

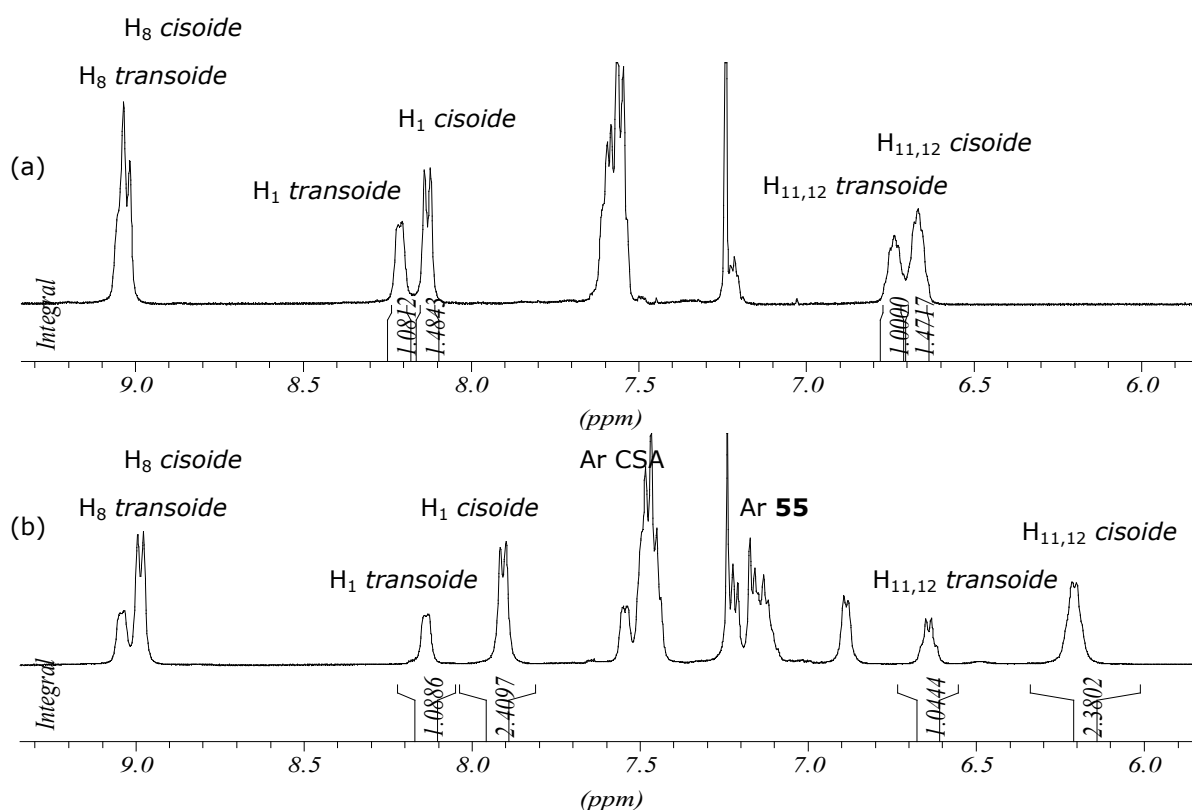
## 12 EXEMPLE D'UN COMPLEX BIMODAL

### 12.1 Estudi dels complexos diastereoisomèrics entre (*R,R*)-**11** i **55**

Arrel dels experiments nOe intermoleculars dels complexos diastereoisomèrics a baixa temperatura s'aprecià que l'alcohol enantiopur, (*R,R*)-**11**, pel fet d'associar-se amb els diversos soluts patia modificacions en les seves poblacions intrínseques *cisoide* i *transoide*. Aquest fet es manifestava sobretot en el complex entre l'alcohol (*R,R*)-**11** i el (*1R,2S*)-1-amino-2-indanol **55**.

L'espectre del CSA enantiopur sol a baixa temperatura presentava senyals diferenciats bàsicament en els protons H<sub>1</sub>, H<sub>8</sub> i H<sub>11,12</sub> (metínics) degut a l'existència dels dos confòrmers, anteriorment estudiats (apartat 8.4) de diferent població relativa 1.5/1.

Els espectres enregistrats de les associacions del CSA amb els diferents soluts, i en especial amb el compost **55**, es tradueixen en una major diferència del desplaçament químic dels protons anteriorment citats, així com també s'apreciava una variació en la població relativa dels confòrmers, que en el cas més extrem arribava a 2.3/1 (Espectre 12.1).



**Espectre 12.1** (a) Espectre en CDCl<sub>3</sub> a 250K d'una mostra de (*R,R*)-**11** sol. (b) Espectre en CDCl<sub>3</sub> a 250K d'una mostra del complex de (*R,R*)-**11**/(*1R,2S*)-**55**.

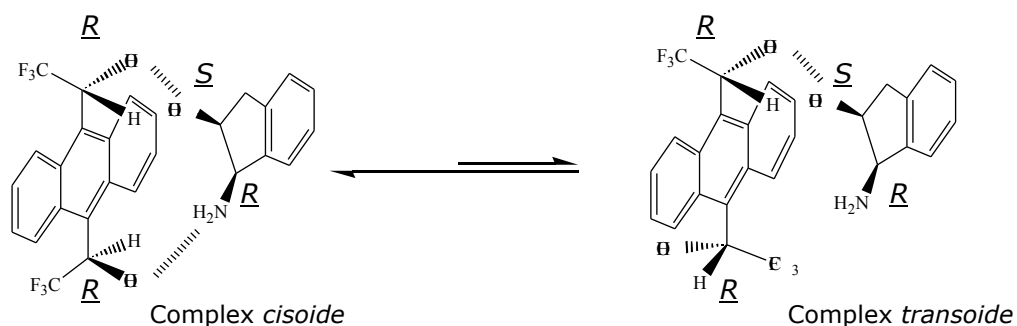
Allò més destacable de l'espectre anterior fou la gran evolució cap a freqüències més baixes del protó metínic ( $H_{11,12}$ ) del confòrmer *cisoide*, a diferència del mateix protó però del confòrmer *transoide* que semblava no veure's tan afectat per la complexació. Aquest fet també es posava de manifest en el protó  $H_1$  del confòrmer *cisoide* del CSA.

També caldria comentar que les poblacions relatives dels confòrmers es veien modificades cap a una major població del confòrmer *cisoide* en detriment de la població del *transoide*. És a dir, l'equilibri entre confòrmers del CSA es veia desplaçat cap al confòrmer *cisoide* pel fet d'associar-se amb el solut.

Aquests fets es poden explicar si es proposa una estructura CSA (*cisoide*)-solut més estable; per exemple on hi intervinguessin 2 enllaços d'hidrogen a més de les interaccions *-stacking*. Mentre que l'estructura CSA (*transoide*)-solut no admetria la formació d'un segon enllaç d'hidrogen. Per aquest motiu l'equilibri conformacional es desplaçaria cap a la conformació *cisoide* (Figura 12.1). O sigui que majoritàriament la complexació es produeix mitjançant el confòrmer *cisoide* del CSA.

El fet que alguns dels senyals espectrals d'aquesta estructura CSA (*cisoide*)-solut apareguin a freqüències més baixes vindria justificat per la major proximitat que presentarien les dues molècules en el moment de formar el complex. En concret l'anisocronia provocada pels anells aromàtics en seria el factor responsable.

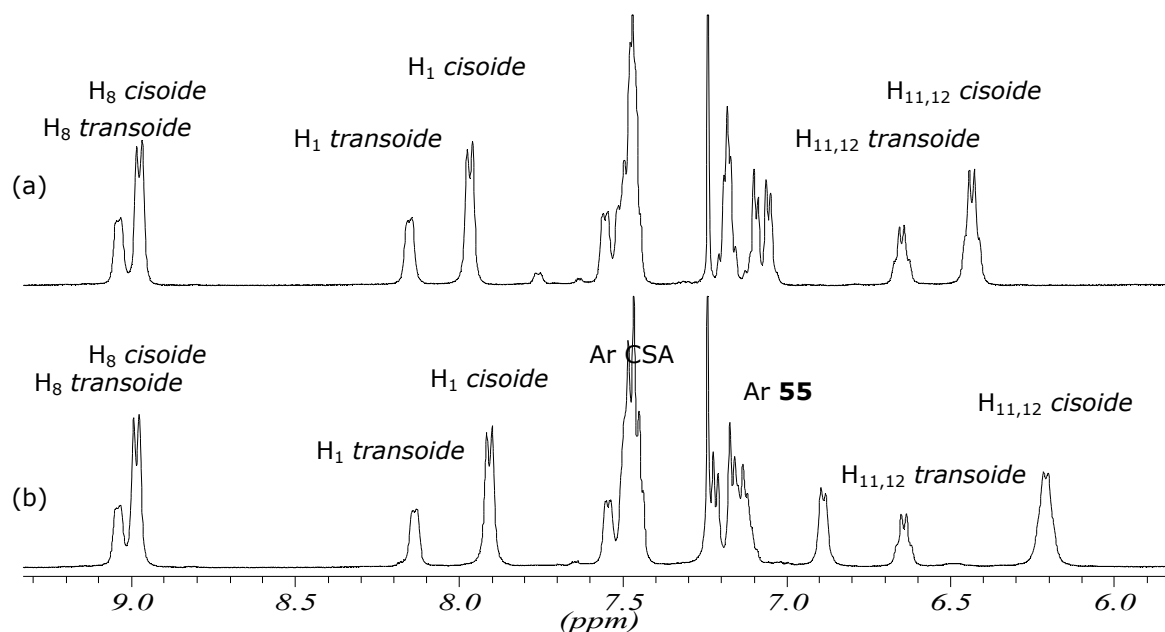
Tal i com s'ha comentat anteriorment, el complex *cisoide* presentaria més punts d'interacció, a diferència de l'estructura del complex *transoide*, i per tant, els components del complex tindrien més possibilitat d'estar pròxims a l'espai i veure's sotmesos a l'anisocronia dels anells aromàtics.



**Figura 12.1** Representació dels complexos *cisoide* i *transoide* formats entre ( $R,R$ )-**11** i ( $1R,2S$ )-**55**.

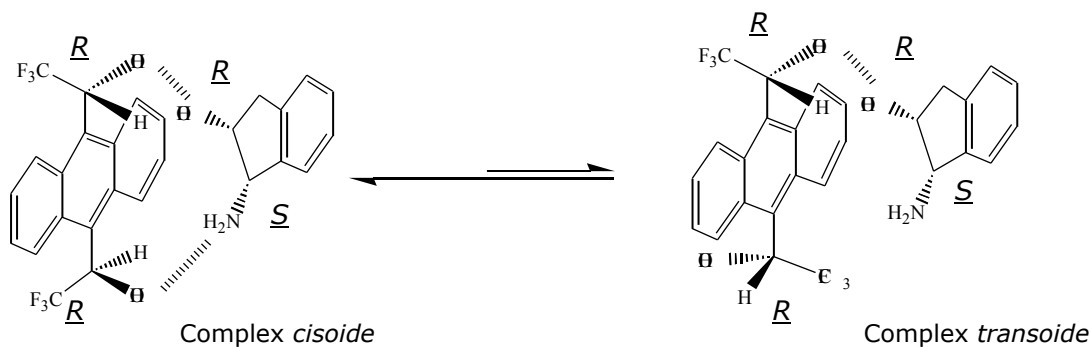
Aquest fenomen que consistia en apreciar una interacció diferenciada entre els dos confòrmers del CSA només s'aprecià vers aquest solut. Possiblement era degut al fet que aquest solut tenia la capacitat de formar enllaços d'hidrogen amb el CSA mitjançant els seus dos grups funcionals alcohol i amina simultàniament, cosa que no succeïa amb la resta de soluts estudiats.

Per altra banda, si s'estudiava la situació del complex diastereoisomèric, és a dir,  $(R,R)$ -**11** com a CSA però amb l'enantiòmer  $(1S,2R)$ -**55**, l'espectre era lleugerament diferent per tractar-se d'un complex diastereoisomèric a l'anterior, però també la població *cisoide* creixia respecte la *transoide* i els protons  $H_1$  i  $H_{11,12}$  d'aquesta espècie es desplaçaven cap a freqüències més baixes, per bé que no tant com en la situació anterior (Espectre 12.2).



**Espectre 12.2** (a) Espectre en  $CDCl_3$  a 250K d'una mostra del complex de  $(R,R)$ -**11**/ $(1S,2R)$ -**55**.  
 (b) Espectre en  $CDCl_3$  a 250K d'una mostra del complex de  $(R,R)$ -**11**/ $(1R,2S)$ -**55**.

La representació gràfica proposada pel complex diastereoisomèric (Figura 12.2) evidencia que en aquest cas també l'estructura de complex *cisoide* podria veure's afavorida per un doble enllaç d'hidrogen, mentre que la *transoide*, pel fet de tenir els grups hidroxils del CSA als diferents costats definits pel pla de l'antracè, difícilment podria formar aquests dos enllaços.

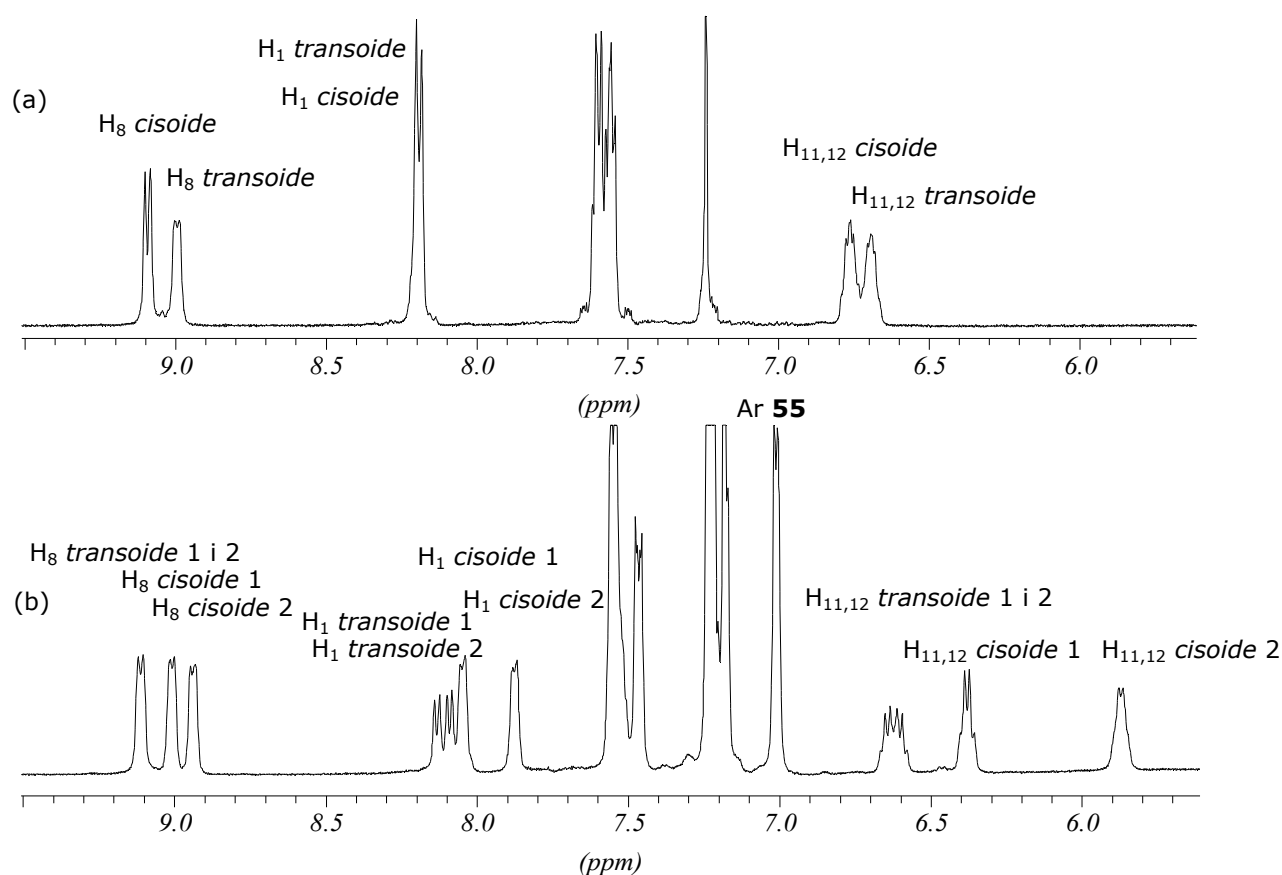


**Figura 12.2** Representació dels complexos *cisoide* i *transoide* formats entre  $(R,R)$ -**11** i  $(1S,2R)$ -**55**.

Es va plantejar aleshores la qüestió sobre si l'espècie *meso* del compost **11** també presentaria aquestes associacions diferenciades entre confòrmers. Per aquest motiu es decidí realitzar un estudi anàleg sobre l'associació a baixa temperatura del compost *meso*-**11** i el solut (1*R*,2*S*)-**55**.

## 12.2 Estudi del complex entre (RS,SR)-**11** i (1R,2S)-**55**

En aquest cas, l'espectre de l'alcohol *meso*-**11** sol a baixa temperatura presentava també diferents desplaçaments químics pels protons H<sub>11,12</sub> (metínics) i H<sub>8</sub> corresponents als senyals dels dos confòrmers. Però en estudiar el complex format entre l'espècie *meso*-**11** i el solut (1*R*,2*S*)-**55** va mostrar tal i com s'observa l'Espectre 12.3 la presència de no només dues espècies complexades, sinó que hi havia dos tipus de complexos *cisoides* i dos tipus de complexos *transoides*.

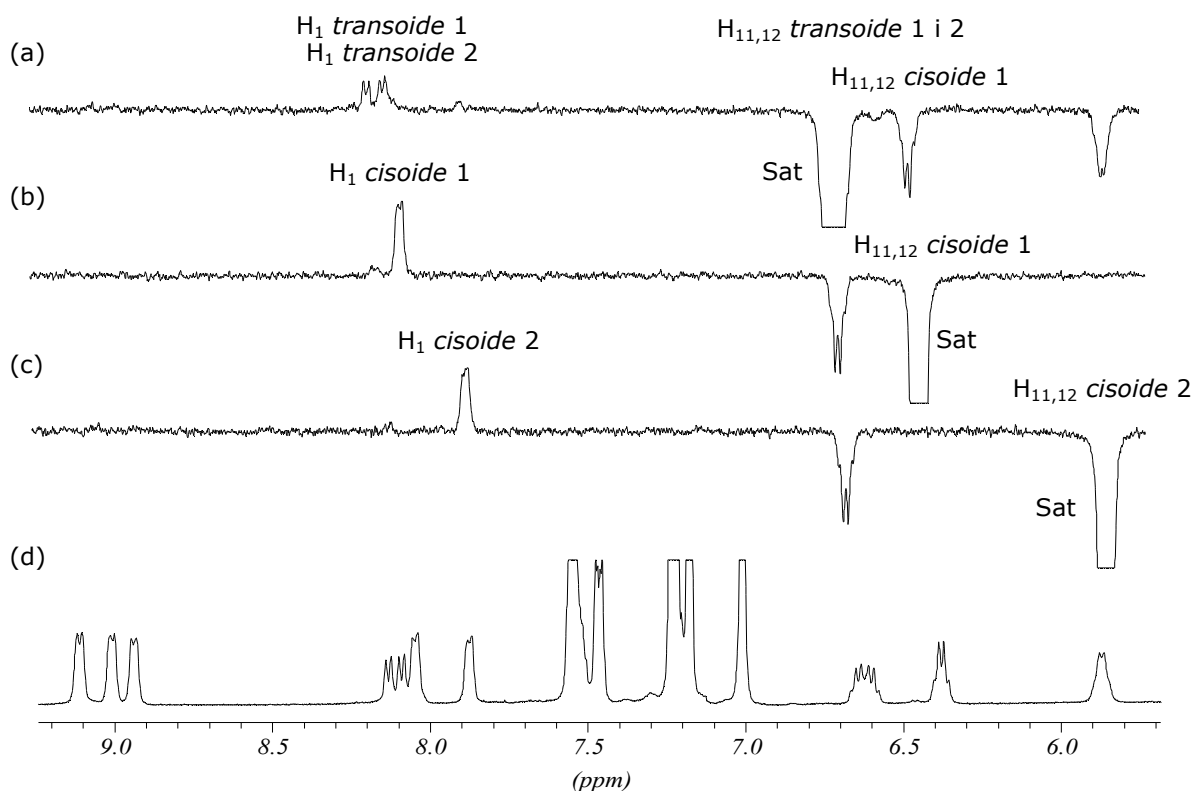


**Espectre 12.3** (a) Espectre en CDCl<sub>3</sub> a 250K d'una mostra de (RS,SR)-**11** sol. (b) Espectre en CDCl<sub>3</sub> a 250K d'una mostra del complex de (RS,SR)-**11**/(1R,2S)-**55**.

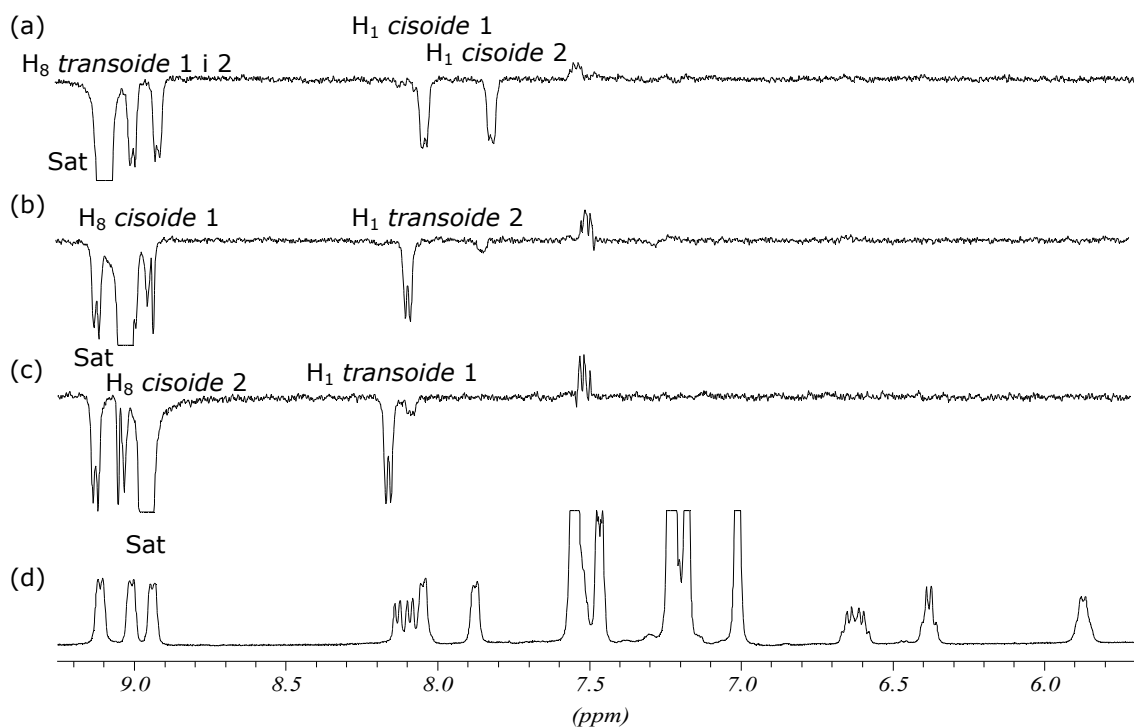
Per tal de poder assignar els senyals corresponents a cadascuna de les espècies es van realitzar diversos experiments nOe.

En irradiar, per exemple, els protons metítics  $H_{11,12}$  d'una de les espècies *cisoide* o bé *transoide*, s'observaria nOe damunt del protó  $H_1$  de la mateixa espècie (Espectre 12.4). I en canvi, en irradiar els protons  $H_8$  de les diverses espècies proporcionaria nOe per transferència de magnetització per rotació de l'enllaç  $C_9-C_{11}$  damunt els protons  $H_1$  del rotàmer al qual s'hi convertia (Espectre 12.5).

Per aquest mateix motiu, tot i que les irradiacions es realitzaren de manera selectiva, s'apreciava saturació de protons no irradiats. Aquest fenomen anomenat transferència de magnetització tenia lloc perquè el temps d'irradiació en un experiment nOe era més gran que el temps que tardaven en interconvertir-se els confòrmers.

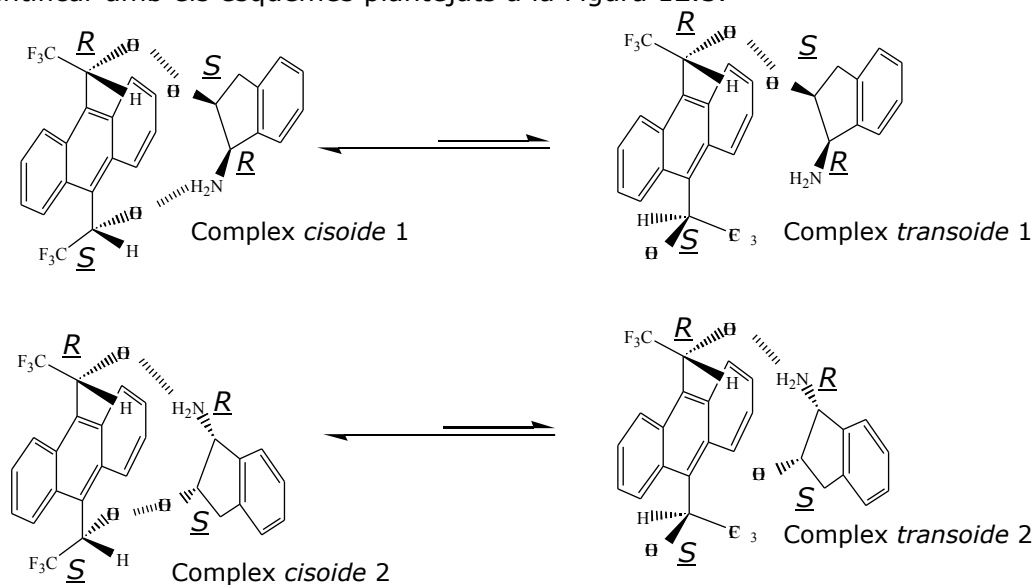


**Espectre 12.4** Espectres DPFGENOE a 250K d'una mostra del complex de (*RS,SR*)-**11**/(*1R,2S*)-**55** en  $CDCl_3$ . (a) Irradiació  $H_{11,12}$  *transoide*. (b) Irradiació  $H_{11,12}$  *cisoide* 1. (c) Irradiació  $H_{11,12}$  *cisoide* 2. (d) Espectre de la mostra sense irradiar.



**Espectre 12.5** Espectres DPGENOE a 250K d'una mostra del complex de  $(RS,SR)$ -**11**/ $(1R,2S)$ -**55** en  $CDCl_3$ . (a) Irradiació  $H_8$  *transoide*. (b) Irradiació  $H_8$  *cisoides* 1. (c) Irradiació  $H_8$  *cisoides* 2. (d) Espectre de la mostra sense irradiar.

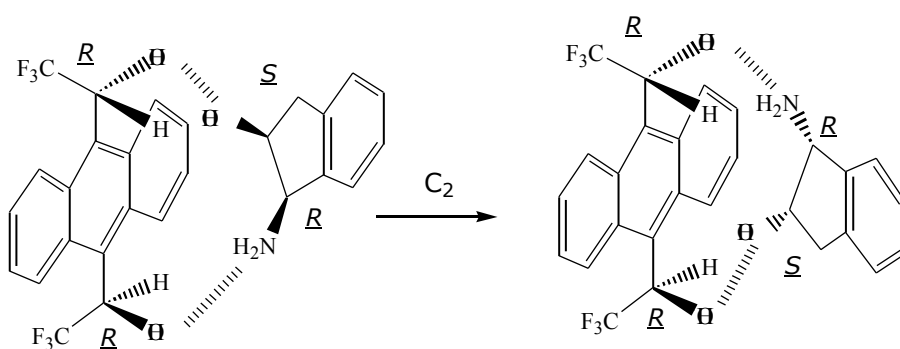
A partir dels espectres es va poder conèixer les poblacions relatives de les diferents espècies; *transoides/cisoides* 1 a 2 i dividint-se aquestes, al mateix temps, en dues espècies igualment poblades. Aquestes dues espècies *cisoides* i *transoides* es podrien identificar amb els esquemes plantejats a la Figura 12.3.



**Figura 12.3** Representació dels complexos *cisoides* i *transoide* formats entre  $(meso)$ -**11** i  $(1R,2S)$ -**55**.

Les espècies *cisoides* formarien dos enllaços d'hidrogen però de diferent geometria, mentre que els complexos *transoides* formarien només un enllaç d'hidrogen OH/OH o bé OH/NH<sub>2</sub>. En el complex *cisoide* 1 hi hauria interacció entre el grup amino/alcohol del carboni S del CSA i l'alcohol del *cis*-1-amino-2-indanol/alcohol del carboni R del CSA. A diferència del complex *cisoide* 2 on les interaccions es donarien entre el grup amino/alcohol del carboni R del CSA i l'alcohol del *cis*-1-amino-2-indanol/alcohol del carboni S del CSA

El fet que l'alcohol (*R,R*)-**11** només presentés un tipus d'espècie *cisoide* i *transoide*, a diferència de l'espècie meso-**11** que en presentava dos de cada tipus té a veure amb la geometria ja que tal i com mostra la Figura 12.4 si la interacció del CSA (*R,R*)-**11** amb el solut es dóna per una o altra cara, el complex resultant és el mateix. Existeix un eix C<sub>2</sub> que relaciona les dues espècies.



**Figura 12.4** Representació dels complexos *cisoide* formats entre (*R,R*)-**11** i (*1R,2S*)-**55**.

### 13 PERDEUTERO- $\alpha,\alpha'$ -BIS(TRIFLUOROMETIL)-9,10-ANTRACEN-DIMETANOL **15**. SÍNTESI I RESOLUCIÓ

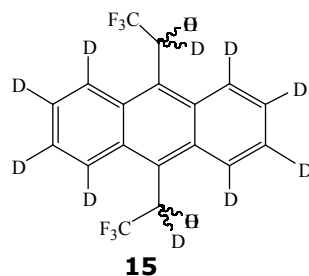
Seguint la línia d'investigació ja iniciada en el grup de recerca basada en la síntesi i estudi de CSAs sense absorcions en RMN,<sup>1</sup> es va plantejar el següent objectiu d'aquesta tesi doctoral.

Al llarg d'aquest treball s'ha observat que per obtenir una bona anàlisi en l'estudi d'una mescla enantiomèrica sovint cal una elevada proporció [CSA]/[solut] (un mínim de 2/1). Conseqüentment, els senyals del CSA poden arribar a ser tan intensos que impedeixin observar amb precisió els senyals del solut objecte d'estudi o bé, els senyals del CSA poden aparèixer solapats amb els senyals d'interès del solut, la qual cosa en dificulta l'anàlisi.

**13**

**14**

Un cop es coneixia el bon comportament com a CSA de l'alcohol **11** i amb la finalitat de superar l'inconvenient de la presència de senyals degudes al CSA, es va plantejar la síntesi de l'anàleg perdeuterat **15**. Es sabia aleshores que el comportament dels compostos perdeuterats no variava pràcticament respecte al seus homòlegs protonats (reactivitat, separació cromatogràfica, capacitat com a inductor quiral, etc.), però proporcionaven l'avantatge de no mostrar senyals en l'espectre.



**Figura 13.1** Perdeutero- , '-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol.

El petit contingut en protó (inferior al 2%) del producte **15** resultaria molt beneficiós ja que només en el cas de moltes acumulacions apareixerien petits senyals singlets corresponents a aquests protons residuals. Així doncs l'ús de **15** permetria augmentar considerablement la sensibilitat del detector sense ocasionar la saturació del sistema, fet que proporcionaria un increment de la sensibilitat de l'experiment. Aquesta sensibilitat seria especialment interessant en el cas d'enregistrar espectres de <sup>13</sup>C RMN, doncs es podrien realitzar llargues acumulacions per tal d'observar aquells senyals de

<sup>1</sup> (a). Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7274. (b). Muñoz, A.; Sánchez, M.; Junk, T.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5069.



carboni on s'hagués produït un desdoblament sense interferències procedents del CSA. De la mateixa manera, el contingut residual de  $^1\text{H}$  permetia el control de les estructures sintetitzades, doncs els espectres de  $^1\text{H}$  RMN dels compostos perdeuterats es convertien en conjunts de singlets corresponents a cadascuna de les molècules mono-protonades, estadísticament distribuïdes.

### 13.1 Efecte del relaxament quadrupolar dels nuclis de deuteri

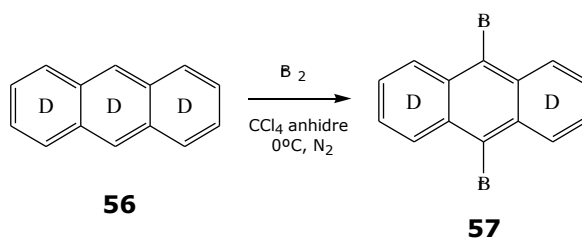
És convenient, abans d'aprofundir en el tema de les molècules deuterades, tenir clar el concepte de relaxament quadrupolar i com aquest es posa de manifest en l'enregistrament dels espectres.

Aquest mecanisme de relaxament és el dominant per a nuclis amb  $I > 1/2$  (*Nuclear Spin Quantum Number*), com és el cas del deuteri. Aquests nuclis a més d'ésser dipolars són també quadrupolars i, per tant, a diferència dels que només són dipolars, estan afectats per gradients de camp elèctric. Aquests gradients poden existir a qualsevol lloc sempre que l'entorn electrònic no sigui perfectament esfèric. Així que, per exemple, si existeixen diferències entre les electronegativitats de nuclis veïns es poden crear aquests tipus de gradients. En el moment en que una molècula gira, existeix un gradient de camp elèctric associat al gir i per tant, el nucli quadrupolar es relaxa molt eficientment.

### 13.2 Síntesi del perdeutero- $\alpha,\alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **15**

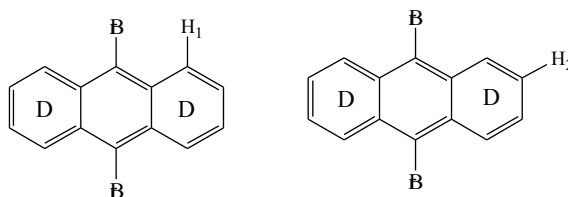
La síntesi del derivat difuncional perdeuterat **15** es va realitzar seguint la mateixa ruta sintètica proposada per la síntesi de l'alcohol **11**. Abans però calia sintetitzar el derivat 9,10-dibromoantracè perdeuterat **57** a partir de l'antracè perdeuterat- $\text{d}_{10}$  **56** comercial (98% deuteració).

Es realitzà la dibromació de l'antracè emprant  $\text{Br}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$  com a catalitzador en el si de  $\text{CCl}_4$  anhidre (Esquema 13.1). S'obtingué el derivat dibromat amb un 60% de rendiment.

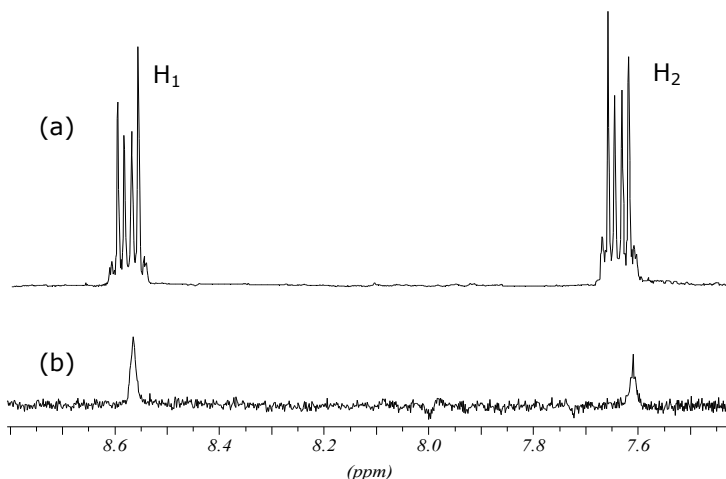


**Esquema 13.1** Ruta sintètica seguida per a l'obtenció del 9,10-dibromoantracè perdeuterat **57**.

Va interessar conèixer si la deuteració inicial de l'antracè-d<sub>10</sub> (98%) s'havia vist modificada en el procés de bromació. Per aquest motiu s'enregistrà un espectre de <sup>1</sup>H RMN en CDCl<sub>3</sub> del sòlid obtingut **57** i s'emprà com a patró intern una quantitat coneguda de CH<sub>3</sub>OH protonat (Espectre 13.1). De la relació d'integrals a l'espectre es va conèixer el percentatge de protonació. El resultat fou que el grau de deuteració no s'havia modificat i seguia essent del 98%.

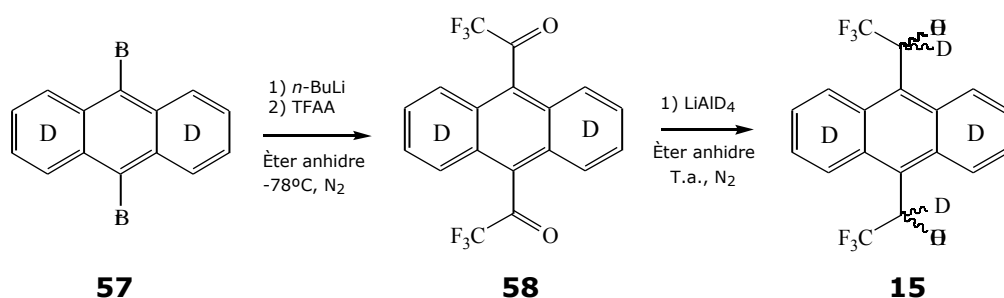


**Figura 13.2** Espècies responsables dels senyals singlets observats en l'espectre de <sup>1</sup>H RMN.



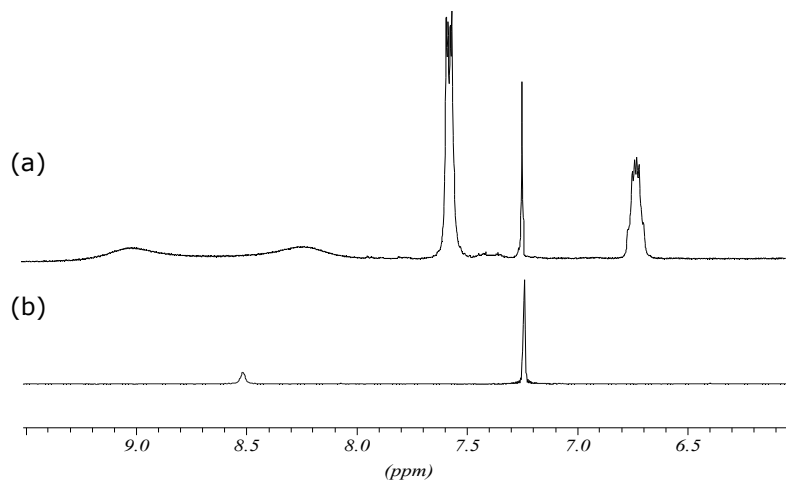
**Espectre 13.1** Comparació de l'espectre de <sup>1</sup>H RMN residual del 9,10-dibromoantracè perdeuterat **57** (b) amb el seu homòleg protonat **40** (a) en CDCl<sub>3</sub>.

La segona part d'aquesta síntesi fou la mateixa que la ruta seguida per obtenir l'homòleg protonat **11** (Esquema 13.2). Els rendiments de les reaccions foren els mateixos que els obtinguts per **11**. A l'Espectre 13.2 es mostra els senyals residuals d'aquest producte.



**Esquema 13.2** Ruta sintètica seguida per a l'obtenció de la mescla de diastereoisòmers de **15**.

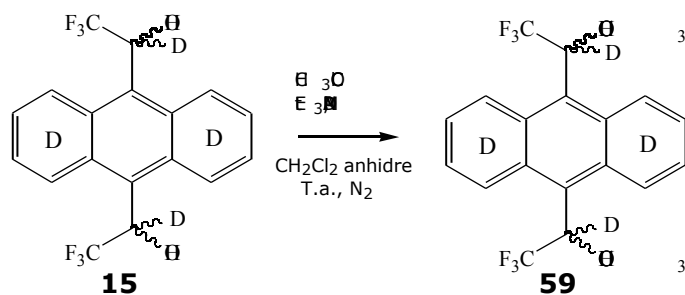
De la mateixa manera que es va procedir amb la mescla d'alcohols diastereoisomèrics **11**, per tal de separar-los i obtenir les formes enantiopures, es realitzà una resolució directa del derivat acetat mitjançant l'ús d'un HPLC proveït d'una columna quiral.



**Espectre 13.2** Comparació de l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN residual del perdeutero- $\alpha, \alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **15** (b) amb el seu homòleg protonat **11** (a) en  $\text{CDCl}_3$ .

### 13.3 Resolució de la mescla d'alcohols meso i racèmic del perdeutero- $\alpha, \alpha'$ -bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **15**

La resolució directa de la mescla d'alcohols perdeuterats **15** es va realitzar seguint les mateixes condicions optimitzades per la separació del seu homòleg protonat **11**. Prèviament però, va ésser necessari derivatitzar la mescla d'alcohols en forma d'ester, tal i com s'havia realitzat amb els alcohols **11** (Esquema 13.3).



**Esquema 13.3** Reacció de derivatització per a l'obtenció dels esters **59**.

Així doncs, les condicions aplicades per a la separació foren:

Fase mòbil: Hexà (98%): 2-propanol (2%)

Flux: 3 ml/min

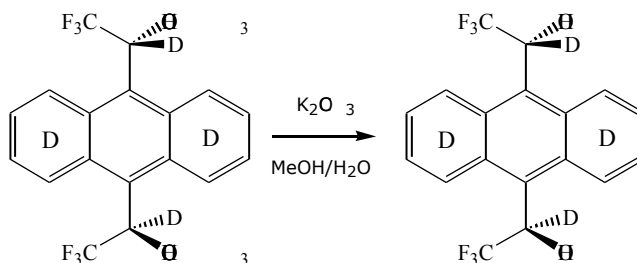
Longitud d'ona de detecció: = 254 nm

Amb aquestes condicions es va aconseguir el mateix factor de separació entre enantiòmers que s'aconseguí amb l'ester **42**; = 4.57.

**Figura 13.3** Cromatograma de separació en condicions semipreparatives dels esters **59**.

Un cop separats els acetats **59**, només va caler fer la hidròlisi de cadascun d'ells per separat i determinar-ne la configuració absoluta. Aquesta es va establir per comparació amb el valor de l'activitat òptica descrit anteriorment pel compost protonat

**11.** El primer enantiòmer eluït fou el (*R,R*)-(-)-**15**, el segon pic corresponia al compost *meso* i el tercer fou l'enantiòmer (*S,S*)-(+)-**15**.



**Esquema 13.4** Reacció d'hidròlisi de l'acetat **59**.