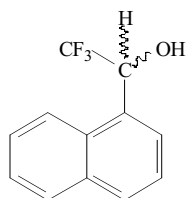
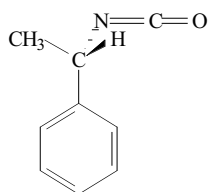
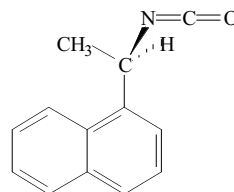


### 8.1.1 Resolució indirecta de l'1-adamantil-9-antrilmetanol **7** via l'obtenció dels carbamats diastereomèrics **32**

En el nostre grup de treball s'ha resolt satisfactòriament la mescla racèmica de l'alcohol *tert*-butil-(9-antril)carbinol **6** mitjançant la formació dels carbamats diastereomèrics i posterior separació per columna *flash* amb rebliment de gel de sílice. Es coneix que els carbamats presenten unes característiques que faciliten el procés de separació cromatogràfica obtenint-se derivats que generalment cristal·litzen amb facilitat. En la literatura existeixen exemples de separacions cromatogràfiques de carbamats derivats d'alcohols racèmics i isocianats enantiopurs assequibles comercialment<sup>2,3</sup>. Pirkle i Hoekstra<sup>4</sup> han descrit un mètode eficaç de resolució del 2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etanol **24** (Figura 8-1) per mitjà de la reacció amb l'isocianat **31**

**24****Figura 8-1**

És per això que es va pensar que, en el cas de l'alcohol **7** estudiat en aquest capítol, també s'obtidrien bons resultats amb la síntesi i posterior separació dels carbamats diastereomèrics a partir de l'alcohol racèmic **7** i d'un isocianat enantiopur. Els isocianats més utilitzats són (Figura 8-2).

**30***(S)*-(-)-1-feniletíl isocianat**31***(R)*-(-)-1-(1-naftil)etil isocianat**Figura 8-2**

<sup>2</sup> Pirkle, W.H.; Hauske J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1839.

<sup>3</sup> Pirkle, W.H.; Finn J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2935.

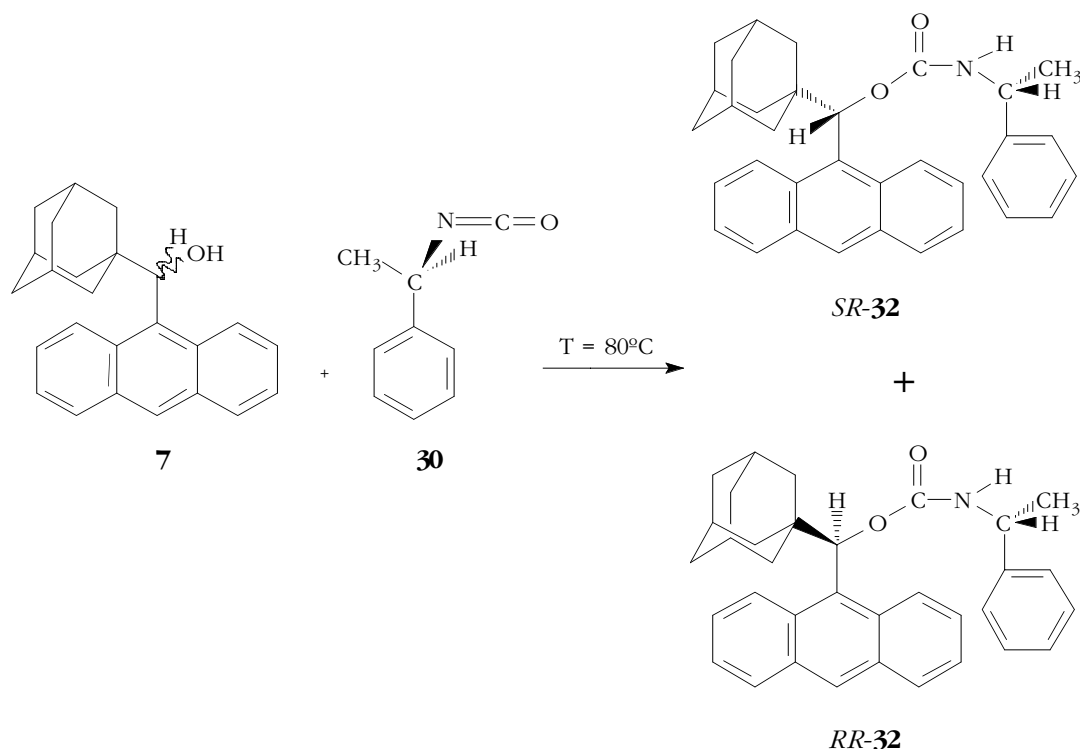
<sup>4</sup> Pirkle, W.H.; Hoekstra, M.S. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3904 .

Aquesta via consisteix en separar de forma preparativa en una columna de gel de sílice els carbamats obtinguts de la reacció de la mescla racèmica de l'alcohol **7** amb el (*R*)-(-)-1-(1-naftil)etil isocianat **31**. Els bons resultats descrits en la bibliografia classifiquen aquest producte com un bon agent de derivatització quiral, però degut al seu elevat preu es va utilitzar el derivat (*S*)-(-)-1-feniletil isocianat **30** de característiques similars a l'anterior i del qual existeixen els dos enantiòmers de forma comercial i a un preu més assequible.

#### 8.1.1.1 Obtenció de l'alcohol 1-adamantil-9-antrilmetanol **7** en cada una de les seves formes enantiopures

Per aconseguir separar la mescla racèmica de l'alcohol **7**, mitjançant el mètode anteriorment descrit, es varen seguir els següents passos:

a) Derivatització de la mescla racèmica de l'alcohol amb el CDA (*R*)-(+)-1-feniletil isocianat **30** 99%. La reacció de síntesi dels carbamats diastereomèrics **32** va tenir lloc amb un excés del CDA que fa les funcions de dissolvent (Esquema 8-1).



**Esquema 8-1**

La mescla de reacció s'escalfa a  $80^{\circ}\text{C}$  durant 72 hores i s'obtenen els dos carbamats diastereoisomèrics, el (*S,R*)-1-adamantil-9-antril *N*-(feniletil) carbamat **SR-32** i el (*R,R*)-1-adamantil-9-antril *N*-(feniletil) carbamat **RR-32**.

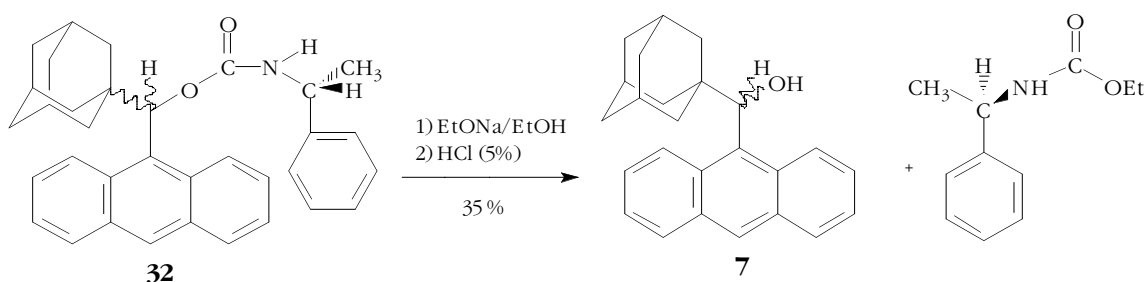
b) Separació dels dos carbamats diastereoisomèrics **32** per columna “*flash*” en gel de sílice.

Un cop s’han sintetitzat els dos carbamats **32** diastereoisomèrics es separa cada un dels diastereòmers de la mescla per cromatografia *flash* en gel de sílice. La separació preparativa es va realitzar sobre 100 mg de la mescla racèmica de l’alcohol, amb una fase mòbil de toluè:clorur de metilè (2:1), obtenint-se una bona separació dels dos carbamats sintetitzats.

Seguint el mateix procediment descrit, es van sintetitzar els enantiòmers dels anteriors carbamats fent reaccionar la mescla racèmica de l’alcohol **7** i el (*S*)-(-)-1-feniletíl isocianat **30**, de forma que es va obtenir el (*R,S*)-1-adamantil-9-antril *N*-(feniletíl)carbamat que és enantiòmer del carbamat (*S,R*)-**32** i el (*S,S*) 1-adamantil-9-antril *N*-(feniletíl)carbamats que és enantiòmer del carbamat (*R,R*)-**32**.

c) Hidròlisi dels carbamats: Obtenició del (*S*)-1-adamantil-9-antrilmetanol (*S*)-**7** i del (*R*)-1-adamantil-9-antrilmetanol (*R*)-**7**.

Un cop s’obtenen els dos carbamats separats, es realitza la hidròlisi per obtenir els dos enantiòmers de l’alcohol enantiopur (Esquema 8-2).



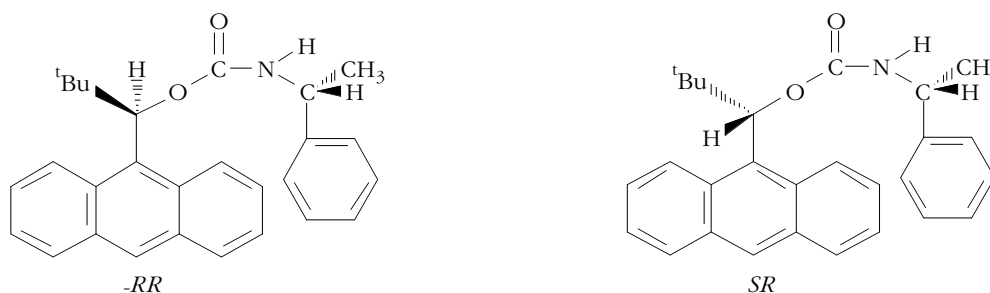
**Esquema 8-2**

La hidròlisi bàsica amb etòxid sòdic/etanol de cadascun dels carbamats eluïts per la columna, ens proporciona els enantiòmers de l’alcohol **7** sintetitzat. El rendiment d’aquesta reacció, un cop fet el tractament en medi àcid i posterior purificació amb columna de gel de sílice, és tant sols del 35%. Aquest baix rendiment de la hidròlisi dels carbamats **32** en medi bàsic fa disminuir considerablement el rendiment de l’obtenció dels dos alcohols **7** en la seva forma enantiopura.

Per tal de determinar la configuració absoluta de cadascun dels alcohols (*S*)-**7** i (*R*)-**7**, es va fer l’estudi complet per RMN junt amb un anàlisi teòric conformacional de cada carbamat **32**.

### 8.1.1.2 Estudi estructural dels carbamats diastereoisomèrics **32** per mitjà de la RMN

La derivatització de mesclures racèmiques amb derivats d'isocianats com agents quirals, és un mètode que sovint s'utilitza en la bibliografia, però poques vegades es realitza un estudi estructural dels productes intermedis que s'obtenen. És per això, que es va pensar en aprofundir en l'estudi estructural dels carbamats **32** sintetitzats. En el nostre grup de recerca s'ha realitzat estudis previs de carbamats sintetitzats a partir del *tert*-butil-9-antrilmetanol **6** (Figura 8-3).



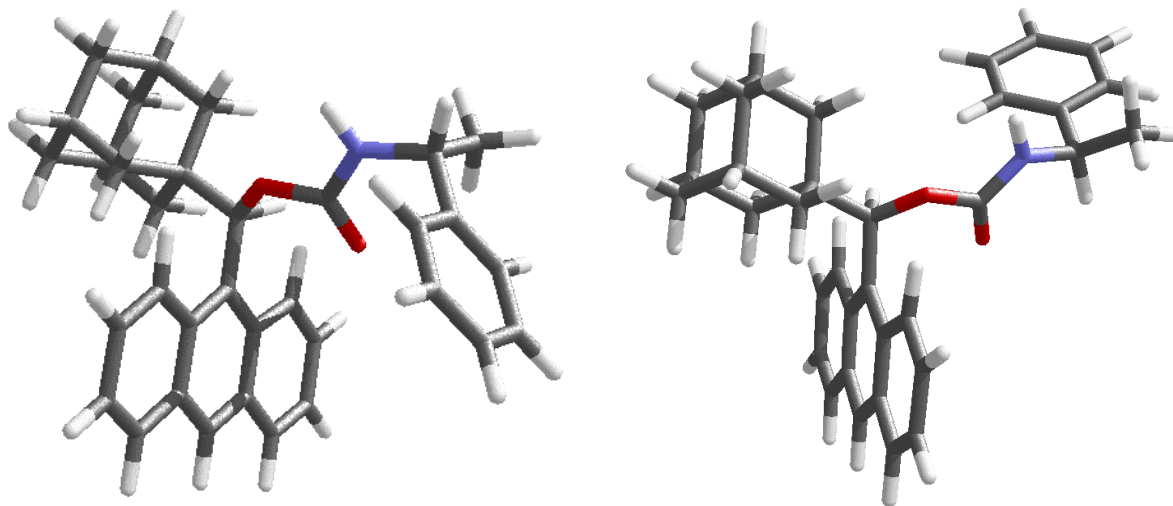
**Figura 8-3**

En fer l'estudi de RMN de cadascun dels diastereòmers dels carbamats de l'alcohol *tert*-butil-9-antrilmetanol **6** a temperatura ambient, es va observar un eixamplament de les bandes que reflectia un cert procés cinètic. En enregistrar els espectres a baixa temperatura (250K) s'observa un desdoblament d'alguns dels senyals i una variació en la seva intensitat per a cadascun dels carbamats. Això ens va portar a pensar que existia un l'equilibri entre dos rotàmers (*sin* i *anti*) amb poblacions diferents degut a la diferència d'estabilitat relativa entre els rotàmers de cada un dels carbamats<sup>5</sup>.

En fer l'estudi dels carbamats **32** sintetitzats, es varen enregistrar els espectres de protó i carboni a temperatura ambient, i posteriorment es van adquirir experiments disminuint la temperatura de forma gradual fins a observar dos grups de senyals ben diferenciats. En aquest cas es va disminuir la temperatura fins a 265 K on es va observar de forma clara el desdoblament dels senyals. A baixa temperatura, aquests compostos presenten un intercanvi lent entre els confòrmers en l'escala de temps del desplaçament químic (Figura 8-4). Aquest fet, diferencia els senyals per a cada isòmer. A mida que la temperatura augmenta s'afavoreix el procés bescanvi. A temperatures

<sup>5</sup> Moragas, M.; Port, A.; Sánchez-Ruiz, X.; Jaime, C.; Roussel, C. and Virgili A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1307.

superiors els senyals dels confòrmers col·lapsen donant lloc a senyals amples indistingibles i amb valors de desplaçament químic ponderat.

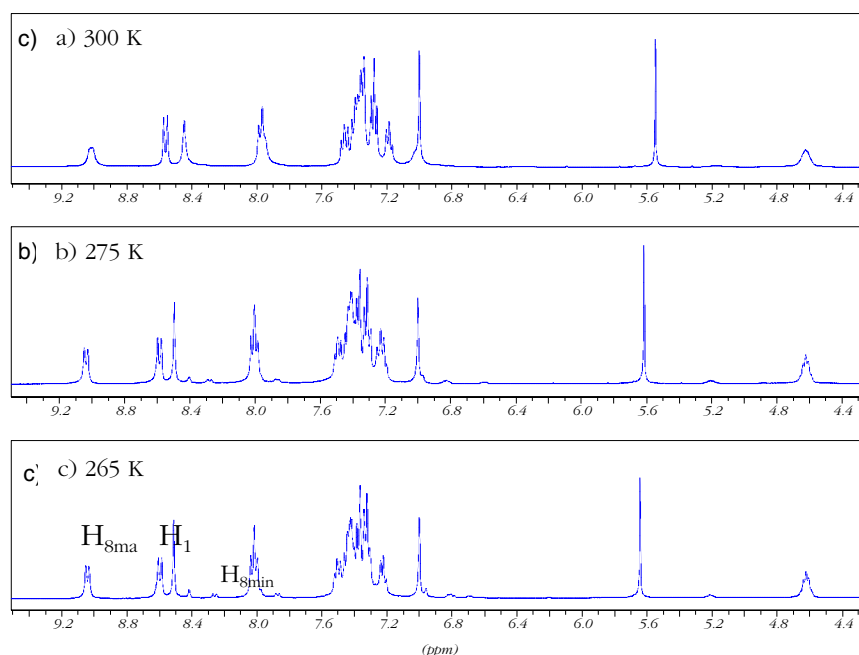


**Figura 8-4** Representació de la conformació d'energia mínima de cada un dels anteriors carbamats **32**.

Cal esmentar que l'estudi es va realitzar sense conèixer la configuració absoluta dels carbamats **32**, que es va assignar posteriorment enfrontant les dades espectroscòpiques amb l'estudi conformational teòric. És per això, que de moment, parlarem del primer i segon carbat eluït en la columna de gel de sílice.

### 8.1.1.3 Assignació de l'espectre de protó del primer carbamat **32** eluït en la columna

Per tal d'assignar l'espectre de protó es van realitzar dos experiments: l'experiment bidimensional COSY (Espectre 8-3) i l'experiment nOe en la seva versió DPFNO (Espectre 8-4) tots ells enregistrats a baixa temperatura (265 K) i en acetona deuterada com a dissolvent. En l'espectre de protó s'observa com les poblacions corresponents al rotàmer majoritari i al minoritari depenen de la temperatura.

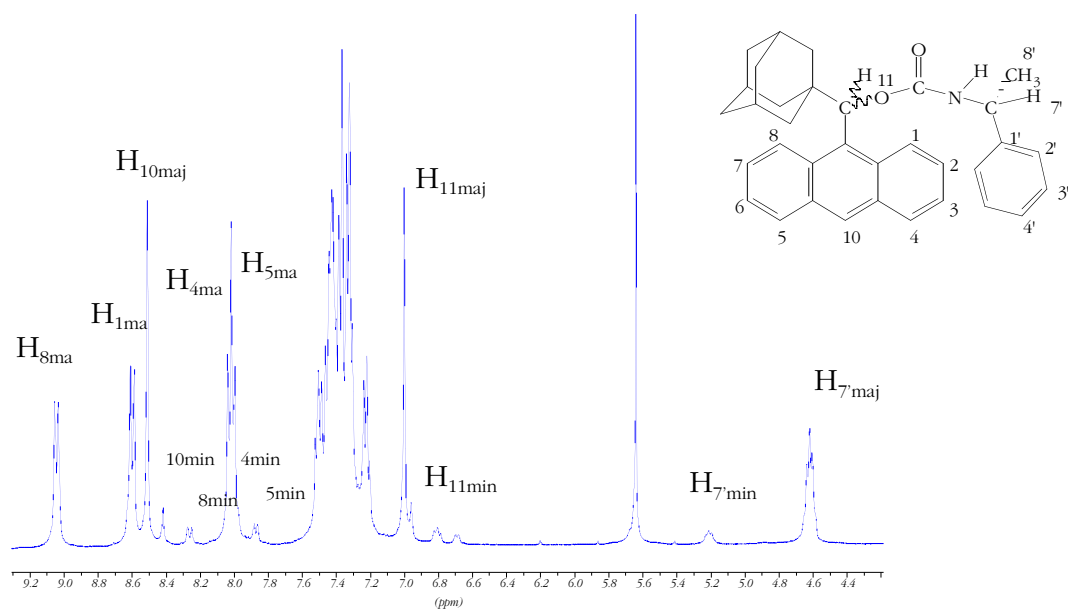


**Espectre 8-1** Ampliació de l'espectre de protó del primer carbamat **32** eluït a diferents temperatures i adquirit en acetona deuterada, a) espectre enregistrat a 300 K, b) espectre enregistrat a 275 K, c) espectre enregistrat a 265 K.

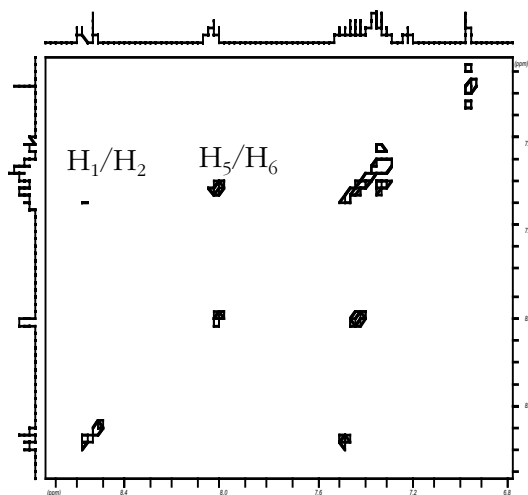
Així doncs, a 265 K s'observen els senyals del protó  $H_8$  del confòrmer majoritari i minoritari per separat. Integrant els senyals de l'espectre es pot conèixer la població de cada confòrmer, que per aquesta temperatura la població del confòrmer majoritari és del 85 % i la del minoritari és del 15%.

Inicialment es van assignar els senyals dels protons metàlics  $H_8$  que ressonen a  $\delta=1.25$  ppm pel rotàmer majoritari i  $\delta=1.44$  ppm pel rotàmer minoritari, el protó metínic  $H_{11}$  que ressona a  $\delta=7.01$  ppm pel rotàmer majoritari i  $\delta=6.97$  ppm pel rotàmer minoritari. Els senyals corresponents al protó metínic  $H_7$  són quintuplets per a l'acoblament amb els  $CH_3$  ( $H_8$ ) i el protó NH i ressonen a  $\delta=4.63$  ppm el rotàmer majoritari i  $\delta=5.22$  ppm pel minoritari. L'elucidació d'aquests senyals va permetre l'assignació de la resta de

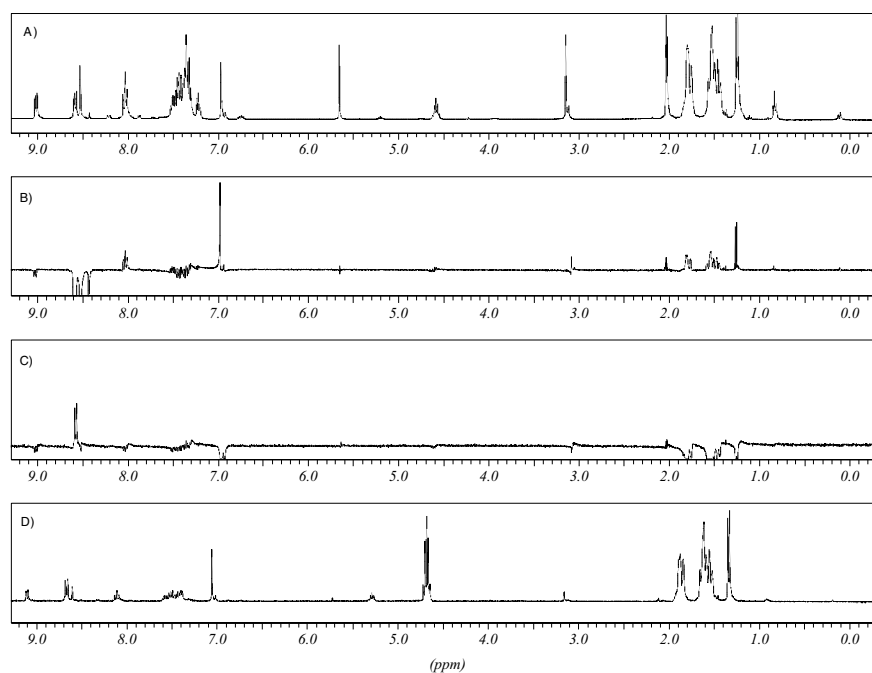
protons (veure Taula 8-1), amb l'ajut dels pics de correlació observats en l'espectre COSY i els DPFNO efectuats sobre els  $H_{11}$  i  $H_8$  que van donar diversos efectes nOe (Espectre 8-4). S'ha de tenir en compte, però, que els protons de l'anell antracènic en els dos isòmers s'acoblen de la mateixa forma entre ells que en el producte de partida **29**, és per això que no s'ha fet una lectura exacte de totes les constants d'acoblament de tots els derivats.



**Espectre 8-2** Ampliació de la part aromàtica del primer carbamat **32** eluït en la columna en acetona deuterada, a 265 K.



**Espectre 8-3** Ampliació Espectre COSY del primer carbamat **32** eluït per la columna a 265 K.



**Espectre 8-4** Experiment DPFGENO amb diverses irradiacions, A) espectre sense irradiar, B) irradiació  $H_8$  de **32**, C) irradiació de  $H_1$  de **32**, D) irradiació de  $H_{11}$  de **32**.

**Taula 8-1** Assignació de l'espectre de protó en acetona deuterada, a 265 k, del primer carbat eluït en la columna.

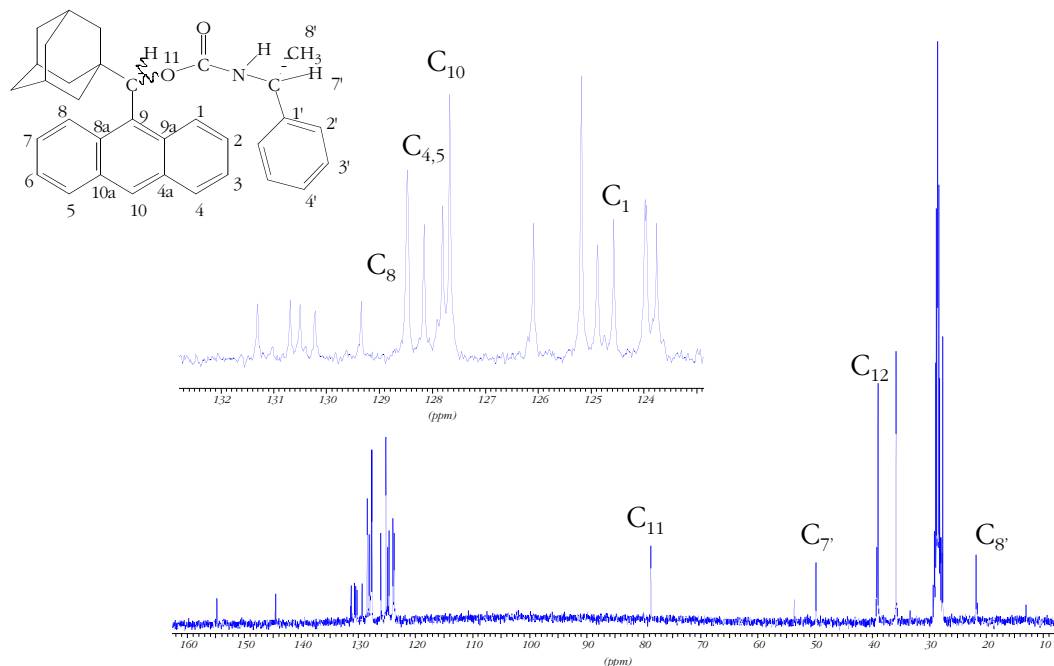
Protó	$H_1$	$H_2$	$H_3$	$H_4$	$H_5$	$H_6$	$H_7$	$H_8$	$H_{10}$	$H_{11}$
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	8.60	7.50	7.47	8.05	8.01	7.33	7.39	9.05	8.52	7.01
$\delta(\text{ppm})_{\text{min}}$	8.60	--	--	7.99	7.88	--	--	8.27	8.43	6.97

Protó	$H_{2'=6'}$	$H_{3'=5'}$	$H_{4'}$	$H_{7'}$	$\text{CH}_3(\text{H}_8)$	$H_{\text{ad}}$	$H_{\text{ad}}$
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	7.49	7.51	7.42	4.63	1.25	1.54	1.80
$\delta(\text{ppm})_{\text{min}}$	--	--	--	5.22	1.44	--	--



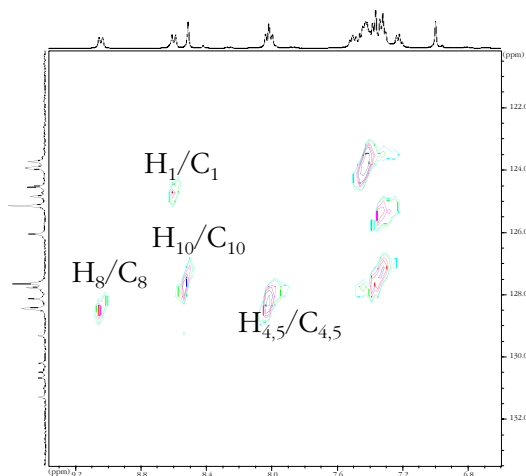
#### 8.1.1.4 Assignació de l'espectre de carboni del primer carbamat 32 eluït en la columna

En l'espectre de carboni en acetona deuterada a baixa temperatura (265 K), (Espectre 8-5) es poden distingir els senyals del rotàmer majoritari i del minoritari.



**Espectre 8-5** Espectre de carboni del primer carbamat eluït en acetona deuterada a 265 K. Inclou una ampliació de la part aromàtica.

L'assignació dels senyals del rotàmer minoritari no s'ha dut a terme degut a la poca resolució dels experiments HMQC i HMBC, però sí que han aportat dades clau per assignar els senyals del rotàmer majoritari. Per tant, amb aquests experiments i amb l'assignació completa de l'espectre de protó s'ha pogut elucidar l'espectre carboni. (Taula 8-2).



**Espectre 8-6** Espectre HMQC del primer carbat eluït per la columna a 265 K.

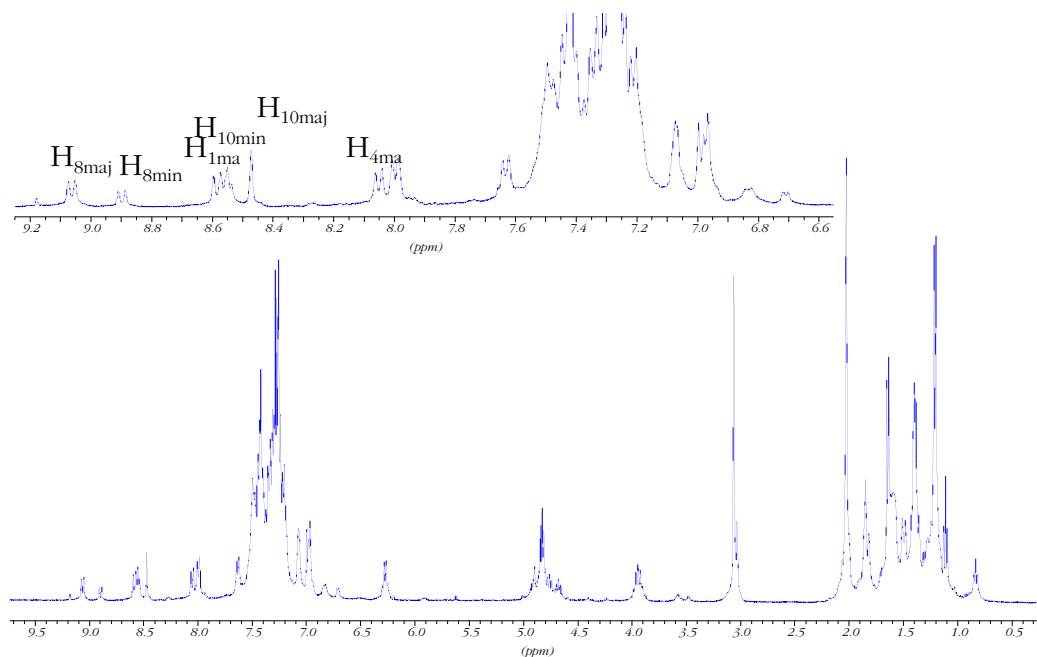
**Taula 8-2** Assignació de l'espectre de carboni en acetona deuterada a 265 K del primer carbat eluït en la columna.

Carboni	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	124.87	129.81	131.56	131.84	128.12	126.22	126.52	128.46	155.53	127.75

Carboni	C <sub>11</sub>	C <sub>12</sub>	C <sub>1'</sub>	C <sub>2'=C<sub>3'</sub></sub>	C <sub>3'=C<sub>5'</sub></sub>	C <sub>4'</sub>	C <sub>7'</sub>	C <sub>8'</sub>	C <sub>13</sub>	C <sub>14</sub>
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	80.06	40.30	145.93	129.15	127.83	129.01	51.17	23.04	28.94	29.21

### 8.1.1.5 Assignació de l'espectre de protó del segon carbamat **32** eluït en la columna

El segon carbamat no s'ha pogut purificar per mitjà de la recristal·lització, és per això que l'espectre de protó (Espectre 8-7) no és de gaire bona qualitat, tot i així es poden veure ben diferenciats els grups corresponents als rotàmers tant majoritari com minoritari. Només s'adjunta l'espectre de protó ja que la resta no són de prou nitidesa ni claredat. Tot i així es va poder fer l'assignació dels protons (Taula 8-3).



**Espectre 8-7** Espectre de protó del segon carbamat **32** eluït en acetona deuterada a 265 K.

**Taula 8-3** Assignació de l'espectre de protó en acetona deuterada, a 265 K, del segon carbamat **32** eluït en la columna.

Protó	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>10</sub>	H <sub>11</sub>
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	8.58	7.50	7.48	8.00	7.99	7.46	7.42	9.06	8.47	7.07
$\delta(\text{ppm})_{\text{min}}$	--	--	--	8.06	7.63	--	--	8.89	8.54	7.12

Protó	H <sub>2'=6'</sub>	H <sub>3'=5'</sub>	H <sub>4'</sub>	H <sub>7'</sub>	CH <sub>3</sub> (H <sub>8'</sub> )	H <sub>ad</sub>	H <sub>ad</sub>
$\delta(\text{ppm})_{\text{maj}}$	7.04	6.92	6.95	3.96	1.39	1.56	1.79
$\delta(\text{ppm})_{\text{min}}$	--	--	--	4.68	1.36	--	--

### 8.1.2 Anàlisi conformacional teòrica dels carbamats diastereoisomèrics **32**: determinació de la configuració absoluta dels carbamats.

En aquest anàlisi conformacional teòrica, s'estudien les geometries més estables pels dos diastereoisòmers: (*S,R*) i (*R,R*)-1-(9-antril)-adamantil *N*-(1-feniletil)carbamats, **32**. Aquest estudi ha permès assignar la configuració absoluta de cada un dels carbamats **32** separats en la columna enfrontant les dades geomètriques obtingudes amb les dades experimentals descrites quan s'han fet les assignacions espectrals. La configuració absoluta del centre quiral que prové del derivat isocianat es manté en els dos carbamats, i l'altre centre quiral és *R* o bé *S* i depèn del diastereòmer. Amb aquestes dades es pot determinar la configuració absoluta dels alcohols derivats. Així doncs, interessa realitzar l'estudi conformacional dels carbamats **32**, ja que així obtenim la configuració absoluta de l'alcohol **7** que prové de la hidròlisi de **32**.

Els càlculs de Mecànica Molecular (MM)<sup>6</sup> es van realitzar en una estació SGI utilitzant el programa Macromodel amb el camp de forces: MM3<sup>\*7</sup>. El tipus de minimització utilitzada va ser la PRCG (PR *conjugate gradient*)<sup>8</sup>.

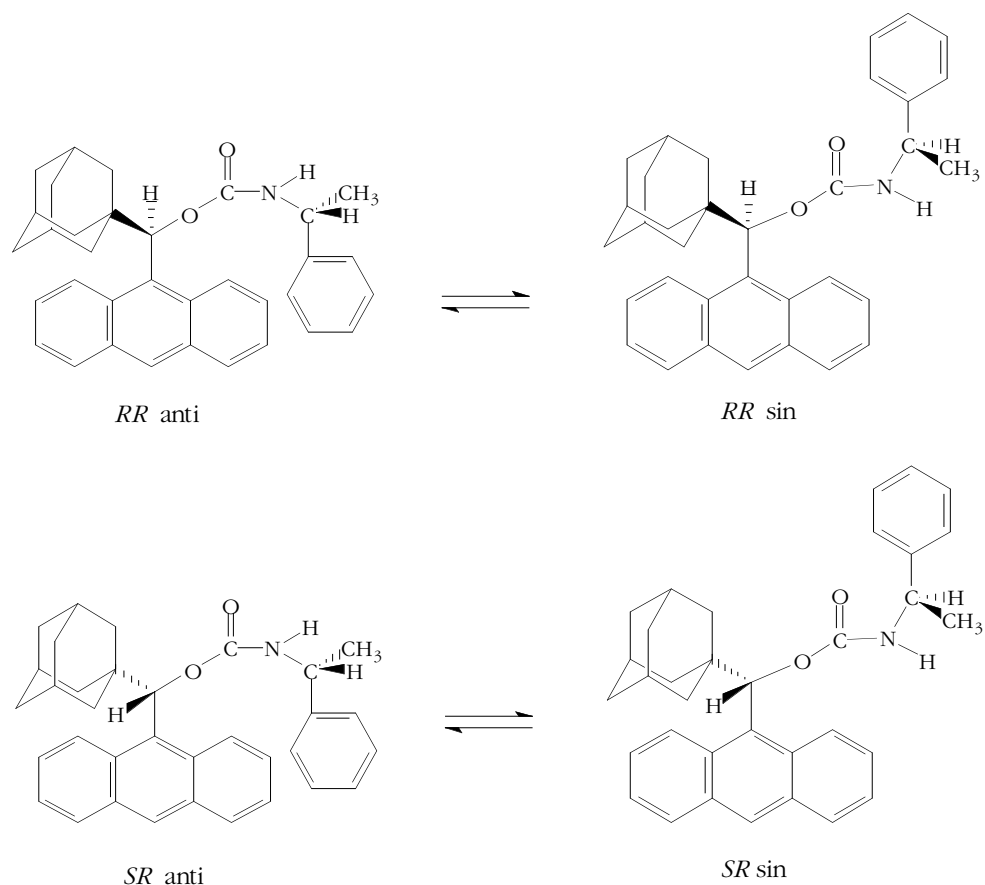
En un primer moment es va determinar les energies mínimes de cada diastereòmer tenint en compte la presència de dos rotàmers per impediment en la rotació de l'enllaç C-N del grup carbamat. Ha calgut fer l'estudi per a cada diastereòmer dels rotàmers *anti* i *sin*.

---

<sup>6</sup> Mohamadi, F. *et al.* *J. Comput. Chem.* **1989**, *11*, 855.

<sup>7</sup> Allinger, N.L.; Yuh, Y.H.; Li, J-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *111*, 440.

<sup>8</sup> Polak, E.; Ribiere, G. *Revue Francaise Inf. Rech. Oper.* **1969**, *16*, 35.



Esquema 8-3

Els càlculs van determinar que el rotàmer més estable en el diastereòmer ( $S,R$ ) és el *anti* mentre que en l'isòmer ( $R,R$ ) és el *sin* (Taula 8-4).

Taula 8-4 Energies i distàncies calculades per MM3.

MM3	E (Kcal.mol <sup>-1</sup> )	d(H <sub>11</sub> -H <sub>7</sub> ) (Å)	d(H <sub>8</sub> -H <sub>7</sub> ) (Å)	d(H <sub>1</sub> -H <sub>7</sub> ) (Å)	d(H <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub> ) (Å)	d(H <sub>8</sub> -C <sub>1</sub> ) (Å)	d(H <sub>1</sub> -C <sub>1</sub> ) (Å)
<b><i>RR-sin</i></b>	160.50	5.76	4.53	7.42	2.42	3.06	6.81
	7						
<b><i>RR-anti</i></b>	161.13	5.72	3.48	7.45	2.68	4.01	7.06
	5						
<b><i>SR-anti</i></b>	159.80	4.74	2.4	6.47	4.75	3.69	6.61
	2						
<b><i>SR-sin</i></b>	165.90	5.88	4.97	7.41	4.12	5.70	6.39
	2						



Amb els valors obtinguts de les distàncies entre els protons *peri* i el carboni C<sub>1</sub>, es pot afirmar que l'anisotropia del grup fenil del carbamat afecta sobretot al protó H<sub>8</sub>, que es troba més proper en l'espai a aquest grup que no pas el H<sub>1</sub>. Es pot veure que les distàncies entre el H<sub>1</sub> i el carboni C<sub>1</sub> són bastant similars per tots els compostos estudiats, cosa que explica que els senyals obtinguts pels rotàmers d'aquest protó dels dos carbamats siguin tan similars. Les distàncies obtingudes entre el H<sub>8</sub> i C<sub>1</sub>, són més semblants en el diastereòmer *RR-32* i en canvi pel diastereòmer *SR-32* són més diferents entre ells. Això queda reflectit en el desplaçament dels senyals del H<sub>8</sub> del conformer majoritari ( $\delta=9.05$  ppm) i del minoritari ( $\delta=8.27$  ppm) del primer carbamat eluït, mentre que pel segon tenim uns desplaçaments més semblants ( $\delta=9.06$  ppm pel majoritari i  $\delta=8.89$  ppm pel minoritari). Així doncs, amb totes aquestes dades es pot assignar la configuració absoluta del primer carbamat com (*S,R*) i la del segon com (*R,R*). Aquest fet també queda reflectit en el valor de les energies, pel diastereòmer (*S,R*) són més diferents entre els dos rotàmers i això fa que les poblacions no siguin semblants. En canvi pel (*R,R*) les energies són més semblants i per això les poblacions també són més similars<sup>9</sup>.

---

<sup>9</sup> Almer, S.; Cervello, E.; Jaime, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3719-3725.

## 8.2 Resolució directa

El rendiment obtingut per l'alcohol **7** amb el mètode de resolució indirecta no és prou satisfactori i per això es van assajar altres mètodes. La resolució directa consisteix en realitzar una separació cromatogràfica amb una fase estacionària quiral (*Chiral Stationary Phase-CSP*). La separació té lloc gràcies al reconeixement quiral<sup>10,11,12</sup>. Els dos enantiòmers de la mescla racèmica a resoldre interaccionen de forma diferent amb la fase estacionària òpticament activa, donant lloc a complexos diastereomèrics de diferent estabilitat. Per que tingui lloc la diferenciació, Dalglish<sup>13</sup> va postular que el reconeixement quiral requeria una interacció simultània per tres punts de la fase estacionària quiral (CSP) i un dels dos enantiòmers com a mínim.

Les columnes quirals utilitzades generalment contenen un rebliment quiral d'origen natural (p.e: triacetat de cel.lulosa, lactosa, etc.). Però l'augment d'interès en la síntesi asimètrica està fent desenvolupar altres rebliments quirals com són fases tipus Pirkle<sup>14</sup>, carbamats i benzoats<sup>15</sup>, fases derivades de la tirosina<sup>16</sup>, ciclodextrines<sup>17</sup> o derivats d'èters corona<sup>18</sup>, etc..

En l'ús del mètode de la resolució directa cal, primer de tot, escollir un "bon" rebliment quiral que pugui crear interaccions amb el nostre producte, ja que no qualsevol rebliment pot separar qualsevol mescla racèmica. Així doncs, un coneixement previ de l'estructura del rebliment i de la mescla racèmica a separar pot ajudar a millorar la separació, tot i que aquesta separació depèn d'un nombre elevat de factors i no podem tenir en cap cas la certesa de que la separació serà efectiva. Degut a això la utilització d'aquest mètode en el camp de la investigació està limitat pel factor econòmic, ja que habitualment no es pot disposar de tots els rebliments necessaris.

---

<sup>10</sup> Pirkle, W.H.; Pochapsky, T.C. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 347.

<sup>11</sup> Camilleri, P.; Biasi, V.; Hutt, A. *Chemistry in Britain* **1994**, 43.

<sup>12</sup> Lipkowitz, K.B.; Demeter, D.; Parish, C.A. *Anal. Chem.*, **1987**, 59, 1733.

<sup>13</sup> Dalglish, C.E. *J.Chem.Soc.* **1952**, 3840.

<sup>14</sup> Pirkle, W.H.; Welch, C.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 777.

<sup>15</sup> Okamoto, Y.; Kaida, Y. *J.of Chromatography A* **1994**, 666, 403.

<sup>16</sup> Bargman, N. *et al. Chromatographya*, **1993**, 37, nº 7/8, October.

<sup>17</sup> Ward, T.J.; Armstrong, D.W. *J. Liq. Chromatogr.* **1986**, 9, 1791.

<sup>18</sup> Lingenfelter, D. S.; Helgeson, R. C.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 393.