



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 187 269**

② Número de solicitud: 200100809

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>: C07C 33/46

C07B 59/00

C07B 57/00

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **05.04.2001**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2003**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**16.05.2003**

⑦ Solicitante/s: **UNIVERSITAT AUTONOMA  
DE BARCELONA  
08193 Bellaterra, Barcelona, ES**

⑦ Inventor/es: **Virgili Moya, Albert**

⑦ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

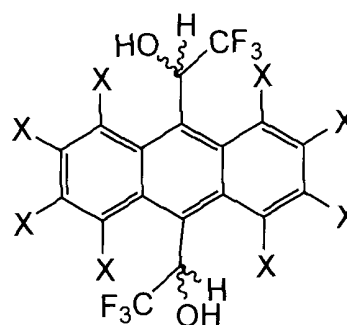
⑤ Título: **Compuesto aromático enantiopuro y su homólogo perdeuterado como agente de solvatación quiral, como auxiliar quiral y como monómero para la obtención de polímeros y copolímeros quirales.**

⑤ Resumen:

Compuesto aromático enantiopuro y su homólogo perdeuterado como agente de solvatación quiral, como auxiliar quiral y como monómero para la obtención de polímeros y copolímeros quirales.

Compuesto aromático enantiopuro de fórmula general (I), donde X es un átomo de hidrógeno o deuterio.

Dicho compuesto se utiliza como agente de solvatación quiral, auxiliar quiral y como monómero para la obtención de polímeros y copolímeros quirales.



ES 2 187 269 A1

## DESCRIPCION

Compuesto aromático enantiopuro y su homólogo perdeuterado como agente de solvatación quiral, como auxiliar quiral y como monómero para la obtención de polímeros y copolímeros quirales.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto aromático enantiopuro y a su homólogo perdeuterado como agente de solvatación quiral en resonancia magnética nuclear, como auxiliar quiral en las síntesis orgánicas estereoselectivas y como monómero para la obtención de polímeros y copolímeros quirales.

10

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la obtención de dicho compuesto que presenta aplicación como agente de solvatación quiral, como auxiliar quiral y como monómero de polímeros y copolímeros quirales.

15 **Antecedentes**

La utilización de agentes de solvatación quiral es una práctica habitual en el campo de la resonancia magnética nuclear. La utilización de dichos agentes permite la medición cuantitativa de mezclas de enantiómeros, mezclas racémicas o de mezclas con exceso de enantiómeros.

20

La determinación cuantitativa de mezclas enantioméricas se lleva a cabo utilizando individualmente o en combinación las técnicas de resonancia magnética nuclear de protones, de carbono 13, de fósforo 31 y otros núcleos.

25

Así, cuando se realizan experimentos de inducción quiral en resonancia magnética nuclear (RMN) es necesario añadir un agente de solvatación quiral que transforma dos enantiómeros en dos asociaciones diastereoisómeras. La adición del agente de solvatación quiral se hace en cantidades variables pero siempre importantes, siendo en la mayoría de ocasiones la relación analito/agente de solvatación quiral mayor que 1/1. En muchas ocasiones esta concentración del agente de solvatación quiral puede llegar a ser el doble o el triple de la mezcla de enantiómeros a analizar. Estos compuestos tienen estructura quiral y presentan núcleos, como el hidrógeno, activos en RMN por lo que la señal correspondiente al agente de solvatación quiral puede ser más importante e incluso llegar a enmascarar las señales correspondientes al compuesto a analizar.

30

35

Existen en el mercado distintos tipos de agentes de solvatación quiral que el técnico experto en la materia selecciona dependiendo de la estructura química que posee el compuesto de la mezcla enantiomérica a determinar.

40

Por otro lado, es de destacar la propiedad que ciertos compuestos poseen para actuar como auxiliares quirales en las síntesis orgánicas selectivas. La utilización de auxiliares quirales en determinadas síntesis orgánicas permite la obtención de productos de reacción con cierta enantio o diastereoselectividad, característica que puede ser muy útil para determinadas aplicaciones.

45

Los compuestos que actúan como auxiliares quirales en síntesis orgánicas son de especial importancia porque permiten la obtención de mezclas con exceso enantiomérico de uno de los dos enantiómeros.

50

Para un seguimiento adecuado del proceso de inducción en la síntesis orgánica se procede al análisis de resonancia magnética nuclear del producto de reacción. Sin embargo, la utilización de los auxiliares quirales actualmente disponibles en el mercado, pueden, dependiendo de la estructura de los enantiómeros, enmascarar o confundir los resultados de la RMN.

55

Por tanto, los auxiliares quirales aromáticos que existen en el mercado para el análisis de los productos de reacción en un proceso de inducción en síntesis orgánica, no pueden utilizarse o en su caso no permiten una observación adecuada en RMN en los compuestos quirales o aquirales que son aromáticos.

60

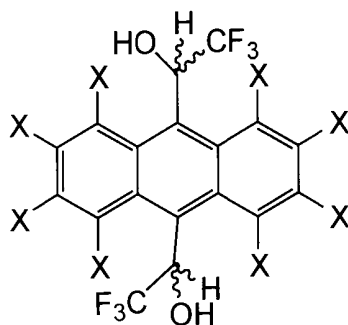
La solicitud de patente española ES9802628, todavía sin publicar, cuyo inventor es el mismo que el de la presente invención, se refiere a un compuesto aromático homoquiral como agente de solvatación y como auxiliar quiral.

La presente invención proporciona un compuesto aromático enantiopuro que tiene aplicación como agente de solvatación quiral en RMN y como auxiliar quiral, con la característica que dicho compuesto aumenta la capacidad diferenciadora entre enantiómeros y produce un menor número de señales propias en una resonancia magnética nuclear, respecto otros compuestos ya existentes en el estado de la técnica.

Un aspecto ventajoso de la presente invención es que dicho compuesto pueda utilizarse como monómero para la obtención de polímeros y copolímeros quirales.

### Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto aromático enantiopuro y a su homólogo perdeuterado de fórmula general (I):



donde X puede ser hidrógeno o deuterio, que tiene especial aplicación como agente de solvatación quiral en resonancia magnética nuclear, como auxiliar quiral en síntesis orgánicas estereoselectivas y como monómero para la obtención de polímeros y copolímeros quirales.

En particular, el compuesto enantiopuro protonado produce un número de señales propias inferior a otros ya existentes en el estado de la técnica, siendo idóneo para la obtención de espectros de resonancia magnética nuclear (se obtienen una señales de mejor resolución).

Por otro lado, es de destacar que el compuesto de la invención también presenta aplicación como auxiliar quiral, debido a la baja señal de  $^1\text{H}$  permite una interpretación más correcta del análisis del producto de reacción en el proceso de inducción en la síntesis orgánica estereoselectiva.

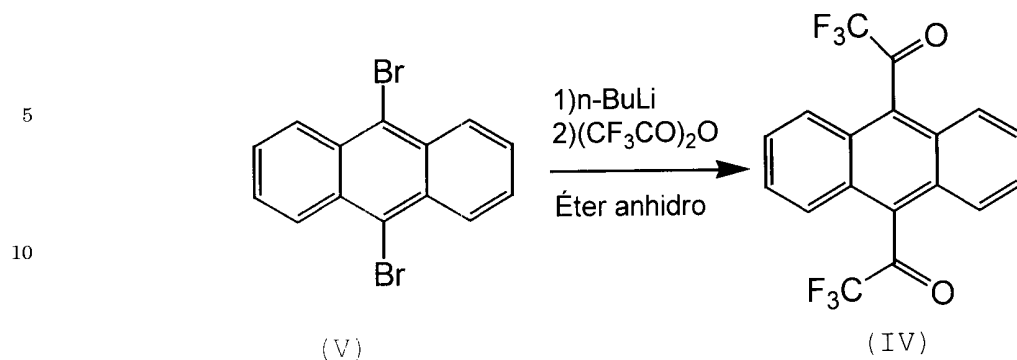
Finalmente, dicho compuesto puede utilizarse como monómero para la obtención de polímeros y copolímeros quirales. Dichos polímeros pueden ser utilizados en métodos que impliquen la distinción de compuestos enantioméricos, presentando propiedades que dependen de la quiralidad del compuesto de la invención; de esta manera, dichos polímeros pueden utilizarse como reactivo enantioespecífico, auxiliar quiral,...

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la obtención del compuesto aromático enantiopuro.

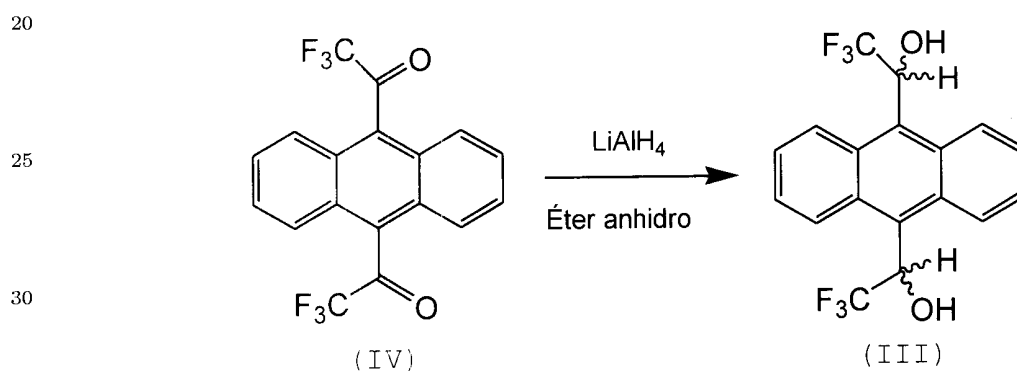
A continuación se describe, a modo de ejemplo no limitativo, el procedimiento de obtención del compuesto (R,R)-9,10-bis(1-hidroxy-2,2,2-trifluoroetil)antraceno. De hecho, el procedimiento de obtención para los enantiosómeros (R,R), (S,S) y el distereoisómero (R,S) comprende las mismas etapas (lo mismo sucede con los homólogos perdeuterados).

El procedimiento se caracteriza por el hecho de que comprende:

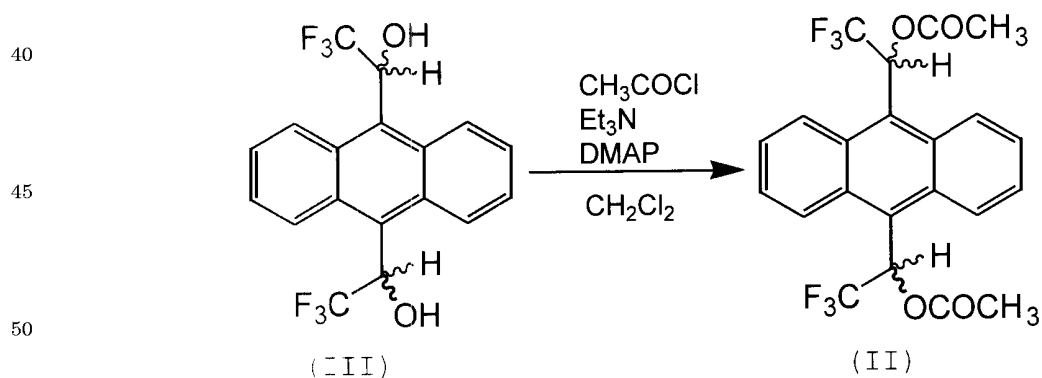
a) una etapa de condensación del 9,10-dibromoantraceno (V) para obtener el 9,10-bis(2,2,2-trifluoroacetil)antraceno (IV):



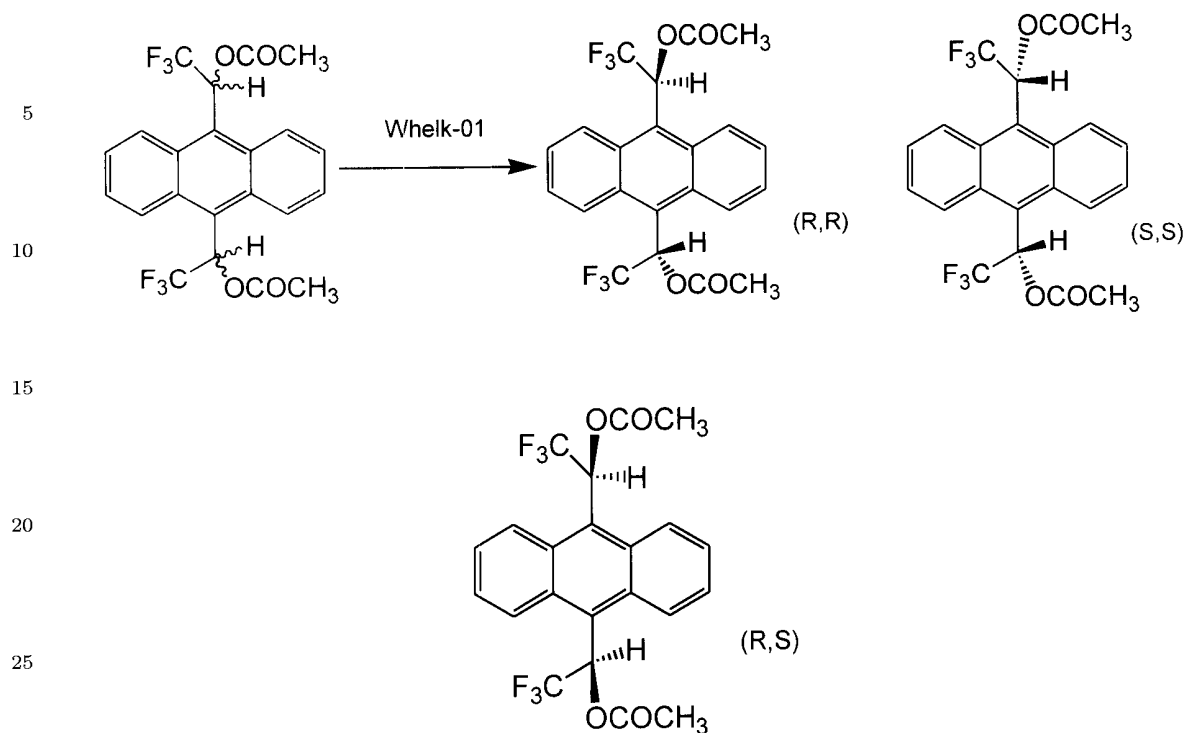
b) una etapa de reducción del compuesto de fórmula (IV) para obtener el 9,10-bis(2,2,2-trifluoroetil)antraceno (III):



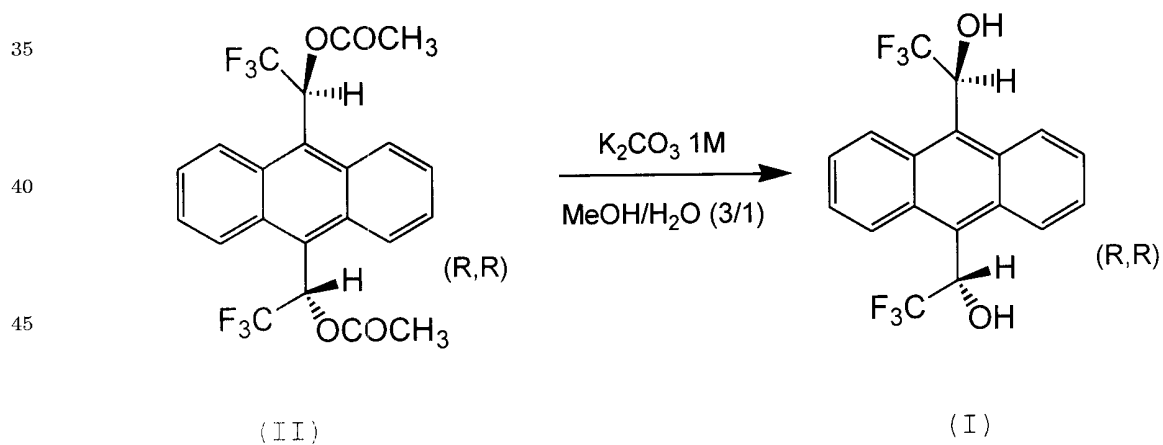
c) una etapa de esterificación del compuesto (III) para obtener el acetato del (R,R), (S,S) y (R,S) 9,10-bis(2,2,2-trifluoroetil)antraceno (II):



d) una etapa de separación cromatográfica con fase quiral para dar los dos enantiómeros (R,R) y (S,S) y el diastereoisómero (R,S).



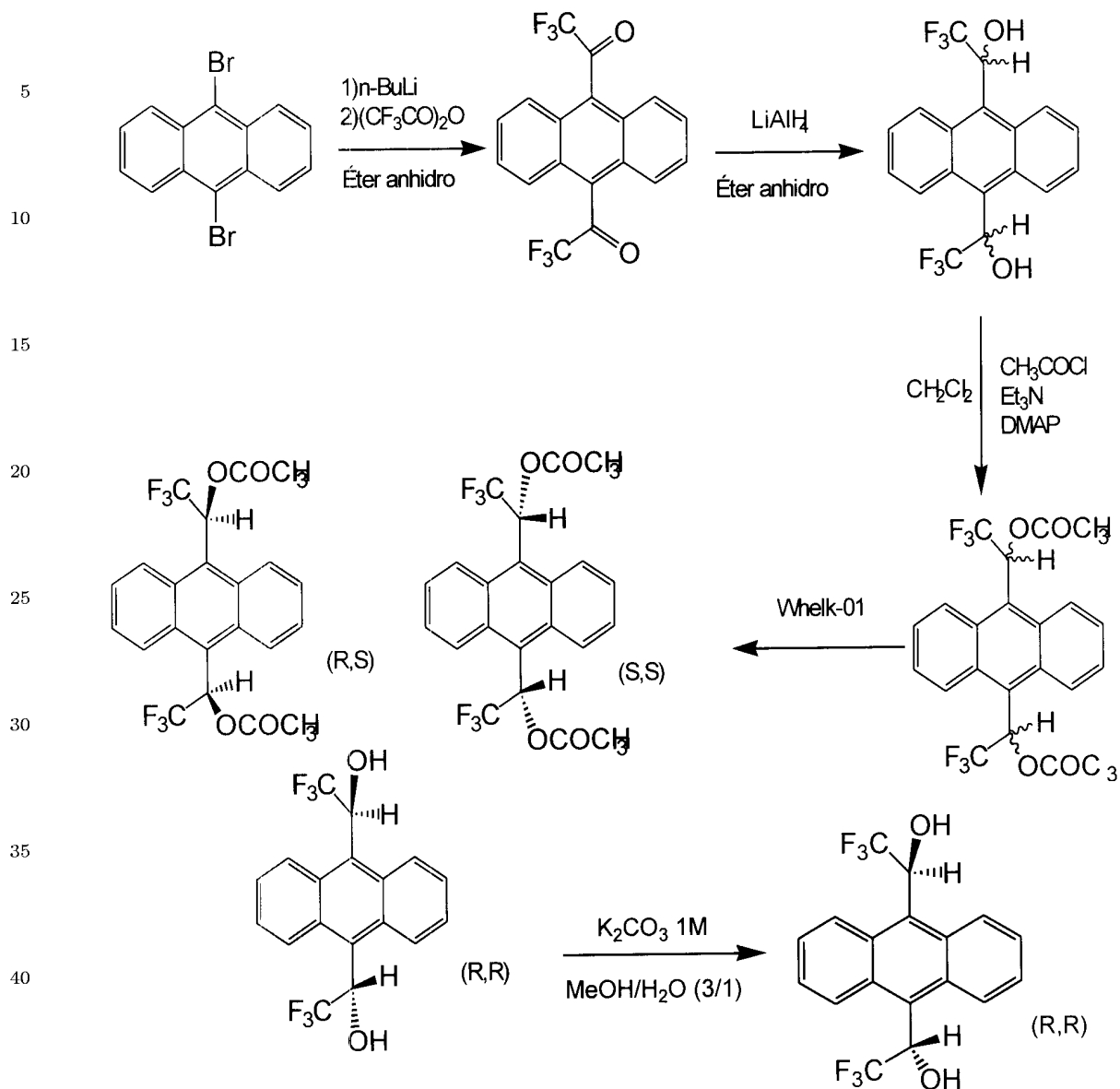
30 e) que seguido de una saponificación permite obtener el enantiómero (R,R)-9,10-bis(1-hidroxy-2,2,2-trifluoroetil)antraceno:



A continuación, se incluye un esquema de síntesis del procedimiento descrito.

55

60



## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### 50 Obtención del 9,10-bis(2,2,2-trifluoroacetyl)antraceno

En un matraz de 50 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelve 1 g de 9,10-dibromoantraceno (2,97 mmol) en 30 ml de éter anhidro. Una vez disuelto, se le añade lentamente 4,8 ml (7,68 mmol) de n-butil-litio 1,6 M en hexano. Aparece un precipitado de color naranja y se deja reaccionar durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se comprueba la formación del dianión por cromatografía de gases.

Esta solución se adiciona lentamente sobre una solución que contiene 10 ml de éter anhidro y exceso de anhídrido trifluoroacético (TFFA); 7 ml (50,4 mmol), preparada bajo atmósfera de nitrógeno. La adición se hace manteniendo el matraz bajo un baño de CO<sub>2</sub>/acetona (-72°C). Se deja reaccionar durante 2 horas y se realiza un control por cromatografía de gases, observándose la presencia de una mezcla de productos.

## ES 2 187 269 A1

Se realizan lavados sobre el crudo de la reacción utilizando una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada (2x50ml), seguidamente una solución al 10 % de  $\text{NaOH}$  (2x50ml) y finalmente se lava con agua (2x50ml). La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente al rotavapor.

5 El crudo se purifica mediante una columna preparativa de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano y cloruro de metileno (8:2). El sólido amarillo pesa 440 mg (40 % de rendimiento). Sus características son:

m.p: 160-161°C.

10 IR (KBr):  $\nu = 3085 \text{ cm}^{-1}$  (st arC-H),  $1750 \text{ cm}^{-1}$  (st C=O),  $1152\text{-}1216\text{-}1279 \text{ cm}^{-1}$  (st C-F),  $1215 \text{ cm}^{-1}$  (st C-O).

MS (70 eV): m/e (%): 370 ( $\text{M}^+$ , 31), 301( $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{F}_3\text{O}_2^+$ , 90), 204 ( $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{CO}^+$ , 100), 176 ( $\text{C}_{14}\text{H}_8^+$ , 96), 88 (94)

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm): 7,65 (m), 7,79 (m)

Ejemplo 2

20 *Obtención del 9,10-bis-(1-hidroxy-2,2,2-trifluoroetil)antraceno*

En un matraz de 50 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 300 mg (0,81 mmol), del producto obtenido a la etapa anterior, en 20 ml de éter anhidro y se le añade lentamente una solución de 10 ml de éter que contiene 74,84 ml (1,95 mmol)  $\text{LiAlH}_4$ . Se comprueba la finalización de la reacción por cromatografía de gases. Después de 4 horas, la reacción ha finalizado. Se realizan sucesivos lavados con agua. Se seca la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente. El sólido obtenido se columna a través de una columna preparativa de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano y cloruro de metileno (6:4). El sólido purificado pesa 210 mg (70 % de rendimiento).

30 Las características de una mezcla (R,R), (S,S) y (R,S) son:

m.p: 172-174°C

35 IR (KBr):  $\nu = 3472\text{-}3388 \text{ cm}^{-1}$  (st OH),  $2924 \text{ cm}^{-1}$  (st C-H),  $1264 \text{ cm}^{-1}$  (st C-F),  $1173\text{-}1124 \text{ cm}^{-1}$  (st C-O).

MS (70 eV): m/e(%): 374 ( $\text{M}^+$ ,48), 305 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_2^+$ ,63), 258 ( $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_3^+$ ,100), 176 ( $\text{C}_{14}\text{H}_8^+$ ,20)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm): 6,73 ( $\text{H}_{11}$ , quintuplete), 7,56 ( $\text{H}_2$  y  $\text{H}_3$ , multiplete).

40 Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2$ : %C = 57,76; %N = 3,23

Experimental: %C = 57,77; %N = 3,17

45 Ejemplo 3

*Obtención del acetato del (R,S), (S,S), (R,R) 9,10-bis(1-hidroxy-2,2,2-trifluoroetil)antraceno*

50 En un matraz de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno se introducen 200 mg (0,53 mmol) de la mezcla de alcoholes (R,S), (R,R) y (S,S) obtenidos en la etapa anterior y se disuelven en cloruro de metileno anhidro. Se añaden 28 mg de dimetilaminopiridina (DMAP) (0,2 mmol), 1 ml de trietilamina y 0,4 ml de cloruro de acetilo (5,6 mmol). Se deja reaccionar durante 6 horas y posteriormente se procede al lavado del crudo de reacción. En primer lugar se lava con agua (2x25ml),  $\text{HCl}$  1M (2x25ml), una solución al 10 % de  $\text{NaHCO}_3$  (2x25ml) y finalmente una solución saturada de  $\text{NaCl}$ . La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se evapora. El sólido se purifica a través de una columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano y cloruro de metileno (1:1). Se obtiene el diéster con un 90 % de rendimiento (245 mg) y con las siguientes características:

m.p: 160-162°C

60 IR (KBr):  $\nu = 3022 \text{ cm}^{-1}$  (st C-H),  $1764 \text{ cm}^{-1}$  (st C-F),  $1215\text{-}1124 \text{ cm}^{-1}$  (st C-O)

MS (70 eV): m/e (%): 458 ( $\text{M}^+$ ,4), 258 ( $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_3^+$ , 16), 178( $\text{C}_{14}\text{H}_8^+$ ,10), 43( $\text{COCH}_3^+$ ,100)

## Ejemplo 4

*Separación del acetato del (R,S), (R,R) y (S,S) 9,10-bis(1-hidroxy-2,2,2-trifluoroetil)antraceno*

5 La separación se lleva a cabo en una columna HPLC con fase quiral semipreparativa (R,R)-Whek-01 (10mmx20cm) suministrada por REGIS Co, con un flujo de 3ml/min de una mezcla de hexano/isopropanol (98/2). Los poderes rotatorios ópticamente activos fueron:

Enantiómero (R,R): -20 (c=200; EtOH)

10 Enantiómero (S,S): +23 (c=200; EtOH)

Su diastereoisómero meso (R,S) no presenta actividad óptica.

## Ejemplo 5

15

*Obtención del (R,R) y (S,S) 9,10-bis(1-hidroxy-2,2,2-trifluoroetil)antraceno*

Los acetatos anteriores se saponificaron individualmente por adición de una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M en metanol/agua (3:1) en cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. Se obtuvo en cada caso un sólido blanco que mostró las siguientes propiedades individuales:

m.p: 172-173°C

Enantiómero (R,R): -27 (c=2,00; EtOH)

25 Enantiómero (S,S): +28 (c=2,00; EtOH)

## Ejemplo 6

*Experimento de inducción quiral*

30

La capacidad de actuar como agente de solvatación de (R,R)-9,10-bis(1-hidroxy-2,2,2-trifluoroetil)antraceno y su homólogo deuterado se describe frente a la (±)-fluoxentina.

35 4,0 mg (0,013 mmol) de amina libre de (±)-fluoxentina se disolvieron en 0,5 ml de CDCl<sub>3</sub> y se le añadieron 9,6 mg (0,026 mmol) de (R,R)-9,10-bis(1-hidroxy-2,2,2-trifluoro-etil)antraceno en porciones de 2,4 mg y se obtuvo el espectro de <sup>1</sup>H-RMN a 400 MHz (Figura 1) distinguiéndose los correspondientes enantiómeros:

40 <sup>1</sup>H RMN enantiómero 1: d(ppm) 1,78 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,11 (CH<sub>3</sub>,s), 5,00 (dd, J=4,7, J=8,8, 1H), 6,73 (d,J=8,5, 2H), 7,2 (m, 5H), 7,34 (d, J=8,8, 2H).

45 Tal y como se muestra en la figura 1, el mismo ensayo se realizó con su análogo perdeuterado, obteniéndose los mismos resultados y se comparó con un agente de solvatación comúnmente utilizado. Los resultados obtenidos con el (R,R)-9,10-bis(1-hidroxy-2,2,2-trifluoroetil) antraceno y su análogo perdeuterado son claramente superiores.

La Figura 1 muestra la parte aromática del espectro de <sup>1</sup>H RMN de la fluoxetina racémica (A) cuando se ha añadido un agente de solvatación quiral (2 equivalentes), (B) (R,R)-9,10-bis(1-hidroxy-2,2,2-trifluoroetil)antraceno y (D) agente de solvatación existente en el estado de la técnica.

50

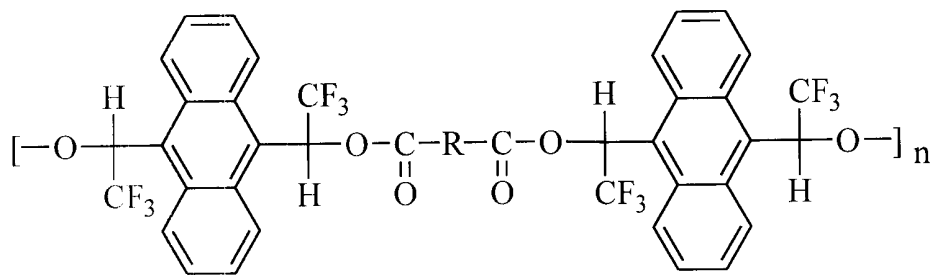
## Ejemplo 7

*Ejemplo de polímero quiral*

55 Estructura de un polímero poliéster derivado, donde R puede ser alifático, aromático,..., tratándose en general de un derivado diácido.

60





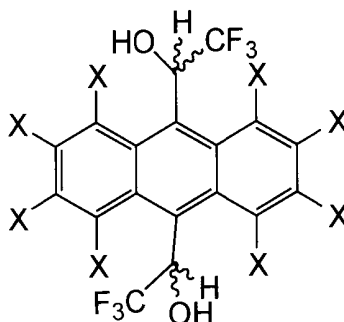
REIVINDICACIONES

1. Compuesto aromático enantiopuro de fórmula general (I):

5

10

15



donde X es un átomo de hidrógeno o deuterio.

20

2. Utilización del compuesto aromático enantiopuro según la reivindicación 1, como agente de solvatación quiral en resonancia magnético nuclear.

3. Utilización del compuesto aromático enantiopuro según la reivindicación 1 como auxiliar quiral en síntesis orgánicas.

25

4. Utilización del compuesto aromático enantiopuro según la reivindicación 1, como monómero para la producción de copolímeros quirales.

5. Utilización del compuesto aromático enantiopuro según la reivindicación 1, como monómero para la obtención de polímeros quirales.

30

35

40

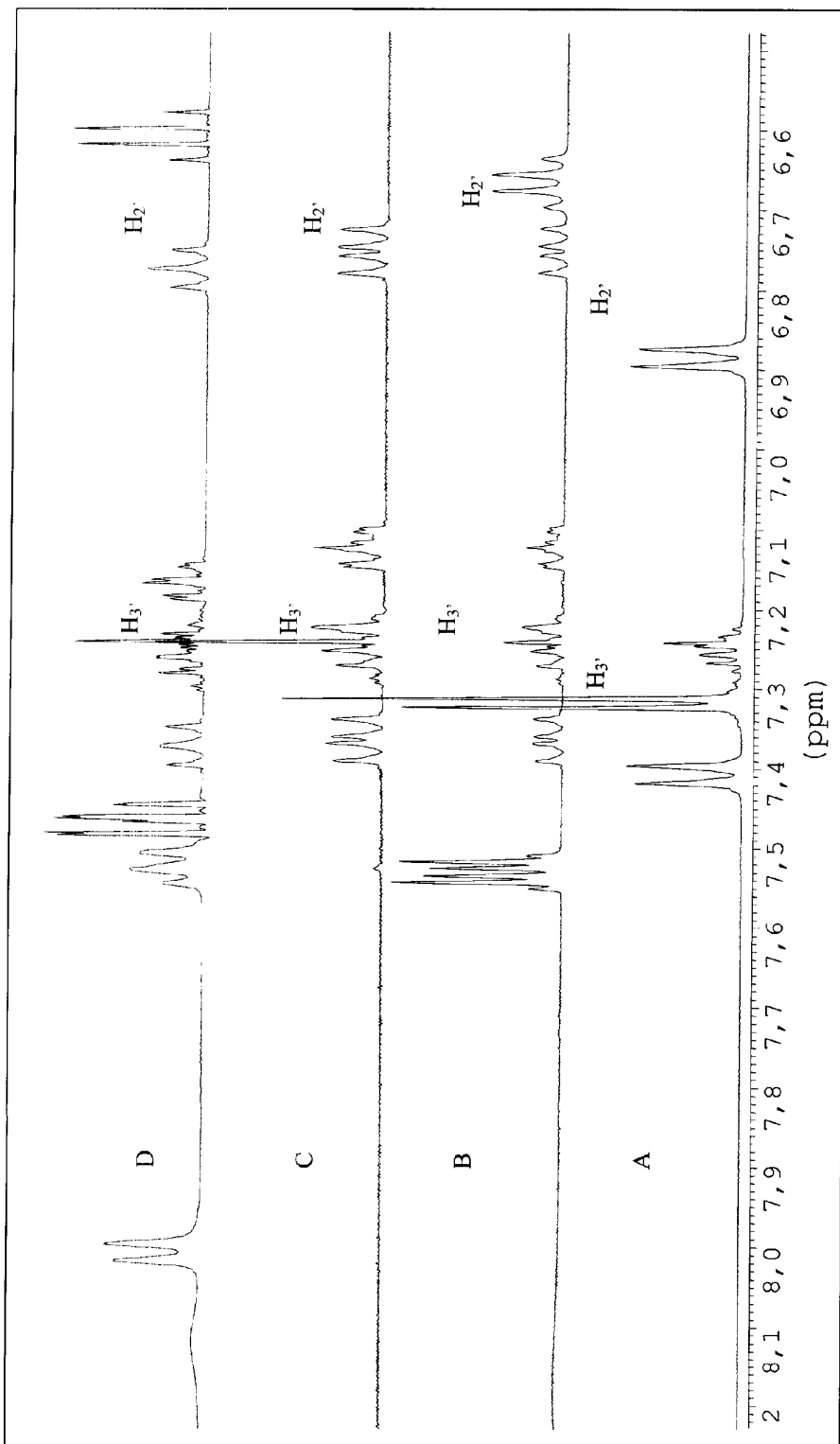
45

50

55

60

**FIGURA 1**





OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 187 269

⑰ N.º solicitud: 200100809

⑳ Fecha de presentación de la solicitud: 05.04.2001

㉓ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>: C07C 33/46, C07B 59/00, 57/00

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados  | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| A         | GIL J. y VIRGILI, A. The First Chiral Solvating Agent (CSA) without <sup>1</sup> H NMR Signals: the Perdeuterio-2,2,2-trifluoro-1-(9-antryl)etanol. Preparation and Chiral Induction on Protonated Pirkle Alcohol. J. Org. Chem., 1999, Vol. 64, páginas 7274-7276. Todo el documento.      | 1-5                        |
| A         | MUÑOZ, A. y col. A new case of Chiral Recognition between isotopomers. Preparation and study of (R) and (S) Perdeuterio-2,2,2-Trifluoro-1-(1-pyrenyl)etanol. J. Org. Chem., 2000, Vol. 65, páginas 5069-5071. Todo el documento.  | 1-5                        |
| A         | BILZ, A. y col. New chiral solvating agents for carboxylic acids: discrimination of enantiotopic nuclei and binding properties. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, Vol. 8, N° 24, páginas 3999-4002. Todo el documento.  | 1-5                        |
| A         | PIRKLE W.H. & BEARE S.D. Optically active solvents in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. IX. Direct determination of optical purities and correlations of absolute configurations of alfa-amino acids. Journal of American Chemical Society, 1969, Vol. 91, N° 18, páginas 5150-5155. | 1-5                        |

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe

14.04.2003

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/1