**

- 10.2.1.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN
- 10.2.1.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN
- 10.2.2 Estudi conformacional de l'1-(1-pirenil)etilamina 18**
 - 10.2.2.1 Estudi a baixa temperatura
 - 10.2.2.2 Experiments NOE
- 11 RESOLUCIÓ DELS ENANTIÒMERS DE L'1-(1-PIRENIL)ETILAMINA 18**
 - 11.1 INTENT DE RESOLUCIÓ DIRECTA DE L'1-(1-PIRENIL)ETILAMINA 18
 - 11.2 ASSAIGS DE RESOLUCIÓ DIRECTA AMB DIFERENTS DERIVATS DE L'1-(1-PIRENIL)ETILAMINA 18
 - 11.2.1 Síntesi de la *N*-[1-(1-pirenil)etil]acetamida 44
 - 11.2.2 Síntesi de la *N*-[1-(1-pirenil)etil]-3,3,3-trifluoro-2-metòxi-2-fenil-(2*R*)-propilamida 45
 - 11.3 CONCLUSIÓ
- 12 SÍNTESI DEL 2,2,2-TRIFLUORO-1-(9-TRIPTICIL)ETANOL 19**
 - 12.1 SÍNTESI DEL 2,2,2-TRIFLUORO-1-(9-TRIPTICIL)ETANOL 19
 - 12.2 CONCLUSIÓ
- 13 SÍNTESI DE L' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL 20. ESTUDI CONFORMACIONAL I ESPECTRAL**
 - 13.1 SÍNTESI DE L' , '-BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL 20
 - 13.2 ESTUDI ESTRUCTURAL DE L' , '-BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL 20
 - 13.2.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN
 - 13.2.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN
 - 13.3 ESTUDI CONFORMACIONAL DE L' , '-BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL 20
- 14 RESOLUCIÓ DELS ENANTIÒMERS DE L' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL 20 .**
 - 14.1 INTENT DE RESOLUCIÓ DIRECTA DE L' , '-BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL 20
 - 14.2 RESOLUCIÓ DIRECTA DEL DIACETAT DE L' , '-BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETIL 56
 - 14.2.1 Síntesi del diacetat de l' α,α' -bis-(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil 56
 - 14.2.2 Estudi estructural del diacetat de l' α,α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil 56
 - 14.2.2.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN.
 - 14.2.2.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN

14.2.3 Resolució del diacetat de l' α,α' -bis-(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil 56

14.3 DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA DELS ENANTIÒMERS ELUÏTS

15 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL

15.1 CONSIDERACIONS GENERALS

15.2 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L'ALCOHOL 20

15.2.1 Soluts racèmics emprats

15.2.2 Estudi de solvatació entre l'alcohol 20 i el (RS)- α -metilbenzilamina 58

15.2.3 Estudi de solvatació entre l'alcohol 20 i la (RS)-1-(1-pirenil)etilamina 18

15.2.4 Estudi de solvatació entre l'alcohol 20 i la (RS)-fluoxetina 59

15.2.5 Estudi de solvatació entre l'alcohol 20 i el *cis*-amino-2-indanol 60

15.3 DISCUSSIÓ

16 ESTUDI DELS COMPLEXOS DE SOLVATACIÓ CSA-SOLUT PER RMN: MÈTODE DE JOB, CONSTANTS D'ASSOCIACIÓ I NOE INTERMOLECULARS

16.1 DETERMINACIÓ DE L'ESTEQUIOMETRIA DELS COMPLEXOS FORMATS: MÈTODE DE JOB

16.1.1 Estudi del complex format entre el tercer enantiòmer eluït de 20 i la (R)-58

16.1.2 Estudi del complex format entre el tercer enantiòmer eluït de 20 i la (RS)-59

16.1.3 Discussió

16.2 DETERMINACIÓ DE LA CONSTANT D'ASSOCIACIÓ: MÈTODE EQUIMOLAR

16.2.1 Avaluació de K en el complex format entre l'alcohol 20 i l'amina 58

16.2.2 Avaluació de K en el complex format entre l'alcohol 20 i el *cis*-amino-2-indanol 60

16.2.3 Discussió

16.3 NOE INTERMOLECULARS

17 SÍNTESI DE COMPOSTOS AROMÀTICS DEUTERATS

17.1.1 Síntesi del pirè perdeuterat 21 i d'altres derivats

17.1.2 Síntesi de l'1,2-benzoantracè perdeuterat 24

17.1.3 Síntesi de l'1,2-5,6-dibenzoantracè perdeuterat 25

18 INTRODUCCIÓ A LES CAVITATS QUIRALS TIPUS PIRKLE

19 SÍNTESI DEL SULFIT DEL DI[(S)-1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL]. ESTUDI ESPECTRAL I CONFORMACIONAL

- 19.1 SÍNTESI DEL SULFIT DEL DI[(S)-1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL] 69
- 19.2 ESTUDI ESTRUCTURAL I ESPECTRAL DEL SULFIT DEL DI[(S)-1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL] 69
- 19.2.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN**
- 19.2.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN**
- 19.3 ESTUDI CONFORMACIONAL DEL SULFIT DEL DI[(S)-1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL] 69
- 20 ESTUDI DEL CICLOBIS[SULFIT DEL (R,R)- α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETIL]**
- 20.1 SÍNTESI DEL CICLOBIS[SULFIT DEL (R,R)- , '-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETIL] 26
- 20.2 ESTUDI CONFORMACIONAL DEL CICLOBIS[SULFIT DEL (R,R)- , '-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETIL] 26
- 20.3 ESTUDI ESPECTRAL DEL CICLOBIS[SULFIT DEL (R,R)- , '-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETIL] 26
- 20.3.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN.**
- 20.3.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN**
- 20.4 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ AMB EL CICLOBIS[SULFIT DEL (R,R)- , '-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETIL] 26
- 20.5 INTENTS D'OBTENCIÓ DEL CICLE 26 EN FORMA ENANTIOPURA
- 21 ESTUDI DEL (S,S)-1,3-ADAMANTANDIACETAT D'1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL 70**
- 21.1 SÍNTESI DEL (S,S)-1,3-ADAMANTANDIACETAT D'1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL 70
- 21.2 ESTUDI ESPECTRAL DEL (S,S)-1,3-ADAMANTANDIACETAT D'1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL 70
- 21.2.1 Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN .**
- 22 ESTUDI DE L'1,3-ADAMANTANDIACETAT DEL (R,R)- α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL 71**
- 22.1 SÍNTESI DE L'1,3-ADAMANTANDIACETAT DEL (R,R)- , '-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL
- 22.2 ESTUDI CONFORMACIONAL I ESPECTRAL DE L'1,3-ADAMANTANDIACETAT D' , '-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL 71
- 22.3 INTENTS DE CICLACIÓ DE L'1,3-ADAMANTANDIACETAT D' , '-BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL 71
- 23 RESUM I CONCLUSIONS**
- 24 PREPARACIÓ DELS PRODUCTES I DESCRIPCIÓ DE LES SEVES PROPIETATS FÍSiques I ESPECTROSCÒPIQUES**
- 24.1 OBSERVACIONS GENERALS

24.1.1 Espectroscòpia i espectrometria**24.1.2 Anàlisi Elemental****24.1.3 Punt de fusió****24.1.4 Cromatografia****24.1.5 Rotació específica****24.1.6 Ús de decimals****24.2 PREPARACIÓ DELS PRODUCTES****24.2.1 Síntesi de l'1-adamantil-9-antrilmetilamina 28****24.2.2 Intents d'obtenció de l'1-adamantil-9-antrilmetilamina 17 i obtenció de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina 34**24.2.2.1 Hidrogenació amb catàlisi de PtO₂

24.2.2.2 Reducció amb l'anomenat "Superhidrur"

24.2.2.3 Reducció amb hidrur d'alumini i liti. Obtenció de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina **34**

24.2.2.4 Reducció electroquímica: coulombimetria

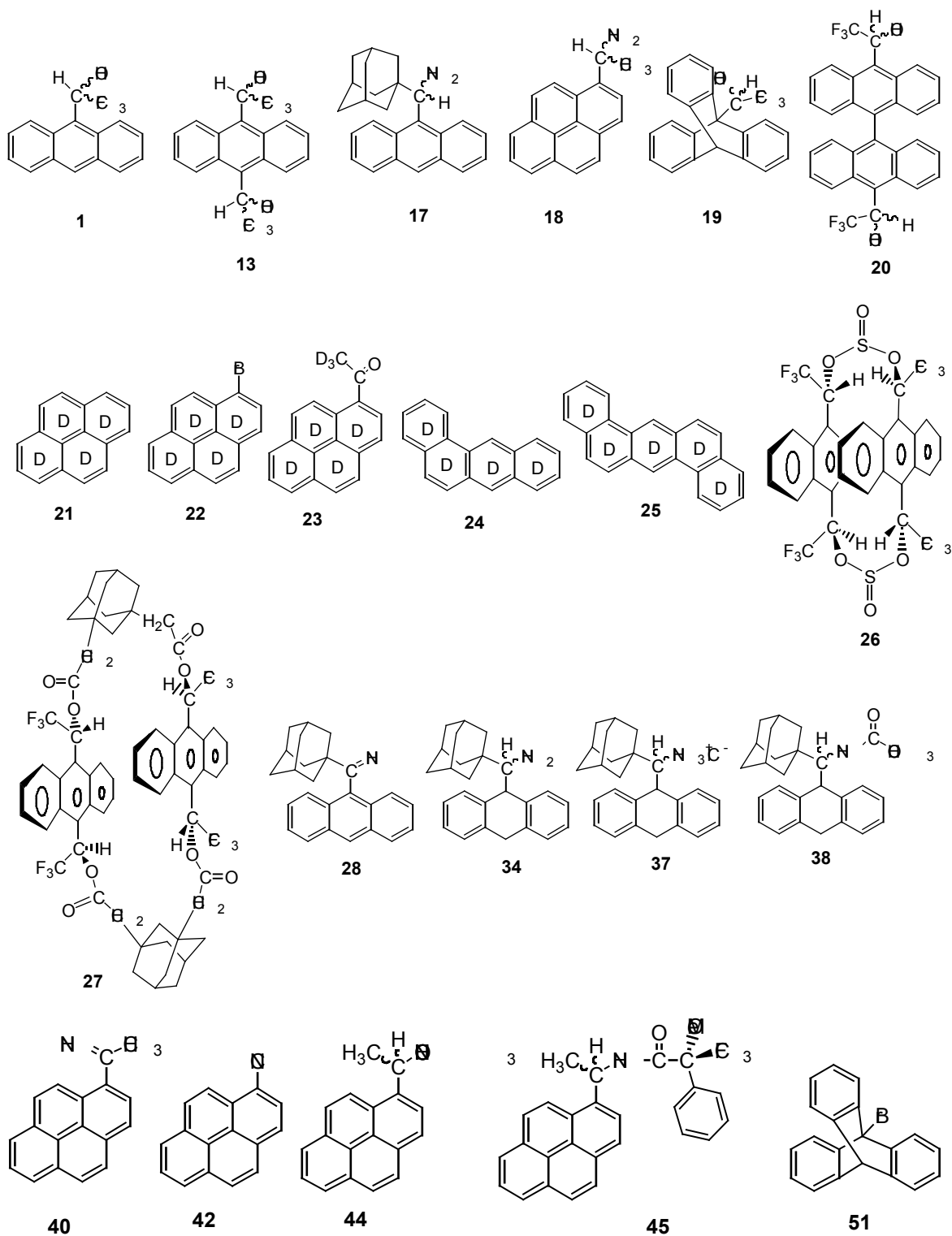
24.2.3 Intent d'obtenció del (S)-mandelat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina 69.**24.2.4 Síntesi de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilcarbamat de metil 38.****24.2.5 Intent d'obtenció de la N-[1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metil]-3,3,3-trifluoro-2-metòxi-2-fenil-(2R)-propilamida 39****24.2.6 Síntesi de l'1-cianopirè 42****24.2.7 Síntesi de l'1-(1-pirenil)etilimina 40**24.2.7.1 A partir de l'1-bromopirè **41**24.2.7.2 A partir de l'1-cianopirè **42****24.2.8 Síntesi de l'1-(1-pirenil)etilamina 18**24.2.8.1 A partir de l'1-acetilpirè **61**24.2.8.2 A partir de l'1-(1-pirenil)etilimina **40****24.2.9 Síntesi de la N-[1-(1-pirenil)etil]acetamida 44****24.2.10 Síntesi de la N-[1-(1-pirenil)etil]-3,3,3-trifluoro-2-metòxi-2-fenil-(2R)-propilamida 45****24.2.11 Síntesi del 9-bromotripticè 51****24.2.12 Intents d'obtenció de la 2,2,2-trifluorometil 9-tripticil cetona 46**24.2.12.1 A partir de la 2,2,2-trifluorometil 9-antril cetona **47**24.2.12.2 A partir del 9-bromotripticè **51****24.2.13 Intent d'obtenció del 2,2,2-trifluoro-1-(9-tripticil)etanol 19**24.2.13.1 A partir de l'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **1****24.2.14 Síntesi del 9,9'-biantril 55****24.2.15 Síntesi del 10,10'-dibromo-9,9'-biantril 54****24.2.16 Síntesi del 10,10'-bis(trifluoroacetil)-9,9'-biantril 53**24.2.16.1 A partir del 10,10'-dibromo-9,9'-biantril **54**

- 24.2.16.2 A partir del 9,9'-biantril **55**
- 24.2.17 Síntesi de l' α,α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol 20**
- 24.2.17.1 A partir del 10,10'-bis(trifluoroacetil)-9,9'-biantril **53**
- 24.2.17.2 A partir del 9,9'-biantril **55**
- 24.2.18 Síntesi del diacetat de l' α,α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil 56**
- 24.2.19 Saponificació del diacetat de l' α,α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil 56**
- 24.2.20 Síntesi del di(1-feniletil)dicarbamat d' α,α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil 57**
- 24.2.21 Síntesi del pirè perdeuterat 21 en condicions bàsiques supercrítiques**
- 24.2.22 Intent de síntesi de l'1-bromopirè perdeuterat en condicions àcides**
- 24.2.23 Síntesi de l'1-acetilpirè perdeuterat 23**
- 24.2.23.1 Intent de síntesi de l'1-acetilpirè perdeuterat en condicions àcides a 200° C
- 24.2.23.2 Intent de síntesi de l'1-acetilpirè perdeuterat en condicions àcides a 90° C
- 24.2.24 Síntesi de l'1,2-benzoantracè perdeuterat 24**
- 24.2.24.1 Síntesi de l'1,2-benzoantracè perdeuterat **24** en condicions àcides
- 24.2.24.2 Intent de síntesi de l'1,2-benzoantracè perdeuterat **24** amb diclorur d'etilalumini
- 24.2.25 Síntesi de l'1,2-5,6-dibenzoantracè perdeuterat 25**
- 24.2.25.1 Intent de síntesi de l'1,2-5,6-dibenzoantracè perdeuterat **25** en condicions àcides
- 24.2.25.2 Intent de síntesi de l'1,2-5,6-dibenzoantracè **25** perdeuterat amb diclorur d'etilalumini
- 24.2.26 Síntesi del sulfit del di[(S)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] 69.**
- 24.2.27 Síntesi del ciclobis[sulfit del (R,R)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetil] 26**
- 24.2.28 Intents d'obtenció de 26 en forma enantiopura**
- 24.2.28.1 Via oxidació amb KMnO₄
- 24.2.28.2 Via reacció de l'alcohol **1** amb SO₂Cl₂
- 24.2.28.3 Via reacció de l'alcohol **1** amb SCl₂
- 24.2.29 Síntesi del (S,S)-1,3-adamantandiacetat d'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil 70**
- 24.2.29.1 A partir del clorur d'àcid
- 24.2.29.2 A partir de l'àcid 1,3-adamantandiacètic **68**

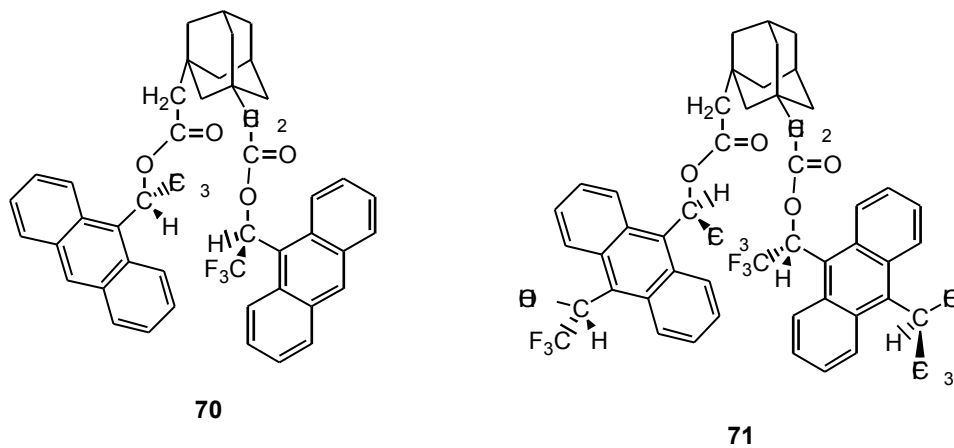
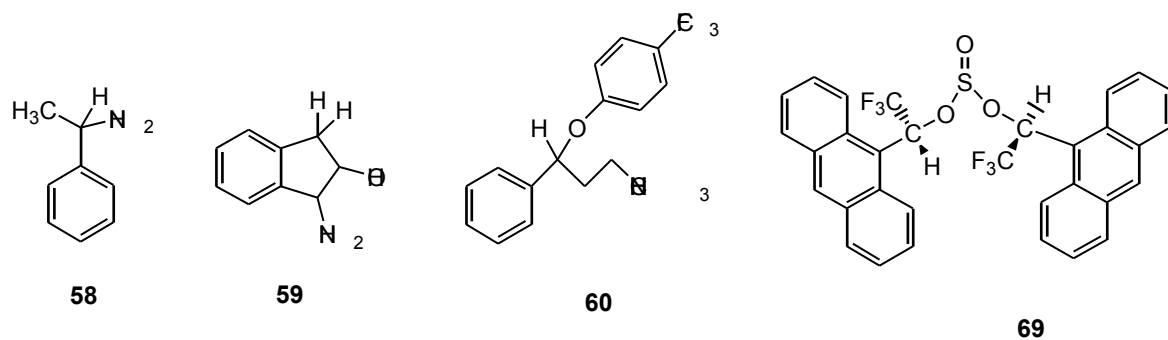
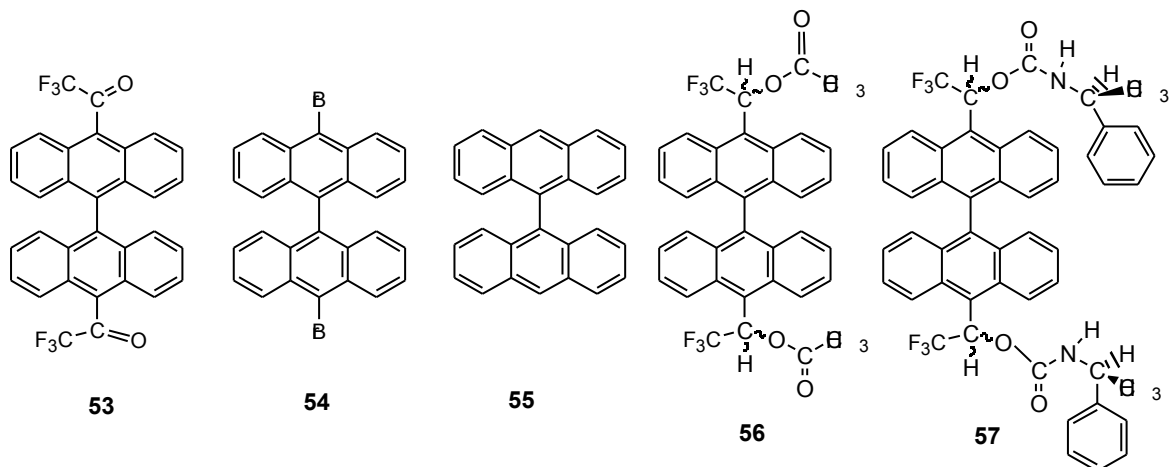
- 24.2.30** Síntesi de l'1,3-adamantandiacetat d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol
- 24.2.31** Intent de ciclació de 71

INDEX DE COMPOSTOS

INDEX DE MOLÈCULES* :



* Aquest índex conté les molècules objectiu d'aquesta Tesi, els compostos sintetitzats i els soluts racèmics més utilitzats en les proves d'enantiodiferenciació.



INTRODUCCIÓ

1 INTRODUCCIÓ

El reconeixement molecular controla molts dels aspectes de la vida en el nostre planeta. La capacitat de molècules individuals de reconèixer i discriminar entre d'altres molècules és un punt determinant en la reactivitat química, en la catàlisi enzimàtica, en la regulació genètica i en molts d'altres processos fonamentals.

Dins el reconeixement molecular, el fenomen del reconeixement quiral va adquirir una gran importància, quan el món científic es va assabentar que l'estereoquímica d'una substància influïa tant en la seva activitat química com en la seva activitat biològica. A partir d'aquest moment, l'interès per disposar de productes òpticament purs va experimentar un gran creixement.

El reconeixement quiral es defineix com la capacitat que té una molècula enantiomèricament pura d'interaccionar preferentment i/o diferencialment amb un dels dos enantiòmers d'un altre compost. L'origen d'aquesta substància pot ser natural o sintètic. El disseny i la síntesi d'aquest tipus de molècules, és a dir, de compostos capaços de produir una enantioselectivitat ha adquirit gran importància tant en la indústria química com en la farmacèutica ja que amb el seu ajut s'han desenvolupat una sèrie de mètodes útils per preparar, detectar, quantificar, i separar els enantiòmers presents en una mostra.

Un altre punt important per avançar en aquest sentit és conèixer i entendre les interaccions que governen el reconeixement quiral, o sigui l'estructura dels complexos formats.

Per tant, el que es vol amb aquest treball és fer un pas endavant en aquest camp, és a dir en el desenvolupament de noves molècules, concretament de nous CSA (*Chiral Solvating Agents*), que a través del reconeixement quiral proporcionin informació sobre l'enantiopuresa d'un determinat solut, i estudiar quines interaccions afavoreixen aquest procés.

PRECEDENTS I OBJECTIUS

2 PRECEDENTS I OBJECTIUS

Des de fa uns 10 anys, en el nostre grup de recerca, es porta a terme una línia investigadora basada en la síntesi i estudi de nous auxiliars quirals, concretament de nous agents de solvatació quirals, que siguin més eficaços i/o més versàtils que els ja existents.

Els inicis d'aquesta investigació es remunten a la síntesi i a l'estudi de l'alcohol 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **1** realitzat pel professor Pirkle i a d'altres compostos com l'amina 1-(1-naftil)etilamina **2** (Figura 2-1).

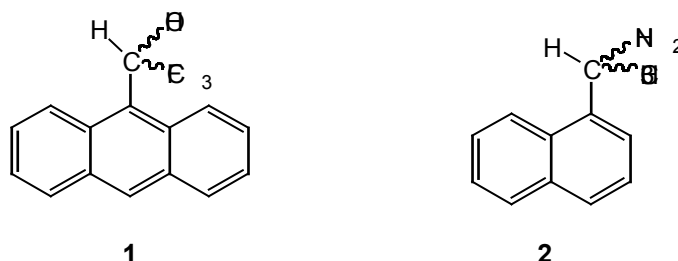


Figura 2-1: CSA comercials més emprats en química Orgànica.

Aquestes dues molècules s'havien i es continuen utilitzant per separar gran nombre de productes quirals,¹ per tant ens va semblar un bon punt de partida per iniciar la nostra recerca. Es va intentar millorar la capacitat solvatant d'aquests compostos modificant-ne la seva estructura amb l'objectiu d'aconseguir CSA que complexin el solut de forma diferencial o bé CSA que donin lloc a complexos d'associació d'alta estabilitat. En aquest últim cas, cal que la diferència d'estabilitat entre un enantiomer i l'altre sigui important perquè hi hagi diferència en els desplaçaments químics. En el cas que el compost creat s'associï molt fortament amb els dos enantiòmers per igual, no s'haurà progressat gens en l'estudi.

Així, la primera estratègia que es va proposar el nostre grup va ser la síntesi de molècules com les que es presenten a continuació:

¹ Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263.

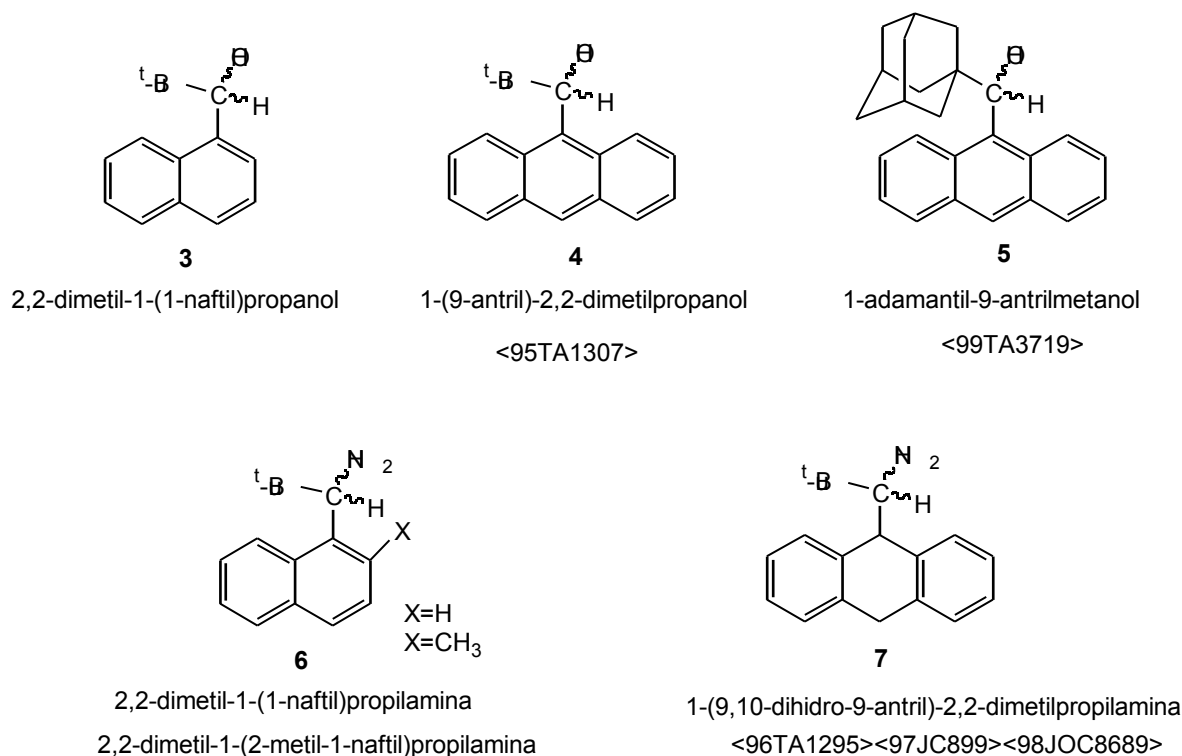


Figura 2-2: Estructures d'alguns dels CSA sintetitzats en el nostre grup de recerca.

on creïem que la substitució del grup CF₃ i CH₃ per grups més voluminosos com el *t*-Bu i l'adamantil podria aportar més rigidesa conformacional als complexos formats i que per tant s'aconseguiria una més gran diferenciació. Malauradament no va ser així, en alguns casos es va igualar la capacitat solvatant dels seus precursors **1** i **2** però en cap cas es va superar. Un dels factors responsables de no aconseguir resultats prou bons per les molècules derivades de **1**, podia ser la possible pèrdua d'acidesa del protó metínic deguda a l'eliminació del grup CF₃. Aquest fet es va intentar solucionar sintetitzant compostos tipus:

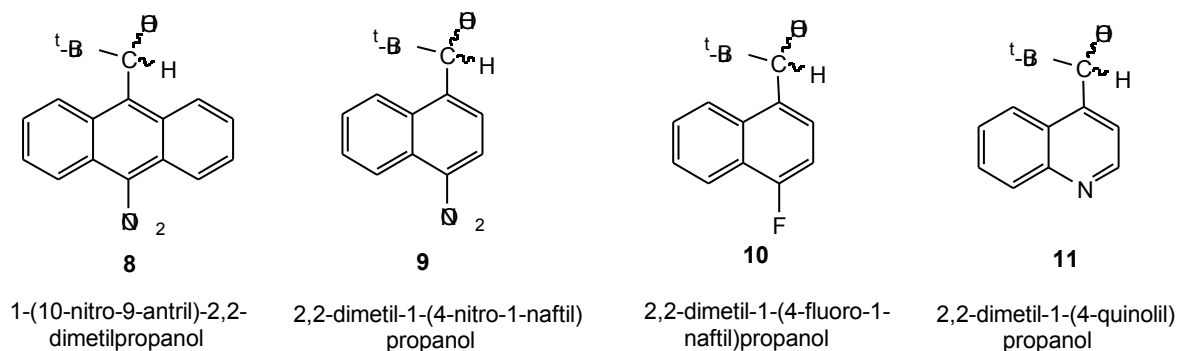
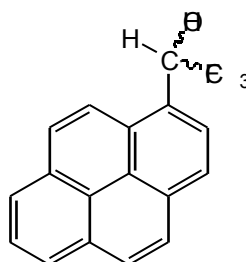


Figura 2-3

Per altre banda, es coneix que l'anisotropia causada per l'anell aromàtic sobre el solut a analitzar és un punt important en el procés de complexació CSA-solut, així podem ordenar els anells aromàtics segons l'enantiodiferenciació que provoquen de la següent manera: antracè > naftalè > benzè. Un altre punt d'estudi en el nostre grup és doncs, comprovar quin efecte tindria la presència d'un anell amb encara més superfície aromàtica, l'anell escollit va ser el pirè.

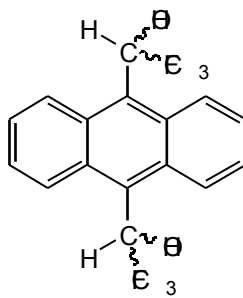


12

2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol

Figura 2-4

Més recentment s'han desenvolupat molècules on s'ha jugat amb la presència de dos carbonis quirals i per tant amb l'augment de la càrrega quiral i amb l'existència de més punts d'ancoratge amb el solut racèmic, obtenint-se resultats que superen en molt els prèviament descrits.



13

, 1-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol

Figura 2-5

Una important modificació que s'ha presentat també darrerament, és la síntesi de molècules perdeuterades (Figura 2-6). En elles s'ha substituït tots els àtoms d'hidrogen per deuteris. Aquesta substitució, permet superar un dels principals inconvenients que presenten els CSA en la determinació de la puresa enantiomèrica per RMN. Generalment, la realització de proves de solvatació requereixen proporcions [CSA]/[solut] elevades; una conseqüència

d'això és que sovint els senyals de CSA són tant intensos que impedeixen observar els senyals del solut en estudi, impedit així realitzar una mesura correcta de la puresa enantiomèrica. La utilització de CSA perdeuterats resol aquest problema, ja que aquests no presenten senyals en l'espectre de protó i per tant permeten un millor estudi dels enantiòmers del solut quiral analitzat.

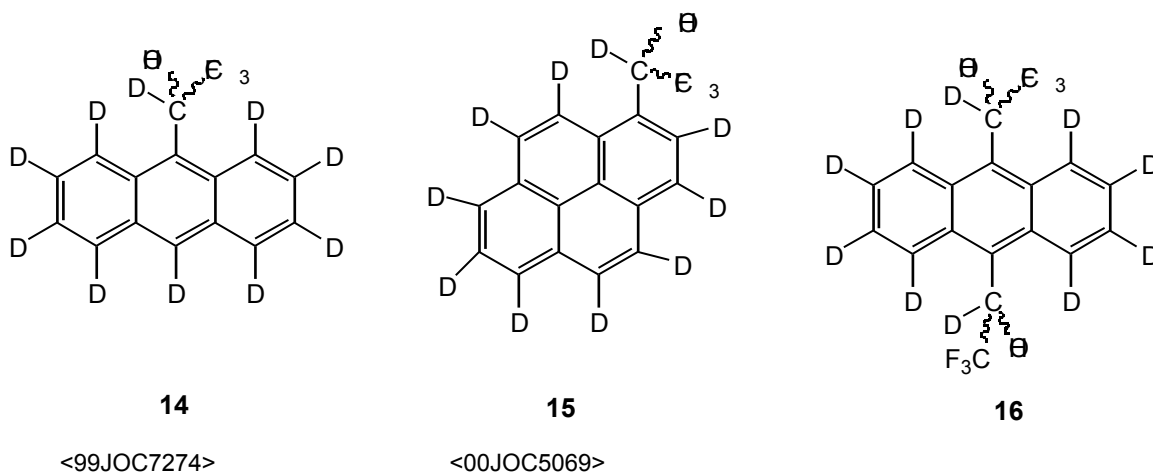


Figura 2-6

Experiments realitzats amb aquests compostos han permès comprovar que tant **14**, **15**, com **16** mostren la mateixa eficàcia com a CSA que els seus homòlegs protonats.

La introducció i/o aplicació d'aquests compostos en el món comercial té doncs, com a únic inconvenient el preu de la seva síntesi. El principal responsable de l'encariment en el procés d'obtenció de CSA perdeuterats és l'elevat cost dels compostos aromàtics de partida, és a dir, de l'antracè deuterat, el pirè deuterat, etc.

2.1 OBJECTIUS

Emmarcats en aquest context, els objectius d'aquesta tesi es poden agrupar en quatre blocs diferents:

1. Síntesi d'amines i estudi de la seva capacitat com a CSA.
2. Síntesi d'alcohols i valoració de la seva capacitat com a CSA.
3. Síntesi de compostos aromàtics deuterats útils per l'obtenció de CSA deuterats.
4. Inici en el món de les cavitats quiral.

L'ús de les amines com a CSA no ha estat tant àmpliament estudiat com el cas dels alcohols. Per intentar aprofundir una mica més en la seva capacitat com a CSA i en els seus

models d'associació, el primer objectiu que ens hem plantejat en aquest treball és la síntesi i estudi de l'1-adamantil-9-antrilmetilamina **17** i l'1-(1-pirenil)etilamina **18** (Figura 2-7).

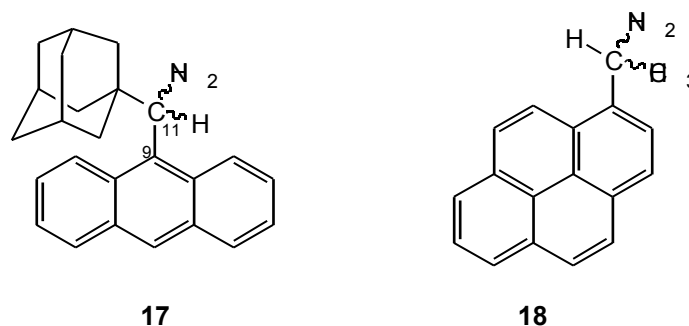


Figura 2-7: Amines objectiu d'aquesta Tesi.

Amb l'amina **17** es vol avaluar l'efecte de la substitució del grup metil per un de molt més voluminós, com és l'adamantil, en l'estabilitat dels complexos diastereomèrics que es formen entre el CSA/solut. La presència d'un grup de grandària considerable unit al carboni quiral pot restringir la rotació de l'enllaç entre aquest carboni i l'anell aromàtic (C₉-C₁₁) donant lloc a la formació de complexos més estables, els quals provocaran una més gran diferenciació.

Per altre banda, es coneix que els compostos que tenen el 9-antril com a substituent aromàtic són millors CSA que els que tenen 1-naftil i aquests superiors als que presenten un grup fenil. En disposar d'un sistema aromàtic més extens, són capaços de crear més anisotropia sobre el solut, fet que es tradueix en una major diferenciació dels senyals de RMN. Així, paral·lelament a l'obtenció del 2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol **12** per la doctora Anna Muñoz, ens hem proposat la síntesi de l'amina **18** per tal de comprovar si augmentant encara més la superfície aromàtica, la capacitat enantiodiferenciadora millora.

L'obtenció del 2,2,2-trifluoro-1-(9-tripticil)etanol **19** i de l', '-bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20** (Figura 2-8) han estat el nostre repte pel que fa als CSA amb grups funcional alcohol en la seva estructura, i constitueixen el segon objectiu d'aquest treball.

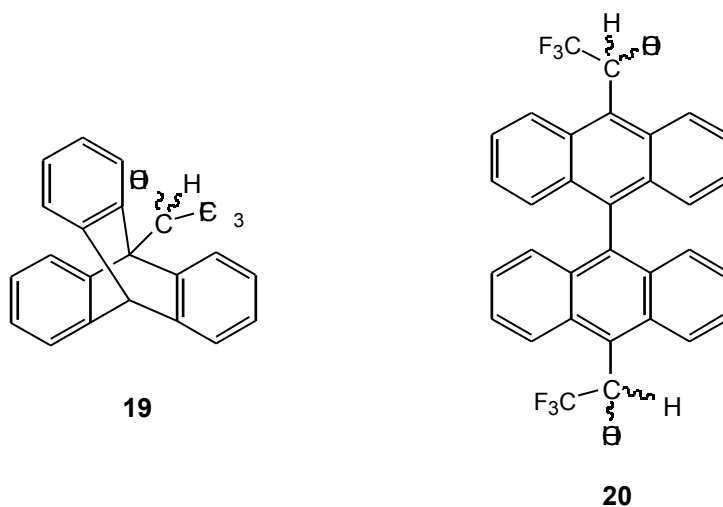


Figura 2-8: Alcohols objectiu d'aquesta Tesi.

L'alcohol **19** resulta interessant pel fet de disposar de l'anisotropia de tres anells de benzè i al mateix temps d'una certa rigidesa conformacional ja que el carboni quiral es troba situat en un cap de pont. Un altre punt important d'aquesta molècula és que mantenim la presència del grup trifluorometil, de manera que no perdem l'acidesa del protó metínic responsable de la formació d'un pont d'hidrogen amb el solut.

El compost **20** ve a resultar la duplicació d'una molècula de Pirkle. Aquesta és una estructura molt atractiva tant per la subestructura de Pirkle implícita com per la unió de tipus biantrílica, la qual es presenta molt rígida. L'abstracció de **20** es representa per un cilindre que delimita unes zones d'influència anisotrópiques molt marcades al voltant dels anells aromàtics i unes regions influïdes per la quiralitat dels carbonis *ipso* per sobre de les bases del cilindre.

El tercer bloc o objectiu d'aquesta tesi s'engloba en el marc de la síntesi i estudi de CSA sense absorcions en RMN. Com ja s'ha comentat en els precedents, un dels passos limitants en l'obtenció d'aquests nous CSA és la disponibilitat dels productes de partida. L'antracè deuterat és assequible comercialment però d'altres compostos aromàtics com pirè, naftacè, 1,2-benzoantracè perdeuterats, etc. no es troben disponibles al mercat actual o bé, el preu per obtenir-ne una petita quantitat necessària per iniciar el procés de síntesi és molt elevat.

En el nostre grup de treball s'ha pensat en intentar l'obtenció de productes poliaromàtics perdeuterats a partir dels seus homòlegs no deuterats, amb la idea de disminuir el preu del procés total.

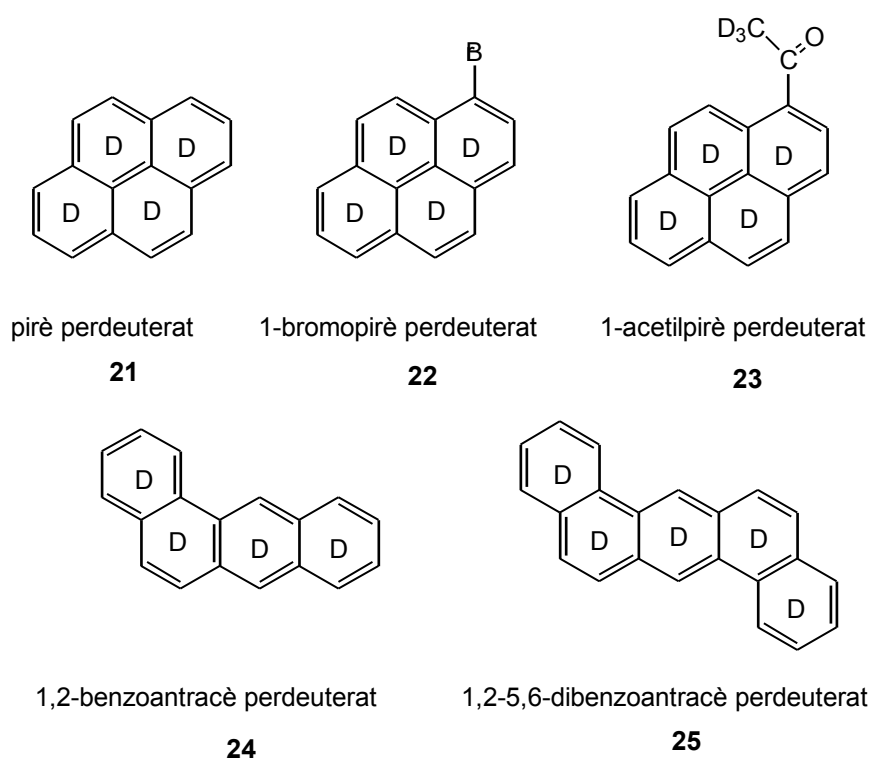
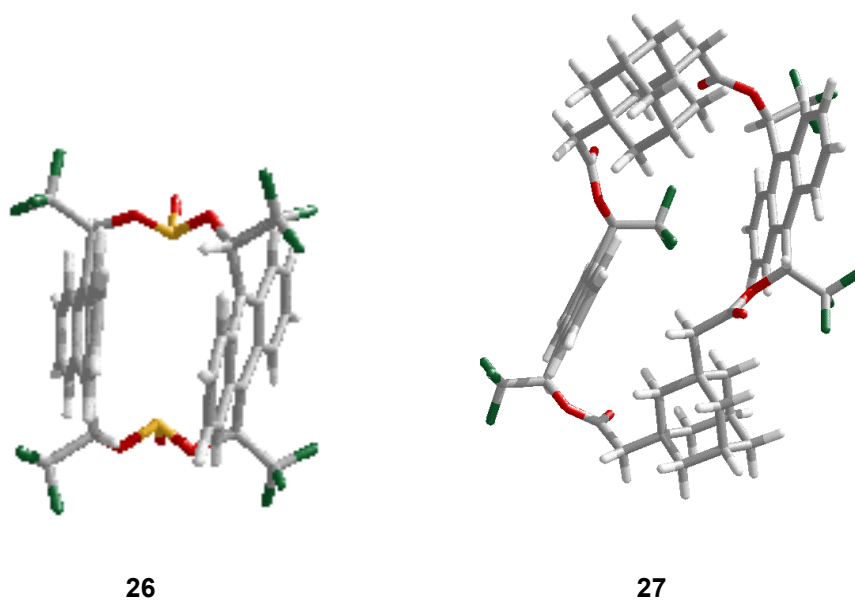


Figura 2-9: Compostos deuterats objectiu d'aquesta Tesi.

Finalment l'últim objectiu de la present Tesi Doctoral ha estat iniciar una nova branca dins el nostre grup de recerca, que el que pretén és començar a estudiar la possibilitat d'obtenir compostos on la càrrega quiral recaigui en el volum que delimita la seva estructura. És a dir, en la síntesi i l'estudi estructural de compostos que continguin una cavitat quiral.

Les molècules escollides han estat:



Aquests compostos es dissenyen amb la intenció de poder allotjar molècules orgàniques dins la cavitat, per tant s'intenta entrar dins el món dels complexos *host-guest*. Si aquesta és quiral, l'encabiment d'un enantiòmer respecte l'altre d'una mescla racèmica serà més estable i geomètricament diferent.