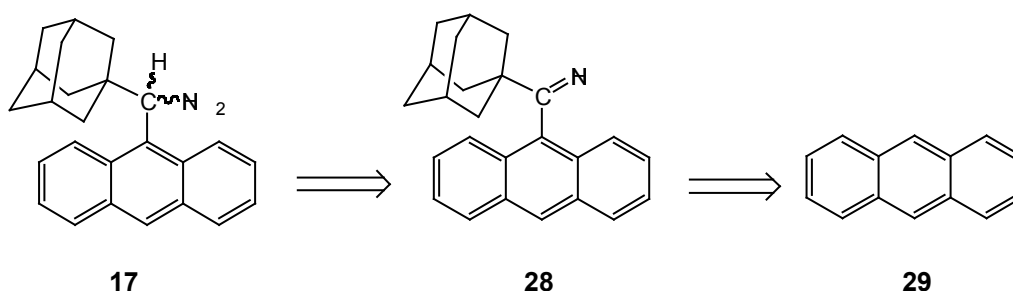


RESULTATS I DISCUSSIÓ

8 SÍNTESI DE L'1-ADAMANTIL-9-ANTRILMETILAMINA 17. ESTUDI CONFORMACIONAL I ESPECTRAL

8.1 INTENT D'OBTENCIÓ DE L'1-ADAMANTIL-9-ANTRILMETILAMINA 17

La ruta plantejada per a la síntesi d'aquesta amina **17** passa per l'obtenció de la seva imina precursora, l'1-adamantil-9-antrilmetilimina **28** (Esquema 8-1).



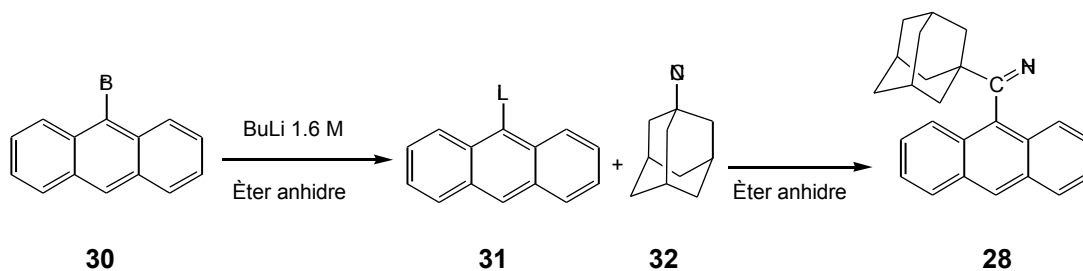
Esquema 8-1

Un repàs bibliogràfic ens va portar a l'any 1963, quan Martinoff¹ va sintetitzar una imina d'estructura similar a la desitjada, concretament l'1-(9-antril)-2,2-dimetilpropilimina, a través de la reacció del magnesià de l'antracè sobre el 2,2-dimetilpropionitril. Més endavant, l'any 1992, Casarini i col·laboradors² van introduir una petita variant al mètode de síntesi descrit anteriorment, proposant l'obtenció de diferents imines del naftalè mitjançant l'atac del seu derivat litiat sobre diversos nitrils. Aquest últim procediment ens va semblar el més adient per sintetitzar l'1-adamantil-9-antrilmetilimina **28** (Esquema 8-2).

El primer pas de la reacció requereix la generació del derivat litiat **31** amb el qual s'aconsegueix augmentar el caràcter nucleòfil de l'antracè i facilitar l'atac d'aquest sobre l'electròfil **32**. Del resultat d'aquest atac s'obté la imina **28** amb un rendiment del 76%.

¹ Martinoff, M. *Bull. Soc. Chim. France* **1963**, 30, 34.

² Casarini, D.; Lunazzi, L.; Macciantelli, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1992**, 1363.



Esquema 8-2

La segona part de la ruta sintètica triada implica la reducció del doble enllaç del grup imino a amina. Aquest pas es va abordar amb certa desconfiança ja que Adriana Port durant la realització de la seva Tesi Doctoral, havia intentat aconseguir l'1-(9-antril)-2,2-dimetilpropilamina *via* reducció de l'1-(9-antril)-2,2-dimetilpropilimina utilitzant:

- cianoborhidrur de sodi³ i hidrur d'alumini liti⁴ com a agents reductors
- hidrogenació catalítica amb Pd/C (10%) a pressió i a pressió atmosfèrica⁵

i en cap cas va obtenir l'amina desitjada. Tot i així, es va decidir fer algunes proves més forçant les condicions de reacció.

Per altre banda, de la reducció de l'1-(9-antril)-2,2-dimetilpropilimina amb hidrur d'alumini i liti, Adriana Port, va obtenir l'1-(9,10-dihidro-9-antril)-2,2-dimetilpropilamina. Aquest compost va donar molt bons resultats com a agent de solvatació quirals,⁶ per tant, ens vam animar a sintetitzar el seu homòleg però ara amb el grup adamantil com a substituent.

8.1.1 Reducció amb hidrur d'alumini i liti. Obtenció de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina 34

La síntesi de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina **34** per reducció de l'1-adamantil-9-antrilmetilimina **28** amb hidrur d'alumini i liti no havia de suposar cap problema.

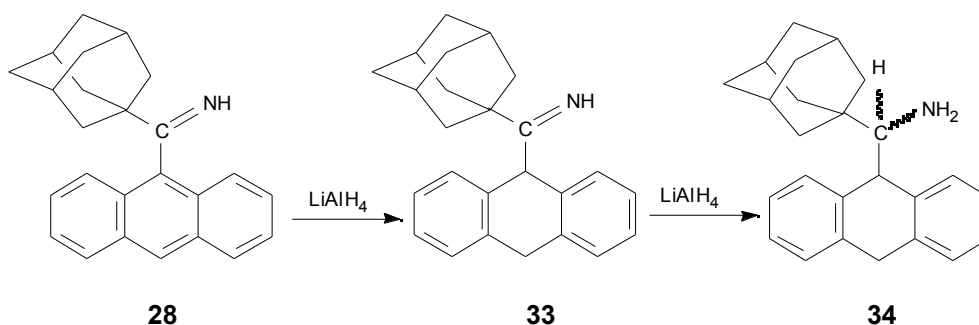
³ Kuhn, M.; Buddrus, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 207.

⁴ a) Evans, D. A.; Golob, A. M.; Mandel, N. S.; Mandel, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8170. b) De Kimpe, N.; Verhé, R.; De Buyck, L.; Schamp, N. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2079.

⁵ Alcaide, B.; Fernández de la Pradilla, R.; López-Mardomingo, C.; Pérez Ossorio, R.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3234.

⁶ Port, A.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1296.

Es va iniciar la reducció utilitzant 2 mmols d'hidrur d'alumini i liti per cada mmol de imina **28** en el si de THF anhidre. El control d'aquesta reacció per cromatografia de gasos va permetre detectar la formació de dos pics amb temps de retenció molt propers i diferent integració. L'elucidació d'aquests va ser possible gràcies a la realització d'un CG/MS. Del resultat d'aquesta anàlisi es va poder concloure que la reducció de l'1-adamantil-9-antrilmetilimina **28** per tal d'obtenir l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina **34** passa per la formació d'un producte intermedi identificat com a 1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilimina **33**.



Esquema 8-3

Per tal d'optimitzar la reacció, es va iniciar un estudi de la reducció en diferents condicions. Es van variar bàsicament tres paràmetres: el dissolvent, la temperatura i la proporció entre la imina de partida i l'hidrur per tal d'obtenir majoritàriament l'amina desitjada **34**, i no l'intermedi **33**.

Els resultats d'aquest estudi queden resumits en la taula següent:

Rel. Molar Imina:LiAlH ₄	Dissolvent	Temperatura	Temps (hores)	% de prod. Obtingut *		
				28	33	34
1:2	THF	reflux	19	17	45	8
1:3	THF	T ambient	20	73	16	1
1:3	THF	reflux	20	16	42	10
1:6	THF	reflux	10	13	16	18
1:10	THF	reflux	19	7	15	22
1:15	THF	reflux	3	8	8	33
1:15	THF	reflux	17	4	4	10

1:20	THF	reflux	3	12	3	38
1:17	èter	reflux	30	29	0	32
1:20	èter	reflux	26	14	0	53

Taula 8-1: Taula resum de les condicions assajades en l'estudi de la reducció de l'1-(9,10-dihidro-9-antril)adamantimetilimina amb LiAlH₄. (*) % obtingut per cromatografia de gasos (el % que falta per arribar al 100% es troba en forma d'antracè i d'altres subproductes).

Les dades que apareixen a la taula mostren que la millor manera d'obtenir l'amina **34** és utilitzar com a dissolvent èter anhidre, reflux i 20 equivalents d'hidrur d'alumini i liti.

La purificació de l'amina **34** es va aconseguir mitjançant la precipitació en forma de clorhidrat **37** i la posterior neutralització amb carbonat potàssic. L'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina **34** es va obtenir amb un 50% de rendiment total.

8.1.2 Reducció de amb trietilborhidrur de liti: "superhidrur"

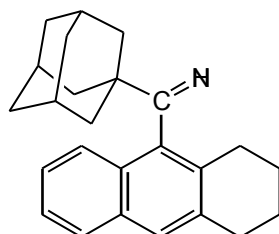
A la bibliografia⁷ es troba que el trietilborhidrur de liti és un agent reductor molt més potent que l'hidrur d'alumini i liti. Aquest fet queda demostrat en la velocitat de reducció de determinats grups funcionals.

Disposant d'aquesta informació, es va decidir doncs, intentar la reducció de la nostra imina **28** amb l'anomenat superhidrur, per tal d'obtenir l'amina antracènica **17**. La reacció es va dur a terme en el si d'èter anhidre i a 40° C. En augmentar progressivament la quantitat d'hidrur es va detectar, per cromatografia de gasos, la formació d'un producte derivat de l'antracè, com és el dihidroantracè.

8.1.3 Hidrogenació amb òxid de platí a pressió i a pressió atmosfèrica

Una alternativa a la utilització d'hidrurs per dur a terme la reacció de reducció que ens ocupa, és assajar la hidrogenació catalítica amb òxid de platí. Aquesta prova es va realitzar en medi àcid (HCl 35%), en el si d'acetat d'etil i a pressió atmosfèrica. El resultat obtingut no va ser positiu ja que es va detectar l'aparició d'un compost nou però diferent al previst. Gràcies a l'espectroscòpia de masses i a la RMN de protó, aquest nou producte es va poder identificar com a 1-adamantil-(1,2,3,4-tetrahidro-9-antril)metilimina **35** (Figura 8-1).

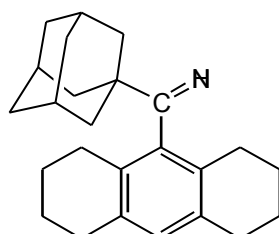
⁷ Herbert; B. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron* **1979**, 35, 567.



35

Figura 8-1

Seguint el mateix procediment, es va realitzar també la hidrogenació a pressió elevada, concretament a 30 psi. En aquest cas el compost obtingut va ser l'1-adamantil-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-9-antril)metilimina **36**.



36

Figura 8-2

Així doncs, el fet d'utilitzar un catalitzador més actiu que el Pd/C com és l'òxid de platí no ens va permetre obtenir l'1-adamantil-9-antrilmetilamina **17**.

Arribats a aquest punt i veient la impossibilitat de sintetitzar químicament amines antracèniques, en el nostre grup de treball es va decidir iniciar una col·laboració amb la Dra. Iluminada Gallardo de la unitat de Química Física del nostre departament, per realitzar un estudi exhaustiu de reducció electroquímica de grups imino en sistemes aromàtics.⁸ La meua aportació a aquest estudi es presenta a continuació en l'apartat 8.1.4.

⁸ Port, A.; Farriol, M.; Sánchez-Aris, M; Gallardo, I.; Cervelló, E.; Jaime, C.; Virgili, A. *Polycyclic Aromatic Compounds*, in press.

8.1.4 Reducció electroquímica de l'1-adamantil-9-antrilmetilimina **28**

Les proves electroquímiques que aquí es presenten van ser realitzades per Maria Farriol del grup d'electroquímica del Departament de Química.

L'1-adamantil-9-antrilmetilimina **28** es va dissoldre en acetonitril i es va realitzar una voltametria cíclica amb un potencial que variava de 0/-2.75/0 V. L'elèctrode de treball utilitzat va ser un elèctrode de carboni i el medi conductor el tetrafluorat de tetrabutilamoni (TBABF₄). El TBABF₄ es posa per assegurar que l'electròlit que es vol analitzar, en aquest cas la imina **28**, es desplaça bàsicament per difusió i no per migració.

Els resultats obtinguts queden recollits en el següent voltagrama (Figura 8-3).

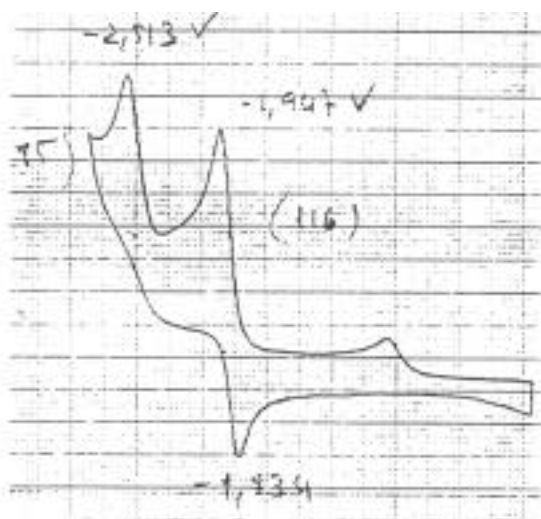


Figura 8-3: Voltametria cíclica de l'1-adamantil-9-antrilmetilimina **28**.

En ell podem veure una primera corba reversible situada a -1.95 V que coincideix amb el potencial de reducció de l'antracè, el qual sabem que és de -1.9 V. La segona corba, reversible, es troba a -2.53 V. Per tant, el potencial de reducció del grup imino en aquesta molècula és de -2.53 V.

D'aquí podem concloure que és impossible reduir el grup imino sense reduir abans l'anell antracènic.

Aquest resultat dóna una clara explicació del perquè no aconseguíem obtenir l'amina **17** amb cap dels mètodes sintètics assajats i tanca definitivament qualsevol intenció d'obtenir l'1-adamantil-9-antrilmetilamina.

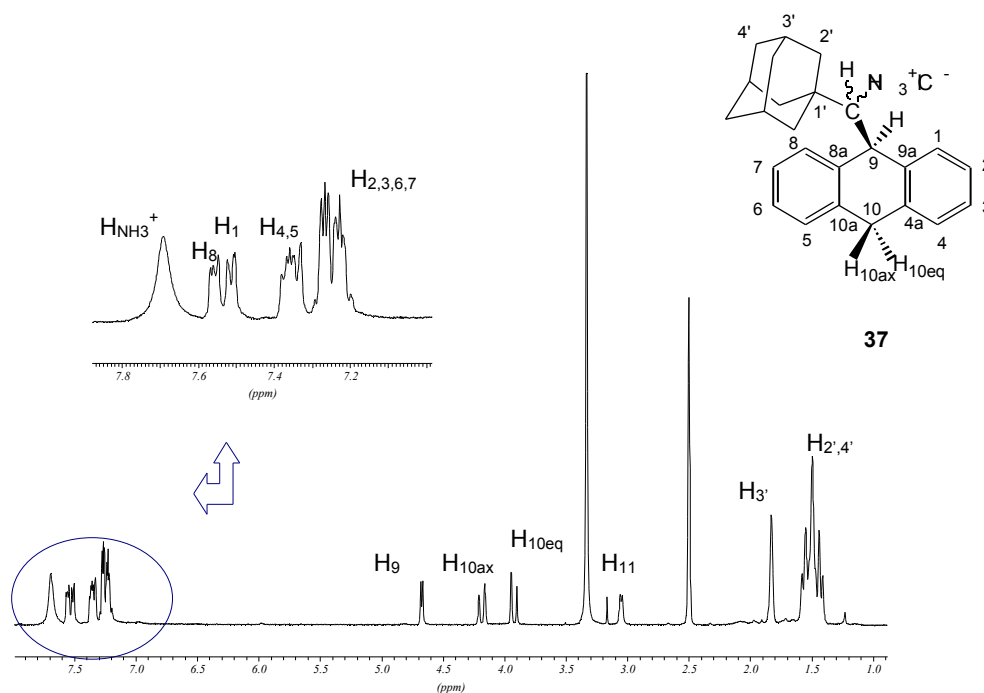
8.2 ESTUDI ESTRUCTURAL I CONFORMACIONAL DE L'1-ADAMANTIL-9-(9,10-DIHIIDROANTRIL)METILAMINA 34

8.2.1 Estudi estructural de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina 34

Els espectres s'han enregistrat sobre el clorhidrat de l'amina **37** donat que aquest és un sòlid de fàcil manipulació mentre que l'amina lliure **34** és un oli.

8.2.1.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN

L'elucidació de l'espectre de protó del clorhidrat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina **37**, va requerir l'ajut de diferents experiments de RMN, com són el NOEDIFF i el COSY.

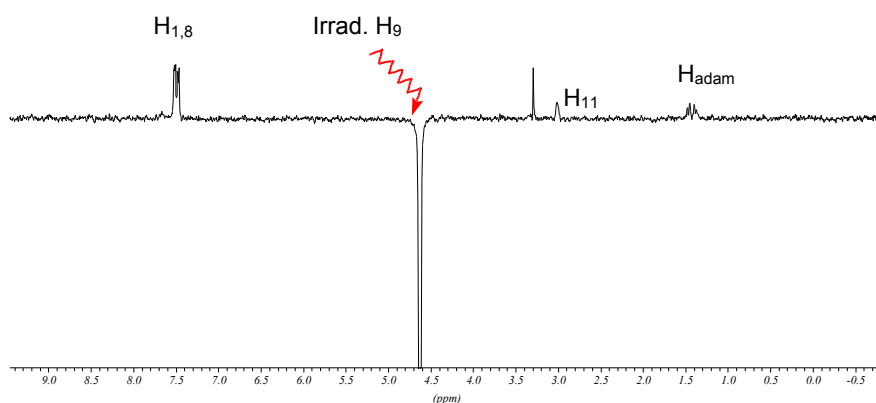


Espectre 8-1: Espectre de ^1H del clorhidrat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina en $\text{d}_6\text{-DMSO}$ amb 8 scans d'adquisició. Inclou una ampliació de la part aromàtica.

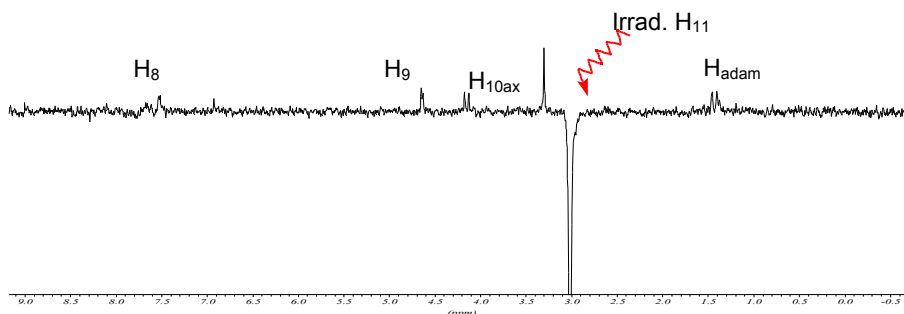
En aquest espectre (Espectre 8-1) es poden distingir tres zones. A camps alts apareixen els senyals dels protons del grup adamantil. A la regió compresa entre les 2.5 i 5 ppm, hi trobem els tres protons resultants de la reducció de l'anell central juntament amb el protó metínic del C_{11} i a camps baixos ressonen els protons dels anells aromàtics

La zona de l'adamantà es resol per integració. El senyal que integra tres és el senyal dels protons metínic i el de dotze és el corresponent als dos tipus de protons metilènics que té l'adamantà i que en aquesta ocasió surten a la mateixa .

A la zona central de l'espectre, apareixen dos sistemes AB. Un d'ells format pels H_{10ax} i H_{10eq} , que pel fet de trobar-se en posició geminal s'acoblen amb una constant d'acoblament gran, i l'altre constituït pels H_9 i H_{11} que són els que tenen una constant d'acoblament més petita ja que es troben a tres enllaços de distància. Per assignar quin doblet correspon al H_9 i quin al H_{11} s'ha enregistrat un espectre NOEDIFF (Espectre 8-2 i Espectre 8-3) irradiant cada un dels senyals d'aquests protons. Si el senyal irradiat coincideix amb el H_9 s'haurà de veure efecte NOE sobre els protons $H_{1,8}$ mentre que si coincideix amb el H_{11} no es veurà aquest efecte. D'aquesta manera s'ha pogut assignar com a H_9 el doblet que apareix a $\delta = 4.67$ ppm i com a H_{11} el que surt a $\delta = 3.05$ ppm.



Espectre 8-2: Espectre DPFGE-NOE del clorhidrat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina en DMSO- d_6 després d'irradiar selectivament el H_9 .



Espectre 8-3: Espectre DPFGE-NOE del clorhidrat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina en DMSO-d₆ després d'irradiar selectivament el H₁₁.

Per tal de determinar per NOEDIFF quin protó és el H_{10ax} i quin el H_{10eq} és necessari conèixer la conformació que adopta aquesta molècula (veure apartat 8.2.2 i Figura 8-4).

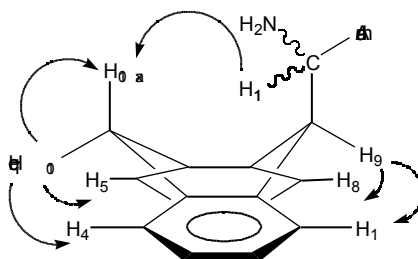
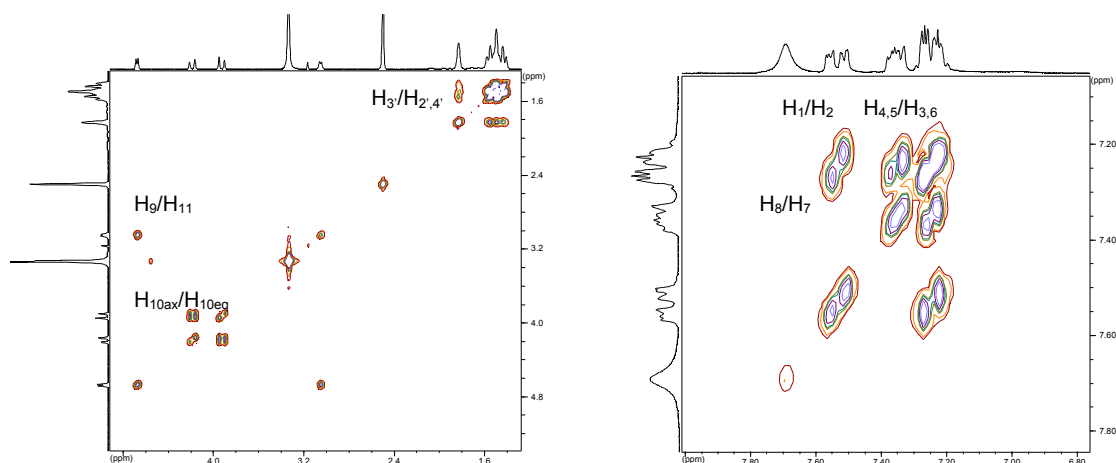


Figura 8-4: NOE que pot presentar l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina.

Disposant d'aquesta informació, està clar que si s'irradia el H₁₁ i s'observa NOE sobre un dels dos doblets corresponents als H_{10ax} i H_{10eq}, el protó que haurà rebut NOE serà el H_{10ax} (Espectre 8-3). Així doncs, el doblet de $\delta = 4.18$ ppm s'associa amb el H_{10ax} i el de $\delta = 3.92$ ppm amb el H_{10eq}.

Finalment, en la zona aromàtica de l'espectre es distingeix a $\delta = 7.69$ ppm un senyal ample corresponent al grup -NH₃⁺. Amb el NOEDIFF s'identifiquen els H₁ i H₈ ja que en irradiar el H₉ (Espectre 8-2) es veu l'aparició d'efecte NOE sobre un dels multiplets de la zona aromàtica. Els altres dos multiplets, és a dir, el multiplet corresponent als H_{4,5} i als H_{2,3,6,7}, s'assignen per integració.

L'espectre COSY realitzat (Espectre 8-4) ha servit per confirmar tots els acoblaments.



Espectre 8-4: Ampliacions de la part alifàtica i aromàtica de l'espectre COSY del clorhidrat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina en DMSO deuterat.

En la Taula 8-2 es poden veure resumits els desplaçaments químics dels protons del clorhidrat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina **37**. Les constants d'acoblament dels quatre doblets centrals es troben en la Taula 8-3, les dels multiplets de la zona aromàtica no s'han pogut desxifrar donada la complexitat del sistema.

Protó	H _{2',4'}	H _{3'}	H ₁₁	H ₉	H _{10ax}	H _{10eq}	H _{2,3,6,7}	H _{4,5}
δppm	1.50	1.83	3.05	4.67	4.18	3.92	7.25	7.35
Mult.	m	s	d	d	d	d	m	m

Protó	H ₁	H ₈	H _{NH3+}
δppm	7.51	7.56	7.69
Mult.	m	m	ampla

Taula 8-2: Desplaçaments químics i multiplicitat de les bandes dels protons del clorhidrat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina en d₆-DMSO.

J(Hz)	H ₉	H _{10eq}

H₁₁	6.16	/
H_{10ax}	/	18.8

Taula 8-3: Constants d'acoblament dels H₉, H_{10eq}, H_{10ax} i H₁₁ del clorhidrat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina.

8.2.1.2 Assignació de l'espectre de ¹³C RMN

L'assignació dels senyals de l'espectre de carboni (Espectre 8-5) ha resultat força complicada ja que molts dels carbonis d'aquesta molècula ressonen a bastant properes. Així, els quatre carbonis quaternaris de l'anell dihidroantracènic apareixen entre 137 i 138.5 ppm, els altres vuit carbonis aromàtics es troben en la zona compresa entre 126.5 i 129.5 ppm i per últim a camps alts trobem quatre senyals també molt properes entre si.

L'espectre bidimensional HMQC (Espectre 8-6) ha permès distingir el C_{3'}, els C_{2',4'} de l'adamantà i els C₉, C₁₁, C₁₀, C_{4,5}, C₁, C₈, C_{2,3,6,7} per correlació amb els seus protons corresponents.

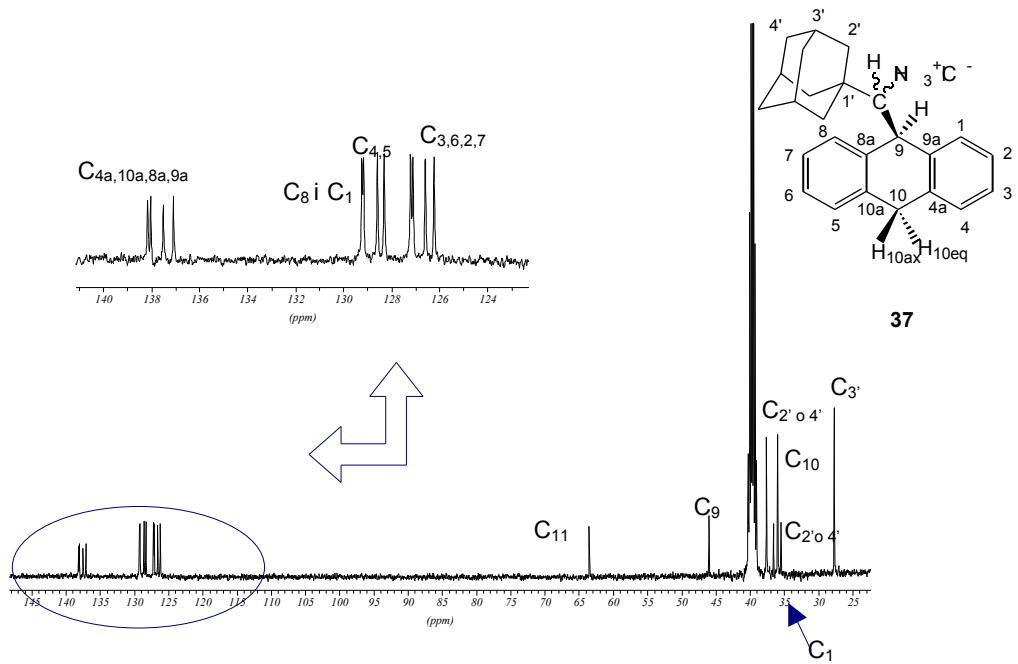
La resta de carbonis s'han identificat amb l'ajut de l'espectre bidimensional HMBC (Espectre 8-7) el qual ens dona els pics de correlació protó-carboni a tres enllaços i en alguns casos també les correlacions a dos enllaços.

Els resultats queden resumits en la Taula 8-4:

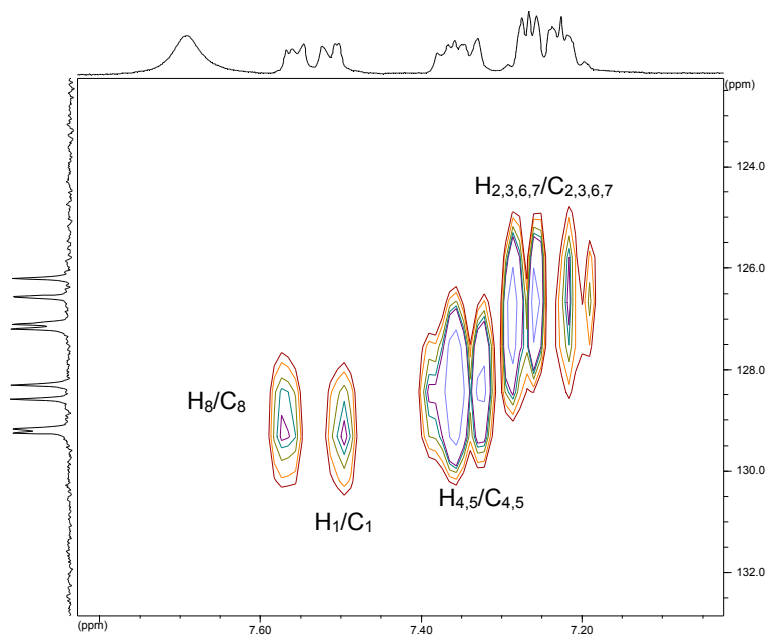
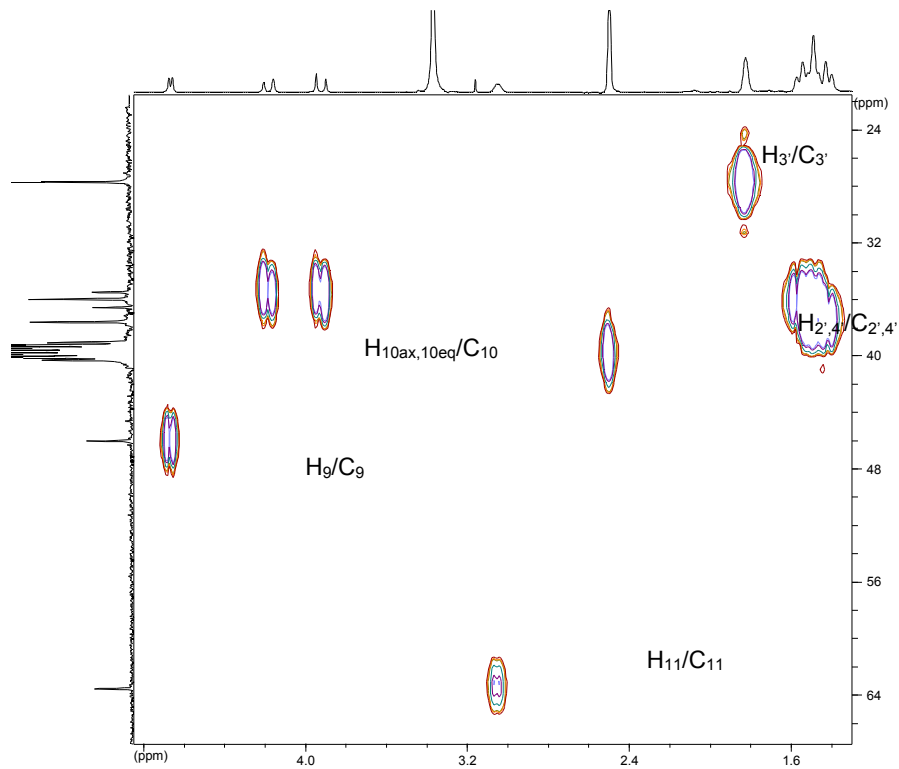
Carboni	C_{3'}	C_{2',4'}	C_{1'}	C₁₀	C₉	C₁₁	C_{2,7,3,6}
δ ppm	27.73	35.52 37.63	36.61	36.02	46.02	63.55	126.23, 126.58 127.12, 127.22

Carboni	C_{4,5}	C₁	C₈	C_{8a,9a,10a,4a}
δ ppm	128.32 128.60	129.18	129.26	138.04, 138.17, 137.10, 137.50

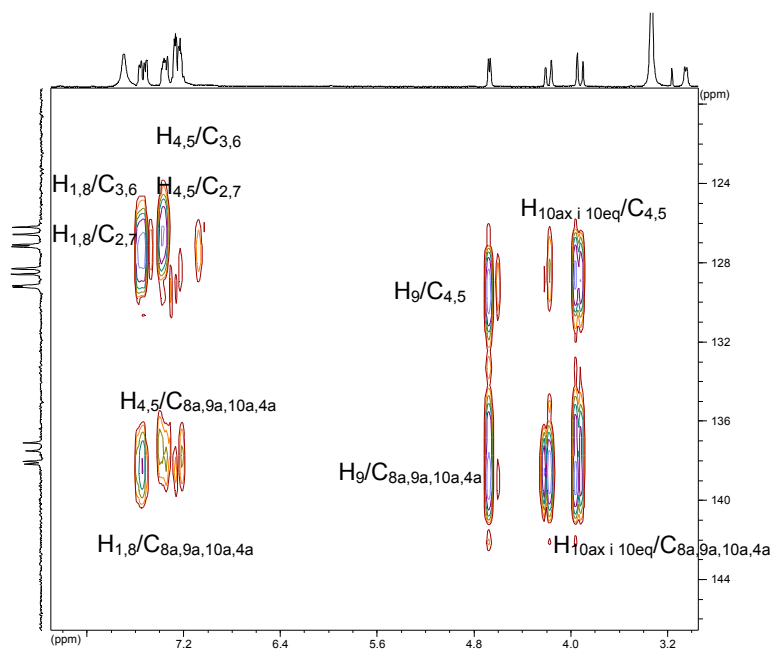
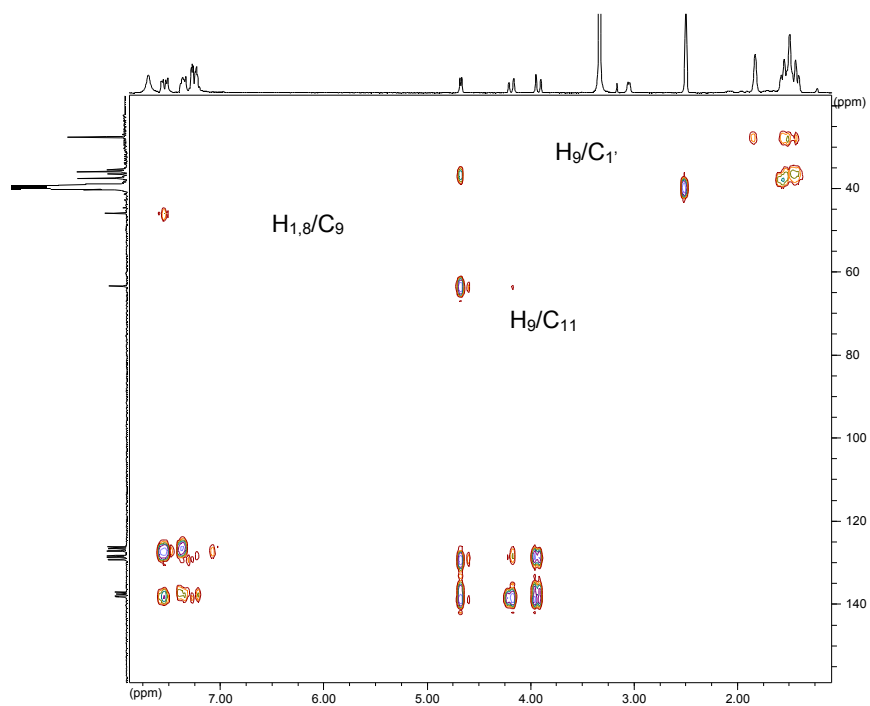
Taula 8-4: Desplaçaments químics dels carbonis del clorhidrat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina en d₆-DMSO.



Espectre 8-5: Espectre de ^{13}C del clorhidrat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina en $\text{d}_6\text{-DMSO}$.



Espectre 8-6: Ampliacions de la zona alifàtica i aromàtica de l'espectre HMQC del clorhidrat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina en DMSO-d₆.



Espectre 8-7: Espectre HMBC del clorhidrat de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina en d_6 -DMSO. Inclou una ampliació de la part aromàtica.

8.2.2 Estudi conformational de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina 34

8.2.2.1 Determinació de la conformació preferent

Com a conseqüència de la pèrdua d'aromaticitat de l'anell central de l'antracè, aquesta molècula pot presentar dues conformacions nau⁹ (la conformació cadira no pot tenir lloc degut a la rigidesa que confereixen els dos anells aromàtics a la molècula). En una de les conformacions (A) tenim el H₉ en posició pseudo-equatorial mentre que en l'altre (B) el H₉ es troba en pseudo-axial (Figura 8-5).

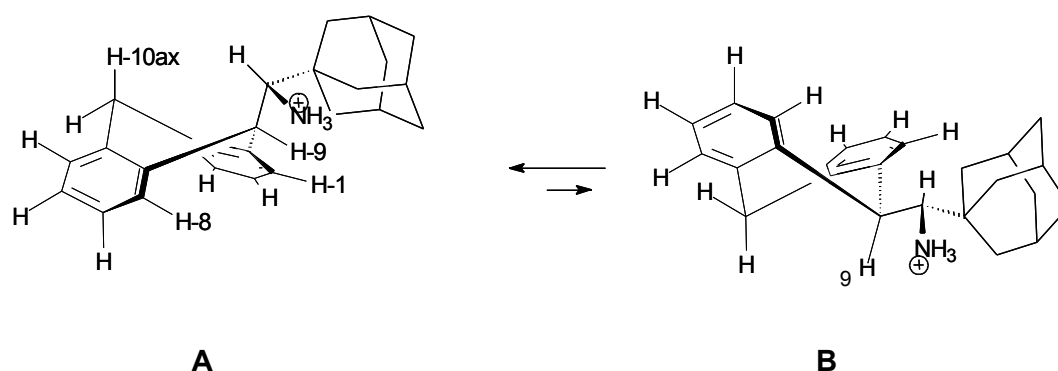


Figura 8-5: Visualització de les dues conformacions nau que pot presentar **37**.

L'experiment NOEDIFF (Espectre 8-2) ens va permetre identificar quina de les dues conformacions nau era la més favorable. L'espectre mostra com a en irradiar el H₉ només s'obté efecte NOE sobre els protons aromàtics H₁ i H₈ i no sobre el H_{10ax}. Això només és viable si la conformació majoritària adoptada per la molècula és la A.

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

Fins ara s'han enregistrat una sèrie d'experiments NOEDIFF que han servit per elucidar l'estructura de la molècula i per determinar quina és la seva conformació majoritària però no s'ha donat rellevància ni s'ha intentat explicar perquè quan s'irradia el H₁₁ (Espectre 8-3) només s'obté efecte NOE sobre un dels protons aromàtics H₁ o H₈.

⁹ a) Dhar, R. K.; Sygula, A.; Fronczek, F. R.; Rabideau, P. W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9417. b) Rabideau, P. W. *The conformational analysis of cyclohexenes, cyclohexadienes and related hydroaromatic compounds*, VCH Publishers Inc., New York, **1989**.

Aquest fet es pot explicar després de fer el càlcul teòric de la barrera de rotació del enllaç C₉-C₁₁ i d'estudiar l'energia estàtica dels diferents rotàmers que presenta la molècula.

El valor de la barrera de rotació es va trobar mitjançant l'ús de la Mecànica Molecular i el camp de forces utilitzat va ser el MM3. En la superfície d'energia potencial es va representar el gir de l'angle diedre format pels àtoms N-C₁₁-C₉-C_{9a} (1), angle del qual es volia calcular la barrera, així com el de l'angle C₉-C₁₁-C₁₂-H₂₇ (2) que és el responsable de la rotació del grup amino (Figura 8-6). L'interval de gir escollit en cada càlcul va ser de 10°.

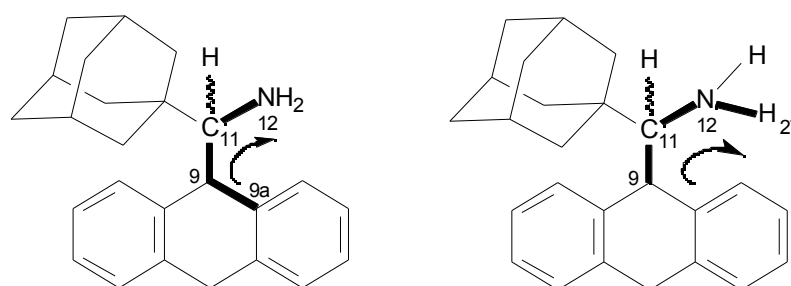


Figura 8-6: Representació dels angles diedres utilitzats per fer el càlcul de la barrera de rotació.

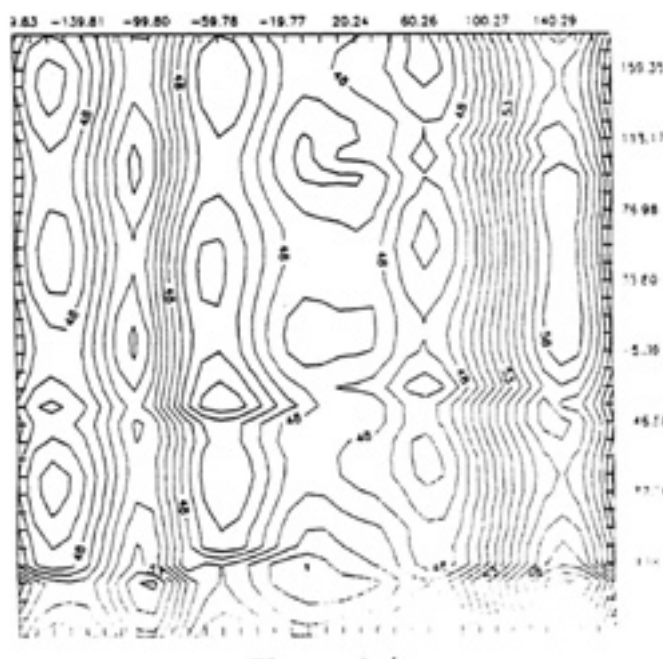


Figura 8-7: Superfície de potencial de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina.

Aquesta superfície (Figura 8-7) mostra els mínims i màxims energètics pels quals passa la molècula en variar els dos angles esmentats anteriorment, per tant de l'anàlisi d'aquests punts es pot extreure el valor teòric de la rotació de l'angle C₉-C₁₁. D'aquesta manera el valor trobat és de 3.89 kcal/mol. Aquest valor tant petit indica que l'enllaç gira sense cap tipus de dificultat.

L'explicació a l'efecte NOE es va trobar doncs, quan es va estudiar la població dels diferents rotàmers que mostra aquesta molècula en girar l'enllaç C₉-C₁₁ (Figura 8-8).

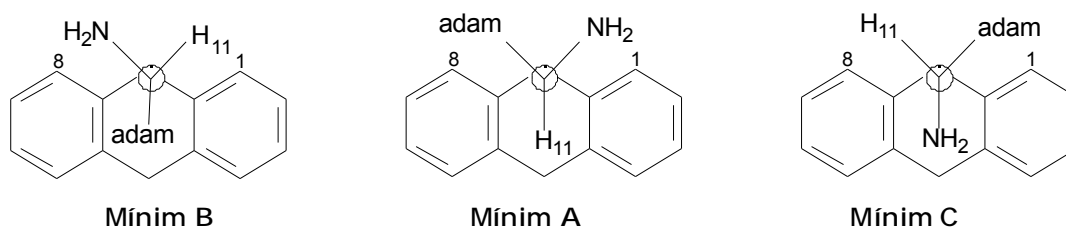


Figura 8-8: Rotàmers de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina.

Gràcies als valors energètics d'aquests mínims es va poder fer el càlcul de les poblacions d'aquest tres confòrmers i els resultats que es van obtenir són els següents:

Mínim A: 64%

Mínim B: 12%

Mínim C: 24%

La conformació majoritària, és a dir, la A no queda representada en l'espectre NOE ja que en ella el H₁₁ és troba lluny tant del H₁ com del H₈. La conformació poblada amb un 24%, la qual es correspon amb el mínim energètic C explica perfectament el NOE sobre el H₈ l'irradiar el doblet del H₁₁. Si s'observa la Figura 8-8 es veu que la única conformació que podria donar NOE sobre el H₁ és la que ve representada pel mínim energètic B, conformació força minoritària.

9 RESOLUCIÓ DELS ENANTIÒMERS DE L'1-ADAMANTIL-9-(9,10-DIHIDROANTRIL)METILAMINA 34

La reducció de l'1-adamantil-9-antrilmetilamina **28** dóna lloc a una mescla racèmica de dos enantiòmers, el (*S*) i el (*R*)-1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina (**34a** i **34b** respectivament) ja que l'hidrur d'alumini i liti utilitzat, pot aproximar-se al grup imino per qualsevol de les dues cares del doble enllaç.

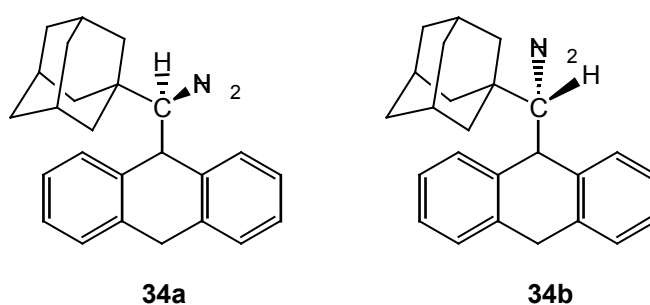


Figura 9-1: Enantiòmers de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina.

Un bon agent de solvatació quiral (CSA) ha de presentar-se en forma enantiomèricament pura per tal d'enfrontar-se davant de soluts quirals i determinar-ne la puresa enantiomèrica. Així doncs, abans de comprovar la capacitat de l'amina **34** com agent de solvatació cal resoldre els seus enantiòmers.

9.1 INTENT DE RESOLUCIÓ INDIRECTE VIA PRECIPITACIÓ DE L'AMINA PER FORMACIÓ DE LA SAL AMB L'ÀCID MANDÈLIC ENANTIOPUR

L'ús de l'àcid mandèlic enantiopur com a agent de resolució d'amines és força comú en la bibliografia.¹ Donat que, tant l'àcid (*S*)-mandèlic com el (*R*)-mandèlic són assequibles comercialment es va decidir utilitzar-los per tal d'obtenir la nostra amina **34** en forma enantiopura.

Després de fer reaccionar la mescla racèmica de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina amb l'àcid-*S*(+)-mandèlic, en el si d'etanol absolut durant 1 hora,

¹ a) Sakai, K.; Hashimoto, Y.; Kimbara, K.; Saigo, K.; Murakami, H.; Nohira, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3414. b) Zingg, S. P.; Arnett, E. M.; McPhail, A. T.; Bothner-By, A. A.; Gilkerson, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1565.

no es va poder detectar la formació de la sal esperada. Aquest fet ens va sorprendre força ja que aquest mètode havia estat utilitzat en el nostre grup per obtenir l'1-(9,10-dihidro-9-antril)-2,2-dimetilpropilamina en forma enantiomèricament pura.²

9.2 INTENT DE RESOLUCIÓ DIRECTE DE L'1-ADAMANTIL-9-(9,10-DIHIDROANTRIL)METILAMINA 34

Donat que el mètode anterior no ens va permetre separar el (*R*) i el (*S*)-1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina es va intentar la resolució cromatogràfica del racemat de **34**. La fase quiral estacionària utilitzada va ser la (*R,R*)-Whelk-O1. Les seves característiques s'han descrit en el capítol 5 de la part teòrica.

Així doncs, es va injectar l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina en condicions analítiques variant la polaritat de la fase mòbil i el flux per trobar els paràmetres que portessin a una bona resolució, però en cap cas es va aconseguir separar els enantiòmers de **34**.

Les condicions assajades queden recollides en la següent taula (Taula 9-1):

λ d'observació (nm)	Mescla eluent	Flux (ml/min)
254	90 d'hexà : 10 d'isopropanol	3.5
254	90 d'hexà : 10 d'isopropanol	5
254	98 d'hexà : 2 d'isopropanol	5
254	85 d'hexà : 15 isopropanol	4
254	95 d'hexà : 5 acetat d'etil	5

Taula 9-1: Resum de les condicions assajades per tal de separar els enantiòmers de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina.

² Port, A.; Jaime, C.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1295.

9.3 INTENTS DE RESOLUCIÓ DIRECTA AMB DIFERENTS DERIVATS DE L'1-ADAMANTIL-9-(9,10-DIHIIDROANTRIL)METILAMINA 34

La dificultat en la separació dels enantiòmers de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina ens va portar a utilitzar una nova estratègia basada en la derivatització de l'amina **34** en forma de carbamat i d'amida.

Un cop sintetitzats aquests derivats es procediria a la separació cromatogràfica quiral i a la posterior hidròlisi, obtenint-se així l'amina **34** desitjada en forma enantiopura.

9.3.1 Síntesi, estudi estructural i intent de separació enantiomèrica de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilcarbamat de metil 38

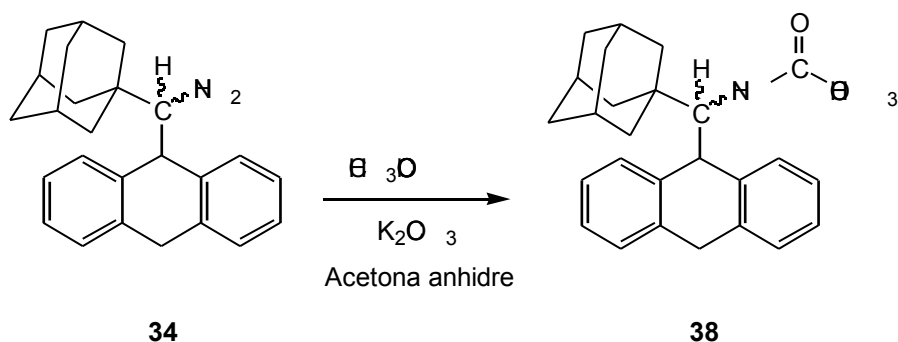
9.3.1.1 Síntesi de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilcarbamat de metil 38

En la bibliografia³ apareixen un gran nombre de compostos que reaccionen amb amines per donar lloc a carbamats amb molts bons rendiments. L'elecció del metil cloroformiat en el nostre cas, no es va basar però, en el rendiment sinó en la grandària. La presència del grup adamantil en l'amina **34** podria donar lloc a impediments estèrics importants, cosa que faria disminuir la reactivitat d'aquesta molècula. Així doncs, es va decidir buscar un reactiu d'estructura senzilla i volum petit per tal de no accentuar aquest efecte. Aquest raonament va portar a sintetitzar l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilcarbamat de metil **38**.

La ruta sintètica (Esquema 9-1) seguida va ser descrita per Corey⁴ en la síntesi de la Maytansina.

³ Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis* **1991**, p. 315.

⁴ Corey, E. J.; Bock, M. G.; Kozikowski, A. P.; Rama Rao, A. V.; Floyd, D.; Lipshutz, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 12, 1051.



Esquema 9-1

El carbamat **38** es va obtenir amb un 63% de rendiment després de la purificació per cromatografia en columna de gel de sílice.

9.3.1.2 Intent de separació dels enantiòmers de l'1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilcarbamate de metil **38**

La resolució dels enantiòmers del carbamat **38** es va assajar via HPLC utilitzant com a columna quiral la (*R,R*)-Whelk-O1. Després de provar diferents polaritats per a la fase mòbil, varis fluxos i pressions mai es va aconseguir una bona separació.

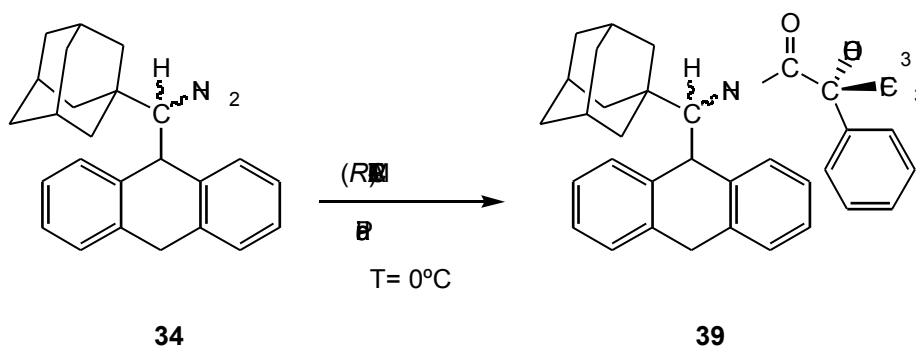
Com a conseqüència d'això, ja no es va procedir a la posterior hidròlisi del carbamat.

9.3.2 **Intent d'obtenció de la *N*-[1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metil]-3,3,3-trifluoro-2-metòxi-2-fenil-(2*R*)-propilamida **39****

L'últim mètode que es va assajar per intentar separar els enantiòmers de l'amina **34** va ser la formació de l'amida diastereomèrica procedent de la reacció de **34** amb el clorur de l'àcid de Mosher.

El clorur de l'àcid -metòxi- -(trifluorometil)fenilacètic (Cl-MTPA) presenta en la seva estructura un grup fenil que podria provocar problemes d'impediments estèrics amb el grup adamantil i dificultar la síntesi de l'amida desitjada **39**. Però per altre banda, suposa una avantatge ja que utilitzant aquest reactiu s'aconsegueix augmentar el nombre d'anells aromàtics del nostre compost i per tant augmentar també la seva interacció amb la fase estacionària quiral. El rebliment a utilitzar (Whelk-O1) permet separar un gran nombre de mesclures racèmiques, però sobretot aquelles que creen una interacció *-stacking* entre el producte i el rebliment de la columna.

La síntesi⁵ de l'amida **39** es va dur a terme segons:



Esquema 9-2

Després de 22 hores de reacció es va recuperar completament el producte de partida.

9.4 CONCLUSIÓ

Després de realitzar proves molt diverses per tal d'aconseguir la separació enantiomèrica de la (*RS*)-1-adamantil-9-(9,10-dihidroantril)metilamina, podem dir que cap d'elles ha donat resultats positius. Per tant, al no disposar de la forma enantiopura de l'amina **34** no s'han pogut realitzar els experiments de H^1 RMN que permetrien determinar la seva capacitat com agent de solvatació quiral.

⁵ White, E. *Org. Synth. Collect.* **1973**, vol. 5, p.336.