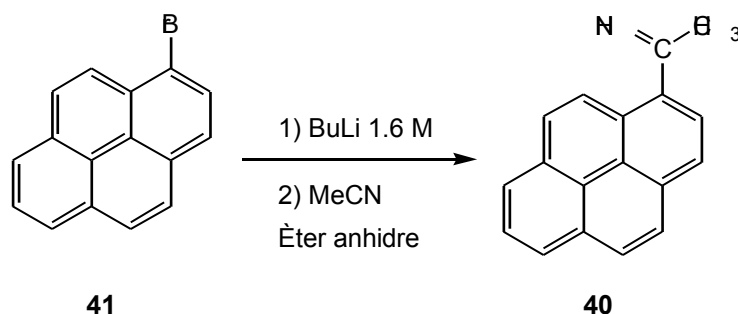


10 SÍNTESI DE L'1-(1-PIRENIL)ETILAMINA 18. ESTUDI CONFORMACIONAL I ESPECTRAL

10.1 SÍNTESI DE L'1-(1-PIRENIL)ETILAMINA 18

La ruta sintètica proposada per obtenir l'1-(1-pirenil)etilamina **18** és la mateixa que la plantejada, en el capítol anterior, per aconseguir l'amina **17**. Aquesta *via* requereix en primer lloc la síntesi de la imina precursora a partir del corresponent derivat aromàtic bromat i a continuació la reacció de reducció que permetrà arribar a l'amina desitjada.

Tenint en compte els treballs de Casarini i col·laboradors,⁶ l'obtenció de l'1-(1-pirenil)etilimina **40** es va iniciar amb la formació del derivat litiat del pirè i el posterior atac nucleofílic d'aquest a l'acetonitril (Esquema 10-1).



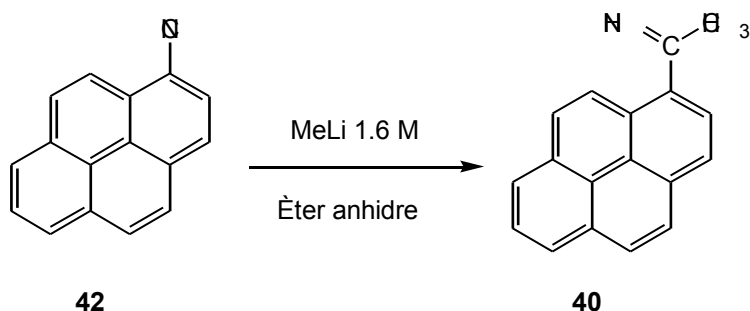
Esquema 10-1: Primera ruta sintètica assajada per obtenir l'1-(1-pirenil)etilimina **40**.

Aquest procediment, contràriament a l'esperat, no ens va portar a la imina **40** sinó que el producte majoritari de la reacció, detectat per cromatografia de gasos, va ser el pirè. El punt conflictiu d'aquest procés creiem que podria ser la relativa acidesa dels protons de l'acetonitril, els quals donarien lloc a una reacció àcid-base amb l'anió pirenil. Per comprovar aquest fet es va realitzar una prova sota les mateixes condicions però en aquest cas utilitzant com a electròfil el pivalonitril, compost que no disposa d'hidrògens en posició .

El resultat va ser l'obtenció de l'1-(1-pirenil)-2,2-dimetilpropilimina amb un 48% (rendiment per cromatografia de gasos) confirmant-se així les nostres sospites.

⁶ Casarini, D.; Lunazzi, L.; Macciantelli, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1992**, 1363.

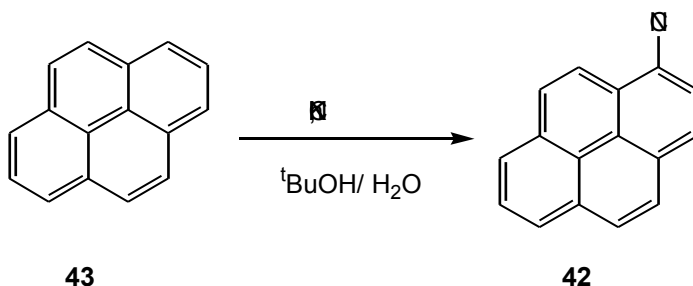
Disposant d'aquesta informació es va decidir assajar doncs, una nova estratègia per tal d'obtenir l'1-(1-pirenil)etilimina **40**. El procediment escollit va ser el següent (Esquema 10-2):



Esquema 10-2: Segona ruta sintètica assajada per obtenir l'1-(1-pirenil)etilimina **40**.

En aquest cas, és l'anió metil qui actua com a nucleòfil, atacant el carboni electròfil del grup ciano del derivat aromàtic, el qual no disposa d'hidrògens en posició 1. Així, s'aconsegueix obtenir la imina desitjada **40** amb un 42% de rendiment després de la purificació per cromatografia en columna de gel de sílice.

Aquest mètode de síntesi implica l'ús de l'1-cianopirè **42** com a producte de partida. Donat que aquest compost no és assequible comercialment es va procedir a realitzar un repàs bibliogràfic per tal de trobar un bon procediment que ens permetés disposar d'aquesta molècula. Aquesta cerca ens va portar a la síntesi de l'1-cianopirè **42** a través d'una fotosubstitució nucleofílica aromàtica⁷ (Esquema 10-3).



Esquema 10-3: Ruta sintètica seguida per l'obtenció de l'1-cianopirè.

⁷ a) Tintel, C.; Rietmeyer, F. J.; Cornelisse, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1983**, *102*, 224. b) Yasuda, M.; Pac, C.; Sakurai, H. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1981**, 746.

Partint del pirè, compost disponible comercialment, i com a producte d'aquesta irradiació es va aconseguir l'1-cianopirè **42** amb un 45% de rendiment.

Un cop enllestits els processos d'obtenció de l'1-cianopirè **42** i de l'1-(1-pirenil)etilamina **40**, només cal reduir la imina per tal d'obtenir l'amina desitjada. La reacció de reducció es va dur a terme amb èxit utilitzant hidrur d'alumini i liti, com a agent reductor, en el si d'èter anhidre i a 40 °C de temperatura.

Finalment i com a conseqüència del llarg procés sintètic que suposa l'obtenció de l'amina desitjada, es va decidir assajar una sèrie de mètodes que implicaven la síntesi de **18** en un sol pas.

En primer lloc es va intentar realitzar una aminació reductiva utilitzant cianoborhidrur de sodi amb⁸ i sense⁹ ZnCl₂, però en cap cas es va obtenir l'amina desitjada, per contra es va recuperar pràcticament tot el producte de partida.

Una segona i última prova assajada va ser la reacció entre l'1-acetilpirè, formamida i àcid fòrmic a alta temperatura (reacció de Leuckart).¹⁰ En aquest cas si que es va poder detectar la presència de l'amina desitjada **18** però amb un rendiment molt baix (13% per cromatografia de gasos).

Així doncs, veient els resultats es va decidir abandonar la recerca de l'obtenció de l'1-(1-pirenil)etilamina **18** en un sol pas i es va sintetitzar *via* 1-cianopirè, imina i posterior reducció.

10.2 ESTUDI ESTRUCTURAL I CONFORMACIONAL DE L'1-(1-PIRENIL)ETILAMINA 18

10.2.1 Estudi estructural de l'1-(1-pirenil)etilamina 18

10.2.1.1 Assignació de l'espectre de ¹H RMN

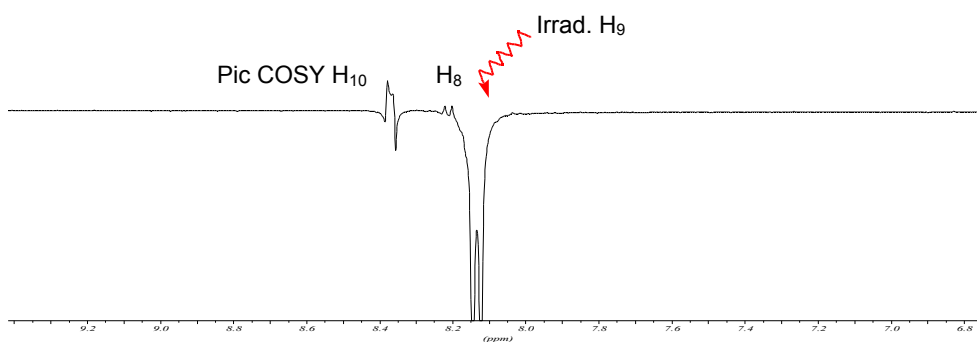
L'espectre de ¹H de l'1-(1-pirenil)etilamina **18** (Espectre 10-2) presenta dos senyals a la zona alifàtica, un en forma de doblet que integra tres i que s'associa als protons del grup metil i una banda ampla que correspon al grup amino. Al voltant de les 6 ppm apareix el

⁸ Kim, S.; Ho Oh, C.; Suk Ko, J.; Han Ahn, K.; Jin Kim, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1927.

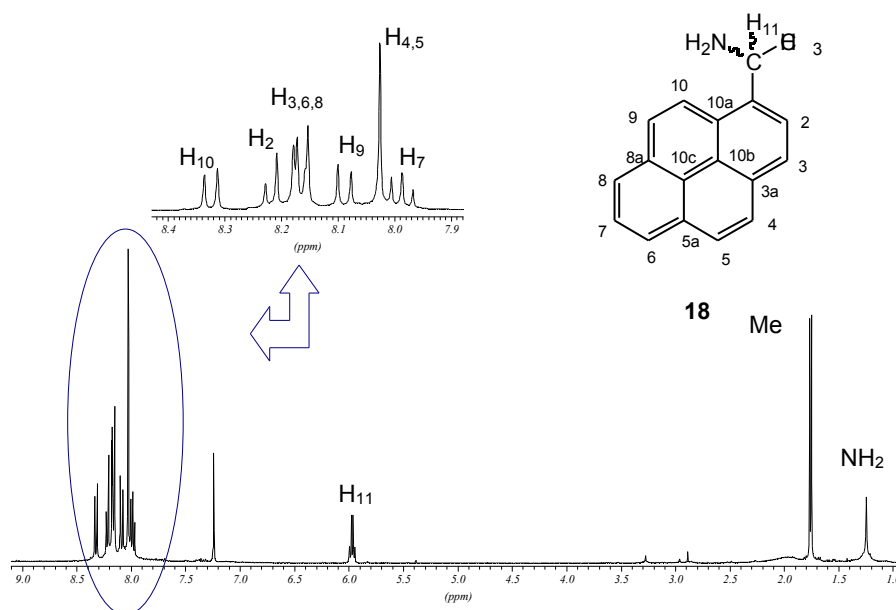
⁹ Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897.

¹⁰a) Marcus, E.; Fitzpatrick, T. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1031. b) Marcus, E.; Fitzpatrick, T. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 199.

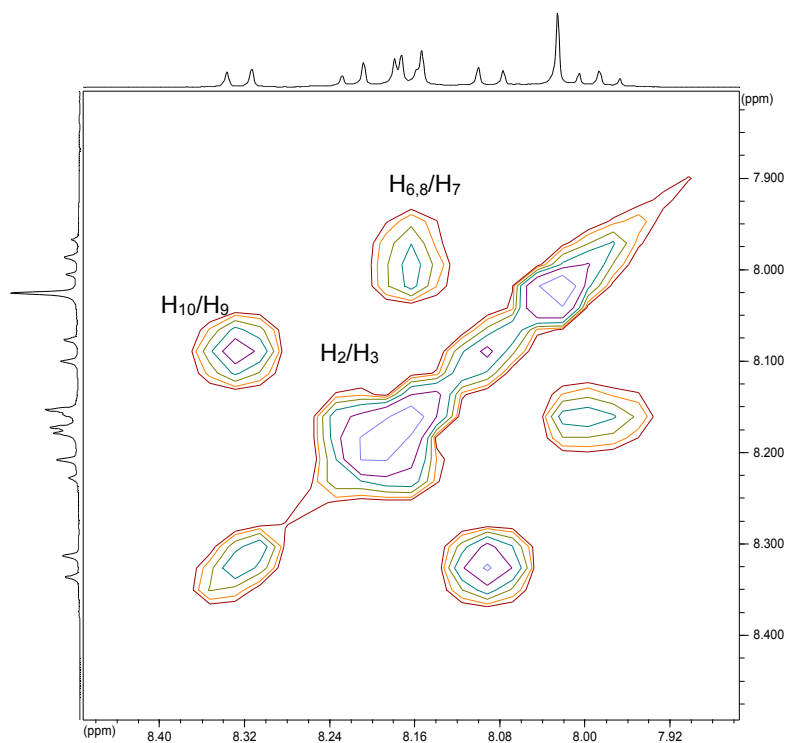
quadruplet del H₁₁, el qual integra 1. Finalment, en la zona aromàtica es troben tots els senyals dels protons de l'anell pirènic molt propers entre si. Els H₁₀ i H₂ s'identifiquen per similitud als desplaçaments químics teòrics del naftalè. El H₇ s'assigna donada la seva multiplicitat, és a dir, és l'únic protó que es pot acoblar a dos nuclis amb una constant d'acoblament similar i donar lloc a un senyal en forma de triplet. El H₈ s'identifica després d'enregistrar un espectre DPFGE-NOE on s'irradia selectivament el H₉ (Espectre 10-1). A partir d'aquests valors i amb l'ajut de l'espectre bidimensional COSY (Espectre 10-3) s'assignen la resta de senyals.



Espectre 10-1: Espectre DPFGE-NOE de **18** en CDCl₃ després d'irradiar selectivament el H₉ amb una potència atenuada de 73 dB durant un temps de 80 ms. Nombre d'scans 32.



Espectre 10-2: Espectre de ¹H RMN de **18** en CDCl₃ i 32 scans d'adquisició.



Espectre 10-3: Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre COSY de l'1-(1-pirenil)etilamina en CDCl_3 i 16 scans d'adquisició. La grandària de la fid és de $\text{TD1}=1024$ i $\text{TD2}=512$.

Els desplaçaments químics dels protons de l'1-(1-pirenil)etilamina, així com les seves constants d'acoblament queden recollits en les taules Taula 10-1 i Taula 10-2, respectivament.

Protó	NH_2	H_{Me}	H_{11}	H_7	$\text{H}_{4,5}$	H_9	$\text{H}_{3,6,8}$	H_2	H_8
δ ppm	1.21	1.76	5.97	7.99	8.03	8.09	8.16	8.22	8.32
Multip.	s	d	q	t	s	d	m	d	d

Taula 10-1: Desplaçaments químics i multiplicitat de les bandes dels protons de l'1-(1-pirenil)etilamina **18** en CDCl_3 .

J(Hz)	Me	H_7	H_9
H_{11}	6.48	/	/
$\text{H}_{6,8}$	/	7.36	/
H_{10}	/	/	9.39

Taula 10-2: Constants d'acoblament entre alguns dels protons de l'1-(1-pirenil)etilamina **18**.

10.2.1.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C RMN

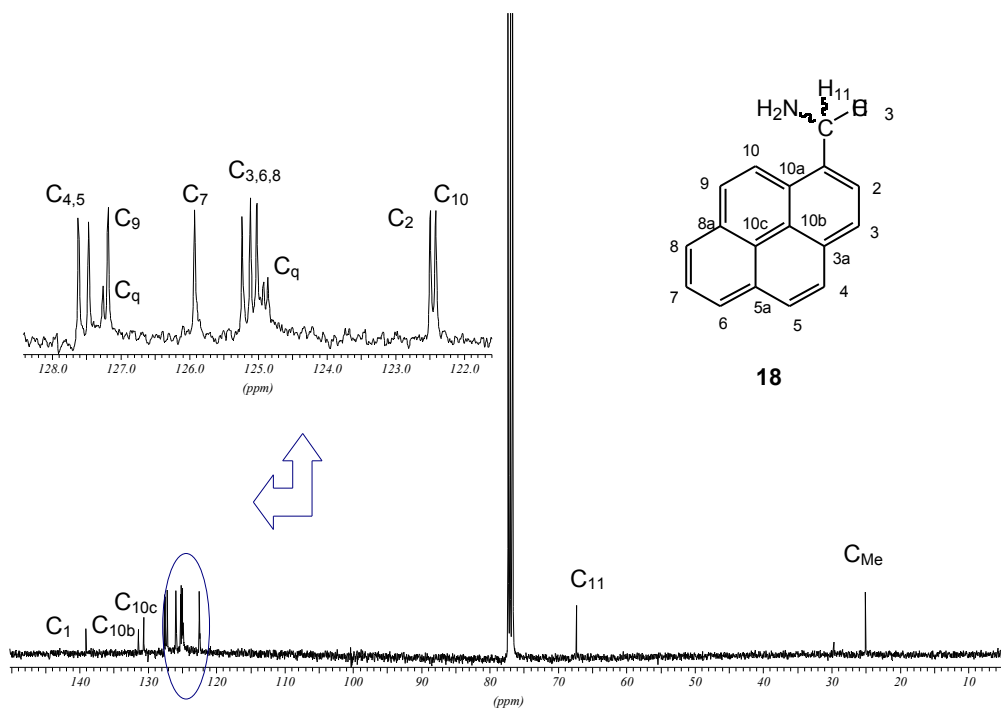
L'elucidació de l'espectre de carboni d'aquesta molècula (Espectre 10-4) ha estat possible gràcies a l'enregistrament de dos experiments bidimensionals, l'HMQC i l'HMBC. Els primers carbonis identificats han estat el C_{Me} i el C_{11} pel propi valor del seus desplaçaments químics i per la correlació amb el H_{Me} i el H_{11} . L'espectre HMQC també ha permès identificar els carbonis C_7 , $\text{C}_{4,5}$, C_9 i $\text{C}_{3,6,8}$ (Espectre 10-5). El doblet del H_{10} i el del H_2 correlacionen amb dos carbonis molt propers entre si ($\delta = 122.49$ i $\delta = 122.42$). Per tal de distingir-los ha calgut utilitzar la informació procedent de l'experiment HMBC (Espectre 10-6). En ell, el H_9 presenta un pic de correlació a 2 enllaços amb el C_{10} mentre que el multiplet del H_3 ho fa amb el C_2 . Per altre banda, alguns dels carbonis quaternaris s'han resolt gràcies a la comparació del trobat amb el valor teòric de desplaçament químic dels carbonis del pirè. Aquest ha estat el cas dels C_{10a} , C_{10b} i C_{10c} , corroborat per l'HMBC. D'altres s'han pogut assignar a través dels acoblaments a llarga distància observats en l'HMBC.

Totes aquestes dades es troben recollides en la Taula 10-3:

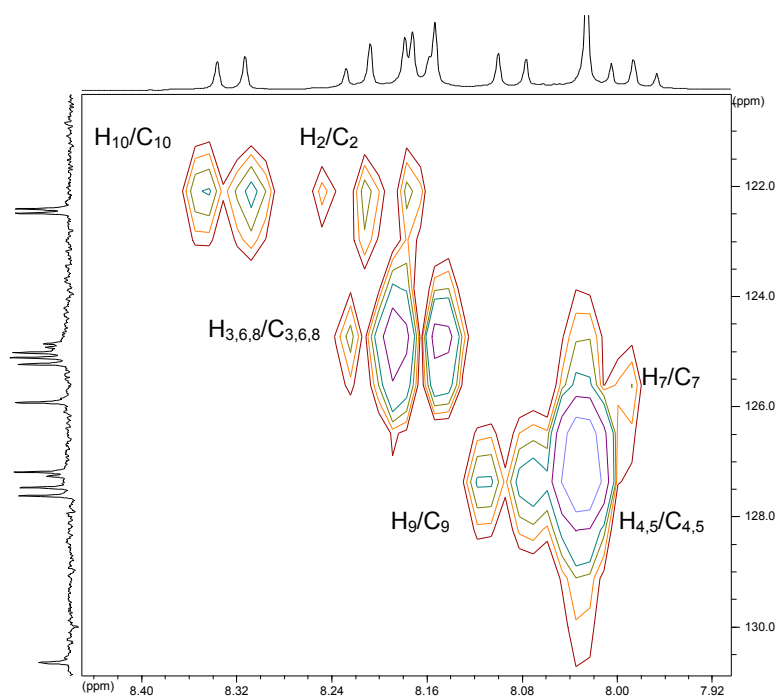
Carboni	C_{Me}	C_{11}	C_{10}	C_2	$\text{C}_{3a,10c,8a,5a}$	$\text{C}_{3,6,8}$
δ ppm	25.07	67.34	122.42	122.49	127.26 124.92, 124.86	125.24, 125.11 125.02

Carboni	C_7	C_9	$\text{C}_{4,5}$	C_{10a}	C_{10b}	C_1
δ ppm	125.93	127.19	127.62 127.47	130.64	131.39	139.09

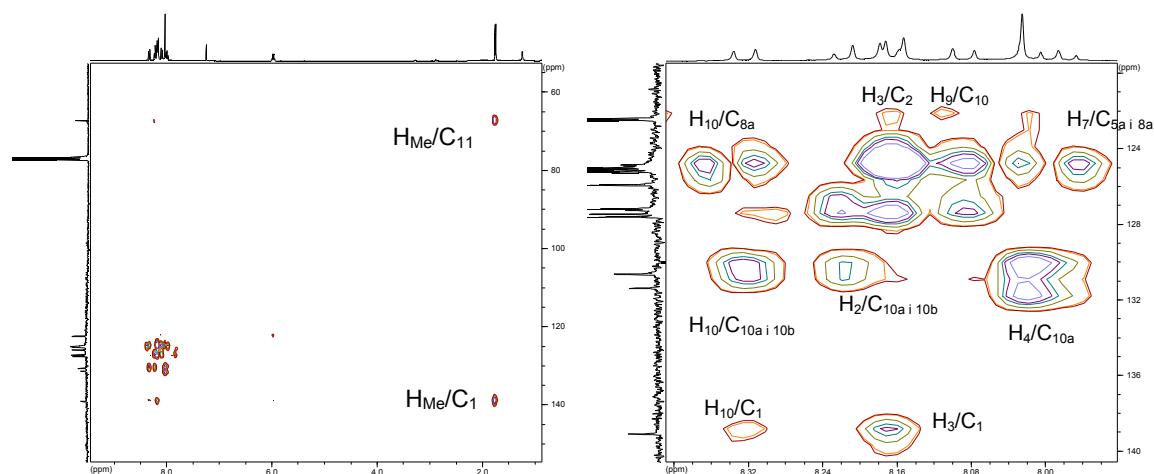
Taula 10-3: Desplaçaments químics dels carbonis de l'1-(1-pirenil)etilamina **18** en CDCl_3 .



Espectre 10-4: Espectre de ^{13}C RMN de l'amina 18 en CDCl_3 i 16 K d'adquisició.



Espectre 10-5: Ampliació de la zona aromàtica de l'espectre HMQC de l'1-(1-pirenil)etilamina en CDCl_3 .



Espectre 10-6: Espectre HMBC de l'1-(1-pirenil)etilamina. S'inclou una ampliació de la zona aromàtica.

10.2.2 Estudi conformacional de l'1-(1-pirenil)etilamina 18

Estudis previs realitzats en el nostre grup de treball mostren que molècules com l'1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol,¹¹ el 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propanol,¹² la 2,2-dimetil-1-(1-naftil)propilamina,¹³ el 2,2,2-trifluoro-1-(1-pirenil)etanol¹⁴ presenten, en el gir de l'enllaç C(sp²)-C(sp³), una conformació preferent on el pla que defineix l'anell aromàtic i el grup trifluorometil o *tert*-butil es troben situats en perpendicular (Figura 10-1).

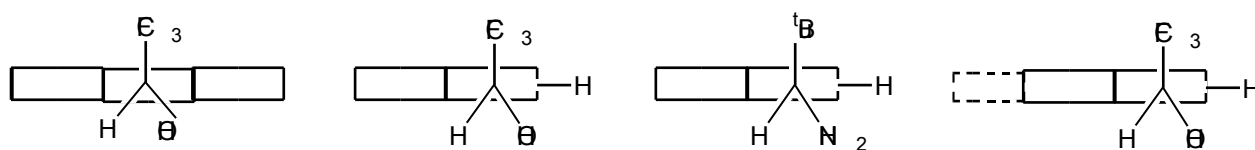


Figura 10-1: Representació de la conformació preferent en cada molècula.

¹¹ Jaime, C.; Virgili, A.; Claramunt, R. M.; López, C.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6521.

¹² Pomares, M. *Treball de Recerca*, Universitat Autònoma de Barcelona, **1998**.

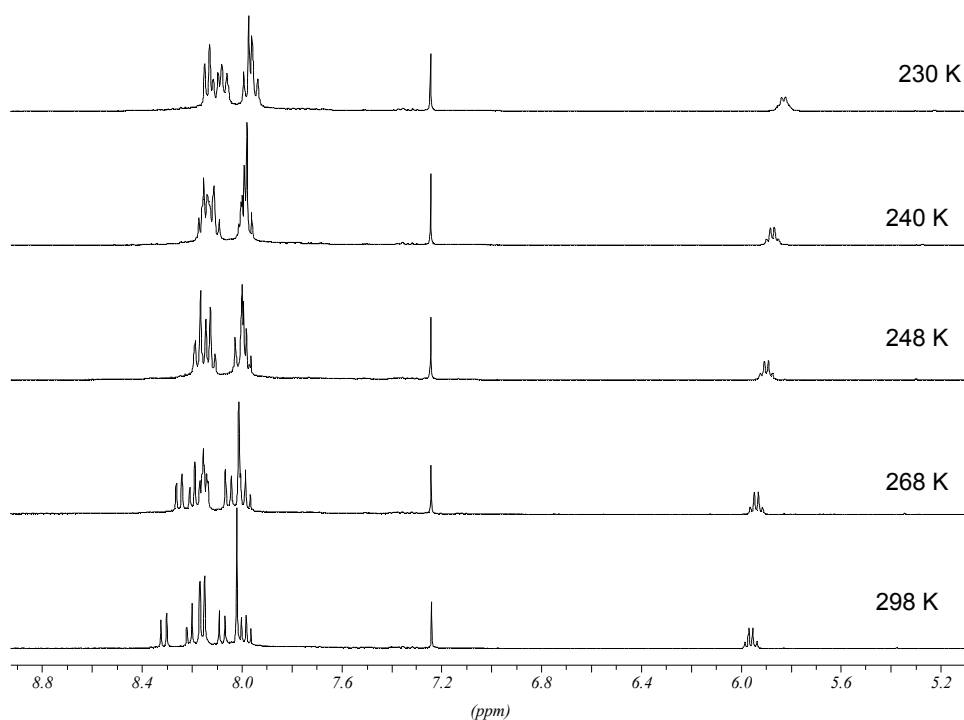
¹³ Port, A. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **1998**.

¹⁴ Muñoz, A. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2000**.

10.2.2.1 Estudi a baixa temperatura

L'espectre de ^1H de l'amina **18** a temperatura ambient presenta un únic senyal per a cada nucli. Aquest fet implica que la barrera de rotació de l'enllaç $\text{C}_1\text{-C}_{11}$, a aquesta temperatura, ha de ser baixa. En cas contrari l'espectre mostraria dos senyals per cada protó, un per l'atropoisòmer *sc* i l'altre per l'*ac*, sempre i quan, el % de població que presenten cada un dels rotàmers sigui suficient com per ser observada per RMN.

Considerant doncs, la lliure rotació de l'enllaç $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ a temperatura ambient, es va proposar baixar la temperatura a fi d'alentir la conversió entre els dos atropoisòmers i poder observar-los per RMN. L'Espectre 10-7 mostra una sèrie d'espectres enregistrats a temperatures cada cop més baixes.



Espectre 10-7: Espectres de ^1H RMN de l'1-(1-pirenil)etilamina en CDCl_3 a diferents temperatures i 32 scans d'adquisició.

L'últim experiment es va adquirir a 230 K en CDCl_3 , moment en que encara no apareixen senyals procedents de cap altre atropoisòmer. Aquest fet només es pot explicar dient que la població d'un dels conformers és tan minoritària que no contribueix en l'espectre de protó. Per tal de corroborar aquesta informació es va recórrer a l'ajut d'experiments NOE.

10.2.2.2 Experiments NOE

Considerant els equilibris conformacionals proposats en la Figura 10-3 la irradiació dels H_{10} i H_{11} ens donaran prou informació com per conèixer quin dels dos atropisòmers l'*ac* o el *sc* serà el majoritari i quin el minoritari.

Si s'irradia el H_{10} i s'obté efecte NOE sobre H_{11} i sobre el grup metil, el confòrmer majoritari serà l'*ac*, mentre que si aquesta irradiació dóna lloc a efecte NOE sobre el grup amino i el metil ens trobem majoritàriament davant el confòrmer *sc*.

El mateix raonament es pot fer si es satura el H_{11} . La saturació de H_{11} donarà efecte NOE sobre el H_{10} si el confòrmer majoritari és l'*ac* i donarà NOE sobre el H_2 si el majoritari és el *sc*. Tot això queda recollit gràficament en la Figura 10-4:

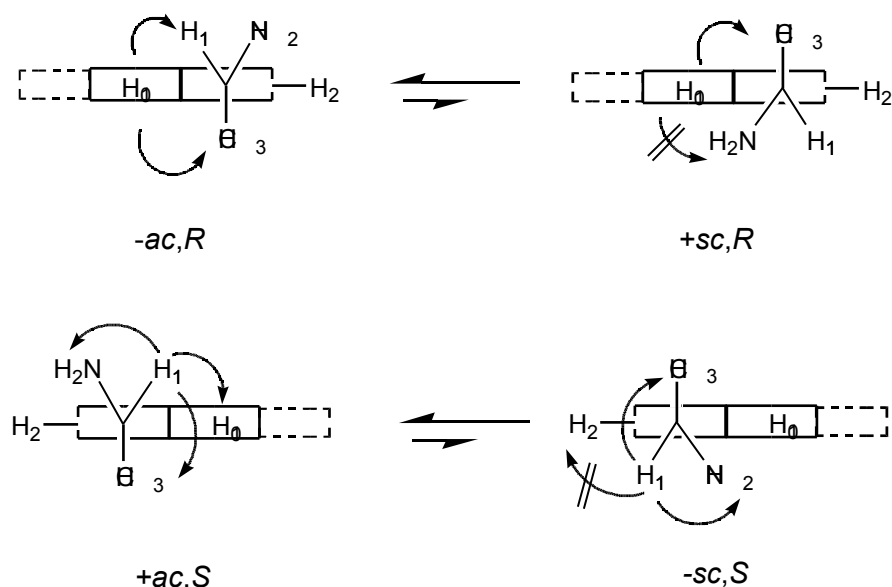
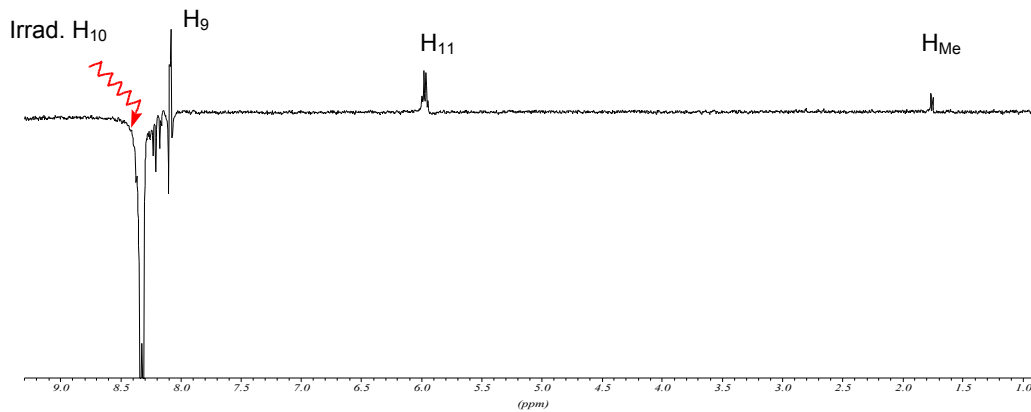


Figura 10-4: Efectes NOE observats en irradiar selectivament els H_{10} i H_{11} .

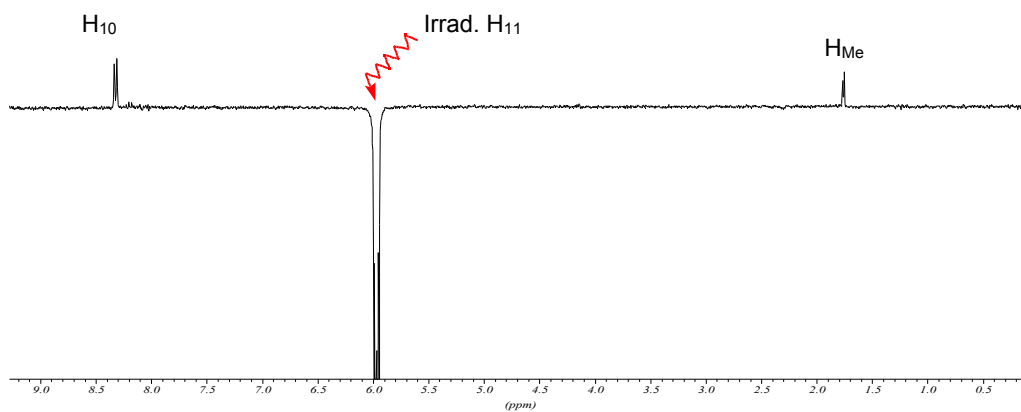
Així del resultat de l'Espectre 10-8 i Espectre 10-9 podem concloure que l'atropisòmer més poblat per l'1-(1-pirenil)etilamina **18** és l'*ac* i que el *sc* és pràcticament inexistent. Estudis¹⁶ previs a aquest, coincideixen en afirmar que en molècules d'aquest tipus la

¹⁶ a) Casarini, D.; Foresti, E.; Lunazzi, L. Macciantelli, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 4527. b) Muñoz, A. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2000**. c) Pomares, M. *Treball de Recerca*, Universitat Autònoma de Barcelona, **1998**.

conformació majoritària és aquella en la que el grup amino o hidroxil es troba fora de la influència de l'anell aromàtic.



Espectre 10-8: Espectre DPFGE-NOE de l'1-(1-pirenil)etilamina en CDCl₃. Irradiació selectiva de el H₁₀, nombre d'scans 32.



Espectre 10-9: Espectre DPFGE-NOE de l'1-(1-pirenil)etilamina en CDCl₃ després d'irradiar selectivament el H₁₁. Nombre d'scans 32.

11 RESOLUCIÓ DELS ENANTIÒMERS DE L'1-(1-PIRENIL)ETILAMINA 18

Un cop sintetitzada l'amina **18** i abans de comprovar la seva capacitat com a agent de solvatació quiral, és indispensable resoldre els seus enantiòmers. Una vegada separats, serà un d'ells qui s'enfrontarà al solut quiral per tal de determinar-ne la puresa enantiomèrica.

La resolució d'aquesta mescla s'ha assajat *via* HPLC quiral. La columna utilitzada ha estat, una vegada més, la (*R,R*)-Whelk-O1 dissenyada pel professor W. H. Pirkle i comercialitzada per Regis.

11.1 INTENT DE RESOLUCIÓ DIRECTA DE L'1-(1-PIRENIL)ETILAMINA 18

El primer pas per aconseguir una bona separació entre enantiòmers consisteix en trobar unes determinades condicions de velocitat de flux, de composició de la fase mòbil, etc. que permetin eluir un i altre enantiòmer de forma clarament diferenciada, és a dir, cal optimitzar el procés de separació.

Per tal de dur a terme aquest procés, es van realitzar diverses injeccions de l'1-(1-pirenil)etilamina **18** variant una sèrie de paràmetres. La Taula 11-1 recull les condicions assajades :

λ d'observació (nm)	Mescla eluent	Flux (ml/min)
254	70 d' hexà: 30 d'isopropanol	3.5
254	70 d'hexà: 30 d'isopropanol	2
254	80 d'hexà: 20 d'isopropanol	2
254	90 d'hexà: 10 d'isopropanol	3.5

Taula 11-1: Resum de les condicions analítiques assajades per resoldre els enantiòmers de l'1-(1-pirenil)etilamina.

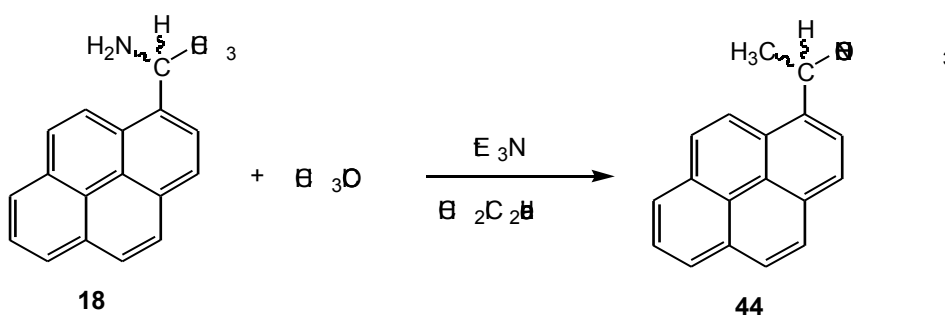
Tots els cromatogrames obtinguts com a resultat d'aquestes proves mostren la presència d'un únic senyal pels dos enantiòmers de l'amina **18**. Així doncs, en cap cas s'ha assolit la separació desitjada.

11.2 ASSAIGS DE RESOLUCIÓ DIRECTA AMB DIFERENTS DERIVATS DE L'1-(1-PIRENIL)ETILAMINA **18**

El fet de no haver aconseguit la separació esperada pel racèmic de **18** implica que les interaccions involucrades en el mecanisme del reconeixement quiral han estat similars pels dos enantiòmers i per tant, l'energia dels dos adsorbats diastereomèrics també. Això es tradueix en una elució simultània o gairebé simultània dels dos enantiòmers. Per tal de solucionar aquest problema, es va decidir sintetitzar un derivat de l'amina intentant que la modificació d'algun grup funcional de la molècula fos suficient per fer variar l'energia dels adsorbats formats.

11.2.1 Síntesi de la *N*-[1-(1-pirenil)etil]acetamida **44**

El primer derivat que es va decidir sintetitzar va ser la *N*-[1-(1-pirenil)etil]acetamida **44**. Aquesta molècula s'obté de la reacció entre l'amina **18** i el clorur d'acetil en el si de clorur de metilè anhidre i en presència de trietilamina, amb un rendiment del 52%.



Esquema 11-1: Síntesi del compost **44**.

La resolució dels enantiòmers d'aquesta amida es va assajar *via* HPLC quiral. L'ús de diferents polaritats en la mescla eluent, així com de diversos fluxos i pressions no va portar mai a una separació satisfactòria dels enantiòmers de **44**. La Taula 11-2 mostra les condicions en que es van fer les diferents punxades a l'HPLC quiral.

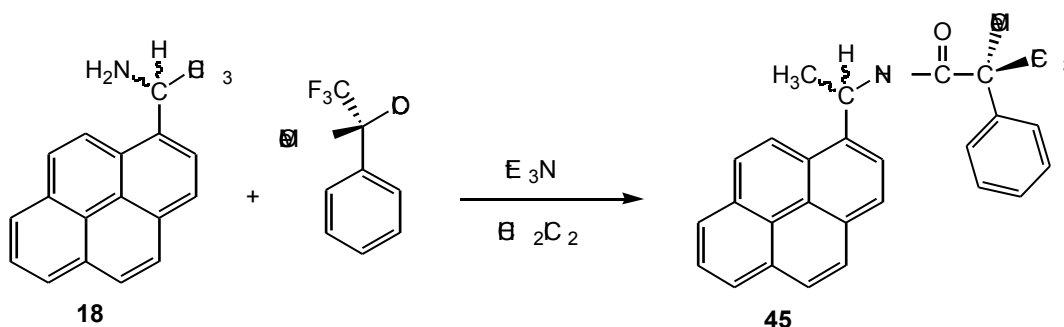
λ d'observació (nm)	Mescla eluent	Flux (ml/min)
254	70 d'hexà: 30 d'isopropanol	2
254	90 d'hexà: 10 d'isopropanol	3.5

Taula 11-2: Resum de les condicions analítiques assajades per resoldre els enantiòmers de la *N*-[1-(1-pirenil)etil]acetamida.

11.2.2 Síntesi de la *N*-[1-(1-pirenil)etil]-3,3,3-trifluoro-2-metòxi-2-fenil-(2*R*)-propilamida **45**

L'amida **45** es va sintetitzar amb l'objectiu d'intentar separar els isòmers de l'amina **18**. Amb la incorporació del grup fenil, del metòxi i del CF₃ que presenta el clorur de l'àcid de Mosher es pretenia augmentar la interacció de la nostra molècula amb la fase estacionària quiral, de forma estereoquímicament dependent, és clar.

El mètode de síntesi utilitzat per obtenir l'amida **45** és el mateix que el proposat en l'apartat 11.2.1 per sintetitzar **44**.



Esquema 11-2: Condicions sintètiques utilitzades per obtenir **45**.

Així doncs, seguint aquest procediment s'obté el compost **45** desitjat amb un 40% de rendiment.

Malauradament, l'assaig de resolució d'aquesta amida mitjançant l'HPLC quiral tampoc ens va permetre aconseguir el nostre objectiu, és a dir, la separació de l'1-(1-pirenil)etilamina.

Les proves realitzades es mostren en la següent taula:

λ d'observació (nm)	Mescla eluent	Flux (ml/min)
254	70 d'hexà: 30 d'isopropanol	2
254	90 d'hexà: 10 d'isopropanol	3.5

Taula 11-3: Resum de les condicions analítiques assajades per resoldre els enantiòmers de la *N*-[1-(1-pirenil)etil]-3,3,3-trifluoro-2-metòxi-2-fenil-(2*R*)-propilamida.

11.3 CONCLUSIÓ

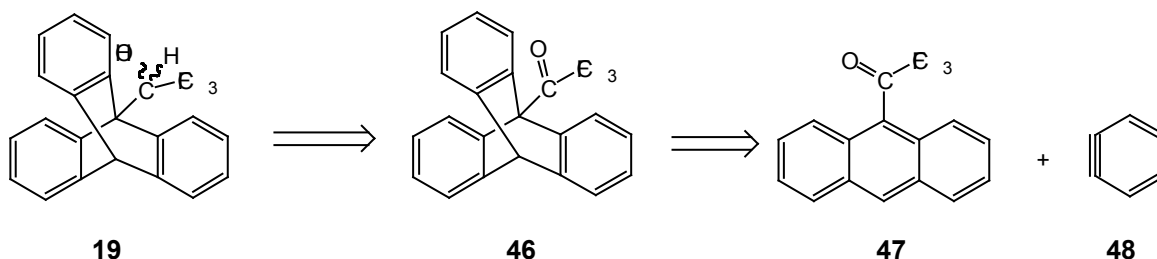
Després d'assajar diferents vies d'obtenció de l'1-(1-pirenil)etilamina **18** en forma enantiopura i no aconseguir cap resultat positiu es va decidir abandonar els nostres estudis en aquest sentit. Al no disposar d'un dels dos enantiòmers purs no es va poder avaluar la capacitat d'aquesta molècula com a agent de solvatació quiral. El que si que es va poder fer és aprofitar aquesta amina i utilitzar-la com a solut quiral (veure capítol 15, apartat 15.2.3) davant d'un agent de solvatació quiral tipus alcohol.

12 SÍNTESI DEL 2,2,2-TRIFLUORO-1-(9-TRIPTICIL)ETANOL 19

La síntesi del 2,2,2-trifluoro-1-(9-tripticil)etanol **19** inicia el segon objectiu plantejat en la present tesi. Aquest es basa en l'obtenció de nous alcohols amb bona capacitat com a agents de solvatació quiral. Com ja s'ha comentat en el capítol 2 (precedents i objectius), disposar d'aquest alcohol representaria disposar d'una molècula que reuneix tres factors considerats importants en el procés de complexació entre un CSA i un solut quiral. En primer lloc aquest compost conté tres anells de benzè en la seva estructura que conferiran anisotropia magnètica al complex format, en segon lloc es continua mantenint l'acidesa del protó metínic donat que no s'elimina el grup trifluorometil. Aquest fet és important, ja que segons el model de solvatació de Pirkle (veure capítol 3,) és aquest protó qui interacciona formant enllaç d'hidrogen amb un punt bàsic del solut per donar lloc als complexos diastereomèrics. I finalment, el carboni quiral es troba situat en un cap de pont la qual cosa pot inferir una major rigidesa entesa com a major estabilitat al complex format.

12.1 SÍNTESI DEL 2,2,2-TRIFLUORO-1-(9-TRIPTICIL)ETANOL 19

Inicialment l'anàlisi retrosintètica dissenyada per obtenir l'alcohol desitjat **19** va ser la que es presenta en el següent esquema:

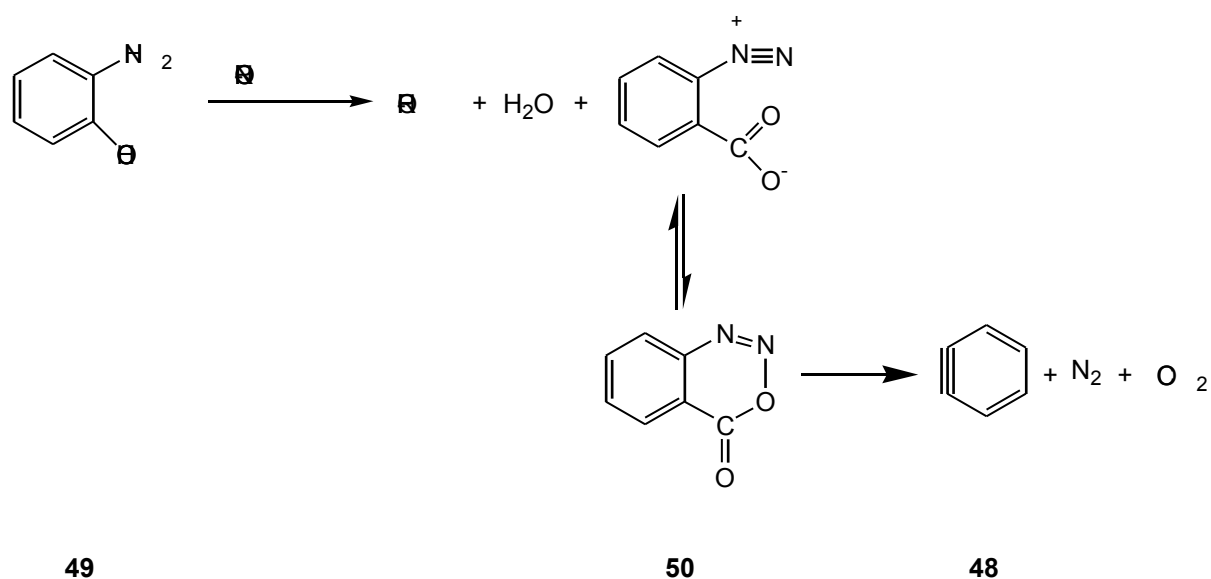


Esquema 12-1: Esquema retrosintètic proposat per l'obtenció del 2,2,2-trifluoro-1-(9-tripticil)etanol.

La ruta proposada consta doncs de dues parts. Una primera part on es sintetitza la cetona **46** *via* reacció de Diels-Alder utilitzant el benzí com a diè i la 2,2,2-trifluorometil 9-antril cetona **47** com a dienòfil. I una segona part constituïda per la reducció del grup cetona a alcohol.

La realització d'una cerca bibliogràfica ens va conduir a una sèrie de publicacions on es sintetitzen derivats del tripticè, substituïts en la posició 9, a partir dels seus corresponents

derivats antracènics. Així, s'obté el 9-triptaldehid¹ a partir del 9-antraldehyd, el 9-acetiltripticè² a partir del 9-acetilantracè, ambdós amb uns rendiments moderats (50%), entre d'altres.³ Tots aquests treballs es basen en el mètode de síntesi utilitzat per Friedman i Logullo,⁴ l'any 1963, per tal d'obtenir el tripticè. Aquest mètode implica la generació de benzí *in situ*, en fer reaccionar àcid antranílic amb un alquil nitrit en un medi apròtic⁵ i a temperatures moderades (Esquema 12-2).



Esquema 12-2: Generació de benzí.

Un cop generat el benzí serà aquest qui s'addicionarà a l'antracè donant lloc al tripticè, a través d'una reacció de cicloadició [4+2].

Seguint doncs el mètode de síntesi descrit per aquests autors es va assajar l'obtenció de la 2,2,2-trifluorometil 9-tripticil cetona **46** desitjada (Esquema 12-3).

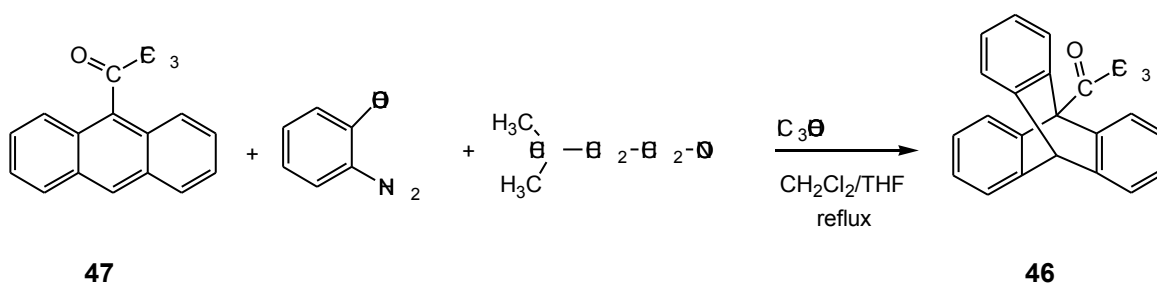
¹ Ross, T.; Pérez, J.; Tellitu, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3655.

² Burckhardt, U.; Hintermann, L.; Schnyder, A.; Togni, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 5415.

³ a) Ross, T.; Bowyer, M. C.; Vijaya, K.; Bebbington, D.; Garcia, A.; Lang, F.; Kim, M. H.; Jette, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3657. b) Nakamura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7172. c) Bowden, K.; Irving, J. G.; Price, M. J. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 3903. d) Oki, M.; Taguchi, Y.; Toyota, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2616.

⁴ a) Friedman, L.; Logullo, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1549. b) Friedman, L.; Logullo, F. M. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3089.

⁵ Liu, J. H.; Kovacic, P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3462.



Esquema 12-3: Esquema sintètic proposat per obtenir la 2,2,2-trifluorometil 9-tripticil cetona.

L'evolució de la reacció es va seguir per cromatografia de gasos. A part de la presència majoritària de cetona de partida **47** es va observar l'aparició de dos productes nous. Una anàlisi per gasos-masses va permetre identificar aquests compostos. Un dels pics es corresponia amb la 2,2,2-trifluorometil 9-tripticil cetona **46** desitjada mentre que l'altre provenia del resultat de la reacció entre l'àcid antranílic i el nitrit d'isopentil (Figura 12-1). El rendiment pel que fa a la cetona **46** era, però, únicament d'un 8%.

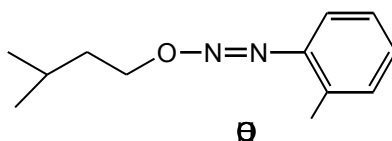


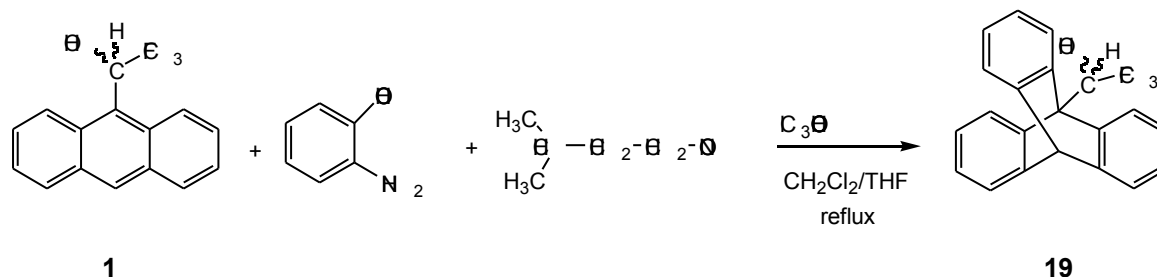
Figura 12-1

Per tal d'augmentar aquest rendiment es va decidir repetir la reacció però aquesta vegada forçant una mica més les condicions. Per això va caldrà canviar de dissolvent i variar una mica el mètode de treball (veure part experimental). Es va escollir el dioxà i així es va poder escalfar la mescla de reacció fins una temperatura de 100 °C. Però malauradament el rendiment de la reacció no va millorar gens.

La causa d'aquest baix rendiment l'atribuïm al fet que la cetona **47** presenta un grup trifluoroacetil fortament electró atraient en la seva estructura. Donat el caràcter electròfil del benzí, està demostrat⁶ que els substituents e-donadors augmenten la reactivitat de l'anell antracènic front el benzí, mentre que els substituents e-atraients la disminueixen. Per tant, es va pensar que potser augmentant una mica la nucleofilia del producte de partida s'afavoriria la reacció. Així doncs, es va iniciar la reacció utilitzant alcohol de Pirkle

⁶a) Klanderma, B. H.; Criswell, T. R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3426. b) Klanderma, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*,4649. c) Klanderma, B. H.; Criswell, T. R. *J. Org. Chem.* **1969**, 510. d) Skvarchenko, V. R.; Shalaev, V. K.; Klabunovskii, E. I. *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 951.

com a dienòfil enlloc de cetona de Pirkle, esperant que el canvi del grup cetona a alcohol es traduís en un augment del rendiment de la reacció. Per altre banda, d'aquesta manera s'aconseguiria disposar de **19** en un sol pas, ja que no caldria realitzar la reducció.



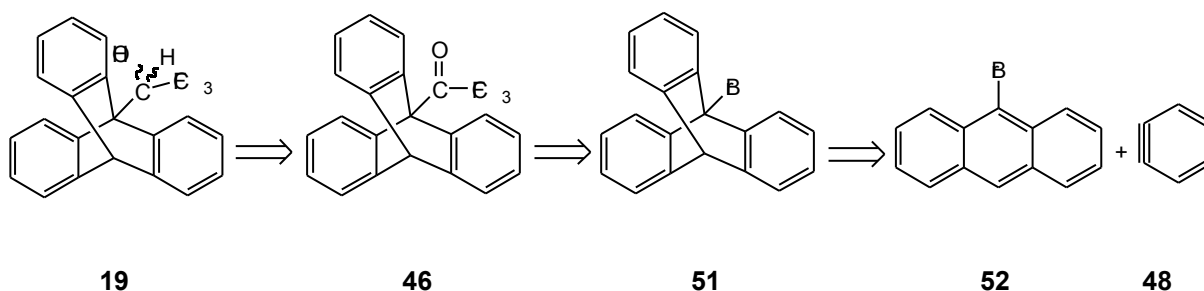
Esquema 12-4: Nou esquema sintètic proposat per obtenir **19**.

Un cop més el seguiment de la reacció es va dur a terme a través de la cromatografia de gasos. Successius controls van mostrar que en aquests cas tampoc s'obtenia el producte **19** desitjat. Aquest fet, fa pensar que el responsable del baix rendiment d'aquesta reacció és només, el grup trifluorometil.

Arribats a aquest punt, es va optar per un canvi en l'estratègia de síntesi. El repàs bibliogràfic realitzat fins el moment ens va portar a un gran nombre d'articles on es descrivia la síntesi del 9-bromotripticè,⁷ segons el mètode de Friedman i Logullo,⁸ amb rendiments acceptables. Així, la nova ruta sintètica plantejada va ser la que es mostra a continuació (Esquema 12-5):

⁷ a) Kawada, Y.; Iwamura, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3357. b) Furniss, B. S.; Hannaford, A.J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Textbook of practical Organic Chemistry*, Vogel's, Longman Scientific & Technical, p. 831. c) Jefford, C. W.; McCreadie, R.; Müller, P.; Siegfried, B. *J. Chem. Educ.* **1971**, *48*, 708. d) Dence, J. B.; Roberts, J. D. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1251. e) Molle, G.; Bauer, P.; Dubois, J. E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2975.

⁸ Friedman, L.; Logullo, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1549.



Esquema 12-5: Nova ruta retrosintètica per obtenir **19** partit del 9-bromoantracè.

El primer pas d'aquest nou esquema implica, com ja s'ha dit anteriorment, l'obtenció del 9-bromotripticè. El producte desitjat **51** s'obté, amb un rendiment del 45%, per reacció entre el 9-bromoantracè i el benzí, generat *in situ*, a partir de l'àcid antranílic i el nitrit d'isoamil, en el si de clorur de metilè i a reflux.

El següent pas requereix la formació del derivat litiat del tripticè en posició 9, que per posterior atac sobre un electròfil adequat donarà lloc a la cetona **46**.

L'obtenció del litiat corresponent no va suposar cap problema. Així per reacció del 9-bromotripticè **51** amb BuLi 1.6 M en el si d'una mescla d'èter anhidre/benzè (2:1) i a 61 °C de temperatura, s'aconsegueix el producte esperat amb un 80% de rendiment per cromatografia de gasos. L'existència d'aquest compost s'ha corroborat atrapant-lo amb D₂O.

L'atac del litiat sobre els electròfils: anhídrid trifluoroacètic i/o trifluoroacetat d'etil assajats no va tenir lloc, recuperant-se gairebé tot el producte de partida en forma de tripticè. Aquest fet creiem que és degut a problemes estèrics. El dibuix (Figura 12-2) mostra clarament els impediments provocats pels hidrògens *peri* dels anells aromàtics del tripticè davant l'aproximació d'electròfils amb grups X i Y relativament voluminosos.

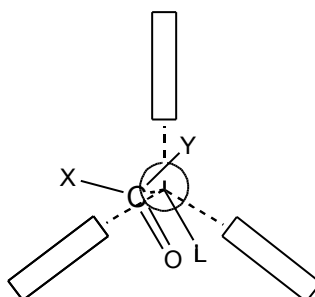


Figura 12-2: Projectió de Newman d'un model d'aproximació dels electròfils al derivat litiat del tripticè.

En el nostre cas X i Y són per una banda el grup trifluorometil i per altre els grups $\text{CF}_3\text{COO-}$ i el EtO- , grups suficientment voluminosos com per provocar problemes en el moment de l'aproximació entre els reactius impedit així que la reacció que tingui lloc. Aquesta idea va ser corroborada quan a la bibliografia⁹ es van trobar dades força similars en aquest aspecte. Dubois i col·laboradors van publicar que el litiat del tripticè reacciona amb adamantanona i amb benzofenona per donar lloc a l'alcohol corresponent amb un 80% i un 90% de rendiment, respectivament. Però, per contra, quan aquest mateix derivat s'enfronta a la di-*tert*-butilcetona el rendiment de la reacció disminueix fins a 0%.

12.2 CONCLUSIÓ

Donada la dificultat observada en l'obtenció del 2,2,2-trifluoro-1-(9-tripticil)etanol es va decidir abandonar aquesta síntesi i conseqüentment l'assaig d'aquesta molècula com a agent de solvatació quiral.

⁹ a) Molle, G.; Dubois, J. E.; Bauer, P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *34*, 3177. b) Kawada, Y.; Iwamura, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3357.