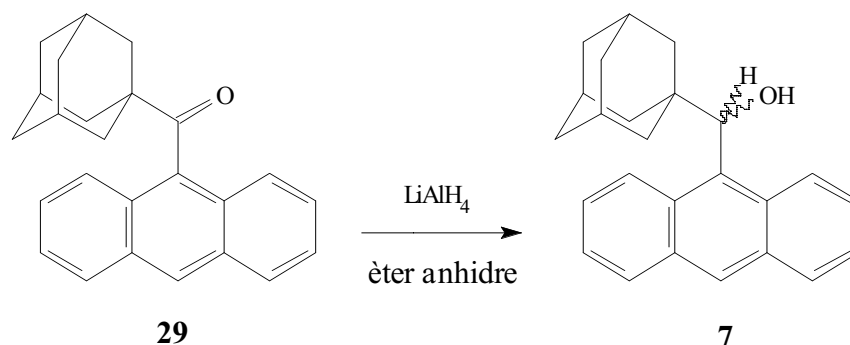


7.3 Síntesi de l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7**: Reducció de la 1-adamantil-9-antrilcetona **29**

En aquest cas l'obtenció de l'alcohol **7** s'ha fet per reducció de la cetona **29** amb l'hidrur d'alumini i liti (Esquema 7-2), obtenint-se la mescla racèmica.



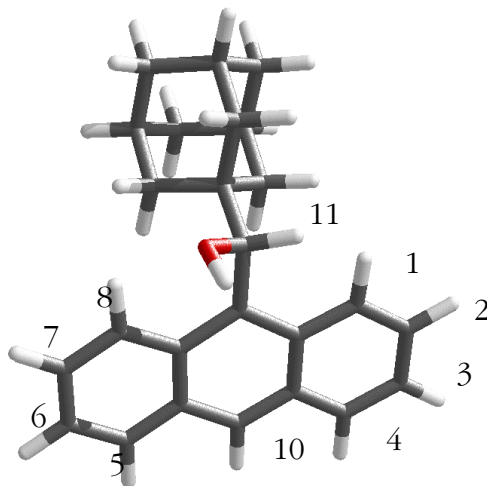
Esquema 7-2

La reducció en el si d'èter anhidre va permetre obtenir l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7** en un 80% de rendiment, després de tractar el cru de reacció amb una solució d'àcid clorhídric diluït i fer una recristal·lització amb hexà. Aquest mètode per obtenir el compost **7** permet la seva obtenció amb un rendiment més elevat. Així doncs, no s'han assajat altres mètodes ja que amb aquest s'obtenen bons resultats.

L'alcohol sintetitzat **7** està relacionat amb l'alcohol de Pirkle **1** on s'ha substituït el grup trifluorometil per un grup adamantil. Aquest canvi de substituent provoca un impediment estèric més gran, fet que provoca que la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ de la molècula provoqui una conformació de l'alcohol **7** que està fixada a temperatura ambient i fins i tot a temperatures més elevades. Això implica una pèrdua de simetria i com a conseqüència s'observa anisocronia de tots els protons aromàtics, principalment dels protons *peri* (H₁ i H₈) diferenciant-los clarament de la resta en l'espectre de protó. Aquest fet s'observa en l'alcohol de Pirkle **1** només a baixa temperatura. Com ja s'ha dit anteriorment, es creu que aquest impediment de gir en l'enllaç sp²-sp³ podria provocar una major singularitat dels complexos formats per solvatació.

7.4 Estudi estructural de l'alcohol 1-adamantil-9-antrilmetanol

7

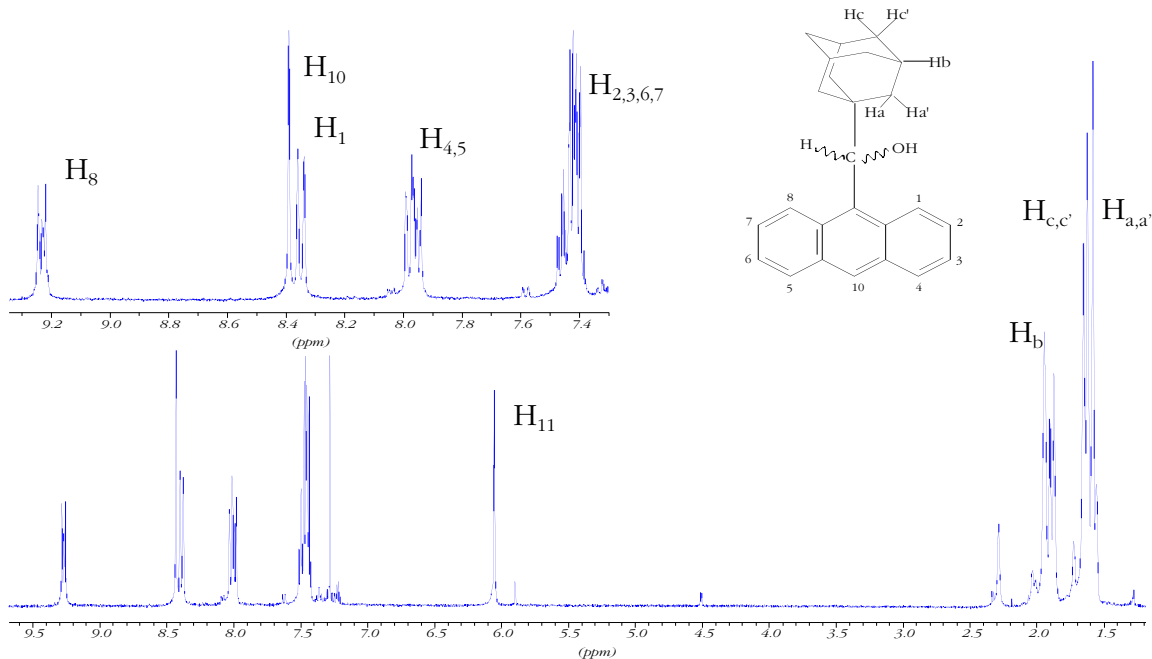


7.4.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN

L'espectre de protó (Espectre 7-4) de l'alcohol **7** va ser assignat mitjançant tècniques utilitzades en l'elucidació estructural de compostos orgànics, com ara són els experiments COSY, HMQC, HMBC i nOe en la seva versió DPFNO.

En l'experiment DPFNO (Espectre 7-5), realitzat a temperatura ambient, s'ha irradiat diversos protons. La irradiació del protó metínic dona un efecte nOe gran sobre el protó *peri* H_1 ($\delta=8.48$ ppm). El protó *peri* H_8 que no pateix nOe ressona a $\delta=9.43$ ppm. L'assignació de la resta de protons antracènics s'ha fet a partir dels desplaçaments químics, de l'experiment COSY (Espectre 7-6), i del DPFNO i queden reflectits en la Taula 7-3. L'absència de transferència de saturació entre H_1 i H_8 qualifica a la barrera de rotació com a molt alta.

A camps més alts hi ha els senyals corresponents als protons de l'adamantà, on l'experiment DPFNO (Espectre 7-5) realitzat irradiant el protó metínic H_{11} va revelar nOe sobre els protons H_a i H_a' que ressona a $\delta=1.47$ ppm i $\delta=1.75$ ppm que formen un sistema AB entre si. El desplaçament químic de la resta de protons de l'adamantà està especificat en la Taula 7-3.



Espectre 7-4 Espectre de protó en cloroform deuterat de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7. Inclou una ampliació de la part aromàtica.

Taula 7-3 Assignació de l'espectre de protó de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7 en cloroform deuterat.

Protó	H ₁	H _{2,3,6,} 7	H _{4,5}	H ₈	H ₁₀	H ₁₁	OH	H _{a,a'}	H _b	H _{c,c'}
δ(ppm)	8.34	7.42	7.96	9.22	8.39	6.05	4.45	1.52 1.78	1.96	1.63;1 .67
Multip.	d	m	dd	d	s	s	s	m	t	m

En l'espectre de protó es poden mesurar les constants d'acoblament entre els diferents protons de la molècula.

Taula 7-4 Constants d'acoblament (en Hz) dels protons H₁, H₂, H₃, H₄ de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7.

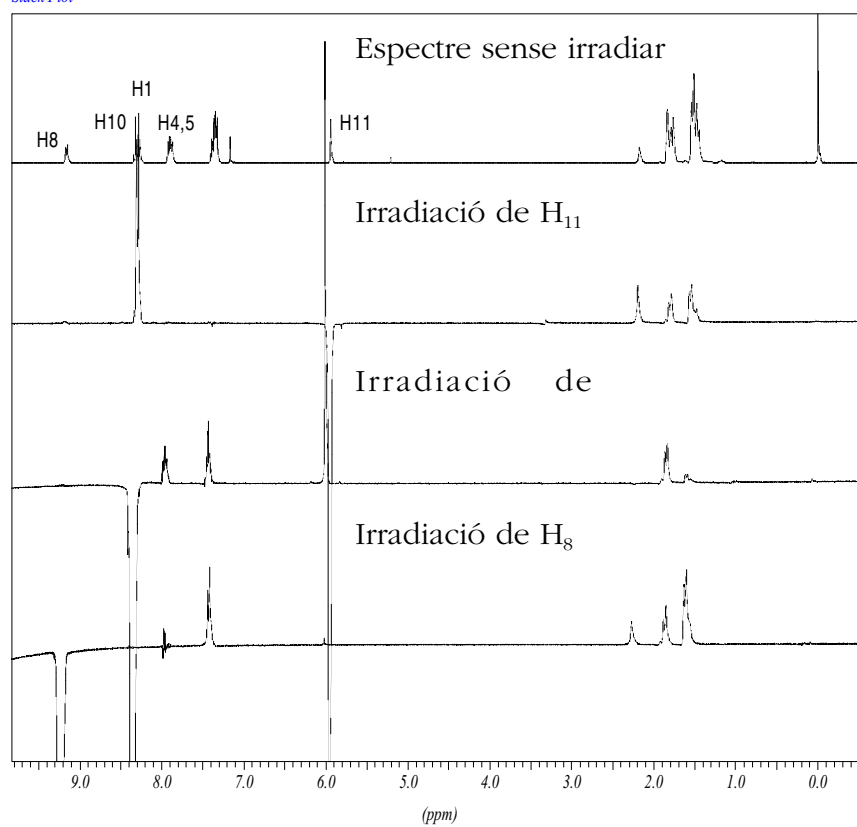
J (Hz)	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
H ₄	0.8	1.84	8.12	-
H ₃	1.4	6.72	-	

H₂	9.16	-	
----------------------	------	---	--

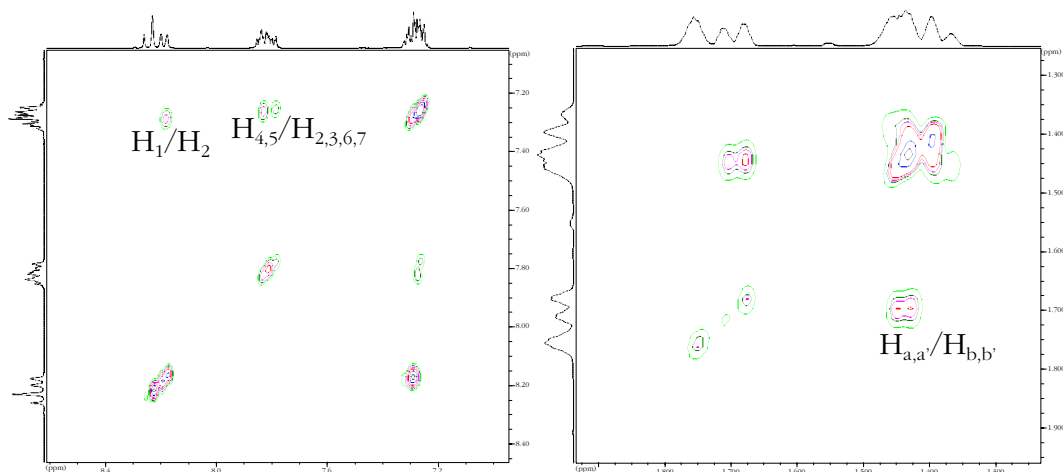
Taula 7-5 Constants d'acoblament (en Hz) dels protons H₅, H₆, H₇, H₈ de l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7**.

J (Hz)	H₅	H₆	H₇	H₈
H₈	0.76	1.36	8.24	-
H₇	1.52	6.6	-	
H₆	8.4	-		

Stack Plot



Espectre 7-5 Espectre de l'experiment DPGNO després d'irradiar diversos protons de l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7**.



Espectre 7-6 Ampliació de la part aromàtica de l'experiment COSY (part dreta). Ampliació de la part alifàtica de l'experiment COSY (part esquerra) en cloroform deuterat de l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7**.

7.4.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN

Amb l'ajut dels espectres, en cloroform deuterat, en dues dimensions HMQC i HMBC, s'ha pogut realitzar l'elucidació dels senyals de la molècula **7**.

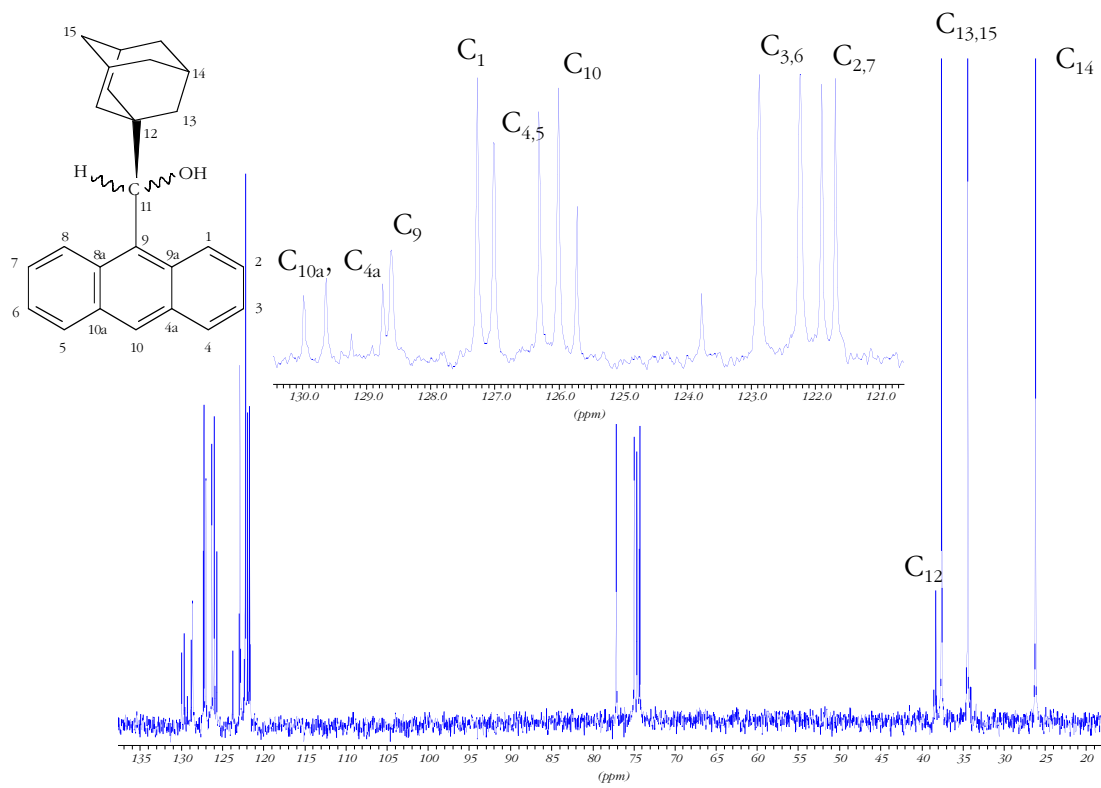
L'espectre de carboni en cloroform deuterat presenta 12 senyals en la zona aromàtica entre 123 ppm i 133 ppm i tres senyals a camps més elevats que són corresponents als carbonis de l'adamantà, tal com es pot veure en l'

Espectre 7-7. els carbonis adamantànics s'assignen segons el seu desplaçament químic, així es pot assignar el C_{12} que ressona a $\delta = 40.59$ ppm, els carbonis metilènics C_{13} que ho fan a $\delta = 40.04$ ppm i els C_{15} que estan més apantallats ressonen a $\delta = 36.92$ ppm. A més a més els carbonis metínics C_{14} ressonen a $\delta = 28.77$ ppm.

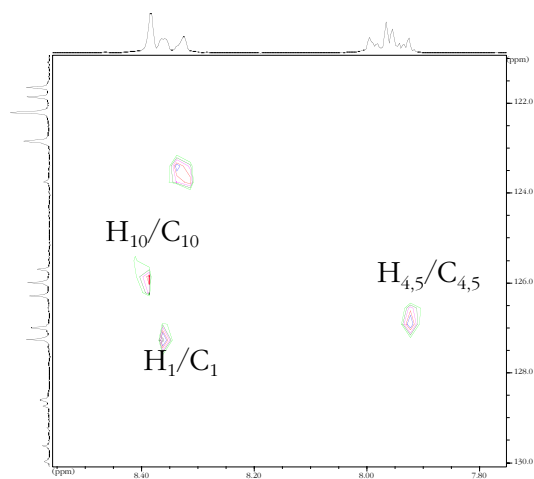
Amb la realització dels experiments de RMN, hem pogut elucidar l'espectre de carboni i donar els desplaçaments químics de tots els carbonis (Taula 7-6).

Taula 7-6 Taula dels desplaçaments químics dels carbonis en cloroform deuterat de l'1-adamantil-9-antrilmetanol **2**.

Carboni	C_1	$\text{C}_{2,7}$	$\text{C}_{3,6}$	$\text{C}_{4,5}$	C_{11}	C_{12}	$\text{C}_{13,5}$	C_{14}
$\delta(\text{ppm})$	127.3	121.6	122.8	126.9	79.5	38.0	37.5	25.9
		121.9	122.2					



Espectre 7-7 Espectre de carboni en cloroform deuterat del 1-adamantil-9-antrilmetanol **7** amb la corresponent ampliació de la part aromàtica.



Espectre 7-8 Ampliació de la part aromàtica de l'espectre de l'experiment HMQC de l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7**.

7.5 Estudi conformacional de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7: determinació de la barrera de rotació de l'enllaç C₉-C₁₁

7.5.1 Determinació de la barrera de rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7 utilitzant el mètode basat en la transferència de nOe⁴

7.5.1.1 Experiments NOEDIFF: transferència de nOe

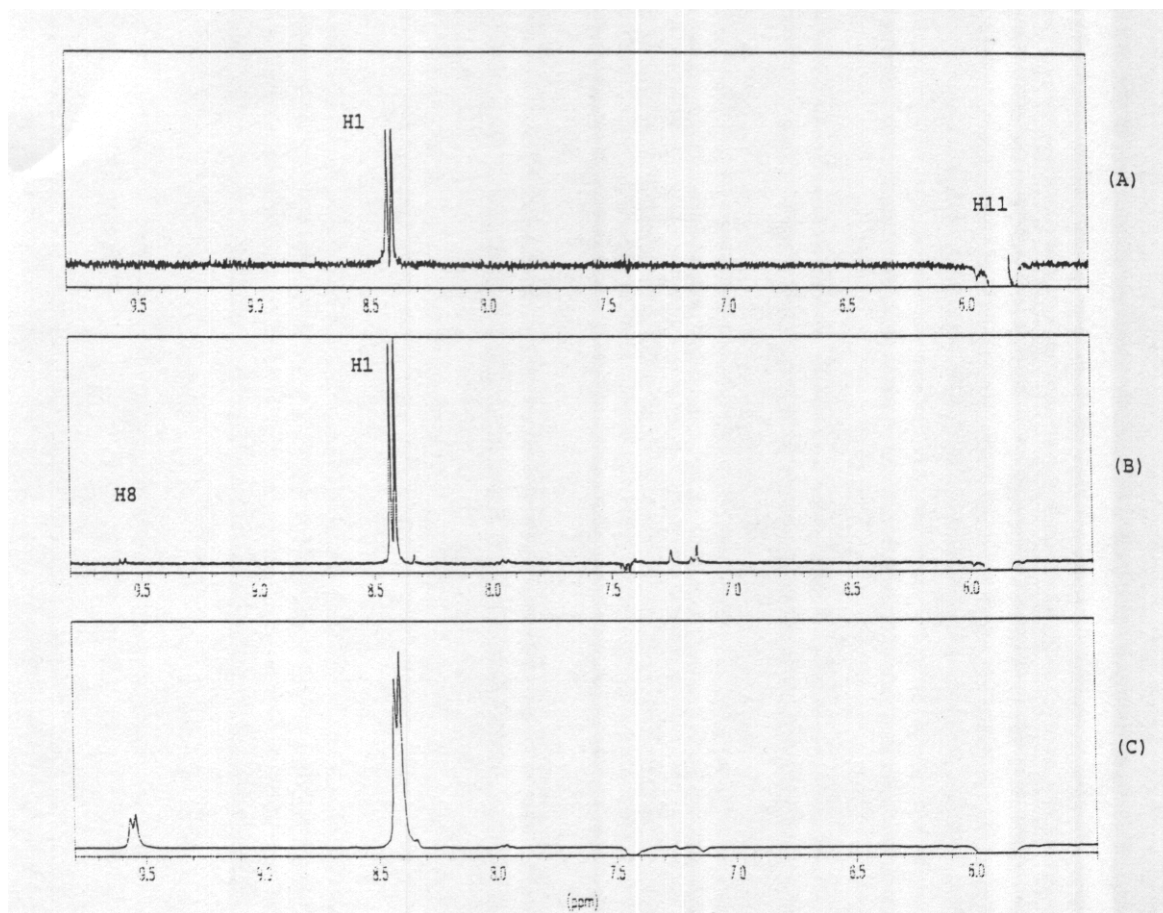
La irradiació a baixa potència sobre el protó metínic (H₁₁) dóna un efecte nOe sobre els protons *peri* H₁ i H₈ que varia amb la temperatura.

Els resultats obtinguts per Maria de Moragas⁵ mostren que l'efecte nOe observat en el protó H₈ és degut a un procés cinètic de gir de l'enllaç σ (C₉-C₁₁) que transfereix el protó H₁ (amb el nOe rebut) a la posició del protó H₈ i viceversa. A 300 K la rotació interna de l'enllaç C₉-C₁₁ es troba suficientment "congelada" per eliminar gairebé tot efecte nOe en el protó H₈. A mesura que es va augmentant la temperatura, el procés de bescanvi entre els protons *peri* esdevé més ràpid; amb els alcohols estudiats per Maria de Moragas s'arribava a una temperatura de "coalescència de nOe" on la velocitat de transferència del nOe es fa igual a la velocitat de rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ enregistrant-se el mateix efecte per cadascun dels protons *peri*. Però en el cas de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7 no es va poder assolir experimentalment la "coalescència de nOe" ja que aquesta tenia lloc a una temperatura massa elevada.

Cal esmentar que en el rang de temperatures de treball el bescanvi és lent en l'escala de temps del desplaçament químic, $k \ll \Delta\delta$, observant-se sempre senyals separats pels protons H₁ i H₈ en l'espectre de ¹H-RMN.

⁴ Riggi, I.; Virgili, A.; Moragas, M.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 27.

⁵ Maria de Moragas, *Tesi Doctoral*, UAB (1997)



Espectre 7-9 Espectres de l'experiment NOEDIFF de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7 a diferents temperatures després d'irradiar el protó H_{11} durant 8 segons a la potència de 50L: A) espectre a 300 K, B) espectre a 340 K, C) espectre a 360 K.

Taula 7-7 Efecte nOe diferencial homonuclear en % (irradiat H_{11}) per l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7.

Temperatura (K)	nOe mesurat %	
	H_1	H_8
300	24.3	-
340	23.4	0.8
360	17.6	3.4

7.5.1.2 Experiments de relaxament

Per conèixer l'energia d'activació de la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ de l'alcohol **7** és necessari fer mesures dels efectes nOes sobre els protons *peri* irradiant des d'H₁₁, però també conèixer el temps de relaxació longitudinal (T1) per aquests protons a diferents temperatures. La relaxació *spin-reticle* (T1) dóna idea del temps que necessita el sistema per tornar a l'equilibri després d'una pertorbació. La mesura d'aquests temps es va fer mitjançant experiments d'Inversió-Recuperació (T1 i R₁ = 1/T1) fent servir un temps de relaxació de t=30 segons. Els resultats obtinguts es mostren en les següents taules:

Taula 7-8 Valors dels temps de relaxació longitudinal (T1) i de les constants de relaxació longitudinal (R₁₁) pel protó H₁ de l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7**.

Temperatura (K)	300	340	360
T1 (s)	1.25	1.45	1.73
R ₁₁ (s ⁻¹)	0.8	0.689	0.578

Taula 7-9 Valors dels temps de relaxació longitudinal (T1) i de les constants de relaxació longitudinal (R₁₁) pel protó H₈ de l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7**.

Temperatura (K)	300	340	360
T1 (s)	1.9	2.19	2.6
R ₁₁ (s ⁻¹)	0.526	0.457	0.385

7.5.1.3 Determinació de les constants de velocitat

Com ja hem vist anteriorment la forma per determinar la constant del procés de bescanvi a una temperatura determinada, és a partir de les mesures dels efectes nOe en ambdós protons *peri* i de les mesures de la constant de relaxació del protó H_g.

L'Equació 4-13 i l'Equació 4-14 ens permeten obtenir directament el valor de les constants que donaran el valor de l'energia lliure d'activació per a la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁. En la Taula 7-10 veiem aquests valors:

Taula 7-10 Valors de les constants de velocitat (k) i de les energies lliures d'activació (ΔG^\ddagger) per l' 1-adamantil-9-antrilmetanol **7** a les diferents temperatures de treball.

Temperatura (K)	K (s ⁻¹)	ΔG^\ddagger (kcal.mol ⁻¹)
300	-	-
340	0.0161	22.77
350	0.0921	22.91

Cal destacar que en la realització dels experiments NOEDIFF i dels experiments d'Inversió-Recuperació s'ha treballat amb tubs desgasats i tancats en atmosfera d'argó i que s'ha realitzat una bona regulació dels *shims*, obtenint una bona relació senyal/soroll en cada cas.

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

El càlcul teòric de la barrera de rotació del 1-adamantil-9-antrilmetanol **7** es va realitzar mitjançant el camp de forces MM2 de Mecànica Molecular.

Primer de tot es va introduir l'estructura de l'alcohol **7** amb un programa de mecànica molecular (MM2) que permet obtenir les coordenades cartesianes corresponents a tots els àtoms tant sols dibuixant l'esquelet de la molècula. Posteriorment es va realitzar una anàlisi conformacional teòrica d'on es va obtenir la barrera de rotació de l'enllaç C₉-C₁₁. En fer aquest anàlisi es va fer una aproximació on es va considerar que cada alcohol te dos graus de llibertat que corresponen a dos angles diedres. Es va optimitzar l'energia de totes les coordenades de la molècula mantenint fixes aquests dos angles diedres en un valor determinat. Posteriorment es va variar un dels dos angles en l'interval de -180° fins 180° amb increments de 15° i es va optimitzar l'energia mantenint l'altre angle fix. Un cop es va haver variat tot un angle diedre per un valor definit del segon, es va variar l'altre angle en un interval de -180° fins a 180° amb un increment també de 15° i es va tornar a fer tota l'operació anterior fins obtenir tots els valors dels intervals representats en una superfície de potencial. Els angles diedres utilitzats de l'alcohol **7** són (Figura 7-1):

$$\text{Els angles variats són } \left\{ \begin{array}{l} W1 = C_{9a} - C_9 - C_{11} - C_{12} \\ W2 = C_9 - C_{11} - O - H \end{array} \right\}$$

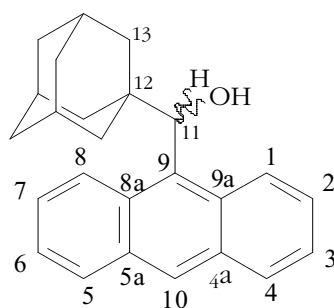


Figura 7-1 1-adamantil-9-antrilmetanol **7**

La superfície d'energia potencial obtinguda representa tots els màxims i els mínims de la molècula amb dos graus de llibertat escollits i a partir d'aquests valors es va obtenir la barrera de rotació de l'estat de transició de més baixa energia.

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 7-2 es mostra la superfície de potencial obtinguda.

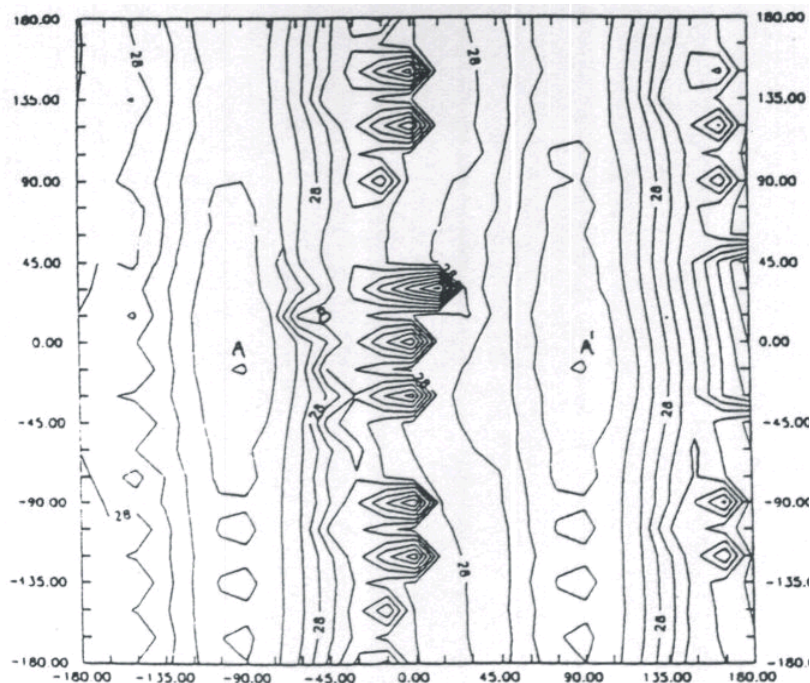


Figura 7-2 Superfície de potencial obtinguda per l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7**.

La concordança entre els valors calculats i els obtinguts experimentalment de l'energia d'activació per la rotació de l'enllaç C₉-C₁₁ és molt bona tenint en compte la poca contribució d'efectes entròpics en aquests processos.

$$\Delta G^\ddagger \text{ exp.} = 22.8 \pm 0.1 \text{ Kcal.mol}^{-1}$$

$$\Delta H^\ddagger \text{ calc} = 23.02 \pm \text{ Kcal.mol}^{-1}$$

En els càlculs s'ha fet l'aproximació de menysprear el factor entròpic, així doncs, degut a que hi ha molt bona concordança entre el valor calculat i l'experimental, podem afirmar que en aquests processos hi ha molt poca contribució d'efectes entròpics.

8 Resolució de l'1-adamantil-9-antrilmetanol 7 racèmic: obtenció de l'1-adamantil-9-antrilmetanol enantiopur

La síntesi de l'alcohol 1-adamantil-9-antrilmetanol 7 dona lloc a la mescla racèmica dels dos enantiòmers, el (*S*) i el (*R*) 1-adamantil-9-antrilmetanol (*S*)-7 i (*R*)-7. Per tal de resoldre la mescla racèmica s'ha intentat diversos mètodes d'obtenció dels alcohols en forma enantiopura.

Existeixen dues metodologies: la resolució indirecta i la resolució directa. El primer consisteix en resoldre la mescla racèmica mitjançant una sèrie de transformacions químiques fins a arribar a tenir diastereoisòmers. El segon, en canvi, consisteix en resoldre la mescla racèmica mitjançant una columna amb rebliment quiral on un dels dos enantiòmers queda més retingut que l'altre per les interaccions π - π *stacking*, enllaços d'hidrogen, etc. que es creen entre el rebliment de la columna i el producte.

8.1 Mètode de la Resolució Indirecta

Aquest mètode consisteix en fer reaccionar la mescla racèmica amb un auxiliar quiral del tipus de derivatització (*Chiral Derivatizing Agents, CDAs*), seguit d'una separació cromatogràfica amb una columna "flash" i d'una transformació química¹. Aquest CDA ha de ser enantiomèricament pur, per tal que els productes obtinguts de la reacció siguin diastereomèrics, i com a tal, siguin perfectament diferenciables per RMN i per altres tècniques de separació.

Un cop estan sintetitzats els diastereòmers i separats per una columna convencional, es procedeix a obtenir altra cop l'alcohol però ara en forma enantiopura per mitjà d'una transformació simple (en el nostre cas una hidròlisi bàsica).

¹ Pirkle, W.H.; Finn, J. *Asymmetric Synthesis* **1**, cap 6, 87-123.