



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**SÍNTESIS DE BASES DE TRÖGER Y ETANODIHIDROANTRACENO
PARA LA PREPARACIÓN DE MEMBRANAS SEMIPERMIABLES.**

Autor: Jéssica Máiquez Porras

Tutor/es: Alfonso González Ortega

RESÚMEN

Mediante reacciones de sustitución electrófila aromática se han obtenido una serie de bases de Tröger sustituidas y de 9,10-dihidro-9,10-etanoantracenos. Se ha conseguido con rendimientos y costes razonables y se ha dado una descripción experimental detallada y reproducible. Por último, en investigaciones posteriores a este TFG, estos monómeros se emplearán para polimerizaciones en la preparación de membranas semipermeables.

A series of substituted bases of Tröger and 9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracenes have been obtained by aromatic electrophilic substitution reactions. It has been achieved with reasonable yields and costs under reproducible experimental conditions. Finally, these monomers will be employed for polymerizations in the preparation of semipermeable membranes.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.....	11
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	17
3.1 Base de Tröger	17
3.2 Etanoantraceno	19
4. RESULTADOS.....	25
4.1 Base de Tröger	26
4.2 Síntesis de 9,10-dihidro-9,10-etanoantracenos	28
4.2.1 Consideraciones generales	28
4.2.2 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (4).....	28
4.2.2.1 Reacción de 2,5-hexanodiona con bromuro de fenilmagnesio. Preparación de 2,5-difenilhexano-2,5-diol (7).....	29
4.2.2.2. Ciclación de 2,5-difenilhexano-2,5-diol (7) al 9,10-dimetil- 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (4)	33
4.3 Síntesis de 9,10-dihidro-9,10-etanoantracenos funcionalizados	34

5. EXPERIMENTAL	41
6. CONCLUSIONES	55
7. ANEXO. ESPECTROS	59

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la Tecnología de Membranas ha despertado el máximo interés tanto a nivel académico como industrial, ya que posee una importancia crucial en el empleo de nuevas tecnologías que permitan un desarrollo sostenible y con poco impacto ambiental. Así, diversas técnicas convencionales se han visto desplazadas por diferentes procesos, basados en el empleo de membranas como elemento separador, mucho más rápidos, eficaces y económicos.

Hoy en día, debido a la gran variedad morfológica, estructural y de composición que presentan los distintos materiales agrupados bajo el nombre genérico de membrana, resulta difícil dar una definición concluyente de aquello a lo que nos referimos cuando hablamos de membranas. Una definición comúnmente aceptada es la siguiente: “una membrana es una región física que actúa de barrera entre dos fluidos y que restringe o favorece el movimiento de uno o más componentes de los fluidos a través de ella, dando a lugar a un proceso de separación”.¹⁻⁴ La membrana separa una corriente de fluido entrante en dos partes: el flujo que pasa a través de la membrana, enriquecido en determinados componentes y un concentrado que es rico en los componentes que no difunden a través de la membrana (Figura 1.1).⁵

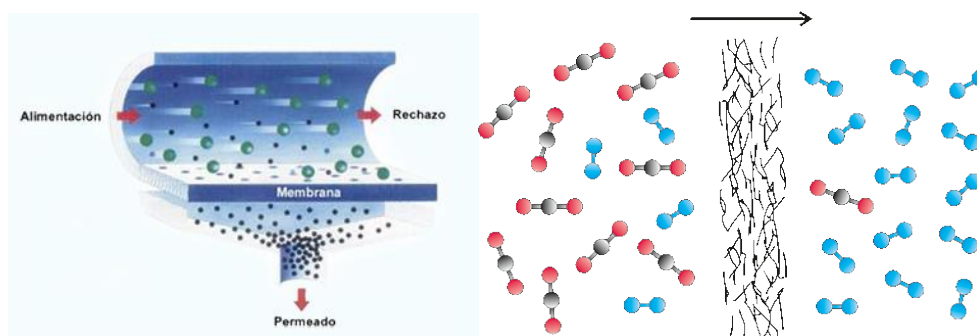


Figura 1.1

¹ H.K. Lonsdale, *J. Membr. Sci.*, **1987**, 34,125-126.

² A. Hernández, F. Tejerina, J.I. Arribas, L. Martínez, F. Martínez, **1990**.

³ Y. Osada, T. Nakagawa, *Membrane Science and Technology*, Marcel Dekker Inc., **1992**.

⁴ R.W. Baker, *Membrane Technology and Applications*. Ed. Wiley, **2004**.

⁵ T. Aoki, *Polym Sci.*, **1999**, 24, 951-993.

Dentro de los posibles materiales que se pueden emplear en la fabricación de membranas para procesos de separación de gases, los materiales poliméricos son claramente los representantes más utilizados, aunque no debe desdeñarse la utilización en determinadas aplicaciones de materiales inorgánicos como las zeolitas o las perovskitas. Una membrana óptima para procesos de separación es aquella que posee a la vez elevados valores de permeabilidad (flujo) y selectividad (capacidad de separación). Se ha demostrado empíricamente y de forma teórica, que existe una relación inversa entre permeabilidad y selectividad,⁶⁻⁷ es decir que polímeros que poseen coeficientes de permeabilidad elevados presentan selectividades bajas y viceversa.

Esta relación inversa, prácticamente universal, es el principal inconveniente que presentan las membranas frente a otros procesos de purificación de gases, puesto que cuando se consigue un aumento de permeabilidad, se produce simultáneamente una disminución de selectividad.⁸

Dado que en el desarrollo de nuevas membranas para separación de gases se pretenden alcanzar altas permeabilidades y selectividades, es necesario llegar a una solución de compromiso. En los últimos años han aparecido aproximaciones que permiten mejorar uno de estos dos parámetros sin perjudicar de forma importante el otro.⁹ Estas aproximaciones son:

- a) Búsqueda de nuevos sistemas que posean, al mismo tiempo, una elevada fracción de volumen libre (FFV) y una elevada rigidez en su estructura.
- b) Aumento de la capacidad de interacción de un gas con el material de la membrana, lo que aumenta su solubilidad y mejora la separación.
- c) Combinación de ambos puntos (a y b).

⁶ L.M. Robeson, *J. Membr. Sci.*, **1991**, 62, 165-185.

⁷ L.M. Robeson, W.F. Burgoyne, M. Langsam, A.C. Savoca, C.F. Tien, *Polymer*, **1994**, 35, 4970-4978. 57.

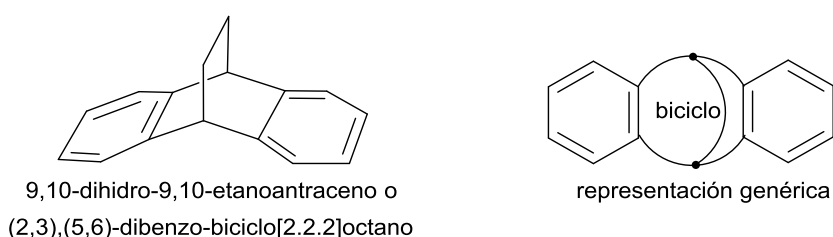
⁸ W.J. Koros, R.T. Chern, R.W. Rousseau, Ed. Wiley, New York **1987**.

⁹ J.Y. Park, D.R. Paul, *J. Membr. Sci.*, **1997**, 125, 23-39.

Las ventajas que ofrecen los polímeros en la preparación de membranas para la separación de gases se pueden presumir en tres aportaciones:

- Posibilidad de variar sus configuraciones moleculares, aspecto que va a incidir en la permeabilidad y selectividad de las membranas formadas a partir de ellos.
- Facilidad de procesado en diversas formas físicas, lo cual es una ventaja desde el punto de vista tecnológico.
- Existencia de una gran variedad de polímeros que se pueden diseñar, mediante síntesis de nuevos monómeros o modificación de las estructuras poliméricas, lo que permite escoger el más interesante para diseñar una membrana determinada y con unas aplicaciones concretas.

A lo largo de los últimos años el Grupo de Investigación SMAP (Superficies y Materiales Porosos) de la Universidad de Valladolid ha adquirido una amplia experiencia en la preparación y estudio de membranas.¹⁰⁻¹⁵ Como continuación, en su último proyecto pretenden obtener polímeros de elevada porosidad, es decir, con altas fracciones de volumen libre, para emplearlos en procesos de permeación en fase gaseosa a través de membranas. Una parte del mismo se enfocará a la obtención de nuevos copolímeros a partir de monómeros dibenzo-biciclo (Esquema 1.1). Los dos anillos aromáticos posibilitan la polimerización frente a dielectrófilos (Esquemas 1.2 y 1.3), por su parte, el biciclo, de conformación en uve cuasi rígida, proporciona un ángulo predeterminado que se transfiere a la cadena polimérica.



Esquema 1.1

¹⁰ D.M. Muñoz, A.E. Lozano, J.G. de la Campa, J. de Abajo, J. High Perform. *Polym.* **2007**, 19, 592-602.

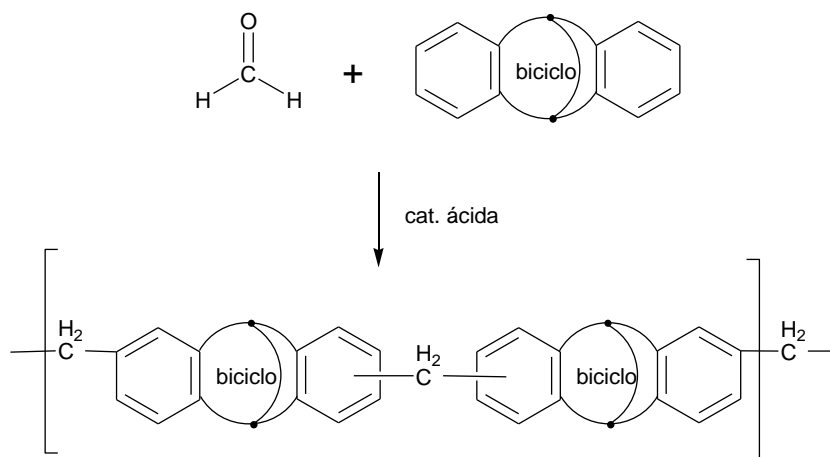
¹¹ D. M. Muñoz, M. Calle, J.G. de La Campa, J. de Abajo, A.E. Lozano, *Macromolecules*, **2009**, 42, 5892–5894.

¹² M. Calle, A.E. Lozano, Y.M. Lee, *Eur. Polym. J.*, **2012**, 48, 1313-1322.

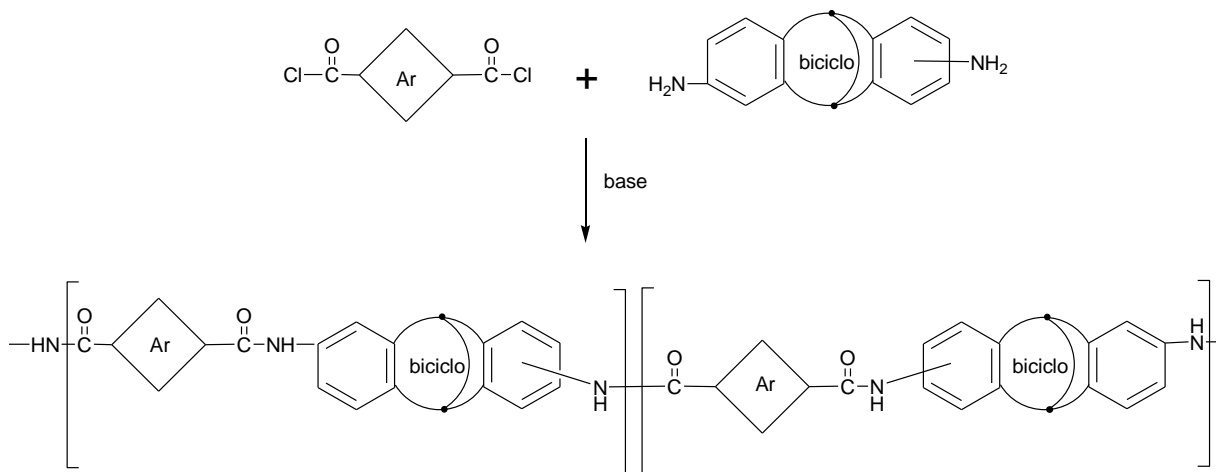
¹³ S.H. Han, H.J. Kwon, K.Y. Kim, J.G. Seong, C.H. Park, S. Kim, C.M. Doherty, A.W. Thornton, A.J. Hill, A.E. Lozano, K.A. Berchtold, Y.M. Lee, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, 14, 4365-4373.

¹⁴ B. Comesaña, M. Calle, H.J. Jo, A. Hernández, J. G. de la Campa, J. de Abajo, A.E. Lozano, Y.M. Lee, *J. Membr. Sci.*, **2014**, 450, 369-379.

¹⁵ Y. Zhuang, J.G. Seong, Y.S. Do, W.H. Lee, M.J. Lee, Z. Cui, A.E. Lozano, M.D. Guiver, Y.M. Lee, *Chem. Commun*, **2016**, 52, 3817.

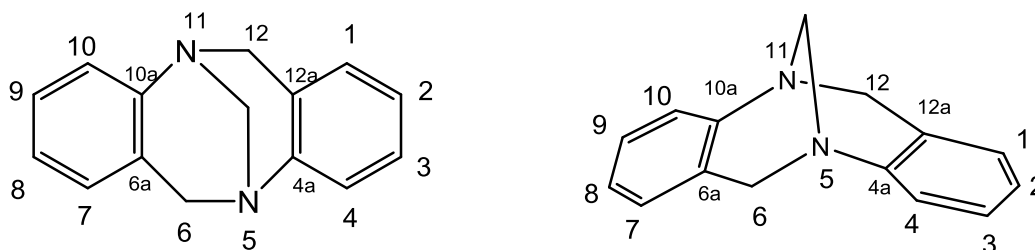


Esquema 1.2: Ejemplo de polimerización a partir de dibenzo-biciclo y formaldehido (o precursor)



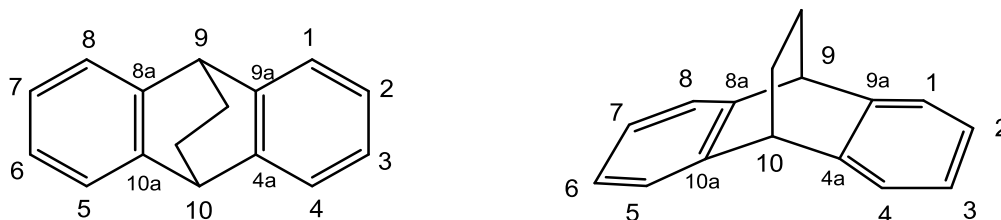
Esquema 1.3: Ejemplo de copolimerización a partir de dibenzo-biciclo (aminoderivados) y dicloruro de ácido

En las primeras etapas del proyecto, el departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valladolid participa en la síntesis de monómeros requeridos, y en concreto, el TRABAJO FIN DE GRADO que se presenta aborda la síntesis de sendas series de 6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (bases de Tröger, esquema 1.4) y de 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (esquema 1.5). La diferencia de estructura conllevará una modificación en las características de las cadenas poliméricas y por tanto de las membranas.



6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina

Esquema 1.4



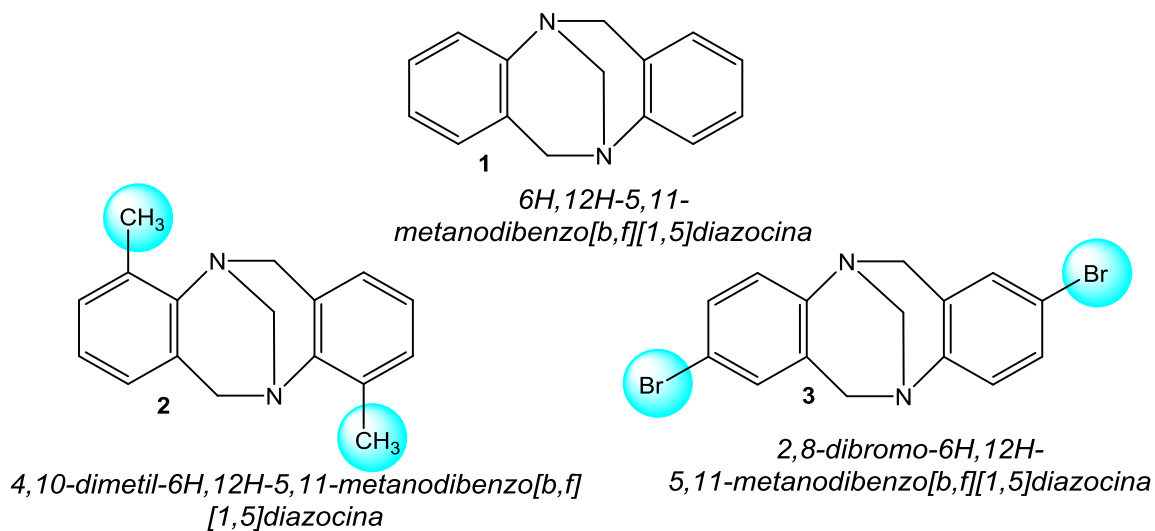
9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno

Esquema 1.5

2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

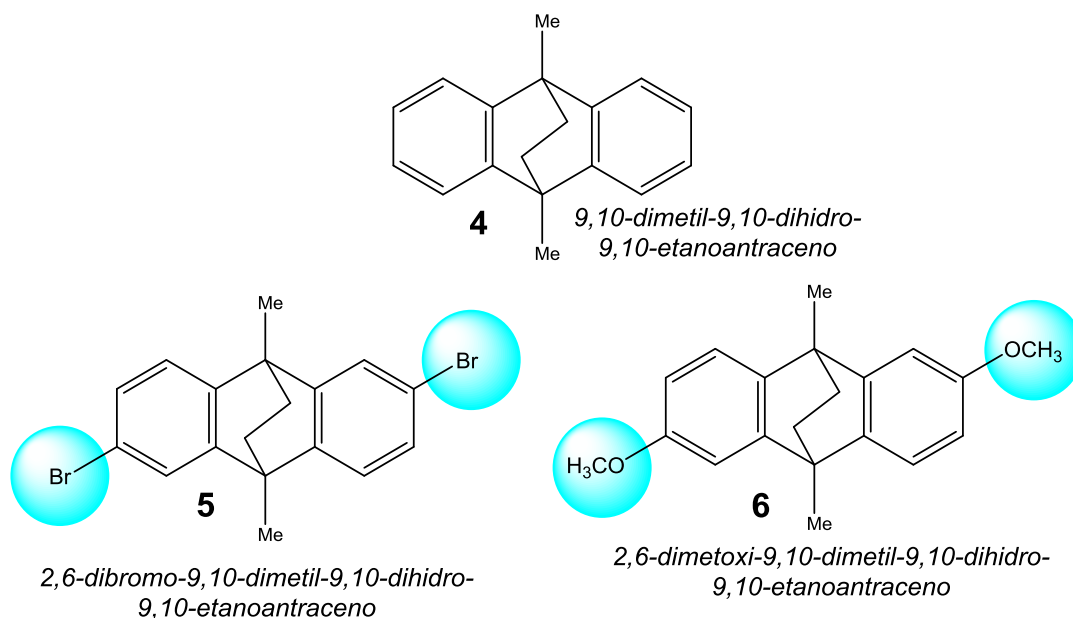
2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Como se ha indicado en la introducción, el TRABAJO DE FIN DE GRADO que se presenta se encuadra en el campo de la Síntesis de Compuestos Orgánicos y no en el de membranas. Su objetivo es la preparación de las bases de Tröger indicadas en el esquema 2.1 y de los dihidroetanoantracenos del esquema 2.2.



Esquema 2.1

La base de Tröger **1** es la más sencilla de todas, se tomará como referencia en las ulteriores polimerizaciones y manufactura de las membranas. En el compuesto **2**, la sustitución con dos metilos aportará información sobre la activación y orientación frente a polimerizaciones electrofílicas. La última base de Tröger **3** no será usada directamente en polimerizaciones, sino como intermediaria en la síntesis de otros monómeros, los bromos en C2 y C8 posibilitan su transformación en una amplia variedad de sustituyentes.



Esquema 2.2

De los tres dihidroetanoantracenos (EDHA) planteados, exclusivamente el 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoanthraceno (**4**) será estudiado en polimerizaciones frente a electrófilos. Los dos metilos en C9 y C10 solo tienen por finalidad facilitar su síntesis a partir de 2,4-hexanodiona (ver apartado 3.2). Con los compuestos **5** y **6** se pretende determinar el alcance sintético del procedimiento general descrito en la bibliografía cuando los reactivos iniciales aportan sustituyentes bromados o metoxilados.

Los monómeros hay que prepararlos a coste razonable y en cantidad suficiente para acometer la síntesis y estudio de las membranas finales. No se trata, por tanto, de encontrar un método necesariamente novedoso, sino que se contrastarán y escalarán otros anteriores sobre el conocimiento básico de reactividad y síntesis.

Se pretende llegar a procedimientos experimentales que cumplan los siguientes requisitos:

- a) Que sean reproducibles.
- b) Que sean escalables.
- c) Que su coste esté proporcionado a los objetivos.
- d) Que la descripción detallada del experimento permita alcanzar los puntos anteriores.

Con esta premisa, una vez revisada la bibliografía (capítulo 3), se han propuesto las siguientes etapas en el plan de trabajo:

- Obtención de:
 - a. 6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina (1)
 - b. 4,10-dimetil-6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina (2)
 - c. 2,8-dibromo-6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina (3)

- Obtención de:
 - a. 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (4)
 - b. 2,6-dibromo-9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (5)
 - c. 2,6-dimetoxi-9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (6)

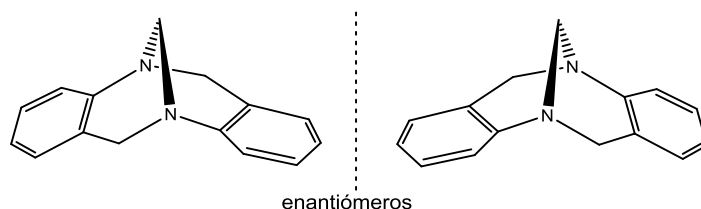
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La revisión bibliográfica incluida en este apartado recoge consideraciones y síntesis previas de estructuras moleculares referibles a nuestros monómeros.

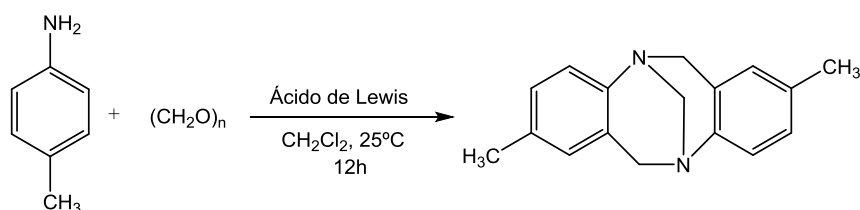
3.1. Base de Tröger

Es una diamina quiral con dos átomos de nitrógeno de cabeza puente estereogénicos. El conjunto de características estructurales, simetría C_2 y geometría rígida en forma de V con los anillos aromáticos casi perpendiculares entre sí, hacen que estas bases sean muy importantes para aplicaciones en química supramolecular y reconocimiento molecular.¹⁶



Esquema 3.1

La 2,8-dimetil-6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*]diazocina fue la primera base de Tröger sintetizada por Julius Tröger, en 1887 a partir de para-metil-anilina y formaldehído (Esquema 3.2).¹⁷



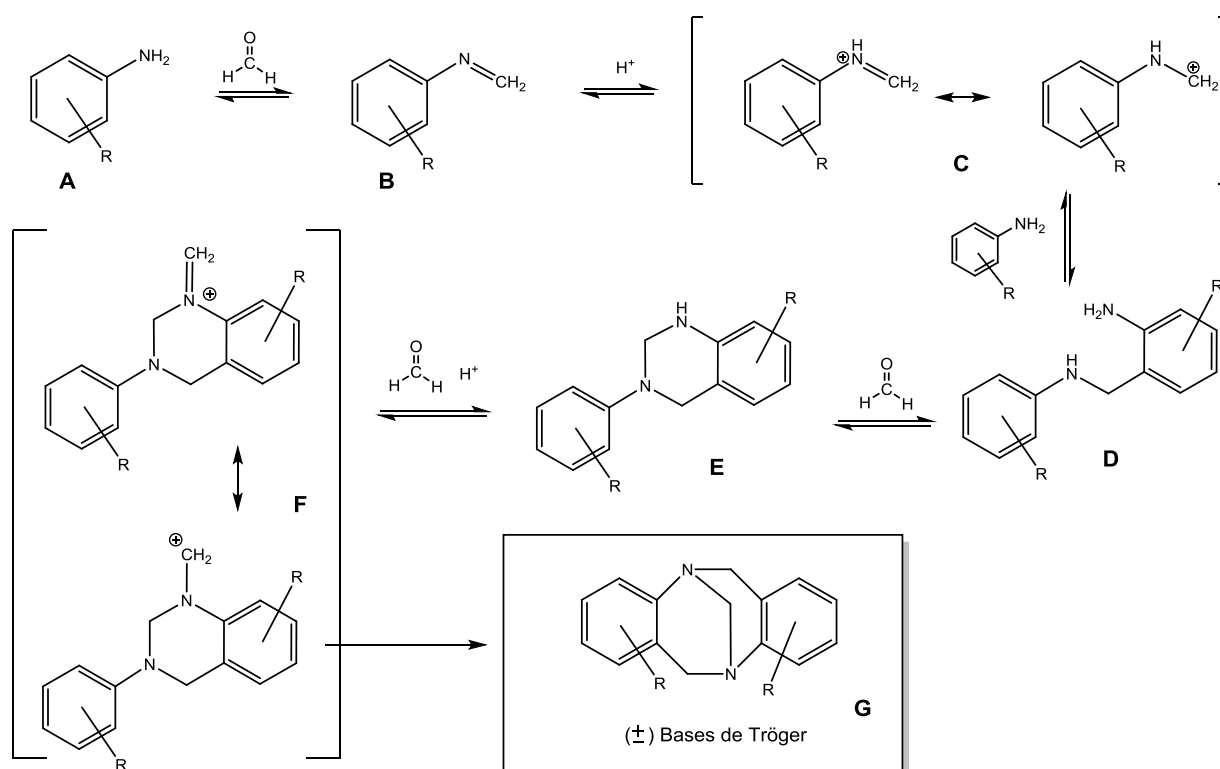
Esquema 3.2

¹⁶ S. Satishkumar; M. Periasamy, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21(17): 2192.

¹⁷ D. Didier; B. Tylleman; N. Lambert; C. M. L.; V. Velde; F. Blockhuys; A. Collas; S. Sergeev, *Tetrahedron*, **2008**, 64: 6252-6262.

Desde entonces han sido numerosísimos los trabajos sobre el método sintético y sus aplicaciones.¹⁸⁻²¹

En el siguiente esquema se muestra de forma simplificada una interpretación mecánica sobre la creación del sistema policíclico de dibezodiazocina.²² Se fundamenta en la reactividad de iminas y sus sales de imonio, capaces de dar sustituciones-electrófilas-aromáticas.



Esquema 3.3

¹⁸ J. Jensen, M. Strozyk, K. Wärnmark, *J. Heterocyclic Chem.* **2003** (40) 373.

¹⁹ M. Faroughi, P. Jensen, A.C. Try, *Arkivoc*, **2009** (II) 269-280.

²⁰ S. Satishkumar; M. Periasamy, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21(17): 2192.

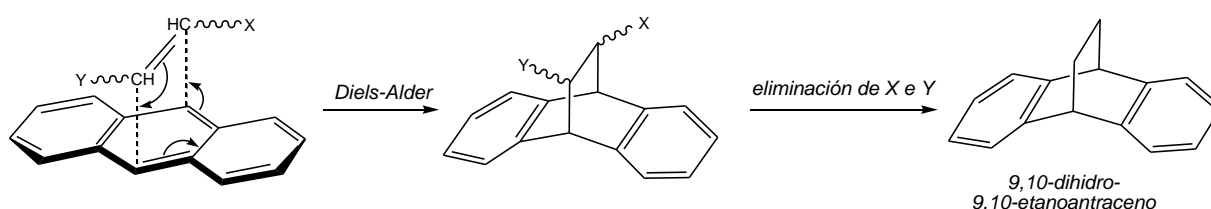
²¹ J. Sturala, R. Cibulka, *Euro. J. Chem*, **2012**, 7066-7074.

²² S. Satishkumar; M. Periasamy, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21(17): 2192.

Los pasos $A \rightarrow C$ y $E \rightarrow F$ implica la formación de sales de imonio, las cuales van precedidas de sendas sustituciones electrófilas aromáticas en las que el grupo amino activa y orienta la posición orto. De ellas el paso $C \rightarrow D$ es intermolecular mientras que el $F \rightarrow G$ es intramolecular cerrando el ciclo de diazocina. Como etapa intermedia la transformación de $D \rightarrow E$ es una simple formación de un N,N-acetal, a partir de formaldehído y la amina D. Los rendimientos dependen del número, posición y naturaleza de los sustituyentes R

3.2. 9,10-dihidro-9,10-etanoantracenos

Los métodos encontrados sobre la síntesis de 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (la estructura más sencilla sin sustituyentes) hacen referencia a cicloadiciones tipo Diels-Alder a partir de antraceno y etilenos (esquema 3.4).²³⁻²⁶



Esquema 3.4

El uso de etileno como filodieno requiere reactores a presión, tecnología que no siempre es accesible. Puede utilizarse etileno con grupos funcionales susceptibles de ser eliminados a posteriori, pero el procedimiento alarga el proceso, disminuye el rendimiento global y no todos los reactivos son comerciales.

Como alternativa, los 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno dimetil-sustituidos en C(9) y C(10) facilitan la síntesis del sistema policíclico y utilizan precursores comerciales. Las primeras

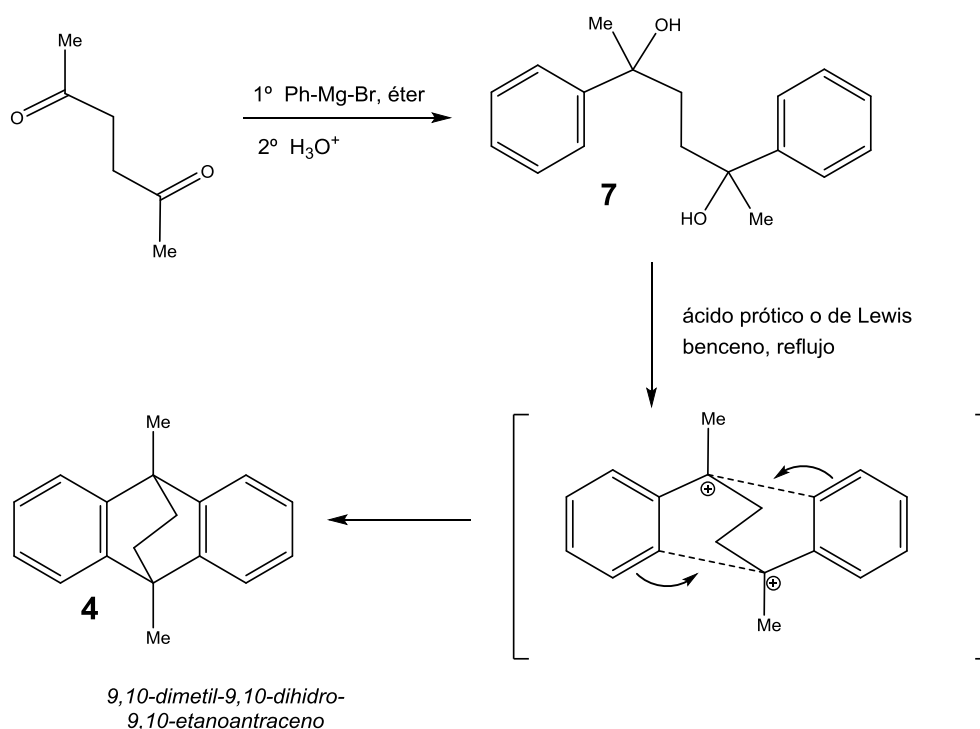
²³ R.V.C.Carr, R.V. Williams, L.A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4976-4986.

²⁴ O. De Lucchi, V. Lucchini, L. Pasquato, G. Modena, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 596-604.

²⁵ P.W. Rabideau, J.L. Mooney, K.B. Lipkowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108: 8130-8134.

²⁶ H. Künzer, M. Stahnke, G. Sauer, R. Wiechert, *Tetrahedron Letters*, **1991**, 32 (17): 1949-1952.

citas se remontan a los trabajos de Barclay y Chapman.²⁷ A través de un intermedio de síntesis dihidroxilado **7** llegan hasta el sistema bicíclico mediante una doble sustitución-electrófila-aromática intramolecular (esquema 3.5).



Esquema 3.5

En publicaciones más recientes, en los que los 9,10-dihidro-9,10-etanoantracenos son solo el punto de partida, el procedimiento se ha seguido utilizando con ligeras variaciones experimentales²⁸⁻³⁰ y se refieren a él como un mero instrumento de síntesis. Los rendimientos son dispares aun en condiciones aparentemente similares.

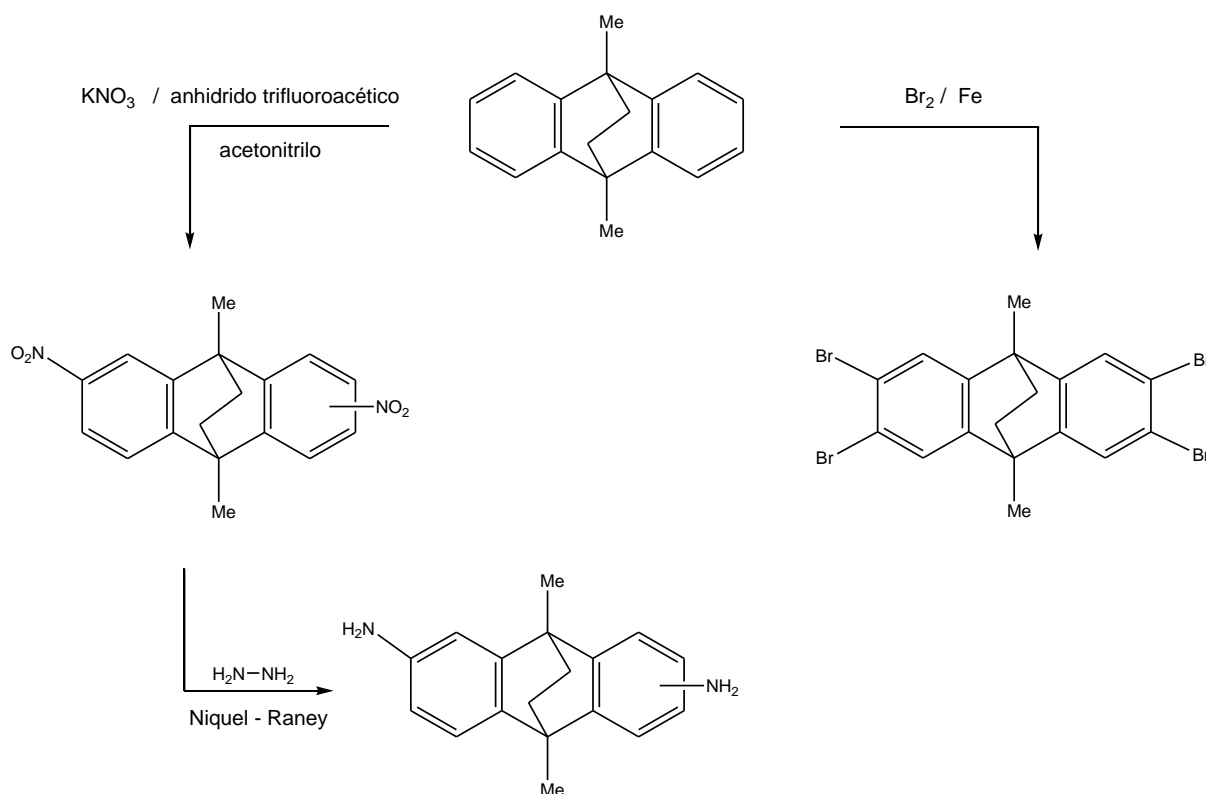
²⁷ L.R.C. Barclay, R.A. Chapman, *Canadian Journal of Chemistry*, **1965**, 43: 1754-1760.

²⁸ B.F. Abramhams, N.J. FitzGerald, R. Robson, *Inorg. Chem.* **2010**, 49: 5953-5956.

²⁹ M. Carta, R. Malpass-Evans, M. Croad, Y. Rogan, J.C. Jansen, P. Bernardo, F. Bazzarelli, N.B. McKeown, *Sciencie*, **2013**, 339.

³⁰ Y. Rogan, R. Malpass-Evans, M. Carta, M. Lee, J.C. Jansen, P. Bernardo, G. Clarizia, E. Tocci, K. Friess, M. Lanc, N. B. McKeown, *J. Mater. Chem. A.* **2014**, 2: 4874.

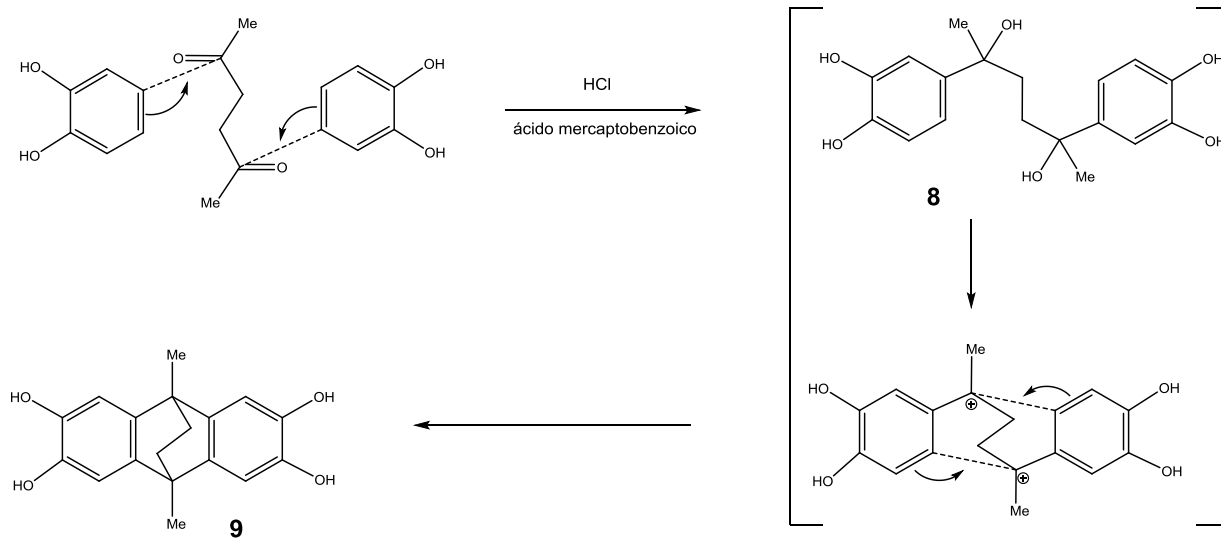
En los mismos trabajos se funcionaliza (-Br, -NO₂, -NH₂) el 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno mediante reacciones de sustitución electrófila aromática convencionales (esquema 3.6).



Esquema 3.6

Muy interesante es el estudio de Abrahams, FitzGerald y Robson³¹ sobre la síntesis de 2,3,6,7-tetrahydroxi-9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (**9**). La etapa clave de ciclación también se fundamenta en la doble ciclación del intermedio de reacción **8**. La mayor activación del anillo de catecol permite acortar extraordinariamente el proceso (esquema 3.7), ya que las sustituciones-electrófilas-aromáticas se desencadenan a partir del dicarbonilo inicial.

³¹ B.F. Abramhams, N.J. FitzGerald, R. Robson, *Inorg. Chem.* **2010**, 9: 5953-5956.



Esquema 3.7

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Los siguientes apartados, en los que se exponen los resultados y su discusión, se ajustan a las etapas previstas en el plan de trabajo (capítulo 2).

En primer lugar se detallan todos aquellos procedimientos encaminados a la síntesis de bases de Tröger.

En el segundo y último gran apartado se aborda la obtención de 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantracenos. A diferencia del apartado anterior, en la que solo se necesita una etapa de síntesis, ahora se precisan dos: (a) formación del diol intermedio de síntesis y (b) ciclación del mismo hasta dihidroetanoantraceno.

4.1 SÍNTESIS DE BASES DE TRÓGER

4.2 SÍNTESIS DE 9,10-DIHIDRO-9,10-ETANOANTRACENO

4.2.1 Consideraciones generales

4.2.2 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (4)

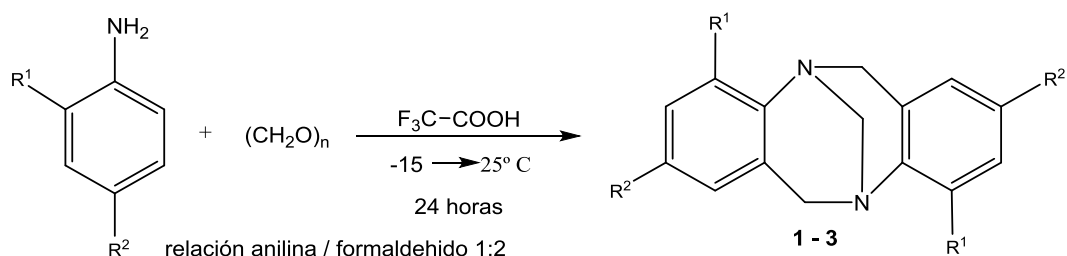
4.2.2.1 Síntesis de 2,5-difenilhexano-2,5-diol (7)

4.2.2.2 Ciclación de 2,5-difenilhexano-2,5-diol al 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (4)

4.3 SÍNTESIS DE 9,10-DIHIDRO-9,10-ETANOANTRACENO FUNCIONALIZADOS

4.1 SÍNTESIS DE BASES DE TRÖGER

Siguiendo un procedimiento estándar,¹⁷ a partir de anilinas y formaldehído (o equivalente sintético), se procedió a la preparación de 6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocinas (esquema 4.1).



Esquema 4.1

Tabla 4.1: Reacción de anilinas con $(\text{CH}_2\text{O})_n$ en CF_3COOH . Obteniendo de bases de Tröger

Anilina	Base de Tröger	Rendimiento (%)
		46,75
		49,55
		53,05

Como generador de formaldehído (en exceso estequiométrico) se realizaron pruebas con dimetoximetano (dimetilacetal de formaldehído) y con paraformaldehído (polioximetileno), siendo similares los rendimientos conseguidos. Cada uno presenta sus ventajas e inconvenientes. Así, el primero es un líquido fácil de adicionar con jeringa en cualquier orden o etapa del proceso. El polioximetileno, de baja solubilidad, debe agregarse en fracciones sólidas a lo largo de la reacción, en compensación es de mayor eficiencia atómica y resulta mucho más económico si se trabaja en grandes cantidades. El ácido trifluoroacético no solo se utiliza como catalizador, sino también como disolvente. Como consecuencia, por su

precio relativamente elevado (217,5 € / 500mL) es el que más repercute en el coste del proceso.

Entre los inconvenientes experimentales que nos hemos encontrado y que no se reseñan en los trabajos de referencia (figura 4.1) debemos destacar tres de ellos:

1. La adición de paraformaldehído debe ser lenta, en pequeñas porciones y con vigorosa agitación. De lo contrario aparece un precipitado “chicloso” difícil de disgregar. En ese caso conviene alternar el baño frío con baño de ultrasonidos.
2. Cuando la reacción se escala x20 las extracciones con diclorometano, una vez neutralizada la reacción, resultan engorrosas por los volúmenes que se manejan.
3. En la extracción aparece un fino polvo en suspensión que atraviesa los filtros y dificulta la distinción de fases en la decantación.

4.2. Synthesis of Tröger's base analogues (\pm)-1-3 from anilines 4-6

Anilines **4-6** (5 mmol) and then paraformaldehyde (300 mg, 10 mmol) were added in portions under vigorous stirring to CF₃COOH (10 mL) at -15 °C. The resulting mixture was allowed to reach rt and stirred for 24 h, then slowly added to a stirred mixture of ice and 30% aqueous NH₃ (17 mL). If necessary, pH value of the resulting mixture was adjusted to 9-10 by the addition of 30% aqueous NH₃. Extraction with CH₂Cl₂ (3×50 mL), drying of the organic layer over MgSO₄, and removal of the solvent in vacuum gave

a crude product, which was purified by column chromatography on SiO₂ (details are specified below for individual compounds). In some cases reaction conditions were varied as specified in Tables 1-3, but the work up and purification procedures were always the same for a given compound.

Figura 4.1: Captura de pantalla del trabajo original

Como alternativa nosotros hemos procedido de la siguiente manera:

Transcurridas las 24 horas de reacción y una vez neutralizada con amoníaco aparece un sólido (mayoritariamente la base de Tröger) que en vez de extraerlo con diclorometano se filtrará y lavará con abundante agua. La purificación, en ese momento, mediante recristalización no es eficaz, ya que el paraformaldehído persiste en los precipitados. La cromatografía en columna y recristalización posterior es la mejor opción.

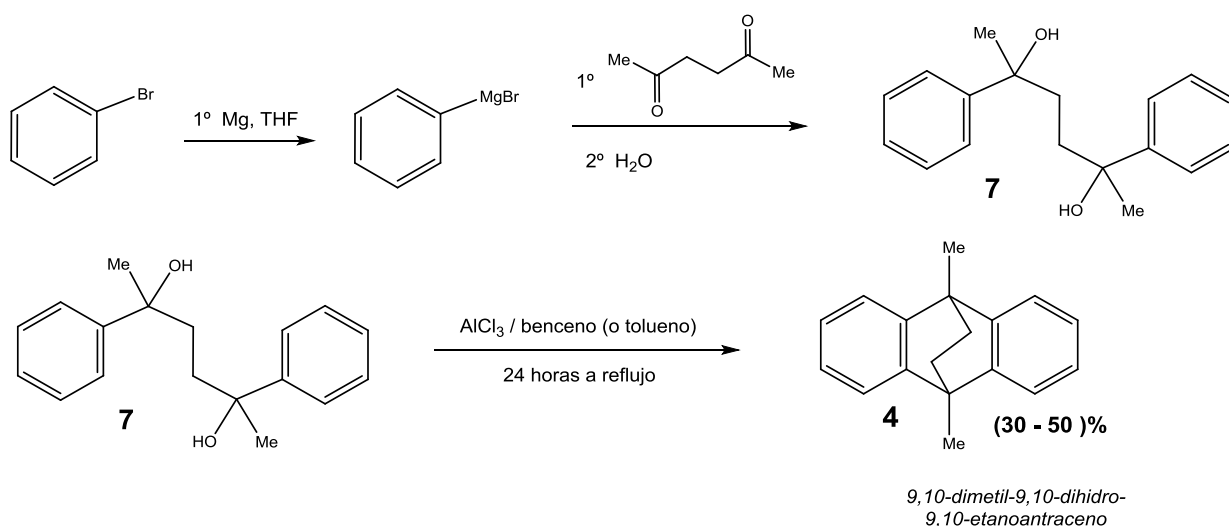
Después de todo este proceso, repetido en más de una ocasión, no hemos alcanzado los rendimientos de la literatura.

En nuestro caso no hemos insistido en la mejora de los resultados, ya que los primeros ensayos paralelos de polimerización han conducido a un material no apto para la preparación de membranas.

4.2 SÍNTESIS DE 9,10-DIHIDRO-9,10-ETANOANTRACENOS

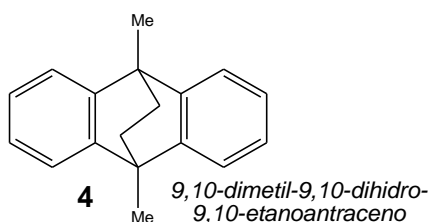
4.2.1 Consideraciones generales

Las síntesis más recientes de 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno³⁰ aplican el método descrito por Barclay y Chapman en 1965.²⁷ En una primera etapa, mediante un magnesiano, preparan 2,5-difenilhexano-2,5-diol (**7**), que una vez aislado y purificado por recristalización se cicla en presencia de tricloruro de aluminio (esquema 4.2). La única variación sobre el trabajo original es la sustitución del reflujo de benceno por el de tolueno. Llama la atención que los rendimientos son dispares y que no se haya variado substancialmente el procedimiento cuando no se supera un rendimiento moderado del 40%.



Estos procedimientos y condiciones experimentales han sido nuestro punto de partida para la preparación de los tres 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantracenos **4-6** propuestos.

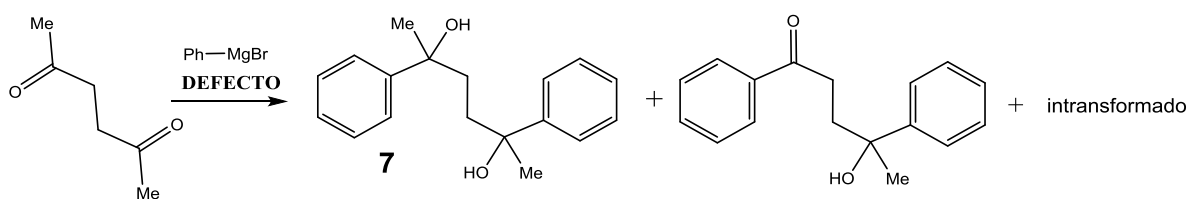
4.2.2 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (4)



4.2.2.1 Reacción de 2,5-hexanodiona con bromuro de fenilmagnesio. Preparación de 2,5-difenilhexano-2,5-diol (7)

Aunque se ha seguido, en líneas generales, el procedimiento descrito por los autores anteriores, nosotros hemos incorporado modificaciones motivadas por razones económicas o por la propia evolución del experimento.

De entrada no parece lógico utilizar rigurosamente cantidades estequiométricas de magnesio / bromobenceno / 2,5-hexanodiona (2:2:1), ya que ni la formación del magnesiano ni su doble reacción con la hexanodiona serán rigurosamente del 100%. El defecto de organomagnesiano no solo implicará una disminución en la formación del diol **7**, sino que, además, la aparición de subproductos dificultará la purificación final (esquema 4.3).



Esquema 4.3

Ya que ni el magnesio ni el bromobenceno son reactivos caros, la relación que hemos utilizado ha sido magnesio / bromobenceno / 2,5-hexanodiona (3,5:3,5:1). Los subproductos derivados de este exceso son benceno y bifenilo, cuya separación no supone dificultad añadida.

Las hidrólisis precedentes se describen exclusivamente con agua y las extracciones con éter, sin mencionar los problemas que acarrea la aparición de geles de hidróxido de magnesio. Además, el diol resultante es de baja solubilidad en éter requiriendo grandes volúmenes de disolvente. Nos ha resultado mucho más sencillo hidrolizar con disolución saturada de cloruro amónico y filtrar la mezcla de disolventes (éter/agua). El residuo insoluble está compuesto básicamente por el diol buscado con una pureza suficiente (> 95%) para sus transformaciones posteriores. Disueltos en el éter se eliminan el benceno, bifenilo y 2,5-hexanodiona.

Las caracterizaciones de resonancia magnética nuclear anteriores son, en nuestra opinión, incorrectas, ya que describen la mezcla de diastereoisómeros (figura 4.1) como un único compuesto.

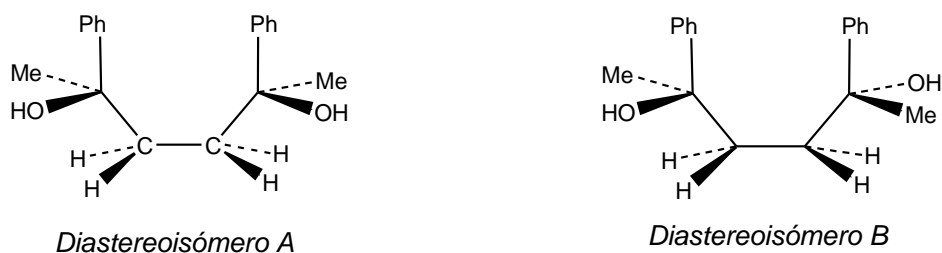


Figura 4.1

La similitud de proporción en la mezcla (aproximadamente 1:1) induce a la confusión de que los dos metilos que aparecen en RMN corresponden a dos grupos inequivalentes de un mismo compuesto. Analizadas las estructuras se comprueba que en ^1H -RMN los metilos son magnéticamente equivalentes en cada uno de los diastereoisómeros (figura 4.2) (una señal por cada diastereoisómero). El resto de los hidrógenos de la cadena saturada definen sendos sistemas AA'XX' (o AA'BB') (figura 4.3 y 4.4).

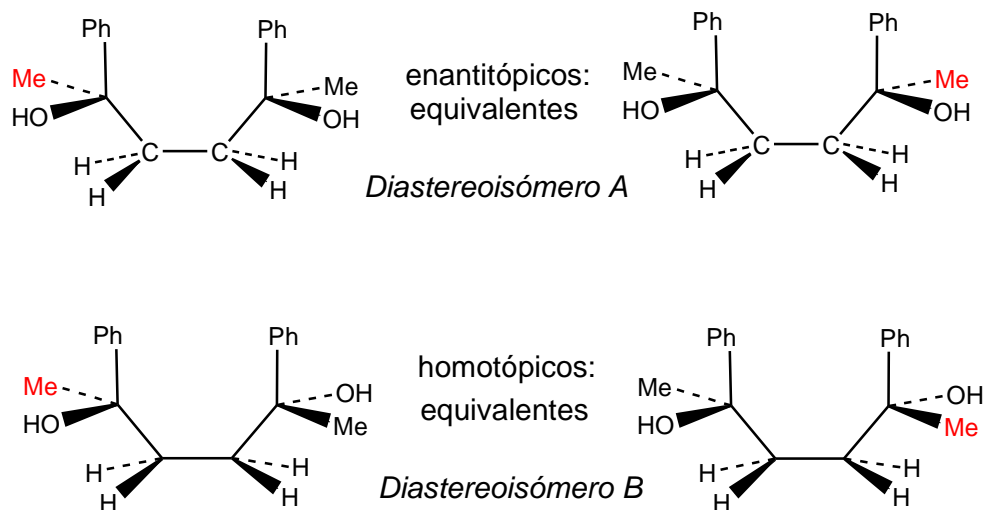


Figura 4.2

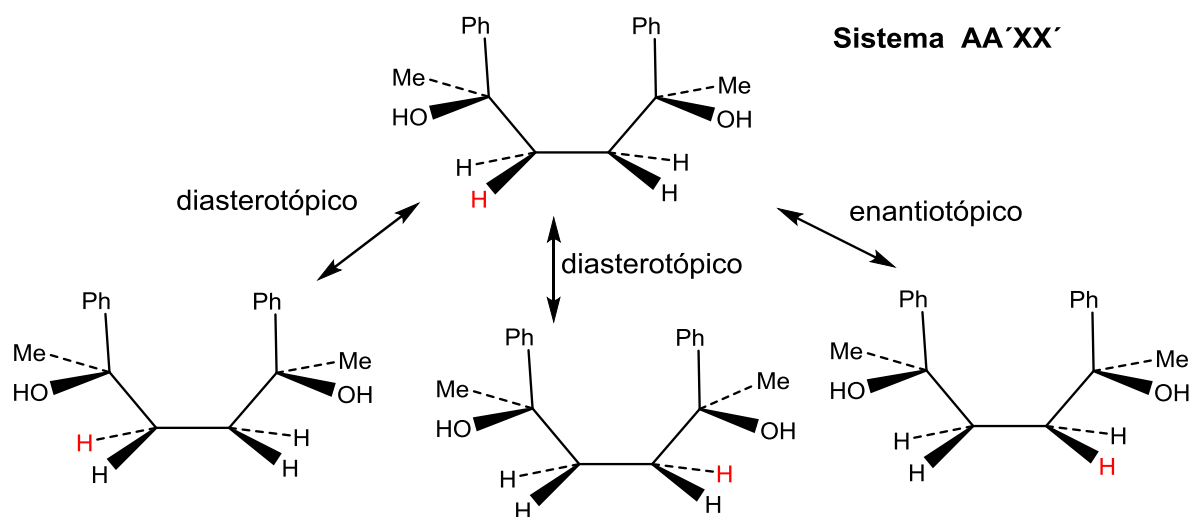


Figura 4.3: Diastereoisómero A

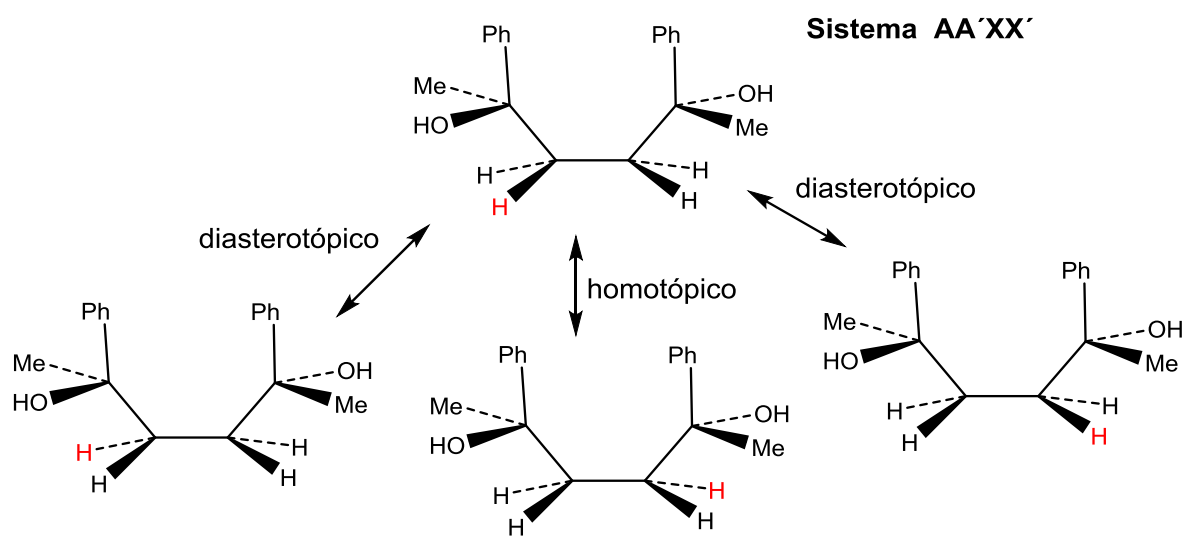


Figura 4.4: Diastereoisómero B

Quizá el principal error de los autores anteriores reside en que en el espectro (figura 4.5) solo describen uno de estos sistemas.

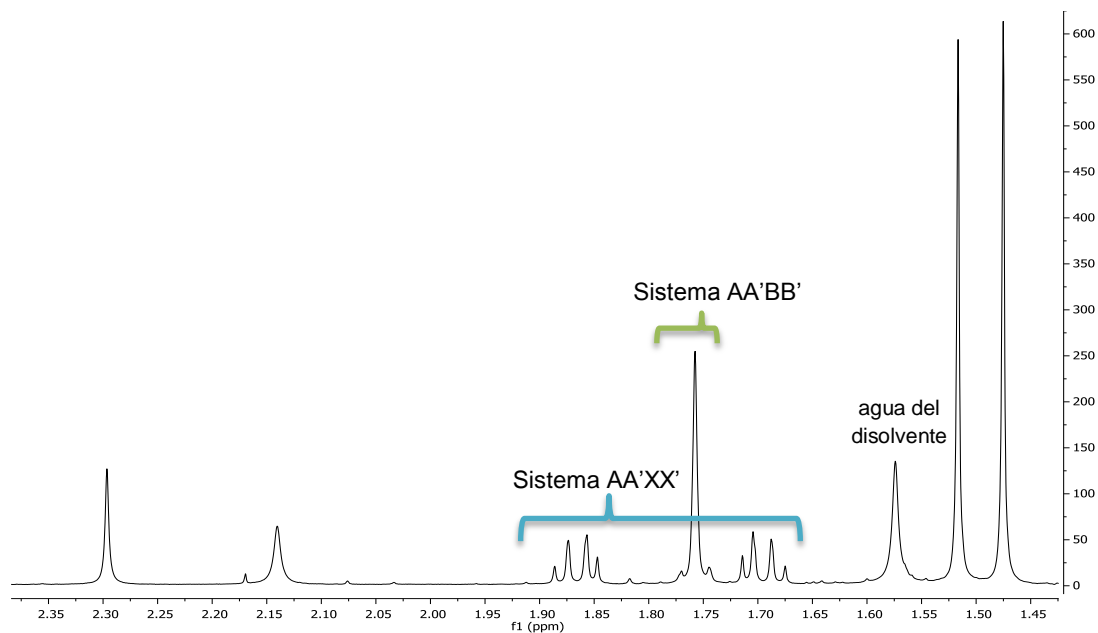


Figura 4.5

El análisis de los carbonos sp^3 da un resultado más sencillo (figuras 4.6 y 4.7). Cada diastereoisómero solo posee tres carbonos sp^3 distintos, en total 6 señales en el espectro (figura 4.8).

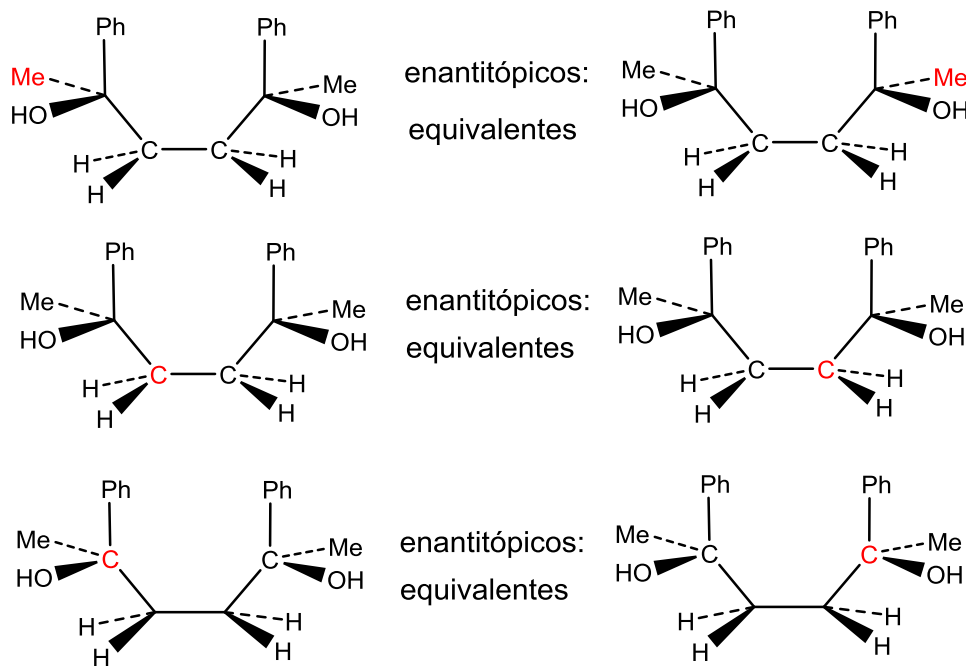


Figura 4.6: Diastereoisómero A

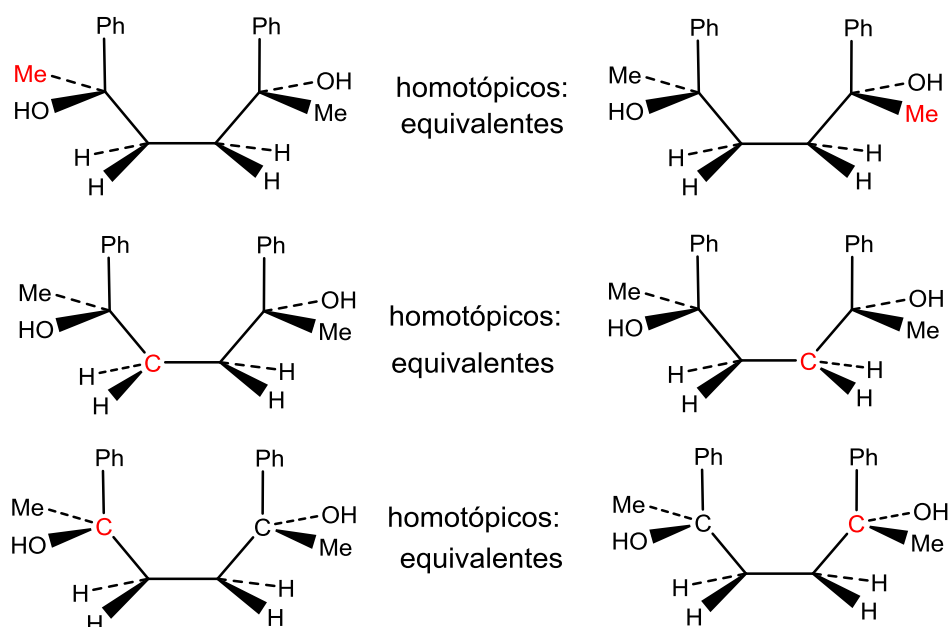


Figura 4.7: Diastereoisómero B

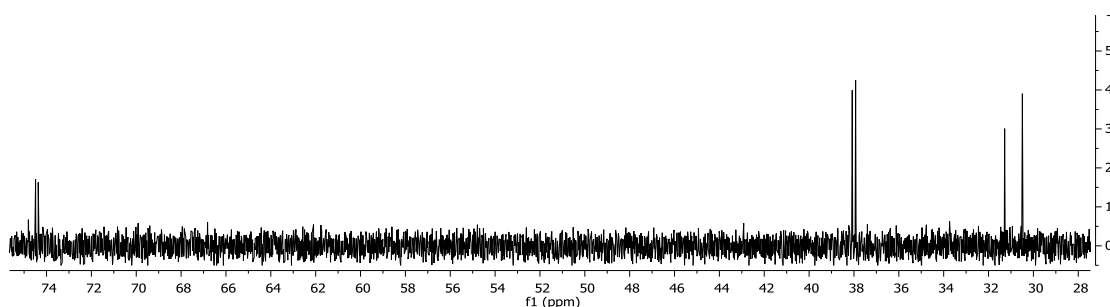


Figura 4.8

4.2.2.2 Ciclación de 2,5-difenilhexano-2,5-diol al 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (4)

Puesto que los mejores resultados de ciclación están descritos con catálisis prótica y tetracloruro de carbono²⁷ (disolvente descartado), nuestros primeros intentos los llevamos a cabo con ácido metanosulfónico en tolueno, de manejo más sencillo que un catalizador sólido como el tricloruro de aluminio. Resultó una mezcla de reacción sucia, sin interés práctico. Lo mismo ocurrió con otros ácidos próticos (paratoluensulfónico, trifluoroacético, sulfúrico).

La alternativa, utilizada por la mayoría de los autores precedentes, fue la catálisis con tricloruro de aluminio a reflujo de tolueno. En los ensayos preliminares comprobamos que la reacción transcurría sin necesidad de temperaturas tan elevadas. Los tiempos de reacción innecesarios a 110° C hacían disminuir el rendimiento. Mediante monitorizaciones, en las que se modificaron sistemáticamente las variables, se llegó a la conclusión de que una temperatura de 0° C y un tiempo de reacción de 6 horas eran suficientes. Tras la hidrólisis, extracción y concentración se obtuvo una mezcla de reacción en la que el 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno estaba en una proporción entorno al 90%.

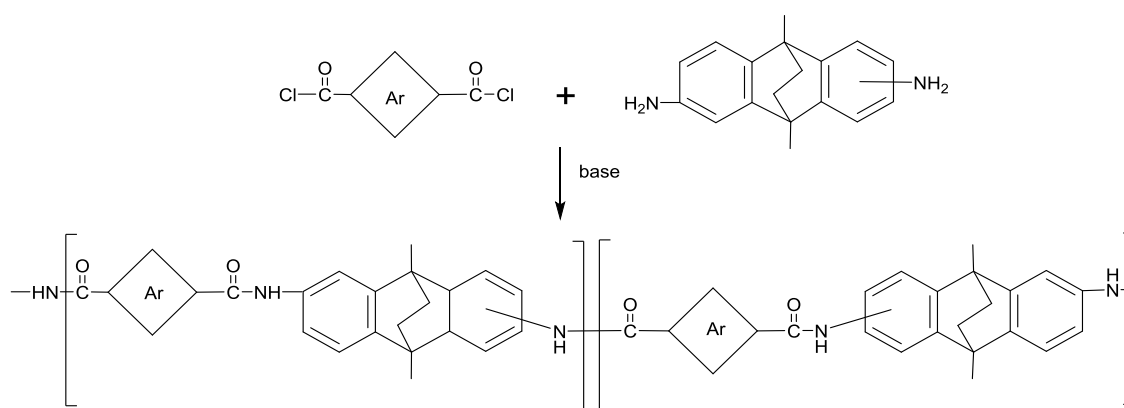
Suponiendo que los investigadores anteriores no diferían mucho en los resultados, llama la atención que solo llegaban al 36% práctico.³⁰ Quizás, las purificaciones por cromatografía en silicagel / hexano seguidas de recristalización eran responsables de los bajos rendimientos.

Con una pureza inicial del 90% fue innecesaria la cromatografía, procediendo directamente, a la recristalización en pentano. Aun así, por la elevada solubilidad del hidrocarburo, no hemos logrado un rendimiento superior al 50%.

Como última observación hay que destacar que el 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno se degrada lentamente en disolución. No conviene, por tanto, prolongar innecesariamente operaciones como la recristalización o la cromatografía. Además, su inestabilidad térmica limita la purificación por sublimación o destilación en horno rotatorio.

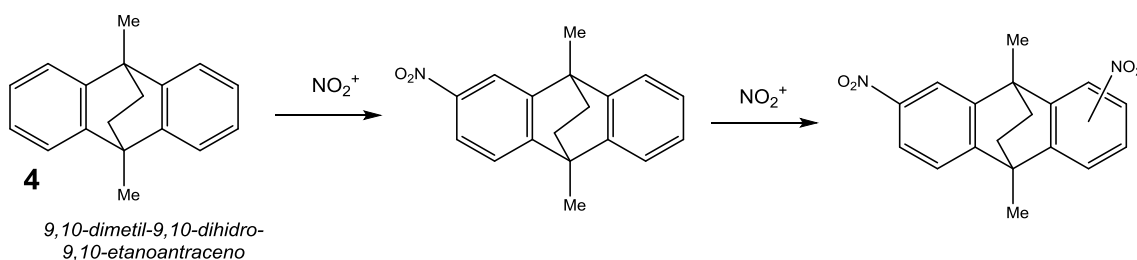
4.3 SÍNTESIS DE 9,10-DIHI-DRO-9,10-ETANOANTRACENOS FUNCIONALIZADOS

Entre los objetivos del proyecto se encuentra la preparación de materiales por policondensación de dihidro-9,10-etanoantracenos funcionalizados (esquema 4.4).



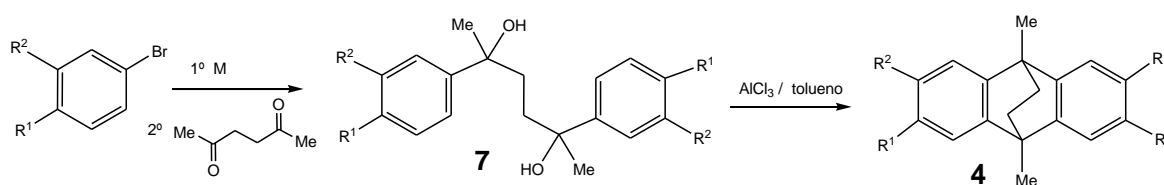
Esquema 4.4: Ejemplo genérico de poliamida

Un método para la obtención de los dihidro-9,10-etanoantracenos requeridos es la funcionalización del hidrocarburo mediante sustitución electrófila aromática.³⁰⁻³¹ Vemos en el ejemplo del esquema 4.5 que el segundo ataque del electrófilo conduce a una mezcla de regioisómeros.



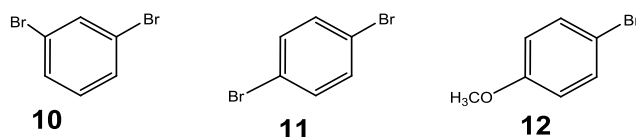
Esquema 4.5

Si se desea obtener un único regioisómero, la alternativa es reproducir la síntesis del 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno partiendo de un bromobenceno previamente funcionalizado (esquema 4.6). La posición relativa de los sustituyentes R¹ y R² están predeterminados en el producto final. Puesto que se pasa por un intermedio organometálico, deberán ser funciones inertes frente a los mismos o estar protegidas.



Esquema 4.6

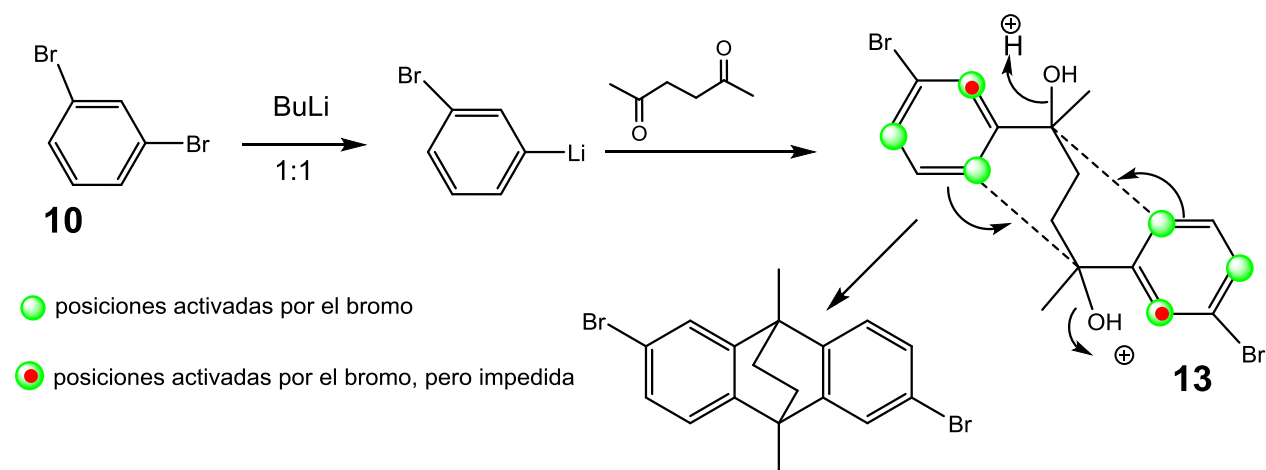
Se eligieron tres substratos iniciales: el 1,3-dibromobenceno; el 1,4-dibromobenceno y el 4-bromoanisol (esquema 4.7).



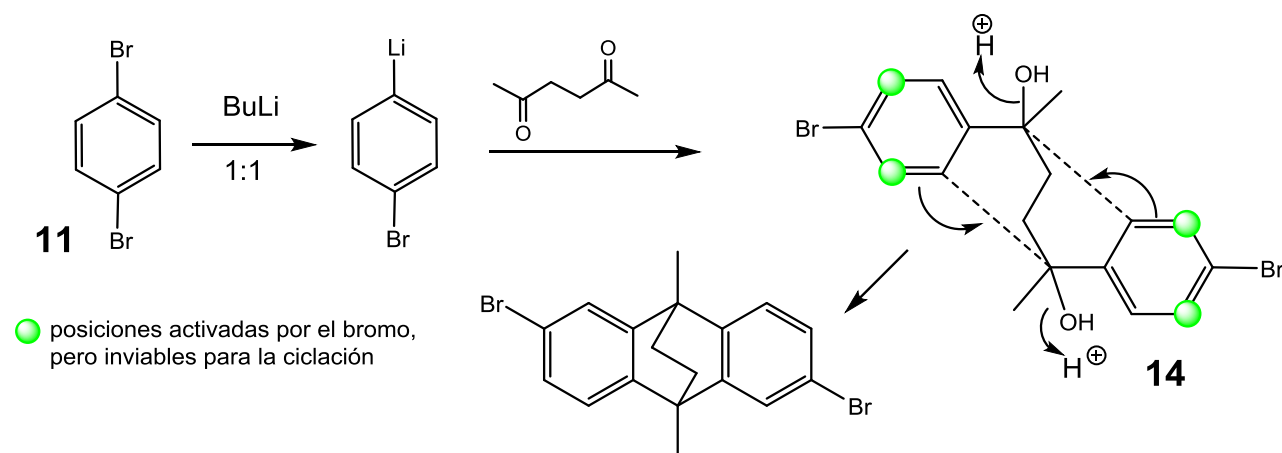
Esquema 4.7

En los compuestos dibromados (**10** y **11**) hay que hacer reaccionar exclusivamente uno de los halógenos, esto se ha conseguido utilizando cantidades estequiométricas (1:1) de butillitio a -70° C.

En ambos casos se llegó a los dioles deseados. Su ciclación, aun siendo regioisómeros, deberían conducir preferentemente (esquema 4.8) o exclusivamente (esquema 4.9) al mismo compuesto (2,6-dibromo-9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno). A partir del 1,3-dibromobenceno (**10**) la posición de ciclación coincide con la de la activación del bromo. Sin embargo, a partir del 1,4-dibromobenceno (**11**) las posiciones activadas son inviables para la ciclación.

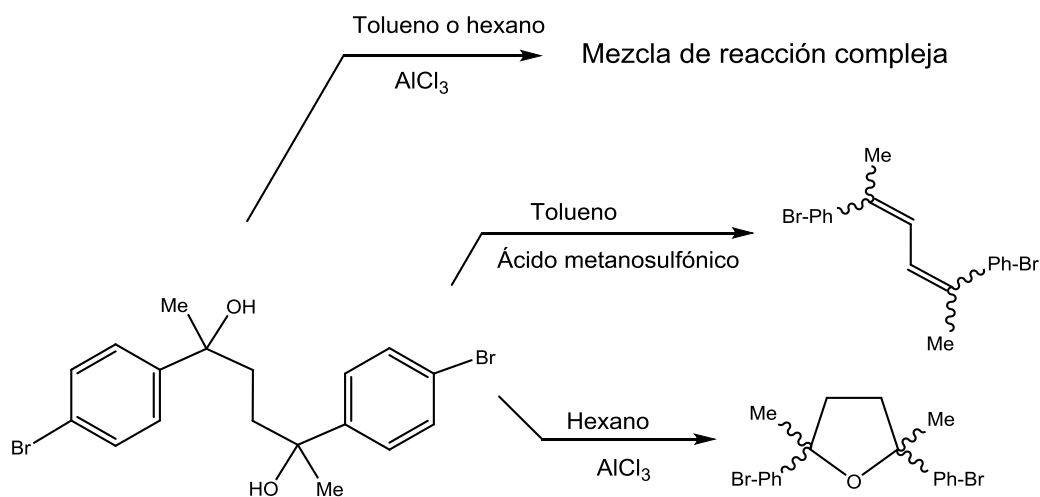


Esquema 4.8



Esquema 4.9

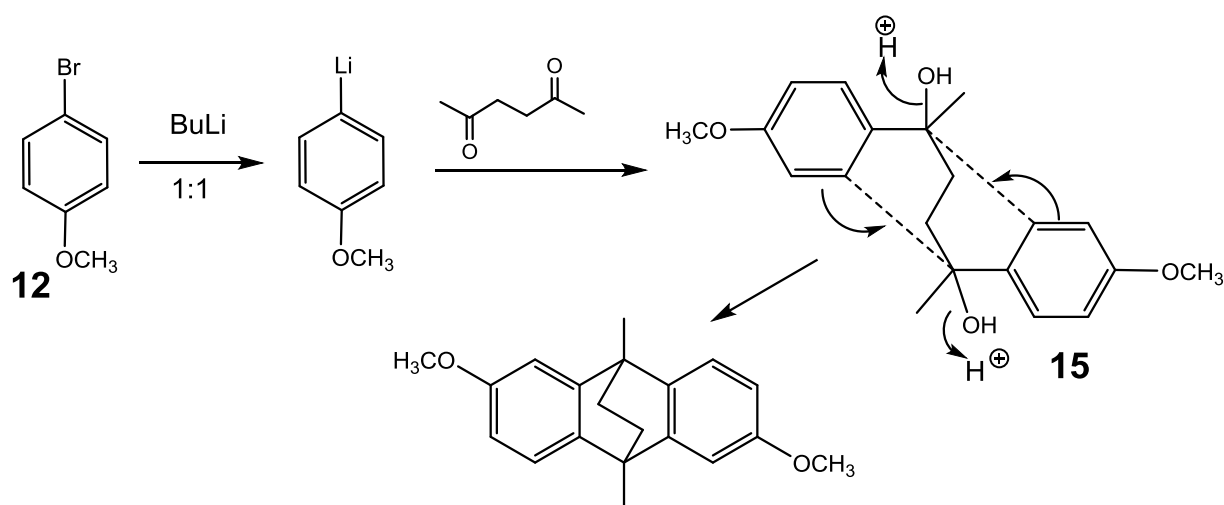
Todos los intentos de ciclación a partir de los intermedios alcohólicos, 2,5-bis(3-bromofenil)-hexano-2,5-diol (**13**) y 2,5-bis(4-bromofenil)-hexano-2,5-diol (**14**), resultaron infructuosos independientemente de la catálisis (AlCl_3 o ácido metanosulfónico) o disolventes (tolueno o hexano) utilizados. Las reacciones resultaron o muy sucias o se obtuvieron compuestos derivados de olefinas o tetrahidrofuranos (esquema 4.10).



Esquema 4.10

Todo parecía indicar que el bromo desactivaba el anillo bencénico impidiendo la ciclación intramolecular vía sustitución electrófila aromática. Los dioles evolucionaban por deshidratación a olefinas o tetrahidrofuranos. Puesto que estos compuestos no eran nuestro objetivo no se aislaron ni purificaron de los concentrados de reacción.

Por último, se intentó proceder con un sustituyente netamente activante, como es el grupo metoxi (esquema 4.11).

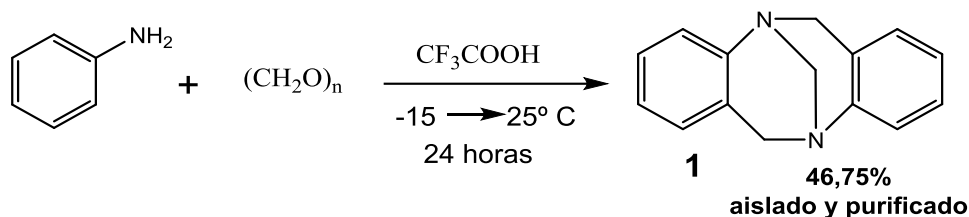


Esquema 4.11

Una vez obtenido el diol (2,5-bis(4-metoxifenil)-hexano-2,5-diol (**15**)), al poseer grupos activantes cabría esperar que la ciclación se produjera correctamente, pero lamentablemente todos los intentos de ciclación resultaron infructuosos. Independientemente de la catálisis (AlCl_3 o ácido metanosulfónico) o disolventes (tolueno o hexano) utilizados, las reacciones resultaron o muy sucias o se obtuvieron compuestos derivados de olefinas o tetrahidrofuranos.

5. EXPERIMENTAL

Síntesis de 6H, 12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina (1)



En un matraz de 250 mL de una boca, equipado con agitación magnética y en baño de hielo-sal a -15°C , se prepara una mezcla de 80 mL de CF_3COOH y 10 mL (109,52 mmol) de anilina. Posteriormente, con agitación enérgica, se añaden lentamente (30-40 minutos) y en pequeñas porciones 6,58 gr (219,05 mmol) de paraformaldehído (nota 1). La reacción se mantiene a -15°C durante 4 horas (en ese momento la mezcla de reacción tiene un color blanco turbio).

Después de 24 horas, en la que la temperatura ha aumentado progresivamente hasta los 25°C (la disolución se torna de color naranja) la reacción se vierte lentamente y con agitación enérgica (nota 2) sobre una mezcla de hielo picado y 80-100 mL de amoníaco acuoso al 30%. Si fuera necesario comprobamos que el pH de la disolución final esté en torno a 9-10.

El precipitado blanco resultante se filtra y lava con abundante agua. Resultan 10,351 g de un residuo sólido color blanco-crema. Se seca a vacío y se purifica por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter}$ 10:1) obteniéndose 5,69 g (46,75 %) de un sólido blanco. Su pureza es técnicamente suficiente para funcionalizaciones posteriores. Si se desea mayor pureza se recristaliza en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$, sólido blanco p.f. $146-147^{\circ}\text{C}$

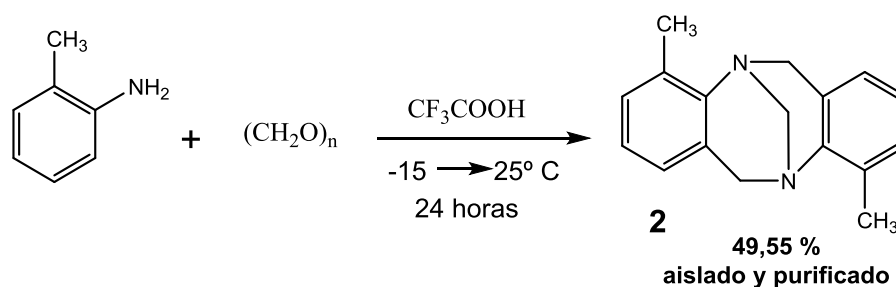
NOTAS:

1. La agitación deber ser enérgica y la adición de paraformaldehído lenta para evitar la aparición de precipitados “chiclosos” que dificultan su disgregación. En ese caso conviene alternar el baño frío con baño de ultrasonidos.
2. La adición deber ser lenta y con agitación para evitar la aparición de precipitados “chiclosos”. En ese caso conviene colocar la mezcla en un baño de ultrasonidos.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H(ppm) = 7,17 (ddd, *J*= 8,0 Hz, *J*= 6,9 Hz y *J* < 1,5 Hz, 2H, H(3) y H(9)), 7,14 (dd, *J*= 8,0 Hz y *J* = 1,8 Hz, 2H, H(4) y H(10)), 6,98 (ddd, *J*= 7,5 Hz, *J*= 6,9 Hz y *J* = 1,8 Hz, 2H, H(2) y H(8)), 6,92 (dd, *J*= 7,5 Hz y *J* < 1,5 Hz, 2H, H(1) y H(7)), 4,73 (d, *J*= 16,9 Hz, 2H, H(6) y H(12)), 4,35 (s, 2H, 2H(13)), 4,21 (d, *J*= 16,9 Hz, 2H, H(6') y H(12')).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_C(ppm) = 148,1 (C(4a) y C(10a)), 127,9 (CH(6a) y CH(12a)), 127,3 (CH(1) y CH(7)), 126,9 (CH(3) y CH(9)), 125,1 (CH(2) y CH(8)), 123,9 (CH(4) y CH(10)), 66,8 (CH₂(13)), 58,7 (CH₂(6) y CH₂(12)).

Síntesis de 4,10-dimetil-6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina (2)



En un matraz de 250 mL de una boca, equipado con agitación magnética y en baño de hielo-sal a -15°C, se prepara una mezcla de 100 mL de CF₃COOH y 15 mL (141,10 mmol) de toluidina. Posteriormente, con agitación enérgica, se añaden lentamente (30-40 minutos) y en pequeñas porciones 8.47 gr (282,19 mmol) de paraformaldehído (nota 1). La reacción se mantiene a -15°C durante 4 horas, en ese momento la mezcla de reacción tiene un color blanco turbio.

Después de 24 horas, en la que la temperatura ha aumentado progresivamente hasta los 25°C (la disolución se torna de color naranja) la reacción se vierte lentamente y con agitación enérgica (nota 2) sobre una mezcla de hielo picado y 80-100 mL de amoníaco acuoso al 30%. Si fuera necesario comprobamos que el pH de la disolución final esté en torno a 9-10.

El precipitado blanco resultante se filtra y lava con abundante agua. Resultan 15,57 g de un residuo sólido color blanco-crema. Se seca a vacío y se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/éter 30:1) obteniéndose 8,75 g (49,55 %) de un sólido blanco de p.f. 98-100° C.

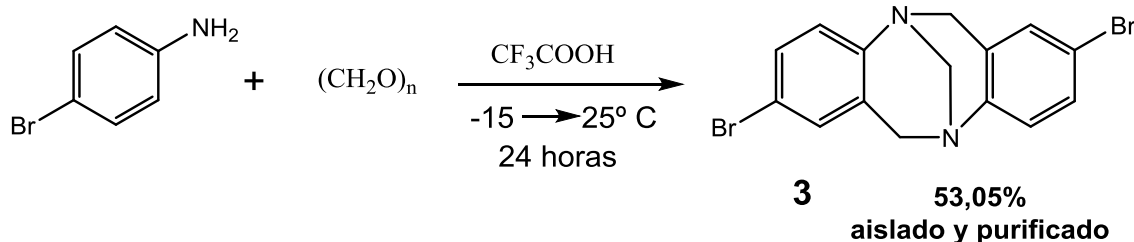
NOTAS:

1. La agitación deber ser enérgica y la adición de paraformaldehido lenta para evitar la aparición de precipitados “chiclosos” que dificultan su disgregación. En ese caso conviene alternar el baño frio con baño de ultrasonidos.
2. La adición deber ser lenta y con agitación para evitar la aparición de precipitados “chiclosos”. En ese caso conviene colocar la mezcla en un baño de ultrasonidos.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}}(\text{ppm}) = 7,10$ (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H (3) y H(9)), 6,98 (dd, $J = 7,5$ Hz y 7,5 Hz, 2H, H(2) y H(8)), 6,82 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H(1) y H(7)), 4,65 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H, H(6) y H(12)), 4,38 (s, 2H, CH₂(13)), 4,06 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H, H'(6) y H'(12)), 2,47 (s, 6H, 2xCH₃).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}}(\text{ppm}) = 146,1$ (C(4a) y C(10a)), 132,9 (C(4) y C(10)), 128,9 (CH(3) y CH(9)), 128,1 (C(6a) y C(12a)), 124,4 (CH(1) y CH(7)), 123,7 (CH(2) y CH(8)), 67,4 (CH₂(13)), 55,0 (CH₂(6) y CH₂(12)), 17,1 (2xCH₃).

Síntesis de 2,8-dibromo-6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina (3)



En un matraz de 250 mL de una boca, equipado con agitación magnética y en baño de hielo-sal a -15°C, se prepara una mezcla de 80 mL de CF₃COOH y 15 g (87,19 mmol) de 4-bromoanilina. Posteriormente, con agitación enérgica, se añaden lentamente (30-40 minutos) y en pequeñas porciones 5,24 g (174,39 mmol) de paraformaldehido (nota 1). La reacción se mantiene a -15°C durante 4 horas, en ese momento la mezcla de reacción tiene un color blanco turbio.

Después de 24 horas, en la que la temperatura ha aumentado progresivamente hasta los 25°C (la disolución se torna de color naranja) la reacción se vierte lentamente y con

agitación enérgica (nota 2) sobre una mezcla de hielo picado y 80-100 mL de amoniaco acuoso al 30%. Si fuera necesario comprobamos que el pH de la disolución final esté en torno a 9-10.

El precipitado blanco resultante se filtra y lava con abundante agua. Resultan 14,8 g de un residuo sólido color blanco-crema. Se seca a vacío y se purifica por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter}$ 30:1) obteniéndose 8.79 g (53,05 %) de un sólido blanco. Su pureza es técnicamente suficiente para funcionalizaciones posteriores. Si se desea mayor pureza se recristaliza en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$, sólido blanco p.f. 166-167°C

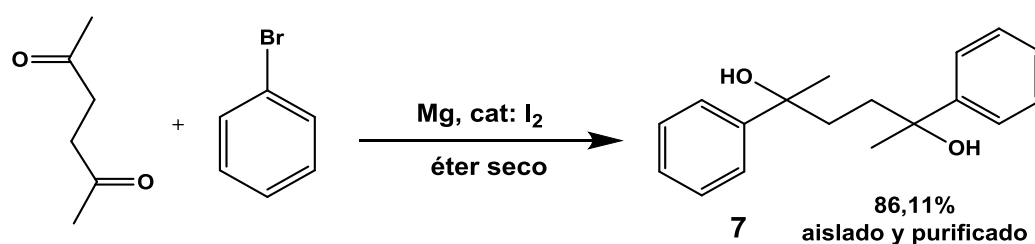
NOTAS:

1. La agitación deber ser enérgica y la adición de paraformaldehído lenta para evitar la aparición de precipitados “chiclosos” que dificultan su disgregación. En ese caso conviene alternar el baño frío con baño de ultrasonidos.
2. La adición deber ser lenta y con agitación para evitar la aparición de precipitados “chiclosos”. En ese caso conviene colocar la mezcla en un baño de ultrasonidos.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} (ppm) = 7,26 (dd, $J= 8,6$ Hz y 2,3 Hz, 2H, H(3) y H(9)), 7,03 (s, 2H, H(1) y H(7)), 6,99 (d, $J= 8,6$ Hz, 2H, H(4) y H(10)), 4,62 (d, $J=16,7$ Hz, 2H, H(6) y H(12)), 4,23 (s, CH_2 (13)), 4,08 (d, $J= 16,7$ Hz, 2H, H'(6) y H'(12)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) = 146,8 (C(4a) y C(10a)), 130,6 (CH(4) y CH(10)), 129,7 (CH(1), CH(3), CH(7) y CH(9)), 129,7 (C(6a) y C(12a)), 116,8 (C(2) y C(8)), 66,6 (CH_2 (13)), 58,3 (CH_2 (6) y CH_2 (12)).

Síntesis de 2,5-difenilhexano- 2,5-diol (7)



En un matraz de 1L de dos bocas, equipado de refrigerante de reflujo y de embudo de llave, se introducen 17,5 g (720 mmol) de virutas de magnesio y una varilla imantada (nota 1). Se inertiza mediante cuatro purgas consecutivas vacío/nitrógeno. Se cubren las limaduras de magnesio con éter seco y se agrega un poco de bromobenceno puro hasta conseguir iniciar la reacción. Si es necesario se agregan unos cristales de I_2 .

Una vez iniciada se agrega poco a poco una mezcla de 76 mL de bromobenceno y 350 mL de éter seco. Se regula la adición de la mezcla (2 horas aproximadamente) de modo que la ebullición se mantenga constante. El reflujo se mantiene durante 1 hora adicional para completar la reacción. La disolución resultante es marrón oscura.

A la disolución recién preparada y enfriada externamente con un baño hielo-agua, se le agrega, agitando lentamente, una mezcla de 24 mL (20,5 mmol) de 2,5-hexanodiona y 50 mL de éter seco. Finalizada la adición (40 minutos aproximadamente), se abandona la reacción durante 12 horas agitando. A lo largo del tiempo va apareciendo un sólido blanco en suspensión. Seguidamente la mezcla se pone a reflujo durante otras 3 horas.

La reacción se enfría con un baño hielo-agua y se hidroliza con una disolución sobresaturada NH_4Cl (nota 3). El diol precipita como un sólido blanco (nota 4).

El precipitado se filtra y se lava consecutivamente con disolución saturada NH_4Cl y abundante agua. Después de secarlo a vacío en campana termostática proporciona 47,732 g (86,11%) de un sólido blanco p.f. $121,7^{\circ}C$. Su pureza es técnicamente suficiente para la ciclación posterior.

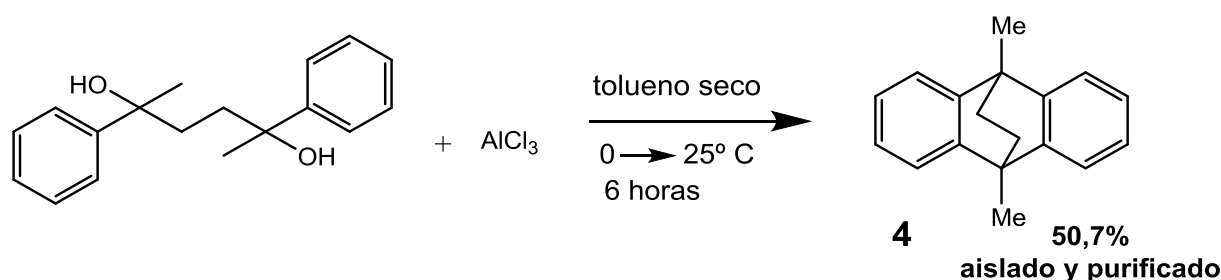
NOTAS:

1. Al límite de utilizar la agitación mecánica.
2. Tiene que ser una disolución sobresaturada de NH_4Cl para evitar que se forme $Mg(OH)_2$.
3. El diol es de baja solubilidad en éter etílico.
4. En el éter quedan disueltos los reactivos sobrantes y el bifenilo u otros subproductos que aparecen a lo largo del proceso.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) (mezcla de diastereoisómeros **a** y **b**): δ_{H} (ppm) = 7,39 - 7,19 (m, 8H(**a**) y 8H(**b**)), 2,3 (s ancho, 2H(**a**), -OH), 2,14 (s ancho, 2H(**b**), -OH), 1,9-1,84 (m, 2H(**a**), mitad sistema AA'BB'), 1,79-1,73 (m, 4H(**b**), sistema AA'BB'), 1,73-1,67 (m, 2H(**a**), mitad sistema AA'BB'), 1,52 (s, 6H(**b**), 2xCH₃), 1,47 (s, 6H(**a**), 2xCH₃).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) = 147,7 (2C(**a**)), 147,7 (2C(**b**)), 128,2 (4CH(**b**) y 4CH(**a**)), 126,5 (2CH(**a**)), 126,4 (2CH(**b**)), 124,8 (4CH(**b**)), 124,7(4CH(**a**)), 74,49 (2C(**b**)), 74,37 (2C(**a**)), 38,1 (2CH₂(**a**)), 37,9 (2CH₂(**b**)), 31,3 (2CH₃(**a**)), 30,9 (2CH₃(**b**)).

Síntesis de 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (EDHA) (4)



En un matraz de 1L de dos bocas equipado con una entrada de nitrógeno (N₂) se introducen 27 g (99,86 mmol) de 2,5-difenilhexano- 2,5-diol puro y una varilla imantada (nota 1). Mediante una jeringa hipodérmica se añade 600 mL de tolueno seco, y se enfría con un baño hielo-agua. El diol no es soluble y queda en suspensión.

Seguidamente con una suave corriente de N₂ (nota 2) se agrega en porciones 15 g (109,85 mmol) de AlCl₃ (nota 3).

La reacción se deja agitando durante 6 horas. A lo largo de ese periodo la disolución va pasando de 0° C a 20° C y se va coloreando hasta llegar a un rojo-marrón.

Transcurrido ese tiempo, la reacción se hidroliza con 250 mL de agua y se agita durante 2-3 minutos. Se decanta y se extrae la fase acuosa tres veces con un total de 250 mL de éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan tres veces con 200 mL de agua, se secan con MgSO₄, filtra y concentra a vacío. Resultan 23.4 g de un residuo sólido color crema (nota 4).

Se añaden 25 mL de hexano (nota 5 y 6) y se disgrega completamente el residuo con una ligera calefacción y ultrasonidos. Después de enfriar a 0°C aparece más precipitado que se

filtra a vacío y rápidamente se lava con 3 mL de hexano frío. Resultan 10,153 g. La disolución se concentra ligeramente, aproximadamente hasta 25 mL y se vuelve a enfriar a 0°C. Aparece un nuevo precipitado que se filtra a vacío y rápidamente se lava con 3 mL de hexano frío. Resultan 1,7 g

Obtenemos en total 11,853 g (50,7%) de un sólido blanco p.f. 124-125°C.

La sublimación o la microdestilación en horno rotatorio no resultaron métodos satisfactorios (0.5 mbar, 75°C – 105°C). El compuesto es térmicamente inestable.

NOTAS:

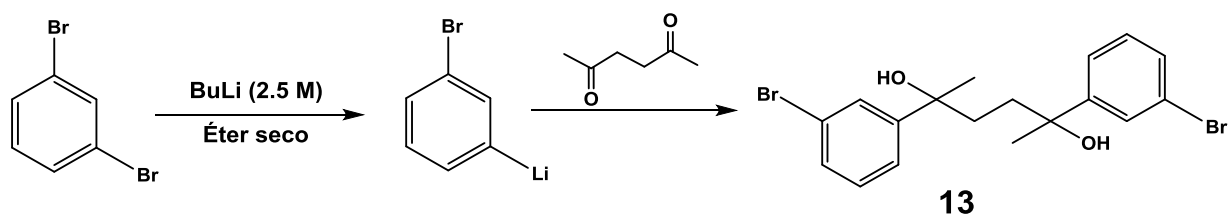
1. Para cantidades mayores se requiere agitación mecánica.
2. La corriente de N₂ introducida a través de una de las bocas del matraz debe ser suave para posibilitar la adición de AlCl₃ sólido.
3. En exceso y bien pulverizado.
4. El espectro de resonancia magnética nuclear indica una pureza superior al 85-90%.
5. El compuesto es muy soluble por ello se debe utilizar la mínima cantidad posible. Es preferible que inicialmente quede parte del sólido en suspensión.
6. La sustitución por pentano (de muy bajo punto de ebullición) dificulta las filtraciones a vacío en disoluciones tan concentradas (rápidamente se obstruyen las placas de filtración).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}}(\text{ppm}) = 7,35\text{-}7,29$ (m, 4H Ar, mitad sistema AA'BB'), 7,19-7,14 (m, 4H Ar, mitad sistema AA'BB') 1,99 (s, 6H, 2xCH₃), 1,65 (s, 4H, 2xCH₂).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}}(\text{ppm}) = 146,4$ (4C), 125,2 (4CH), 120,3 (4CH), 41,8 (2C), 35,7 (2xCH₂), 18,4 (2xCH₃).

Síntesis de 2,5-bis(3-bromofenil)hexano-2,5-diol (13)

-+



En un matraz de 250 mL de capacidad, equipado con una varilla imantada, se inertiza mediante cuatro purgas consecutivas vacío/nitrógeno. Mediante una jeringa hipodérmica se añaden 5,93 mL (49,06 mmol) de 1,3-dibromobenceno (nota 1). A continuación se añaden 100 mL de éter seco y se mantiene una agitación constante. La disolución resultante es transparente e incolora.

Se introduce el matraz en un baño de acetona/aire líquido a -70°C y se espera 10 min para que se atempere. Mediante un goteo rápido (aproximadamente 2 o 3 minutos) se añaden 19,63 mL (49,10 mmol) de n-BuLi 2,5 M en hexano. Durante la adición del n-BuLi debe de haber agitación enérgica y controlando que la temperatura no aumente (nota 2).

La reacción se mantiene con agitación entre -70°C y -65°C durante 20 minutos. A continuación subenfriamos la disolución hasta -78°C y se añaden mediante goteo rápido (aproximadamente 1 minuto) 2,05 mL (17,52 mmol) de 2,5-hexanodiona. Se deja que aumente la temperatura por si sola hasta la temperatura ambiente. La disolución resultante es transparente y amarillenta.

Trascurridas 7 horas de agitación, la reacción se hidroliza con 150 mL de agua. Se decanta y se extrae la fase acuosa tres veces con 40 mL de éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan tres veces con 40 mL de agua, se secan con MgSO_4 y se concentran en el rotavapor.

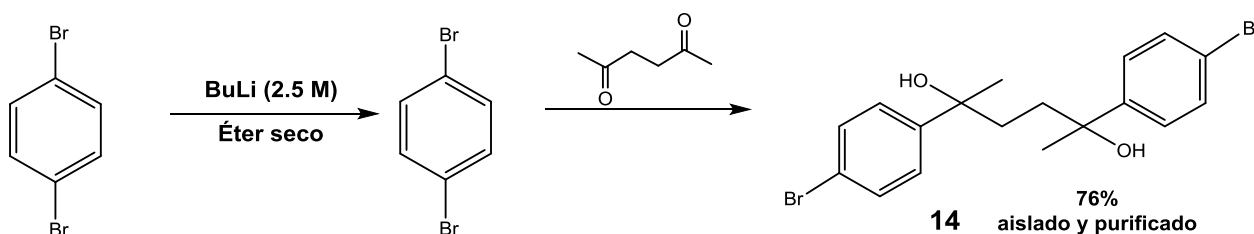
El concentrado (un aceite), después de someterlo a vacío (~ 1 mbar) durante 2 o 3 horas para eliminar las trazas de disolvente, proporciona 7,08 g (94,4 %) de un aceite amarillento. Su pureza fue suficiente para ser utilizado directamente en los posteriores procesos de ciclación.

NOTAS:

1. Se comprueba mediante pesada debido a que esta reacción tiene que ser estequiométricamente perfecta.
2. Adiciones bruscas del reactivo provocan zonas puntuales de elevada temperatura acompañadas de descomposición del producto deseado.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) (espectro masa de reacción, mezcla de diastereoisómeros **a** y **b**): δ_{H} (ppm) = 7,55-7,12 (m, 8H(**a**) y 8H(**b**)), 2,3 (s ancho, 2H(**a**), -OH), 2,1 (s ancho, 2H(**b**), -OH), 1,85-1,79 (m, 2H(**a**), mitad sistema AA'BB'), 1,78-1,69 (m, 4H(**b**), sistema AA'BB'), 1,7-1,65 (m, 2H(**a**), mitad sistema AA'BB'), 1,48 (s, 6H(**a**), 2xCH₃), 1.42 (s, 6H(**b**), 2xCH₃).

Síntesis de 2,5-bis(4-bromofenil)hexano-2,5-diol (**14**)



En un matraz de 250 mL de capacidad, equipado con una varilla imantada, se pesan 11,57 g (49.06 mmol) de 1,4-dibromobenceno. Se inertiza mediante cuatro purgas consecutivas vacío/nitrógeno. Mediante una jeringa hipodérmica se añaden 100 mL de éter seco y se mantiene una agitación constante. La disolución resultante es transparente e incolora (nota 1).

Se introduce el matraz en un baño de acetona/aire líquido a -70°C y se espera 10 min para que se atempere. Mediante un goteo rápido (aproximadamente 2 o 3 minutos) se añaden 19,63 mL (49,10 mmol) de n-BuLi 2,5 M en hexano. Durante la adición del n-BuLi debe de haber agitación enérgica y controlando que la temperatura no aumente (nota 2).

La reacción se mantiene con agitación entre -70°C y -65°C durante 20 minutos. A continuación subenfriamos la disolución hasta -78°C y se añaden mediante goteo rápido (aproximadamente 1 minuto) 2,05 mL (17,52 mmol) de 2,5-hexanodiona. Se deja que aumente la temperatura por si sola hasta la temperatura ambiente. La disolución resultante es transparente y amarillenta.

Trascurridas 7 horas de agitación, la reacción se hidroliza con 150 mL de agua. Se decanta y se extrae la fase acuosa tres veces con 40 mL de éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan tres veces con 40 mL de agua, se secan con $MgSO_4$ y se concentran en el rotavapor.

El concentrado (7,18 g de un sólido amarillento), fue recristalizado en 10 mL de hexano/tolueno (3:1) proporcionado 5,67 g (76%) de un sólido blanco p.f. 121-122° C

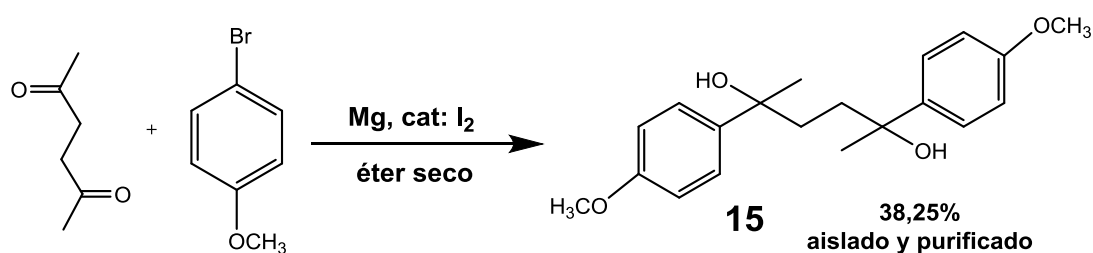
NOTAS:

1. Se comprueba mediante pesada debido a que esta reacción tiene que ser estequiométricamente perfecta.
2. Adiciones bruscas del reactivo provocan zonas puntuales de elevada temperatura acompañadas de descomposición del producto deseado.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (mezcla de diastereoisómeros **a** y **b**): $\delta_H(\text{ppm}) = 7,45$ -7,42 (m, 4H(**b**), mitad sistema AA'BB'), 7,43-7,40 (m, 4H(**a**), mitad sistema AA'BB'), 7,24-7,21 (m, 4H(**a**), mitad sistema AA'BB'), 7,22-7,19 (m, 4H(**b**), mitad sistema AA'BB'), 2,31 (s ancho, 2H(**b**), -OH), 2,14 (s ancho, 2H(**a**), -OH), 1,84-1,78 (m, 2H(**a**), mitad sistema AA'BB'), 1,76-1,63 (m, 4H(**b**), sistema AA'BB'), 1,64-1,58 (m, 2H(**a**), mitad sistema AA'BB'), 1,49 (s, 6H(**a**), 2xCH₃), 1,45 (s, 6H(**b**), 2xCH₃).

^{13}C -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta_c(\text{ppm}) = 146,7$ (2C(**a**)), 146,4 (2C(**b**)), 131,2 (4CH(**a**) y 4CH(**b**)), 126,7 (4CH(**b**)), 126,6 (4CH(**a**)), 120,5 (2C(**a**)), 120,4 (2C(**b**)), 74,2 (2C(**b**)), 74,1 (2C(**a**)), 37,9 (2CH₂(**a**)), 37,8 (2CH₂(**b**)), 31,3 (2CH₃(**b**)), 30,4 (2CH₃(**a**)).

Síntesis de 2,5-bis(4-metoxifenil)hexano-2,5-diol (**15**)



En un matraz de 500 mL de dos bocas, equipado de refrigerante de reflujo y de embudo de llave, se introducen 5 g (20,57 mmol) de virutas de magnesio y una varilla imantada (nota 1). Se inertiza mediante cuatro purgas consecutivas vacío/nitrógeno. Se cubren las limaduras de magnesio con éter seco y se agrega un poco de 4-bromoanisol puro hasta conseguir iniciar la reacción. Si es necesario se agregan unos cristales de I_2 .

Una vez iniciada se agrega poco a poco una mezcla de 20 mL de 4-bromoanisol y 150 mL de éter seco. Se regula la adición de la mezcla (1 hora aproximadamente) de modo que la ebullición se mantenga constante. El reflujo se mantiene durante 1 hora adicional para completar la reacción. La disolución resultante es marrón oscura.

A la disolución recién preparada y enfriada externamente con un baño hielo-agua, se le agrega, agitando lentamente, una mezcla de 5 mL (43.8 mmol) de 2,5-hexanodiona y 50 mL de éter seco. Finalizada la adición (40 minutos aproximadamente), se abandona la reacción durante 12 horas agitando. A lo largo del tiempo va apareciendo un sólido blanco en suspensión. Seguidamente la mezcla se pone a reflujo durante otras 3 horas.

La reacción se enfría con un baño hielo-agua y se hidroliza con una disolución sobresaturada NH_4Cl (nota 3).

El precipitado se filtra y se lava consecutivamente con disolución saturada NH_4Cl y abundante agua. Después de secarlo a vacío en campana termostática, se realiza una columna en CH_2Cl_2 /éter (2:1) proporcionando 6,09 g (38,25%) de un sólido blanco p.f. 104-105 °C.

NOTAS:

1. Al límite de utilizar la agitación mecánica.
2. Tiene que ser una disolución sobresaturada de NH_4Cl para evitar que se forme $Mg(OH)_2$.
3. El diol es de baja solubilidad en éter etílico.
4. En el éter quedan disueltos los reactivos sobrantes y el bifenilo u otros subproductos que aparecen a lo largo del proceso.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) (mezcla de diastereoisómeros **a** y **b**): $\delta_{\text{H}}(\text{ppm}) = 7,30\text{-}7,24$ (m, 4H(**a**) y 4H(**b**), mitad sistemas AA'BB'), 6,86-6,82 (m, 4H(**b**), mitad sistema AA'BB'), 6,82-6,79 (m, 4H(**a**), mitad sistema AA'BB'), 3,77 (s, 6H(**b**), -OCH₃), 3,75 (s, 6H(**a**), -OCH₃), 3,55 (s ancho, 2H(**b**), -OH), 3,43 (s ancho, 2H(**a**), -OH), 1,87-1,67 (m, 4H(**a**) y 4H(**b**), 1,48 (s, 6H(**a**), 2xCH₃), 1.43 (s, 6H(**b**), 2xCH₃).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}}(\text{ppm}) = 158,09$ (2C(**a**)), 158,09 (2C(**b**)), 140,09 (2C(**a**)), 139,85 (2C(**b**)), 126,02 (2CH(**b**), 125,9 (2CH(**a**)), 113,4 (2CH(**a**) y (2CH(**b**)), 74,2 (2C(**b**)), 74,09 (2C(**a**)), 38,2 (2CH₂(**a**)), 38,08 (2CH₂(**b**)), 31,2 (2CH₃(**b**), 30,3 (2CH₃(**a**)).

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

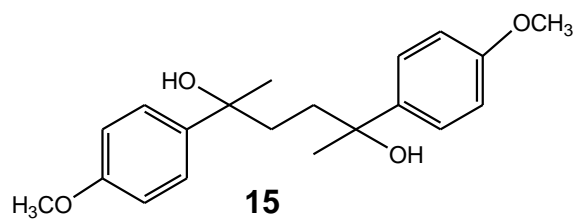
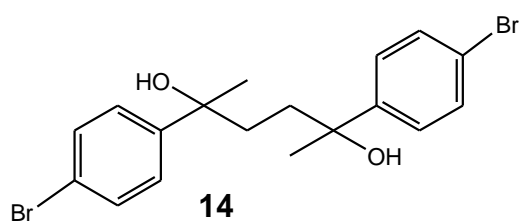
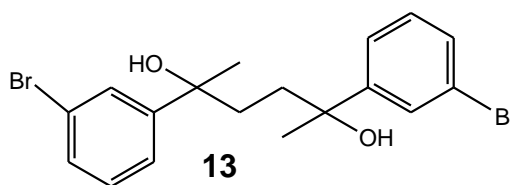
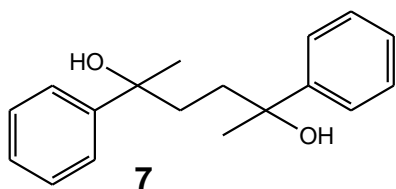
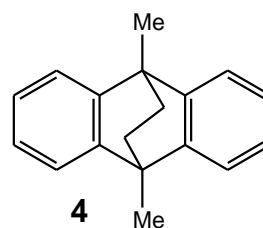
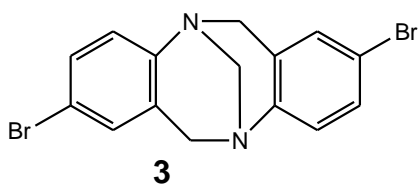
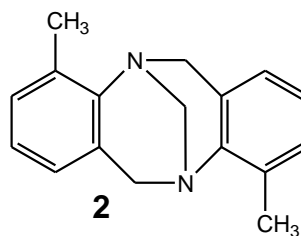
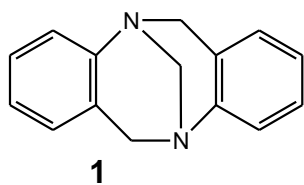
En un amplio proyecto sobre la preparación y estudio de membranas semipermeables se ha procedido a la síntesis de una serie de monómeros con una estructura rígida angular: bases de Tröger sustituidas y de 9,10-dihidro-9,10-etanoantracenos.

Revisadas y comprobadas experimentalmente las síntesis descritas para los compuestos anteriores, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. La síntesis de las bases de Tröger a partir de anilinas y paraformaldehído es un método general, sencillo y de amplia aplicación. Sin embargo, escalado el procedimiento no hemos conseguido alcanzar los rendimientos descritos.
2. Reproducida la síntesis de 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno a partir de bromuro de fenilmagnesio, 2,5-hexanodiona, y subsiguiente ciclación del diol resultante se ha mejorado el resultado. Dicha mejora se ha conseguido fundamentalmente en los procesos de aislamiento y purificación.
3. Sin embargo, el procedimiento no ha sido extrapolable para la obtención de 9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantracenos funcionalizados. Los dioles intermedios no se ciclaron según las vías esperadas.

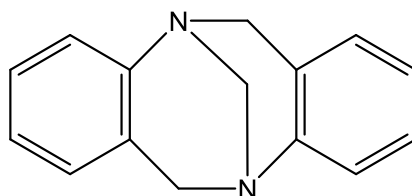
ANEXO. ESPECTROS

Se incluyen los espectros y las constantes físicas de los intermedios aislados y productos finales ordenados por su numeración correlativa.

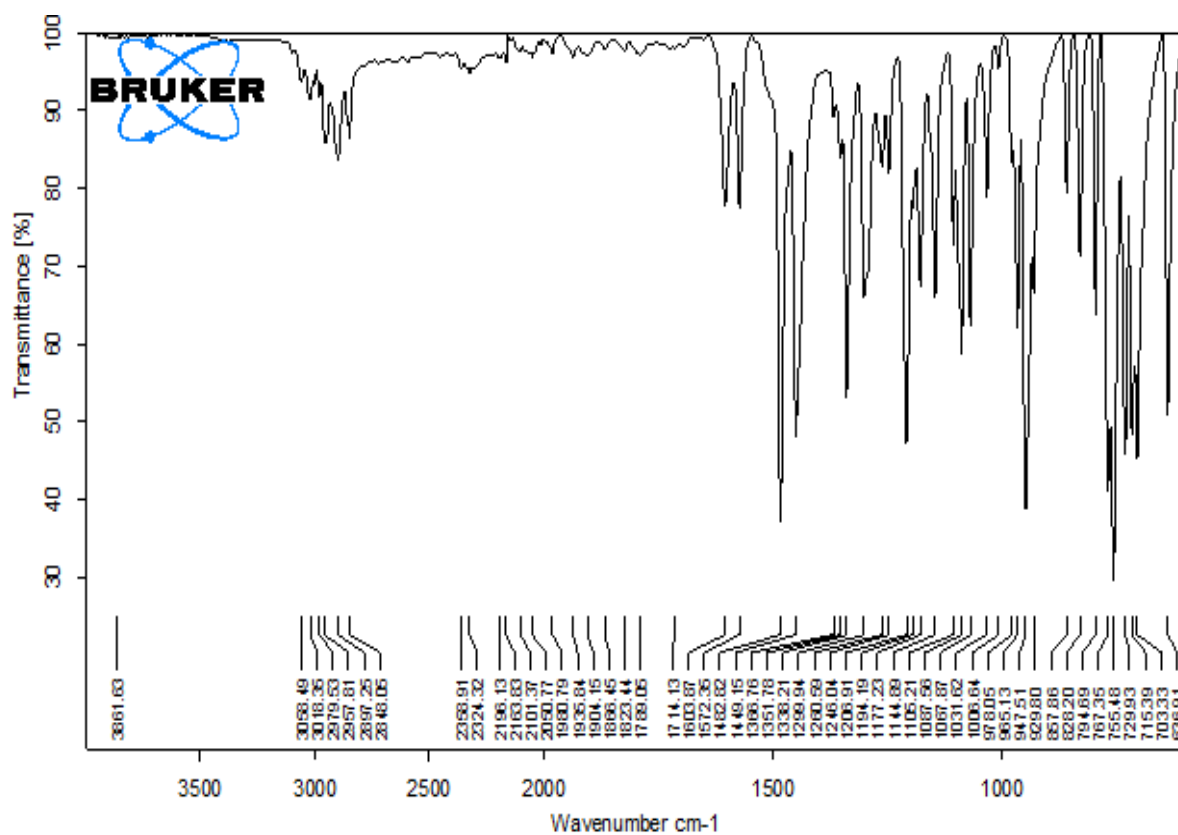


6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina (1)

Sólido blanco con punto de fusión de 146-147° C

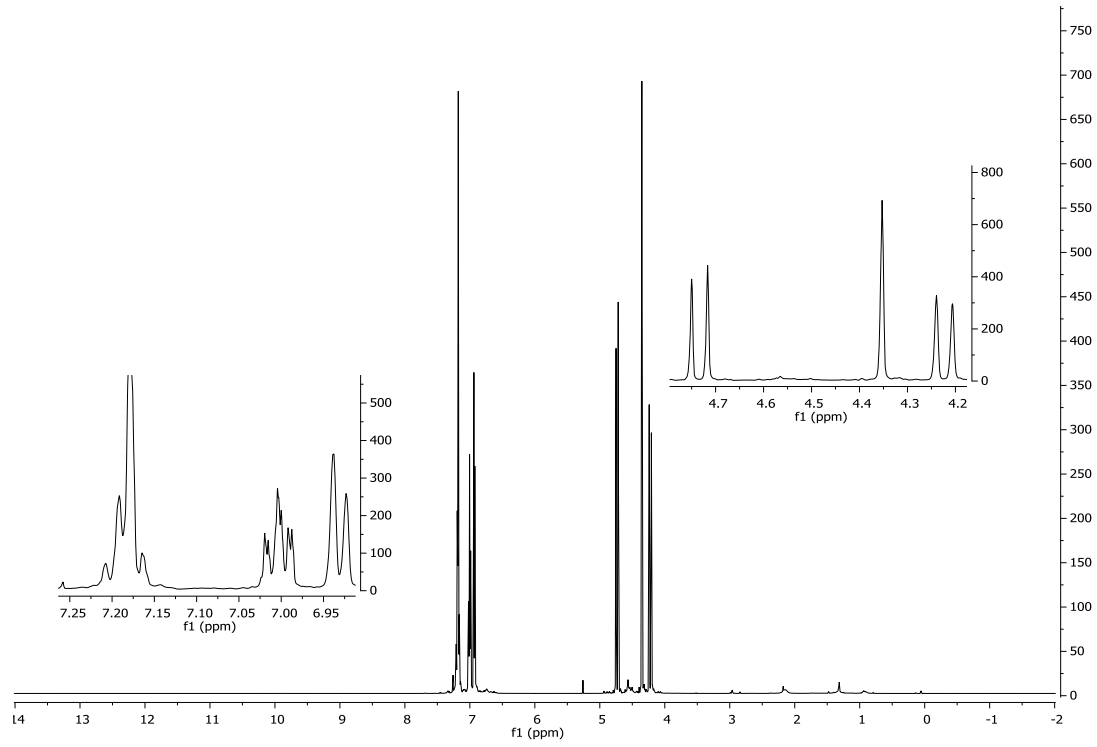


IR



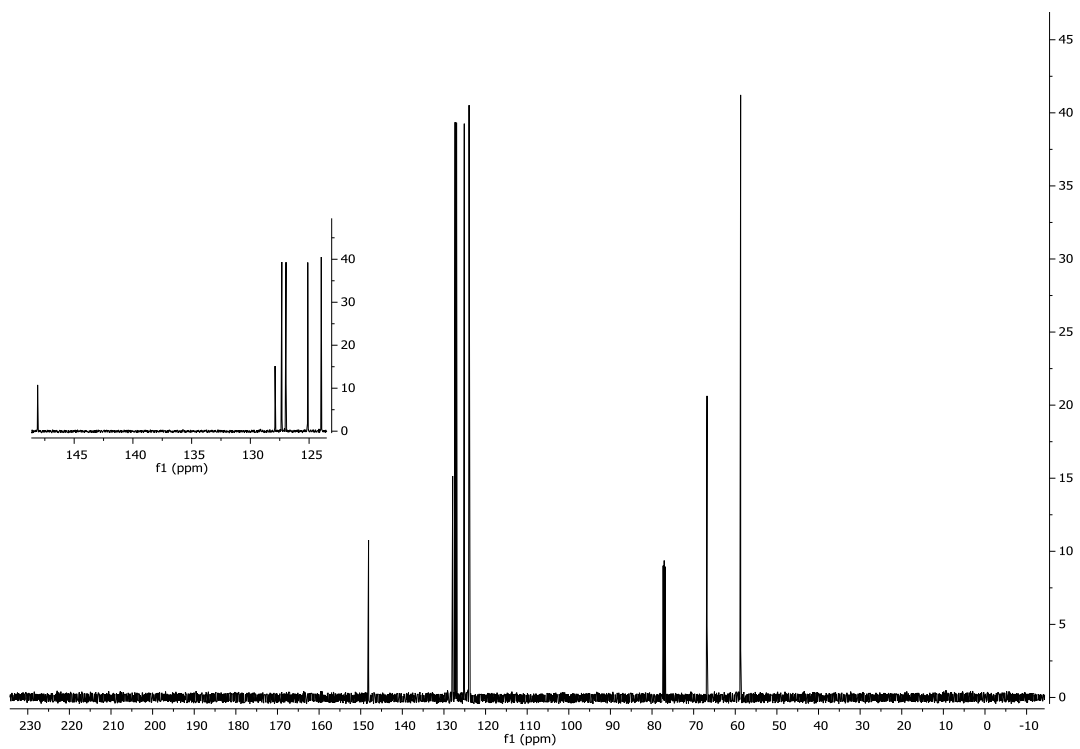
¹H-RMN

Disolvente : CDCl₃



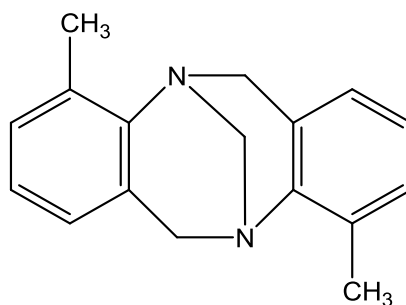
¹³C-RMN

Disolvente: CDCl₃

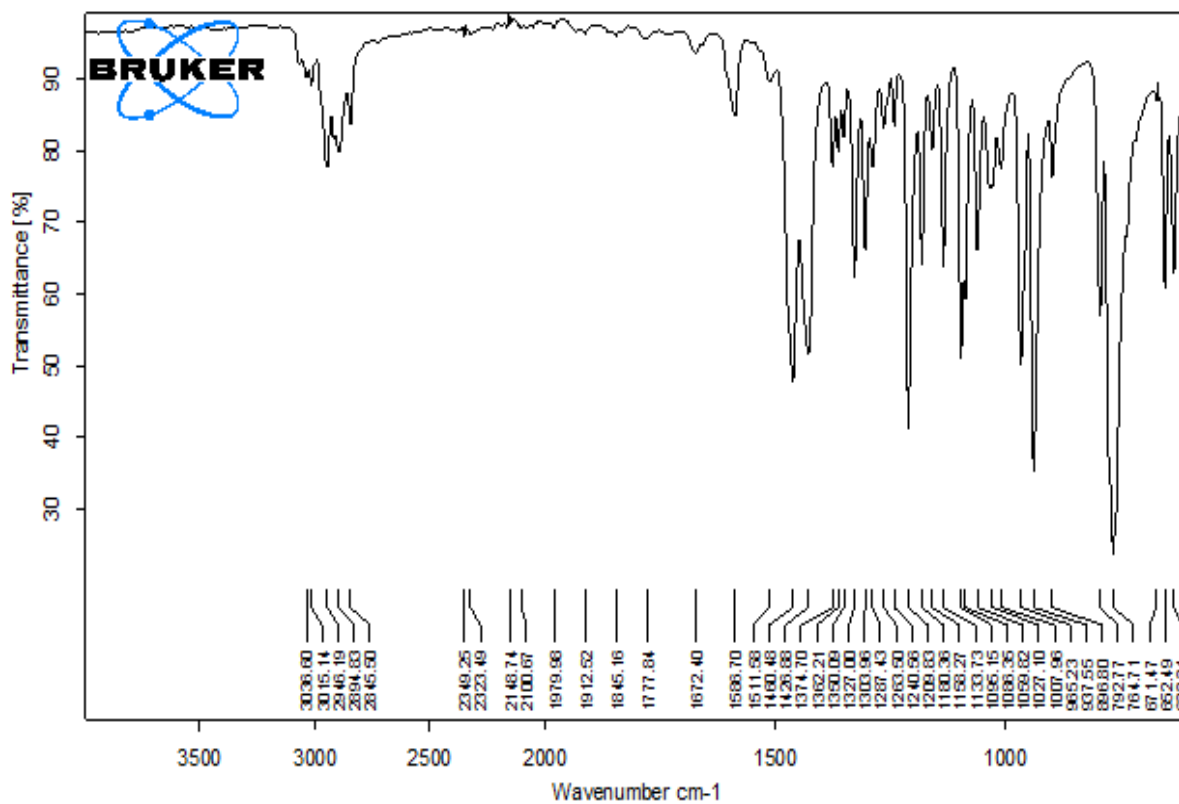


4,10-dimetil-6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina (2)

Sólido blanco con punto de fusión de 98-100° C.

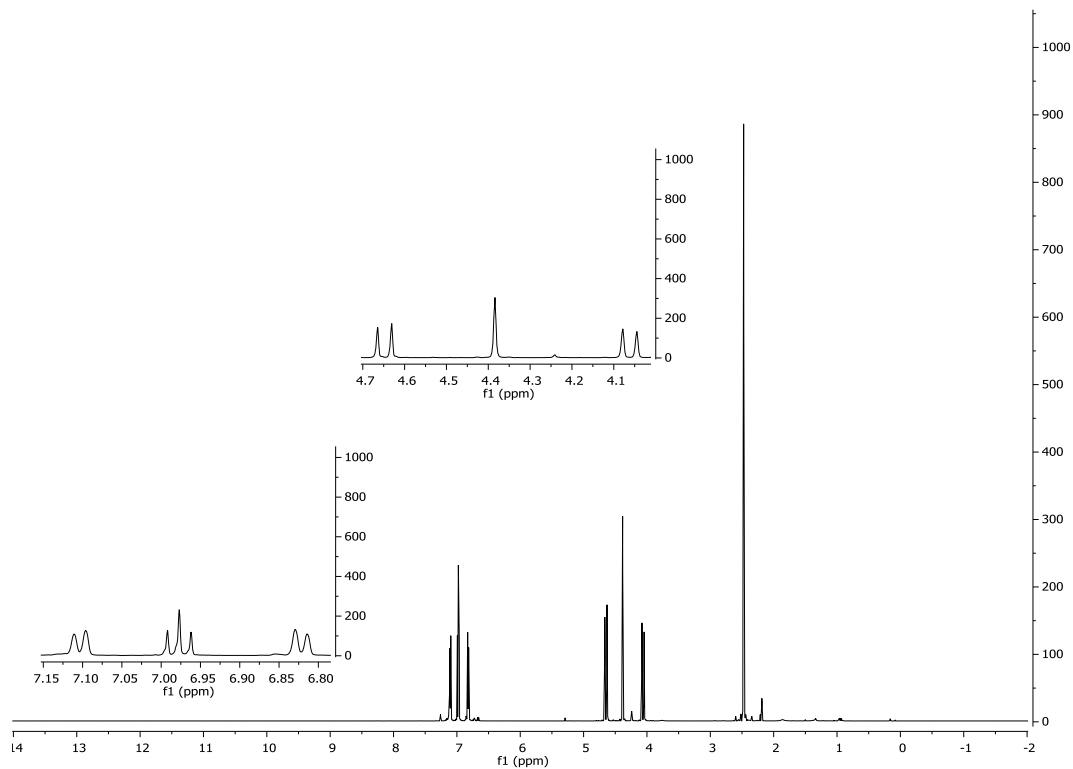


IR



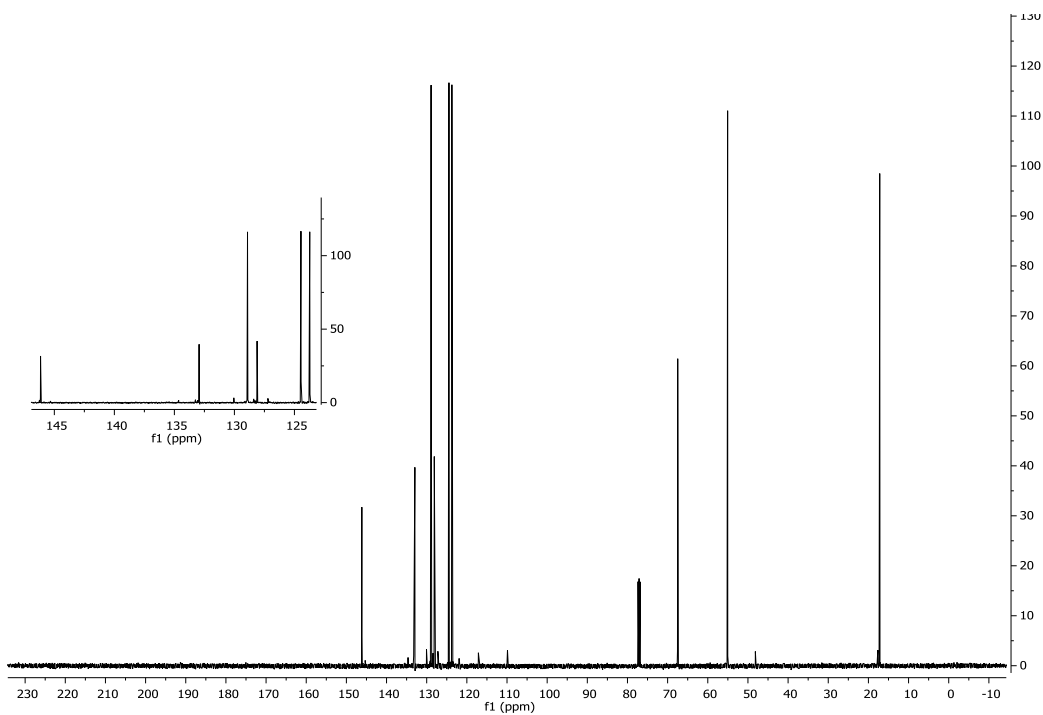
¹H-RMN

Disolvente: CDCl₃

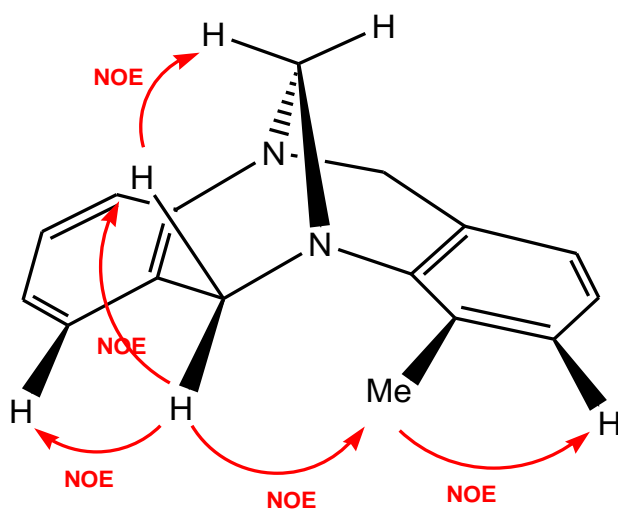
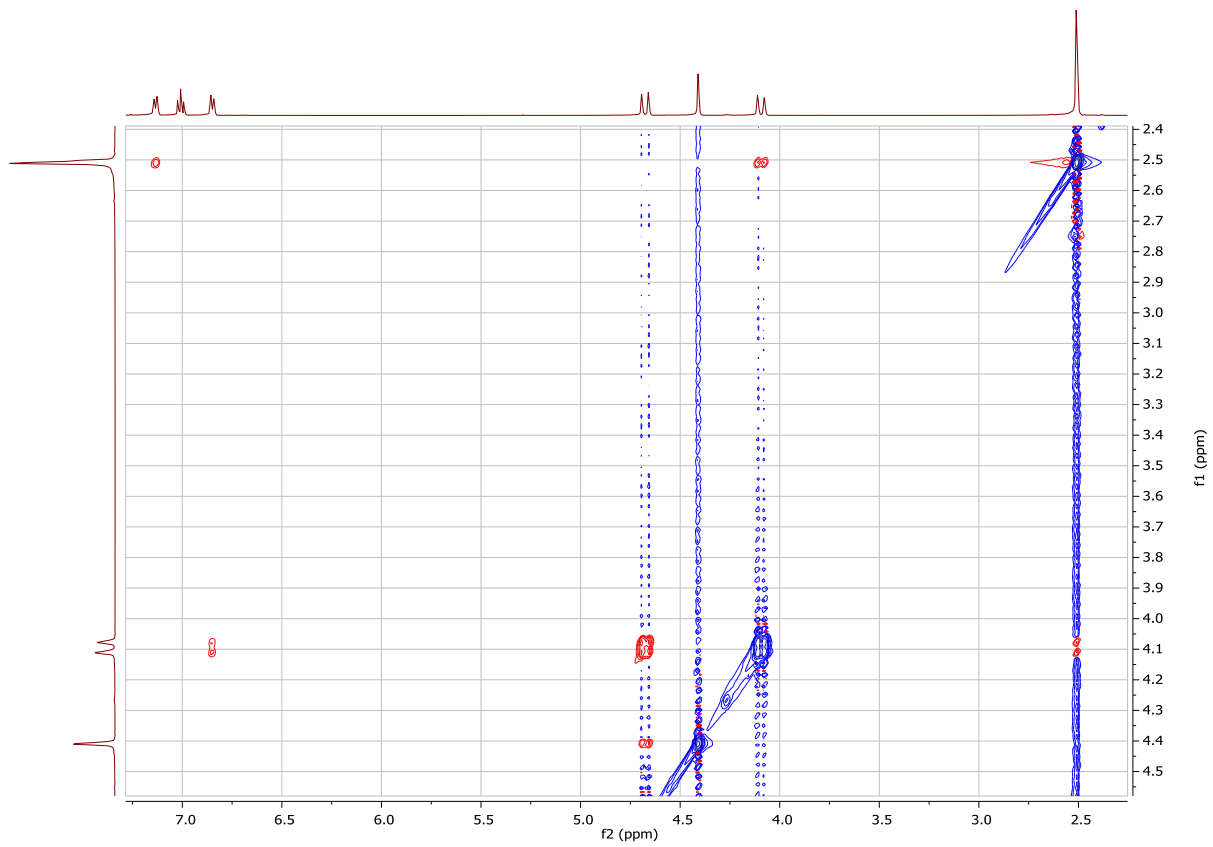


¹³C-RMN

Disolvente: CDCl₃

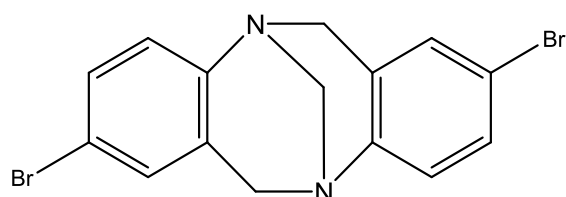


NOESY

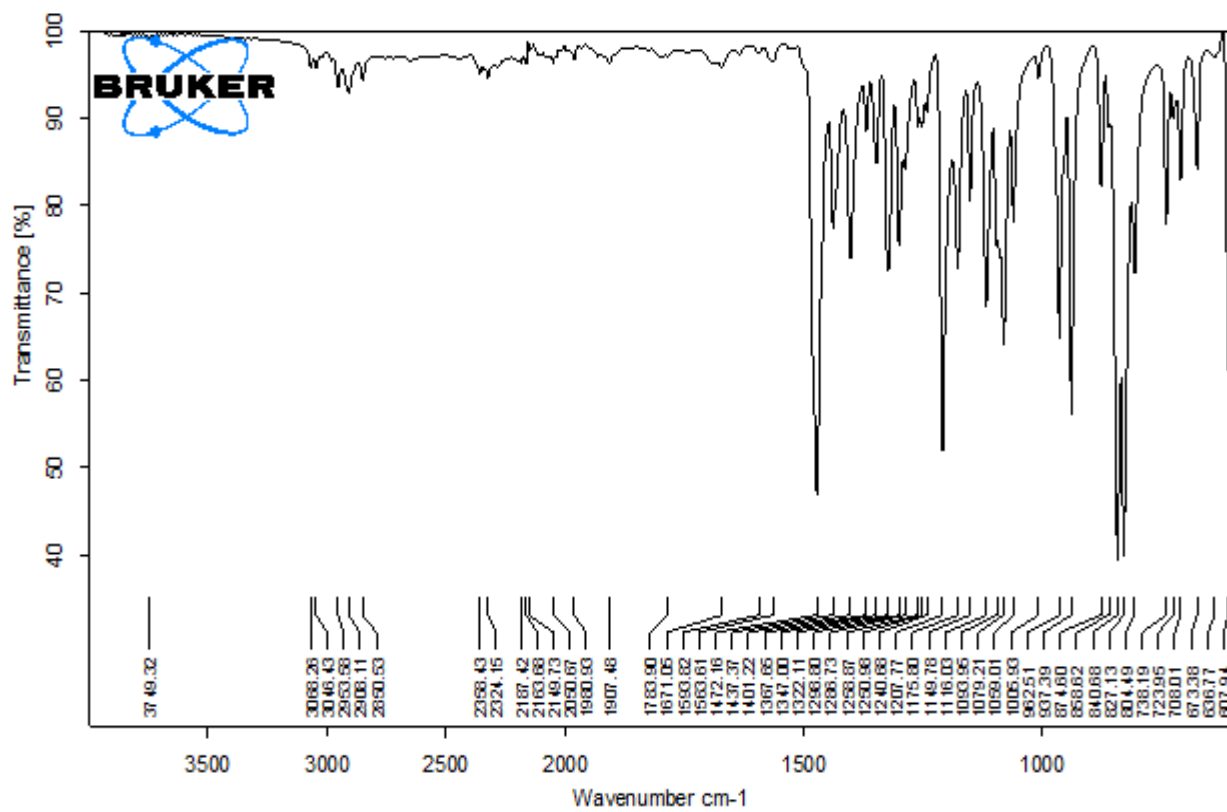


2,8-dibromo-6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina (3)

Sólido blanco con punto de fusión de 166-167 °C

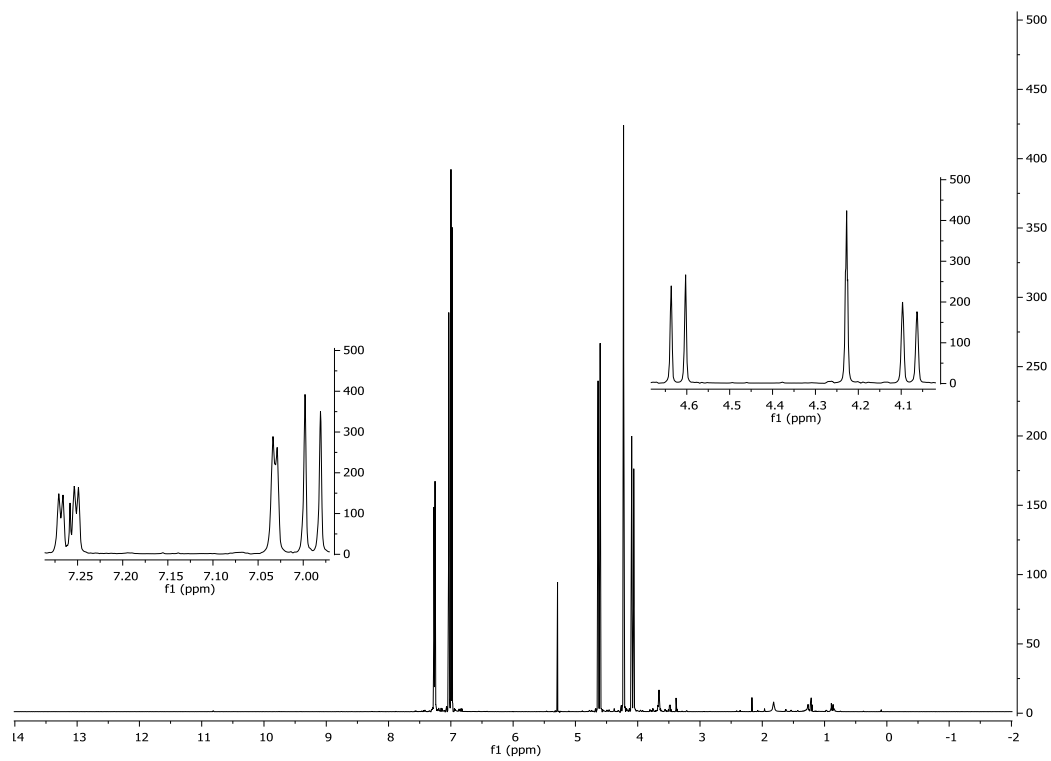


IR



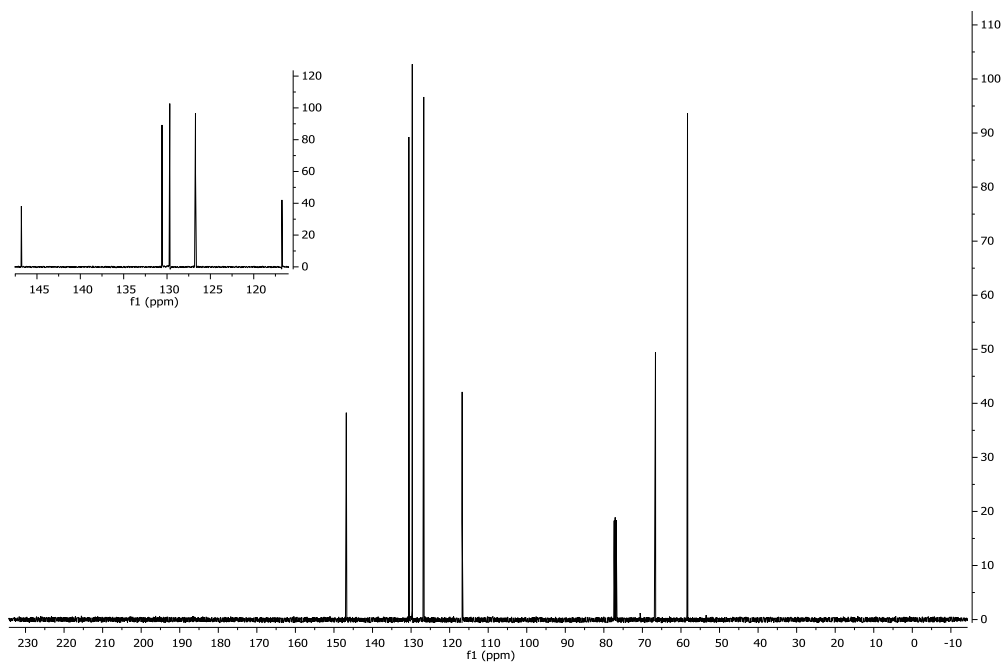
¹H-RMN

Disolvente: CDCl₃



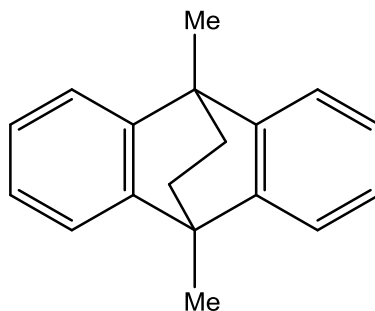
¹³C-RMN

Disolvente: CDCl₃

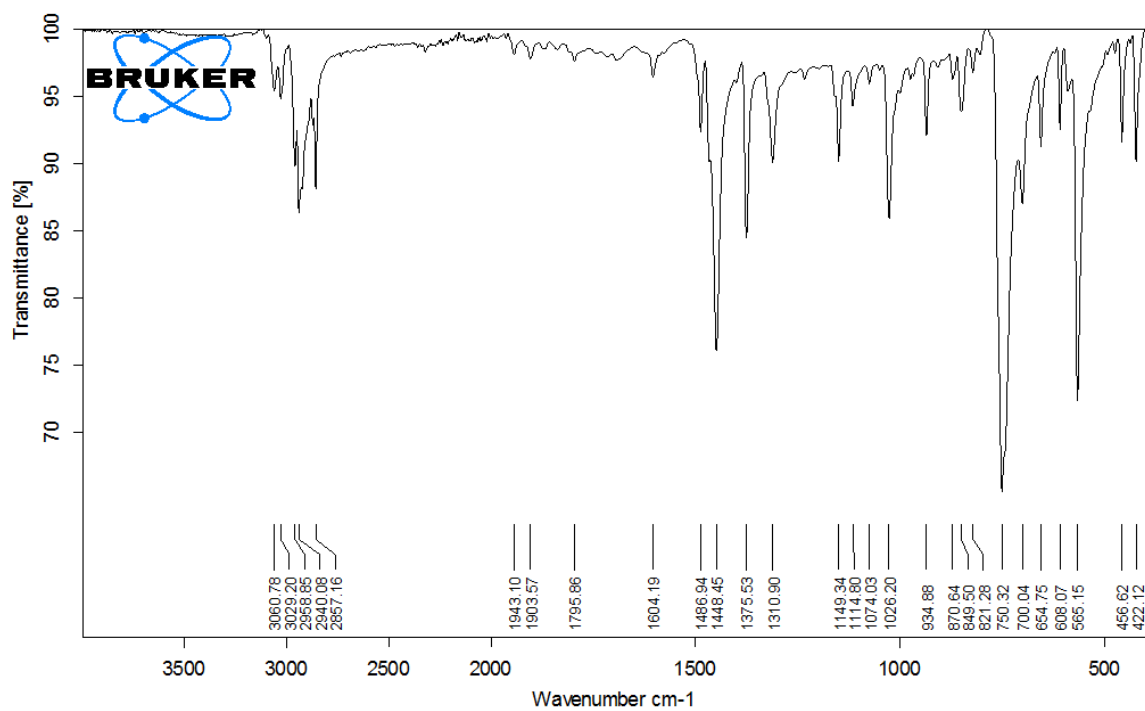


9,10-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (EDHA) (4)

Sólido blanco con punto de fusión de 124-125 °C

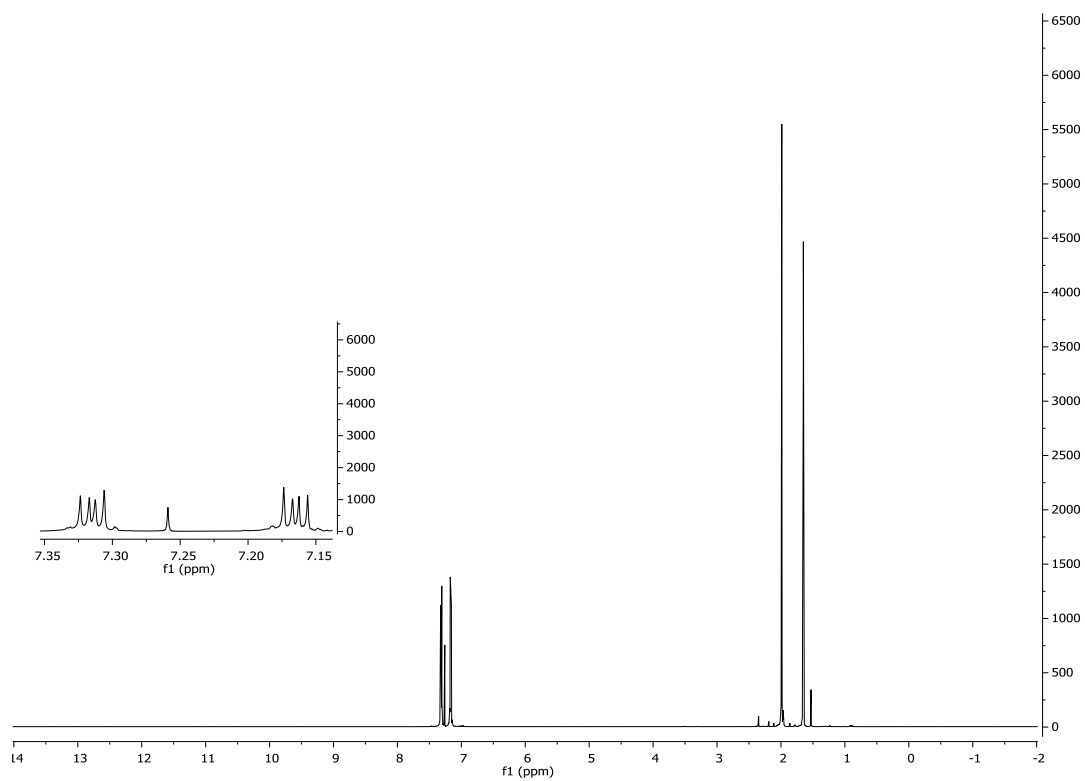


IR



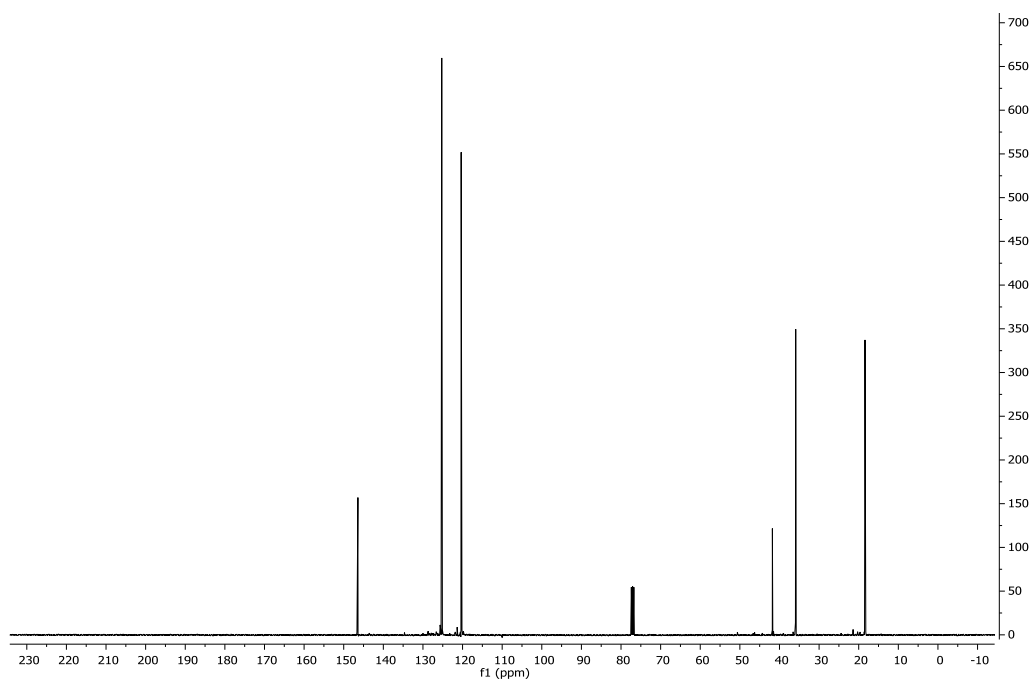
¹H-RMN

Disolvente: CDCl₃



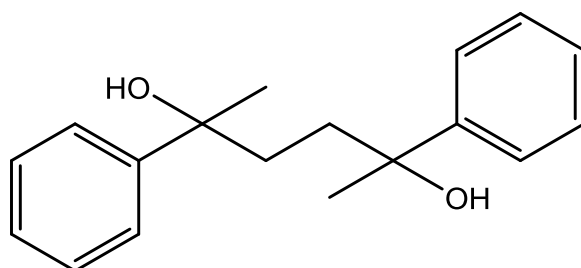
¹³C-RMN

Disolvente: CDCl₃

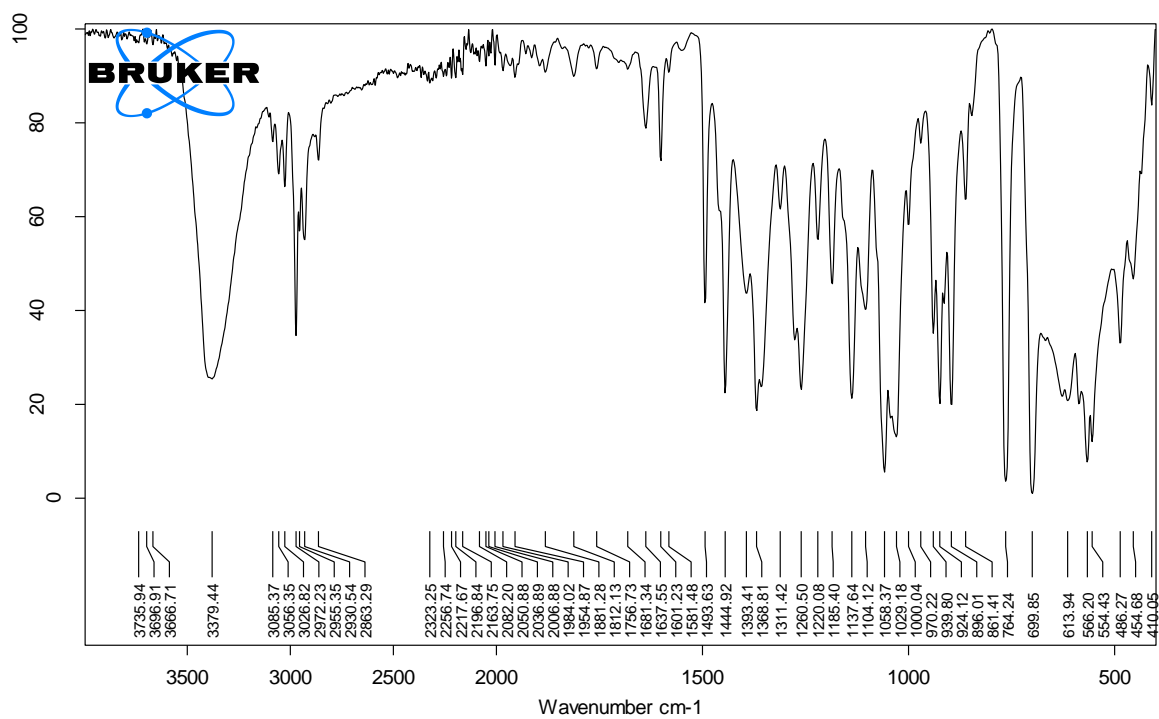


2,5-difenilhexano- 2,5-diol (7)

Sólido blanco con punto de fusión de 121,7 °C

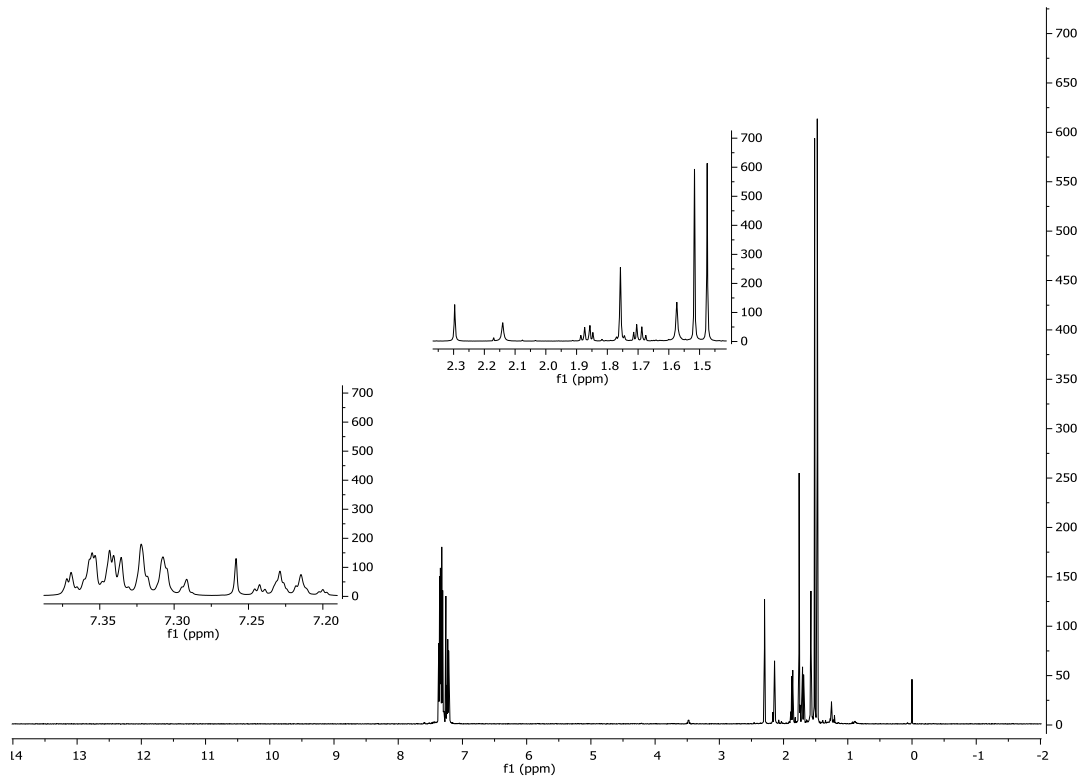


IR



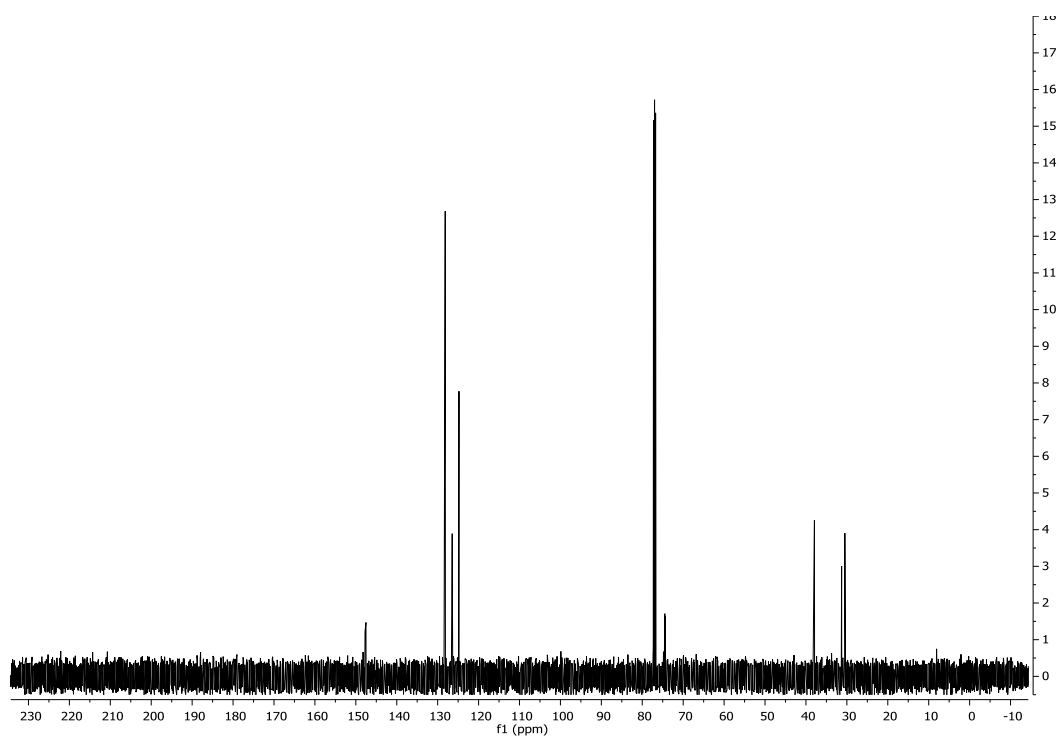
¹H-RMN

Disolvente: CDCl₃

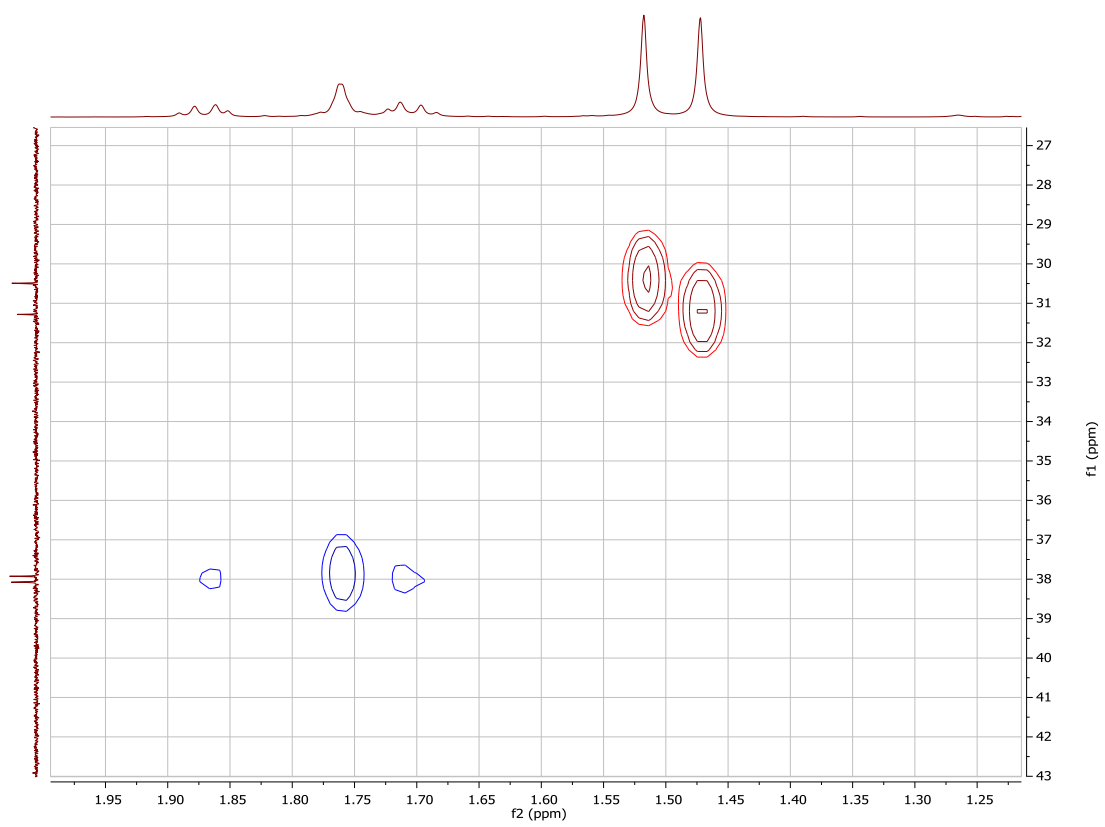


¹³C-RMN

Disolvente: CDCl₃

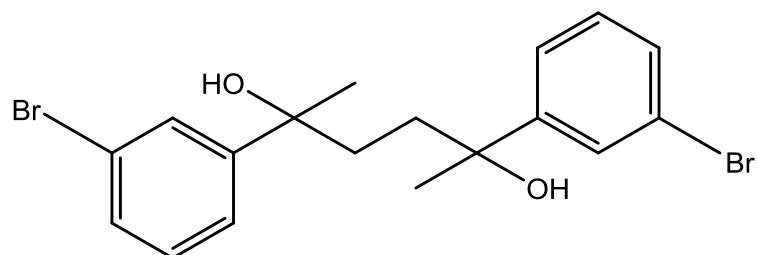


HSQC



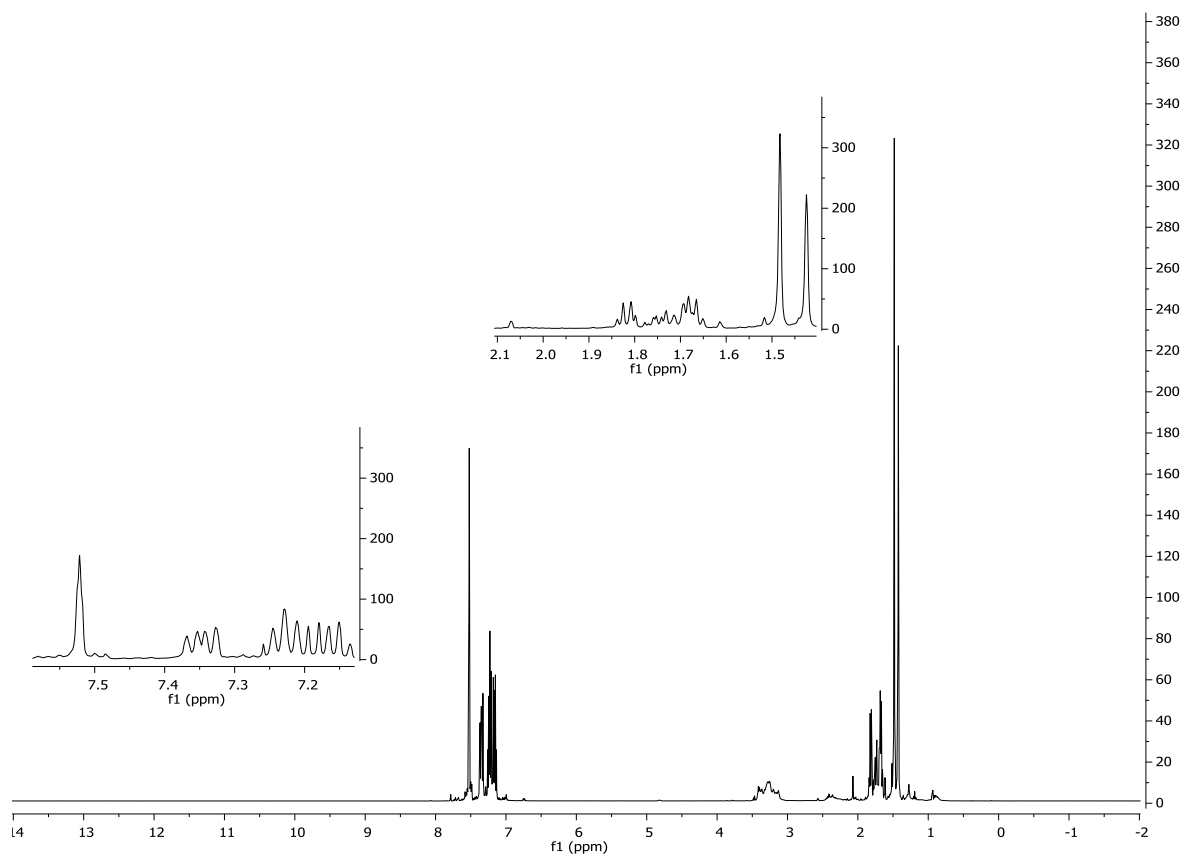
2,5-bis(3-bromofenil)hexano-2,5-diol (13)

Sólido blanco con punto de fusión de 121-122 °C



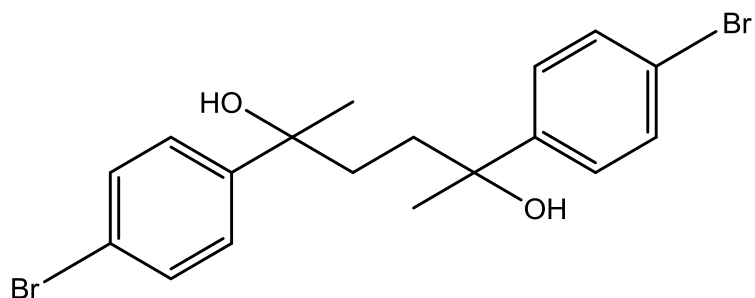
¹H-RMN

Disolvente: CDCl₃

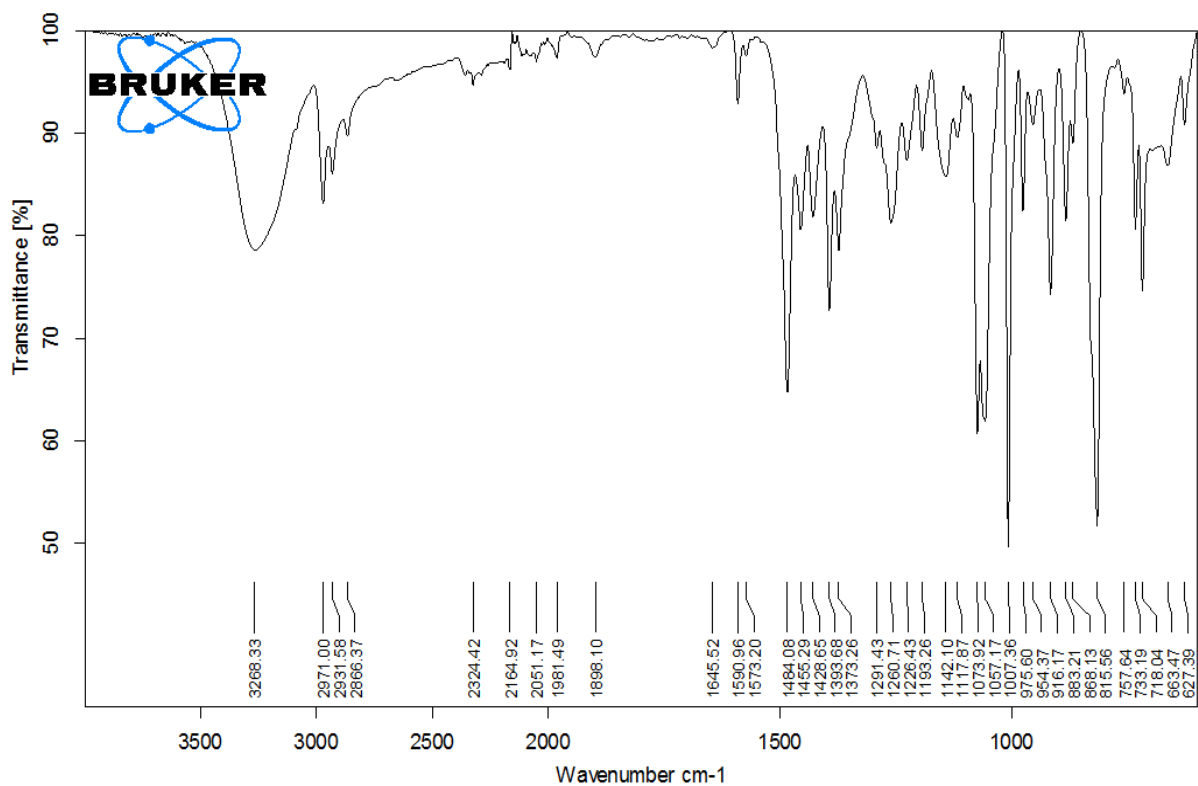


2,5-bis(4-bromofenil)hexano-2,5-diol (14)

Sólido blanco con punto de fusión de 121-122 °C

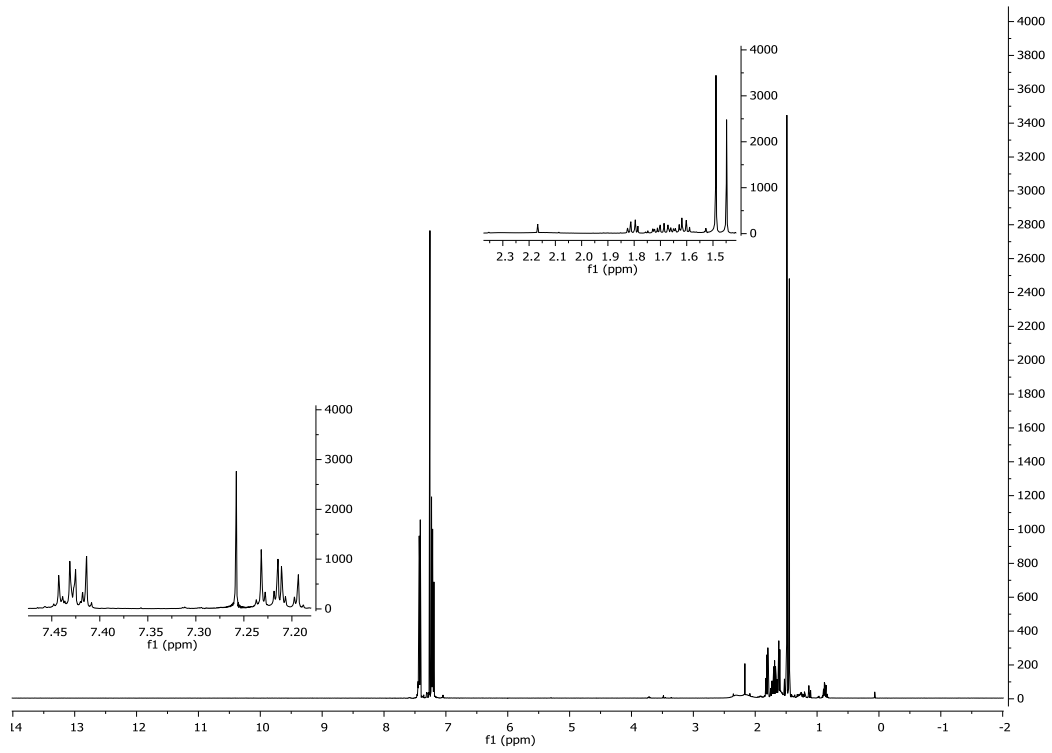


IR



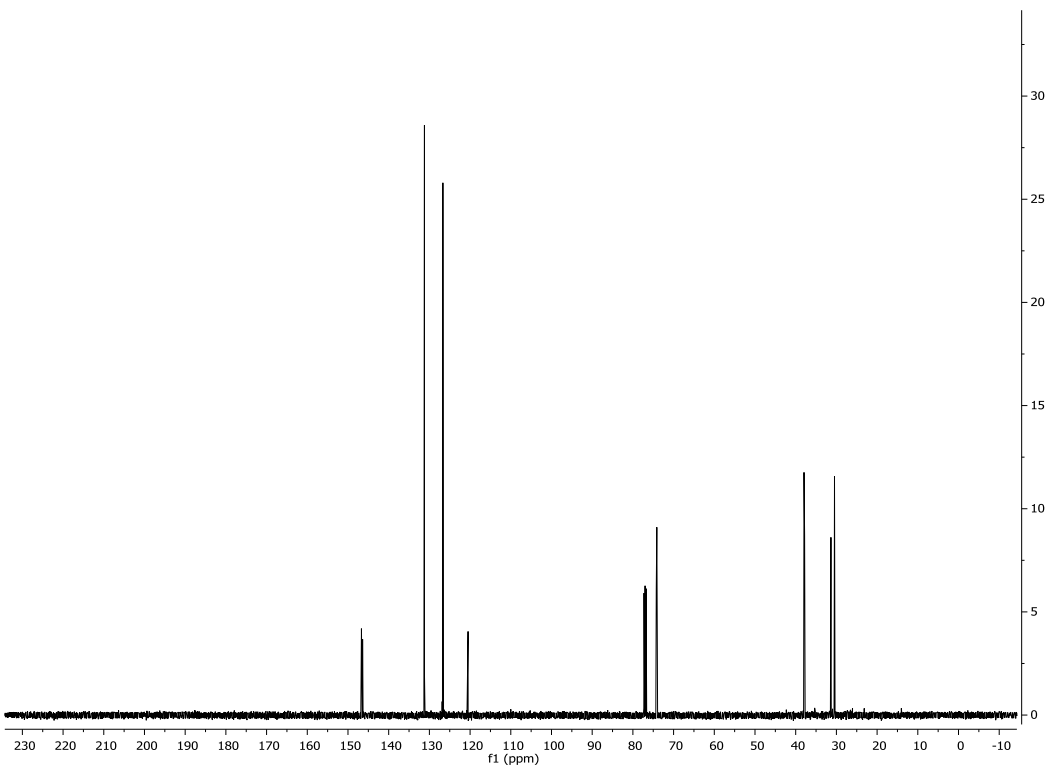
¹H-RMN

Disolvente: CDCl₃



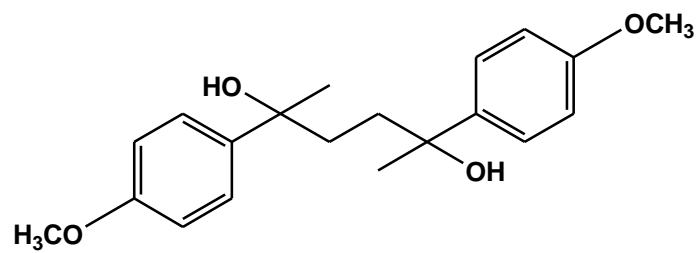
¹³C-RMN

Disolvente: CDCl₃

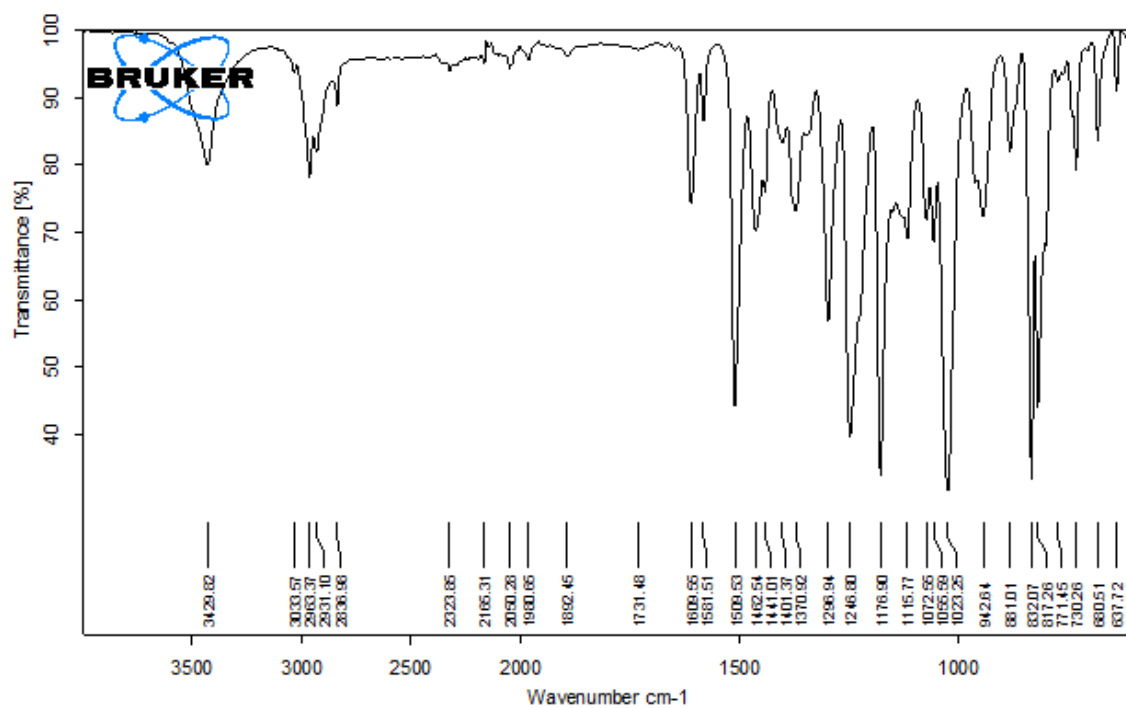


2,5-bis(4-metoxifenil)hexano-2,5-diol (15)

Sólido blanco con punto de fusión de 104-105 °C

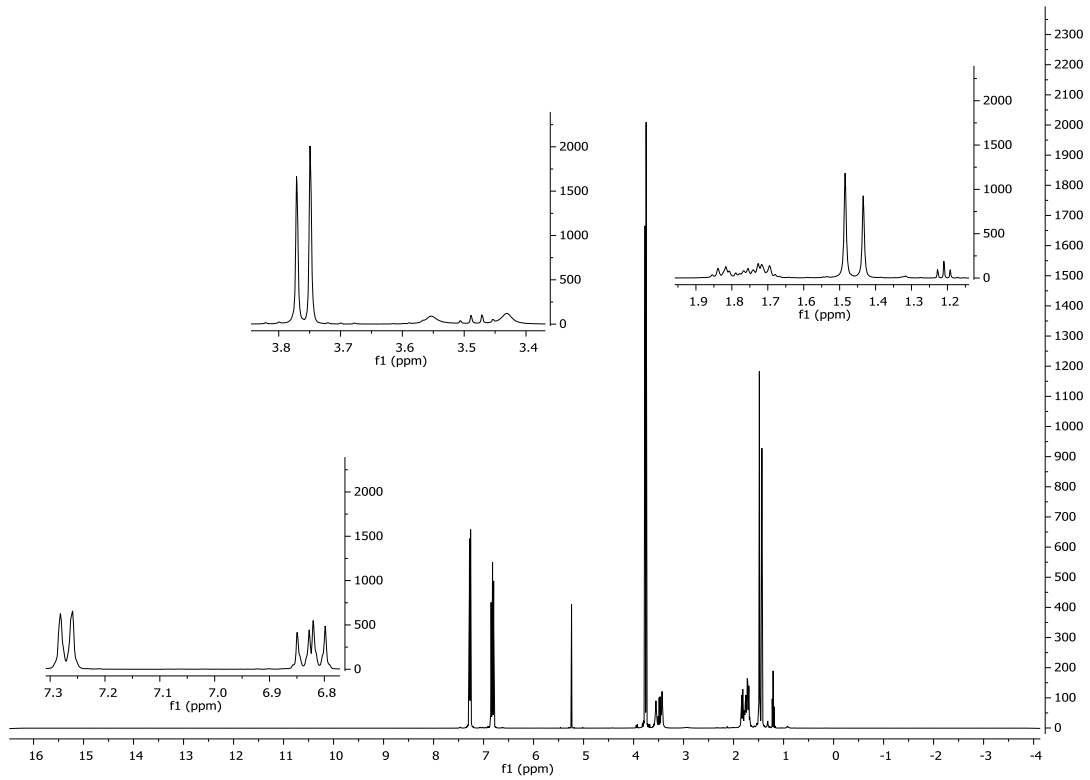


IR



¹H-RMN

Disolvente: CDCl₃



¹³C-RMN

Disolvente: CDCl₃

