

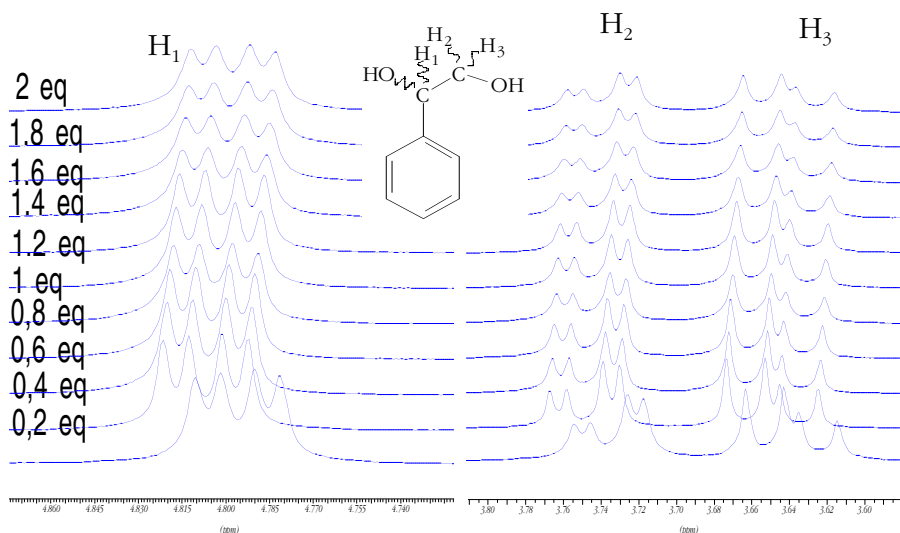
**Taula 10-6** Valors del  $\Delta\delta$  en ppm dels protons de la metilbenzilamina en afegir diferents equivalents de l'alcohol enantiopur 1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15**.

<b>Eq. afegits</b>	<b><math>\Delta\delta</math> (H<sub>7</sub>) (ppm)</b>	<b><math>\Delta\delta</math> (CH<sub>3</sub>) (ppm)</b>	<b><math>\Delta\delta</math> (H<sub>aromàtics</sub>) (ppm)</b>
0.6	0.0117	0.0066	0.0044
1	0.0191	0.0103	0.0073
1.6	0.0293	0.0161	0.0110
2	0.0396	0.0212	0.0139

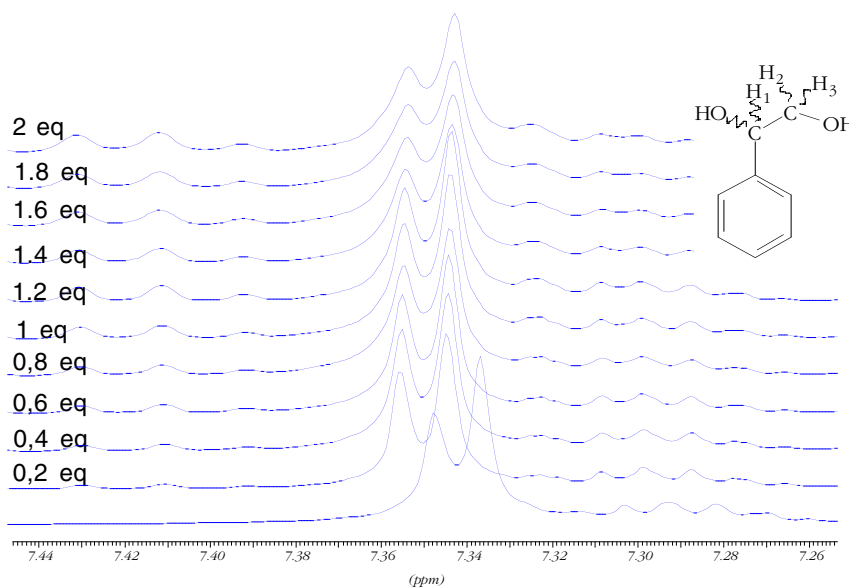
### 10.5.3 Estudi de l'addició de l'alcohol 1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** sobre el racemat de l'alcohol 1-fenil-1,2-etandiol **33**.

L'experiment de solvatació sobre l'1-fenil-1,2-etandiol **33** es van realitzar a partir d'una mostra de 4,1 mg ( 0.0289 mmol, 1 equivalent) de diol **33** dissolta en 0.4 ml de CDCl<sub>3</sub> que s'introdueix en el tub de ressonància. Per una altra banda es va preparar una dissolució de l'alcohol **15** enantiopur de 16.4 mg (0.062 mmol) en 0.2 ml de CDCl<sub>3</sub>. La prova de solvatació consisteix en addicionar 20  $\mu$ l (mmol) de la solució de CSA en el tub de ressonància on hi ha el racemat del diol i enregistrar un espectre de protó. I així successivament fins a addicionar 2 equivalents de CSA. La concentració de CSA **15** un cop s'ha addicionat els 2 equivalents és de 0.10 M.

En els espectres enregistrats (Espectre 10-11 i Espectre 10-12), fins i tot després d'afegir fins a 2 equivalents de CSA, no s'observa desdoblament dels senyals de protó que s'espera que estiguin implicats en la solvatació. Sinó que només s'observa un desplaçament dels senyals cap a camps més alts. S'observa també que els senyals pateixen un eixamplament de les bandes que no arriba a ser un desdoblament. Els desplaçaments soferts per cada una de les senyals de protó estan recollits en la Taula 10-7.



**Espectre 10-11** Ampliació del senyals de la mescla racèmica del 1-fenil-1,2-etandiol **33** en afegir equivalents de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** enantiopur.



**Espectre 10-12** Ampliació de la part aromàtica dels senyals del 1-fenil-1,2-etandiol **33** en afegir equivalents de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** enantiopur.

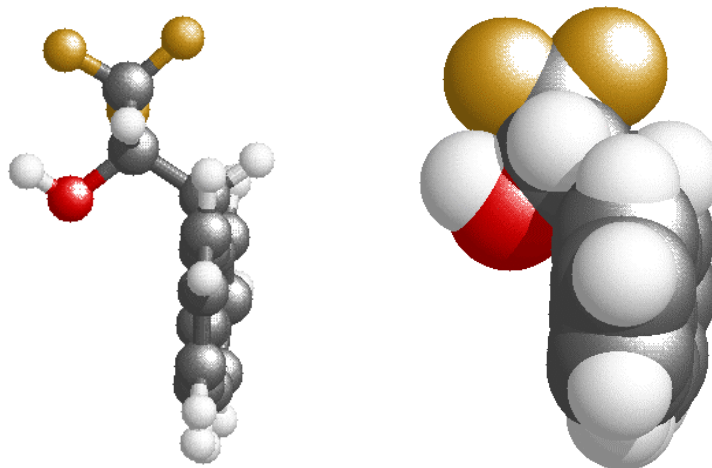
Es pot observar que en la primera addició de solució de **15** hi ha una variació en el desplaçament gran que segurament prové del canvi de l'entorn que ha sofert el solut en afegir el compost **15**.

**Taula 10-7** Valors dels desplaçaments dels senyals en ppm dels protons del 1-fenil-1,2-etandiol **33** en afegir quantitats de l'alcohol 1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** enantiopur.

Eq. afegits de <b>15</b>	$\Delta\delta$ ( <b>H</b> <sub>1</sub> )	$\Delta\delta$ ( <b>H</b> <sub>2</sub> )	$\Delta\delta$ ( <b>H</b> <sub>3</sub> )
0.55	-0.0095	-0.0113	-0.0092
0.92	-0.0073	-0.0092	-0.0070
1.46	-0.0044	-0.0062	-0.0040
2.02	-0.0015	-0.0037	-0.0015

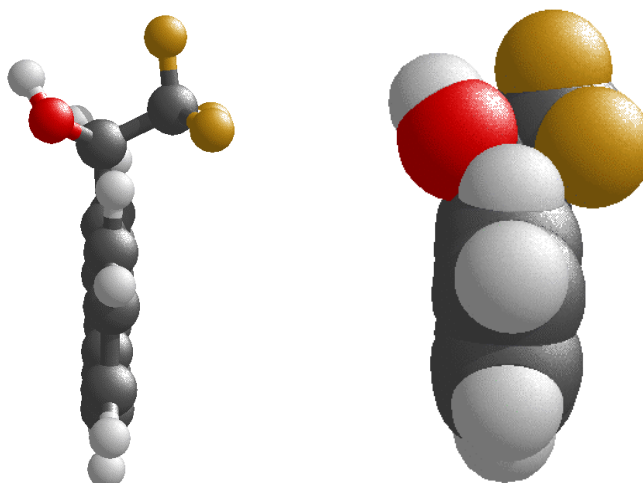
#### 10.5.4 Discussió dels resultats

Amb els resultats d'aquests experiments de solvatació en front soluts racèmics tipus bàsic i alcohol es pot concloure que el fet de mantenir l'acidesa del protó metínic no és un factor decisiu en el comportament de l'alcohol **15** com a CSA. En aquest cas tampoc s'ha observat diferenciació dels senyals de la mescla racèmica, sinó que només s'ha obtingut una certa variació en el desplaçament dels senyals que pot provenir d'un canvi en l'entorn del solut. Sembla doncs, que la geometria de la molècula que ve donada pel C<sub>9</sub> (C sp<sup>3</sup>) d'on apareixen dues valències dirigides a cada un dels constats del fluorè, no permeti l'aproximació del grup aromàtic dels soluts analitzats. Tot i que es puguin formar els enllaços per pont d'hidrogen, la interacció del tipus  $\pi$ - $\pi$  *stacking* queda desafavorida estèricament impeding la diferenciació de cada un dels enantiòmers en RMN. Recordem que en el cas de CSAs amb grups antracènics, on tots els carbonis són del tipus sp<sup>2</sup>, no existeixen aquestes interferències estèriques que impedeixen la formació dels complexos diastereoisomèrics o bé les interferències estan més lluny dels punts d'ancoratge.



**Figura 10-6** Representació de l'alcohol **15** tenint en compte els radis de Van der Waals dels àtoms.

Com es pot veure en la Figura 10-6 l'aproximació d'aquest alcohol **15** a un solut per tal de produir diferenciació, només pot ser efectiva per la cara on hi ha el grup hidroxil. Però aquesta mateixa cara està impedita i és difícil establir els tres punts d'anclatge per que tingui lloc l'enantiodifrenciació.



**Figura 10-7** Representació de l'alcohol de Pirkle **1** tenint en compte els radis de Van der Waals dels àtoms.

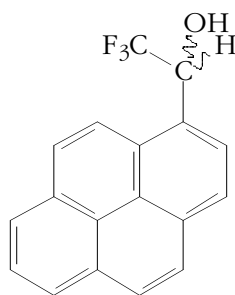
En la Figura 10-7 es pot veure que pel cas de l'alcohol de Pirkle **1** no hi ha impediment estèric per formar les interaccions  $\pi$ - $\pi$  *stacking* un cop s'ha establert l'enllaç d'hidrogen.

Així doncs, igual que en el cas de l'alcohol **14**, torna a ser el factor estèric el que dificulta la solvatació i la diferenciació.



## 11 Estudi de derivats antracènics i dibenzoantracènics.

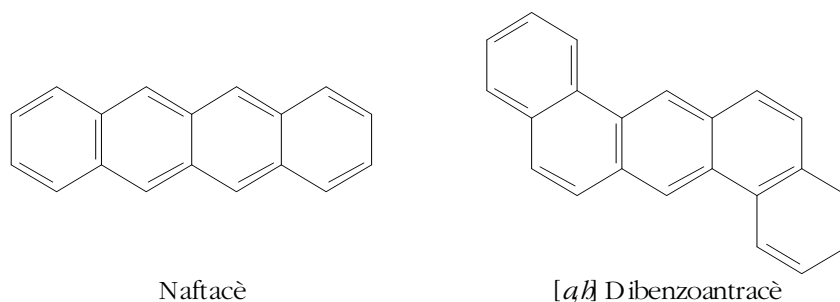
El segon objectiu del present treball també consisteix en estudiar el comportament de molècules amb més anells de benzè fusionats per afavorir les interaccions  $\pi$ - $\pi$  *stacking*. En el nostre grup de recerca es va començar a estudiar diferents compostos amb substituents de 4 i 5 anells benzènics, disposats de diferent manera en l'espai. Es va realitzar l'estudi del derivat del pirè<sup>1</sup> **13** (Figura 11-1) obtenint-se resultats del seu comportament com CSA força satisfactoris.

**13**

1-(1-pirenil)-2,2,2-trifluoroetanol

**Figura 11-1**

Així doncs, es va iniciar l'estudi dels derivats del naftacè i dibenzoantracè (Figura 11-2). En un primer moment es va pensar en la bromació d'aquests productes per tal de realitzar una substitució amb el brom derivat de la mateixa forma que es va sintetitzar l'alcohol **7**. En la recerca bibliogràfica efectuada es va evidenciar que les reaccions de bromació d'aquests compostos no eren senzilles. Això és degut a que aquestes molècules tenen diferents posicions preferents a la bromació.



Naftacè

[a] Dibenzoantracè

**Figura 11-2**

<sup>1</sup> Muñoz, A., *Tesi Doctoral*, UAB, 2000.

A més a més la cerca bibliogràfica ens va aportar informació de la bromació del naftacè però en cap cas es va trobar referències dels productes bromats del dibenzoantracè. Així doncs, va ser la facilitat en obtenir el producte bromat el que ens va portar a iniciar l'estudi pel derivat que contenia el naftacè com a substituent.

### **11.1 Síntesi de l'1-(5-naftacenil)-2,2,2-trifluoroetanol 16**

En una primera aproximació, es va decidir intentar sintetitzar el 5-bromonaftacè per tal de poder fer la substitució nucleòfila aromàtica i obtenir el 5-trifluoroacetilnaftacè **39**. Aquesta metodologia és la mateixa que es va seguir per sintetitzar l'alcohol **7** on es partia del derivat bromat de l'antracè per obtenir finalment la cetona **29**. Molts altres compostos sintetitzats en el nostre laboratori també es van sintetitzar amb aquest mètode, per això es va creure convenient seguir aquesta síntesi.

El primer mètode utilitzat va ser la bromació amb triacetat de tal·li com a catalitzador. Aquesta reacció ja ha estat utilitzada en el nostre grup de treball donant bons resultats en bromacions de compostos aromàtics, és per això que es va començar per aquest mètode.

Però en començar a treballar amb aquest producte es veié que el naftacè és molt insoluble en dissolvents orgànics tant polars com apolars. Això dificultava el seguiment de la reacció ja que en ser insoluble no es podien realitzar controls del reactiu inicial ni per cromatografia de gasos, ni per RMN. Així doncs, es va pensar en fer els controls de reacció esperant que el producte final fos soluble en dissolvents orgànics i per tant en tenir diferent solubilitat seria un producte diferent a l'inicial.

La reacció es va mantenir durant 90 min a  $-15^{\circ}\text{C}$  i posteriorment es deixà 19h a temperatura ambient. S'obtingué un sòlid groc que correspon a la descomposició del producte inicial ja que en l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  s'observen molts senyals a la zona alifàtica.

Com a segona opció de reacció de bromació, es va intentar la síntesi amb bromur de coure (II). Aquest és un mètode descrit en la bibliografia com a bromació del naftacè<sup>2</sup>. Aquest mètode consisteix en fer refluïr el naftacè amb  $\text{CuBr}_2$  en  $\text{CCl}_4$  durant 18 hores. En aquest cas en fer els controls no es va veure cap senyal representatiu, això indicava que o bé no hi ha producte final o bé aquest producte final no és soluble en els dissolvents emprats. Després de realitzar aquest mètode sintètic diverses

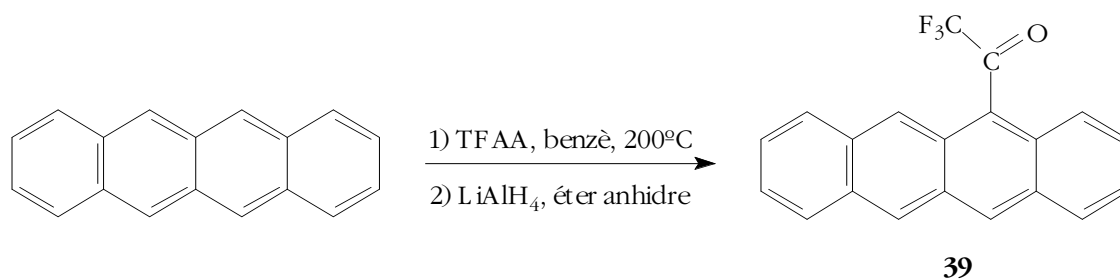
---

<sup>2</sup> a) Meek, J. S.; Dewey, F. M. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1315.

vegades, i realitzant els controls de reacció per gasos-masses, no es va poder reproduir el mètode descrit, així doncs, es va decidir descartar aquesta via.

Paral·lelament es va preparar la síntesi de la cetona intermedi **39** desitjada pel mètode descrit per Pirkle<sup>3</sup> i col·laboradors. Aquesta via consisteix en escalfar en un reactor el producte de partida naftacè, anhídrid trifluoroacètic (TFAA) i benzè com a dissolvent a una temperatura de 200°C. Després de 20 hores de reacció s'obté la cetona **39** desitjada de forma gairebé quantitativa.

Un cop obtinguda la cetona només cal reduir-la amb hidrur d'alumini i liti com agent reductor en el sí d'èter anhidre per tal d'obtenir de forma gairebé quantitativa l'alcohol **16** desitjat.



**Esquema 11-1**

<sup>3</sup> Pirkle, W.H.; Sikkenga, D.L.; Pavlin, M. S. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 384.



## 11.2 Estudi espectral de la (5-naftacenil)-trifluorometilcetona 39.

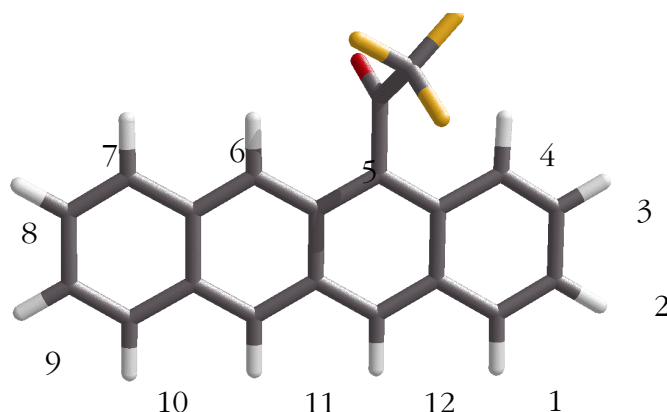
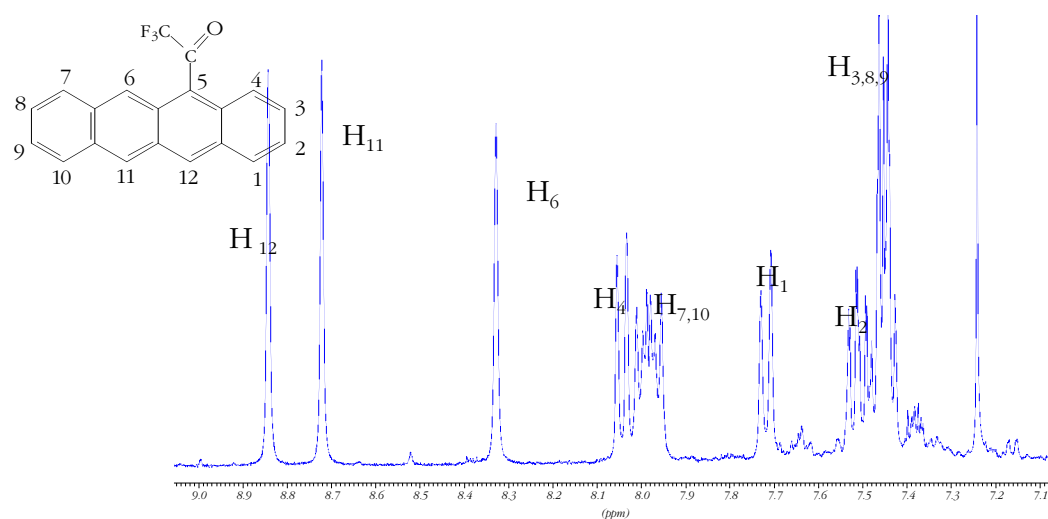


Figura 11-3

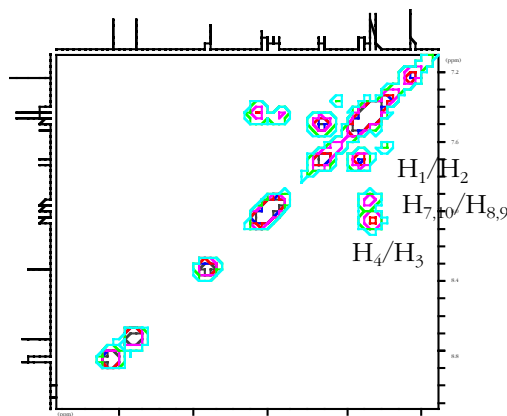
### 11.2.1 Assignació de l'espectre de $^1\text{H}$ RMN

L'assignació de l'espectre de protó es va realitzar amb l'ajut de l'experiment COSY (Espectre 11-2) després que la integració dels senyals ens permetés assignar fàcilment els protons  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_{11}$  i  $\text{H}_{12}$ . El protó  $\text{H}_6$  ressona a camps més baixos degut a l'efecte anisotròpic del grup cetona ( $\text{C}=\text{O}$ ) i a l'efecte desapantallant del grup trifluorometil ( $\text{CF}_3$ ). Aquests tres protons apareixen com singlets degut a que no presenten cap acoblament amb protons de l'anell aromàtic.

La resta de senyals que apareixen com multiplets es van assignar amb l'ajut de l'experiment COSY que va permetre resoldre la resta de senyals.



**Espectre 11-1** Ampliació de la part aromàtica de l'espectre de protó de la 1-(5-naftacenil)- trifluorometilcetona **39** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Espectre 11-2** Ampliació de la part aromàtica de l'experiment COSY de la (5-naftacenil)- trifluorometilcetona **39** en  $\text{CDCl}_3$ .

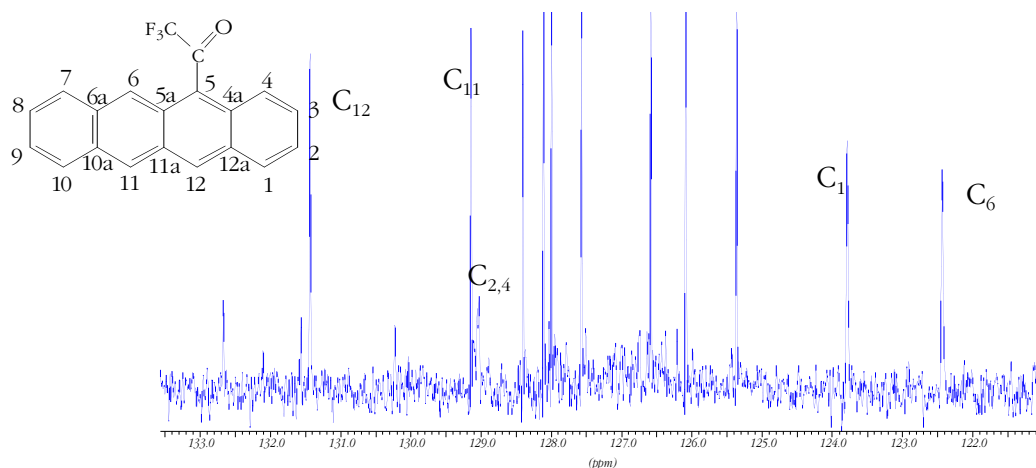
Els valors dels desplaçaments dels senyals de protó queden recollits en la Taula 11-1.

**Taula 11-1** Assignació dels senyals de protó de la (5-naftacenil)- trifluorometilcetona **39**.

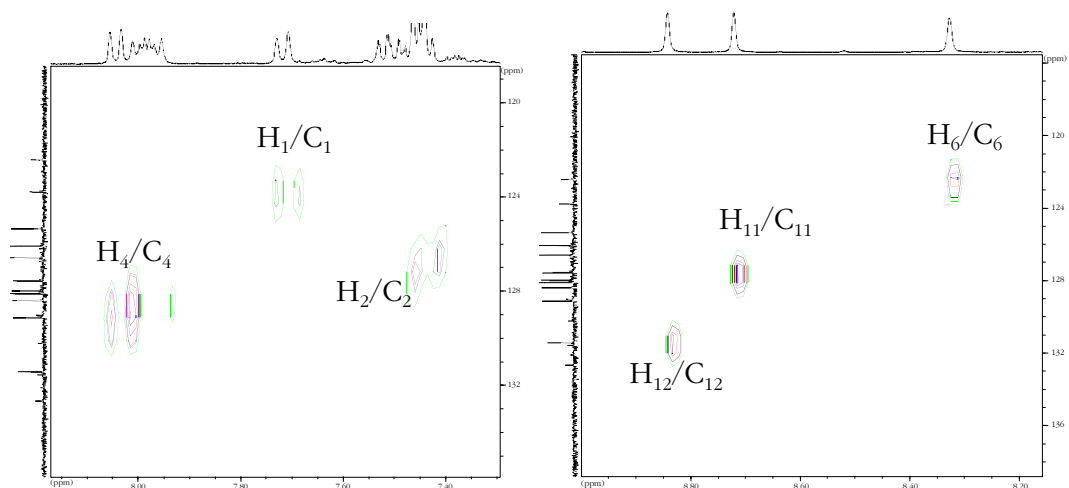
Protó	H <sub>12</sub>	H <sub>11</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>7, 10</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3, 8, 9</sub>
$\delta(\text{ppm})$	8.84	8.72	8.33	8.04	7.98	7.71	7.51	7.45
Multipl.	s	s	s	d	m	d	m	m

### 11.2.2 Assignació de l'espectre de $^{13}\text{C}$ RMN

Els senyals de l'espectre de carboni (Espectre 11-3) es van assignar amb l'ajut de l'experiment HMQC (Espectre 11-4) després d'haver assignat tots els protons.



**Espectre 11-3** Ampliació de la part aromàtica de l'espectre de carboni de la cetona **39** en  $\text{CDCl}_3$ .

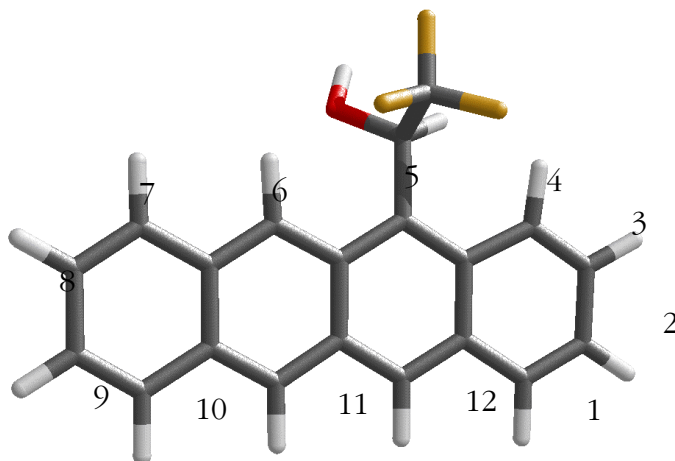


**Espectre 11-4** Ampliacions de la part aromàtica de l'experiment HMQC de la cetona (5-naftacenil)-trifluorometilcetona **39** en  $\text{CDCl}_3$

**Taula 11-2** Assignació dels senyals de carboni de la (5-naftacenil)-trifluorometilcetona **39** en  $\text{CDCl}_3$ .

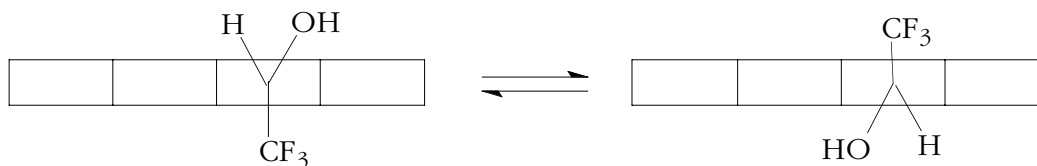
Carbon i	$\text{C}_{12}$	$\text{C}_{2,4}$	$\text{C}_{11}$	$\text{C}_{7,10}$	$\text{C}_1$	$\text{C}_6$	$\text{C}_{3,8,9}$
$\delta(\text{ppm})$	131.43	129.03	129.14	128.10 127.99	123.79	122.43	126.58 126.08 125.6

### 11.3 Estudi espectral de l' 1-(5-naftaceni)-2,2,2-trifluoroetanol 16



**Figura 11-4**

Aquesta espècie presenta un equilibri entre dos possibles confòrmers (Esquema 11-2) que provoca que en l'espectre els senyals apareixin com bandes amples.



**Esquema 11-2**

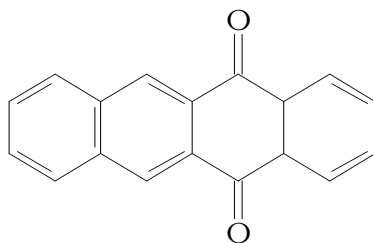
En aquest cas l'equilibri entre els dos confòrmers no és degenerat com en el cas de l'alcohol de Pirkle **1**. En adquirir els espectres de protó es va detectar que el compost es descomposava a mida que transcorria el temps. Per tant es va decidir realitzar un anàlisi de descomposició posant el compost en diferents dissolvents, temperatures i amb exposició o absència de llum. Amb aquests experiments es va determinar que fos quin fos el dissolvent o la temperatura, el compost **16** en 96 hores, com a màxim, acabava descomposant amb la llum. Es van realitzar proves en absència de llum i es veié que la molècula **16** mantenia més temps la seva estructura inalterada, però sempre existia un cert grau de descomposició. Per aquest motiu no s'adjunten els espectres de protó ni carboni ja que són de qualitat molt dolenta.

### 11.4 Resolució de la mescla racèmica de l'alcohol 1-(5-naftacenil)-2,2,2-trifluoroetanol **16**.

Un cop sintetitzat l'alcohol **16** es va intentar separar la mescla racèmica per HPLC. Però van aparèixer diversos problemes. El motiu és que aquest producte és inestable i en solució es degrada amb la llum. S'observà que depenent del dissolvent descomponia amb més o menys velocitat, però en el millor cas no trigava més de 4-5 dies en degradar-se.

Arribat a aquest punt ens vàrem plantejar el fet de seguir o no amb la separació en l'HPLC. El problema més important fou que per tal de resoldre la mescla racèmica era necessari tenir la mostra en solució dins la columna, mentre es recollia cada una de les fraccions. Es veié que en aquest procés es degradava un tant per cent elevat de producte. Per resoldre aquest problema es va intentar derivatitzar l'alcohol en un producte que fos més estable. Així doncs, es va decidir sintetitzar l'acetat corresponent de la mateixa forma que es va fer pels alcohols anteriorment sintetitzats.

La síntesi de l'acetat consistia en una reacció de l'alcohol en presència de DMAP i trietilamina amb clorur d'acetil a temperatura ambient. Aquest mètode està àmpliament descrit per l'acetilació de molts alcohols aromàtics. Però en el nostre cas no s'obtingué el resultat esperat obtenint-se el 5,12-naftacèquinona.



**Figura 11-5**

Posteriorment es va pensar en protegir el grup alcohol amb un derivat sililat i unes condicions de reacció molt suaus. Es va fer servir el *N*-(trimetilsilil)imidazol en el si de tetrahidrofurà a temperatura ambient, protegint la reacció de la llum. Però novament es va degradar el producte de partida sense obtenir cap porció del producte desitjat.

Arribat a aquest punt es va decidir no seguir endavant amb aquest producte. A més a més, si es volia utilitzar aquest producte com agent de solvatació, no era convenient que es degradés amb tanta facilitat, ja que podrien aparèixer fàcilment impureses desconegudes en els espectres de RMN.

### **11.5 Intents de síntesi del derivat trifluoroacetilat del [a,b]-dibenzoantracè.**

En la cerca bibliogràfica realitzada del [a,b]-dibenzoantracè no es va trobar cap referència del derivat bromat, ni del derivat acetilat amb un grup CF<sub>3</sub> com a substituent. Degut als resultats obtinguts pel naftacè, on s'obtenia el derivat acetilat per mitjà de la reacció amb anhídrid trifluoroacètic a elevades temperatures, es va decidir intentar realitzar l'acetilació per mitjà de diferents mètodes.

En primer lloc, es va intentar la funcionalització del compost aromàtic amb anhídrid trifluoroacètic (TFAA) en benzè i a 200°C, per tal d'obtenir el derivat trifluoroacetilat. Aquest mètode descrit anteriorment<sup>3</sup> utilitza l'elevada temperatura per crear una pressió dins el reactor i afavorir així la reacció. Es van realitzar diferents reaccions modificant la quantitat de TFAA afegida, la temperatura i la quantitat de dissolvent (així canviàvem la pressió de dins el reactor). Aquestes variacions queden descrites en la Taula 11-3:

**Taula 11-3**

	<b>Eq. TFAA</b>	<b>Temperatura</b>	<b>resultat</b>
<b>Prova 1</b>	3	200 (°C)	descomposa
<b>Prova 2</b>	2.5	200 (°C)	descomposa
<b>Prova 3</b>	2	180 (°C)	descomposa

Amb aquests resultats es va pensar en una altra via sintètica, consistia en acetilar el grup aromàtic amb el sistema (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)O/Me<sub>2</sub>S/BF<sub>5</sub><sup>4</sup> en el si de clorur de metilè anhidre i en atmosfera d'argó. Es van realitzar diferents proves modificant la relació molar dels reactius, però en tots els casos es va obtenir el producte de partida en la seva totalitat.

Per últim, es va intentar realitzar la bromació del dibenzoantracè. El mètode consistia en addicionar en fred, una solució de Br<sub>2</sub> a una solució del compost aromàtic i tetraclorur de carboni en atmosfera de nitrogen. En aquest cas ens vam trobar que existien més d'una posició favorable a la bromació. El cru de reacció obtingut era la barreja de diversos compostos bromats i polibromats.

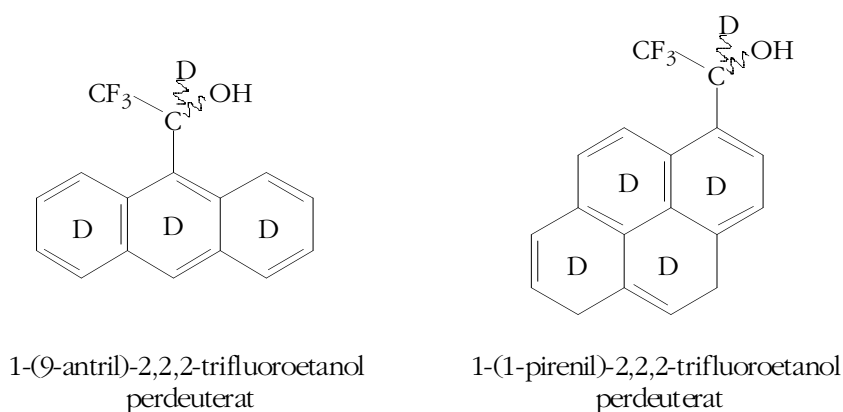
<sup>4</sup> Kiselyov, A. S.; Harvey, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4005.

Així doncs, després de tots aquests intents de sintetitzar el derivat del dibenzoantracè es va decidir no seguir endavant amb aquest compost.

## 12 Síntesi de compostos aromàtics deuterats.

En el nostre grup de recerca s'ha treballat en diverses vies per tal de sintetitzar bons CSAs o millorar els existents en el món comercial. Una d'aquestes vies consisteix en sintetitzar un agent de solvatació que influeixi en els desplaçaments químics de les mesclures racèmiques enfrontades i a més a més que no interfereixi en els senyals a observar. Aquest objectiu s'assoleix substituint els hidrògens per deuteris que no donen senyal a  $^1\text{H}$ -RMN.

En el grup de recerca es va iniciar la síntesi, a partir del perdeutero-antracè i perdeutero-pirè (comercials), dels compostos 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **1** perdeuterat<sup>1</sup> i 2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol perdeuterat<sup>2</sup> (veure Figura 12-1), els quals estaven donant bons resultats tant en la via sintètica com amb el seu comportament com agents de solvatació.



**Figura 12-1**

En una primera consulta bibliogràfica realitzada es veié que no existien gaires compostos aromàtics deuterats. Dels que es van trobar tant sols una petita part eren comercials però d'un elevat cost. Això ens va dur a pensar en intentar portar a terme la deuteració del compost aromàtic.

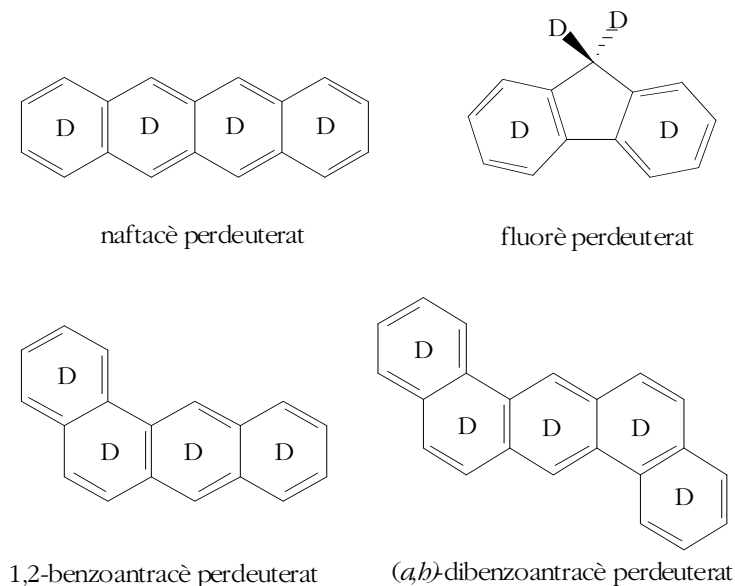
Així doncs, dins el segon objectiu d'aquest treball hi ha la síntesi de compostos on es substitueixen els protons per deuteris. Amb aquesta finalitat es va realitzar una estada de tres mesos en els laboratoris del professor Thomas Junk en la Northwest Louisiana University (Monroe, EEUU), per tal d'aprendre i aplicar les tècniques en la deuteració de compostos.

<sup>1</sup> Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7274.

<sup>2</sup> Muñoz, A.; Sánchez, M.; Junk, T.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5069.



En aquest capítol es portarà a terme la descripció de les vies sintètiques utilitzades en la deuteració dels compostos i substituents més utilitzats en el nostre grup de recerca. Aquests grups són els que es mostren en la següent Figura 12-2.



**Figura 12-2**

Totes les vies utilitzades per deutar aquests compostos estan basades en condicions supercrítiques bàsiques, o bé en condicions àcides afegint un segon àcid com a cosolvent. El mètode sintètic consisteix en realitzar la reacció en un tub de pyrex segellat hermèticament. El tub es col·loca dins una autoclau a la que se li afegeix aigua i algun altre dissolvent per compensar la pressió interna del tub de pyrex i evitar així que es trenqui. L'autoclau es tanca el més hermèticament possible i es posa dins l'estufa a temperatures elevades per tal d'assolir les condicions desitjades. A vegades pot interessar posar l'autoclau estirada per tal d'augmentar la superfície de contacte, entre les dues fases, dins el tub de pyrex.

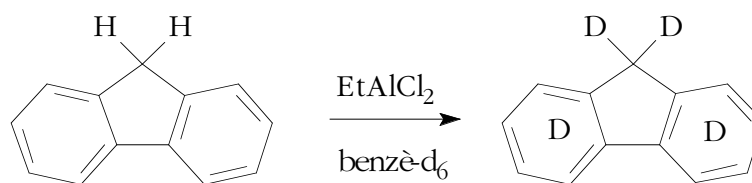
S'ha intentat portar a terme la deuteració del grup adamantà. Aquest grup no segueix el mateix comportament que la resta de compostos, així en aquest cas s'ha d'afegir un catalitzador de platí per tal que la reacció tingui lloc.

El seguiment de les reaccions es va fer amb un espectròmetre de la casa Jeol de 400 MHz, això implicava una metodologia de treball a seguir concreta. En primer lloc, es realitza la reacció amb els reactius protonats per tal d'observar algun trencament de la molècula o la reducció d'algun doble enllaç. Seguidament, si la molècula restava inalterada, s'efectua la reacció amb els productes deuterats. En aquest pas es comprovava si el bescanvi de protons per deuteris s'havia assolit totalment o no

### 12.1 Deuteració del fluorè

En la revisió bibliogràfica efectuada es va observar que la deuteració d'un grup aromàtic sense substituents donava millors resultats que no pas si estava funcionalitzat. Així doncs, tot i que es van realitzar proves de deuteració de compostos funcionalitzats, inicialment sempre es va intentar la deuteració del compost pur.

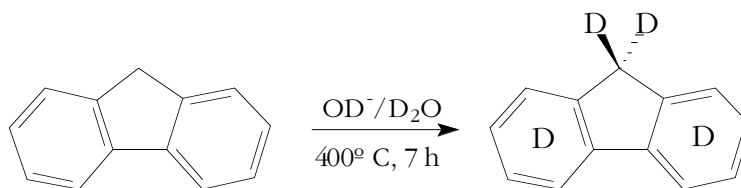
Per sintetitzar el fluorè perdeuterat ens vam plantejar dues vies. La primera consistia en la reacció del fluorè amb  $\text{EtAlCl}_2$  en presència de benzè- $\text{d}_6$ . Aquest mètode dóna bons resultats per grups aromàtics. Primer de tot, però, es va realitzar la mateixa síntesi amb benzè per observar a través de RMN si es trencava algun doble enllaç o la molècula. Un cop comprovat que la molècula restava inalterada es va realitzar el mateix procés amb benzè deuterat. En fer el control de la reacció es va constatar que s'obtenia el fluorè perdeuterat, però el rendiment de la reacció era baix, ja que es perdia gran quantitat de producte.



**Esquema 12-1**

Per tal de millorar el rendiment es va dur a terme una segona via sintètica. En aquest cas la deuteració tenia lloc en condicions supercrítiques bàsiques. Aquest mètode, àmpliament estudiat pel professor Junk, consisteix en bescanviar els protons per deuteris en condicions d'elevada temperatura i pressió, afavorint un estat de plasma on el bescanvi és més profitós.

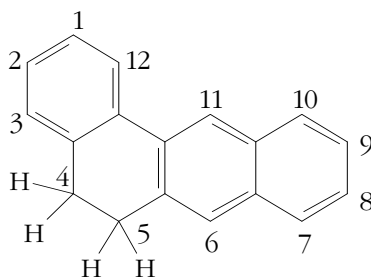
De la mateixa forma que en el cas anterior, es fa una primera reacció amb els reactius protonats per tal d'observar si existeix descomposició del producte. Un cop comprovat que el producte no es trenca es realitza el procés amb els reactius deuterats. Aquest mètode consisteix en fer reaccionar dins un tub de pyrex segellat hermèticament, el producte,  $\text{NaOD}$  i  $\text{D}_2\text{O}$  i escalfar-ho a temperatures elevades. Amb aquest procés es minimitza la pèrdua de producte millorant el rendiment de la reacció.

**Esquema 12-2**

Finalment, amb aquesta segona via sintètica es va obtenir el fluorè perdeuterat, la purificació del qual es va realitzar per mitjà d'una sublimació obtenint el producte pur amb un 92 % de rendiment.

### 12.2 Deuteració de l'1,2-benzoantracè

Anàlogament a la deuteració del fluorè, es va realitzar la deuteració amb diclorur d'etilalumini en presència de benzè. Es va realitzar el procés amb els reactius protonats per constatar si el compost era estable sota aquestes condicions. En analitzar el cru de reacció es va observar que hi havia dos enllaços de la molècula reduïts, concretament les posicions 4 i 5.

**Figura 12-3**

Aquesta reducció parcial de la molècula no va suposar un problema greu, ja que en la bibliografia es troba àmpliament descrita la rearomatització de molècules amb el compost diciano dicloro benzoquinona (DDQ). Així doncs, ens vam disposar a fer la reacció d'aquest producte amb DDQ en el si de tetraclorur de carboni a reflux durant 20 hores. Passat aquest temps es va poder comprovar l'obtenció del 1,2-benzoantracè novament. Seguidament es va portar a cap la reacció de deuteració sota aquestes mateixes condicions obtenint-se el 1,2-benzoantracè perdeuterat. Un problema que presentava aquesta via sintètica era la pèrdua de matèria. El producte s'obtenia totalment deuterat, però amb un rendiment molt baix. Amb aquests resultats vam intentar buscar altres vies sintètiques que milloressin el rendiment del producte final.

A diferència del fluorè, aquest compost és totalment aromàtic, però amb unes posicions més sensibles a la reducció del doble enllaç que no pas altres. En aquest cas les posicions 4 i 5 són les que presenten menys aromaticitat i per tant seran les més susceptibles a reduir els dobles enllaços o bé a trencar-se completament. Amb aquesta característica de la molècula no es va creure convenient realitzar una deuteració en condicions supercrítiques i es van buscar altres mètodes més suaus. Es van trobar diferents vies que realitzaven la deuteració en condicions àcides i aigua deuterada escalfant fins a una temperatura entre 210 i 250 °C depenent de les característiques del compost a deutar. Aquests mètodes feien ús d'un cosolvent en el cas en que el compost a deutar fos molt insoluble en fase aquosa.

Es van realitzar diversos experiments variant tant les condicions de reacció com els reactius utilitzats. (BZA= Benzoantracè)

**Taula 12-1**

	<b>BZA</b>	<b>Temp.</b>	<b>temps</b>	<b>D<sub>2</sub>O</b>	<b>DCl</b>	<b>D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	<b>cosolvent</b>	<b>Resultat</b>
<b>Prova 1</b>	15 mg	210°C	24 h	1.2 ml	–	–	CF <sub>3</sub> COOD 0.8 ml	Es trenca
<b>Prova 2</b>	15 mg	230°C	48 h	1 ml	0.2 ml	–	CD <sub>3</sub> COOD 0.8 ml	Es deutera
<b>Prova 3</b>	15 mg	230°C	8 h	1 ml	0.2 ml	–	Ac. Pivàlic-d <sub>10</sub> 0.8 ml	Es trenca
<b>Prova 4</b>	15 mg	250°C	50 h	1.6 ml	0.4 ml	–	–	Es deutera
<b>Prova 5</b>	15 mg	230°C	48 h	1.7 ml	–	0.1 ml	CD <sub>3</sub> COOD 0.2 ml	Deuteració parcial
<b>Prova 6</b>	15 mg	230°C	48 h	1.9 ml	–	0.1 ml	–	Es deutera

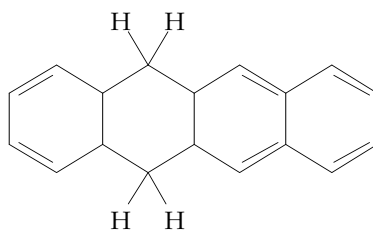
De les tres proves on la deuteració és completa només és òptima la segona ja que en les altres es perd gran quantitat de producte per descomposició.

### 12.3 Intents de preparació del naftacè perdeuterat

La preparació d'aquest compost deuterat es va plantejar de la mateixa manera que es va fer amb el grup fluorè. En primer lloc es va realitzar la deuteració en condicions supercrítiques bàsiques afegint al naftacè, NaOH, H<sub>2</sub>O i escalfant fins a 400 °C durant 8 hores. Un cop finalitzada la reacció es realitza el control per <sup>1</sup>H-RMN i s'observa l'aparició de molts senyals no identificats que provenen de la descomposició del naftacè. Amb aquests resultats no es va dur a terme la síntesi amb els reactius deuterats.

La segona via que es duagué a terme va ser la reacció del naftacè amb diclorur d'etilalumini en el si de benzè, escalfant el cru de reacció a 50 °C de temperatura. En aquest cas l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN va revelar el trencament del producte donant lloc a senyals no identificats. Novament no es va realitzar la corresponent reacció amb els productes deuterats.

El tercer mètode de síntesi que es va realitzar, emprava condicions més suaus. Consistia en addicionar al naftacè, HCl, H<sub>2</sub>O i àcid acètic com a cosolvent per tal d'augmentar la solubilitat del producte. En aquest cas es mantenia el cru de reacció a 235 °C durant 8 hores. El posterior control per <sup>1</sup>H-RMN va revelar que el naftacè derivava al 5,12-dihidronaftacè.



5,12-dihidronaftacè

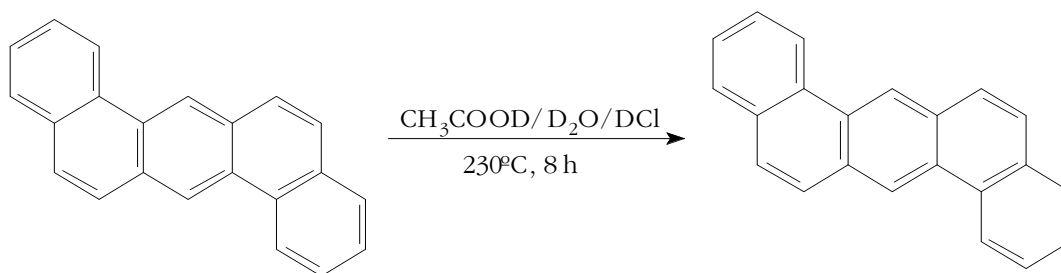
**Figura 12-4**

Es va realitzar la rearomatització de la molècula amb DDQ amb èxit, i un cop optimitzat el mètode es va realitzar la reacció amb els reactius deuterats observant-se molta descomposició. Així doncs, després de tots aquests intents per obtenir el naftacè perdeuterat es va decidir no seguir els intents de síntesi d'aquesta molècula, dedicant-nos als altres compostos.

### 12.4 Intents de preparació del [a,b]-dibenzoantracè perdeuterat

Anàlogament als productes estudiats anteriorment, el primer intent d'obtenció del compost perdeuterat que es portà a terme va ser amb diclorur d'etilalumini en el si de benzè, escalfant a 60 °C durant 15 hores. Es realitzà la reacció amb els reactius protonats per constatar si hi havia descomposició del producte. En l'espectre adquirit per <sup>1</sup>H-RMN, es van observar senyals no identificats que corroboraven el trencament del producte. Amb aquest resultat es va descartar la síntesi amb els productes deuterats.

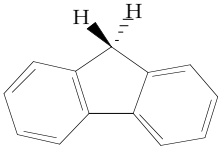
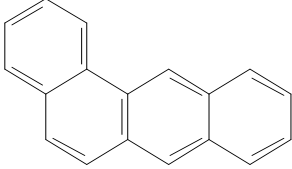
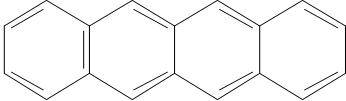
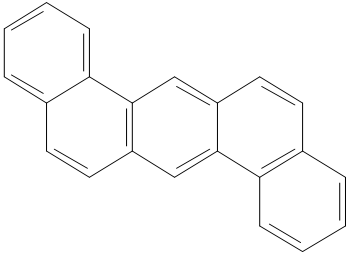
Un segon mètode estudiat va ser en condicions àcides. En aquest cas es va fer la reacció amb el producte, àcid clorhídric, aigua i àcid acètic com a cosolvent a 230 °C, durant 8 hores. En aquesta ocasió l'espectre de ressonància ens evidencia que no hi ha descomposició ni reducció de cap dels seus enllaços. S'obté el producte inalterat.



**Esquema 12-3**

Amb aquest resultat es realitza la síntesi en les mateixes condicions però amb els reactius deuterats. En el control per ressonància s'observa que queda una part de producte inalterat, per tant la deuteració no és completa.

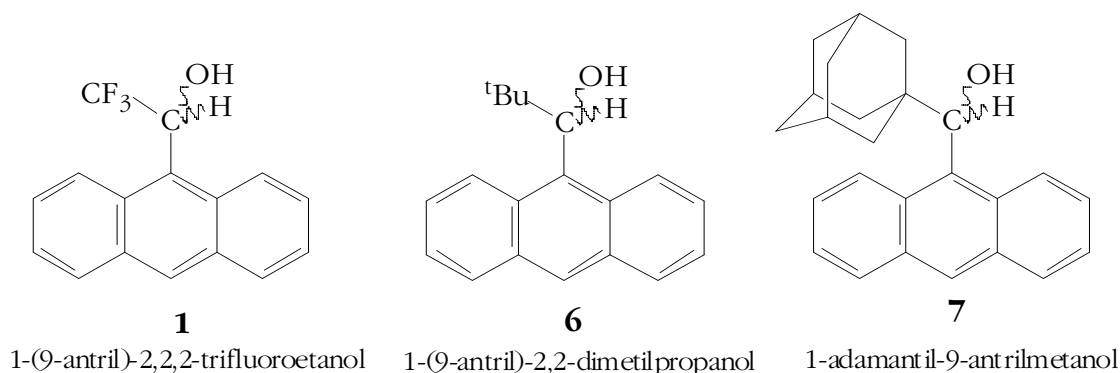
<i><b>MOLÈCULA</b></i>	<i><b>Mètode</b></i>	<i><b>Resultat</b></i>
------------------------	----------------------	------------------------

 Fluorè	EtAlCl <sub>2</sub> /Benzè	Es deutera amb un rendiment de la reacció molt baix.
	Condicions supercrítiques OD <sup>-</sup> /D <sub>2</sub> O/400°C	Es deutera amb bons rendiments.
 Benzoantracè	EtAlCl <sub>2</sub> /Benzè + Rearomatització amb DDQ	Es deutera amb rendiments de reacció baixos.
	Condicions àcides DCl/D <sub>2</sub> O/CD <sub>3</sub> COOD	Es deutera amb un rendiment moderat.
 Naftacè	EtAlCl <sub>2</sub> /Benzè	Trencament de l'anell
	Condicions supercrítiques OD <sup>-</sup> /D <sub>2</sub> O/400°C	Trencament de l'anell
	Condicions àcides DCl/D <sub>2</sub> O/CD <sub>3</sub> COOD	Molta descomposició
 [a,b]-dibenzoantracè	Condicions àcides DCl/D <sub>2</sub> O/CD <sub>3</sub> COOD	No es produeix totalment la deuteració, part del producte resta inalterat.

## 13 Primers estudis previs d'agents de solvatació basats en cavitats quirals.

L'últim objectiu d'aquesta tesi, va sorgir dels resultats obtinguts amb els CSAs estudiats en el nostre grup de treball. En aquest moment s'havia arribat a un seguit de conclusions:

En primer lloc, l'efecte del grup  $\text{CF}_3$  afavoreix en gran mesura l'activitat del CSA. Es coneix que aquest grup aporta acidesa al protó metínic i això permet que la interacció amb els enantiòmers de les mescles racèmiques a resoldre sigui més eficient. Aquest fet queda reflectit en l'estudi comparatiu entre aquestes molècules<sup>1</sup>.



**Figura 13-1**

On es pot veure que per les mateixes mescles racèmiques, el compost que solvata millor és el 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **1**.

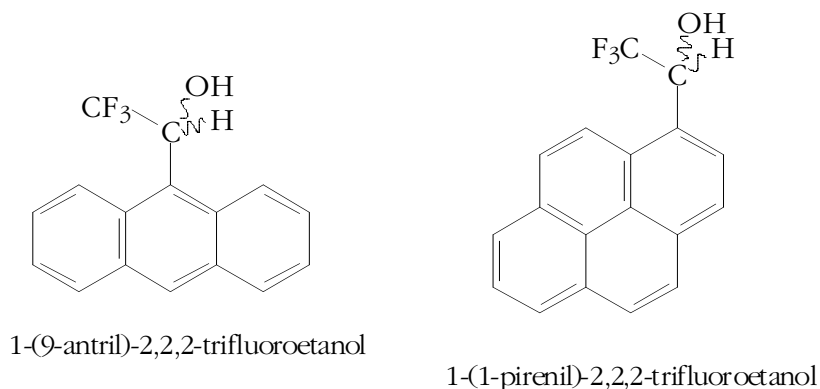
Per altra banda s'ha pogut demostrar que un augment de la superfície aromàtica<sup>2</sup> afavoreix les interaccions  $\pi$ - $\pi$  *stacking* de forma que l'associació binària per formar el complex entre els dos compostos és més forta. En la família dels ariltrifluorocarinols és sabut que entre l'anell de 1-benzè, 1-naftalè i 9-antracè els millors resultats s'obtenen amb l'alcohol de Pirkle **1** que conté l'anell antracènic<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Moragas, M., *Tesi Doctoral*, UAB, **1996**.

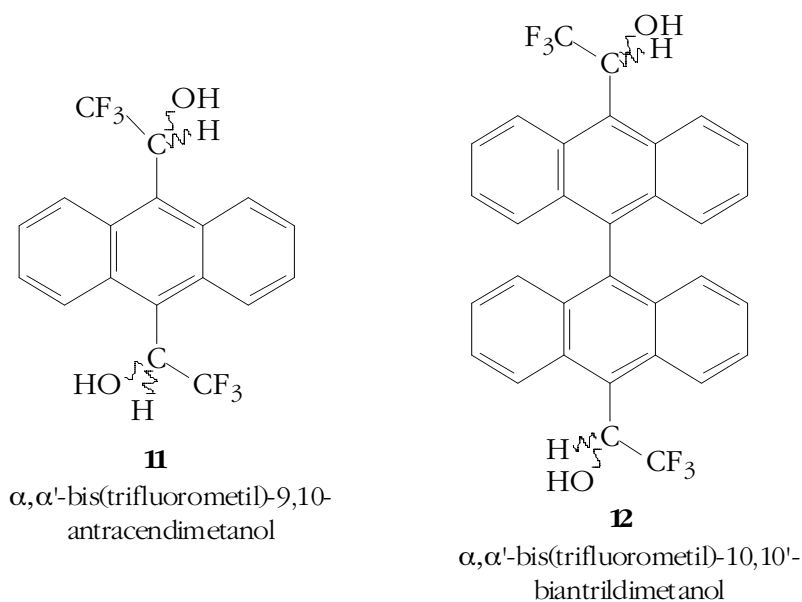
<sup>2</sup> Muñoz, A., *Tesi Doctoral*, UAB, **2000**.

<sup>3</sup> Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263.



**Figura 13-2**

Per últim s'ha demostrat que els compostos sintetitzats com CSA que contenen dos grups trifluoroacetil<sup>4</sup> dupliquen el seu poder solvatant.

**Figura 13-3**

Amb tot això es va pensar en sintetitzar unes molècules que continguessin una part aromàtica gran, i que es beneficiessin de les millores que aportaven els compostos disubstituits. Es va dissenyar una cavitat quirals amb una extensa càrrega aromàtica que tingués el benefici dels compostos disubstituits. A més a més, es volia una molècula que aportés una cavitat ben definida i caracteritzada “quiralment”, per tal d'encabir-hi un enantiòmer preferentment o diferent a l'altre. Així doncs, es va pensar en la síntesi d'aquestes dues molècules:

<sup>4</sup> Pomares, M.; Virgili, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *in press*.

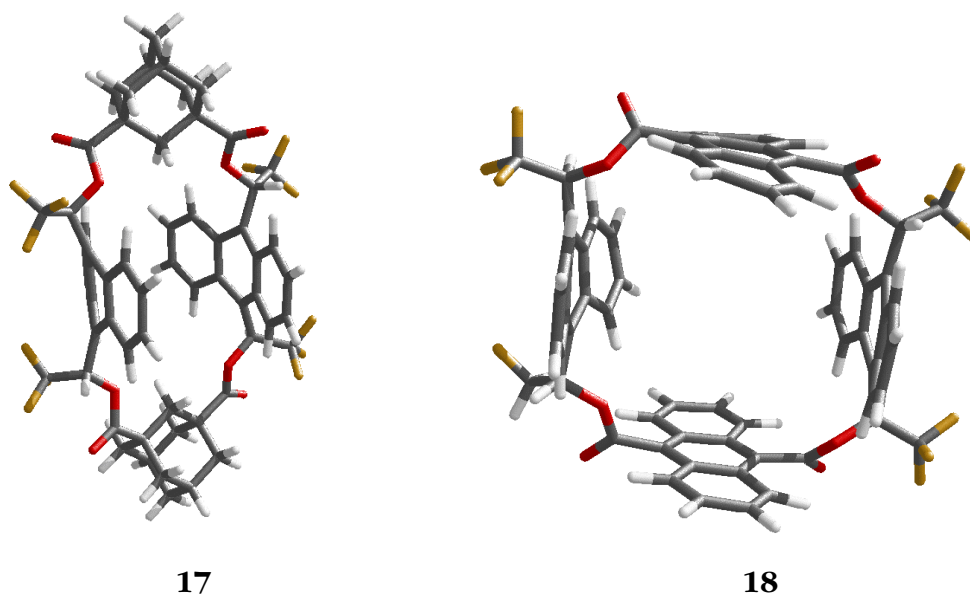


Figura 13-4

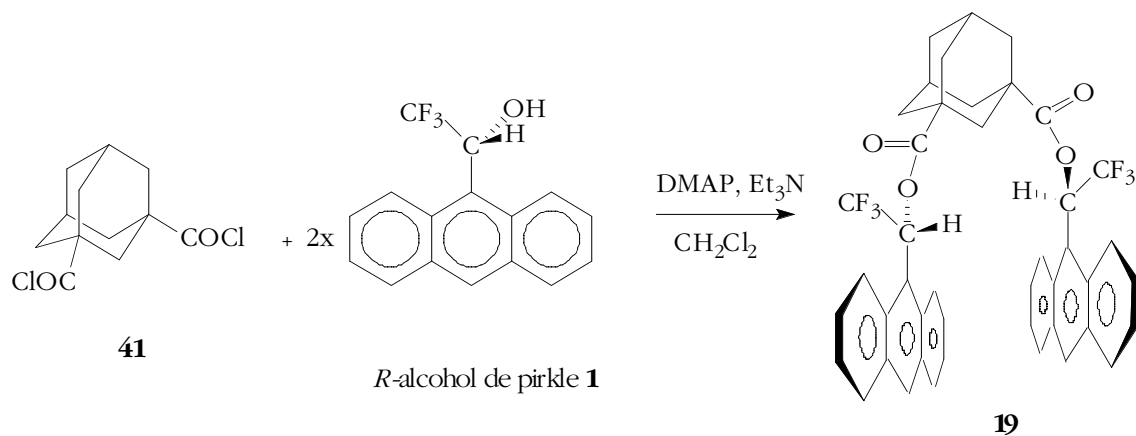
Per tal d'estudiar aquestes molècules es va creure convenient sintetitzar i analitzar els compostos precursors. Així doncs, en aquest capítol es portarà a terme, en primer lloc, l'estudi del (*R,R*)-1,3-adamantandicarboxilat de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **19**, i del (*R,R*)-1,3-antracendicarboxilat de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **20**

### ***13.1 Síntesi del (*R,R*)-1,3-adamantandicarboxilat de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol 19***

En la bibliografia es troben descrites diverses maneres d'obtenció d'èsters, la més usual és la síntesi per mitjà d'un clorur d'àcid i un alcohol. En el nostre cas es volia incloure en la molècula l'alcohol de Pirkle **1**, així que es va pensar que aquesta via era molt adient.

L'àcid 1,3-adamantandioic és assequible comercialment, així doncs en primer lloc calia transformar el diàcid en diclorur d'àcid. Aquest procés<sup>5</sup> es realitza a reflux durant 1 hora amb clorur de tionil prèviament anhidritzat. Un cop acabada la reacció s'elimina l'excés de clorur de tionil per destil·lació i el residu que s'obté és el diclorur d'àcid. Seguidament s'afegeix l'alcohol de Pirkle **1** i en presència de DMAP i trietilamina s'obté el compost desitjat **19**.

<sup>5</sup> Heagy, D. M.; Wang, Q.; Olah, G. A; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7351.



### Esquema 13-1

S'ha considerat interessant realitzar l'estudi espectral i estructural del derivat **19** per tal simplificar els estudis de les molècules posteriors que seran més complexes.

### 13.2 Estudi espectral del (*R,R*)-1,3-adamantandicarboxilat de 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol **19**

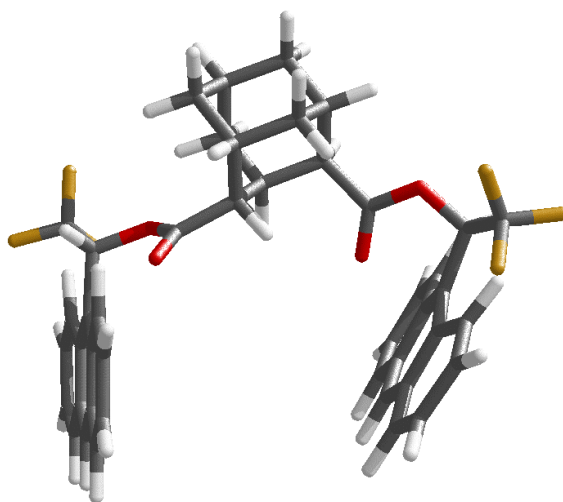


Figura 13-5