

### 13 SÍNTESI DE L' $\alpha,\alpha'$ -BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL 20. ESTUDI CONFORMACIONAL I ESPECTRAL

El proper compost que ens vam plantejar sintetitzar en aquest treball és l'  $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20**. L'interès per aquesta molècula ve donat per la difuncionalitat que presenta i per la corresponent homoquiralitat dels dos centres quirals existents en la seva estructura. Així doncs, juntament amb l'  $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **13**, sintetitzat per Marta Pomares, forma part del conjunt de molècules difuncionals en estudi en el nostre grup de recerca. Cal avançar que l'alcohol **13** està mostrant una molt bona capacitat com a agent de solvatació quiral superant fins i tot l'eficiència de l'alcohol de Pirkle **1**, CSA per excel·lència.

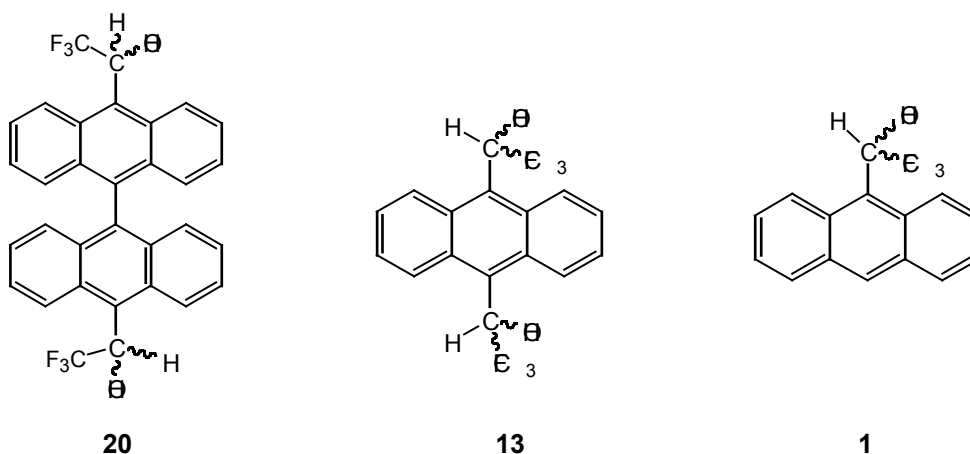
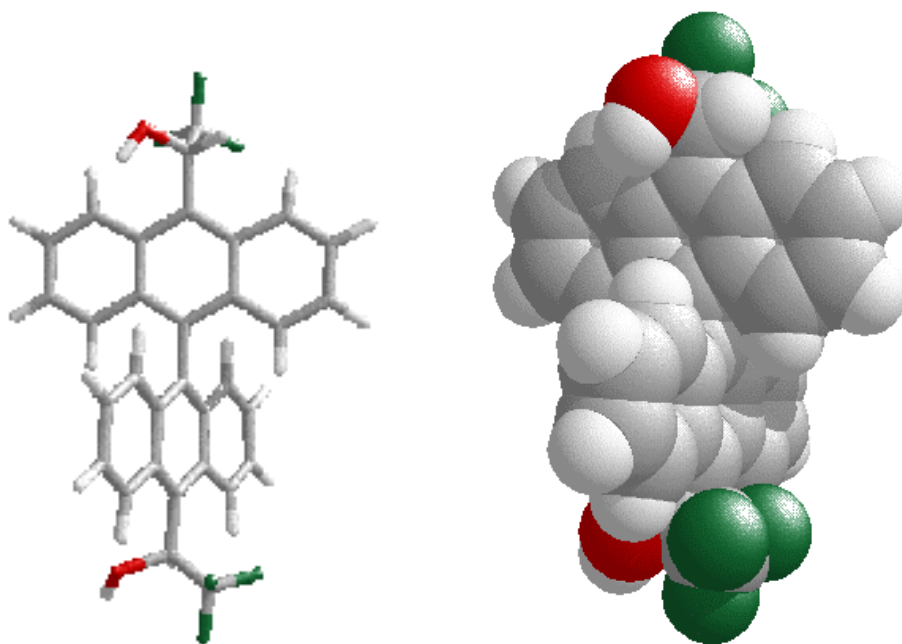


Figura 13-1

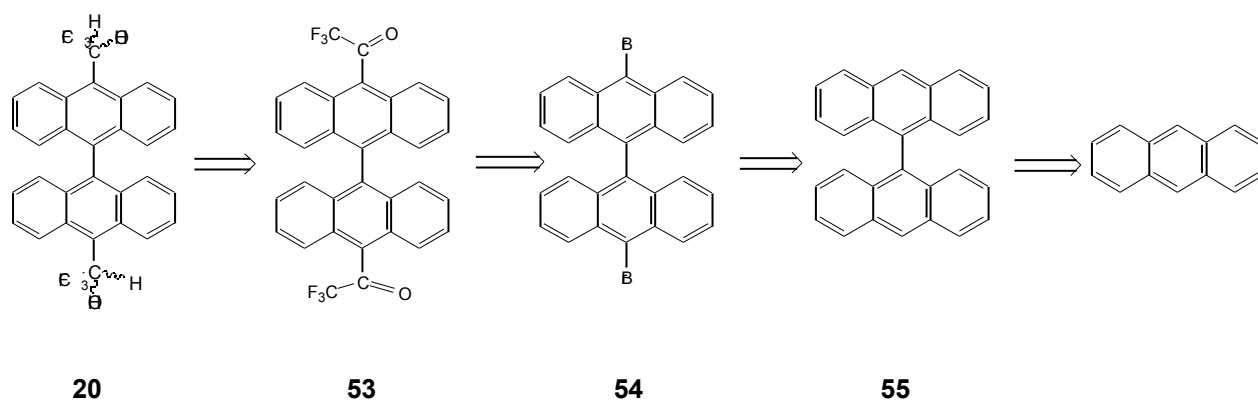
Aquesta molècula **13** consta de dos centres quirals units directament a un únic anell antracènic. Així, es va pensar en la síntesi de l'alcohol objectiu on cada un dels centres quirals disposarà de la seva zona d'influència anisotròpica, fet que creiem que podrà millorar la seva capacitat inductora diferencial. Cal tenir present que aquest sistema biantrílic presentarà una conformació preferent, en la qual els dos antracens es trobaran disposats en perpendicular, a l'igual que passa en els sistemes bifenílics. La següent representació en 3D donarà una idea de les dimensions de la molècula i de les zones d'influència anisotròpica que es delimiten al voltant dels antracens.



**Figura 13-2:** Visió en 3D de l' , '-bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20**.

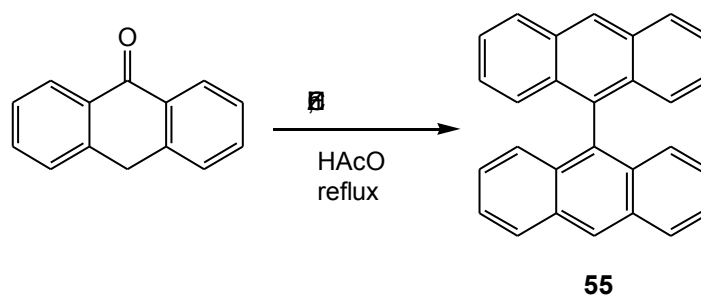
### 13.1 SÍNTESI DE L' $\alpha,\alpha'$ -BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL **20**

La síntesi de l' , '-bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20** es va abordar seguint la metodologia, més freqüentment utilitzada en el nostre grup de treball, per a l'obtenció d'alcohols amb estructura similar a la de l'alcohol de Pirkle. Donat que ni el biantril **55** ni el dibromo derivat **54** són assequibles comercialment, va ser necessari afegir dos passos més a la ruta sintètica habitual per tal d'aconseguir l'alcohol que ocupa aquest capítol. Així, l'esquema proposat es mostra a continuació:



**Esquema 13-1:** Ruta retrosintètica seguida per l'obtenció de l'alcohol **20**.

Existeixen una àmplia varietat de mètodes sintètics que porten a l'obtenció del 9,9'-biantril.<sup>1</sup> De tots ells la síntesi d'aquesta molècula a través de la reducció de l'antrona en el si d'àcid acètic glacial amb zinc i àcid clorhídric,<sup>2</sup> ens va semblar el més adient per la seva senzillesa, pel baix cost dels productes de partida i perquè era la ruta que donava lloc al 9,9'-biantril amb un rendiment més elevat. Així doncs, seguint l'esquema que es presenta a continuació es va obtenir el producte desitjat amb un 55% de rendiment.



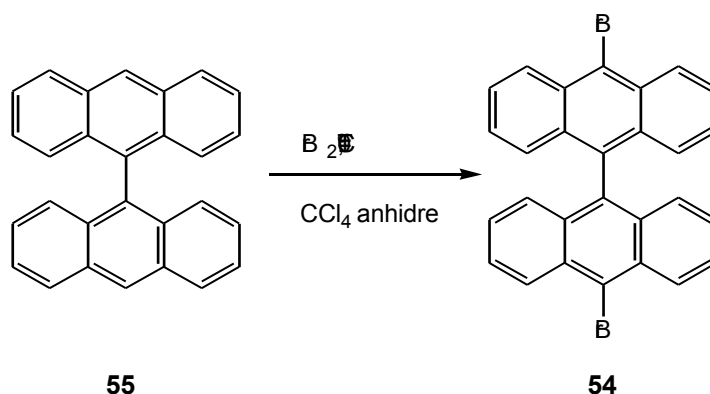
**Esquema 13-2:** Obtenció del 9,9'-biantril.

Disposant doncs del sistema biantrílic es va procedir a la seva bromació. La síntesi del 10,10'-dibromo-9,9'-biantril es trobava descrita a la bibliografia<sup>3</sup> per Baumgarten i col·laboradors. Adoptant el seu procés sintètic i tal i com es presenta en l'Esquema 13-3 es va aconseguir el derivat dibromat **54** amb un 60% de rendiment després de la purificació per cromatografia en columna flash de gel de sílice.

<sup>1</sup> a) Bell, F.; Waring, D.H. *J. Chem. Soc.* **1949**, 267. b) Weber, E.; Ahrendt, J.; Czugler, M.; Csóreg, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 746. c) Zhou, Z.; Yamamoto, T. *J. Organomet. Chem.* **1991**, 414, 119.

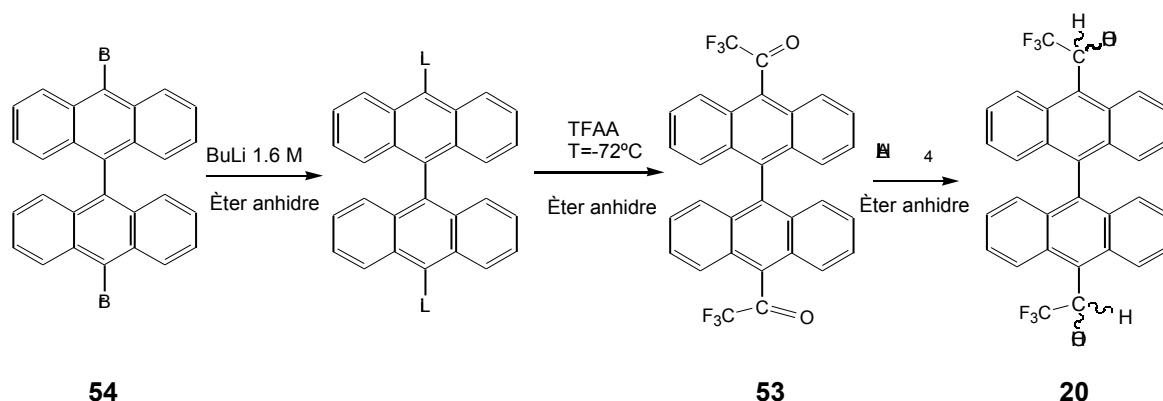
<sup>2</sup> a) Barnett, B.; Matthews, M. A. *J. Chem Soc.* **1923**, 123, 394. b) Barnett, B.; Matthews, M. A. *J. Chem Soc.* **1926**, 236.

<sup>3</sup> a) Müller, U.; Baumgarten, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5840. b) Baumgarten, M.; Yüksel, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, 1, 1699.



**Esquema 13-3:** Síntesi del 10,10'-dibromo-9,9'-biantril.

La reacció entre el 10,10'-dibromo-9,9'-biantril i BuLi 1.6 M en el si d'èter anhidre va donar lloc al diluïat corresponent, el qual per posterior atac sobre l'anhidrid trifluoroacètic a baixa temperatura ens va conduir al 10,10'-bis(trifluoroacetil)-9,9'-biantril **53**. La reducció del cru de reacció amb hidrur d'alumini i liti, utilitzant èter anhidre com a dissolvent, va convertir la dicetona **53** a dialcohol **20**.



**Esquema 13-4:** Via sintètica per l'obtenció de l' , ' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol.

És evident que tot aquest procés sintètic és llarg i laboriós. Generalment les cromatografies en columna necessàries per purificar aquests compostos requereixen grans quantitats de sílice per tal que el procés de separació del producte desitjat i les impureses sigui efectiu. Per això es va creure convenient intentar la síntesi de l'alcohol **20** en menys passos.

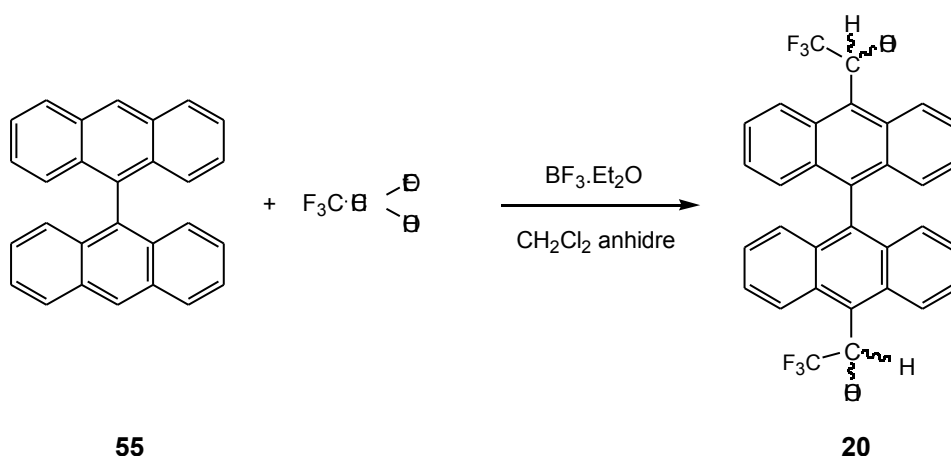
Un repàs bibliogràfic ens va portar al treball del professor Pirkle<sup>4</sup> on sintetitzava la 2,2,2-trifluorometil-1-(9-antril)cetona a partir d'antracè i anhídrid trifluoroacètic, en el si de benzè i a 200 °C de temperatura, durant 15 hores. Aquesta *via* evitaria dos passos de reacció, ja que no seria necessària ni l'obtenció del derivat bromat ni la del litiat. Així, es va decidir assajar la síntesi de la dicetona **53** per trifluoroacetilació directa a elevada temperatura. Malauradament les dràstiques condicions a les que té lloc la reacció, no van permetre obtenir la dicetona desitjada ja que abans es produïa el trencament del sistema biantrílic. Una publicació de l'any 1999 de Kumadaki i col·laboradors<sup>5</sup> explica com, l'1-etòxi-2,2,2-trifluoroetanol reacciona amb compostos que presenten dobles enllaços en la seva estructura, en presència d'àcids de Lewis, per donar lloc al corresponent alcohol trifluorometilat. Aquest mètode evita l'ús del trifluoroacetaldehid, sintó típic en l'obtenció de compostos trifluorometilats. El trifluoroacetaldehid és un gas a temperatura ambient, amb la qual cosa es necessiten tècniques especials per la seva manipulació. A més a més, aquest reactiu és inestable en presència d'àcids de Lewis i polimeritza donant lloc a un sòlid blanc insoluble en la majoria de solvents orgànics. Tots aquest factors han fet que en el nostre grup de treball no s'hagi utilitzat mai aquest aldehid per obtenir compostos fluorats.

Tenint en compte les característiques i avantatges que presenta aquest nou agent trifluorometilant respecte el trifluoroacetaldehid, es va decidir provar la reacció entre el 9,9'-biantril **55** i l'1-etòxi-2,2,2-trifluoroetanol, utilitzant BF<sub>3</sub>.OEt com a catalitzador (Esquema 13-5). Aquest cop els resultats van ser molt satisfactoris i es va aconseguir l'  $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20** amb un 81% de rendiment després de la purificació en columna flash de gel de sílice. Així doncs, aquest nou mètode de síntesi permet obtenir l'alcohol desitjat amb dos passos; la síntesi del 9,9'-biantril i la posterior reacció d'aquest amb l'1-etòxi-2,2,2-trifluoroetanol, compost de fàcil manipulació.

---

<sup>4</sup> Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L.; Pavlin, M. S. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 384.

<sup>5</sup> Sakumo, K.; Kubi, N.; Kuno, T.; Takagi, T.; Koyama, M.; Ando, A.; Kumadaki, I. *Journal of Fluorine Chemistry* **1999**, *93*, 165.

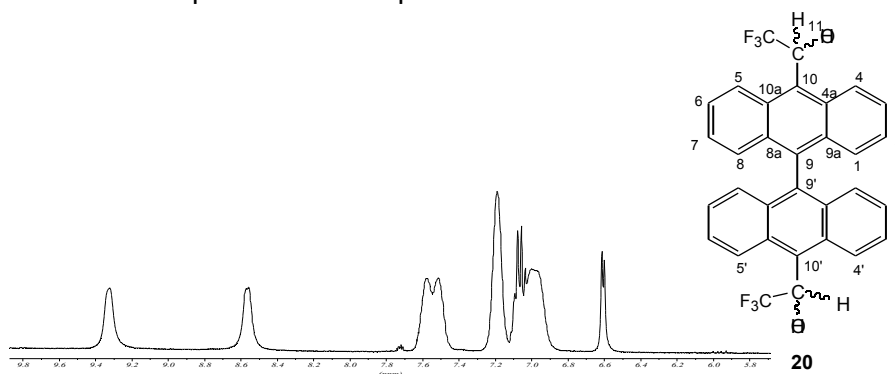
Esquema 13-5: Mètode d'obtenció de l'alcohol desitjat **20**.

## 13.2 ESTUDI ESTRUCTURAL DE L' $\alpha,\alpha'$ -BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL **20**

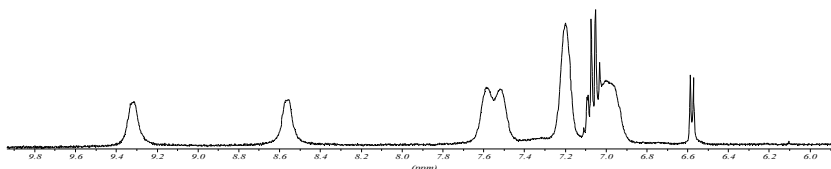
### 13.2.1 Assignació de l'espectre de $^1\text{H}$ RMN

Els diferents estereoisòmers que presenta l'alcohol **20**, com a conseqüència de disposar de dos centres quirals, es van poder separar i aïllar físicament sense problemes (veure capítol **¡Error!No se encuentra el origen de la referencia.**), la qual cosa va permetre realitzar l'estudi estructural de cadascun d'ells individualment. Concretament es va estudiar el primer enantiòmer eluït, del qual es sospita que la seva configuració absoluta és *R* (veure capítol **¡Error!No se encuentra el origen de la referencia.**, apartat **¡Error!No se encuentra el origen de la referencia.**), i el compost *meso*, molècules diastereoisomèriques entre si.

Els espectres de protó d'aquests dos diastereoisòmers són pràcticament idèntics, tal i com es pot observar en els Espectre 13-1 i Espectre 13-2.



**Espectre 13-1:** Espectre de  $^1\text{H}$  del primer enantiòmer eluït de **20** en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , enregistrat a 298 K de temperatura i amb 32 scans d'adquisició.



**Espectre 13-2:** Espectre de  $^1\text{H}$  del compost meso de **20** en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , enregistrat a 298 K de temperatura i amb 32 scans d'adquisició.

La simple observació d'aquests espectres indica que en cada un dels estereoisòmers en estudi existeix algun procés dinàmic que provoca l'eixamplament de les bandes. Aquests processos seran estudiats amb més deteniment en l'apartat 13.3.

És per aquest motiu que la identificació dels senyals de protó es va dur a terme a baixa temperatura, concretament a 270 K (Espectre 13-3). L'assignació es va realitzar a través del propi valor del seu desplaçament químic, de la seva multiplicitat i amb l'ajut d'un experiment COSY (Espectre 13-4). Aquests experiments es van registrar tant pel compost *meso* com pel primer enantiòmer eluït però només es mostraran els d'aquests últim donada la seva semblança.

Així, els desplaçaments dels senyals de protó del primer enantiòmer eluït de l', '-bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol queden reflectits en la taula següent (Taula 13-1):\*

Protó	$\text{H}_{\text{OH}i\text{OH}'}$	$\text{H}_{8i8'}$	$\text{H}_{1i1'}$	$\text{H}_{11i11'}$	$\text{H}_{2i2',7i7'}$	$\text{H}_{6i6'}$	$\text{H}_{3i3'}$	$\text{H}_{4i4'}$	$\text{H}_{5i5'}$
$\delta\text{ppm}$	6.82	6.93	7.00	7.08	7.21	7.52	7.60	8.61	9.33
<b>Mult.</b>	d	m	m	q	m	m	m	d	d

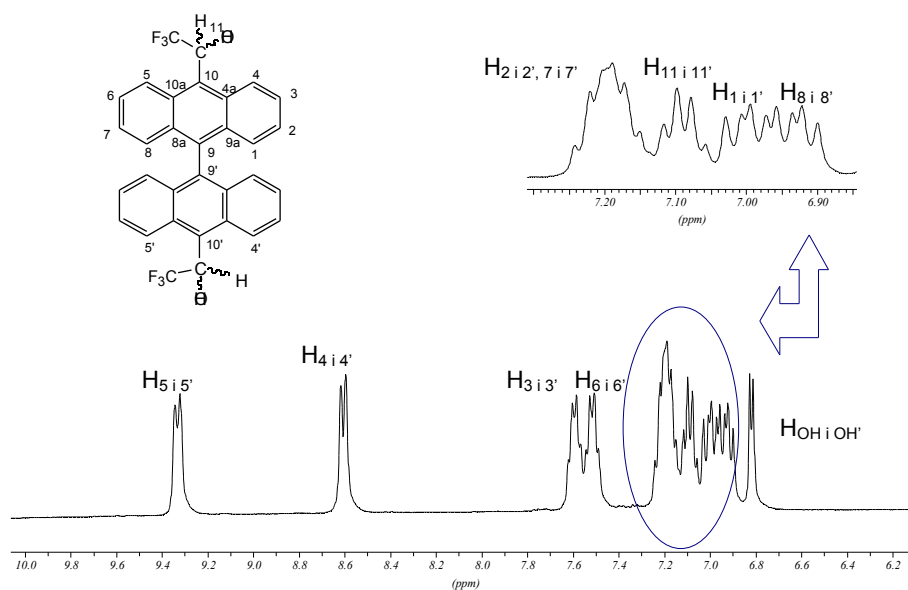
\* Tenint en compte la conformació que adopten aquest tipus de compostos (veure capítol 10, apartat 10.2.2), anomenarem  $\text{H}_5$  al protó que es troba prop de l'OH i que per tant surt a més grans.

**Taula 13-1:** Desplaçaments de  $^1\text{H}$  del primer enantiòmer eluït de **20** en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , enregistrat a 270 K.

La Taula 13-2 mostra les constants d'acoblament entre els protons de **20**:

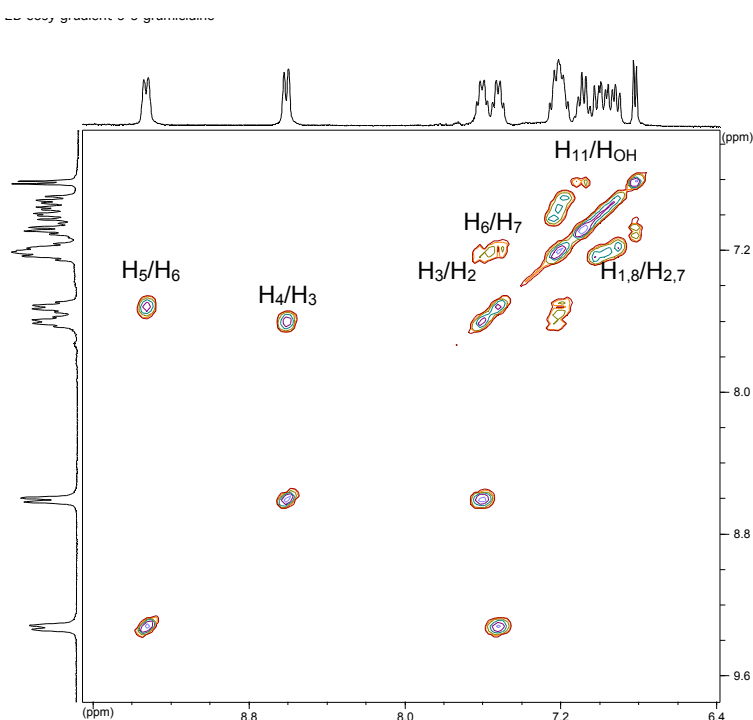
J(Hz)	OH	H <sub>11</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>
H <sub>11</sub>	5.88	/	/	/
F	/	8.20	/	/
H <sub>3</sub>	/	/	9.40	/
H <sub>6</sub>	/	/	/	9.08

**Taula 13-2:** Constants d'acoblements d'alguns del senyals de  $^1\text{H}$  del primer enantiòmer eluït de **20** en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , enregistrat a 270 K.



**Espectre 13-3:** Espectre de  $^1\text{H}$  del primer enantiòmer eluït de **20** en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , enregistrat a 270 K i 32 scans d'adquisició.

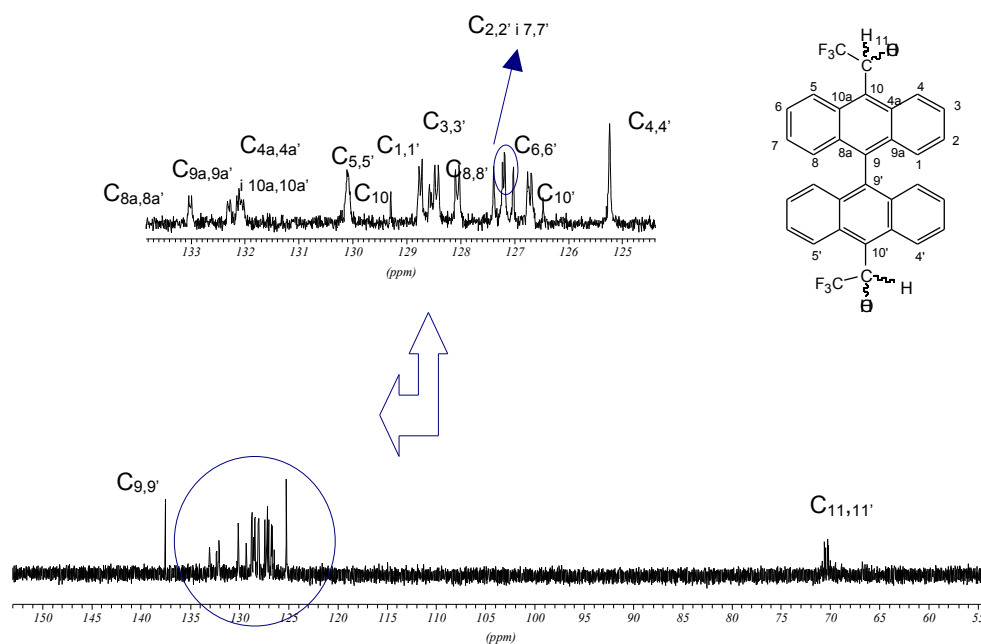




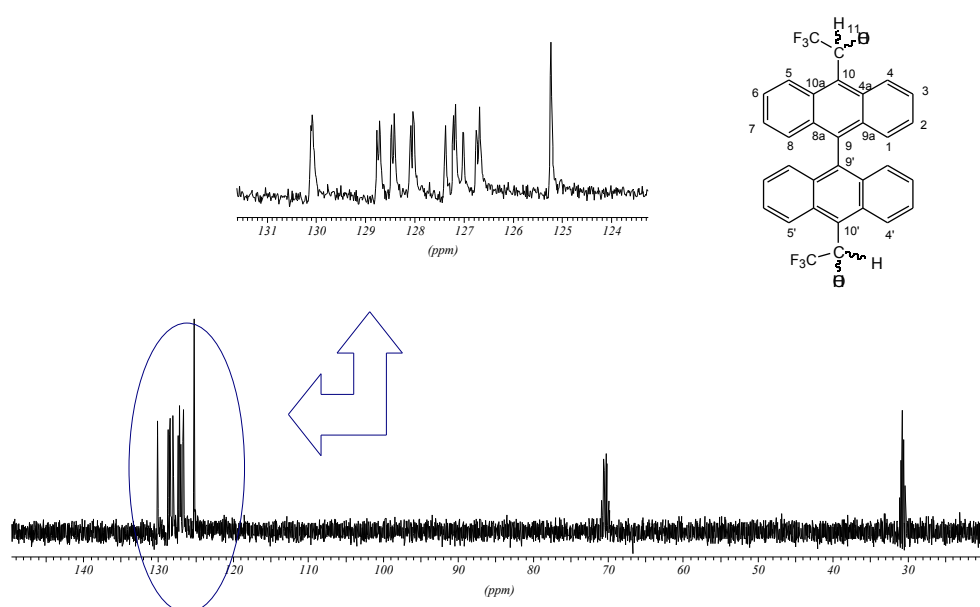
**Espectre 13-4:** Espectre COSY del primer enantiòmer eluït de **20** en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , enregistrat a 270 K i 8 scans d'adquisició. La grandària de la fid en F1 és de 1024 i en F2 és de 512. En aquest cas no s'han posat els protons prima per simplicitat.

### 13.2.2 Assignació de l'espectre de $^{13}\text{C}$ RMN

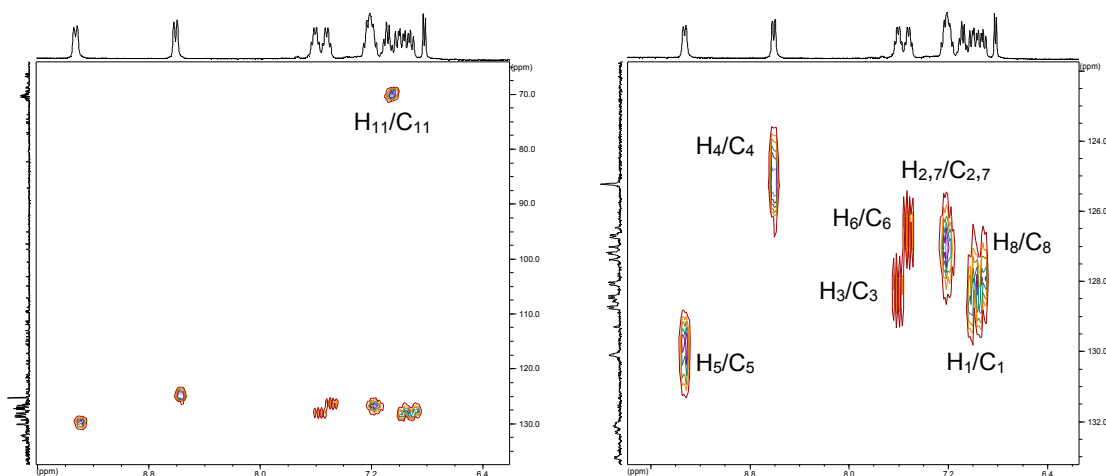
Els espectres de carboni dels dos estereoisòmers de **20** en estudi, a l'igual que havia passat amb els de protó, van resultar ser molt similars. Per tant, una vegada més, es mostraran únicament els espectres del primer enantiòmer eluït i a una temperatura de 270K. Així doncs, per tal d'elucidar l'Espectre 13-5 es va realitzar, en primer lloc, un espectre DEPT (Espectre 13-6) que va permetre identificar quins carbonis eren quaternaris i quins estaven units a protó. Aquesta informació juntament amb la obtinguda quan es va enregistrar l'espectre HMQC, va permetre assignar inequívocament els carbonis  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_1$  i  $\text{C}_8$ . L'experiment de correlació a dos i tres enllaços, HMBC, va servir per identificar el carbonis quaternaris  $\text{C}_{4a}$  i  $10a$  a partir de la correlació amb  $\text{H}_{11}$ . Aquest mateix protó va donar el valor de dels  $\text{C}_{10}$  i  $\text{C}_{10'}$ . Els  $\text{H}_1$  i  $\text{H}_8$  van presentar pic creuat a dos enllaços amb el  $\text{C}_{9,9'}$ , la qual cosa va permetre la seva assignació.



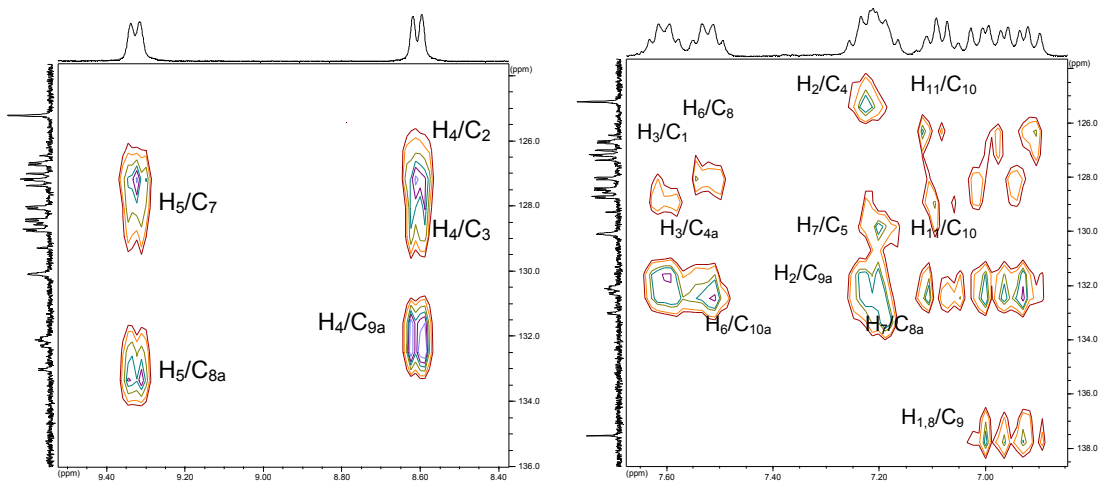
**Espectre 13-5:** Espectre de  $^{13}\text{C}$  del primer enantiòmer eluït de **20** en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , enregistrat a 270 K i 4096 scans d'adquisició.



**Espectre 13-6:** Espectre DEPT del primer enantiòmer eluït de **20** en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , enregistrat a 270 K i 2048 scans d'adquisició



**Espectre 13-7:** Espectre HMQC del primer enantiòmer eluït de **20** en CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, enregistrat a 270 K i 8 scans d'adquisició. La grandària del la fid en F1 és de 2048 i en F2 és de 512. En aquest cas no s'han posat el protons prima per simplicitat.



**Espectre 13-8:** Espectre HMBC del primer enantiòmer eluït de **20** en CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, enregistrat a 270 K i 8 scans d'adquisició. La grandària del la fid en F1 és de 2048 i en F2 és de 512. En aquest cas no s'han indicat el protons prima per simplicitat.

La Taula 13-3 mostra un resum de les assignacions dels carbonis de **20**:

Carboni	C <sub>11 i 11'</sub>	C <sub>4 i 4'</sub>	C <sub>10 i 10'</sub>	C <sub>6 i 6'</sub>	C <sub>2 i 2'</sub>	C <sub>7 i 7'</sub>	C <sub>8 i 8'</sub>	C <sub>3 i 3'</sub>
δppm	70.44	125.23	126.47 129.29	126.69 126.75	127.02 127.38	127.18 127.22	128.03 128.09	128.41 128.48

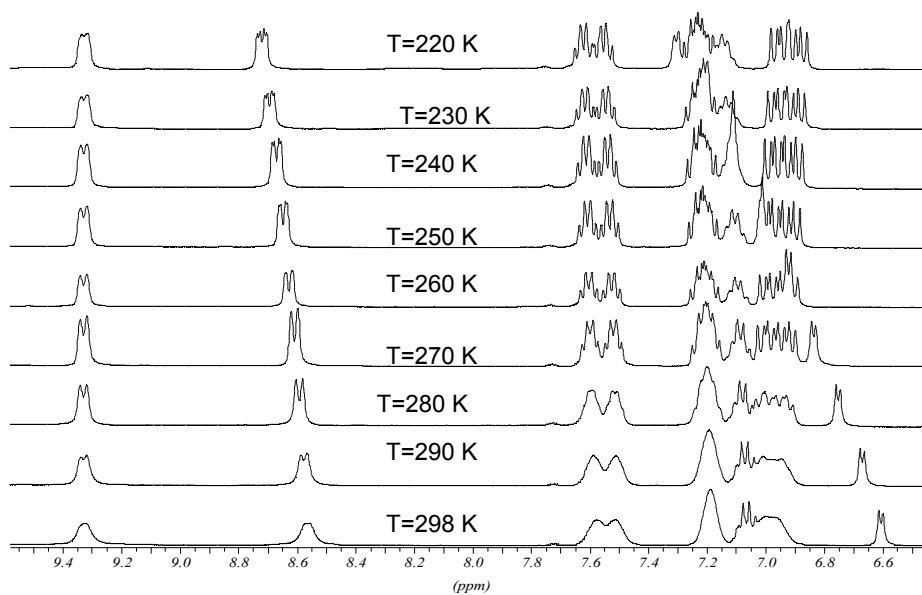
Carboni	C <sub>1 i 1'</sub>	C <sub>5 i 5'</sub>	C <sub>4a i 4a', 10a i 10a'</sub>	C <sub>9a i 9a'</sub>	C <sub>8a i 8a'</sub>	C <sub>9 i 9'</sub>
δppm	128.72 128.77	130.11	132.02 132.06 132.11 132.15	132.27 132.32	132.99 133.04	137.53

**Taula 13-3:** Desplaçaments de <sup>13</sup>C del primer enantiòmer eluït de **20** en CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, enregistrat a 270 K.

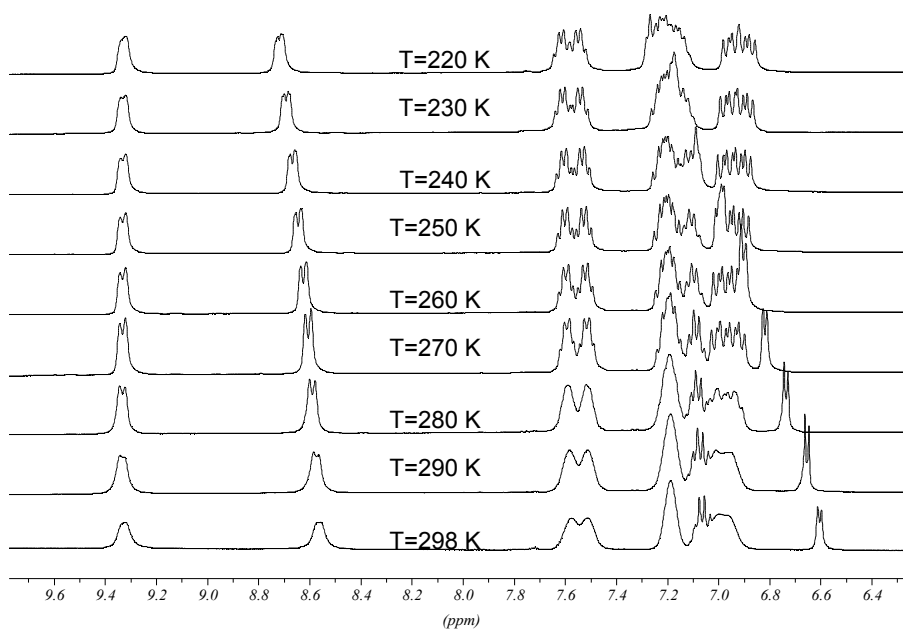
### 13.3 ESTUDI CONFORMACIONAL DE L' $\alpha,\alpha'$ -BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL **20**

Com s'ha vist en l'apartat anterior, tant el compost *meso* com els enantiòmers de **20** presenten espectres de protó gairebé idèntics i amb senyals molt amples. Aquest fet ens va portar a realitzar un estudi conformacional d'aquestes molècules. Es van registrar una sèrie d'espectres de <sup>1</sup>H, els qual cobrien un ampli rang de temperatura, des de 298 K a 220 K. Els resultats obtinguts es mostren en l'Espectre 13-9 i l'Espectre 13-10.

Sorprenentment l'efecte de la temperatura sobre els dos compostos torna a donar lloc a espectres quasi idèntics, és a dir, ambdues molècules es comporten gairebé igual davant la disminució de la temperatura. Evidentment, el fet de baixar la temperatura comporta una millora en la resolució dels senyals provocada per l'aturada d'algun procés dinàmic.



**Espectre 13-9:** Evolució dels espectres del primer enantiòmer eluït de **20** en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$  en disminuir la temperatura. Tots els espectre s'han adquirit amb 64 scans.



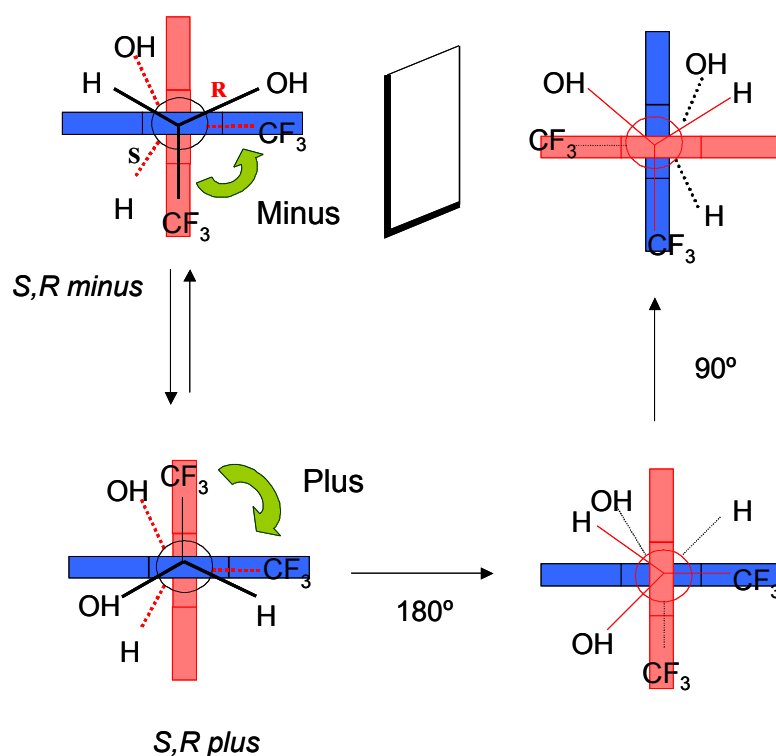
**Espectre 13-10:** Evolució dels espectres del compost *meso* de **20** en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$  en disminuir la temperatura. Tots els espectre s'han adquirit amb 64 scans.

Tots aquests fenòmens es poden explicar si s'analitzen amb deteniment les estructures i la simetria que presenten els dos compostos en estudi.

Així, el compost *meso* no té cap element de simetria que relacioni els nuclis d'un anell amb l'altre, per tant els  $H_1$  i  $H_1'$ ,  $H_2$  i  $H_2'$ ...són diferents i per tant tenen diferents. En l'espectre de protó s'haurien de veure doncs, 16 senyals, un per cada protó. Quan s'enregistra l'espectre de l'estereoisòmer *meso* a temperatura ambient veiem senyals molt amples i, a més a més, només veiem la meitat dels esperats, és a dir vuit. Aquest fet és lògic perquè a aquesta temperatura tant l'enllaç  $C_{10}-C_{11}$  com el  $C_{10}'-C_{11}'$  poden girar lliurement fent que els  $H_5$  i  $H_4$  s'intercanviïn, els  $H_5'$  i  $H_4'$  també i així successivament.

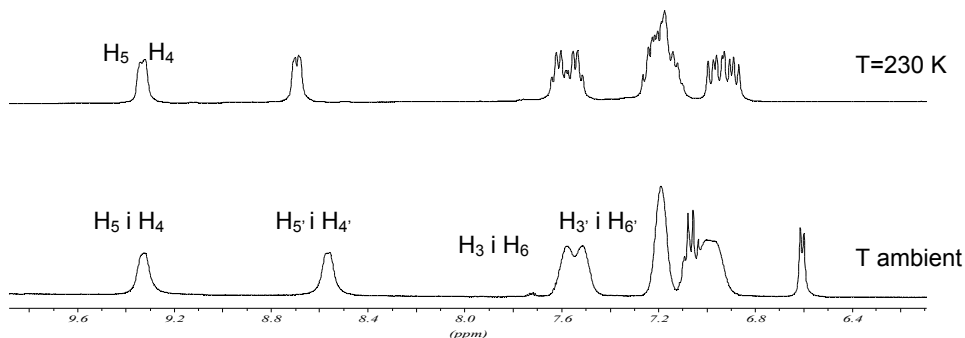
En disminuir la temperatura el que fem és alentir la rotació dels enllaços  $C_{10}-C_{11}$  i  $C_{10}'-C_{11}'$ , aconseguint així una diferenciació del  $H_5$  i  $H_4$ , del  $H_5'$  i  $H_4'$ , etc. Per altre banda els diferents rotàmers que s'obtenen quan es congelen aquests enllaços en el compost *meso* (Figura 13-3) donen lloc a dos enantiòmers, els quals tenen per tant igual ressonància.

Si a *S,R plus* se li aplica un gir de  $180^\circ$  i posteriorment un de  $90^\circ$  s'obté l'enantiòmer de *S,R minus*.



**Figura 13-3:** Rotàmers que presenta el compost *meso* en disminuir la temperatura.

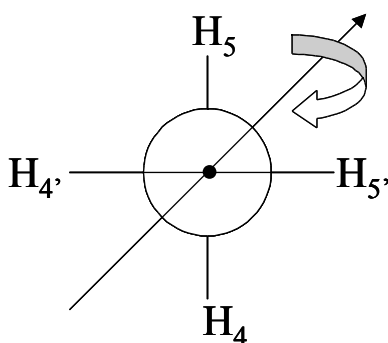
Per tant, tenint present aquesta informació l'espectre de protó del compost *meso* s'assignaria de la següent manera:



**Espectre 13-11:** Espectres de  $^1\text{H}$  de l'estructura *meso* a temperatura ambient i a 230 K, en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$  i 64 scans d'adquisició.

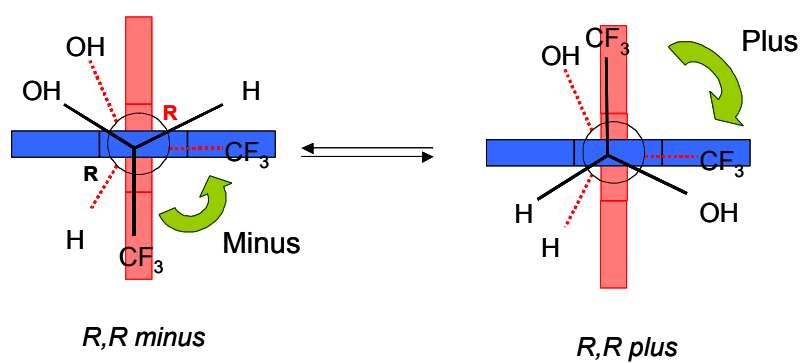
L'explicació de la forma de l'espectre i de la seva evolució en disminuir la temperatura, pel cas del primer enantiòmer eluït (i evidentment pel tercer enantiòmer eluït) és totalment diferent a la presentada pel compost *meso*.

Aquesta vegada la molècula té un eix  $\text{C}_2$  (Figura 13-4) que provoca que els elements de cada anell siguin homotòpics. Això implica que el  $\text{H}_5$  i el  $\text{H}_{5'}$ , el  $\text{H}_4$  i el  $\text{H}_{4'}$  etc. apareixeran a igual valor de .



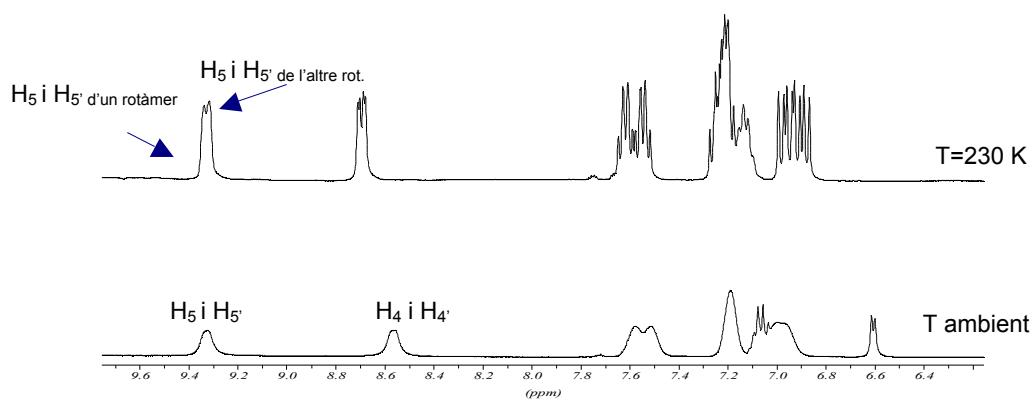
**Figura 13-4:** Visualització de l'eix de simetria del primer enantiòmer eluït.

En canvi, aquest cop, en congelar els enllaços  $\text{C}_{10}\text{-C}_{11}$  i  $\text{C}_{10'}\text{-C}_{11'}$ , s'obtenen dos rotàmers diastereoisomèrics entre si, els quals mostraran espectres de protó diferents.



**Figura 13-5:** Rotàmers que presenta el primer enantiòmer eluït en disminuir la temperatura.

Així l'espectre de protó s'elucidaria de la següent manera:



**Espectre 13-12:** Espectres de  $^1\text{H}$  del primer enantiòmer eluït a temperatura ambient i a 230 K, en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$  i 64 scans d'adquisició.