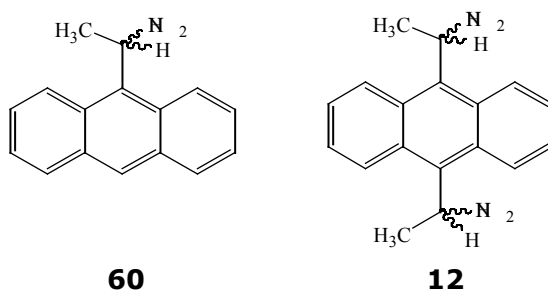


## 15 INTENTS D'OBTENCIÓ DE L' $\alpha,\alpha'$ -DIAMINO-9,10-ANTRACENDIETÀ **12**

L'últim dels objectius de la present tesi doctoral fou la síntesi de l' $\alpha,\alpha'$ -diamino-9,10-antracendietà **12** (Figura 15.1). En la bibliografia s'havia estudiat l'amina<sup>1</sup> 1-(9-antril)etilamina **60** com a CSA i havia estat comprovat el seu bon comportament en front de soluts del tipus àcid.

Precisament com a conseqüència de l'estudi precedent del derivat difuncional **11** en contraposició amb el derivat monofuncional **1**, es proposà la síntesi d'aquest nou derivat difuncional, el qual pel fet de posseir centres bàsics, seria capaç d'enantiodiferenciar soluts del tipus àcid (lactones, àcids, sulfòxids, etc.) on els CSAs amb el grup trifluorometil no havien demostrat cap tipus d'activitat.



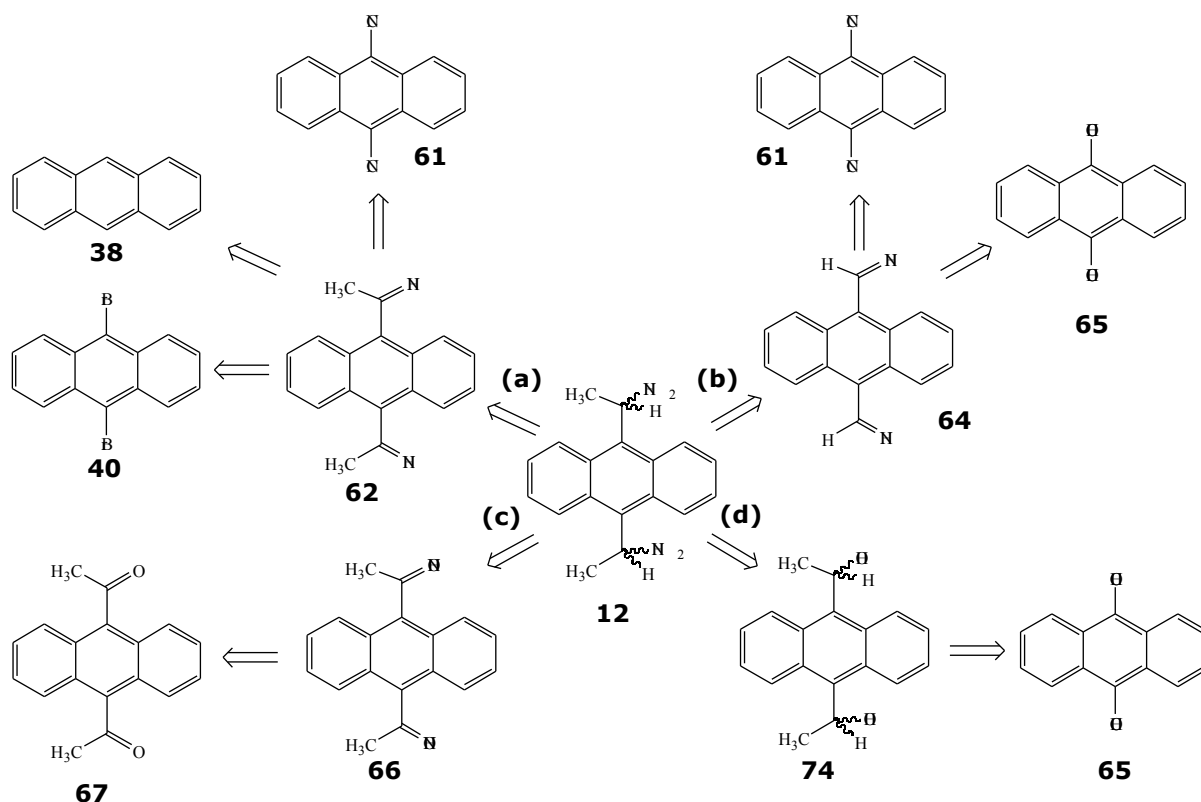
**Figura 15.1** Amines **60** i **12**.

### 15.1 Síntesi de l' $\alpha,\alpha'$ -diamino-9,10-antracendietà **12**

Per abordar la síntesi de l'amina difuncional **12** es van proposar les rutes que es mostren a l'Esquema 15.1.

En un principi, s'intentà la síntesi de la imina **62** i per posterior reducció s'obtidria l'amina objectiu **12** (ruta a). També s'abordà la síntesi mitjançant l'obtenció de la imina **64** i a continuació l'addició del nucleòfil (ruta b). La ruta c proposava l'obtenció de l'oxima **72** i posterior reducció d'aquesta. Finalment es proposà la síntesi a partir de la substitució nucleofílica de l'alcohol **74** per tal d'obtenir l'amina objectiu **12** (ruta d).

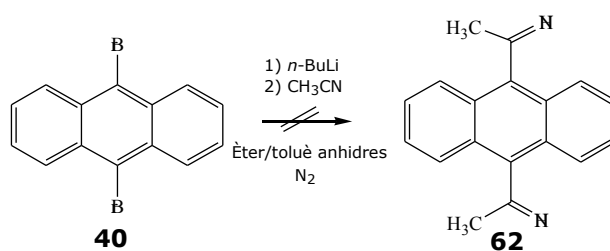
<sup>1</sup> Kühn, M; Buddrus, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 207.



**Esquema 15.1** Esquema retrosintètic proposat per la síntesi del 12,9,10-diamino-9,10-antracendità **12**.

### 15.1.1 Intents d'obtenció de la imina **62** (ruta a)

#### 15.1.1.1 Via 9,10-dibromoantracè, *n*-BuLi i CH<sub>3</sub>CN



**Esquema 15.2** Aproximació sintètica d'obtenció de l'amina **12** partint del 9,10-dibromoantracè **40**.

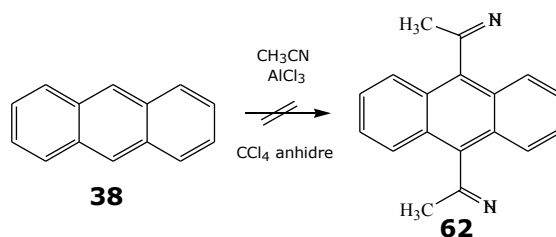
La bibliografia<sup>2</sup> suggeria la síntesi de l'amina **12** a partir del 9,10-dibromoantracè **40**, *n*-butil-liti i posterior reacció amb CH<sub>3</sub>CN en el si d'una mescla anhidre d'èter i toluè (1/1).

<sup>2</sup> Patent d'EEUU núm. 4.258.181 (24 Març de 1981).

El resultat sempre fou negatiu fins i tot després de realitzar la reacció a diferents temperatures ( $-78^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$  i reflux). Els controls de la reacció per cromatografia de gasos i espectroscòpia de RMN sempre detectaven la presència d'antracè i no s'observà l'adducte de la reacció del dianió amb el  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Aquest fet es podria explicar degut a la major acidesa dels protons del  $\text{CH}_3\text{CN}$  en comparació amb els de les posicions 9 i 10 de l'antracè. Per aquest motiu, el dianió es protona i no ataca el grup nitril ( $-\text{C}=\text{N}$ ).

#### 15.1.1.2 Via Friedel-Crafts de l'antracè i $\text{CH}_3\text{CN}$



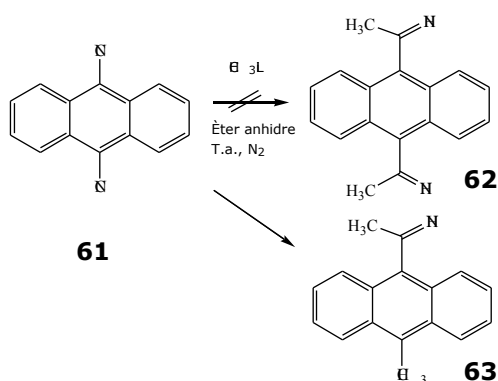
**Esquema 15.3** Aproximació sintètica d'obtenció de l'amina **12** a partir de l'antracè **38**.

Havia estat descrit a la literatura<sup>3</sup> la reacció de Friedel-Crafts d'un fenol molt activat, el floroglucinol (3,6-dihidroxifenol), amb  $\text{CH}_3\text{CN}$  i emprant un àcid de Lewis com a catalitzador, s'obtenia la imina corresponent en forma de clorhidrat.

Tot i saber que l'antracè no era un substrat tan activat, es realitzà la reacció emprant  $\text{AlCl}_3$  com a catalitzador i  $\text{CH}_3\text{CN}$  en el si de  $\text{CCl}_4$  anhidre.

Després de mantenir la reacció a reflux fins a 72 hores no s'aprecià la formació de cap producte derivat de l'antracè. No va tenir lloc la reacció amb el  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

#### 15.1.1.3 Via 9,10-dicianoantracè i $\text{CH}_3\text{Li}$



**Esquema 15.4** Reacció del 9,10-dicianoantracè amb  $\text{CH}_3\text{Li}$  1.6 M en hexà.

<sup>3</sup> Furniss, B.S.; Hannaford, A.J.; Tatchell, A.R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Scientific & Technical, **19XX**, p. 1017.

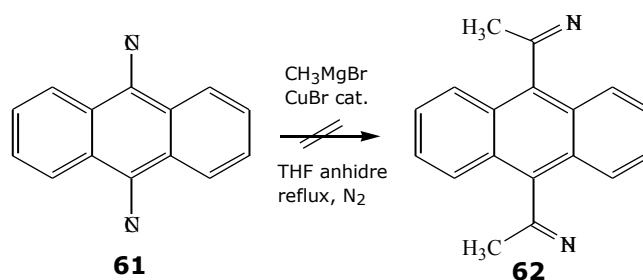
Una altra aproximació per a l'obtenció de l', '-diamino-9,10-antracendietà **12** fou seguir la ruta proposada per la síntesi de la 1-(9-antril)etilamina **60**<sup>4</sup> amb la qual es partia del 9-cianoantracè i per addició de CH<sub>3</sub>Li es formava **60**.

En el nostre cas, es partí del 9,10-dicianoantracè i per addició de metil-liti el derivat que s'obtingué majoritàriament fou el 9-cetoimina-10-metilantracè **63**. Un dels grups ciano havia estat atacat pel nucleòfil però l'altre grup havia estat substituït.

El producte obtingut es va identificar per cromatografia de gasos/masses i per espectroscòpia de <sup>1</sup>H RMN.

Tot i que posteriorment es va assajar la reacció a baixa temperatura (-78°C) i s'addicionà només 1 equivalent de nucleòfil, per tal que es veiés afavorit l'atac del nucleòfil i no la substitució, el resultat va ser el mateix.

#### 15.1.1.4 Via 9,10-dicianoantracè i CH<sub>3</sub>MgBr



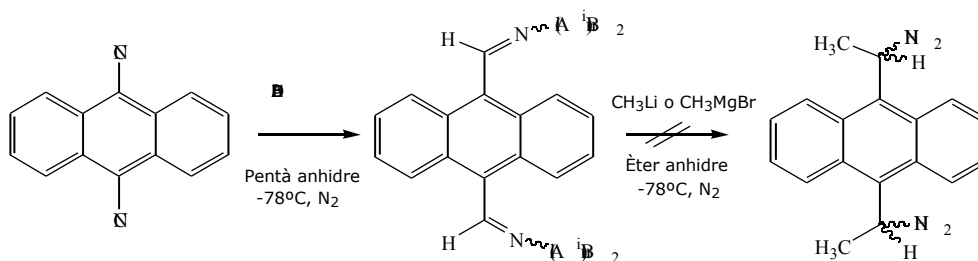
**Esquema 15.5** Reacció del 9,10-dicianoantracè **61** amb CH<sub>3</sub>MgBr 1.6 M en hexà.

Es decidí canviar de nucleòfil i emprar CH<sub>3</sub>MgBr en presència de CuBr en quantitat catalítica tal i com havia estat proposat a la literatura<sup>5</sup> en reaccions d'addició de reactius de Grignard a nitrils.

En el nostre cas, no va funcionar i després de 72 hores de reacció, únicament s'obtingué producte de partida i antraquinona.

<sup>4</sup> Martynoff, M.; Chauvin, M.; Grumez, M.; Lefèvre, N. *Bull. Soc. Chim. France* **1958**, 164.

<sup>5</sup> Weiberth, F.J.; Hall, S.S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3901.

**15.1.2 Obtenció de la imina **64** i posterior addició del nucleòfil (ruta b)***15.1.2.1 Via 9,10-dicianoantracè i hidrur d'iso-butil alumini (DIBAH)*

**Esquema 15.6** Reducció del 9,10-dicianoantracè amb DIBAH i posterior addició del nucleòfil.

Havent resultat negatives les aproximacions sintètiques anteriors, es va proposar en primer lloc la reducció del grup nitril i posteriorment l'addició del nucleòfil.

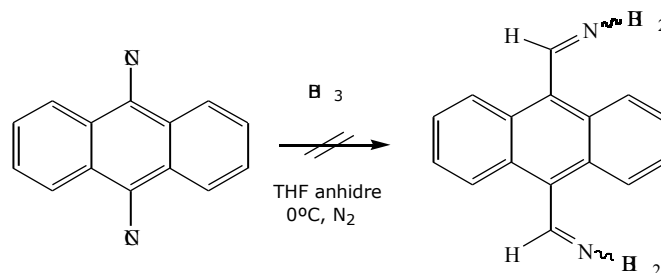
S'havia descrit a la bibliografia<sup>6</sup> l'ús d'un hidrur relativament impedit estèricament, l'hidrur d'iso-butil alumini (DIBAH), el qual permetia la reducció de nitrils a imines. Posteriorment per addició d'un nucleòfil,  $\text{CH}_3\text{Li}$  o bé  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  s'obtenia l'amina desitjada.

En el nostre cas, es partí del 9,10-dicianoantracè i es seguí la metodologia proposada pels autors (Esquema 15.6). El seguiment del primer pas de la reacció es realitzà per espectroscòpia d'IR. Al cap de 2 hores de reacció la banda característica del grup  $-\text{C}\equiv\text{N}$  ( $\approx 2250\text{ cm}^{-1}$ , st) ja havia desaparegut. Aleshores es realitzà un espectre de  $^1\text{H}$  RMN del cru de reacció i només s'aprecià la presència de bandes amples possiblement degudes a la presència de l'alumini.

Tot i no haver identificat amb claredat el producte, es decidí procedir amb l'addició del litià  $\text{CH}_3\text{Li}$  en fred ( $-78^\circ\text{C}$ ). Després de diversos controls, no s'observà l'aparició de cap producte en concret, a part d'antraquinona i possibles productes amb l'anell central de l'antracè reduït. El mateix succeïa si el nucleòfil emprat era el reactiu de Grignard  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ . En conseqüència es procedí a utilitzar un reductor més feble.

<sup>6</sup> Andreoli, P.; Billi, L.; Cainelli, G.; Panunzio, M; Martinelli, G.; Spunta, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4199.

15.1.2.2 Via 9,10-dicianoantracè i  $BH_3$

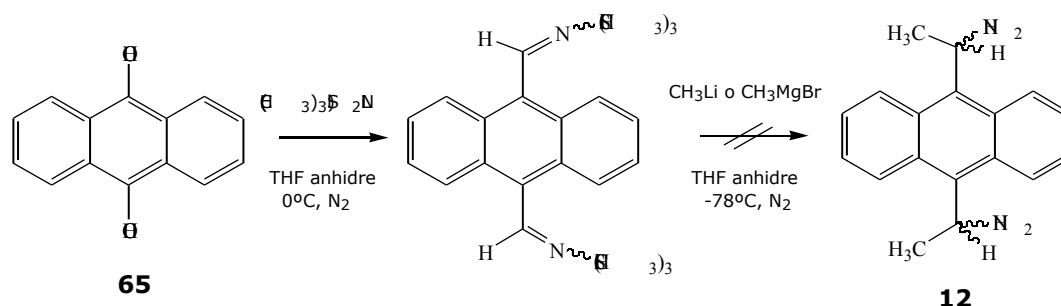


**Esquema 15.7** Reacció del 9,10-dicianoantracè amb  $BH_3$  1M en THF.

La ruta seguida en aquest cas fou la proposada per Itsuno i col·laboradors<sup>7</sup> en la qual s'obtenia *N*-boril imines a partir del derivat nitril. Posteriorment, amb l'addició d'un magnesià o litià, s'obtenia l'amina desitjada.

En el nostre cas, després de 72 hores de reacció i havent addicionat fins a 10 equivalents d'agent reductor, no s'aprecià cap transformació del producte de partida després de realitzar diversos controls per espectroscòpia IR o <sup>1</sup>H RMN.

15.1.2.3 Via 9,10-antracendicarboxalhid i  $((CH_3)_3Si)NLi$



**Esquema 15.8** Reacció del 9,10-antracendicarboxalhid **65** i  $((CH_3)_3Si)NLi$ .

L'última de les aproximacions de la ruta b es basà en la metodologia<sup>8</sup> existent sobre la reacció d'aldehids no enolitzables. Aquests per reacció amb amidur de bis(trimetilsilil) liti formaven *N*-trimetilsilil aldimines. Posteriorment, s'obtenien les amines desitjades per addició d'un reactiu de Grignard o bé alquil·litians.

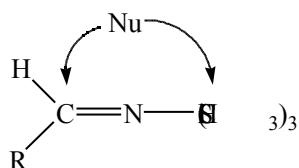
El primer pas de la ruta sintètica va resultar exitós ja que al cap d'1 hora de reacció es detectà, tant per cromatografia de gasos com per <sup>1</sup>H RMN, la formació

<sup>7</sup> Itsuno, S.; Hachisuka, C.; Ito, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1767.

<sup>8</sup> Hart, D.J.; Kanai, K.; Thomas, D.G.; Yang, T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 289.

quantitativa de la imina sil·lilada. El segon pas de la ruta es realitzà sota diferents condicions de temperatura ( $-77^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$  i temperatura ambient) i emprant com a nucleòfil  $\text{CH}_3\text{Li}$  i  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ , però en cap cas es detectà cap producte d'addició d'aquest al  $-\text{C}=\text{N}$ .

Cal destacar però que els mateixos autors de l'article<sup>8</sup> descriuen com en alguns casos s'havien trobat una forta competència de l'atac del nucleòfil ( $\text{CH}_3\text{Li}$  o  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ ) damunt l'enllaç N-Si i no sobre el grup azometí (Figura 15.2). Aquesta és l'única explicació que es va trobar per la qual l'addició del nucleòfil no va proporcionar l'amina desitjada **12**.

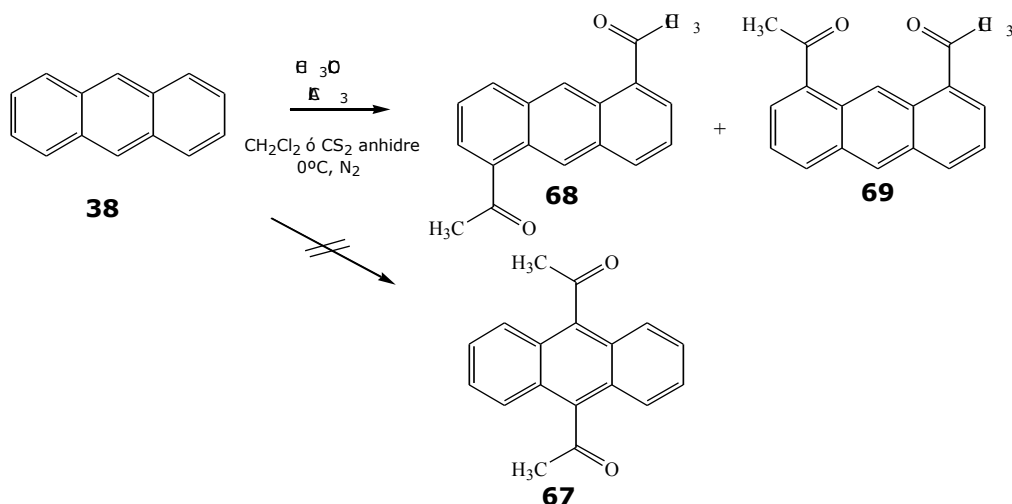


**Figura 15.2** Possibilitats d'atac del nucleòfil

### 15.1.3 Intents d'obtenció de la oxima **66** (ruta c)

La ruta c es centrà en l'obtenció de l'oxima **66**, a partir de la reducció de la qual s'obtidria l'amina desitjada. Per tant, l'objectiu fou l'obtenció del 9,10-diacetil-antracè **67** com a precursor de l'oxima **66**.

#### 15.1.3.1 Reacció de Friedel-Crafts de l'antracè amb $\text{CH}_3\text{COCl}$



**Esquema 15.9** Reacció de Friedel-Crafts de l'antracè amb  $\text{CH}_3\text{COCl}$  i  $\text{AlCl}_3$ . Obtenció del 1,5- i 1,8-diacetil-antracè.

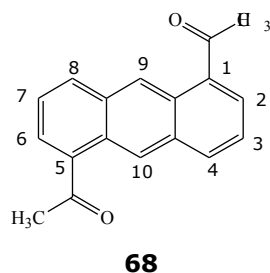
La reacció d'acilació de Friedel-Crafts de l'antracè en presència de  $\text{CH}_3\text{COCl}$  i  $\text{AlCl}_3$  en el si de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o bé  $\text{CS}_2$  proporcionà els adductes acilats a les posicions 1,5- i 1,8- i no es donà la substitució de les posicions més reactives, 9 i 10, tal i com hom podria haver

previst. El rendiment global fou del 65% i els isòmers s'obtingueren en una proporció 75/25, essent el majoritari l'adducte substituït a les posicions 1,5-. Aquests van poder-se separa mitjançant una columna preparativa de gel de sílice.

Després d'una cerca bibliogràfica sobre els derivats 1,5- i 1,8- diacilantracens **68** i **69**, es trobaren diversos articles<sup>9</sup> els quals exposaven, precisament, estudis mecanístics sobre la reacció de Friedel-Crafts de l'antracè. En ells també s'obtenien aquests adductes a les posicions 1,5- i 1,8-i no a les 9,10-, tal i com es podia haver suposat teòricament.

Per aquest motiu, un cop obtinguts els derivats **68** i **69**, pel fet de presentar funcionalitzades les posicions no habituals en l'antracè, va semblar interessant realitzar-ne l'estudi estructural. Potser en un futur, derivats d'aquests adductes podrien emprar-se com a CSAs.

#### 15.1.3.1.1 Estudi espectral del 1,5-diacetilntracè **68**



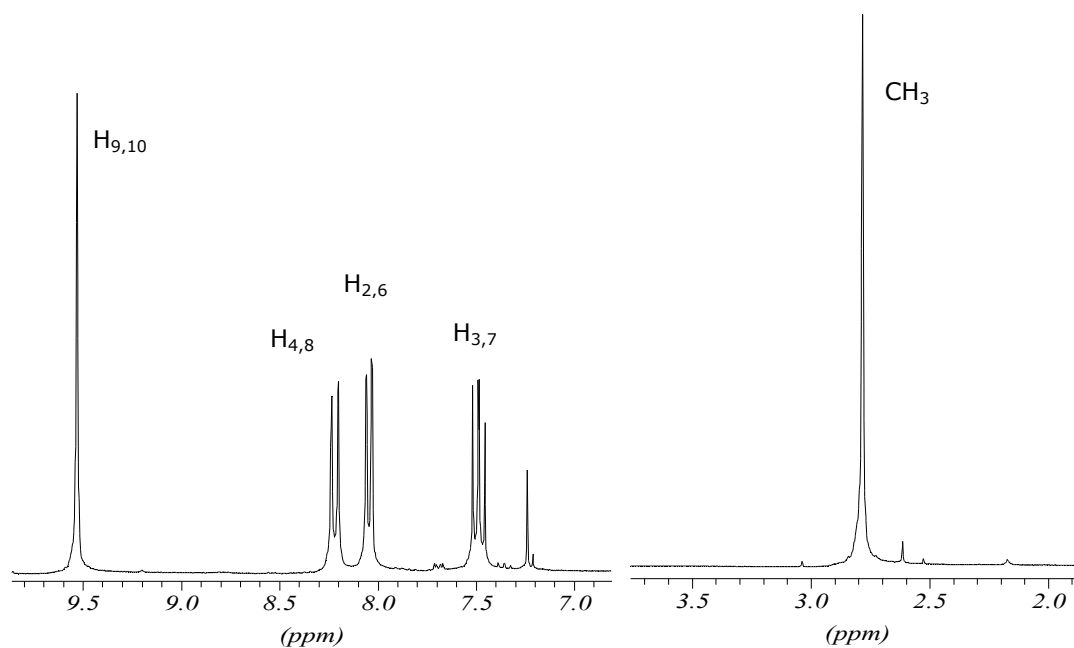
##### • Assignació de l'espectre de <sup>1</sup>H RMN

L'espectre de protó (Espectre 15.1) es va assignar amb facilitat degut a la simetria present en la molècula (centre d'inversió). Un cop assignat els protons H<sub>9,10</sub>, singlets, fortament desapantallats i els protons H<sub>3,7</sub>, doble dobles pel seu acoblament amb els protons H<sub>4,8</sub> i H<sub>2,6</sub>, ja pràcticament estava elucidada. L'espectre bidimensional COSY (Espectre 15.2) ho va confirmar.

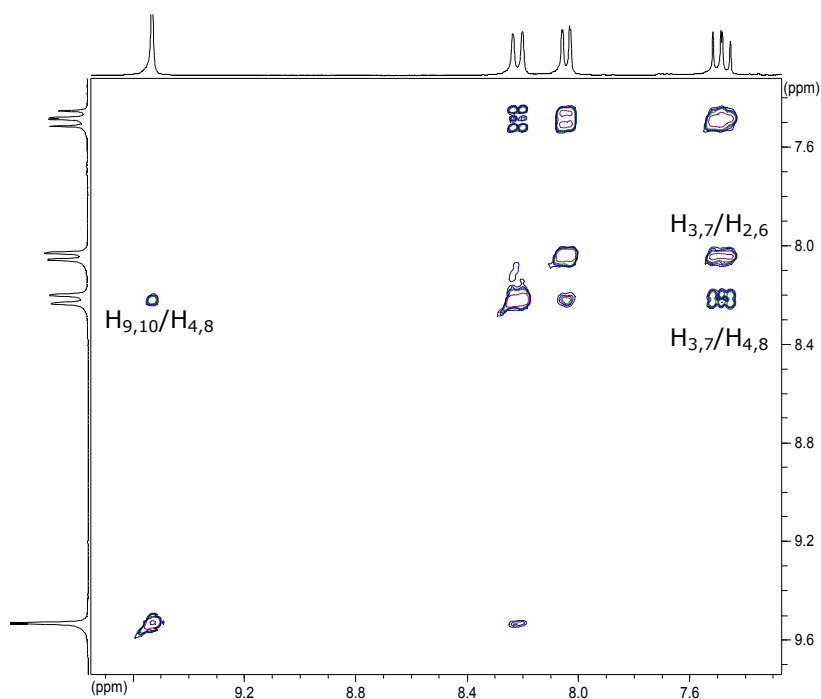
---

<sup>9</sup> (a). Sarobe, M.; Jenneskens, L.W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8247. (b). Adams, C.J.; Earle, M.J.; Roberts, G.; Seddon, K.R. *Chem. Commun.* **1998**, 2097.





**Espectre 15.1** Espectre de  $^1\text{H}$  RMN de **68** en  $\text{CDCl}_3$  a 298 K.



**Espectre 15.2** Espectre bidimensional COSY del 1,5-diacetilatrancè **68** en  $\text{CDCl}_3$  a 298 K.

Protó	H <sub>9,10</sub>	H <sub>4,8</sub>	H <sub>2,6</sub>	H <sub>3,7</sub>	CH <sub>3</sub>
$\delta$ (ppm)	9.53	8.21	8.02	7.48	2.78
Multipl.	s	dd	dd	dd	s

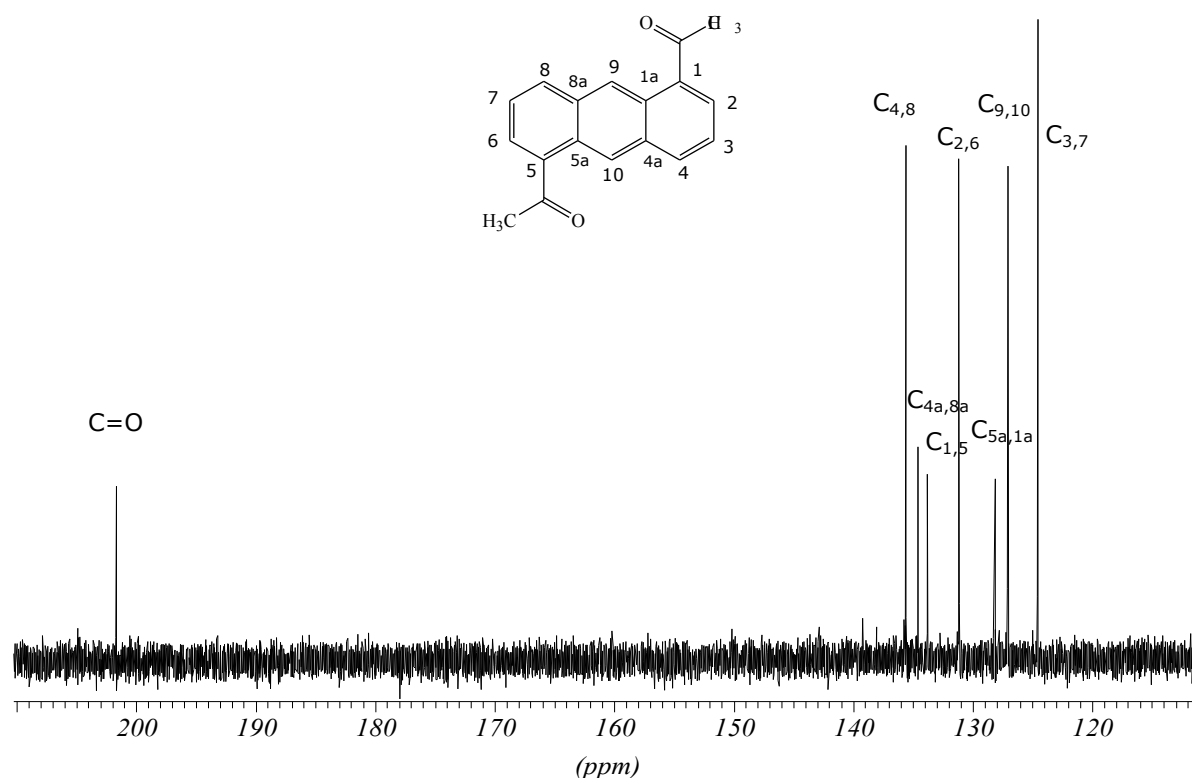
**Taula 15.1** Assignació de l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{CDCl}_3$  del 1,5-diacetilatracè **68**.

<b>J (Hz)</b>	$\text{H}_{4,8}$	$\text{H}_{2,6}$	$\text{H}_{3,7}$
$\text{H}_{4,8}$	-	0.9	8.4
$\text{H}_{2,6}$	0.9	-	7.0
$\text{H}_{3,7}$	8.4	7.0	-

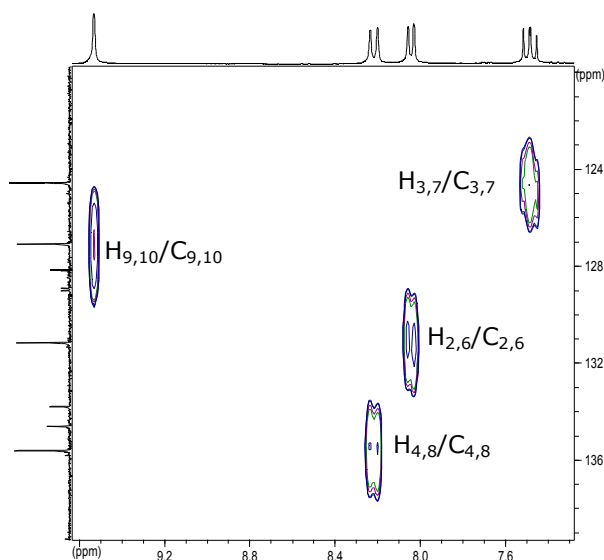
**Taula 15.2** Constants d'acoblament entre els protons del 1,5-diacetilatracè **68**.

• **Assignació de l'espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN**

L'assignació de l'espectre de carboni (Espectre 15.3) es va realitzar mitjançant els espectres bidimensionals HMQC (Espectre 15.4) i HMBC un cop s'havia elucidat l'espectre de protó.



**Espectre 15.3** Zona aromàtica de l'espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN del 1,5-diacetilatracè **68** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K.

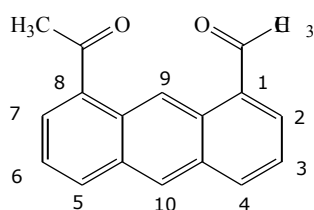


**Espectre 15.4** Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre bidimensional HMQC del 1,5-diacetilntracè **68** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K.

Carboni	C=O	C <sub>4,8</sub>	C <sub>4a,8a</sub>	C <sub>1,5</sub>	C <sub>2,6</sub>	C <sub>1a,5a</sub>	C <sub>9,10</sub>	C <sub>3,7</sub>	CH <sub>3</sub>
$\delta$ (ppm)	201.2	135.1	134.1	133.3	130.7	128.5	127.7	124.1	29.6

**Taula 15.3** Assignació de l'espectre de  $^{13}\text{C}$  RMN en  $\text{CDCl}_3$  del 1,5-diacetilntracè **68**.

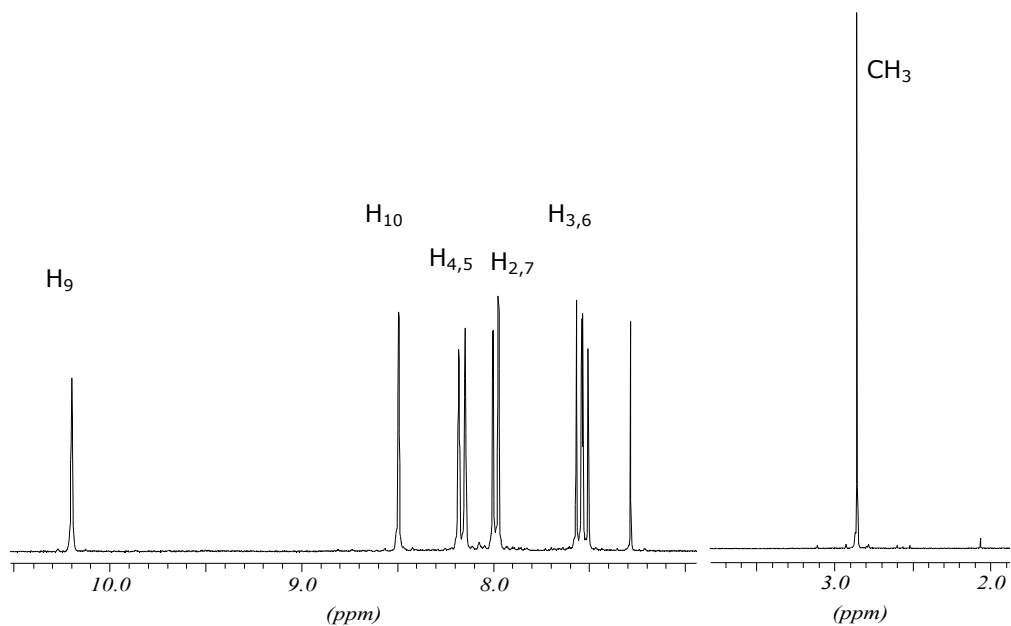
#### 15.1.3.1.2 Estudi espectral del 1,8-diacetilntracè **69**



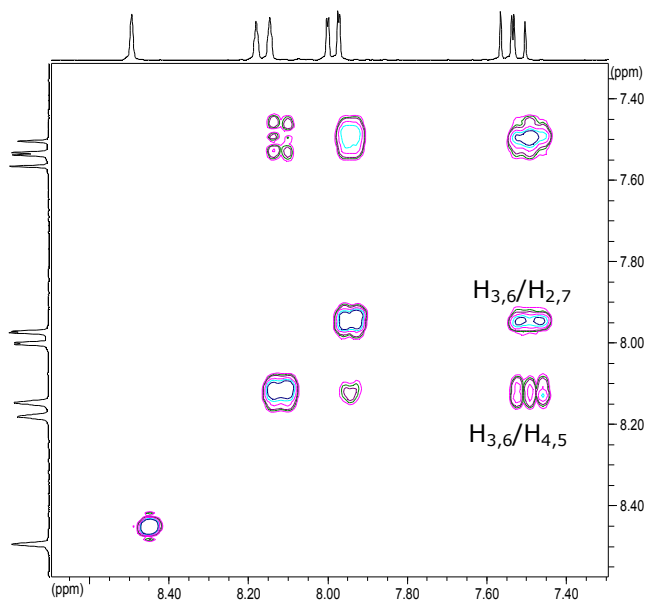
**69**

- Assignació de l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN**

L'assignació de l'espectre de protó (Espectre 15.5) es va realitzar emprant les eines habituals. Aquesta molècula també posseïa elements de simetria (pla de simetria), la qual cosa en simplificava l'espectre. Els grups metil, en forma de singlet, ressonaven a freqüències baixes i la zona aromàtica quedava resolta en dos singlets, els protons H<sub>9</sub> i H<sub>10</sub> i la resta de protons, els quals es van assignar enregistrant un espectre bidimensional COSY (Espectre 15.6).



**Espectre 15.5** Espectre de  $^1\text{H}$  RMN de **69** en  $\text{CDCl}_3$  a 298 K.



**Espectre 15.6** Espectre bidimensional COSY del 1,8-diacetilatràcè **69** en  $\text{CDCl}_3$  a 298 K.

Protó	H <sub>9</sub>	H <sub>10</sub>	H <sub>4,5</sub>	H <sub>2,7</sub>	H <sub>3,6</sub>	CH <sub>3</sub>
δ (ppm)	10.19	8.50	8.05	7.98	7.53	2.85
Multipl.	s	s	dd	dd	dd	s

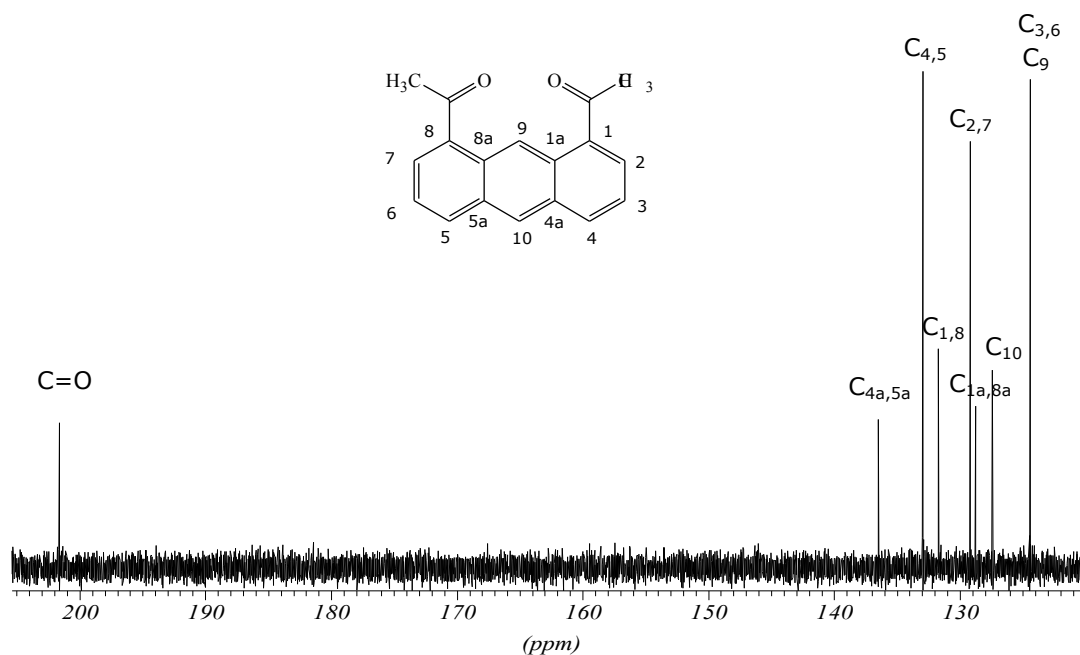
**Taula 15.4** Assignació de l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{CDCl}_3$  del 1,8-diacetilatràcè **69**.

<b>J (Hz)</b>	H <sub>4,5</sub>	H <sub>2,7</sub>	H <sub>3,6</sub>
H <sub>4,5</sub>	-	1.0	8.4
H <sub>2,7</sub>	1.0	-	8.1
H <sub>3,6</sub>	8.4	8.1	-

**Taula 15.5** Constants d'acoblament entre els protons del 1,8-diacetilntracè **69**.

- **Assignació de l'espectre de <sup>13</sup>C RMN**

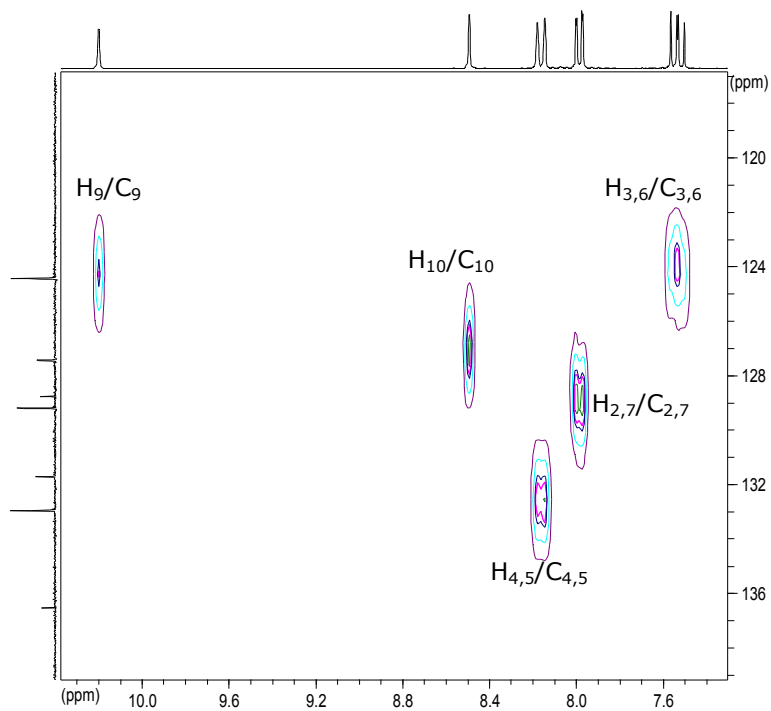
L'assignació de l'espectre de carboni (Espectre 15.7) es va realitzar després d'haver assignat l'espectre de protó. Mitjançant l'espectre bidimensional HMQC (Espectre 15.8) es van assignar els carbonis directament units a protó. Els carbonis quaternaris es van poder assignar a partir de l'espectre HMBC (Espectre 15.9).

**Espectre 15.7** Espectre de <sup>13</sup>C RMN en CDCl<sub>3</sub> del 1,8-diacetilntracè **69** a 298K.

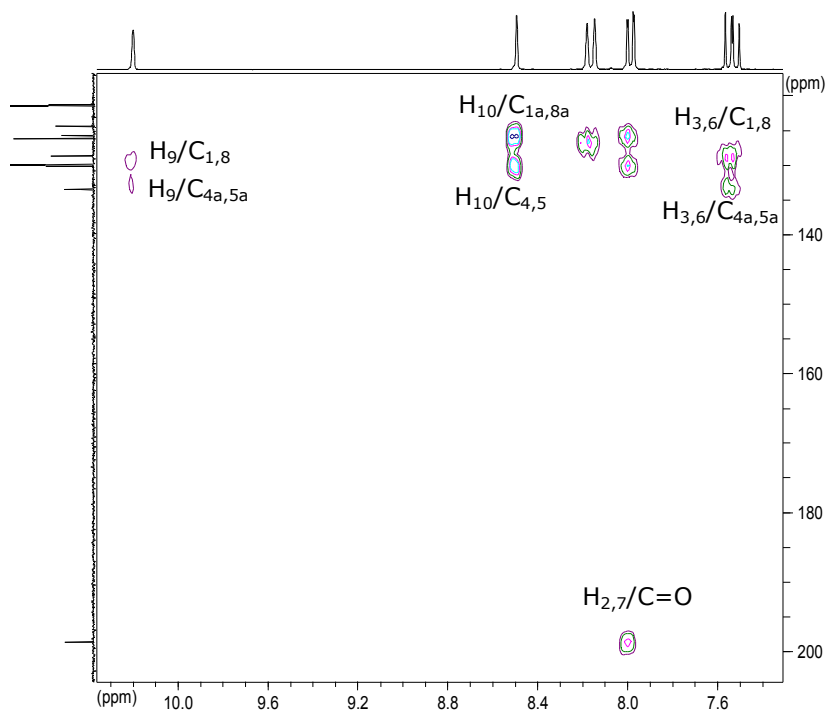
La Taula 15.6 resumeix els desplaçaments químics de l'espectre de <sup>13</sup>C RMN del 1,8-diacetilntracè **69**.

<b>Carboni</b>	C=O	C <sub>4,8</sub>	C <sub>4a,5a</sub>	C <sub>1,5</sub>	C <sub>2,6</sub>	C <sub>1a,8a</sub>	C <sub>9,10</sub>	C <sub>3,7</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>δ (ppm)</b>	201.2	135.1	134.1	133.3	130.7	128.5	127.7	124.1	29.6

**Taula 15.6** Assignació de l'espectre de <sup>13</sup>C RMN en CDCl<sub>3</sub> del 1,8-diacetilntracè **69**.



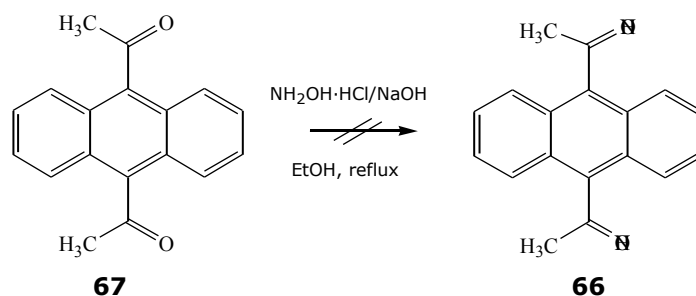
**Espectre 15.8** Zona aromàtica de l'espectre bidimensional HMQC del 1,8-diacetilantracè **69** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K.



**Espectre 15.9** Espectre bidimensional HMBC del 1,8-diacetilantracè **69** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K.



### 15.1.3.3 Reacció de formació d'oximes en medi aquós<sup>11</sup>

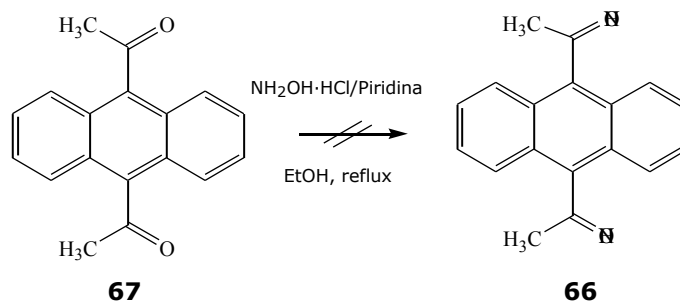


**Esquema 15.11** Reacció del 9,10-diacetilfluorè **67** amb  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}$  en etanol a reflux.

La metodologia seguida per a la formació d'oximes en medi aquós va consistir en preparar una solució del clorhidrat de la hidroxilamina,  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , en etanol i afegir-la a una solució aquosa de  $\text{NaOH}$ . D'aquesta manera l'amina quedava en forma lliure. Aquesta solució s'afegia a un baló que contenia el 9,10-diacetilfluorè **67** i es mantenia el sistema a reflux. Després de 48 hores i successius controls per  $^1\text{H}$  RMN no s'aprecià la presència de cap producte diferent al de partida **67**. Aquest resultat negatiu ens va induir a la recerca d'una nova metodologia.

### 15.1.3.4 Reacció de formació d'oximes en medi no aquós<sup>12</sup>

#### 15.1.3.4.1 Reacció amb el 9,10-diacetilfluorè **67**



**Esquema 15.12** Reacció del 9,10-diacetilfluorè **67** amb  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ /piridina en etanol a reflux.

La metodologia emprada en aquest cas era la més comunament utilitzada per a l'obtenció d'oximes a partir de cetones no solubles en aigua. Consistia en dissoldre el clorhidrat de la hidroxilamina,  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , en piridina i etanol i afegir-ho al baló del

<sup>11</sup> (a). Lanchman, A. *Organic Syntheses*, John Wiley, Inc; New York, **1943**, vol 2, p.70. (b). Shawe, T.T; Sheils, C.J.; Gray, S.M.; Conard, J.L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5841.

<sup>12</sup> Lee-Ruff, E.; Wan, W.; Jiang, J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2114.

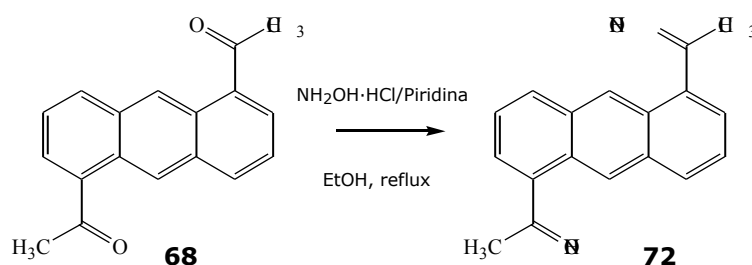


9,10-diacetilancaracè **67**. Després de mantenir el sistema a reflux més de 48 hores, no s'aprecià la formació de la oxima desitjada.

Aquest resultat no va sorprendre perquè ja existien exemples a la bibliografia<sup>4</sup> sobre la inèrcia química dels derivats 9-acilancaracènics en la formació d'oximes i semicarbazones. Tot i així, es va creure convenient intentar-ho amb el nostre derivat difuncional ja que per la presència d'un segon grup acil la reactivitat podria haver estat diferent.

En aquest moment es plantejà l'intent de formar la oxima d'un dels diacilderivats obtinguts anteriorment (apartat 15.1.3.1) i comprovar si la inèrcia química venia donada, efectivament, per les posicions 9,10 dels grups acil.

#### 15.1.3.4.2 Reacció amb el 1,5-diacetilancaracè **68**



**Esquema 15.13** Reacció del 1,5-diacetilancaracè **68** amb  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ /piridina en etanol a reflux.

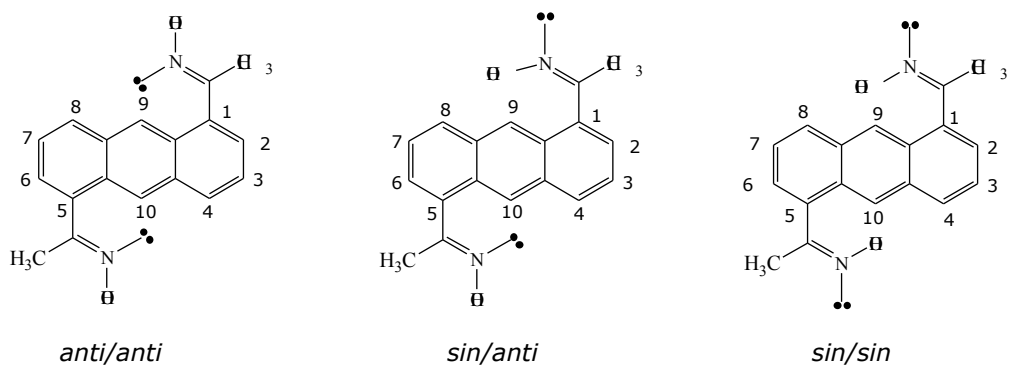
La metodologia emprada fou la mateixa que la utilitzada pel derivat 9,10-diacetilancaracè **67**, però en aquest cas la reacció fou fructífera i s'obtingué l'oxima del derivat 1,5-diacetilacil derivat en un 79% de rendiment en un temps inferior a 2 hores. Es demostrà doncs, un cop més que la inèrcia química provenia de les posicions on es trobessin els grups acil.

A continuació es procedeix a descriure els espectres tant de  $^1\text{H}$  com de  $^{13}\text{C}$  RMN de l'oxima **72**.

- **Assignació de l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN**

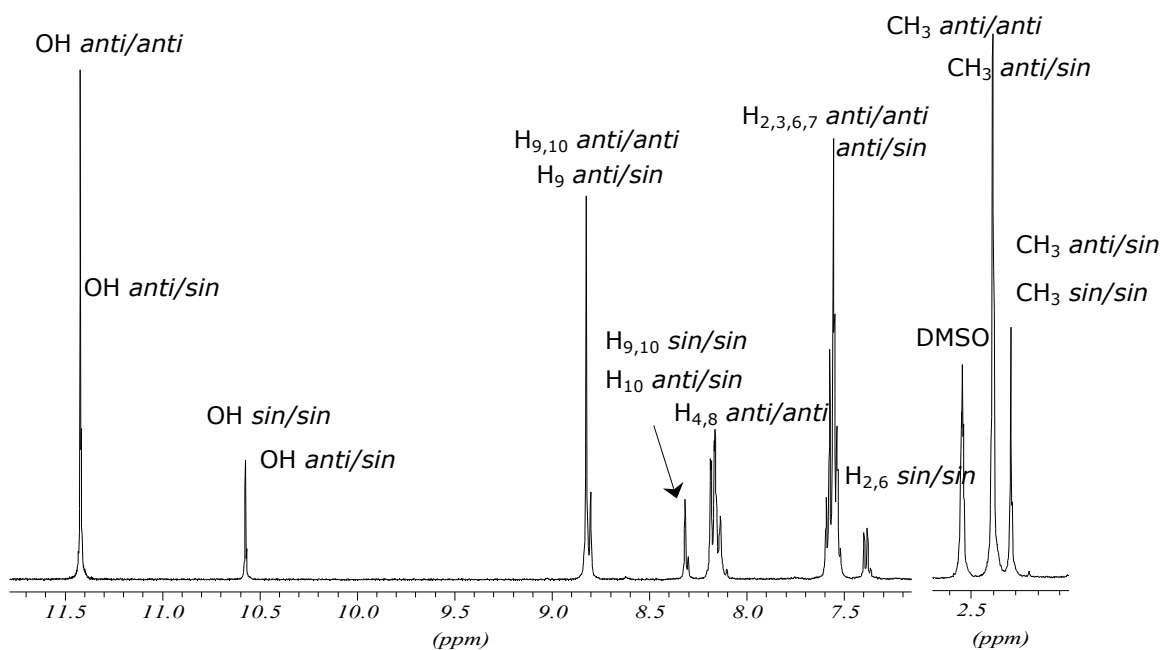
En primer lloc cal esmentar que en l'oxima obtinguda hi havia la presència dels tres isòmers geomètrics provinents de la diferent disposició dels substituents del doble enllaç. A temperatura ambient aquestes espècies no s'interconvertien. Per tant, si s'adoptava la nomenclatura de descriure la posició relativa entre el grup hidroxil,  $-\text{OH}$ , i l'anell antracènic, les espècies s'anomenarien anti/anti, sin/anti i sin/sin.

Tal i com es mostra a continuació aquestes espècies presenten espectres de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  RMN diferents.

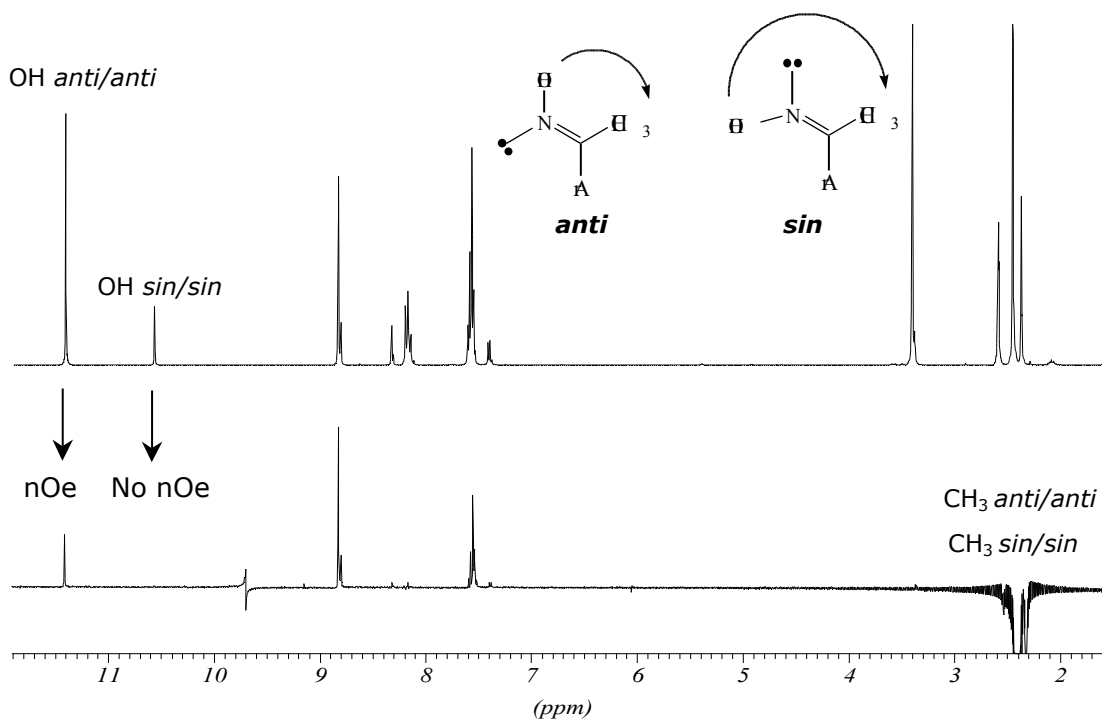


**Figura 15.3** Els tres isòmers geomètrics de l'oxima **72**.

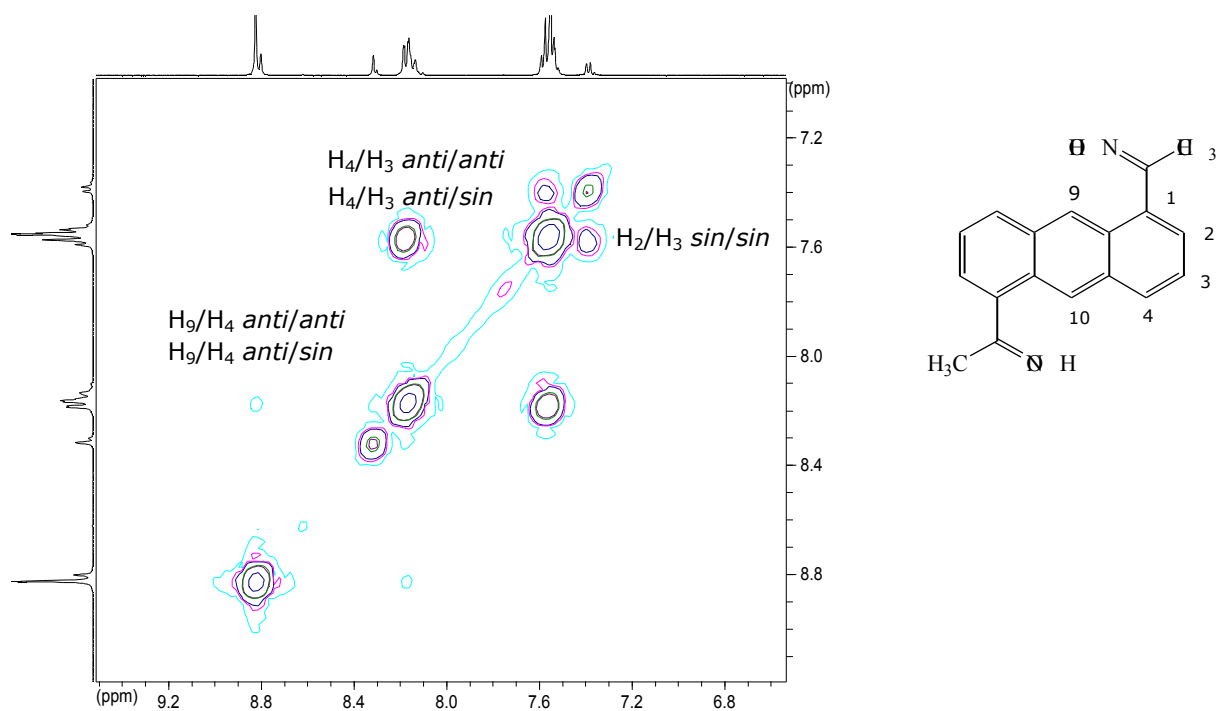
L'espectre de protó de l'oxima **72** (Espectre 15.10) es va realitzar en dimetilsulfòxid deuterat (DMSO-d<sub>6</sub>) ja que aquest compost presentava insolubilitat en la resta de dissolvents. El fet d'enregistrar l'espectre en aquest dissolvent provocava que els protons hidroxílics quedessin fixats a freqüències altes i apareguessin en forma de singlet estret. És a partir d'experiments nOe irradiant els hidroxils i els grups metil que es va poder saber la geometria de l'espècie majoritària. S'observaria efecte nOe entre els grups hidroxil i el grup metil per l'espècie *anti*, mentre que en l'espècie *sin*, aquests grups no en presentarien per estar lluny espacialment. Posteriorment un experiment bidimensional COSY (Espectre 15.12) va permetre l'assignació de la resta de protons.



**Espectre 15.10** Espectre de protó de l'oxima **72** a 298K en DMSO-d<sub>6</sub>.



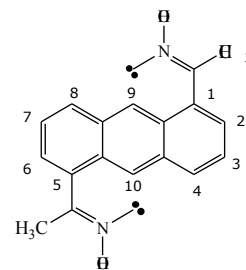
**Espectre 15.11** Experiment DPGENOE on s'irradia els grups metil, tant de l'espècie majoritària com minoritària de la barreja d'isòmers de l'oxima **72**.



**Espectre 15.12** Espectre bidimensional COSY de l'oxima **72** a 298K en DMSO-d<sub>6</sub>.

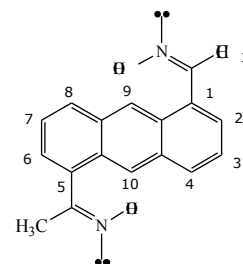
Les taules següents recullen els desplaçaments químics de les tres espècies:

Protó	OH	H <sub>9,10</sub>	H <sub>4,8</sub>	H <sub>2,6</sub>	H <sub>3,7</sub>	CH <sub>3</sub>
δ (ppm)	11.42	8.82	8.16	7.55	7.55	2.40
Multipl.	s	s	dd	m	m	s



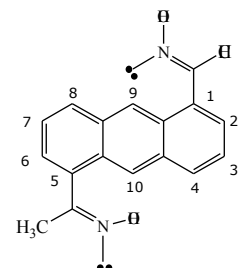
**Taula 15.7** Desplaçaments químics de l'espectre de protó de l'oxima **72** *anti/anti* en DMSO-d<sub>6</sub> a 298K.

Protó	OH	H <sub>9,10</sub>	H <sub>4,8</sub>	H <sub>3,7</sub>	H <sub>2,6</sub>	CH <sub>3</sub>
δ (ppm)	10.56	8.30	8.14	7.55	7.38	2.31
Multipl.	s	s	dd	m	d	s



**Taula 15.8** Desplaçaments químics de l'espectre de protó de l'oxima **72** *sin/sin* en DMSO-d<sub>6</sub> a 298K.

Protó	OH <sub>anti</sub>	OH <sub>sin</sub>	H <sub>9</sub>	H <sub>10</sub>	H <sub>4,8</sub>	H <sub>2,3,7</sub>	H <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub> <sub>anti</sub>	CH <sub>3</sub> <sub>sin</sub>
δ (ppm)	11.41	10.57	8.80	8.31	8.14	7.55	7.38	2.39	2.32
Multipl.	s	s	s	s	d	m	d	s	s

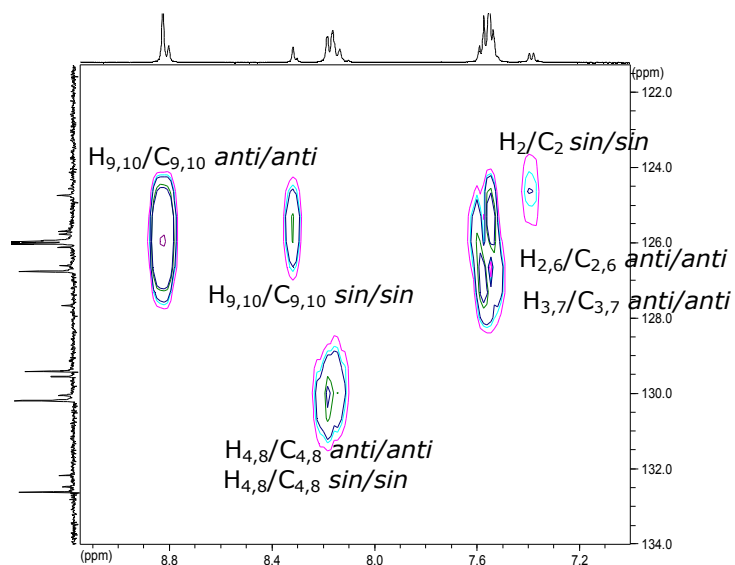


**Taula 15.9** Desplaçaments químics de l'espectre de protó de l'oxima **72** *anti/sin* en DMSO-d<sub>6</sub> a 298K.

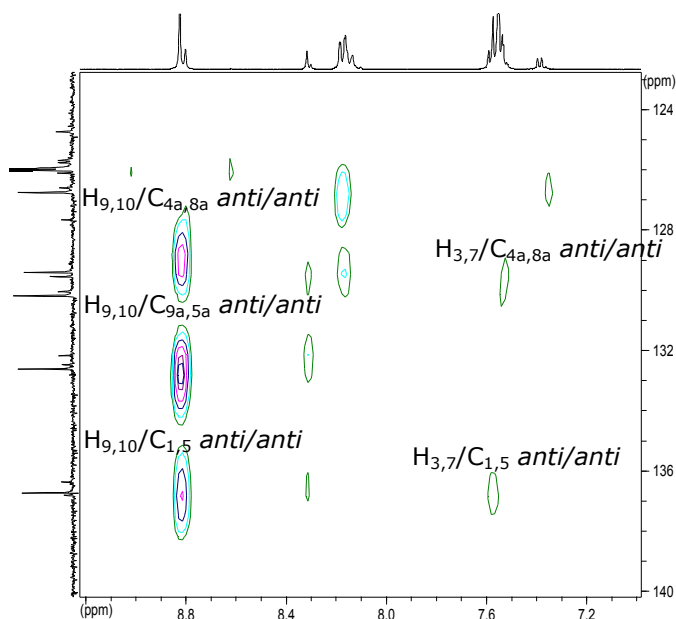
Per integració dels protons de les diferents espècies es va poder saber la població relativa de cadascuna d'elles. La relació de poblacions era 15:5:1, essent l'espècie *anti/anti* la més poblada, seguida de la *anti/sin* i finalment *sin/sin*.

- **Assignació de l'espectre de <sup>13</sup>C RMN**

L'assignació de l'espectre de carboni es va realitzar mitjançant l'ús de les correlacions bidimensionals HMQC (Espectre 15.13) i HMBC (Espectre 15.14).



**Espectre 15.13** Espectre bidimensional HMQC de l'oxima **72** a 298K en DMSO- $d_6$ .



**Espectre 15.14** Espectre bidimensional HMBC de l'oxima **72** a 298K en DMSO- $d_6$ .

Les taules següents resumeixen els desplaçaments químics de l'espectre de carboni per a les tres espècies de l'oxima **72**.

Carboni	C=N	C <sub>1,5</sub>	C <sub>9a,5a</sub>	C <sub>4,8</sub>	C <sub>4a,8a</sub>	C <sub>3,7</sub>	C <sub>9,10</sub>	C <sub>2,6</sub>	CH <sub>3</sub>
δ (ppm)	155.4	136.7	132.6	130.2	129.4	126.7	126.0	125.9	17.3

**Taula 15.10** Desplaçaments químics de l'espectre de carboni de l'oxima **72** *anti/anti* en DMSO-d<sub>6</sub> a 298K.

Carboni	C=N	C <sub>1,5</sub>	C <sub>9a,5a</sub>	C <sub>4,8</sub>	C <sub>4a,8a</sub>	C <sub>3,7</sub>	C <sub>9,10</sub>	C <sub>2,6</sub>	CH <sub>3</sub>
δ (ppm)	153.4	136.7	132.1	130.0	129.4	126.1	125.7	124.6	23.2

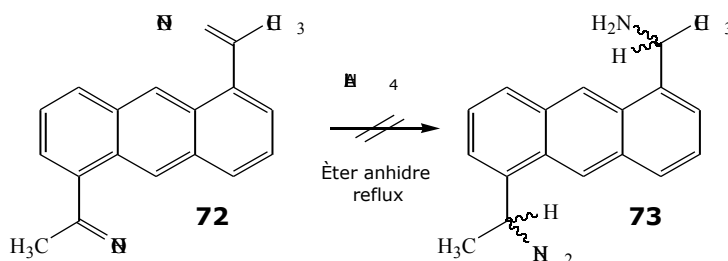
**Taula 15.11** Desplaçaments químics de l'espectre de carboni de l'oxima **72** *sin/sin* en DMSO-d<sub>6</sub> a 298K.

Carboni	C=N <sub>anti</sub>	C=N <sub>sin</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>9a</sub>	C <sub>5a</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>4a,8a</sub>
δ (ppm)	155.4	153.4	136.8	136.7	132.5	132.4	130.2	130.2	129.5
	C <sub>3</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub> <sub>anti</sub>	CH <sub>3</sub> <sub>sin</sub>	
	127.7	126.6	126.1	125.9	125.7	124.7	17.3	23.2	

**Taula 15.12** Desplaçaments químics de l'espectre de carboni de l'oxima **72** *anti/sin* en DMSO-d<sub>6</sub> a 298K.

#### 15.1.3.5 Reducció de la 1,5-oxima amb LiAlH<sub>4</sub>

Tot i que l'amina objectiu era l', '-diamino-9,10-antracendietà **12** es va decidir aprofundir més en l'estudi de l'oxima **72** obtinguda en l'apartat 15.1.3.4.2 i intentar la seva reducció amb hidrur d'alumini i liti, LiAlH<sub>4</sub> en el si d'èter anhidre i reflux (Esquema 15.14).

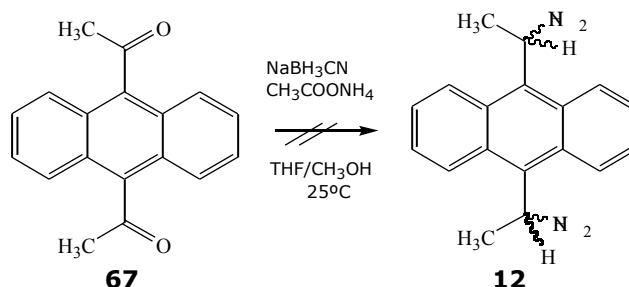


**Esquema 15.14** Intent de reducció de l'1,5-oxima **72** amb LiAlH<sub>4</sub> en el si d'èter anhidre.

La metodologia emprada<sup>11b,12</sup> no proporcionà l'amina. Després d'haver addicionat fins a 20 equivalents de LiAlH<sub>4</sub> i haver mantingut la reacció durant 72 hores a reflux, el

producte de partida va romandre inalterat. Com a conseqüència d'aquest resultat es decidí abandonar el tema d'obtenció de l'amina a partir de l'oxima.

#### 15.1.3.6 Aminació reductiva d'aldehids i cetones amb cianoborhidrur de sodi, $\text{NaBH}_3\text{CN}$ <sup>13</sup>

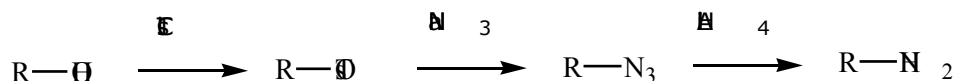


**Esquema 15.15** Reacció d'aminació reductiva del 9,10-diacetilantracè **67**.

L'últim dels intents d'obtenció de l'amina objectiu **12** a partir del 9,10-diacetilantracè fou mitjançant la reacció d'aminació reductiva, la qual havia donat bons resultats per a l'obtenció de d'amines a partir de les cetones corresponents. Es va dissoldre el 9,10-diacetilantracè **67** i l'acetat d'amoni en THF i metanol i es va deixar evolucionar a temperatura ambient durant 48 hores. El resultat fou negatiu i no s'obtingué l'amina desitjada, només s'identificava producte de partida. Un cop més es comprovà la inèrcia química del derivat 9,10-diacetilantracè **67**.

#### 15.1.4 Obtenció de l'amina **12** a partir de l' $\alpha,\alpha'$ -dimetil-9,10-antracendimetanol **74** (ruta d)

En un primer moment es pensà en l'obtenció de l'amina objectiu **12** a partir de la substitució nucleòfila de l'alcohol **74** tal i com proposa l'Esquema 15.16<sup>14</sup>.



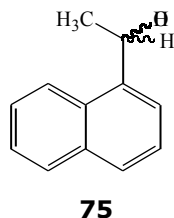
**Esquema 15.16** Ruta sintètica proposada per a l'obtenció de l'amina **12** a partir de l'alcohol **74**.

El primer pas consistí en l'obtenció de l'alcohol **74** a partir del 9,10-antracendicarboxalhid **65**, producte assequible comercialment però de preu relativament elevat. Per aquest motiu, es realitzaren les reaccions de substitució damunt

<sup>13</sup> (a). Borch, R.F.; Bernstein, M.D.; Dupont Durst, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897. (b). Orlemans, E.O.M.; Schreuder, A. H.; Conti, P.G.M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3817.

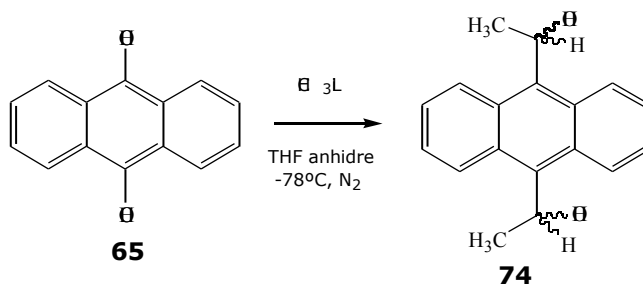
<sup>14</sup> Dokuzovic, Z.; Roberts, N.K.; Sawyer, J.F.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2034.

d'un patró comercial més econòmic, l'1-(1-naftil)etanol **75** (Figura 15.4), per tal d'optimitzar condicions. Posteriorment, ja es realitzarien les reaccions damunt l' , '-dimetil-9,10-antracendimetanol **74**.



**Figura 15.4** 1-(1-naftil)etanol **75**, patró comercial amb el qual es realitzaren les reaccions de substitució nucleòfila.

#### 15.1.4.1 Síntesi de l' $\alpha,\alpha'$ -dimetil-9,10-antracendimetanol **74**



**Esquema 15.17** Ruta sintètica seguida per a l'obtenció de l' , '-dimetil-9,10-antracendimetanol **74**.

Es partí del 9,10-antracendicarboxaldehyd **65** en el si de THF anhidre i per addició de metil-liti a  $-78^\circ\text{C}$  s'obtingué l'alcohol **74** amb un 75% de rendiment.

A continuació es procedeix a descriure els espectres de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  RMN de l'adducte obtingut.

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

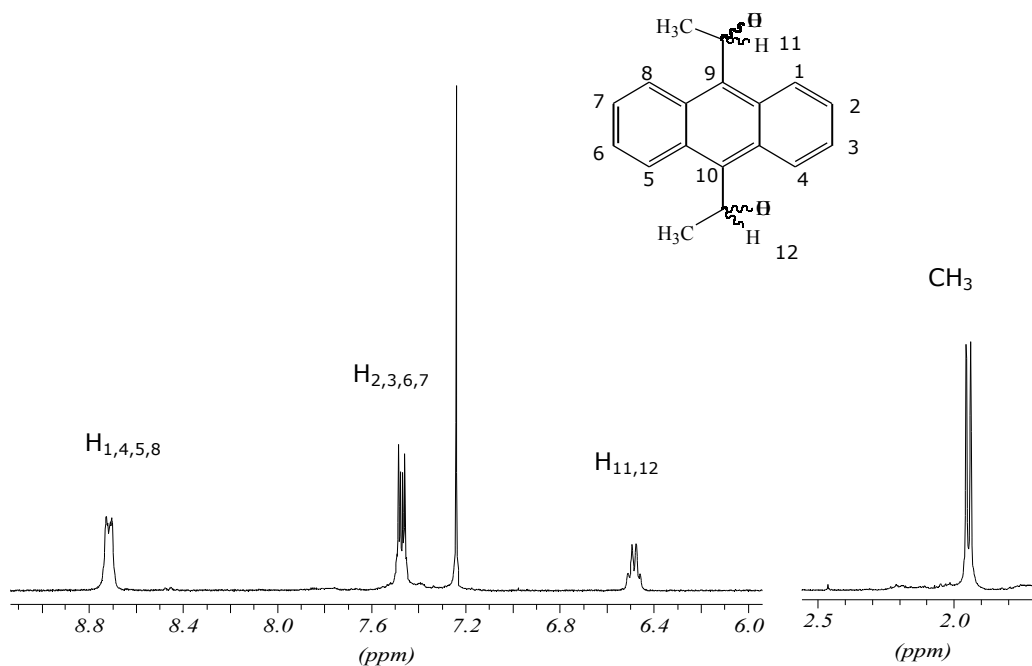
L'espectre de protó de **74** (Espectre 15.15), de gran simplicitat degut a la simetria existent en la molècula, presentava a freqüències baixes el senyal en forma de doblet del grup metil. A 6.4 ppm ressonava el protó metínic en forma de quartet. I finalment a la zona aromàtica hi havia dos grups de senyals que es corresponien als protons  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$  i  $\text{H}_8$ , a freqüències més altes i els protons  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_6$  i  $\text{H}_7$  a freqüències més baixes.

La Taula 15.13 recull els desplaçaments químics de l'espectre de protó.



Protó	H <sub>1,4,5,8</sub>	H <sub>2,3,6,7</sub>	H <sub>11,12</sub>	CH <sub>3</sub>
$\delta$ (ppm)	8.71	7.47	6.48	1.94
Multipl.	dd	dd	q	d

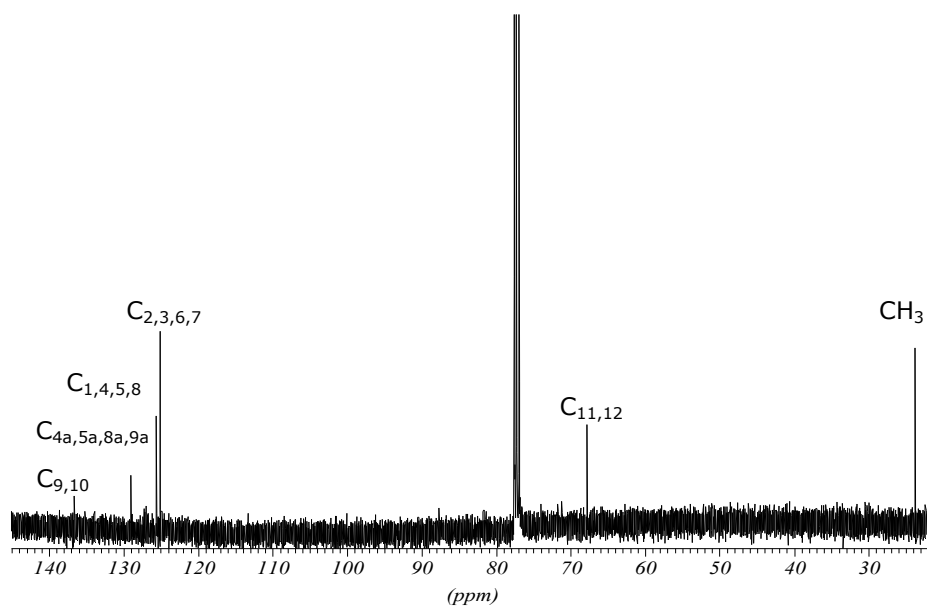
**Taula 15.13** Desplaçaments químics de l'espectre de protó de l' , '-dimetil-9,10-antracendimetanol **74** en CDCl<sub>3</sub> a 298K.



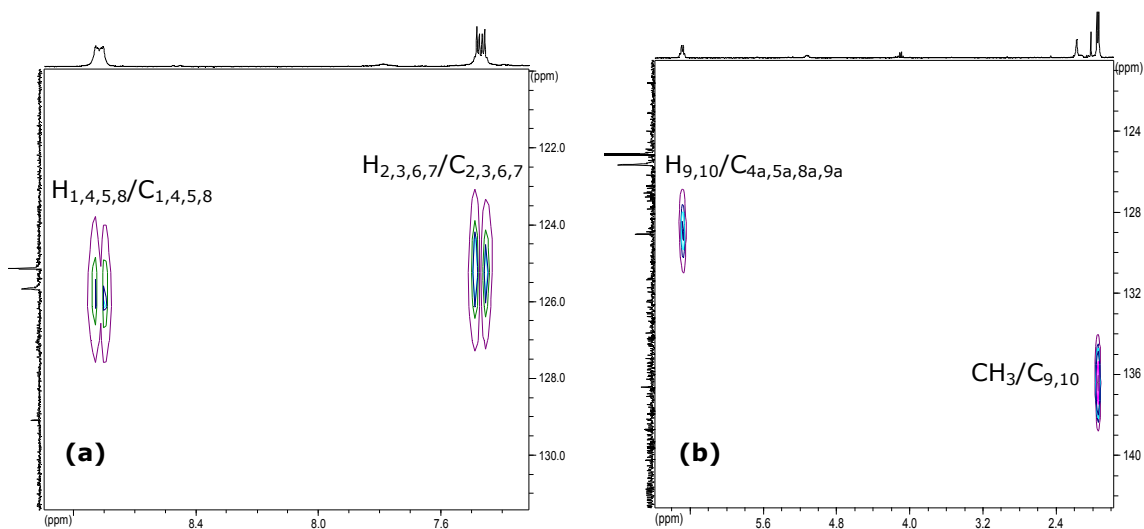
**Espectre 15.15** Espectre de protó de l' , '-dimetil-9,10-antracendimetanol **74** (barreja de diastereoisòmers) en CDCl<sub>3</sub> a 298K realitzat en un aparell de 400 MHz.

#### 15.1.4.1.2 Assignació de l'espectre de <sup>13</sup>C RMN

L'assignació de l'espectre de carboni (Espectre 15.16) es va realitzar una vegada assignat l'espectre de protó mitjançant un experiment de correlació directa, HMQC (Espectre 15.17). L'assignació dels carbonis quaternaris es va portar a terme mitjançant un experiment HMBC (Espectre 15.1).



**Espectre 15.16** Espectre de protó de **74** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K realitzat en un aparell de 400 MHz.



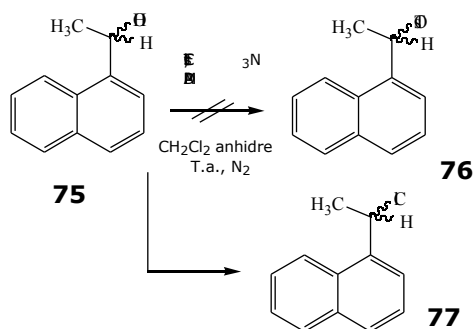
**Espectre 15.17** Espectres bidimensionals de **74** a 298K en  $\text{CDCl}_3$ . (a) ampliació de la zona aromàtica de l'espectre HMBC. (b) ampliació de la zona alifàtica de l'espectre HMBC.

La taula següent recull els desplaçaments químics de l'espectre de carboni de l', '-dimetil-9,10-antracendimetanol **74**.

Carboni	C <sub>9,10</sub>	C <sub>4a,5a,8a,9a</sub>	C <sub>1,4,5,8</sub>	C <sub>2,3,6,7</sub>	C <sub>11,12</sub>	CH <sub>3</sub>
$\delta$ (ppm)	136.7	129.1	125.6	125.1	67.8	23.7

**Taula 15.14** Desplaçaments químics de l'espectre de carboni de l' $\alpha,\alpha'$ -dimetil-9,10-antracendimetanol **74** en CDCl<sub>3</sub> a 298K.

#### 15.1.4.2 Reacció de tosiliació de l'1-(1-naftil)etanol **75**



**Esquema 15.18** Intent d'obtenció del tosilat de l'1-(1-naftil)etanol.

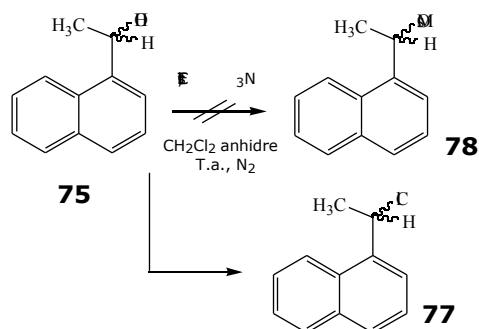
La metodologia seguida per a la síntesi del tosilat de l'alcohol **76** fou la proposada anteriorment.<sup>14</sup> El resultat obtingut no fou l'esperat ja que no es va aconseguir el tosilat de l'alcohol de partida, sinó el cloro-derivat **77**. Havia tingut lloc la substitució del grup OH pel Cl. Així ho van demostrar les anàlisis per cromatografia de gasos/masses i l'espectre de <sup>1</sup>H RMN.

Probablement la reacció evolucionés ràpidament, en un primer estadi, cap a la formació del tosilat de l'alcohol de partida. Aquest derivat, essent un bon grup sortint, marxaria i posteriorment el clorur el substituiria.

Tot i realitzar diversos controls de reacció, mai es detectà l'intermedi tosilat. Únicament s'aprecià la formació del 1-cloro-1-(1-naftil)età a mesura que desapareixia l'alcohol de partida.

Posteriorment es decidí provar un altre reactiu, el clorur de mesil, per tal d'assajar la reacció amb un grup sortint diferent.

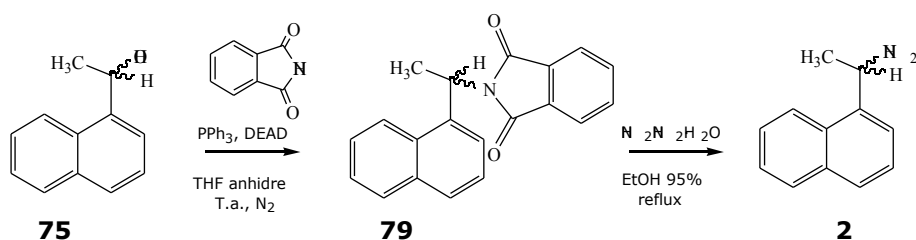
### 15.1.4.3 Reacció de mesilació de l'1-(1-naftil)etanol



**Esquema 15.19** Intent d'obtenció del mesilat de l'1-(1-naftil)etanol.

La reacció assajada emprant clorur de mesil, MsCl, va proporcionar igualment el 1-cloro-1-(1-naftil)etanol **77**. Per tant, es decidí abordar la síntesi d'obtenció d'amines a partir d'alcohols a partir d'una altra metodologia.

### 15.1.4.4 Reacció de Mitsunobu<sup>15</sup> de l'1-(1-naftil)etanol **75**



**Esquema 15.20** Reacció de Mitsunobu de l'1-(1-naftil)etanol.

Finalment, es va decidir optar per la reacció de Mitsunobu, la qual havia estat descrita i àmpliament utilitzada a la bibliografia per a l'obtenció d'amines a partir d'alcohols amb bons rendiments.

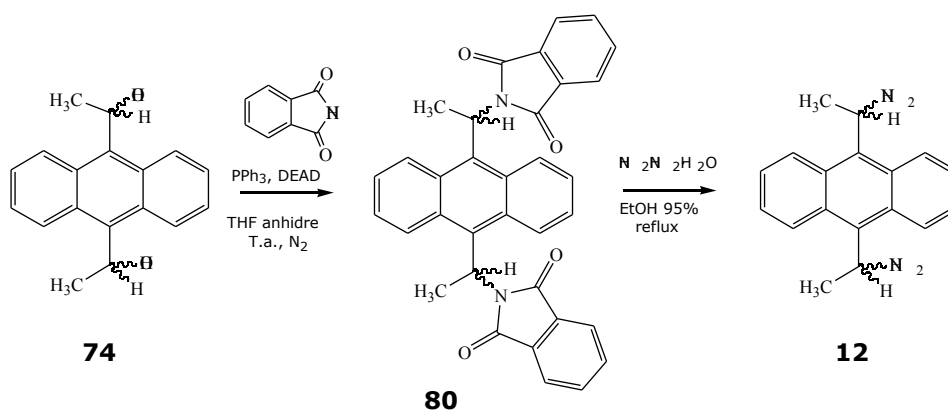
Es seguí la metodologia proposada (Esquema 15.20) emprant com a reactius l'1-(1-naftil)etanol **75**, la trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>), la ftalimida i el diazodicarboxilat d'etil (DEAD) en el si de THF anhidre. Després de 12 hores s'obtingué la ftalimida **79** amb un 23% de rendiment. Aquest adducte fou identificat per <sup>1</sup>H RMN i per cromatografia de gasos/masses.

<sup>15</sup> (a). Mitsunobu, O.; Wada, M.; sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679. (b). Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, *1*. (c). The Mitsunobu reaction, *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, New York **1993**, 42.

El pas següent consistí en la hidròlisi en el si d'etanol a reflux de la ftalimida emprant hidrazina. Després de 3 hores de reacció s'obtingué l'1-(1-naftil)etilamina **2** amb un 58% de rendiment. Les propietats físiques d'aquest producte es compararen amb les del producte comercial Aldrich®.

En aquest punt, havent comprovat l'èxit de la reacció de Mitsunobu utilitzant el compost patró, es procedí a realitzar la reacció amb l', '-dimetil-9,10-antracendimetanol **74**.

#### 15.1.4.5 Reacció de Mitsunobu de l', '-dimetil-9,10-antracendimetanol **74**



**Esquema 15.21** Reacció de Mitsunobu de l', '-dimetil-9,10-antracendimetanol **74**.

La metodologia emprada per a l'obtenció, en un primer pas, de la ftalimida i, en segon pas, de l'amina objectiu fou la mateixa que la descrita en l'apartat 15.1.4.4.

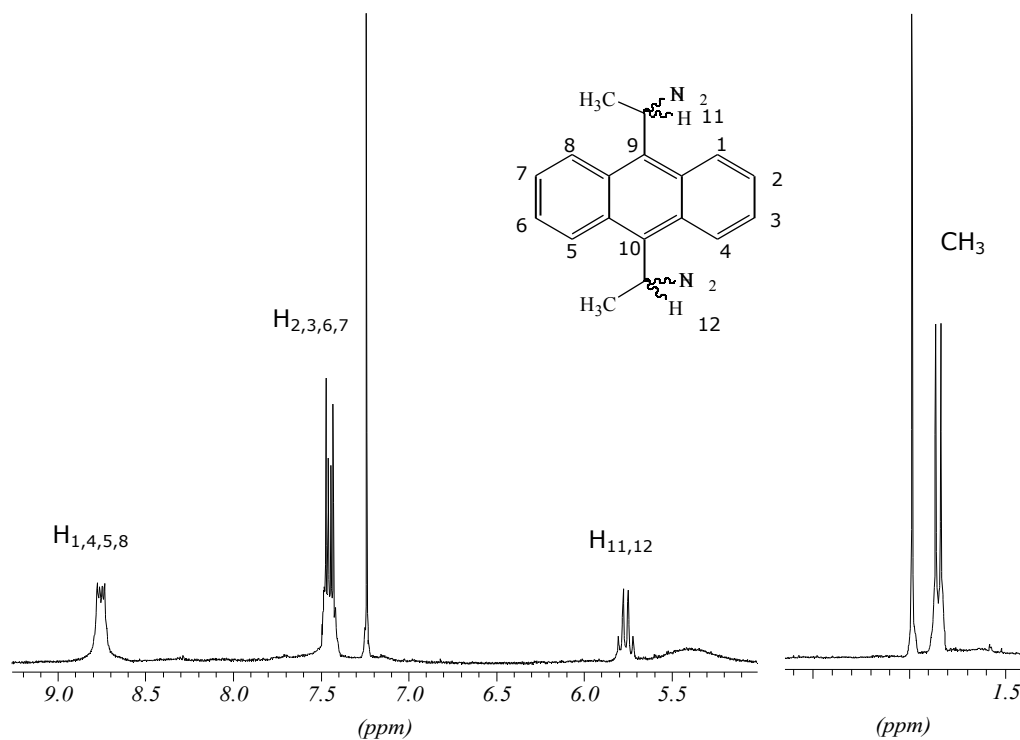
S'obtingué la ftalimida **80**, adducte intermedi, amb un 16% de rendiment. S'identificà el producte per <sup>1</sup>H RMN i cromatografia de gasos/masses. Tot i la realització de successives cromatografies en columna del cru de reacció, pràcticament va ésser impossible aïllar el producte totalment pur, sempre presentava ftalimida de partida, antraquinona i altres productes no identificats.

Tot i el baix rendiment amb que s'obtingué la ftalimida **80** i la presència d'impureses, es decidí continuar la reacció i realitzar la hidròlisi amb hidrazina el si d'etanol.

Finalment s'obtingué l', '-diamino-9,10-antracendietà **12** amb un 58% de rendiment, a partir de la ftalimida **80**. Aquesta amina en solució i en presència de llum es degradava, tot i això es va poder realitzar l'estudi per <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C RMN.

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

L'espectre de protó (Espectre 15.18) de l'amina **12** tenia la mateixa forma que l'espectre de l', '-dimetil-9,10-antracendimetanol (Espectre 15.15) ja que tenien una estructura similar. Les diferències es posaven de manifest en els desplaçaments químics de del grup metil i el protó metínic.



**Espectre 15.18** Espectre de protó de l'amina **12** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K.

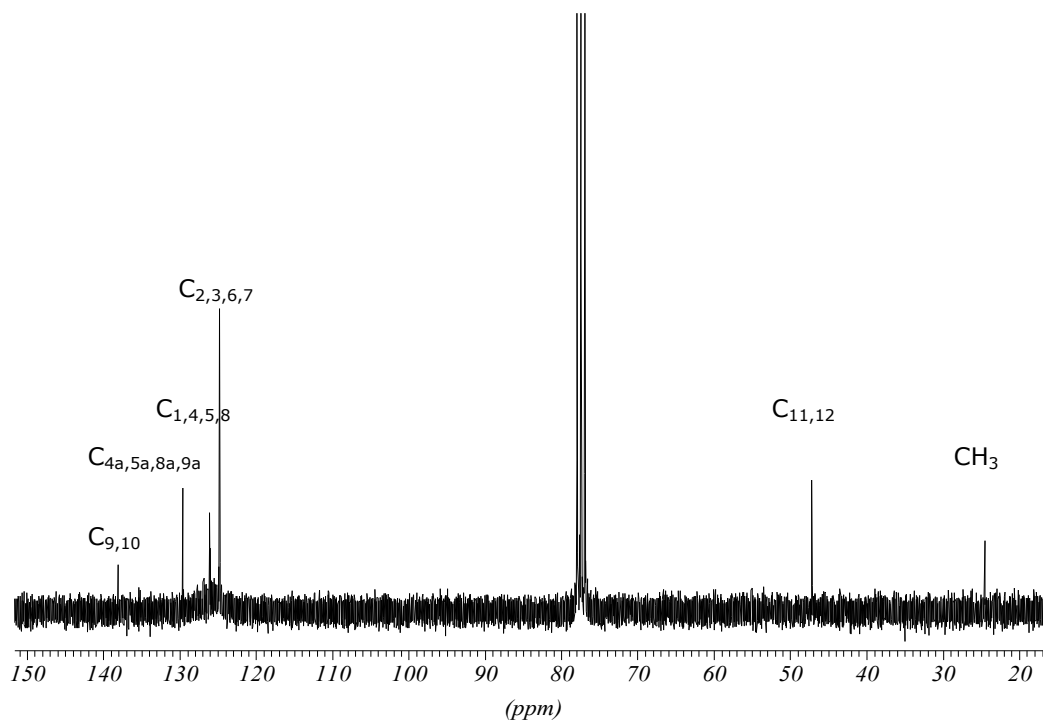
La següent taula resumeix els desplaçaments químics de l'espectre de protó de l', '-diamino-9,10-antracendietà **12**.

Protó	H <sub>1,4,5,8</sub>	H <sub>2,3,6,7</sub>	H <sub>11,12</sub>	CH <sub>3</sub>
$\delta$ (ppm)	8.75	7.45	5.76	1.85
Multipl.	dd	dd	q	d

**Taula 15.15** Desplaçaments químics de l'espectre de protó de l', '-diamino-9,10-antracendietà **12** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K.

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

L'assignació de l'espectre de carboni (Espectre 15.19) es va realitzar després d'haver assignat l'espectre de protó. Mitjançant les correlacions bidimensionals HMQC i HMBC es va completar l'elucidació.



**Espectre 15.19** Espectre de carboni de l'amina **12** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K.

La següent taula resumeix els desplaçaments químics de l'espectre de carboni de l'  $\alpha,\alpha'$ -diamino-9,10-antracendietà **12**.

Carboni	$\text{C}_{9,10}$	$\text{C}_{4a,5a,8a,9a}$	$\text{C}_{1,4,5,8}$	$\text{C}_{2,3,6,7}$	$\text{C}_{11,12}$	$\text{CH}_3$
$\delta$ (ppm)	138.1	129.6	126.1	124.8	47.2	24.5

**Taula 15.16** Desplaçaments químics de l'espectre de carboni de l'  $\alpha,\alpha'$ -diamino-9,10-antracendietà **12** en  $\text{CDCl}_3$  a 298K.

## 15.2 Valoració sobre l'ús de l' $\alpha,\alpha'$ -diamino-9,10-antracendietà **12** com a CSA

Després d'haver obtingut l', '-diamino-9,10-antracendietà **12** mitjançant la reacció de Mitsunobu va considerar-se tot un èxit tenint en compte el gran nombre d'intents realitzats amb anterioritat per tal d'obtenir aquest producte. Tot i això, el rendiment global amb que s'obtenia mitjançant aquesta ruta era molt petit, d'un 7%. No es tractava doncs d'una reacció amb rendiments suficientment quantitius per tal d'acceptar-la com a bona ruta sintètica per obtenir l'amina **12**, tenint en compte que per emprar-la com a CSA se'n necessitarien quantitats importants.

En aquest punt es decidí abandonar qualsevol avenç en l'estudi sobre la separació dels enantiòmers de l'amina **12** i el seu ús com a CSA. Calia abans optimitzar la ruta sintètica existent.