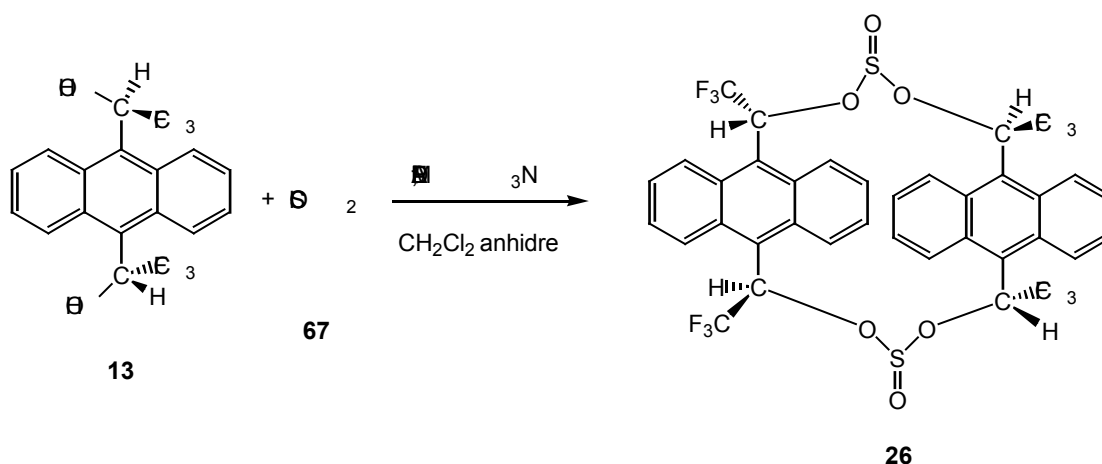


20 ESTUDI DEL CICLOBIS[SULFIT DEL (*R,R*)- α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETIL] 26

Un cop optimitzada la reacció de formació del sulfít del di[(*S*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetil] **69** a partir del (*S*)-alcohol de Pirkle amb clorur de tionil, estudiada en l'apartat anterior, es va procedir a la síntesi del derivat que s'obté quan el reactiu de partida és l'alcohol difuncional **13**.

20.1 SÍNTESI DEL CICLOBIS[SULFIT DEL (*R,R*)- α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETIL] 26

Així, fent reaccionar el (*R,R*)- , ' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **13** amb excés de clorur de tionil, en el si de clorur de metilè anhidre i en presència de trietilamina i DMAP, es va obtenir amb un 44% de rendiment, un compost groc intens que posteriorment es va identificar com a ciclobis[sulfít del (*R,R*)- , ' α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetil] **26**.¹



Esquema 20-1: Síntesi del derivat ciclat **26**.

Sembla bastant clar que per arribar a aquest macrocicle, durant el procés de formació es passa per un intermedi de cadena oberta, el qual però no s'ha arribat a detectar en cap

¹ Nomenclatura segons Stoddart. Raymo, F.M.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643.

El nom de la IUPAC (segons la nomenclatura "phane") que li correspondria a aquest macrocicle seria 2*R*,6*R*,8*R*,12*R*-2,6,8,12-tetratrifluorometil-3,5,9,11-tetraoxa-4,10-disulfínil-1,7-di-(9,10-antracena)-ciclododecafa. (Powell, W. H. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1513).

moment. Un estudi teòric, realitzat per Itziar Maestre sobre l'estructura d'aquest possible compost acíclic, mostra una conformació clarament preferent per aquesta molècula representada en la Figura 20-1.

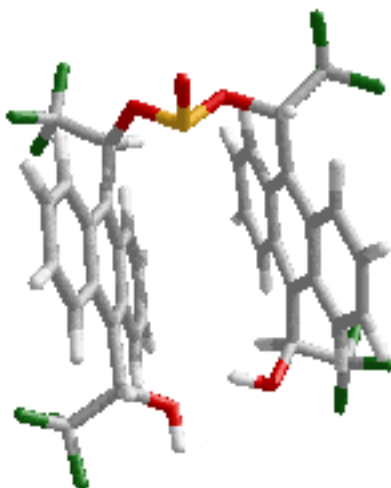


Figura 20-1: Conformació més estable adoptada pel sulfít del (S,S)- , α,α' -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **26**. Els càlculs es van realitzar sobre aquest enantiòmer, donat que en el moment de la realització d'aquests, encara no es coneixia la configuració absoluta dels centres quirals de **13**, que va resultar ser (R,R).

En aquesta conformació es veu com els dos oxígens dels alcohols es troben perfectament orientats i a una distància suficientment propera com perquè l'atac d'una nova molècula de clorur de tionil estigui totalment afavorida.

20.2 ESTUDI CONFORMACIONAL DEL CICLOBIS[SULFIT DEL (R,R)- α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETIL] **26**

La ciclació d'aquest compost dóna lloc a l'existència de dos estereoisòmers diferents. En un d'ells els dos grups sulfits tenen el doble enllaç S=O dirigit en el mateix sentit (*cis*), mentre que en l'altre aquest doble enllaç es troba en sentits oposats (*trans*) (Figura 20-2).

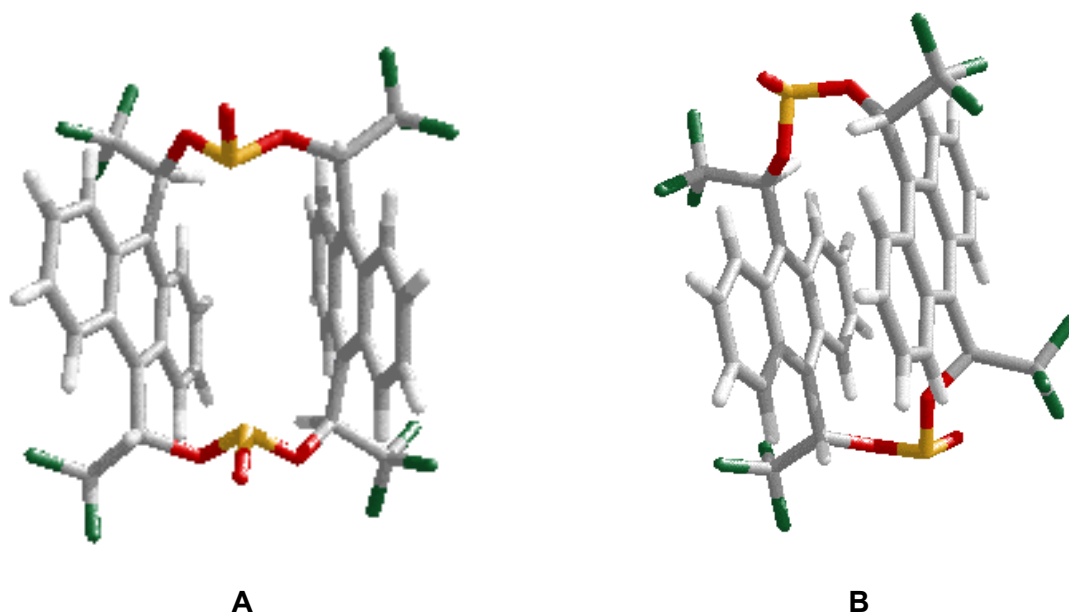


Figura 20-2: Estereoisòmers que presenta el derivat ciclat **26**. Novament els càlculs que ens han portat a aquesta conformació s'han realitzat sobre el (S,S)-**13**.

Si ens fixem en un dels àtoms de S de l'estereoisòmer **A** i en el mateix àtom de **B**, veiem que les branques de cadascun d'aquests compostos són constitucionalment iguals però estereoquímicament diferents. Per tant, tenint en compte les regles de Cahn-Ingold-Prelog² on la branca *seqcis* d'una molècula ciclada és preferent a la *seqtrans*, podem assignar al diastereoisòmer **A** (*cis*) una configuració *R* pels dos sofre. En canvi, en el diastereoisòmer **B** (*trans*) es troba una configuració *S* per cada un dels àtoms de sofre. Així doncs, el compost **A** es tracta d'una molècula homoquiral ja que tots els centres quirals tenen la mateixa configuració (*R*). Per contra, en l'estereoisòmer **B** els àtoms de carboni quirals presentaran configuració *R* i els de sofre *S*: D'aquesta manera, a partir d'ara per referir-nos a l'estereoisòmer **A** parlarem del el tot *R*.³

L'existència d'aquests dos estereoisòmers queda reflectida en l'espectre de protó del derivat **26**.

² Cahn, R.S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **1966**, 5, 385.

³ Segons la nomenclatura de la IUPAC aquestes molècules s'anomenarien: 2*R*,4*S*,6*R*,8*R*,10*S*,12*R*-2,6,8,12-tetratriluorometil-3,5,9,11-tetraoxa-4,10-disulfinil-1,7-di-(9,10-antracena)-ciclododecafà (diastereoisòmer **B**) i 2*R*,4*R*,6*R*,8*R*,10*R*,12*R*-2,6,8,12-tetratriluorometil-3,5,9,11-tetraoxa-4,10-disulfinil-1,7-di-(9,10-antracena)-ciclododecafà (diastereoisòmer **A**).

20.3 ESTUDI ESPECTRAL DEL CICLOBIS[SULFIT DEL (*R,R*)- α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETIL] **26**

Com s'ha vist en l'apartat anterior, el compost **26** presenta dos estereoisòmers diferents **A** i **B**. La realització d'una anàlisi de la simetria de cada una d'aquestes molècules ens donarà informació sobre quants senyals han d'aparèixer en l'espectre de protó.

El compost **B** (*trans*) presenta un eix C_2 perpendicular al pla que defineixen cada un dels anells antracènics (Figura 20-3). Aquest eix, passa per l'anell central de cada un dels dos antracens i per tant fa equivalents els protons de la part de dalt d'un antracè amb els de la part de baix del mateix anell. D'aquesta manera en l'espectre de RMN d'aquest estereoisòmer, veurem vuit senyals aromàtics; quatre provinents d'un anell antracènic (1_A , 2_A , 3_A , 4_A) i quatre de l'altre (1_B , 2_B , 3_B , 4_B). Pel que fa als protons metílics també n'apareixeran dos un per cada anell, 11_A i 11_B (veure Figura 20-3).

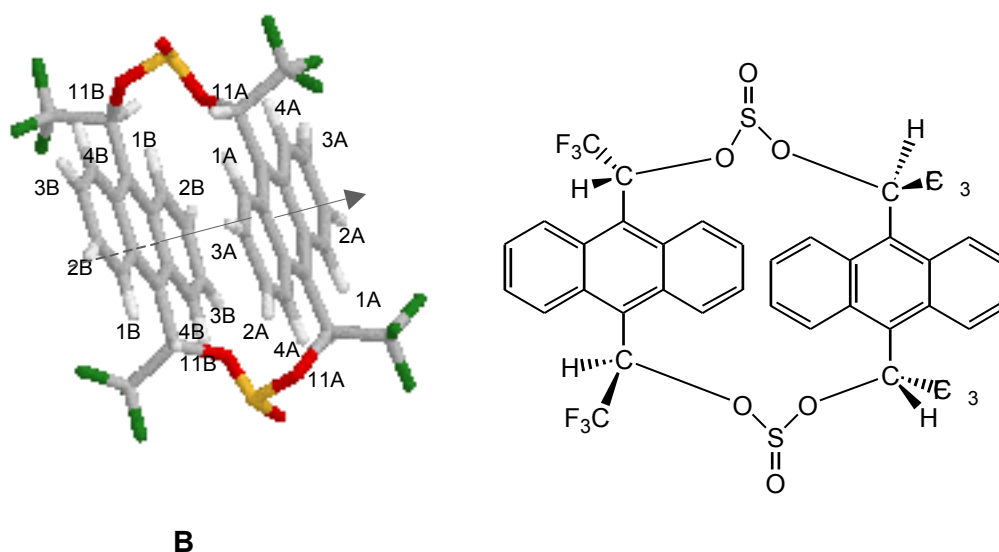


Figura 20-3: Representació de l'eix C_2 que presenta l'estereoisòmer tot *R* (*trans*) de **26**. Numeració utilitzada en la identificació de l'espectre de 1H RMN d'aquests compost.

Referent a **A** (estereoisòmer *cis*), també presenta un eix C_2 però en aquest cas paral·lel al pla dels anells. L'eix relaciona homotòpicament un anell antracènic amb l'altre. D'aquesta manera l'espectre de RMN presentarà vuit senyals aromàtics corresponents als protons 1_C , 2_C , 3_C , 4_C , 1_D , 2_D , 3_D , 4_D i dos quartets que representen els diferents protons metílics anomenats 11_C i 11_D .

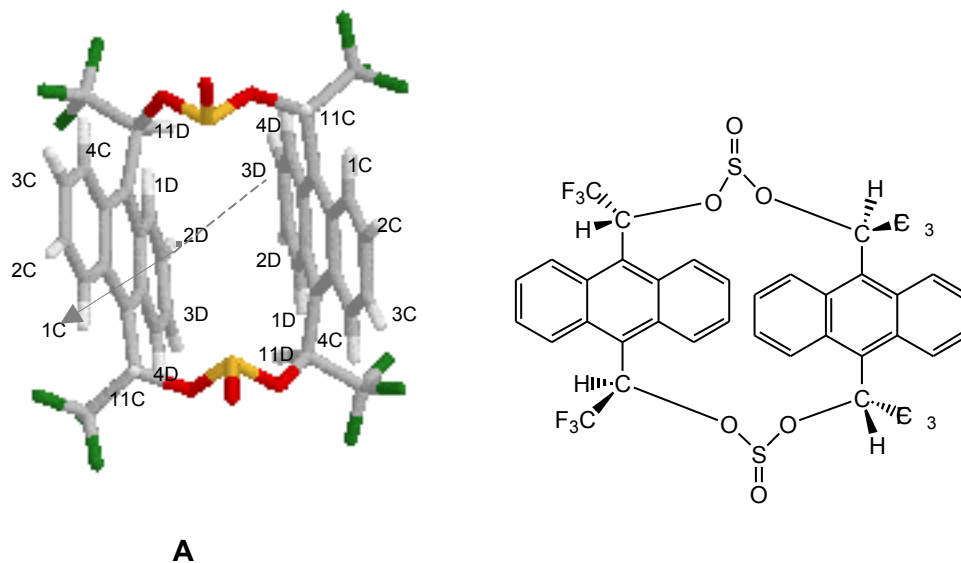


Figura 20-4: Representació de l'eix C_2 que presenta l'estereoisòmer *cis* de **26**. Numeració d'aquests compost que s'utilitzarà en la posterior elucidació de l'espectre de ^1H RMN.

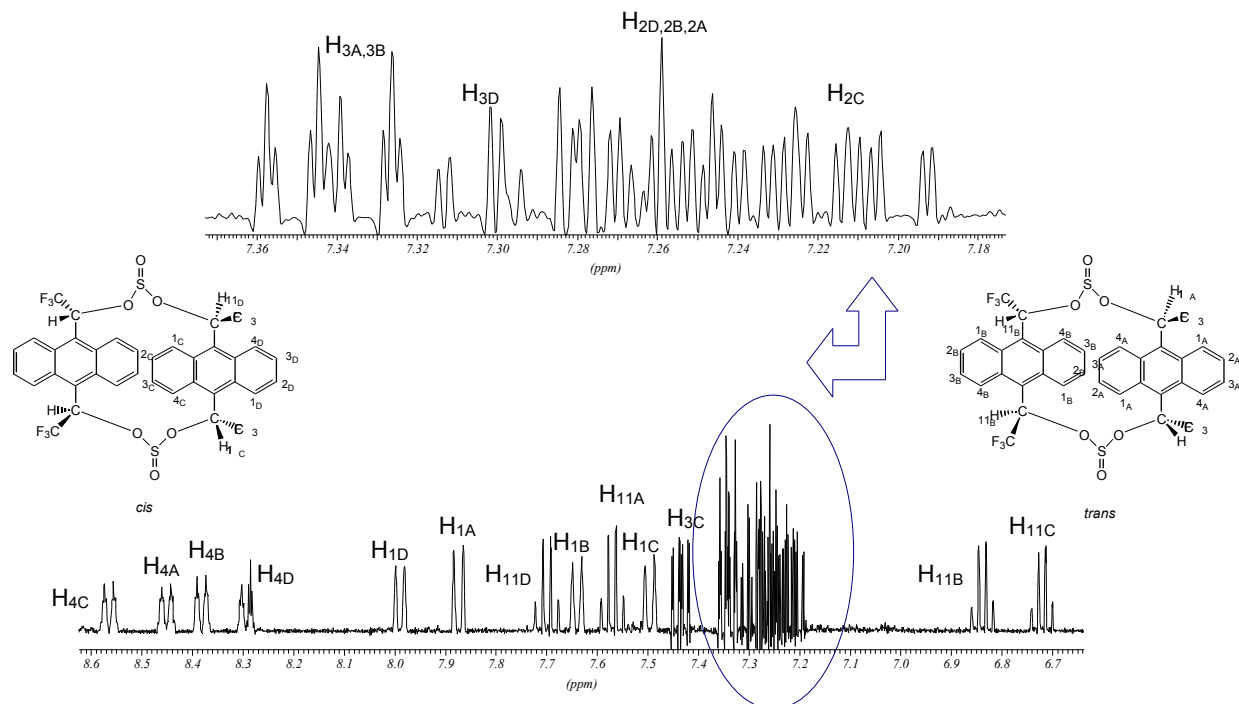
20.3.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN

De l'observació de la molècula en estudi i de l'anàlisi dels seus elements de simetria, realitzat en l'apartat anterior, es pot concloure que l'espectre presentarà: quatre sistemes d'*spins* diferents, els quals hem anomenat A, B, C, D i que a més a més cada un d'aquests sistemes està constituït per quatre tipus diferents de protons 1, 2, 3, 4. Cal anotar també que dos d'aquests sistemes es corresponen amb els senyals del diastereoisòmer tot *R* i els altres dos pertanyen al diastereoisòmer 4*S*,10*S*.

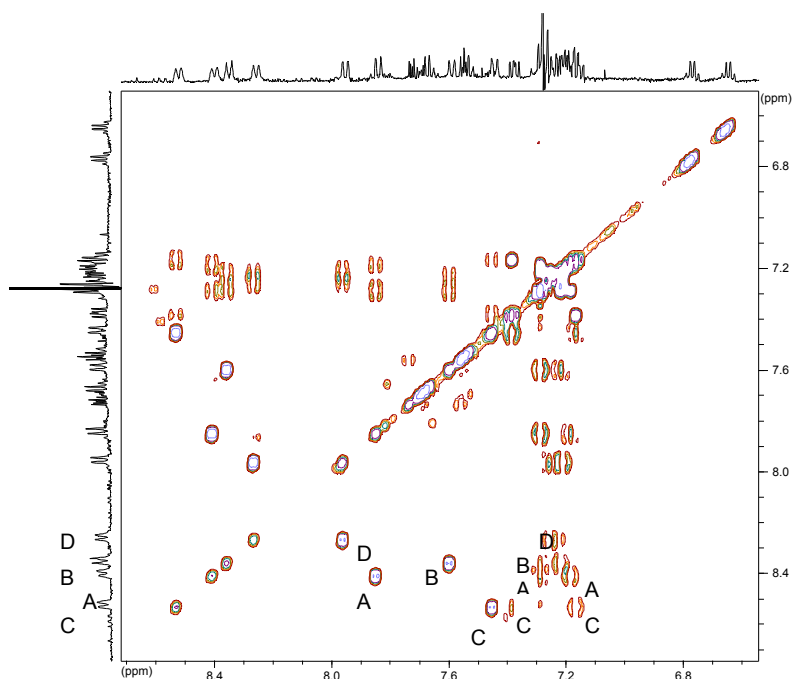
La completa elucidació de l'espectre de ^1H RMN del compost **26** (Espectre 20-1), ha resultat força complicada i per tant ha requerit l'ajut de diversos experiments de RMN.

En primer lloc i amb l'objectiu d'esbrinar quins protons formen part de cada sistema d'*spins*, s'ha realitzat un espectre en dues dimensions TOCSY (Espectre 20-2).

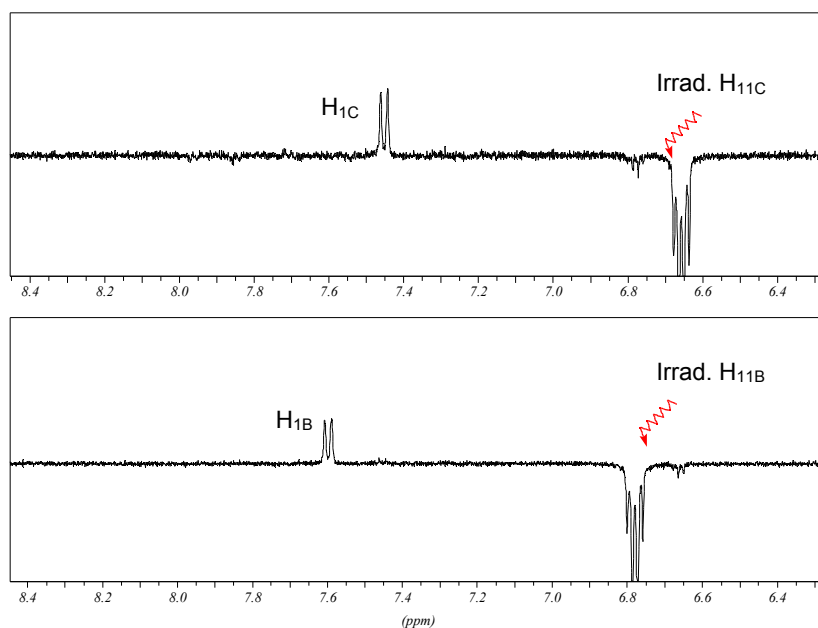
L'enregistrament de diversos espectres NOE (Espectre 20-3) irradiant selectivament dos dels quatre senyals dels protons metílics, els quals apareixen en forma de quartets per acoblament als fluors, ens ha permès correlacionar cada un d'aquests quartets amb un sistema d'*spins* i a més identificar quins són els protons 1, és a dir, aquells que estan propers en l'espai als protons metílics. Els altres dos quartets, els de la zona compresa entre 7.4 i 7.7 ppm, no s'han pogut irradiar selectivament.



Espectre 20-1: Espectre de ¹H RMN de la mescla d'estereoisòmers de **26** en CD₂Cl₂. Enregistrat en un aparell de 500 MHz a temperatura ambient i 64 scans d'adquisició. La fid s'ha tractat amb una funció LB=-1.5 i GB=30.

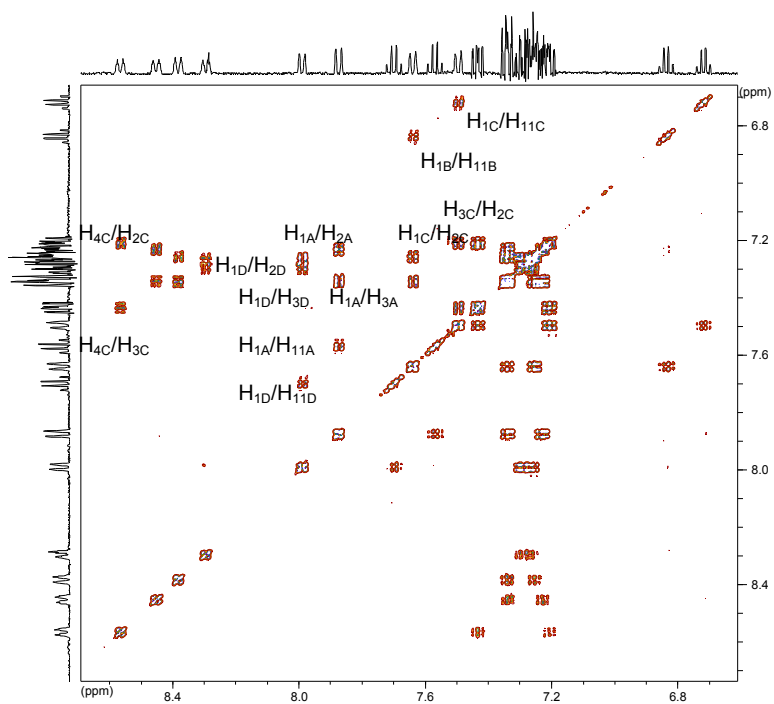


Espectre 20-2: Espectre TOCSY de **26** en CDCl₃ enregistrat en un parell de 500 MHz.



Espectre 20-3: Espectres NOE de **26** en CDCl_3 , després d'irradiar selectivament els quartets situats entre 6.6 i 6.9 ppm. Espectres enregistrats en un aparell de 500 MHz.

Una vegada identificats quins protons formen part de cada subsistema, l'espectre bidimensional COSY (Espectre 20-4) ens ha ajudat a assignar els senyals de cada un dels protons gràcies a l'acoblament que existeix entre ells.



Espectre 20-4: Espectre COSY de **26** en CDCl_3 enregistrat en un parell de 500 MHz.

La taula que es mostra a continuació resumeix tota aquesta informació:

Protó	H _{4C}	H _{4A}	H _{4B}	H _{4D}	H _{1D}	H _{1A}	H _{11D}	H _{1B}	H _{11A}
δ ppm	8.56	8.45	8.38	8.29	8.00	7.87	7.69	7.64	7.57
Multip.	m	m	m	m	d ample	d ample	qd	d ample	qd

Protó	H _{1C}	H _{3C}	H _{3A i 3B}	H _{3D}	H _{2D}	H _{2B}	H _{2A}	H _{2C}	H _{11B}	H _{11C}
δ ppm	7.50	7.43	7.34	7.30	7.26	7.25	7.23	7.20	6.82	6.72
Multip.	d ample	dddd	dddd	m	m	m	m	d ample	qd	qd

Taula 20-1: Assignació dels senyals de l'espectre de ¹H RMN en CD₂Cl₂ del derivat ciclat **26**^{*} i multiplicitat de les seves bandes.

Amb les dades de que disposem fins ara, encara no coneixem quins dels subsistemes A, B, C, i D es correspon amb el diastereoisòmer tot *R* i quins pertanyen al diastereoisòmer (4*S*,10*S*). Per obtenir aquesta informació ha calgut adquirir un espectre bidimensional HMBC, el qual dóna els pics de correlació H-C a dos o tres enllaços. La clau per correlacionar un sistema amb l'altre i per tant per identificar els senyals que provenen de cada un dels estereoisòmers, està amb els carbonis quaternaris dels diferents anells d'antracè que suporten el carboni quiral. Per tant, és fa necessari assignar l'espectre de carboni per aportar més informació sobre la molècula en estudi **26**.

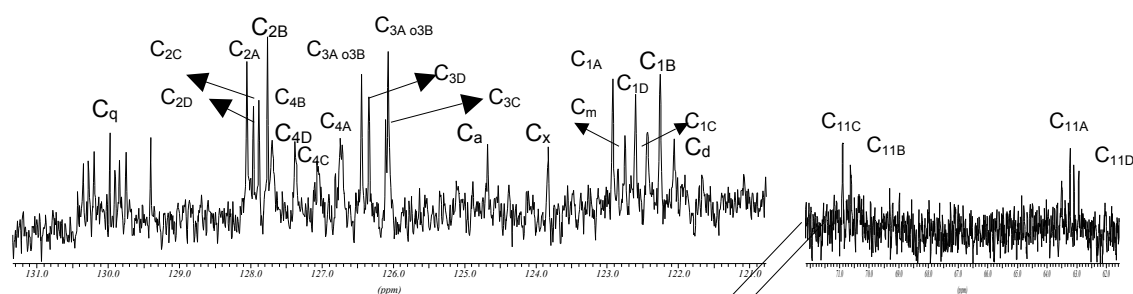
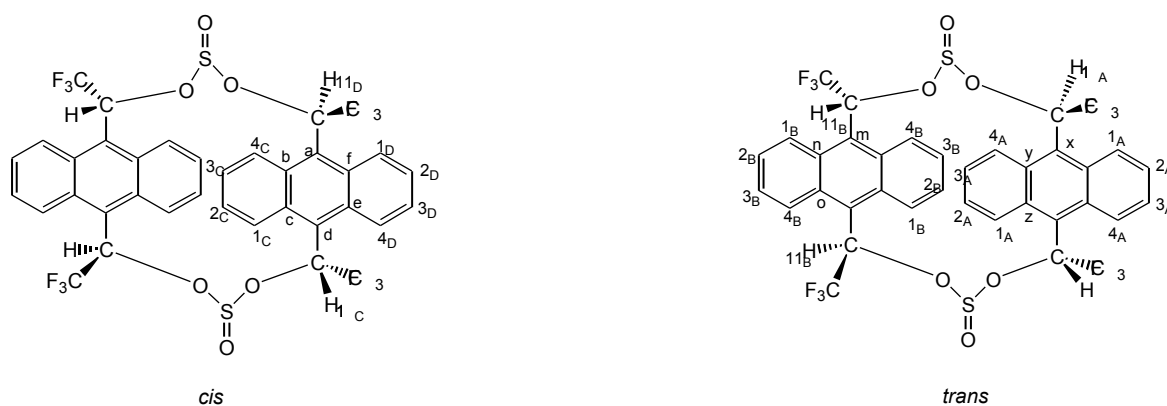
20.3.2 Assignació de l'espectre de ¹³C RMN

Per l'elucidació de l'espectre de carboni (Espectre 20-5) ha calgut l'ajut de l'experiment bidimensional HMQC (Espectre 20-6 i Espectre 20-7) que ens ha donat les connexions protó carboni a un enllaç.

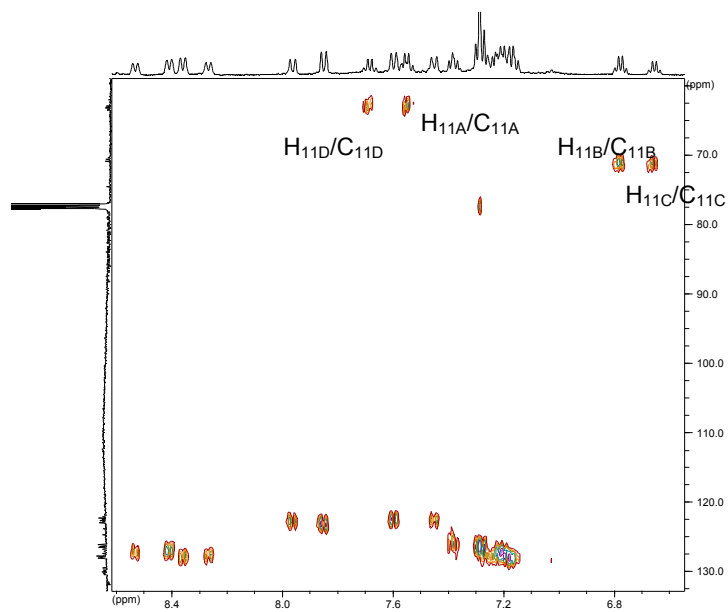
L'espectre bidimensional HMBC (Espectre 20-8, correlació H-C a dos o tres enllaços) ha permès identificar els carbonis quaternaris d'aquest compost i a més a més, com ja s'ha comentat anteriorment, ha sigut fonamental per poder assignar quins dels quatre sistemes d'*spins* formen part d'un diastereoisòmer i quin de l'altre.

^{*} Les constants d'acoblament de **26** es troben descrites en la part experimental.

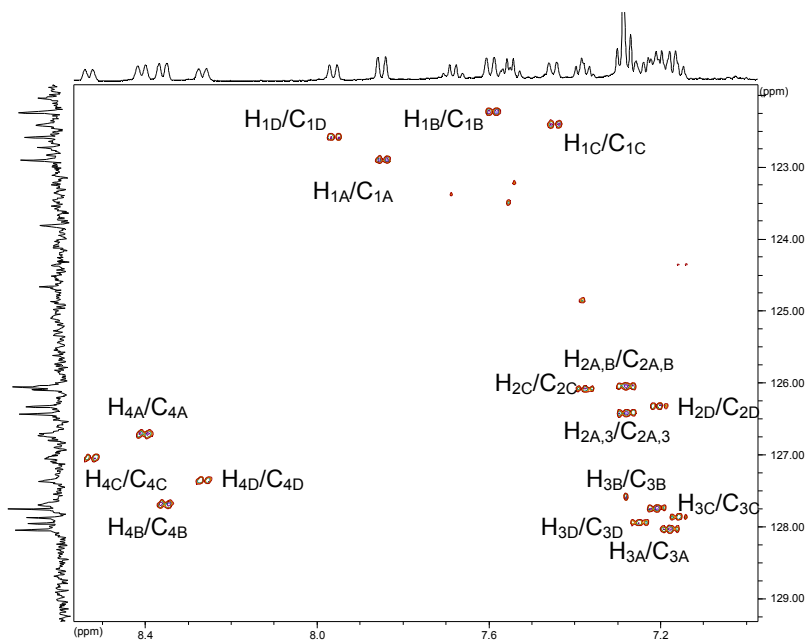
Així, els senyals de protó de 11_C i 11_D ens indicaran quins són els dos carbonis que suporten el carboni quiral en la molècula *cis* (anomenats C_d i C_a respectivament). Un cop identificats aquests carboni quaternaris, la correlació a dos enllaços amb els H_{1D} i H_{4C} en el cas de C_a , i amb H_{1C} i H_{4D} en el cas de C_d , haurà connectat dos sistemes d'*spins* el C i el D. Mentre que en el diastereoisòmer *trans* aquests mateixos carbonis (C_x i C_m), assignats gràcies a la correlació amb 11_B i 11_A , donaran pics creuats amb protons d'un mateix subsistema. El C_x donarà pics creuats amb els protons del subsistema A i per contra C_m ho farà pel B.



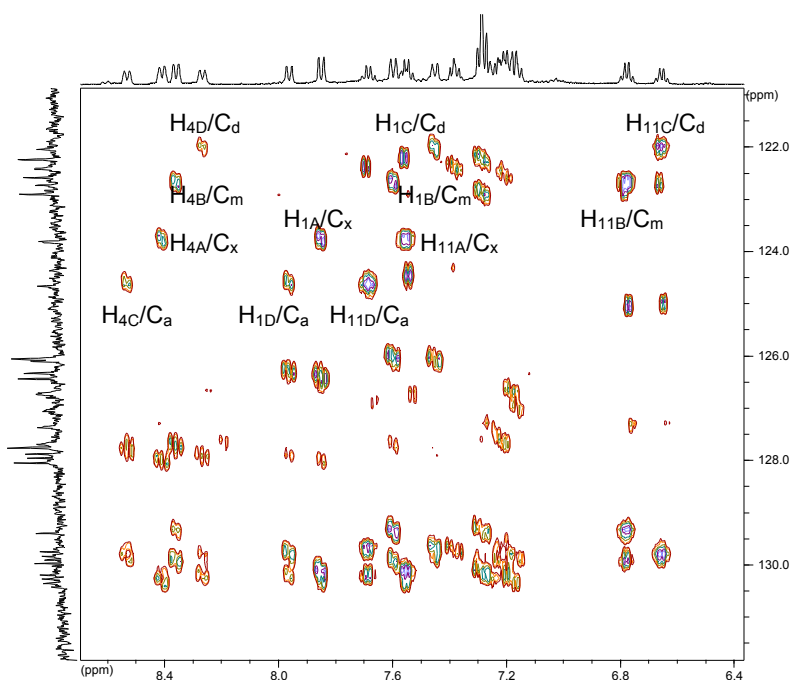
Espectre 20-5: Espectre de ^{13}C RMN de **26** en $CDCl_3$.



Espectre 20-6: Espectre HMQC de **26** en CDCl_3 .



Espectre 20-7: Ampliació de l'espectre HMQC de **26**.



Espectre 20-8: Espectre HMBC de **26** en CDCl_3 .

La taula que es presenta a continuació mostra un resum de totes aquestes dades.

Carboni	C_{4C}	C_{4A}	C_{4B}	C_{4D}	C_{1D}	C_{1A}	C_{11D}	C_{1B}	C_{11A}
δ ppm	127.07	126.74	127.70	127.38	122.60	122.92	63.1	122.06	63.2

Carboni	C_{1C}	C_{3C}	C_{3A} i $3B$	C_{3D}	C_{2D}	C_{2B}	C_{2A}	C_{2C}	C_{11B}	C_{11C}
δ ppm	122.43	126.10	126.07 126.44	126.34	127.96	127.76	128.05	127.88	70.6	70.9

Carboni	C_a	C_b	C_c	C_d	C_e	C_f	C_x	C_y	C_z
δ ppm	124.68	129.74	129.84	122.26	129.90	129.97	123.82	130.27	130.3

Carboni	C_m	C_n	C_o
δ ppm	122.74	130.19	129.40

Taula 20-2: Desplaçaments químics dels carbonis de **26** en CDCl_3 .

20.4 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ AMB EL CICLOBIS[SULFIT DEL (R,R)- α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACENDIMETIL] **26**

Arribats aquest punt i tot i no disposar del compost **26** en forma enantiomèricament pura, es va decidir realitzar una prova per tal de veure si aquest macrocicle era capaç d'incloure alguna molècula orgànica en el seu interior. Una sèrie de càlculs teòrics realitzats en el nostre grup de treball sobre les dimensions de la cavitat originada pel compost en estudi, feien preveure que la inclusió no tindria lloc. L'espai delimitat pels dos anells antracènics no és suficientment gran com per poder encabir una molècula.

Tot i així, per tal de corroborar aquests càlculs de forma experimental es va realitzar un assaig d'inclusió utilitzant com a *guest* una molècula de benzè. En un tub de ressonància es va preparar una solució que contenia 0.012 mmols del compost **26** en 0.5 ml de CD_2Cl_2 , i es va enregistrar el corresponent espectre de protó. A continuació es van afegir 0.5 equivalents i 1 equivalent de benzè successivament i novament es va enregistrar l'espectre de protó després de cada addició. Cap d'aquests espectres mostren un desplaçament de les bandes de l'espectre de protó original de **26**, per la qual cosa es pot afirmar que l'entorn magnètic d'aquests protons no es veu alterat i com a conseqüència es pot assegurar que no hi ha inclusió.

Per altra banda, donada la grandària de la cavitat que presenta el macrocicle **26** creiem que pot ser una molècula adequada per incloure un metall i utilitzar-la com a possible catalitzador en determinades reaccions orgàniques. Si aconseguíssim disposar d'aquest compost en forma enantiopura, podria catalitzar reaccions de forma enantioselectiva.

20.5 INTENTS D'OBTENCIÓ DEL CICLE **26** EN FORMA ENANTIOPURA

És evident que la causa de l'estereoisomeria en el compost **26** és el fet que l'àtom de sofre disposi per una banda d'un parell d'electrons no enllaçants i per l'altra d'un doble enllaç S=O.

Per tal d'eliminar aquest inconvenient ens vam plantejar tres opcions:

- 1- oxidar el sulfit **26** a sulfat amb $KMnO_4$
- 2- fer reaccionar l'alcohol de Pirkle **1** (com a model) amb SO_2Cl_2 (clorur de sulfuril)
- 3- fer reaccionar l'alcohol de Pirkle **1** (com a model) amb SCl_2 (diclorur de sofre)

En cap dels tres casos es va aconseguir el producte desitjat.

En la reacció d'oxidació es van identificar com a productes una barreja d'antraquinona i l'alcohol **13** de partida.

En les altres dues proves tampoc es va detectar la presència del producte desitjat. De la reacció amb clorur de sulfuril sembla ser que s'obté el clorosulfat corresponent. En l'altre cas no s'ha pogut identificar el producte resultant. Així doncs, en aquests casos ja no es va assajar la reacció partint de la molècula **13**, que donaria lloc al compost desitjat.