

Síntesis racémica de 1-(10-nitro-9-antril)etanol

García Martínez Cirilo

Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco, Área de Química, Departamento de Ciencias Básicas, San Pablo No. 180. Col. Reynosa Tamaulipas, México, D.F., CP 02200.

gmc@correo.azc.uam.mx

Fecha de aceptación: 29 de Agosto de 2015

Fecha de publicación: 23 de Septiembre de 2015

RESUMEN

Con el fin de evaluar el incremento en la acidez relativa del hidrógeno bencílico causada por el grupo nitro en los agentes quirales de solvatación análogos de ariletanol, se realizó la síntesis racémica de 1-(10-nitro-9-antril)etanol en dos pasos. En el primero se efectuó la nitración de 9-acetilantraceno con nitrato de acetilo y se obtuvo 28% de 10-nitro-9-acetilantraceno. En el segundo paso se redujo el grupo carbonilo presente en 10-nitro-9-acetilantraceno con hidruro de boro sodio para obtener 1-(10-nitro-9-antril)etanol. El incremento de la acidez del hidrógeno bencílico, se estimó al comparar los desplazamientos químicos de la señal de dicho hidrógeno bencílico observado en los espectros de RMN de protón de 1-(10-nitro-9-antril)etanol y 9-antriletanol racémicos.

Palabras clave: 9-acetilantraceno, derivados de antriletanol, agentes quirales de solvatación, síntesis racémica.

ABSTRACT

In order to evaluate the enhancement in relative acidity of benzylic hydrogen caused by nitro group in arylethanol analogous, the two-step racemic synthesis of 1-(10-nitro-9-anthryl)ethanol was carried out. Commercially available 9-acetylanthracene was treated with acetyl nitrate to give 10-nitro-9-acetylanthracene in 28% yield. This compound was then reduced with sodium borohydride in methanol-THF solution to afford 1-(10-nitro-9-anthryl)ethanol in 32% yield. Acidity enhancement of benzylic hydrogen was estimated by comparison of its chemical shift observed in proton NMR spectra of 1-(10-nitro-9-anthryl)ethanol and 9-anthrylethanol, they both in racemic form.

Key words: 9-acetylanthracene, anthrylethanol derivatives, chiral solvating agents, racemic synthesis.

INTRODUCCIÓN

La estructura molecular de los enantiómeros puros de 1-feniletanol (**1S** y **1R**), ha servido como modelo para desarrollar agentes quirales de solvatación con carácter ácido. El reemplazo del grupo fenilo por 1-naftilo o por 9-antrilo se hace con el fin de aumentar el efecto de la anisotropía magnética responsable de la no-equivalencia de desplazamientos químicos en el espectro de RMN de protón de solutos racémicos (Pirkle, 1966; Pirkle *et al.*, 1977). En un estudio teórico reciente acerca de la acidez del etanol y sus derivados arilfluorados, se encontró que la acidez del hidrógeno de tipo bencílico es proporcional al tamaño del anillo aromático (Ramírez *et al.*, 2009). Desafortunadamente los valores de pK_a estimados para los hidrógenos de tipo bencílico en la serie estudiada, exceden el límite de detección instrumental y por el momento no es posible determinar experimentalmente dichos valores. Al respecto, se creyó conveniente realizar un estudio preliminar con 1-(9-antril)etanol (**2**), y 1-(10-nitro-9-antril)etanol (**3**) en forma racémica, a fin de evaluar el efecto del grupo nitro en la acidez relativa de los hidrógenos de tipo bencílico. El compuesto **3** es producto nuevo obtenido por reducción de 10-nitro-9-acetilantraceno (**4**), el cual a su vez se obtuvo por nitración de 9-acetilantraceno (**5**). Los avances en el procedimiento de síntesis y la elucidación estructural se discuten en la presente contribución.

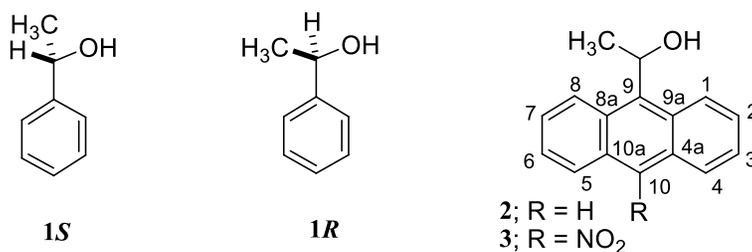


Figura 1. Estructura de los agentes quirales de solvatación de la primera generación y numeración del anillo de antraceno

METODOLOGÍA

Preparación de 10-nitro-9-acetilantraceno (4). Variante del procedimiento de nitración publicado por Barker *et al.*, 1995. En un matraz esférico de 50 mL con atmósfera de nitrógeno y embudo de adición se preparó, a 24 °C, una solución de nitrato de acetilo mezclando 4.42 g de nitrato cúprico y 16 mL de anhídrido acético recién destilado. Mientras se agitaba esta mezcla, se transfirió al embudo de adición una solución de 1.01 g de **5** disuelto en 4 mL de anhídrido acético (la calidad del sustrato **5** se corroboró por RMN de protón antes de usarlo). La solución del reactivo se enfrió a 0 °C y luego se le goteó despacio la solución del sustrato **5**. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 20 minutos y luego se agregó agua para hidrolizar el anhídrido acético. Después de neutralizar el ácido acético formado, los productos de reacción se extrajeron con diclorometano. La separación y purificación de los productos se efectuó por recristalización fraccionada y cromatografía flash.

Preparación de 1-(10-nitro-9-antril)etanol (3). Procedimiento similar al empleado para reducir 9-trifluoroacetilantraceno (Pirkle *et al.*, 1977) y 9-acetilfenantreno (Banoglu y Dufel, 1999). En un matraz esférico de 25 mL con barra de agitación magnética, se pusieron 72 mg del producto **4**, obtenido como se describe arriba, y se disolvieron con mezcla de metanol-tetrahidrofurano (5:3 en volumen). A la solución resultante se le agregaron cuatro porciones de 52 mg c/u de borohidruro de sodio a intervalos de 16 h y se agitó a 25 °C durante 64 h. La mezcla de metanol-tetrahidrofurano se evaporó, el residuo se hidrolizó y el material orgánico se extrajo con diclorometano (2x30 mL c/u). El crudo de reacción libre de disolvente se sometió al proceso de separación por cromatografía flash (hexano-acetato de etilo 3:1).

Metodología de análisis. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Jones; el análisis de infrarrojo en fase sólida, se efectuó con un espectrofotómetro Bruker vector 33 con accesorios de Attenuated Total Reflectance (ATR); el de resonancia magnética nuclear, se efectuó en un espectrómetro Bruker Avance DPX de 300 MHz en soluciones de concentración promedio de 0.02 M del soluto disuelto en cloroformo deuterado.

RESULTADOS

La preparación del compuesto **3** se llevó a cabo como se muestra en la figura 2.

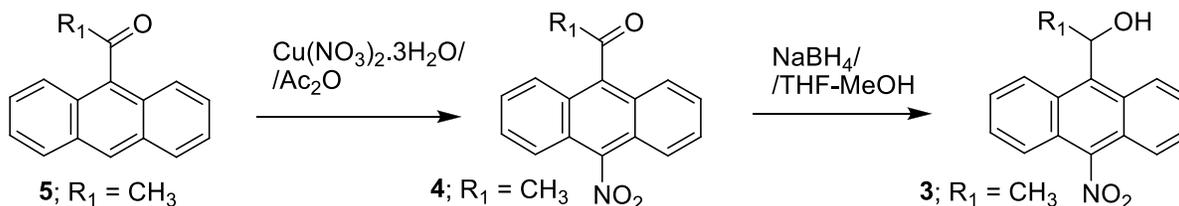


Figura 2. Preparación de 1-(10-nitro-9-antril)etanol (**3**)

Con la metodología mencionada arriba se obtuvieron 23 mg del producto **3** (sólido amorfo de color anaranjado, p. f. 122-123 °C). El análisis espectroscópico arrojó los siguientes datos: IR: ν_{max} 3481, 1515, 808 y 765 cm^{-1} . RMN de ^1H : δ 1.950 (3H, d, $J=6.8$ Hz, CH_3), 2.304 (1H, sa, OH), 6.513 (1H, c, $J=6.7$ Hz, $\text{CH}_{\text{bencílico}}$), 7.608 (4H, m, $\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_6$ y H_7), 7.873 (2H, dd, $J=7.9$ y 1.4 Hz, H_4 y H_5), 8.785 (2H, d, $J=8.7$ Hz, H_1 y H_8). En la nitración de **5** se aislaron tres componentes principales, los cuales se caracterizaron como 10-nitro-9-acetilantraceno (**4**, 28% de rendimiento, cristales amarillos, de diclorometano-hexano, p. f. 193-195 °C. IR: ν_{max} 1695, 1531, 1518, 806, 773 y 671 cm^{-1} . RMN de ^1H : δ 2.830 (3H, s, CH_3), 7.646* (2H, t, $J=7.6$ Hz, H_3 y H_6), 7.691* (2H, t, $J=7.7$ Hz, H_2 y H_7), 7.918 (2H, d, $J=8.2$ Hz, H_4 y H_5), 7.950 (2H, d, $J=8.7$ Hz, H_1 y H_8); 10-nitro-9-acetiloxi-9-acetildihidroantraceno (**6**, 21% de rendimiento, cristales planos amarillentos, p. f. 162-170 °C. IR: ν_{max} 1746, 1723, 1555, 1239, 765, 712 y 639 cm^{-1} . RMN de ^1H : δ 1.785 (3H, s, CH_3), 2.106 (3H, s, CH_3), 7.714-7.414 (8H, m, H_1 - H_8), 6.760 (1H, s, H_{10}); y 9-nitro-10-acetiloxi-9-acetildihidroantraceno (**7**, 16% de rendimiento, cristales amarillentos, p. f. 182-184 °C. IR: ν_{max} 1740, 1722, 1556, 1220, 768, 730 y 639 cm^{-1} . RMN de ^1H : δ 1.872 (3H, s, CH_3), 2.026 (3H, s, CH_3), 7.692-7.490 (8H, m, H_1 - H_8), 6.964 (1H, s, H_{10}). Las estructuras moleculares de los productos principales que se muestran en la figura 3, se corroboraron por difracción de rayos X.

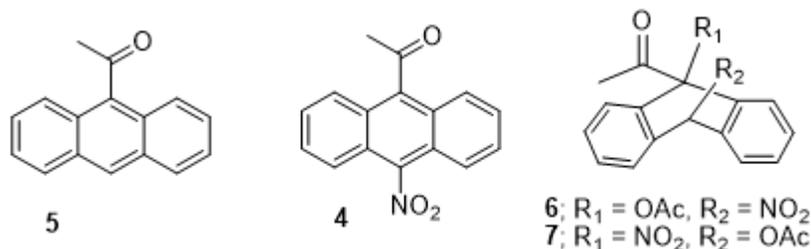


Figura 3. Estructura de los productos de nitración del sustrato inicial **5**

DISCUSIÓN

Nitración. Con las precauciones mencionadas arriba se efectuó la nitración de **5** varias veces para garantizar la reproducibilidad del experimento. En todas las corridas, el producto deseado **4** se obtuvo

en rendimiento modesto pero fue el componente principal, y los aductos **6** y **7** fueron los productos secundarios. La sustitución de H-10 por el grupo nitro en el sustrato, se infiere por la ausencia de la señal de H-10 en los espectros de RMN de ^1H y por la aparición de la banda característica del grupo nitro en el espectro de infrarrojo ($\nu_{\text{max}} = 1531$ y 1525 cm^{-1}). La proporción molar promedio de los aductos **6/7** fue de casi de 2:1. La nitración generó otros productos que están fuera del objetivo del presente estudio y por lo tanto se ignoraron. En teoría, la rearomatización del aducto **6** daría el producto **4** (Zhang *et al.*, 2008), y pensando en mejorar el rendimiento químico, se realizó un solo experimento para rearomatizar el aducto **6**; sin embargo, la reacción procedió con bajo rendimiento y habrá que buscar las condiciones apropiadas.

Se sabe que el nitrato cúprico reacciona exotérmicamente con anhídrido acético y forma nitrato de acetilo. Algunos autores (Dal y Lancaster, 2005; Thaker y Bhattacharya, 1976) han propuesto que el nitrato de acetilo en solución puede disociarse parcialmente en iones acetato y nitronio, como se muestra en la figura 4.

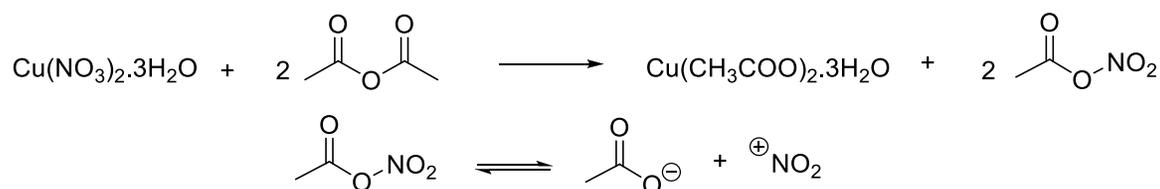


Figura 4. Formación de nitrato de acetilo

En principio, si el ion nitronio existiera en solución formaría el complejo de adición con el carbono más nucleofílico del sustrato **5**. Aunque el grupo acetilo en C9 es desactivante, se podría anticipar que el sustrato **5** experimentaría la adición en C9 y C10 en virtud de que los intermediarios carbocatiónicos resultantes serían de tipo dibencílico y por lo tanto, de alta estabilidad termodinámica. De acuerdo con la proporción de los productos aislados, el carbono C9 dispersaría mejor la carga negativa y parecería más estable que el carbocación en C10. El carbocación en C9 podría rearomatizarse mediante la pérdida del protón en C10 y dar 10-nitro-9-acetilantraceno o bien, podría estabilizarse con el ion acetato para formar el aducto **6**. Si la reacción procediera a través del carbocación en C9, el ion acetato completaría la adición ingresando a C10 ya sea por el mismo lado o por el lado opuesto al grupo nitro. En consecuencia, el aducto **6** debería estar constituido por la mezcla de configuración relativa *cis* y *trans*; sin embargo, las estructuras de rayos X de **6** y **7**, corresponden exclusivamente a los isómeros de configuración *cis*. Este resultado apunta hacia el mecanismo de adición concertada en el que los iones nitronio y acetato, o viceversa, se enlazan con los carbonos C9 y 10 al mismo tiempo. La adición *syn* de nitrato de acetilo se ha observado en alquenos de cadena abierta (Bordwell y Biranowski, 1967) y en el 2-furoato de metilo (Kolb *et al.*, 1984) pero no en un sustrato de antraceno monosustituido en C9 con un grupo electroattractor.

Reducción del grupo carbonilo. La reducción del grupo carbonilo de **4** se realizó con borohidruro de sodio en metanol-THF. Fue necesario agitar la mezcla de reacción durante tiempos más largos que los reportados para el 9-acetilantraceno y 9-trifluoroacetilantraceno (Pirkle *et al.*, 1977). La resistencia del sustrato **4** hacia la reducción del grupo carbonilo, es probablemente causada por el "efecto bloqueador" de los hidrógenos *peri* en C1 y C8, pues estos se ubican en cada cara del grupo carbonilo. Otra característica desfavorable para la reducción, es la posible cetalización y enolización del metilo (Stewart y Teo, 1980). En virtud de que nuestro interés se centró en el producto **3**, se decidió postergar el aislamiento, purificación y caracterización estructural de los productos colaterales. La caracterización estructural del alcohol **3** se hizo con base en los espectros de RMN de protón y de IR; en el primero se observó la señal característica del hidrógeno de tipo bencílico en 6.51 ppm y en el segundo, la banda

del grupo OH (ν_{\max} 3105 cm^{-1}). El producto **3** es de alta estabilidad termodinámica pues permanece inalterable durante varios meses a la temperatura promedio de 25 °C.

Efecto del grupo nitro en la acidez del hidroxilo y bencilo del compuesto 3. Una manera práctica de estimar la acidez relativa de un átomo de hidrógeno que forma parte de una molécula orgánica, es mediante su desplazamiento químico (δ) en un espectro de RMN de protón. En términos generales, el desplazamiento químico en campo bajo se correlaciona con la desprotección electrónica del átomo o grupo de átomos de hidrógenos que produce la señal en cuestión; o sea, como incremento de la acidez. Con este precedente, se obtuvieron los respectivos espectros de RMN de 9-antriletanol **2** y su homólogo **3** conteniendo el grupo nitro en C10. Se tuvo la precaución de obtener cada espectro en el mismo disolvente, a la misma concentración y en el mismo espectrofotómetro. En el espectro de **2**, se observó la señal cuádruple atribuida al hidrógeno bencilico en 6.500 ppm; mientras que en el del producto **3**, dicha señal se observó en 6.512 ppm. La pequeña diferencia de desplazamiento químico (12 partes por billón) sería el incremento en la acidez del hidrógeno bencilico por efecto del grupo nitro.

El análisis estructural de **4** obtenido por difracción de rayos X, muestra al grupo nitro en C10 casi ortogonal al plano del anillo de antraceno. Esta desviación de la coplanaridad es probablemente causada por la interacción estérica de los oxígenos del grupo nitro con los hidrógenos en C4 y C8. La ausencia de coplanaridad evita la conjugación de orbitales p ; por lo tanto, la deslocalización electrónica causada por el grupo nitro es prácticamente nula.

CONCLUSIONES

Con el estudio realizado se demuestra que la nitración de 9-acetilantraceno con nitrato de acetilo ocurre mediante el mecanismo de adición *syn* 1,4 en los carbonos 9 y 10 del sustrato **5**, seguido de la eliminación. Este hecho cuestiona la disociación de nitrato de acetilo en solución de ácido acético y anhídrido acético, propuesta por algunos autores. La dificultad de reducir al grupo carbonilo de **4** con borohidruro de sodio, se podría atribuir al efecto bloqueador de los hidrógenos *peri* en C1 y C8, dado que la estructura de **4** determinada por difracción de rayos X, muestra al agropo acetilo casi ortogonal al plano del anillo aromático. En el producto final **3**, los hidrógenos *peri* en C4 y C6 causan la no-coplanaridad del grupo nitro y el anillo de antraceno; la falta de coplanaridad anula el efecto electroatractor del grupo nitro y causa un modestísimo aumento en la acidez del hidrógeno bencilico.

REFERENCIAS

- Banoglu, E., Duffel M. W. (1999). Important *peri*-interactions on the stereospecificity of rat hydroxysteroid sulfotransferase STa with 1-arylethanol. *Chem. Res. Toxicol.* 12: 278-285.
- Barker, S. D., Wilson, K., Norris, R. K. (1995). The nitration of α - and β -acylnaphthalenes. *Aust. J. Chem.*, 48: 1969-1979.
- Bordwell. F. G., Biranowski J. B. (1967). Nitrations with acetyl nitrate. V. Nitration of some *cis-trans*-acyclic alkene pairs. *J. Chem. Soc.* 32: 629-634.
- Dal E., Lancaster LI. (2005). Acetyl nitrate nitrations in [bmpy][N(Tf)₂] and [Bmpy][OTf], and the recycling of ionic liquids. *Org. Biomol. Chem.* 3: 682-686.
- Kolb, V. M., Darling, S. D., Koster, D. F., Meyers, C. Y. (1984). Nitration of methyl 2-furoate with acetyl nitrate. On the configurations of six isolated intermediary adducts. *J. Org. Chem.* 49: 1636-1639.
- Pirkle, W. H. (1966). The nonequivalence of physical properties of enantiomers in optically active solvents. Differences in nuclear magnetic resonance spectra. I. *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1837.

Pirkle, W. H., Sikenga, D. L., Pavlin, M. S. (1977). Nuclear magnetic resonance determination of enantiomeric composition and absolute configuration of α -lactones using chiral 2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol. *J. Org. Chem.*, 42: 384-387.

Ramírez, R. E., García-Martínez, C., Méndez, F. (2009). Influence of fluorine atoms and aromatic rings on the acidity of ethanol. *J. Phys. Chem. A*, 113: 10753-10758.

Stewart, R., Teo, K. C. (1980). The reduction of aryltrifluoromethyl ketones by sodium borohydride. The Hydride transfer process. *Can. J. Chem.* 58: 2491-2496.

Thanker, B. T. Bhattacharya, P. K. (1976). Nitration of binary and tertiary Schiff base complexes of Cu(II). *Bull. Chem. Soc Jpn.* 49: 2845-2848.6.

Zhang W., Ma H., Zhou L., Sun Z., Du S., Miao H., Xu J. (2008). Organocatalytic oxidative dehydration of dihydroarenes by dioxygen using 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and NaNO₂. *Molecules* 13: 3236-3245.