

## 9 INDUCCIÓ DE QUIRALITAT: SÍNTESI ASIMÈTRICA

### 9.1 Introducció

En aquest capítol es pretén apropar al fet que les molècules quirals poden, mitjançant interaccions no-covalents, induir quiralitat i produir reaccions asimètriques. En concret, s'ha abordat aquest tema des de dos punts de vista. En primer lloc es va pretendre sintetitzar l'alcohol  $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **11** d'una forma enantiopura, la qual cosa implicaria obtenir cadascun dels enantiòmers directament sense haver de separar-los mitjançant la cromatografia quiral. En segon lloc es sintetitzà un derivat acrilat de l'alcohol (*R,R*)- $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol per tal de comprovar la seva eficàcia com a inductor quiral en la reacció de Diels-Alder amb el ciclopentadiè.

### 9.2 Síntesi enantioselectiva del (*R,R*)- $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **11**

Tal i com es veurà en el següent capítol, arrel dels bons resultats obtinguts com a agent de solvatació quiral de l'alcohol difuncional **11** es va decidir patentar-lo<sup>1</sup> i actualment es troba en tràmits de comercialització. Per aquest motiu interessava sintetitzar-lo d'una manera enantiopura, la qual cosa suposaria una reducció de temps i diners.

Es realitzà una cerca bibliogràfica sobre possibles reduccions enantioselectives del grup cetona a alcohol. Una metodologia proposada per Corey i col·laboradors<sup>2</sup> abordava amb èxit la reducció de la cetona de Pirkle a alcohol de Pirkle **1** amb més d'un 94% d'e.e. i un 100% d'e.e. després de recristal·litzar. La reacció utilitzava catecolborà **44** com agent reductor en quantitats estequiomètriques i una oxazaborolidina quiral **45** com a catalitzador. Posteriorment aquesta podia recuperar-se per precipitació a la fase orgànica en forma de clorhidrat.

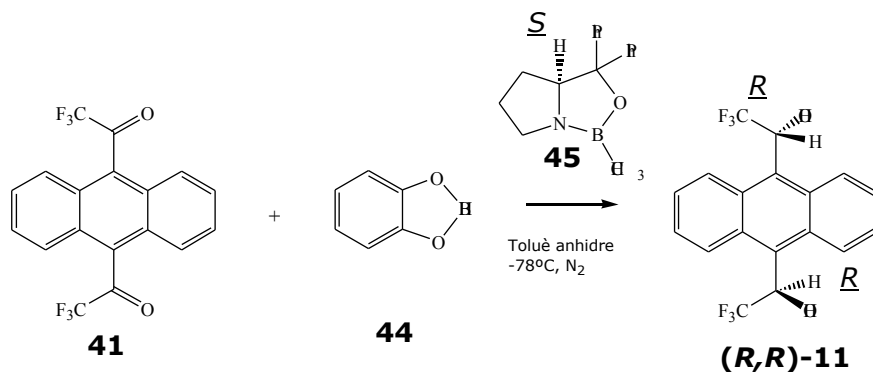
Inicialment, tal i com proposava l'article,<sup>3</sup> es va dissoldre el 9,10-bis(trifluoroacetil)antracè **41** en toluè anhidre i s'hi addicionà 0.2 equivalents de

<sup>1</sup> Patent nº 1705809

<sup>2</sup> Corey, E.J.; Helal, C.J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1986.

<sup>3</sup> Corey, E.J.; Bakshi, R.K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611.

catalitzador (*S*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina **45** amb atmosfera de nitrogen i a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Posteriorment s'addicionà lentament 4 equivalents de catecolborà **44** (Esquema 9.1). Transcorregudes 48 hores la reacció va concloure quantitativament (96% de rendiment). Aquesta reacció ha estat difícil de reproduir posteriorment, obtenint-se en uns casos rendiments inferiors o en altres casos aïllant únicament el producte monoreduït. Destacar que la primera reducció del grup carbonil és immediata i la segona és la que presenta dificultat.



**Esquema 9.1** Reducció enantioselectiva de la dicetona **41**.

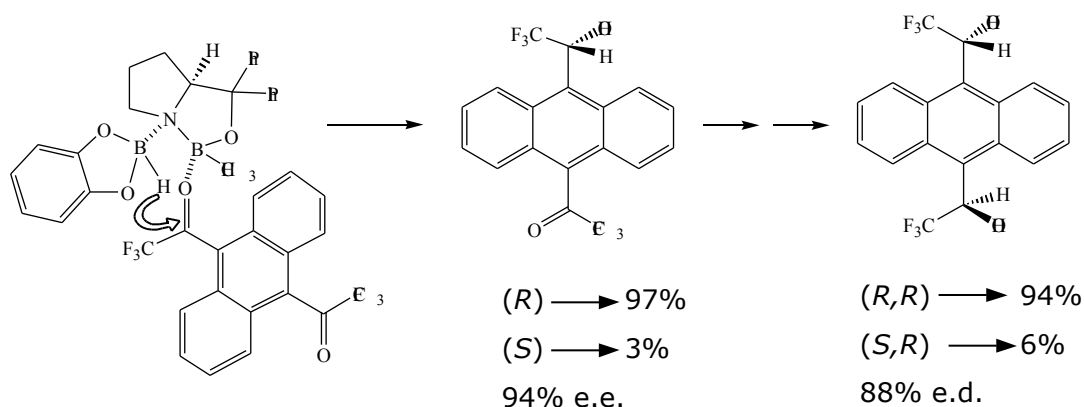
Posteriorment, per tal de determinar la puresa enantiomèrica de l'alcohol obtingut s'injectà a l'HPLC quiral el seu derivat acetat, del qual ja se'n coneixia les condicions i els temps de retenció.

Després d'injectar 25  $\mu\text{l}$  de mostra ( $c=10$  mg/ml) a la columna Whelk-O1 a un flux de 3 ml/min i una mescla de dissolvents (90/10) (hexà/2-propanol) el cromatograma obtingut es mostra a la Figura 9.1.

**Figura 9.1** Cromatograma obtingut en injectar el derivat acetat provinent de la reducció enantioselectiva.

El resultat fou que s'obtingué l'enantiòmer (*R,R*)-**11** en un 94% i la presència del seu diastereoisòmer (*RS,SR*)-**11** en un 6% però no es detectava la presència de l'enantiòmer (*S,S*)-**11**.

Si s'analitza el resultat obtingut i es compara amb el resultat obtingut per Corey i col·laboradors en la reducció enantioselectiva de l'alcohol de Pirkle es comprova que la selectivitat és del mateix ordre (94% e.e.(97% x 97%), és a dir, els enantiòmers es troben en una relació (97/3), ja que en el nostre cas hi ha dos centres a reduir. En un primer pas es redueix un grup cetona amb un 97% per la configuració (*R*). Posteriorment en la segona reducció, també el 97% dels centres tindran la configuració (*R*). Per tant, com a resultat final, el 94% és de configuració (*R,R*), el 6% (*R,S*) i una quantitat inapreciable (0.09%) seria de configuració (*S,S*) (Esquema 9.2).



**Figura 9.2** Possible mecanisme proposat per Corey i col·laboradors per la reducció enantioselectiva amb CBS. Relació de poblacions dels isòmers obtinguts.

Posteriorment s'assajaren diverses condicions de recristal·lització per tal d'obtenir l'alcohol (*R,R*)-**11** sense impureses de l'espècie *meso*. A partir de la recristal·lització del cru en hexà/èter s'obtingué el producte (*R,R*)-**11** totalment pur,  $[\alpha]^{23} = -27^\circ$  ( $c=1$ , Etanol).

S'havia aconseguit amb èxit la síntesi enantioselectiva de l'alcohol (*R,R*)-**11**.

## 9.3 Ús del derivat **11** com a auxiliar quiral en la reacció de Diels-Alder

### 9.3.1 Antecedents

Es poden trobar nombroses aplicacions en química orgànica als derivats quirals de l'antracè. A part d'utilitzar-se àmpliament com agents de solvatació quiral, més



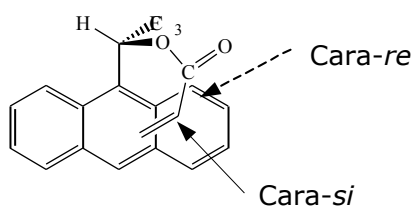
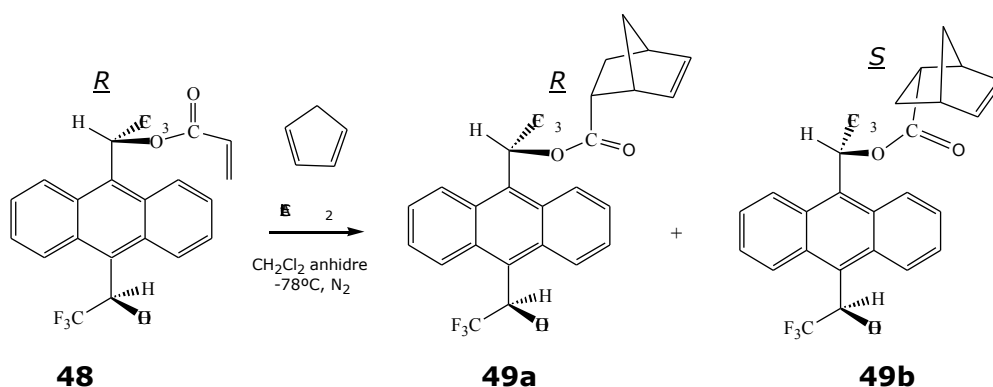


Figura 9.3

En el nostre cas, després d'haver obtingut l'alcohol enantiopur (*R,R*)-**11** es va realitzar l'estudi de la reacció de Diels-Alder sota les mateixes condicions que les assajades per l'acrilat de l'alcohol de Pirkle **46** per tal de comprovar si l'estereoselectivitat podia augmentar pel fet d'haver introduït un segon grup funcional a l'estructura antracènica.

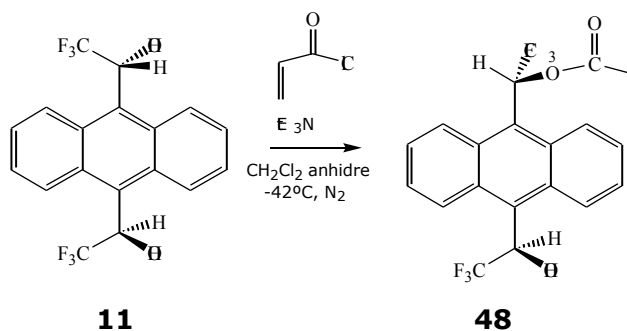
La reacció que es va dur a terme fou la següent (Esquema 9.3) i posteriorment es determinà l'excés diastereoisomèric obtingut.

Esquema 9.3 Reacció de Diels-Alder del monoacrilat **48** amb el ciclopentadiè.

### 9.3.2 Síntesi i estudi espectral del monoacrilat de l' $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **48**

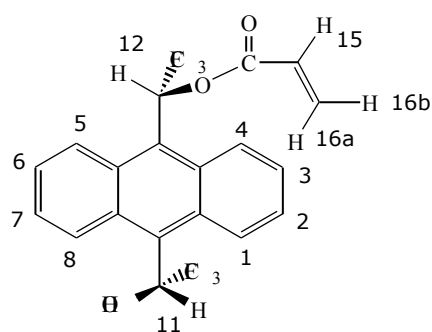
#### 9.3.2.1 Síntesi de l'acrilat **48**.

El monoacrilat **48** es sintetitzà a partir de l'alcohol enantiopur (*R,R*)-**11** i 1.2 equivalents de clorur d'acrilòil en el si de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i presència de trietilamina. Al cap de 12 hores la reacció ja no evolucionà més. Tot i que en el cru de reacció s'obtingué barreja de producte de partida **11** i derivat diacrilat. Els productes es van poder separar amb facilitat per cromatografia de gel de sílice (57% de rendiment).



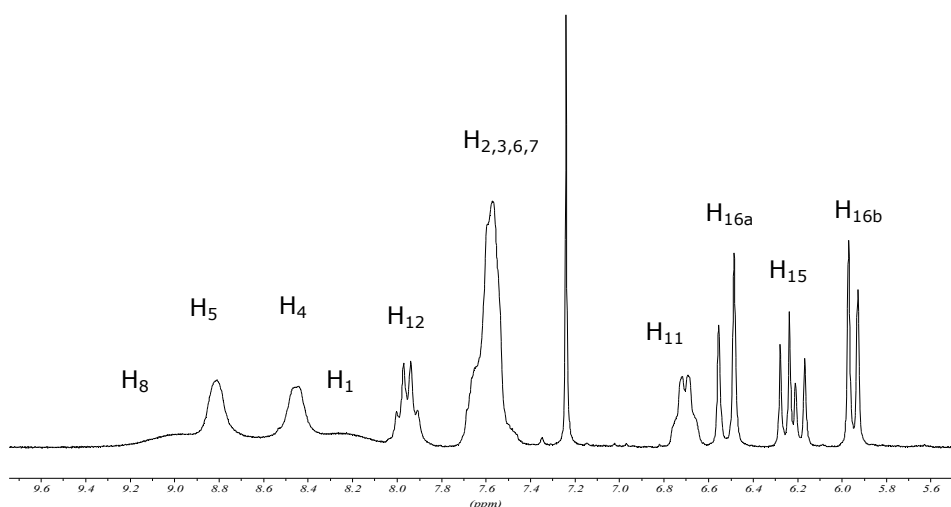
**Esquema 9.4** Reacció d'obtenció del derivat monoacrilat **48**.

### 9.3.2.2 Estudi espectral de $^1\text{H}$ i $^{13}\text{C}$ RMN de **48**



L'espectre de protó de l'acrilat **48** (Espectre 9.1) presenta, igual que l'alcohol precursor **11**, senyals amples degut a la lenta rotació de l'enllaç  $\text{C}_9(\text{sp}^2)\text{-C}_{11}(\text{sp}^3)$  i es posa de manifest en els protons  $\text{H}_8$  i  $\text{H}_1$ . Un segon enllaç de rotació lenta és entre els carbonis  $\text{C}_{10}(\text{sp}^2)\text{-C}_{12}(\text{sp}^3)$ , la qual cosa provoca l'eixamplament dels senyals dels protons  $\text{H}_5$  i  $\text{H}_4$ . La resta de protons de l'antracè  $\text{H}_{2,3,6,7}$  apareixen a un mateix desplaçament químic i en forma de senyal ample. L'assignació del sistema etilènic es realitzà després de mesurar les constants d'acoblament ( $J$ ) i amb l'ajut del llibre de taules<sup>7</sup>. Finalment els protons metínics apareixen en forma de quartet. A freqüències més altes el protó  $\text{H}_{12}$ , proper a l'ester i el protó  $\text{H}_{11}$  a freqüències més baixes.

<sup>7</sup> Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R. *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, Springer-Verlag, España, 2000.



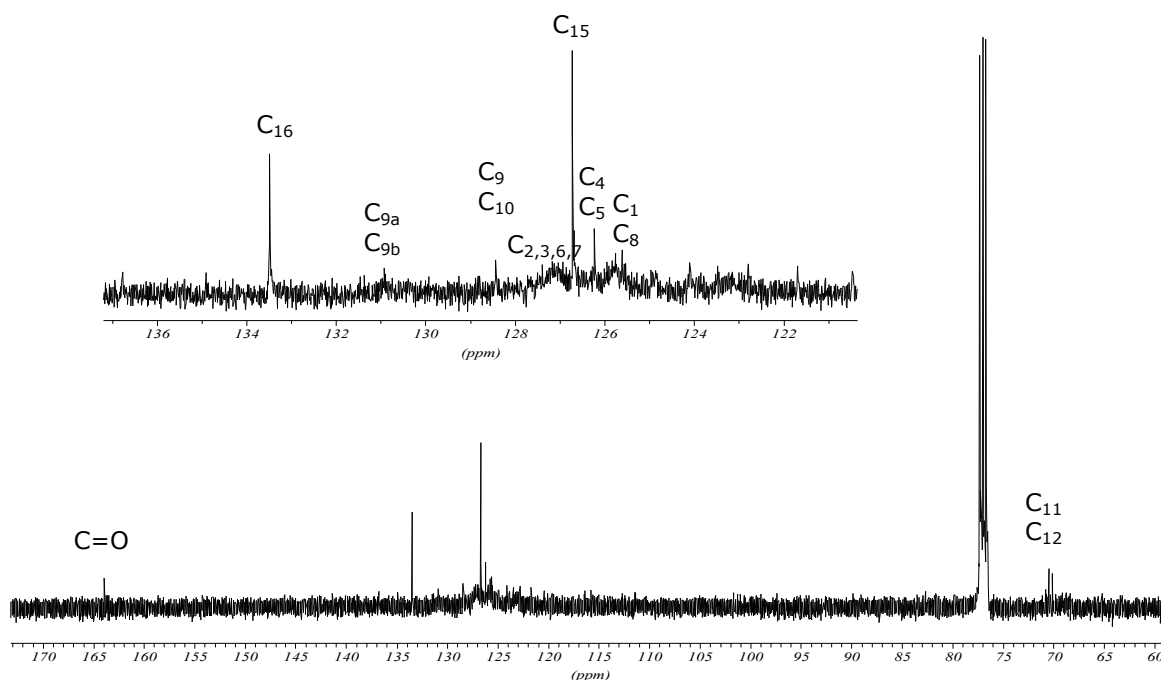
**Espectre 9.1** Espectre de protó del monoacrilat **48** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K

La Taula 9.1 recull es desplaçaments químics de les ressonàncies de protó del monoacrilat **48** en  $\text{CDCl}_3$  a temperatura ambient.

Protó	H <sub>8</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>12</sub>	H <sub>2,3,6,7</sub>	H <sub>11</sub>	H <sub>16a</sub>	H <sub>15</sub>	H <sub>16b</sub>	OH
$\delta$ (ppm)	8.97	8.80	8.44	8.27	7.95	7.57	6.70	6.51	6.21	5.95	3.19
	(s)	(s)	(s)	(s)	(q)	(m)	(q)	(d)	(dd)	(d)	(s)

**Taula 9.1** Assignació de l'espectre de protó de **48** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K.

L'espectre de carboni (Espectre 9.2) a temperatura ambient presenta molts senyals amples degut a la rotació lenta dels enllaços anteriorment esmentats, la qual cosa dificulta la identificació de cadascun d'ells ja que molts d'ells apareixen col·lapsats. Però amb l'ajut d'espectres bidimensionals HMQC i HMBC van poder assignar-se la major part dels carbonis.



**Espectre 9.2** Espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN de l'acrilat **48** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K.

La Taula 9.2 descriu els desplaçaments químics de l'espectre de carboni de l'acrilat **48**.

Carboni	C=O	C <sub>16</sub>	C <sub>9a,9b</sub>	C <sub>9,10</sub>	C <sub>2,3,6,7</sub>	C <sub>15</sub>	C <sub>4,5</sub>	C <sub>1,8</sub>	C <sub>11,12</sub>
$\delta$ (ppm)	164.0	133.4	131.0	128.4	127.6	126.7	126.2	125.6	70.3

**Taula 9.2** Desplaçaments químics de l'espectre de carboni de **48** a 298K en  $\text{CDCl}_3$ .

### 9.3.3 Reacció de Diels-Alder de l'acrilat **48** amb ciclopentadiè

La reacció de Diels-Alder entre l'acrilat **48** i el ciclopentadiè es va dur a terme sota les mateixes condicions que les descrites prèviament per Anne Carrière, tal i com es mostra a l'Esquema 9.3.

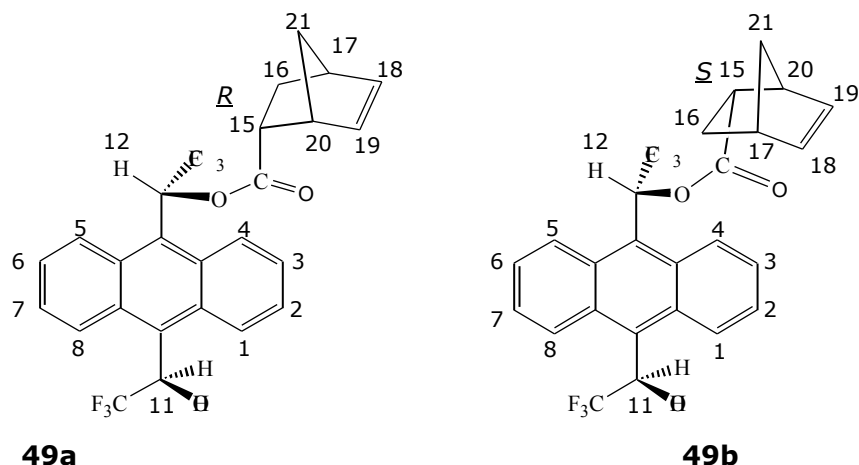
Es va dissoldre l'acrilat **48** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre i es va mantenir a la temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  amb atmosfera de nitrogen. Posteriorment se li addicionà poc a poc l'àcid de Lewis,  $\text{EtAlCl}_2$  i finalment el ciclopentadiè acabat de destil·lar. S'obtingueren els adductes, posteriorment identificats com a **49a** i **49b**, en un 90% de rendiment.

La determinació de l'excés diastereoisomèric (e.d.) es realitzà per  $^1\text{H}$  RMN després d'integrar els senyals corresponents a cadascun dels diastereoisòmers. Per la qual cosa



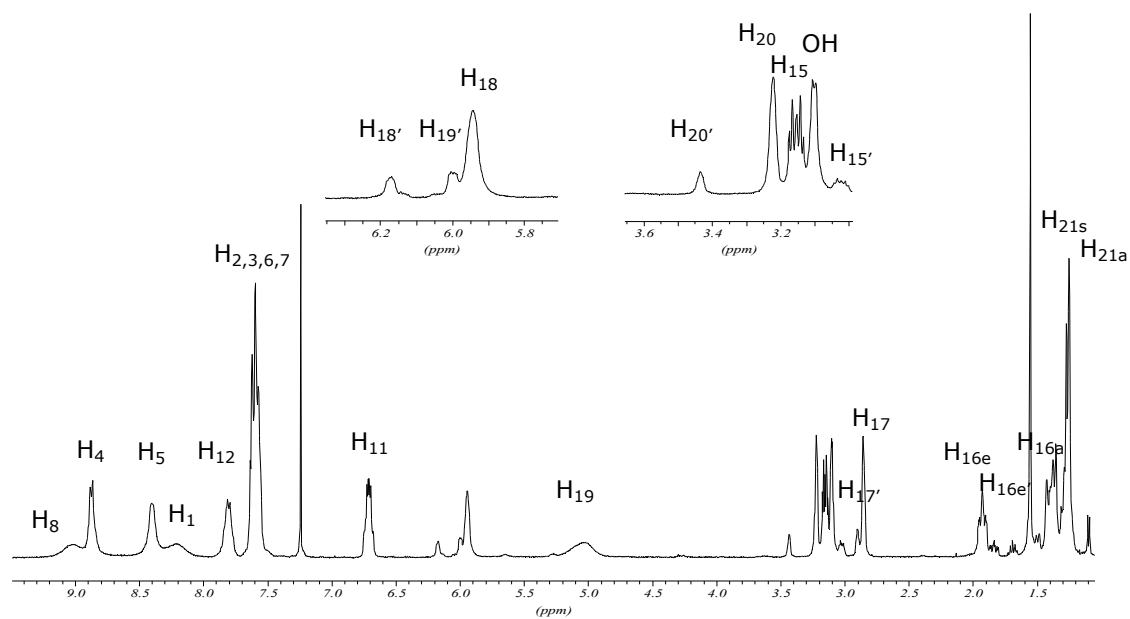
es decidí realitzar un estudi espectral complet dels adductes obtinguts. A continuació es procedeix a realitzar l'estudi espectral d'aquests adductes.

### 9.3.3.1 Assignació de l'espectre de $^1\text{H}$ RMN dels adductes **49a** i **49b**

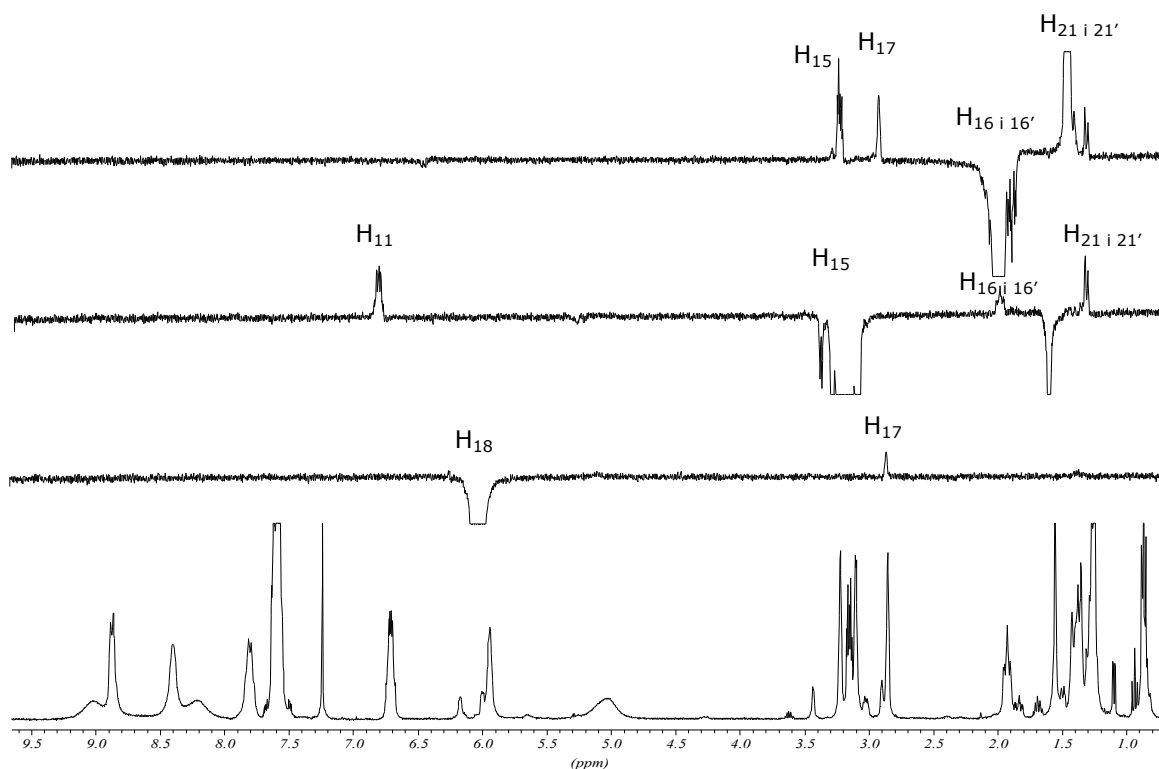


**Figura 9.4** Espècies diastereoisomèriques obtingudes a partir de la reacció de Diels-Alder.

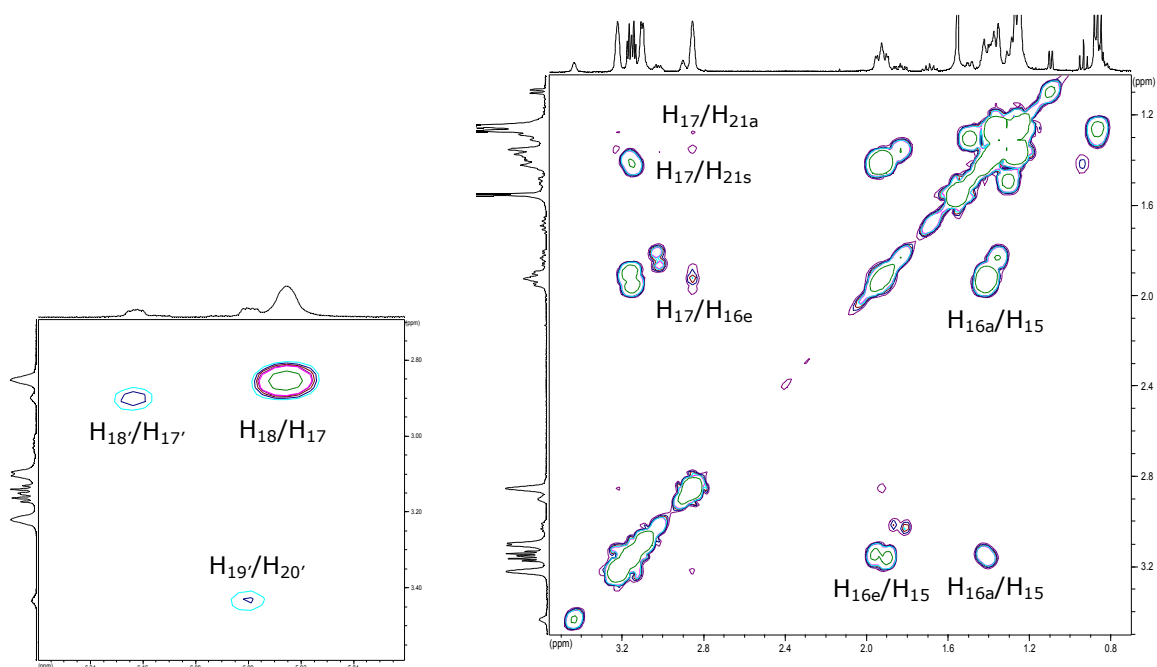
L'espectre de protó (Espectre 9.3) de la barreja d'adductes diastereoisomèrics va poder ésser elucidat mitjançant l'experiment bidimensional COSY (Espectre 9.5) i experiments nOe (Espectre 9.4), en concret la modalitat DPFGENOE (nOe amb selecció per gradients). La zona aromàtica antracènica no presentava cap dificultat ja que era molt semblant a les estructures anteriorment descrites. Però la zona del norbornè era més complicada. Així per exemple, un cop coneguts els desplaçaments químics dels protons olefínics  $\text{H}_{18}$  i  $\text{H}_{19}$ , els quals apareixien entre 5 i 6 ppm i juntament amb la informació extreta de l'espectre COSY es van poder assignar els protons veïns  $\text{H}_{17}$  i  $\text{H}_{20}$ , respectivament. I a partir d'aquests, s'assignà els protons  $\text{H}_{16}$  i  $\text{H}_{15}$ . Finalment per confirmar-ho es realitzaren els experiments nOe.



**Espectre 9.3** Espectre de  $^1\text{H}$  RMN dels adductes **49a** i **49b** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K. La nomenclatura amb apòstrof s'ha utilitzat per designar a l'isòmer minoritari.



**Espectre 9.4** Espectres nOe com a resultat d'irradiar diversos protons adductes **49a** i **49b** en  $\text{CDCl}_3$  i a 298K.



**Espectre 9.5** Espectres bidimensionals COSY dels adductes **49a** i **49b** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K.

Reunint tota la informació es poden construir les taules següents on es resumeixen els desplaçaments químics de protó de les espècies majoritària (Taula 9.3) i a la Taula 9.4 els de la minoritària. Tal i com es pot comprovar les espècies diastereoisomèriques es diferencien bàsicament en la zona alifàtica (norbornè) ja que la zona aromàtica és igual per les dues espècies.

Protó	H <sub>8</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>12</sub>	H <sub>2,3,6,7</sub>	H <sub>11</sub>	H <sub>18</sub>
$\delta$ (ppm)	9.01	8.87	8.39	8.20	7.80	7.59	6.70	5.94
	(s)	(s)	(s)	(s)	(q)	(m)	(q)	(s)

H <sub>19</sub>	H <sub>20</sub>	H <sub>15</sub>	OH	H <sub>17</sub>	H <sub>16</sub>	H <sub>21</sub>
5.02	3.22	3.1	3.10	2.85	1.92 e (ddd)	1.37 s (d)
(s)	(s)	(dt)	(d)	(s)	1.49 a (ddd)	1.27 a (dq)

**Taula 9.3** Desplaçaments químics de l'espectre de protó de l'espècie majoritària en  $\text{CDCl}_3$  a 298K.

Protó	H <sub>8</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>12</sub>	H <sub>2,3,6,7</sub>	H <sub>11</sub>	H <sub>18</sub>
δ (ppm)	9.01	8.87	8.39	8.20	7.80	7.59	6.70	6.16
	(s)	(s)	(s)	(s)	(q)	(m)	(q)	(s)

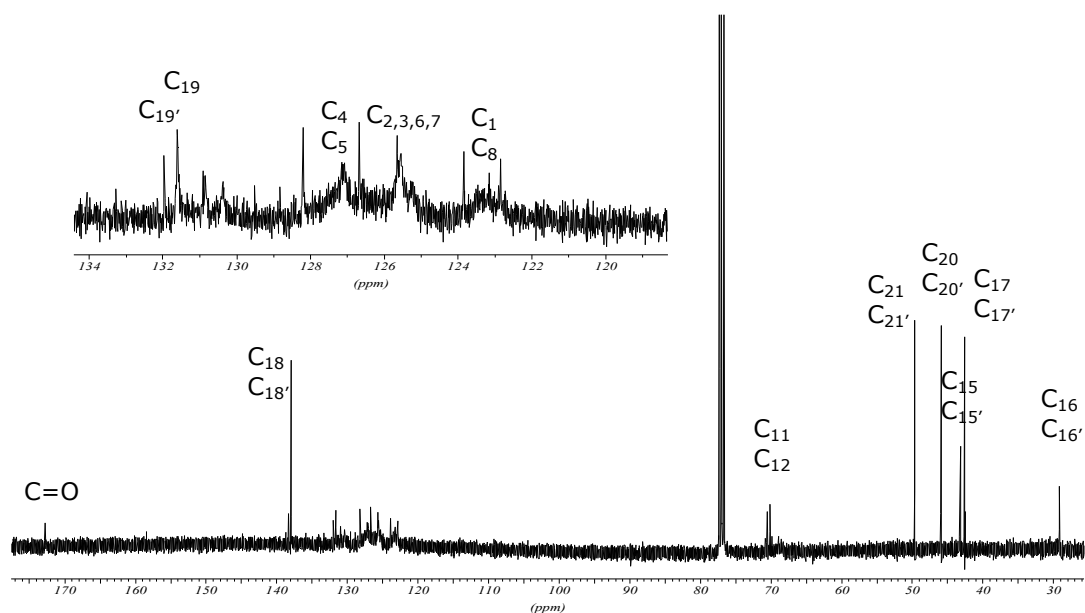
  

H <sub>19</sub>	H <sub>20</sub>	H <sub>15</sub>	OH	H <sub>17</sub>	H <sub>16</sub>	H <sub>21</sub>
6.0	3.43	3.02	3.10	2.90	1.83 e (dq)	1.39 (m)
(s)	(s)	(dt)	(d)	(s)	1.50 a (ddd)	1.32 (d)

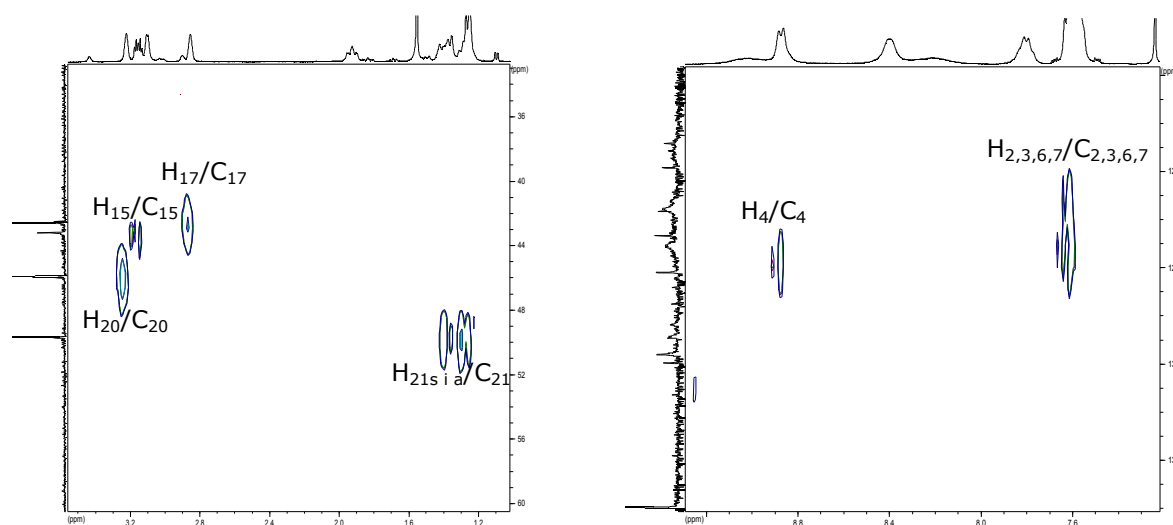
**Taula 9.4** Desplaçaments químics de l'espectre de protó de l'espècie minoritària en CDCl<sub>3</sub> a 298K.

### 9.3.3.2 Assignació de l'espectre de <sup>13</sup>C RMN dels adductes **49a** i **49b**

L'espectre de carboni de les espècies diastereoisomèriques (Espectre 9.6) va assignar-se mitjançant la correlació bidimensional HMQC. Degut a la rotació lenta dels enllaços C<sub>9</sub>(sp<sup>2</sup>)-C<sub>11</sub>(sp<sup>3</sup>) i C<sub>10</sub>(sp<sup>2</sup>)-C<sub>12</sub>(sp<sup>3</sup>), la major part dels carbonis de l'estructura antracènica apareixen en forma de banda ampla i no es van poder assignar.



**Espectre 9.6** Espectre de <sup>13</sup>C RMN dels adductes **49a** i **49b** en CDCl<sub>3</sub> a 298K.



**Espectre 9.7** Espectres bidimensionals HMQC dels adductes **49a** i **49b** en CDCl<sub>3</sub> a 298K.

Les taules següents recullen l'assignació de l'espectre de carboni dels adductes **49a** i **49b**. En la Taula 9.5 es descriu els desplaçaments químics de l'espècie majoritària i en la Taula 9.6 els de l'espècie minoritària.

Carboni	C <sub>18</sub>	C <sub>19</sub>	C <sub>4,5</sub>	C <sub>2,3,6,7</sub>	C <sub>1,8</sub>	C <sub>11</sub>
δ (ppm)	137.9	131.6	127.1	125.5	123.1	70.1
	C <sub>12</sub>	C <sub>21</sub>	C <sub>20</sub>	C <sub>15</sub>	C <sub>17</sub>	C <sub>16</sub>
	68.9	49.6	45.9	43.2	42.6	29.1

**Taula 9.5** Desplaçaments químics de l'espectre de carboni de l'espècie majoritària en CDCl<sub>3</sub> a 298K.

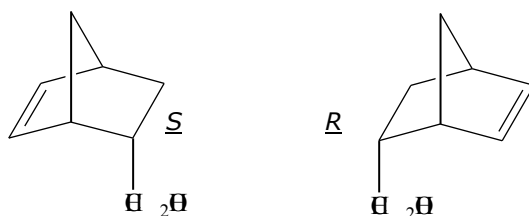
Carboni	C <sub>18</sub>	C <sub>19</sub>	C <sub>4,5</sub>	C <sub>2,3,6,7</sub>	C <sub>1,8</sub>	C <sub>11</sub>
δ (ppm)	138.3	131.9	127.1	125.5	123.1	70.1
	C <sub>12</sub>	C <sub>21</sub>	C <sub>20</sub>	C <sub>15</sub>	C <sub>17</sub>	C <sub>16</sub>
	68.9	49.7	46.0	43.2	42.5	29.0

**Taula 9.6** Desplaçaments químics de l'espectre de carboni de l'espècie minoritària en CDCl<sub>3</sub> a 298K.

### 9.3.3.3 Estudi de la diastereoselectivitat de la reacció i determinació de la configuració absoluta de **49a** i **49b**

La determinació de l'excés diastereoisomèric obtingut en la reacció es realitzà per integració dels senyals en l'espectre de protó corresponents a cadascuna de les espècies. El resultat fou una relació de 85/15, igual que el valor obtingut quan s'utilitzà el derivat acrilat del l'alcohol de Pirkle **46**, monofuncionalitzat. Aquest resultat apuntava a que l'estereoselectivitat no augmentava pel fet d'haver introduït un segon grup quiral. En tot cas, aquest segon grup era potser massa allunyat del doble enllaç per modificar la interacció amb el ciclopentadiè.

La metodologia emprada per tal de poder assignar la configuració absoluta dels diastereoisòmers i conèixer quin d'ells era el majoritari va consistir en reduir amb  $\text{LiAlH}_4$  la barreja de diastereoisòmers. D'aquesta manera s'obtingué la barreja d'enantiòmers del 4-(hidroximetil)norbornè (Figura 9.5) i per comparació amb el valor descrit del poder rotatori d'aquest<sup>8</sup> es determinà quina de les dues espècies era majoritària. La mostra presentava una rotació específica de  $[\alpha]^{25} = +35$  ( $c=0.4$ , EtOH 95%), la qual cosa indicava que l'enantiòmer (5*R*)-2-norbornè era predominant. Aquest resultat va ser el mateix que l'obtingut per Anne Carrière quan emprà l'acrilat del (*R*)-alcohol de Pirkle. Es tractava d'un e.d del 70%, la qual cosa suposava un resultat



**Figura 9.5** Enantiòmers del 4-(hidroximetil)norbornè.

<sup>8</sup> Berson, J.A.; Suzuki, S.; Reynolds-Warnhoff, P; Willner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3986.