

21 ESTUDI DEL (S,S)-1,3-ADAMANTANDIACETAT D'1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL 70

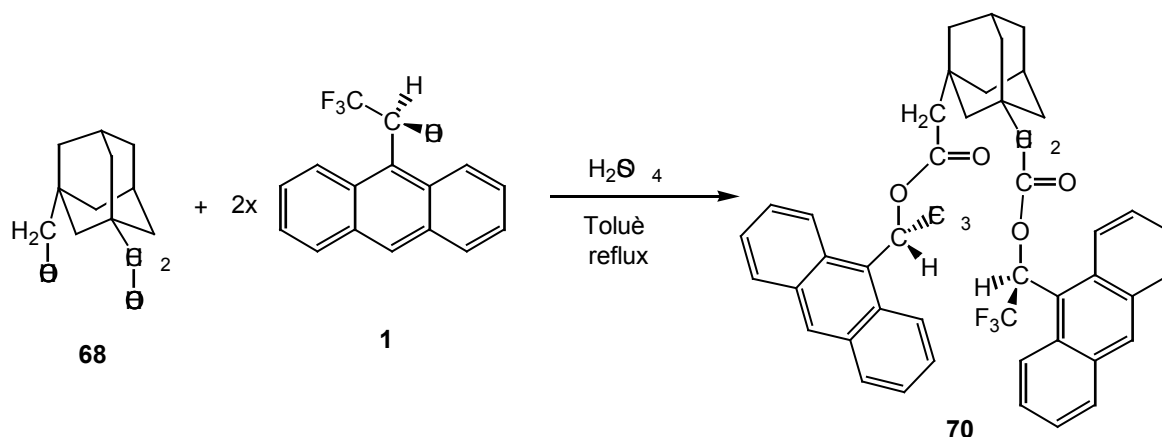
Paral·lelament a l'estudi dels compostos de sofre tractats fins ara, en aquest tercer objectiu, es va iniciar la síntesi del (S,S)-1,3-adamantandiacetat d'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil **70** com a model per la posterior reacció amb el derivat difuncional **13**.

En aquests cas el grup o cadena "espaciador" que unirà les dues molècules antrèniques serà el grup adamantil, la qual cosa conferirà molta més flexibilitat a la molècula en qüestió.

21.1 SÍNTESI DEL (S,S)-1,3-ADAMANTANDIACETAT D'1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL 70

En la bibliografia apareixen descrits una gran varietat de mètodes d'obtenció d'èsters, dos dels més habituals són la reacció entre un alcohol i un àcid o un clorur d'àcid.

Donat que l'àcid 1,3-adamantandiacètic és assequible comercialment i per tant se'n pot disposar amb relativa facilitat, es va decidir assajar en primer lloc, una reacció d'esterificació tradicional.¹ Així, es va fer reaccionar aquest àcid amb el (S)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol en el si de toluè a reflux, utilitzant àcid sulfúric concentrat com a catalitzador i destil·lant l'aigua que es forma en la reacció per tal de desplaçar l'equilibri.



Esquema 21-1: Intent de síntesi del compost **70**.

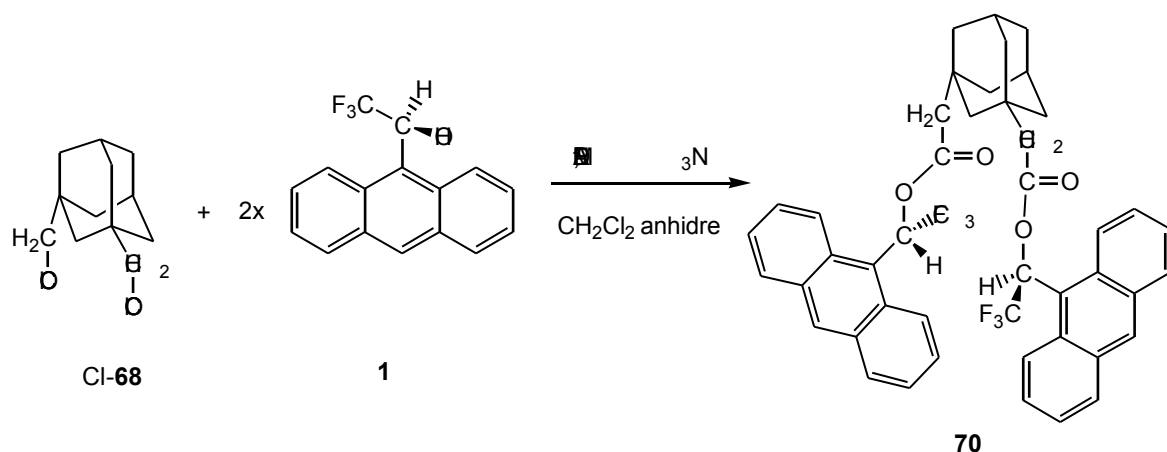
Aquest procediment, però, no va donar lloc a l'èster desitjat.

¹ Majerski; Skare; Vulic *Synthetic Communications* **1986**, 16, 51.

En segon lloc, es va intentar una nova *via* partint dels mateixos reactius però utilitzant diciclohexilcarbodiimida (DCC) i dimetilaminopiridina (DMAP) com a catalitzadors en el sí de clorur de metilè anhidre.² Aquesta vegada es va aconseguir el dièster objectiu però amb un baix rendiment (29%).

Veient aquests resultats, es va pensar en transformar el diàcid en diclorur d'àcid augmentant així l'electrofilia d'aquest reactiu i esperant, per tant, una millora en el rendiment de la reacció. La formació del diclorur d'àcid³ es va dur a terme mantenint el diàcid a reflux durant dues hores en el sí de clorur de tionil, prèviament anhidritzat. Un cop acaba la reacció es va eliminar l'excés de clorur de tionil per destil·lació obtenint-se un residu que es va identifica com a diclorur d'àcid.

A continuació, aquest diclorur d'àcid es va mesclar amb el (S)-alcohol de Pirkle en presència de DMAP i trietilamina obtenint-se el compost desitjat amb un 52% de rendiment.



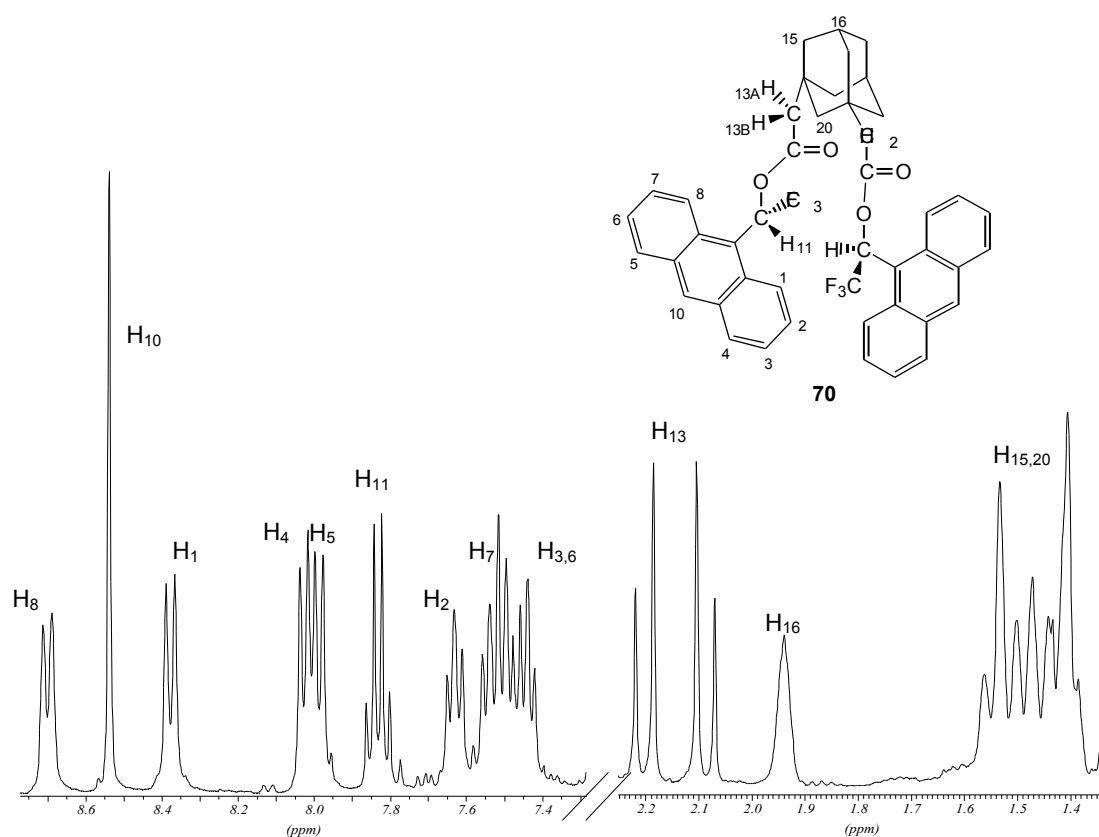
Esquema 21-2: Ruta sintètica seguida per obtenir 70.

² Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *46*, 4475.

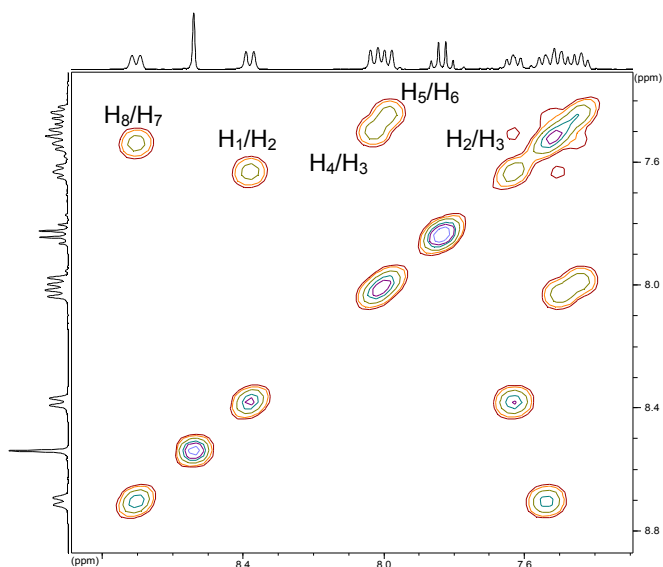
³ a) Heagy, M. D.; Wang, Q.; Olah, G. A.; Prakash, K. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7351. b) Traylor, T. G.; Koga, N.; dearduff, L. A.; Swepston, P. N.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5132.

21.2 ESTUDI ESPECTRAL DEL (S,S)-1,3-ADAMANTANDIACETAT D'1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETIL **70**

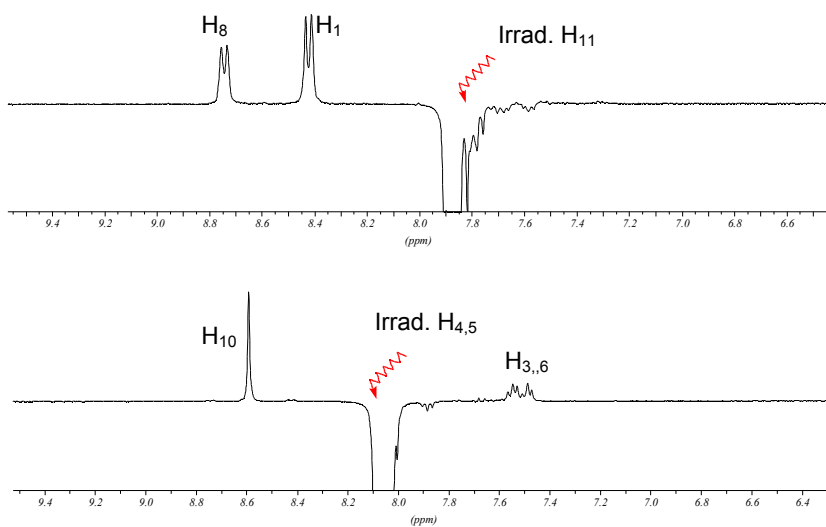
L'assignació de l'espectre de protó del compost **70** (Espectre 21-1) va tenir lloc amb l'ajut d'un espectre bidimensional COSY (Espectre 21-2) i diversos espectres NOE (Espectre 21-3), després que la integració dels senyals i la seva multiplicitat permetessin assignar H₁₀, H₁, H₈ i els protons metilènics. El H₁₀ apareix en forma de singlet donat que no té cap protó veí a qui acoblar-se. Els senyals dels protons H₁ i H₈, en forma de doblet per acoblament amb H₂ i H₇ respectivament, surten a camps baixos degut a l'efecte del grup èster. A la zona alifàtica es troben els protons metilènics els quals apareixen en forma de sistema AB. La resta de protons es van identificar *via* COSY.



Espectre 21-1: Ampliació de la zona aromàtica i alifàtica de l'espectre de protó del (S,S)-1,3-adamantandiacetat d'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil **70**, enregistrat en CDCl₃ i a 298 K.



Espectre 21-2: Ampliació de la part aromàtica de l'espectre COSY de **70** en CDCl_3 .



Espectre 21-3: Efectes NOE observats en irradiar selectivament diversos protons del (S,S)-1,3-adamantandiacetat d'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil **70**.

En les següents taules queden resumits els valors dels desplaçaments químics i de les constants d'acoblament dels protons del compost **70** en estudi:

Protó	H ₈	H ₁₀	H ₁	H ₄	H ₅	H ₁₁	H ₂	H _{3,6,7}
-------	----------------	-----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------	----------------	--------------------

δ (ppm)	8.70	8.54	8.38	8.03	7.98	7.83	7.63	7.48-7.54
Multipl.	d	s	d	d	d	q	dd	m

Protó	H _{13A}	H _{13B}	H ₁₆	H _{15,20}
δ (ppm)	2.20	2.09	1.94	2.09
Multipl.	d	d	m	d

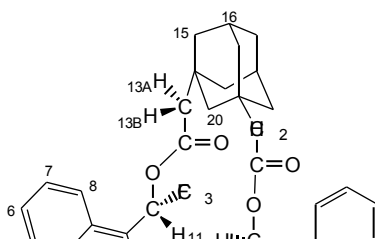
Taula 21-1: Assignació de l'espectre de ¹H RMN del (S,S)-1,3-adamantandiacetat d'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil **70** en CDCl₃ i multiplicitat de les seves bandes.

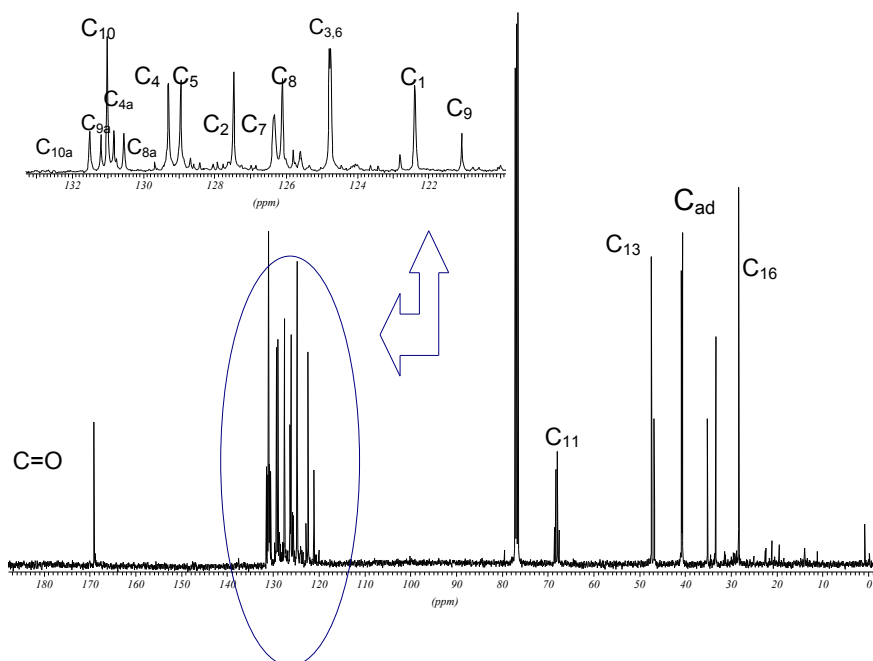
J (Hz)	H ₈	H ₁	H _{4,5}	H ₁₁
H ₇	9.12	/	/	/
H ₂	/	9.08	/	/
H _{3,6}	/	/	8.24	/
CF ₃	/	/	/	8.12

Taula 21-2: Constants d'acoblements dels protons de **70**.

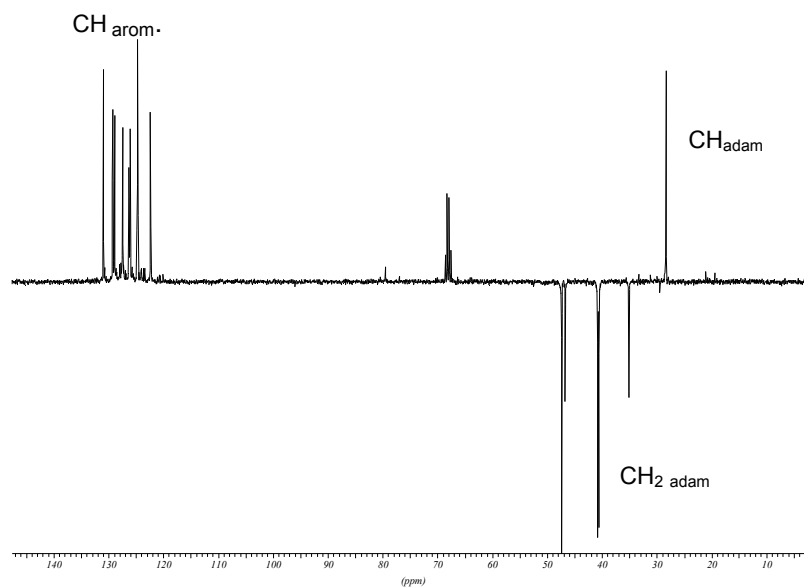
21.2.1 Assignació de l'espectre de ¹³C RMN

L'assignació de l'espectre de carboni del compost **70** es va dur a terme amb l'ajut de diversos experiments mono i bidimensionals. En primer lloc es van identificar els C=O i els CF₃ a partir dels seus desplaçaments químics. Un espectre DEPT (Espectre 21-5) va permetre assignar quins carbonis eren CH i quins CH₂, donat que en aquest experiment els carbonis units a un número imparell de protons surten amunt i els units a un número parell apareixen avall. Finalment, la correlació protó-carboni a un enllaç HMQC (Espectre 21-6) i a dos enllaços HMBC (Espectre 21-7) van acabar de proporcionar la informació necessària per a la completa elucidació.

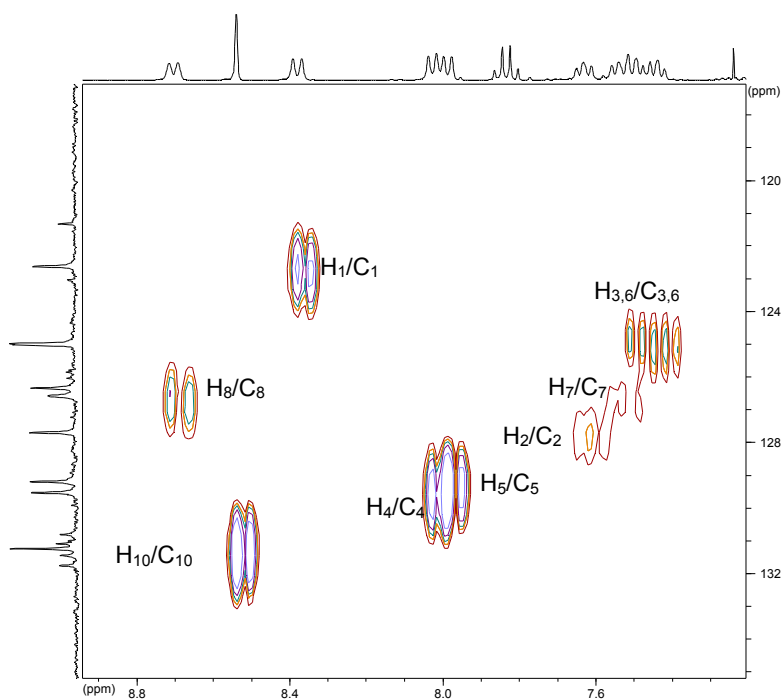




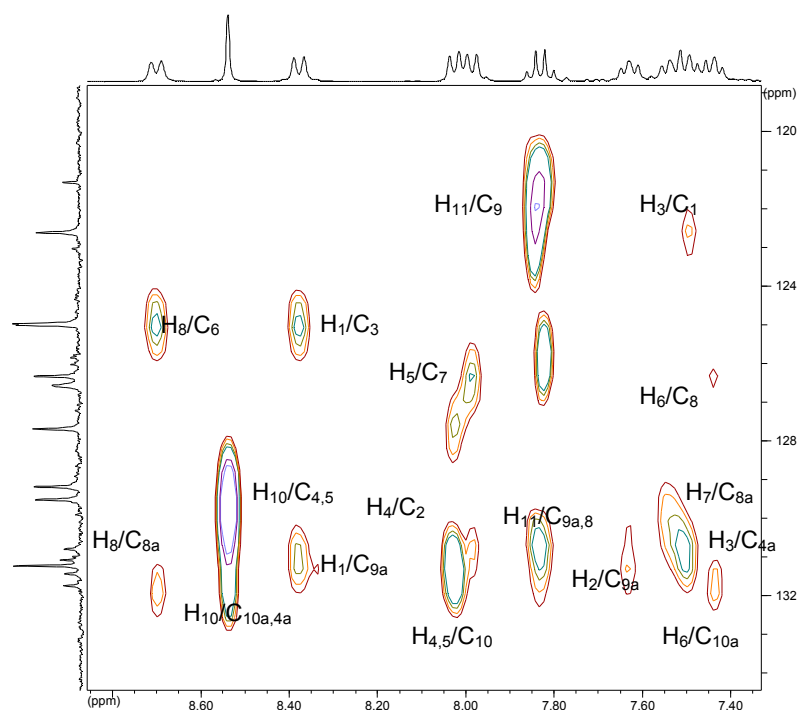
Espectre 21-4: Espectre de carboni en CDCl_3 del (S,S)-1,3-adamantandiacetat d'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil **70**.



Espectre 21-5: Espectre DEPT del (S,S)-1,3-adamantandiacetat d'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil **70**, en CDCl_3 .



Espectre 21-6: Ampliació de la zona aromàtica de l'HMBC del (S,S)-1,3-adamantandiacetat d'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil **70**, en CDCl_3 .

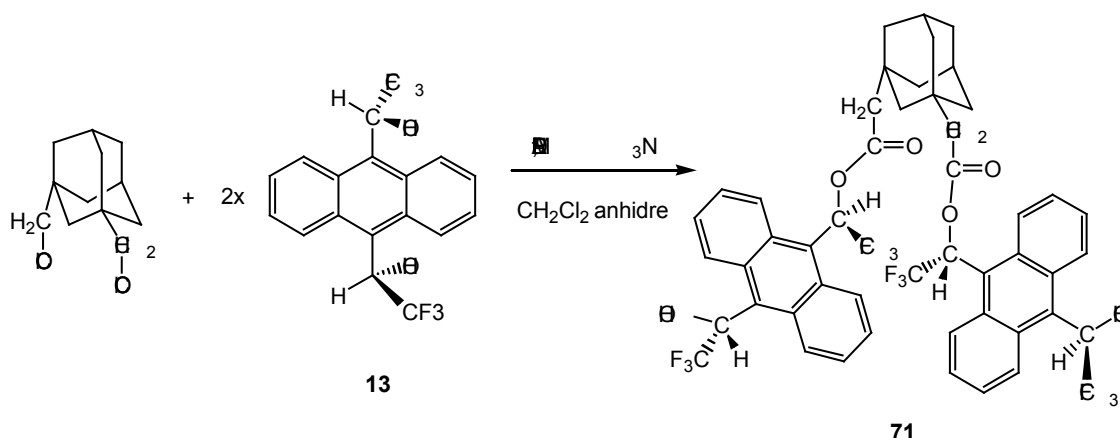


Espectre 21-7: Ampliació de la zona aromàtica de l'HMBC del (S,S)-1,3-adamantandiacetat d'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil **70**, en CDCl_3 .

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)- α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL 71

Anàlogament al cas anterior (èster **70**) es va assajar la síntesi d'aquest compost **71** via formació del diclorur d'àcid i posterior reacció d'aquest amb dues molècules de (R,R)- α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **13**. El procés va tenir lloc en el si de clorur de metilè i en presència de DMAP i trietilamina. El rendiment obtingut en aquest cas (23%) va ser sensiblement inferior al de l'èster **70**.



Esquema 22-1: Ruta sintètica seguida per a l'obtenció del (R,R)-1,3-adamantandiacetat d' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **71**.

22.2 ESTUDI CONFORMACIONAL I ESPECTRAL DE L'1,3-ADAMANTANDIACETAT D' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL 71

En un estudi teòric d'aquesta molècula, realitzat per Itziar Maestre, es va trobar que la conformació més estable adoptada per aquest compost és la que es presenta a continuació:

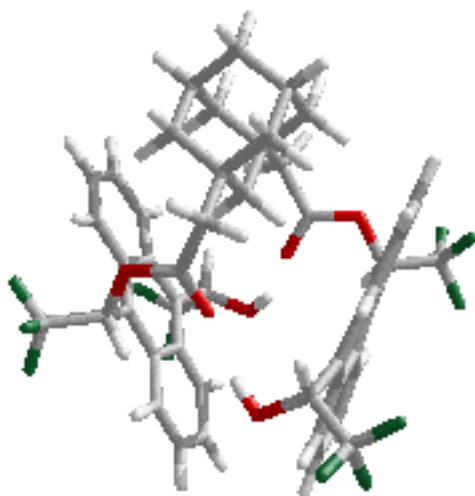
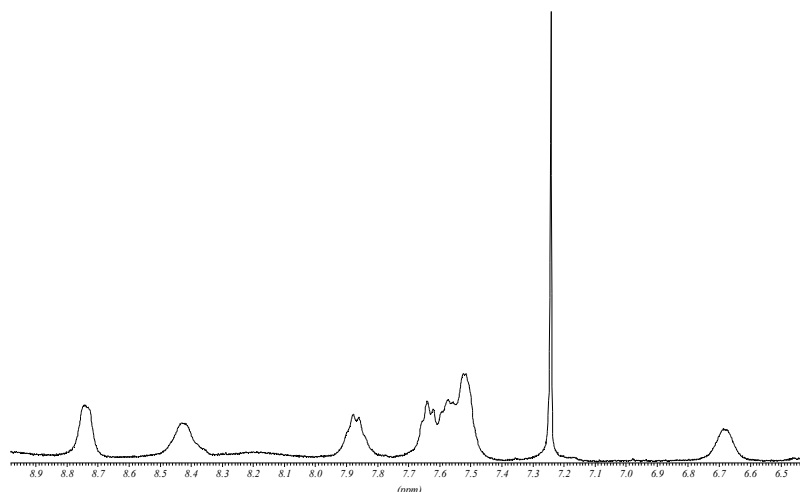


Figura 22-1: Conformació més estable adoptada per l'1,3-adamantandiacetat de (S,S)- , ' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **71**. Novament els càlculs s'han realitzat per aquest enantiòmer donat que aleshores es desconeixia la configuració absoluta de **13**.

A partir d'aquesta estructura es pot veure com els dos anells antracènics estan situats de forma invertida un respecte l'altre, per tant els dos grups OH responsables de la formació de l'èster en el procés de ciclació no estan orientats molt favorablement. Tot i així, cal remarcar que aquesta molècula a temperatura ambient té prou energia com perquè els enllaços girin. Aquesta lliure rotació dels enllaços queda reflectida en l'espectre de ^1H RMN a temperatura ambient on la majoria de senyals són bandes molt amples.



Espectre 22-1: Part aromàtica de l'espectre de ^1H RMN en CDCl_3 de l'1,3-adamantandiacetat del (R,R)- , ' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **71**, enregistrat a 298 K.

S'han enregistrat una sèrie d'espectres a baixa temperatura que permeten observar l'aparició de diferents confòrmers, resultants d'aturar diversos girs de la molècula. Tot i així, en cap moment s'arriba a obtenir un espectre amb els senyals ben definits. La temperatura s'ha disminuït fins a 220 K.

22.3 INTENTS DE CICLACIÓ DE L'1,3-ADAMANTANDIACETAT D' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETANOL 71

Fins al moment, només s'ha assajat l'obtenció de **27** per mitjà d'un mètode sintètic.

Es va fer reaccionar el diclorur de l'àcid 1,3-adamantandiacètic amb el derivat disubstituït de l'antracè **71** en presència de DMAP i trietilamina. El medi de reacció va ser el clorur de metilè i es va treballar a dilució molt elevada, però en cap control es va detectar el compost desitjat **27**.

RESUM I CONCLUSIONS

23 RESUM I CONCLUSIONS

A continuació es presenta un breu resum i les conclusions que s'han pogut extreure de la realització d'aquesta Tesi Doctoral.

En l'estudi realitzat sobre possibles CSA que disposin del grup funcional amino en la seva estructura:

- S'ha dut a terme la síntesi de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina **34**, però malauradament no s'ha pogut avaluar la capacitat solvatant d'aquesta molècula degut a la dificultat presentada en la resolució dels seus enantiòmers.
- L'estudi sobre la reducció de l'1-adamantil-9-antrilmetilamina **28** tant des del punt de vista electroquímico com per síntesi convencional, permet completar el treball iniciat en el nostre grup on es tracta la reacció de reducció de grups imino en molècules que continguin diferents grups alquil i un anell aromàtic en posició . S'ha pogut concloure que la dificultat observada en l'obtenció de l'1-adamantil-9-antrilmetilamina **17** és deguda a que el potencial de reducció de l'antracè és inferior al del grup imino.
- S'ha sintetitzat l'1-(1-pirenil)etilamina **18**, però no s'ha pogut comprovar l'efecte que provoca un augment en l'extensió de l'anell aromàtic, en un agent de solvatació tipus amina, degut a la impossibilitat de separar els enantiòmers d'aquesta molècula.
- Un estudi espectral de l'1-(1-pirenil)etilamina ha permès demostrar la presència majoritària del confòrmer *ac*.

En l'estudi realitzat en possibles CSA que presentin un grup alcohol es poden destacar els següents punts:

- No s'ha pogut sintetitzar el 2,2,2-trifluoro-1-(9-tripticil)etanol **19** amb rendiments acceptables. El baix rendiment en l'obtenció d'aquest compost, *via* cicloaddició [4+2], s'atribueix a l'electronegativitat del grup trifluorometil. L'obtenció de **19** *via* reacció del 9-tripticil liti amb anhídrid trifluoroacètic i/o amb trifluoroacetat d'etil no ha tingut lloc degut als impediments estèrics mostrats en l'aproximació de l'anió tripticil als diferents electròfils.
- S'ha sintetitzat el compost , 'bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20** i s'han resolt els seus enantiòmers. S'ha demostrat l'eficàcia de **20** com a CSA davant diferents soluts quirals, superant en alguns casos i igualant en d'altres la capacitat

solvatant de l'alcohol de Pirkle **1**, CSA per excel·lència. Aquest fet permet concloure que la difuncionalitat en un CSA provoca un augment en l'enantiodiferenciació dels senyals del substrat analitzat.

- S'ha determinat l'estequiometria d'alguns complexos d'associació formats entre l'alcohol **20** i diferents soluts quirals, observant-se una certa tendència a presentar estequiometria 1:1, encara que el CSA avaluat disposi de dos centres quirals.
- S'ha determinat la constant d'equilibri de diversos complexos alcohol **20**-solut quiral. En tots els casos la diferència entre K_R i K_S és petita fet que indica que la no-equivalència és deguda a la intrínseca de cada un dels complexos formats (geometria del complex) i no a la diferència d'estabilitat entre els complexos diastereoisomèrics.
- S'ha estudiat la variació de la K amb la temperatura. Trobant-se que en disminuir la temperatura la constant augmenta fet que fa pensar que l'estabilitat del complex adquireix importància en l'enantiodiferenciació observada.

Pel que fa a la perdeuteració de compostos aromàtics:

- S'ha aconseguit el pirè deuterat **21** amb bons rendiments *via* SDE, fet que ens permet disposar d'aquest compost a un cost relativament baix.

L'inici en l'estudi de molècules amb cavitats quirals que permetin diferenciar enantiòmers gràcies a la creació de complexos *host-guest*, ha donat lloc a les següents conclusions:

- S'ha sintetitzat el derivat sulfit de cadena oberta **69** així com el macrocicle **26**. Un estudi complert d'ambdues molècules ha permès elucidar el seu espectre de protó i de carboni. Dades experimentals i càlculs teòrics coincideixen en afirmar que la cavitat que presenta el macrocicle **26** és massa petita per encabir molècules orgàniques, però obre les portes a un nou estudi basat en la possible inclusió de metalls.
- S'ha obtingut el precursor **71** d'un nou macrocicle **27** el qual aportarà una grandària adequada per la inclusió de petites molècules orgàniques quirals.