

14 RESOLUCIÓ DELS ENANTIÒMERS DE L' α, α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL 20

Com s'ha anat veient en els capítols anteriors, un cop es disposa del compost objectiu cal separar les seves formes enantiopures per tal que aquest es pugui utilitzar com a CSA. Aquesta vegada cal tenir en compte que la molècula en estudi, és a dir, l'alcohol α, α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol posseeix dos centres quirals. Això, fa que el nombre d'estereoisòmers que pot presentar aquest compost augmenti fins a tres. La Figura 14-1 mostra quins són aquests estereoisòmers i quina és la relació entre ells.

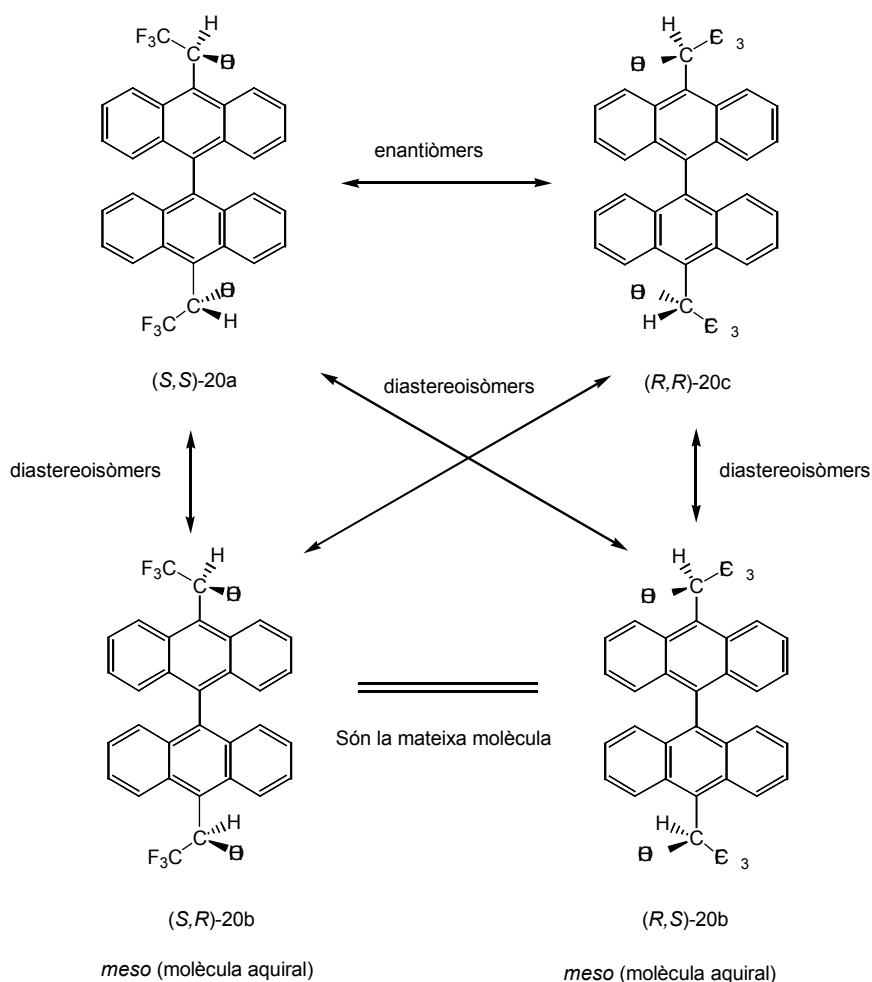


Figura 14-1: Estereoisòmers de 20.

Per tant, el procés de separació d'aquest alcohol **20** donarà lloc a un % de l'estereoisòmer **(R,R)-20c** igual al del **(S,S)-20a**. El % del meso (**20b**) pot variar.

La metodologia emprada per resoldre aquest compost ha estat la mateixa que en ocasions anteriors i s'ha basat en l'ús de les columnes quirals Whelk-O1 i Whelk-O2.

14.1 INTENT DE RESOLUCIÓ DIRECTA DE L' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL **20**

Així doncs, una vegada purificat l'alcohol **20**, es van realitzar diferents injeccions a l'HPLC quiral en condicions analítiques (4.8 mg/ml) per tal d'aconseguir els millors paràmetres de separació. Es van provar diferents composicions de la fase mòbil i diversos fluxos (veure Taula 14-1), però en cap cas es va assolir la separació dels tres estereoisòmers, sinó que únicament es va detectar la presència d'un pic.

λ d'observació (nm)	Mescla eluent	Flux (ml/min)
254	70 d'hexà: 30 d'isopropanol	3
300	90 d'hexà: 10 d'isopropanol	2.8
300	90 d'hexà: 10 d'isopropanol	3.5
254	95 d'hexà: 5 d'isopropanol	3.5
254	98 d'hexà: 2 d'isopropanol	3.5

Taula 14-1: Resum de les condicions assajades per resoldre els estereoisòmers de l' α,α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol.

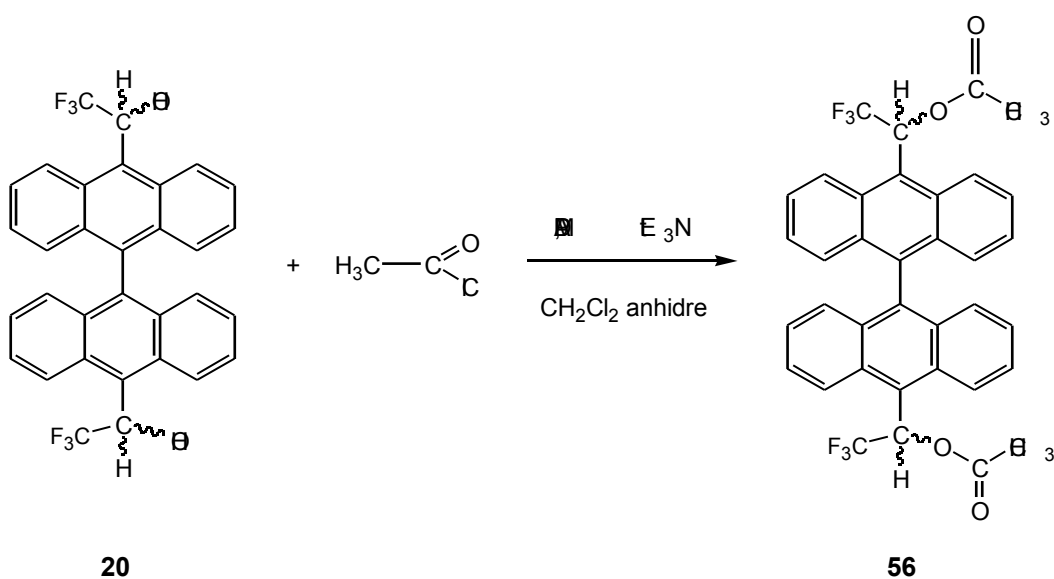
Davant aquest problema es va optar per derivatitzar l'alcohol **20** i veure si així s'aconseguia una millor resolució.

14.2 RESOLUCIÓ DIRECTA DEL DIACETAT DE L' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETIL **56**

En el nostre grup de treball s'han obtingut bons resultats en derivatitzar diversos alcohols en forma d'èsters. Amb això el que s'intenta és variar l'estabilitat dels adsorbats formats en la superfície de la fase estacionària de manera que variïn els seus temps de retenció. L'èster escollit en aquest cas ha estat el diacetat de l' α,α' -bis-(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil **56**.

14.2.1 Síntesi del diacetat de l' α,α' -bis-(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil **56**

La síntesi del diacetat de l' α,α' -bis-(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil **56** es va dur a terme mitjançant un mètode clàssic d'obtenció d'èsters.¹ L'alcohol **20** es va fer reaccionar amb clorur d'acil en el si de clorur de metilè anhidre, utilitzant DMAP (dimetilaminopiridina) com a catalitzador i trietilamina. El paper d'aquesta és neutralitzar HCl que es forma durant la reacció. El compost desitjat **56** es va obtenir amb un 71% del rendiment, per tant es va procedir a la seva elucidació estructural i a l'assaig de resolució *via* HPLC quiral.



Esquema 14-1: Mètode d'obtenció del diester **56**.

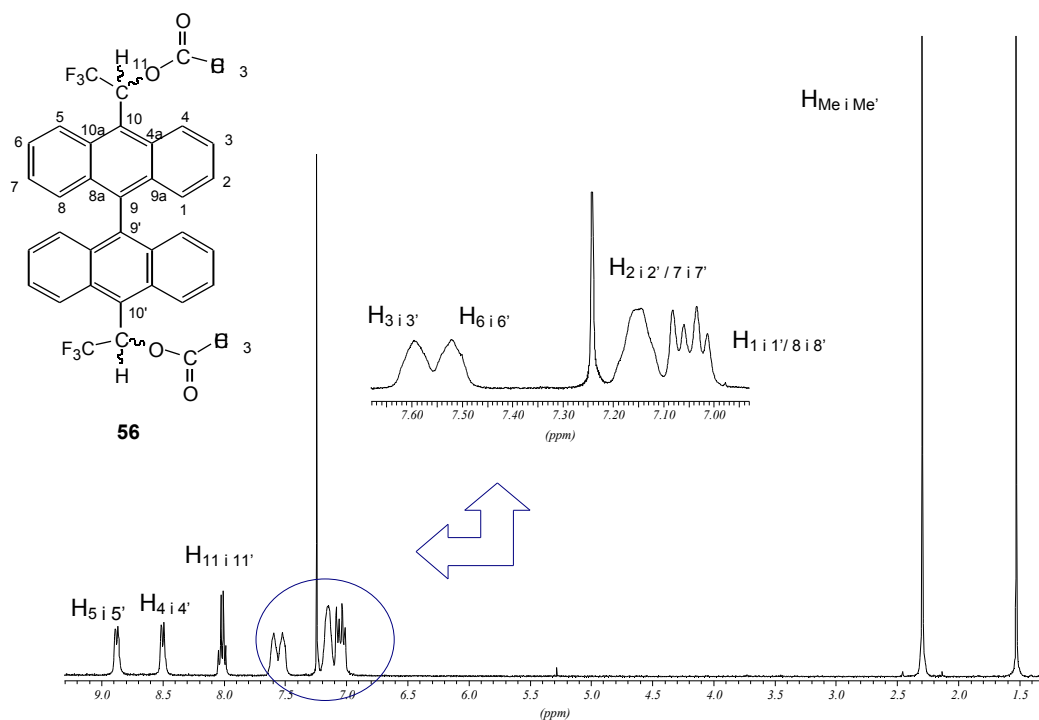
14.2.2 Estudi estructural del diacetat de l' α,α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil **56**

14.2.2.1 Assignació de l'espectre de ^1H RMN

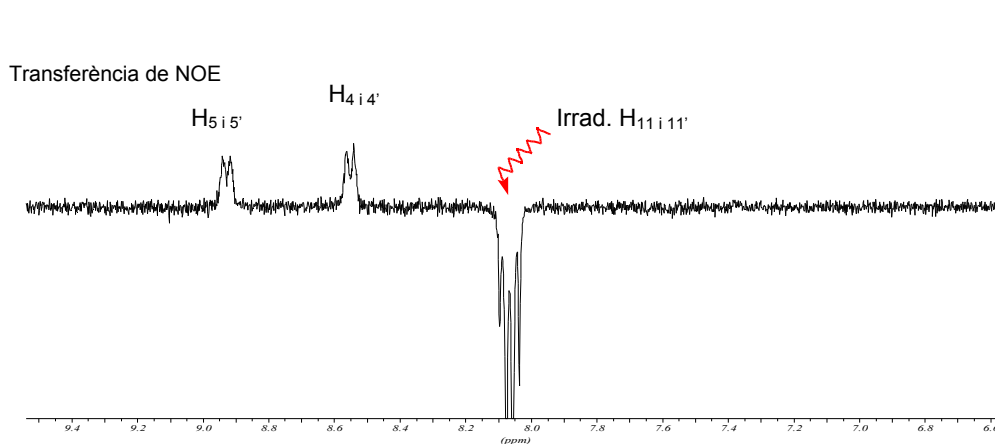
L'espectre de protó de la barreja estereoisomèrica del diacetat de l' α,α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil **56** a temperatura ambient (Espectre 14-1) és força similar al del seu alcohol de partida, la qual cosa ha fet que l'elucidació no fos massa complicada. Evidentment els protons que es troben propers al grup acil, s'han vist afectats per la seva

¹ a) Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569. b) Mc Murry, J. E.; Musser, J. H.; Ahmad, M. S.; Blaszczyk, L. C. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1829.

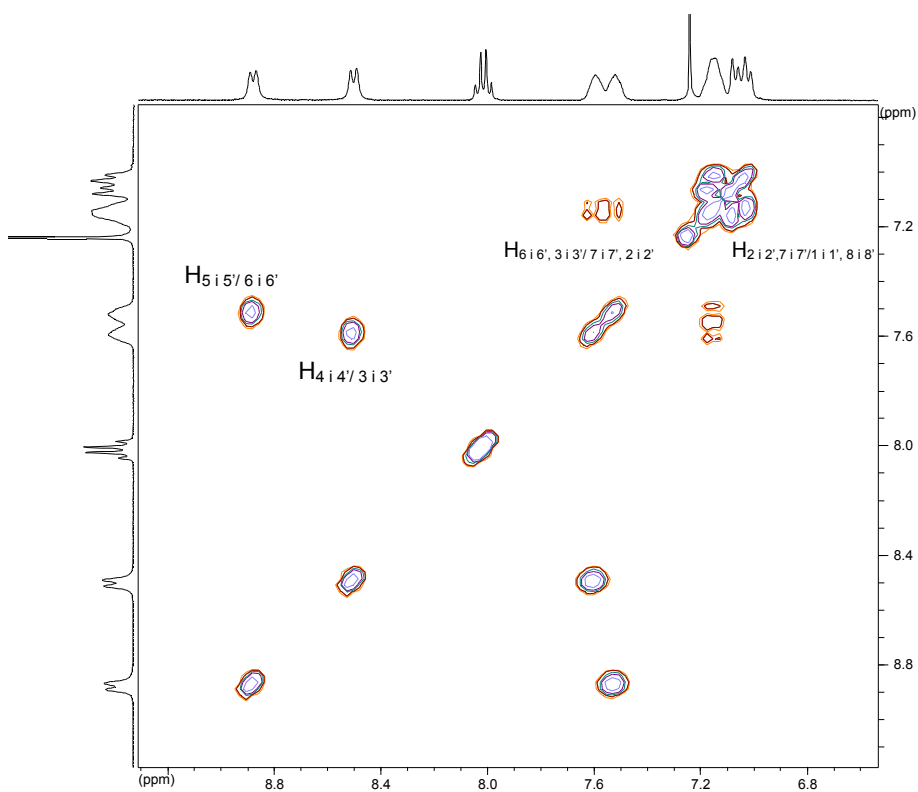
presència, desplaçant-se cap a camps més alts o més baixos depenent de la seva posició respecte aquest grup. El protó que més ha patit aquest efecte és el quadruplet, és a dir el H₁₁. En l'alcohol aquest protó apareixia a δ = 6.86 ppm i en canvi en l'èster el trobem desplaçat cap a camps molt més baixos, sent el valor del seu desplaçament químic de 8.01 ppm. Un cop identificat H₁₁, un experiment DPFGE-NOE (Espectre 14-2) ens ha permès assignar els H₄ i H₅. A partir d'aquestes dades, l'experiment COSY (Espectre 14-3) ha servit per completar l'elucidació.



Espectre 14-1: Espectre de ¹H de **56** en CDCl₃ i 32 scans d'adquisició enregistrat a temperatura ambient. Inclou una ampliació de la zona compresa entre 7.8 i 6.8 ppm.



Espectre 14-2: Espectre DPFGE-NOE de **56** en CDCl_3 a temperatura ambient. Irradiació selectiva de $\text{H}_{11i11'}$.



Espectre 14-3: Espectre COSY de **56** en CDCl_3 , enregistrat a temperatura ambient.

Els valors dels desplaçaments químics i de la multiplicitat de les bandes de **56** queden recollits en la següent taula:

Protó	H _{Me i Me'}	H _{1 i 1', 8 i 8'}	H _{2, i 2', 7 i 7'}	H _{6 i 6'}	H _{3 i 3'}	H _{11 i 11'}	H _{4 i 4'}	H _{5 i 5'}
δppm	2.30	7.07	7.15	7.52	7.59	8.01	8.50	8.80
Multip.	s	m	m ample	m ample	m ample	q	d	d

Taula 14-2: Desplaçaments químics dels protons de l'èster **56** en CDCl₃ a T_{ambient}.

La Taula 14-1 mostra els valors de les constants d'acoblament.

J (Hz)	H _{5 i 5'}	H _{4 i 4'}	H _{11 i 11'}	H _{1 i 1'}	H _{8 i 8'}
H _{6,6'}	8.80	/	/	/	/
H _{3,3'}	/	8.50	/	/	/
F	/	/	7.92	/	/
H _{2 i 2'}	/	/	/	8.80	/
H _{7 i 7'}	/	/	/	/	8.80

Taula 14-3: Constants d'acoblament de l'èster **56** en CDCl₃.

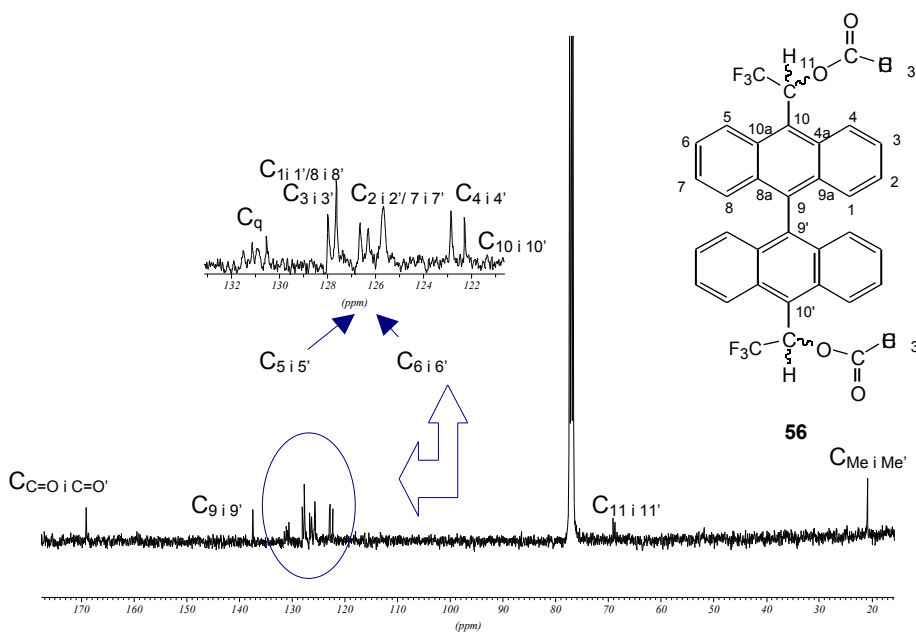
14.2.2.2 Assignació de l'espectre de ¹³C RMN

L'assignació de l'espectre de carboni (Espectre 14-4) s'ha aconseguit mitjançant l'ajut dels experiments bidimensionals: HMQC (Espectre 14-5), el qual ens dona la correlació entre protó i carboni a un enllaç i HMBC (Espectre 14-6) que també ens dona els pics creuats entre els àtoms de protó i de carboni, però a més llarga distància, dos o tres enllaços. En la següent taula (Taula 14-4) queden resumits els resultats que s'extreuen de l'estudi d'aquests experiments.

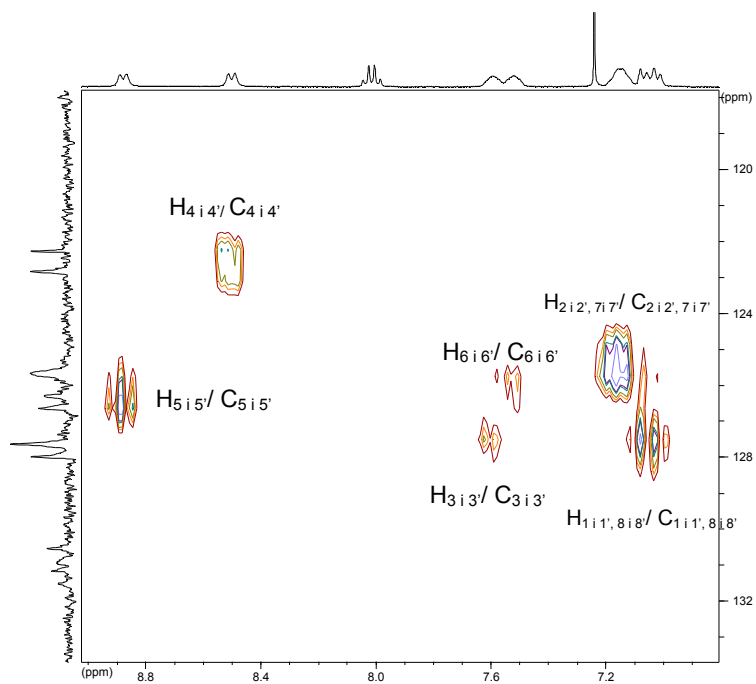
Carboni	C _{Me i Me'}	C _{11 i 11'}	C _{4 i 4'}	C _{10 i 10'}	C _{2, i 2', 7 i 7'}	C _{6 i 6'}	C _{5 i 5'}
δppm	20.76	68.75 69.08	122.28	122.84	125.67	126.29	126.64

Carboni	$C_{11' / 8' i 8'}$	$C_{3 i 3'}$	$C_{10 i 10'}$	$C_{4a i 4a' / 8a i 8a' / 9a i 9a' / 10a i 10a'}$	$C_{9 i 9a}$	$C_{C=O}$
δ ppm	127.64	127.99	122.28	130.54, 130.94 131.16, 131.53	137.38	169.01

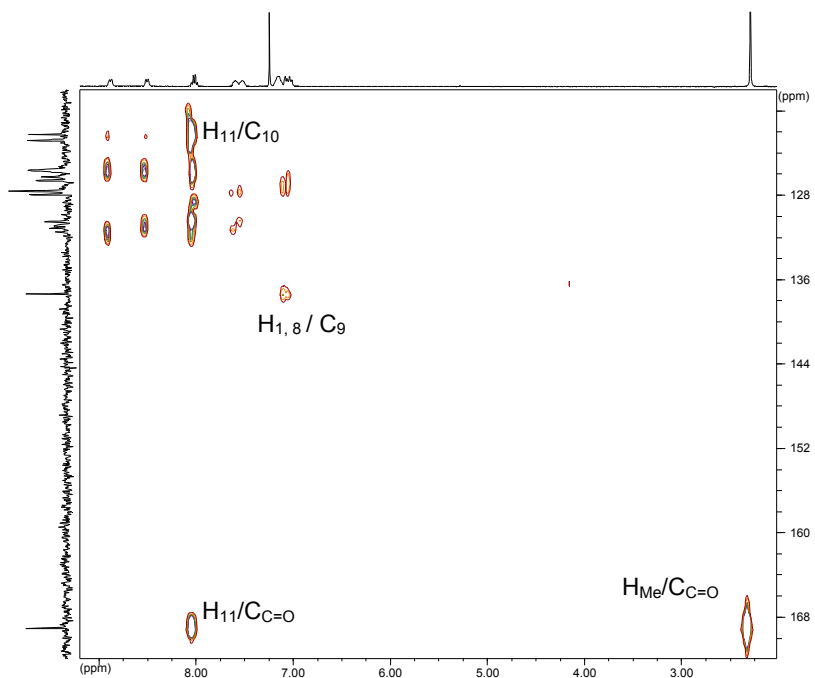
Taula 14-4: Desplaçaments químics dels carbonis de l'èster **56** en $CDCl_3$.



Espectre 14-4: Espectre de ^{13}C , enregistrat a temperatura ambient, de l'èster **56** en $CDCl_3$ i 16 k d'adquisició.



Espectre 14-5: Espectre HMQC de l'èster **56** en CDCl_3 .



Espectre 14-6: Espectre HMBC de l'èster **56** en CDCl_3 . En aquest cas s'han obviat les primes.

14.2.3 Resolució del diacetat de l' α, α' -bis-(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil **56**

La resolució de l'èster **56** es va dur a terme *via* HPLC amb una columna quiral. Després de diversos assaigs, en condicions analítiques, variant el flux i la composició de la fase mòbil es va concloure que les millors condicions per separar els estereoisòmers de **56** eren les següents:

Longitud d'ona de detecció (λ): 244 nm

Fase mòbil : 95% d'hexà: 5% d'isopropanol

Flux: 2 ml/min

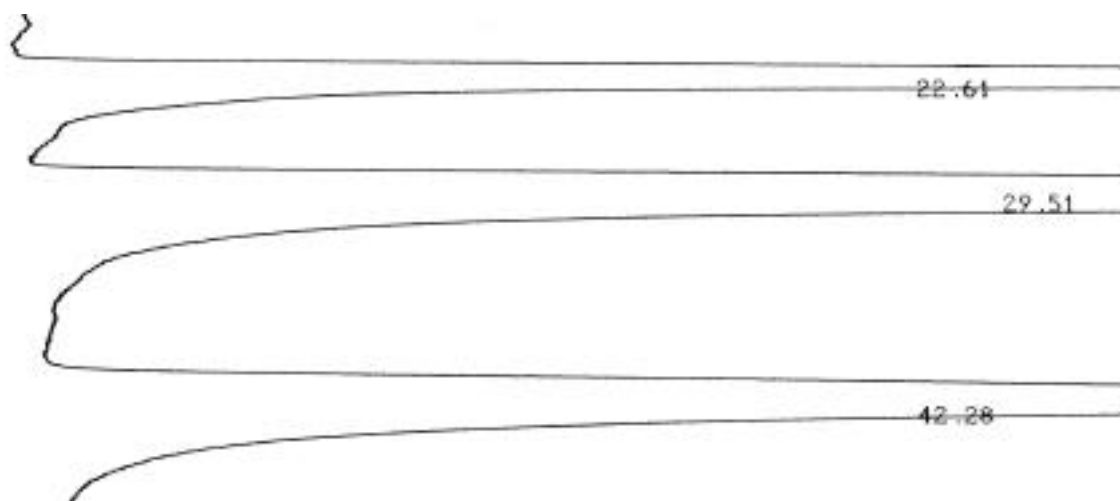


Figura 14-2: Cromatograma de separació obtingut en injectar la barreja estereoisomèrica de **56** a l'HPLC quiral, en condicions analítiques. La columna emprada ha estat la Whelk-O1.

Una anàlisi de les àrees d'aquest cromatograma (%) insinua que tant el primer com el tercer estereoisòmer eluïts es corresponen amb els enantiòmers (*R,R*)-**56c** i (*S,S*)-**56a** o a la inversa, mentre que el compost que elueix amb temps de retenció 29.51 min. I que presenta una àrea més gran és el *meso*. Aquest fet es va corroborar fent una lectura de la rotació específica d'aquestes molècules. El poder rotatori del compost que s'obté en segon lloc és 0, evidència suficient com per concloure que es tracta d'una molècula aquiral.

Els paràmetres cromatogràfics que defineixen aquest procés són els que es mostren a continuació:

Temps mort (t_m) = 7.29 min.

Temps de retenció del primer estereoisòmer eluït, $t_{r1} = 22.61$ min.

Temps de retenció del segon estereoisòmer eluït (meso), $t_{r2} = 29.51$ min.

Temps de retenció del tercer estereoisòmer eluït, $t_{r3} = 42.28$ min.

Factor de capacitat* pel primer estereoisòmer eluït, $K_1 = 2.10$

Factor de capacitat pel segon estereoisòmer eluït, $K_2 = 3.05$

Factor de capacitat pel tercer estereoisòmer eluït, $K_3 = 4.80$

Factor de separació** entre el primer i el segon estereoisòmer $\alpha_{1-2} = 1.45$

Factor de separació entre el segon i el tercer estereoisòmer $\alpha_{2-3} = 1.57$

Després d'optimitzar la resolució en condicions analítiques és necessari extrapolar algunes d'aquestes dades per adaptar-les a les dimensions de la columna semipreparativa (columna (R,R)-Whelk-O2). Així, el flux utilitzat en condicions semipreparatives passarà a ser de 12 ml/min. En cada punxada s'introduiran 0.7 ml de mostra de concentració 14 mg/ml en clorur de metilè. El cromatograma resultant és el que es mostra a continuació.

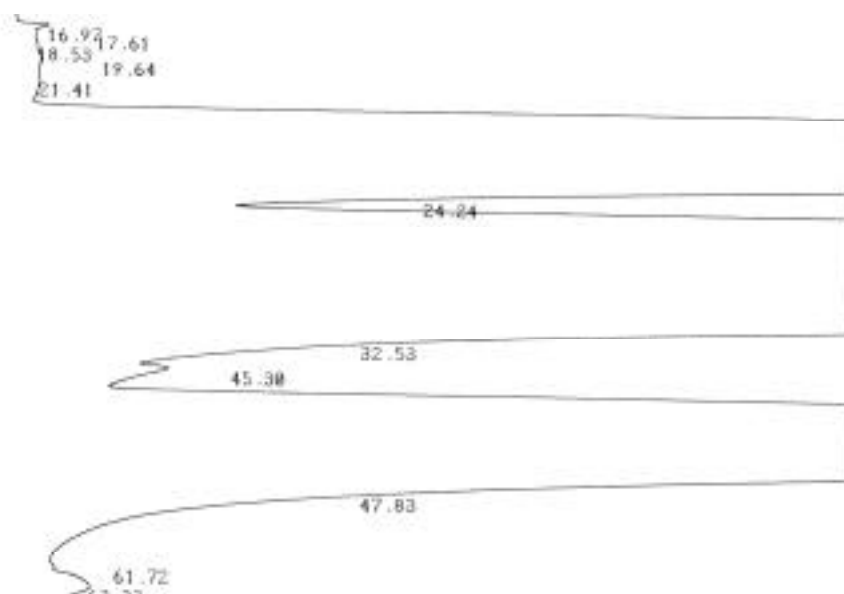


Figura 14-3: Cromatograma de separació obtingut en injectar la barreja estereoisomèrica de **56** a l'HPLC quiral, en condicions semipreparatives. La columna emprada ha estat la Whelk-O2.

* El factor de capacitat es defineix com : $K = (t_x - t_m) / t_m$

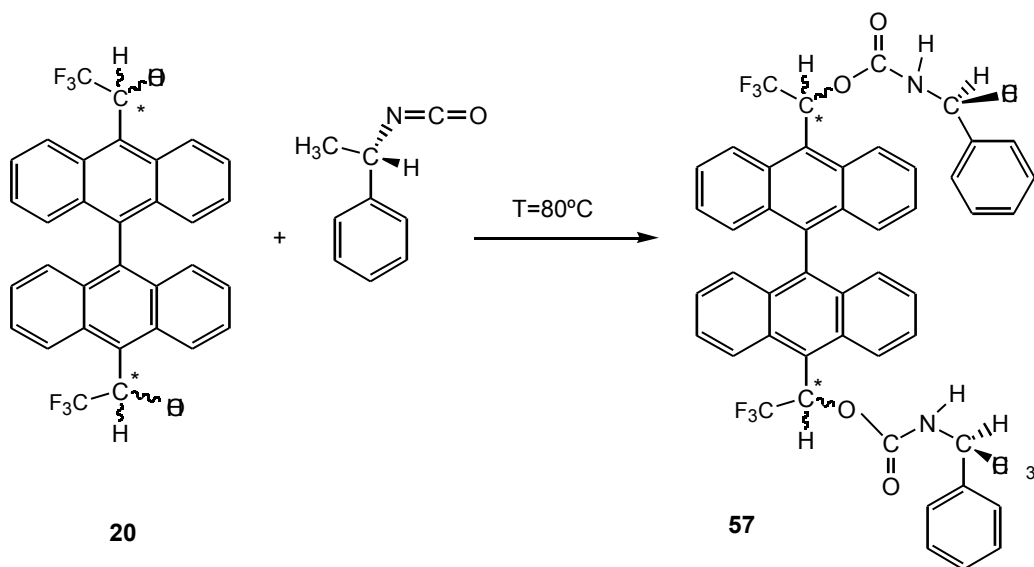
** S'entén com a factor de separació el valor de $\alpha = K_x / K_y$

L'eficàcia de la resolució, és a dir, la puresa enantiomèrica dels estereoisòmers separats es comprova tornant a injectar, en condicions analítiques, les fraccions obtingudes un cop finalitzat el procés de separació. En el nostre cas s'han aconseguit generalment pureses d'un 95-98%.

Finalment i per tal de disposar una altra vegada de l'alcohol en estudi **20**, ara en forma enantiopura, cal hidrolitzar cadascun dels enantiòmers de l'èster **56**, és a dir, els compostos eluïts en primer i tercer lloc. El tractament del diacetat de l', '-bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetil amb carbonat potàssic 1M permet recuperar, amb un 73% de rendiment, l'alcohol desitjat.

14.3 DETERMINACIÓ DE LA CONFIGURACIÓ ABSOLUTA DELS ENANTIÒMERS ELUÏTS

Per tal de determinar la configuració absoluta dels dos centres quirals de cadascun dels enantiòmers eluïts, s'ha realitzat una reacció de derivatització amb un isocianat enantiomèricament pur i amb configuració absoluta coneguda. Així, s'ha fet reaccionar l'enantiòmer de l'alcohol **20** que elueix primer en l'HPLC quiral amb el (S)-(-)-1-fenilisocianat. Aquesta reacció s'ha dut a terme mantenint la mescla de reacció a 80 °C durant 72 hores (Esquema 14-2).



Esquema 14-2: Síntesi del carbamat **57**.

El cru de reacció s'ha purificat per cromatografia en columna flash de gel de sílice i s'ha procedit a la posterior recristal·lització per tal d'aconseguir un cristall apte per a la

realització d'una anàlisi per difracció de raigs X. Després de varis assaigs amb diferents dissolvents encara no s'ha obtingut cap cristall que permeti determinar la configuració absoluta del centre quiral en estudi.

Tot i així, com ja s'ha comentat anteriorment, les proves de solvatació entre l'alcohol **20** i la *N*-metilbenzilamina (veure apartat **¡Error!No se encuentra el origen de la referencia.**) apunten o insinuen que la configuració del tercer enantiòmer eluït és la *S,S* i per tant la del primer serà la *R,R*.

15 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L' α,α' -BIS(TRIFLUOROMETIL)-10,10'-(9,9'-BIANTRIL)DIMETANOL 20

Arribats a aquest punt i disposant de l' α,α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol en forma enantiopura només ens queda avaluar la capacitat de **20** com a CSA i verificar el motiu pel qual es va decidir sintetitzar aquesta molècula. És a dir, comprovar per una banda si la difuncionalitat provoca un augment en la capacitat solvatant d'un CSA. I per altra banda, estudiar si el fet que cada un dels dos centre quirals presents en la molècula disposi de la seva pròpia zona d'influència anisotròpica pot traduir-se també en una millora en l'activitat com a agent de solvatació quiral.

El comportament de l'alcohol **20** front una sèrie de soluts racèmics es compararà amb el comportament de l'alcohol de Pirkle **1** davant aquests mateixos compostos.

15.1 CONSIDERACIONS GENERALS

Els agents de solvatació quiral (CSA), com ja s'ha dit en la introducció, són molècules enantiomèricament pures que davant un solut quiral formen complexos diastereoisomèrics. Aquests complexos són els responsables de la diferenciació dels nuclis del solut que passen de ser isòcrons a anisòcrons.

Els assaigs de solvatació són experiments senzills. En primer lloc, s'enregistra un espectre del CSA i un espectre del solut quiral, per tal de conèixer el valor de δ dels nuclis de cada una d'aquestes molècules i de comprovar que no interfereixin molt els uns amb els altres. Els espectres dels diferents soluts quirals utilitzats en aquesta Tesi es troben en l'annex d'aquest treball.

A continuació, es van addicionant petites quantitats conegudes de CSA a la mostra de solut quiral, fins a un total de 2 o 3 equivalents per equivalent de solut. Si s'afegeix el CSA en solució cal enrasar a volum constant mentre que si es fa en forma sòlida no. Després de cada una d'aquestes addicions s'enregistra un espectre. Un cop s'arriba a una diferenciació (δ) òptima, la integració del senyal del nucli diferenciat permetrà conèixer la proporció enantiomèrica del solut en estudi.

En general, qualsevol factor que afavoreixi la formació del complex d'associació i que augmenti el valor de (δ) és vàlid en el moment de realitzar la prova CSA-solut quiral. D'aquesta manera, l'elecció del dissolvent influirà en els resultats obtinguts. Els solvents

més emprats per dur a terme aquests experiments són dissolvents poc polars i apròtics, com el CDCl_3 , el CD_2Cl_2 , el CCl_4 , el CS_2 , el C_6D_6 , i el toluè deuterat, els quals eviten la formació d'altres processos d'associació competitius. La temperatura de treball també és un factor a tenir en compte, ja que la disminució d'aquesta provoca un augment en la no-equivalència dels senyals.¹ La concentració de solut, tot i que influeix en la separació dels senyals, no és particularment important. Normalment es treballa a petites concentracions de solut (0.03-0.06 M) ja que com més petita sigui aquesta, menys quantitat de CSA es necessitarà.

Les condicions experimentals en les que s'adquireixen els espectres són importants per tal de poder disposar de dades fiables. Així, minimitzar la línia base, aconseguir una bona relació senyal/soroll i obtenir una bona resolució espectral faran que la integració dels senyals doni els excessos enantiomèrics reals amb el menor error possible.

Donada la elevada sensibilitat i la gran abundància del nucli de protó, normalment es treballa amb ressonància de ^1H . En el cas que el compost observat no contingui senyals de protó o l'espectre que presenta sigui molt complex es poden observar altres nuclis com ara, ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P o ^{15}N , tenint en compte una sèrie de consideracions experimentals.²

15.2 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L'ALCOHOL 20

Cal mencionar, que tots els assaigs de solvatació s'han realitzat amb l'enantiòmer de l'alcohol **20** que va eluir en tercer lloc durant el procés de separació cromatogràfic *via* HPLC quiral (veure capítol). Les dades recollides en els experiments que es presentaran a continuació venen donades en ppm i no en Hz, ja que d'aquesta manera, els valors obtinguts seran comparables a dades proporcionades per altres aparells de RMN, sigui quina sigui la seva freqüència. Tots els experiments, excepte quan s'especifiqui el contrari, s'han realitzat en un espectròmetre de RMN de 400 MHz, observant ^1H i utilitzant CDCl_3 com a dissolvent.

¹ a) Pirkle, W.H.; Hoekstra, M. S. *J. Magn. Reson.* **1975**, *18*, 396. b) Pomares, M. *Treball de Recerca*, Universitat Autònoma de Barcelona, **1998**. c) Muñoz, A. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2000**.

² Martin, M. L.; Delpuec, J.J.; Martin, G. J. *Practical NMR Spectroscopy* Heyden, London, **1980**.

15.2.1 Soluts racèmics emprats

A l'hora d'escollir els soluts racèmics que s'utilitzaran per realitzar els assaigs de solvatació cal tenir en compte les característiques del CSA en estudi. L', '-bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol presenta dos centres àcids en la seva estructura (els dos protons metílics) i dos grups hidroxils. Per tant aquesta molècula serà capaç de formar enllaços per pont d'hidrogen amb compostos que disposin d'un o més centres bàsics. En els soluts racèmics escollits per realitzar les proves de solvatació de **20**, aquest punt o punts bàsics vindrà donat per grups funcionals de diferent naturalesa, però sempre un d'ells estarà constituït per un grup amino. Un altre factor considerat important en l'alcohol **20** és la presència d'anells aromàtics en la seva estructura. Així, és interessant que els soluts emprats per testar la capacitat d'aquest alcohol com a agent de solvatació quiral, també disposin de grups aromàtics que permetin donar lloc a interaccions *-stacking* entre ambdues molècules.

Així els soluts quirals escollits per dur a terme els experiments de solvatació amb **20** han estat: l' -metilbenzilamina **58**, l'1-(1-pirenil)etilamina **18**, la fluoxetina **59** i el *cis*-1-amino-2-indanol **60**.

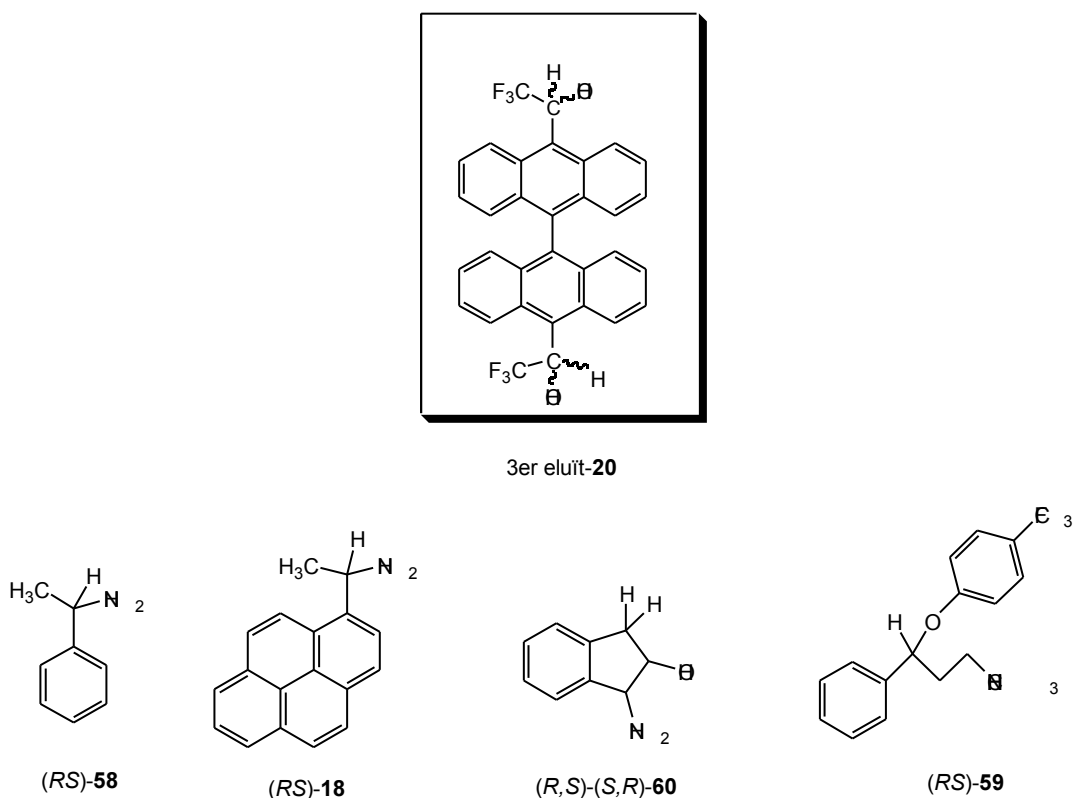


Figura 15-1: CSA en estudi i soluts quirals utilitzats en els assaigs de solvatació.

Tant l' α -metilbenzilamina **58**, àmpliament estudiada com a CSA, com l'1-(1-pirenil)etilamina **18** són molècules que presenten clarament un punt bàsic en la seva estructura, el grup amino. Per tant, serà aquest centre el susceptible d'interaccionar amb un dels grups hidroxils de **20** via pont d'hidrogen. Els anells aromàtics presents en les dues molècules donaran lloc a la segona interacció amb el CSA en estudi. La naturalesa d'aquesta segona interacció pot ser variada (veure capítol **¡Error!No se encuentra el origen de la referencia.**, apartat **¡Error!No se encuentra el origen de la referencia.**). Quan l'anell aromàtic del CSA no forma part d'aquesta segona interacció es pot crear un tercer punt d'ancoratge entre aquest anell i algun dels substituents de les amines.

Les característiques de **58** i **18** són pràcticament idèntiques, l'única diferència radica en l'augment de la superfície aromàtica. Es creu que aquest augment podria donar lloc a una interacció més forta amb el CSA, la qual cosa es podria traduir en una major no-equivalència dels senyals.

La fluoxetina **59** és molt coneguda i ha estat àmpliament utilitzada en el món de la indústria farmacèutica ja que actua com a inhibidora selectiva de la recaptació de serotonina. S'administra per tractar la depressió, l'ansietat, trastorns obsessius-compulsius i la bulímia nerviosa. Una vegada més l'elecció d'aquesta molècula s'ha basat en els grups funcionals que mostra. Així en aquests cas les interaccions es donaran a través del grup amino, de l'oxigen de l'èter i dels anells benzènics.

I finalment l'últim compost triat per realitzar els assaigs de solvatació de l'alcohol **20** ha estat el *cis*-1-amino-2-indanol³ **60**. Aquesta molècula té una gran aplicabilitat com a auxiliar quiral en síntesi asimètrica, com a agent de derivatització quiral i en sistemes biològics. D'aquí que s'hagi pensat en ell com un bon candidat per comprovar l'eficàcia del nostre alcohol com a CSA. Aquest compost conté dos centres (l'amino i l'hidroxil) que podrien formar pont d'hidrogen amb l'OH de **20** o bé interaccionar amb el protó metínic. A més a més també disposa d'un anell aromàtic, el qual seria responsable de les interaccions tipus *-stacking*.

15.2.2 Estudi de solvatació entre l'alcohol **20** i el (*RS*)- α -metilbenzilamina **58**

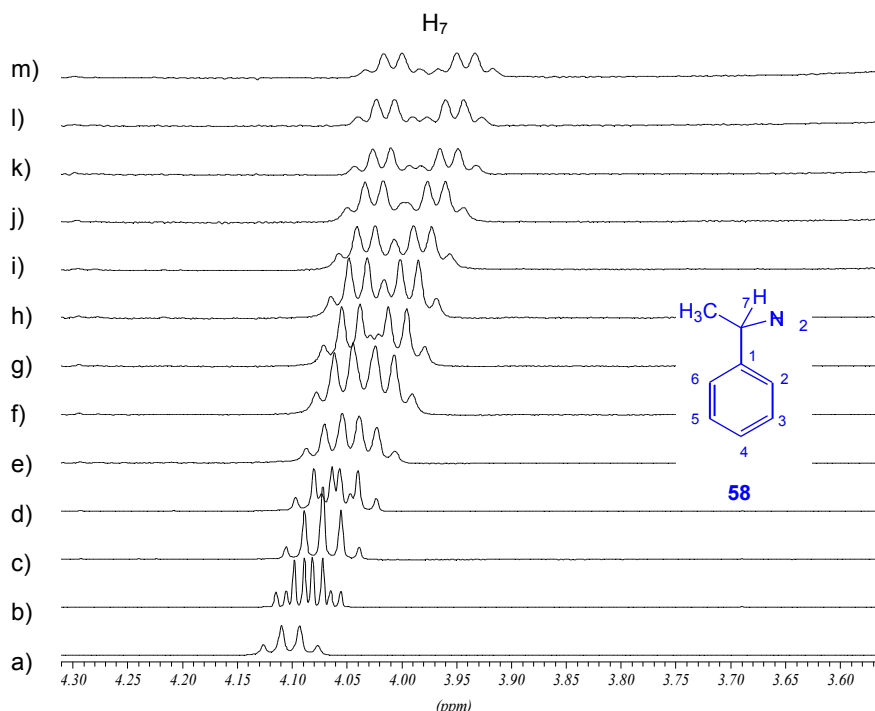
L'assaig de solvatació es va realitzar addicionant sobre una mostra d'amina racèmica **58**, preparada a partir de 2.9 mg (0.024 mmols) en 0.4 ml de CDCl₃, successives quantitats

³ Senanayake, C. H. *Aldrichimica Acta* **1998**, 31, 3.

de 1.68 mg (0.0048 mmols, 0.2 equivalents) d'alcohol **20** enantiopur fins a un total de 2.4 equivalents. La concentració final de CSA en el tub de ressonància després de dur a terme totes les addicions va ser de 0.14 M.

Del conjunt d'espectres enregistrats després de cada addició es va poder concloure que l'únic protó que es veu afectat per la presència del CSA i el qual podem estudiar, és el protó metínic de l'amina (H_7) (Espectre 15-1). Els protons aromàtics de **58** també mostren canvis en la forma de les seves bandes però es fa difícil el seu seguiment. Pel que fa al grup metil, no presenta cap desdoblament del seu senyal doblet.

La diferenciació màxima aconseguida pel H_7 després d'afegir 2.4 equivalents de CSA és molt bona. El senyal quadruplet procedent del compost racèmic es transforma clarament en dos quadruplets perfectament integrables, un corresponent a l'enantiòmer *R* de l'amina **58** i l'altre procedent del *S*-**58**. Per tant, davant aquest solut quiral es pot dir que el nostre alcohol **20** es comporta com un bon agent de solvatació quiral, permetent-nos determinar la puresa enantiomèrica de l'amina **58** sense problemes.



Espectre 15-1: Variació dels desplaçaments químics del H_7 de l' *N*-metilbenzilamina **58** en afegir quantitats consecutives d' α, α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20**. a) Espectre sense afegir **20**, de b) a l) addicionant 0.2 equivalents de **20** cada cop fins a arribar a un total de 2.4 equivalents. 64 scans d'adquisició.

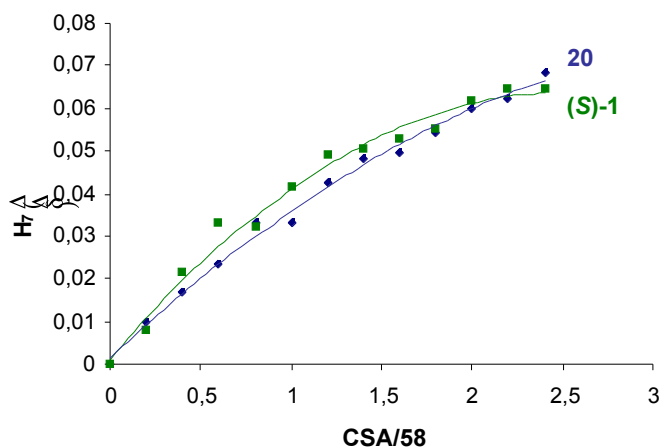
Aquest mateix estudi de solvatació es va realitzar utilitzant el (S)-alcohol de Pirkle **1** com a CSA. Els experiments es van adquirir sota les mateixes condicions de temperatura, concentració, volum de dissolvent, etc. per tal que els resultats obtinguts fossin totalment comparables. Així doncs, després d'afegir 2.4 equivalents d'**1** es va observar, igual que en el cas anterior, un desdoblament total del senyal del H₇. Aquesta vegada a més a més també es va poder detectar una molt petita diferenciació en el senyal doblet dels protons del metil, cosa que no es donava quan s'utilitzava l'alcohol **20**.

La Taula 15-1 i la Gràfica 15-1 resumeixen els valors de diferenciació, sobre el H₇, aconseguits tant per l'alcohol **20** com pel **1** després d'addicionar diferents quantitats de CSA:

CSA	CSA/58	(()) 20 (ppm)	(()) S- 1 (ppm)
H ₇	0	0	0
	0.2	0.010	0.008
	0.4	0.017	0.021
	0.6	0.023	0.033
	0.8	0.033	0.323
	1	0.033	0.418
	1.2	0.043	0.049
	1.4	0.048	0.051
	1.6	0.050	0.053
	1.8	0.054	0.055
	2	0.060	0.062
	2.2	0.062	0.064
	2.4	0.068	0.064

Taula 15-1: Comparació dels valors de (())^{*} observats en l'espectre de protó de **58** després d'afegir successives quantitats de CSA.

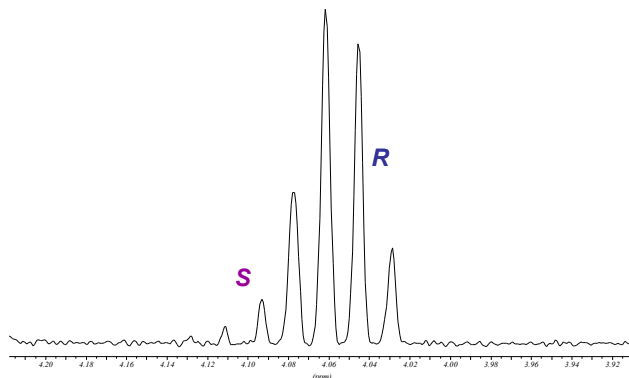
* El valor de (()) = x - y, és a dir, és la resta de x de l'enantiòmer x i la y de l'enantiòmer y per un mateix protó a mesura que afegeixes diferents quantitats de CSA. Per altra banda (()) és la resta de la x d'un protó determinat en l'espectre del racèmic i la y d'aquest mateix protó en cada enantiòmer (x = racèmic - x i y = racèmic - y).



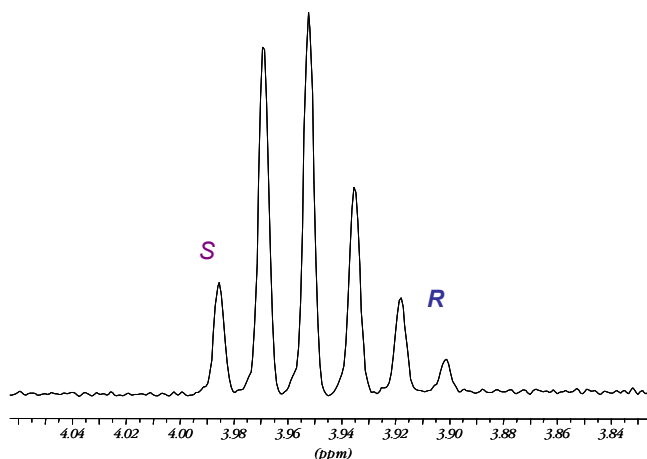
Gràfica 15-1: Evolució de la diferenciació aconseguida (ΔH_7) en els H₇ de la -metilbenzilamina en addicionar diferents CSA, concretament els alcohols **20** i **1**. S'ha aplicat una funció polinomial per emfatitzar la tendència de cada compost.

De l'anàlisi d'aquesta taula i d'aquesta gràfica podem concloure que el comportament de l'alcohol **20**, sintetitzat en aquesta tesi, en enfrontar-lo al racèmic de l' -metilbenzilamina **58** és tant efectiu com el de l'alcohol de Pirkle **1**.

Amb la intenció d'identificar els senyals corresponents a cadascun dels enantiòmers de la mescla, és a dir, per tal de conèixer quin senyal desdoblada correspon a l'enantiòmer *R* de l'amina i quin al *S*, es va realitzar un espectre més però aquest cop utilitzant una mostra de **58** enriquida. Quan el CSA utilitzat va ser l'alcohol **20**, la mostra es va enriquir amb el *R*- -metilbenzilamina, (1*S*:3*R*). La relació CSA/solut present en el tub de ressonància emprat per dur a terme l'experiment va ser de 0,4, sent la concentració de CSA 0,02 M i la de solut enriquit 0,05 M. Mentre que en emprar el (*S*)-alcohol de Pirkle **1**, l'enriquiment es va realitzar amb la *S*- -metilbenzilamina (3*S*:1*R*). Els Espectre 15-2 i Espectre 15-3 mostren els resultats obtinguts.



Espectre 15-2: Desdoblament del senyal del H₇ d'una mostra enriquida en l'enantiòmer *R* de l' - metilbenzilamina amb una relació de 1*S*:3*R*, en presència de 0.4 equivalents de l'alcohol **20** enantiopur.



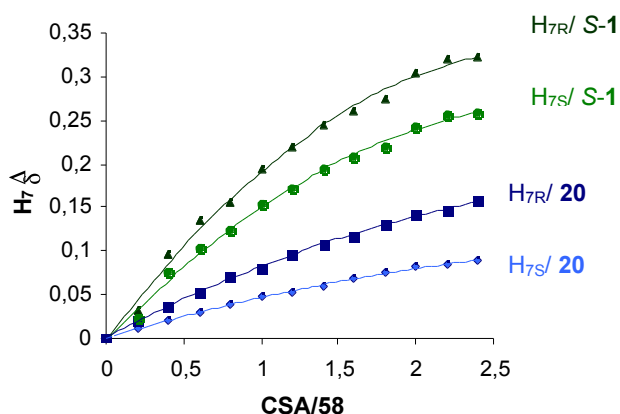
Espectre 15-3: Desdoblament del senyal del H₇ d'una mostra enriquida en l'enantiòmer *S* de l' - metilbenzilamina amb una relació de 3*S*:1*R*, en presència de (*S*)-**1**.

És important remarcar que el moviment que experimenta el H₇ de l'amina, tant davant de l'alcohol **20** enantiopur com davant el (*S*)-**1**, es tradueix en un desplaçament del senyal cap a camps més alts, essent aquest efecte superior per l'enantiòmer *R* en tots dos casos. Aquest fet indica que la disposició de l'anell aromàtic d'ambdós CSA indueix el

mateix efecte anisotròpic sobre l'amina **58**. Així, suposant un mateix model de solvatació, podríem intuir que el nostre enantiòmer tercer eluït és el S,S.⁴

Com hem vist fins ara, l'evolució de la diferència de desplaçament dels protons de cada enantiòmer (Gràfica 15-2) mostra com l'alcohol **20**, α,α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20** aconseguix pràcticament la mateixa diferenciació [$\Delta\delta$] que l'alcohol **1**. Però, cal anotar que **20** ho fa amb menys desplaçament dels senyals, és a dir, per valors de δ més petits. Així, suposant una K semblant pels complexos amb l'alcohol **20** i amb l'**1**, la influència de la δ del complex format amb el CSA **20** en la δ_{obs} és més petita que en el cas del complex de **1**.

Per altra banda, cal comentar també que quan s'utilitza **1** com a CSA les corbes de la gràfica en la (Gràfica 15-2) semblen saturades, mentre que amb **20** no s'arriba a aquest punt. Per tant, si es treballés amb relacions CSA/solut més elevades s'aconseguiria més gran diferenciació, fet que fa pensar que els dos complexos, es a dir el R i el S, en l'alcohol **20** són més diferents entre ells que en **1**. Això no s'ha pogut comprovar experimentalment ja que per relacions CSA/solut > 3 el CSA **20** no és soluble en el dissolvent emprat.



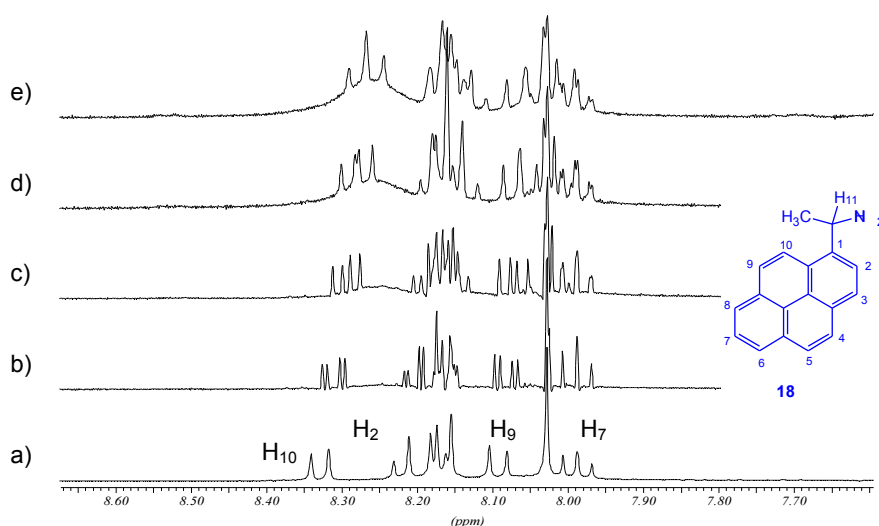
Gràfica 15-2: Evolució de $\Delta\delta$ del protó H₇ per cada enantiòmer de l' α,α' -metilbenzilamina en enfrontar-la a l'alcohol **20** enantiopur i al (S)-alcohol de Pirkle **1**. S'ha aplicat una funció polinomial per emfatitzar la tendència de cada protó.

⁴ a) Beare, S. D.; Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 5485. b) Sikkenga, D. L.; Pirkle, W. H. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1370. c) Beare, S. D.; Pirkle, W. H.; Muntz, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 26, 2295. d) Bucciarelli, M.; Forni, A.; Moretti, I.; Torre, G. *Tetrahedron* **1977**, 33, 999.

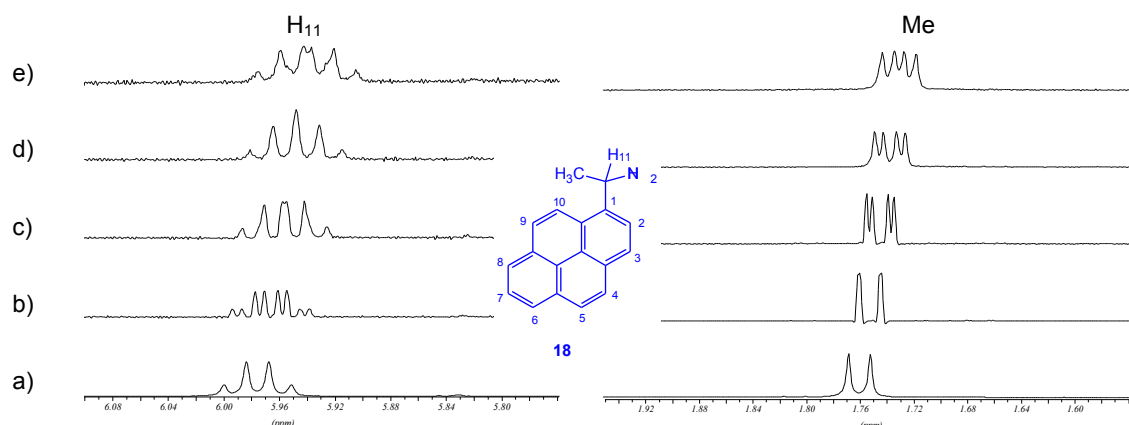
15.2.3 Estudi de solvatació entre l'alcohol **20** i la (*RS*)-1-(1-pirenil)etilamina **18**

La metodologia experimental seguida per realitzar aquest assaig de solvatació és la mateixa que l'emprada en el cas anterior. Així doncs, en primer lloc es va preparar una solució que contenia 6.57 mg d'1-(1-pirenil)etilamina racèmica (0.027 mmols) en 0.5 ml de CDCl_3 . A continuació, es van anar afegint successives quantitats de 0.5 equivalents d'alcohol **20** enantiopur (7.37 mg, 0.013 mmols), fins un total de 2 equivalents. Després de cada addició es va enregistrar l'espectre corresponent. La concentració final d'alcohol en el tub de ressonància va ser de 0.11 M.

Els protons que es van veure més afectats per la presència de CSA (Espectre 15-4 i Espectre 15-5) van ser els aromàtics H_{10} , H_9 , H_2 i H_7 , el protó metínic (H_{11}) i els protons del grup metil (Me). El doblet del H_{10} es desdobla de manera que, quan s'han afegit 2 equivalents de **20**, es poden observar tres bandes corresponents a dos doblets superposats. Els H_2 i H_9 inicien un procés de separació del qual no se'n pot seguir l'evolució ja que malauradament aquests senyals es solapen amb els senyals dels protons $\text{H}_{3,6,8}$ i $\text{H}_{4,5}$ respectivament. Pel que fa al H_7 , a partir d'1 equivalent d'alcohol **20** comença a apreciar un petit desdoblament que transforma el triplet inicial en un doble triplet. El quadruplet procedent del protó metínic (H_{11}) es converteix en un senyal amb vuit bandes sense arribar a una diferenciació completa. I finalment el senyals del metil (doble) passen a dos doblets superposats.



Espectre 15-4: Variació dels desplaçaments químics dels protons aromàtics de l'1-(1-pirenil)etilamina **18** en afegir quantitats consecutives d' , '-bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20**. a) Espectre sense afegir **20**, de b) a e) adicionant 0.5 equivalents de **20** cada cop fins a arribar a un total de 2 equivalents. 64 scans d'adquisició.



Espectre 15-5: Variació dels desplaçaments químics dels protons H_{11} i Me de l'1-(1-pirenil)etilamina **18** en afegir quantitats consecutives d' α, α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20**. a) Espectre sense afegir **20**, de b) a e) adicionant 0.5 equivalents de **20** fins a arribar a un total de 2 equivalents. 64 scans d'adquisició.

Les separacions màximes aconseguides per l' α, α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20** davant l'1-(1-pirenil)etilamina racèmica queden resumides en la següent taula. Es presenten únicament aquells protons que s'han pogut estudiar completament.

CSA	(() H_{10} (ppm)	() CH_3 (ppm)	(() H_{11} (ppm)
20	0.023	0.009	0.016

Taula 15-2:Valors de (() observats en l'espectre de protó de l'amina **18** després d'addicionar 2 equivalents de **20**.

Contràriament a l'esperat quan l'alcohol en estudi **20** s'enfronta a l'amina amb anell aromàtic superior (amina pirènica **18**) la diferenciació aconseguida és inferior a la provocada quan **20** s'enfronta a l'amina metil benzènica **58**. Aquest fet creiem que és conseqüència de l'estructura tridimensional de l'alcohol **20** en estudi.

L'aproximació del solut racèmic al centre quiral del CSA no és igual per les dues amines **18** i **58** (Figura 15-2).

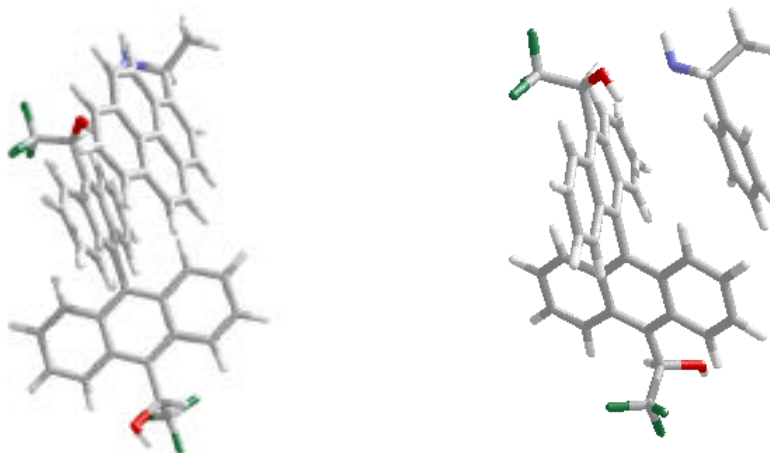


Figura 15-2: Exemples de les possibles geometries adoptades pels complexos formats entre l'alcohol **20** i les amines **18** i **58**.

La disposició en perpendicular dels anells antracènics de l' , '-bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20**, obliga a que en el cas de l'1-(1-pirenil)etilamina **18**, l'anell de pirè giri per poder acostar-se a la zona aromàtica de **20** afavorint així la interacció *-stacking*. Per contra aquest moviment allunya el grup amino del solut del grup alcohol del CSA, afeblint o fins i tot impeding la formació de l'enllaç d'hidrogen entre ells.

El complex format entre **18** i **20** tindrà un sol punt d'unió o potser dos però en aquests cas un d'ells serà molt feble. Per tant, la diferència geomètrica entre el complex CSA-**18_R** i CSA-**18_S** no serà tant important o tant estereoquímicament dependent com en el cas en que l'estructura creada tingués més punts d'ancoratge, és a dir, fos més rígida.

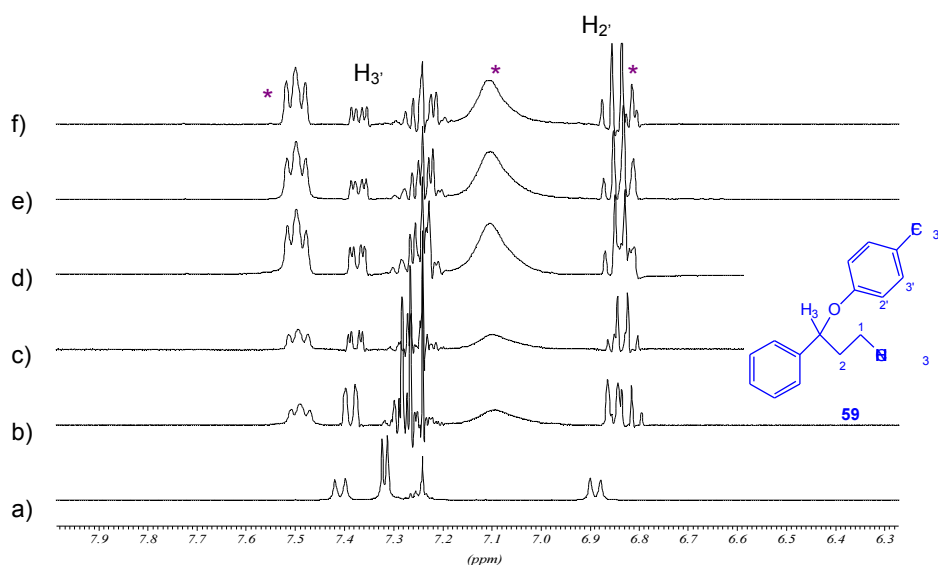
La situació és totalment diferent per l' -metilbenzilamina on les dues interaccions es poden donar amb comoditat fet que confereix una gran estabilització al complex format i a més dóna lloc a una més gran enantiodiferenciació.

15.2.4 Estudi de solvatació entre l'alcohol **20** i la (*RS*)-fluoxetina **59**

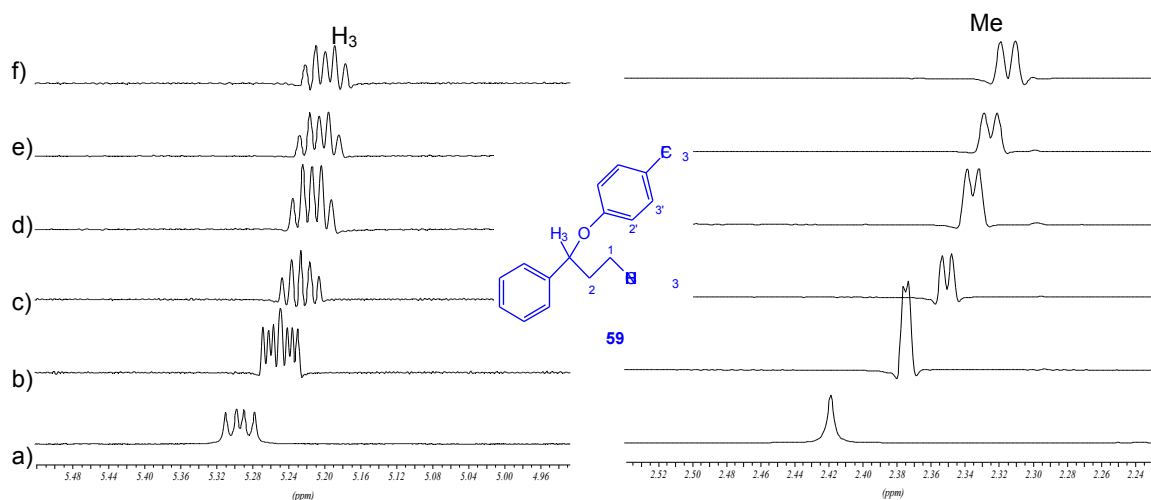
La realització de les proves de solvatació amb la fluoxetina racèmica es van dur a terme seguint la metodologia habitual. En primer lloc es va preparar una solució de **59** que contenia 3.9 mg de mostra (0.013 mmols) dissolts en 0.5 ml de CDCl₃ i es va enregistrar l'espectre de protó d'aquest solut. Sobre aquesta dissolució es van afegir 3.57 mg

d'alcohol **20** (0.5 equivalents) i es va enregistrar un segon espectre. Aquest procés es va repetir fins a disposar de 2.5 equivalents de CSA en el tub de ressonància, sent la concentració final d'aquest de 0.065 M.

El conjunt d'espectres adquirits mostren l'evolució dels senyals dels protons del solut quan s'addiciona el CSA (Espectre 15-6 i Espectre 15-7). Tot i que la majoria de nuclis han patit l'efecte diferenciador de l'alcohol **20** els més destacats i els que s'han pogut estudiar, en aquest cas, han estat el protó del grup metil, el H₃ i el H_{3'}. L'evolució del H₂ no s'ha pogut seguir perquè es solapa amb el protó metínic de l'alcohol **20**.



Espectre 15-6: Variació dels desplaçaments químics dels protons aromàtics de la fluoxetina **59** en afegir quantitats consecutives d' α, α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20**. a) Espectre sense afegir **20**, de b) a f) addicionant 0.5 equivalents de **20** cada cop fins a arribar a un total de 2.5 equivalents. 64 scans d'adquisició. * senyals de l'alcohol **20**.



Espectre 15-7: Variació dels desplaçaments químics del protó H₃ i Me de la fluoxetina **59** en afegir quantitats consecutives d' , '-bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20**. a) Espectre sense afegir **20**, de b) a f) addicionant 0.5 equivalents de **20** cada cop fins a arribar a un total de 2.5 equivalents. 64 scans d'adquisició.

El singlet del grup metil tot i no ser el que pateix una diferenciació (()) més gran, és l'únic que es desdobra completament, per tant és l'únic que permetria fer una lectura correcta de la puresa enantiomèrica. Per contra, els H₃ i H_{3'} mostren una no-equivalència una mica superior però degut a la multiplicitat que ofereixen els seus senyals són més difícils de quantificar. Aquests experiments, doncs, afirmen que l'alcohol en estudi **20** actua com un bon agent de solvatació davant d'aquest solut.

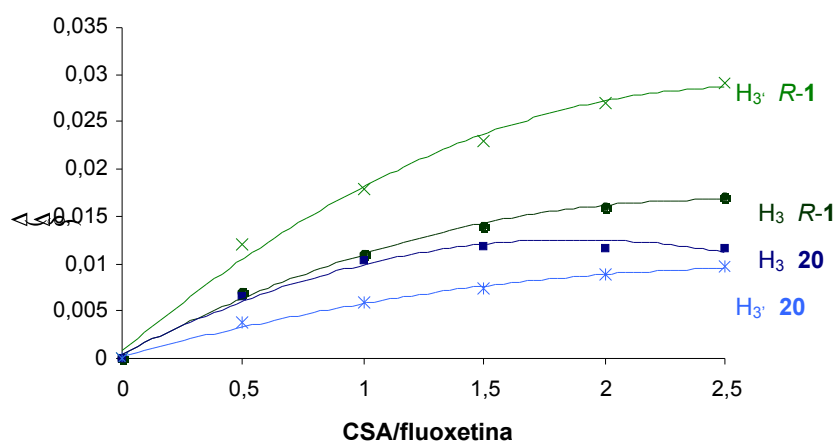
Una dada a destacar per tal de poder elaborar, posteriorment, un possible model de solvatació és la següent: en tots els protons de la **59** afectats per la presència de **20** el moviment s'ha donat cap a camps alts.

A fi de comparar la capacitat com a agent de solvatació de l'alcohol sintetitzat en aquesta tesi amb la del (*R*)-alcohol **1** davant la fluoxetina racèmica, es va realitzar un estudi idèntic al presentat anteriorment però ara utilitzant aquest alcohol com a CSA. La taula i la gràfica que apareixen a continuació recullen els resultats* obtinguts.

* En aquests resultats no es representa el H₂ de la fluoxetina perquè, com ja he comentat anteriorment, quan s'utilitza **20** com a CSA l'evolució d'aquest protó no es pot seguir degut a la superposició amb altres senyals. De la mateixa manera tampoc apareixen representats els protons del grup metil de **59**, ja que tot i que **20** provoca diferenciació sobre aquest senyal, el CSA **1** no ho fa.

Protó	CSA/59	(()) R-1 (ppm)	(()) 20 (ppm)
H ₃	0	0	0
	0.5	0.007	0.007
	1	0.011	0.010
	1.5	0.014	0.012
	2	0.016	0.012
	2.5	0.017	0.012
H _{3'}	0	0	0
	0.5	0.012	0.004
	1	0.018	0.006
	1.5	0.023	0.007
	2	0.027	0.009
	2.5	0.029	0.010

Taula 15-3: Comparació dels valors de (()) per als protons H₃ i H_{3'}, després de successives addicions de CSA. Els CSA que es comparen són els alcohols **20**, i **1**.



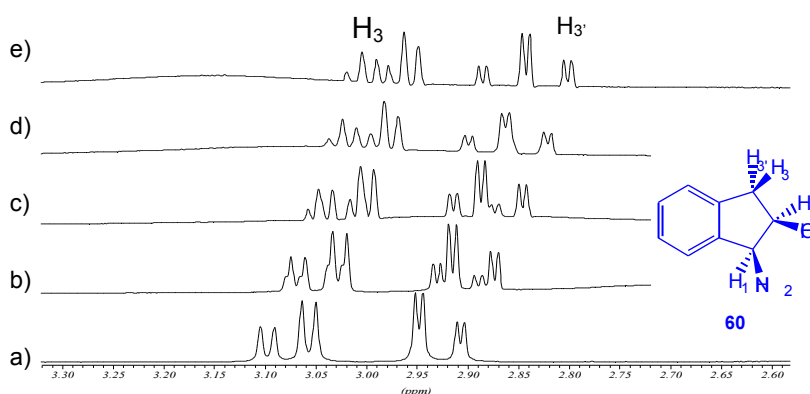
Gràfica 15-3: Evolució de la diferenciació aconseguida (()) en els H₃ i H_{3'} de la fluoxetina en addicionar diferents CSA, concretament els alcohols **20**, i **1**. S'ha aplicat una funció polinomial per emfatitzar la tendència de cada protó.

Totes aquestes dades mostren que la capacitat de solvatació del nostre alcohol **20**, davant aquest racèmic, és una mica inferior a la de l'alcohol de Pirkle, **1**. Tot i així, cal remarcar que la diferenciació aconseguida per **20** sobre alguns senyals, concretament sobre el Me, és suficient com per determinar el valor de la puresa enantiomèrica del solut en estudi.

15.2.5 Estudi de solvatació entre l'alcohol **20** i el *cis*-amino-2-indanol **60**

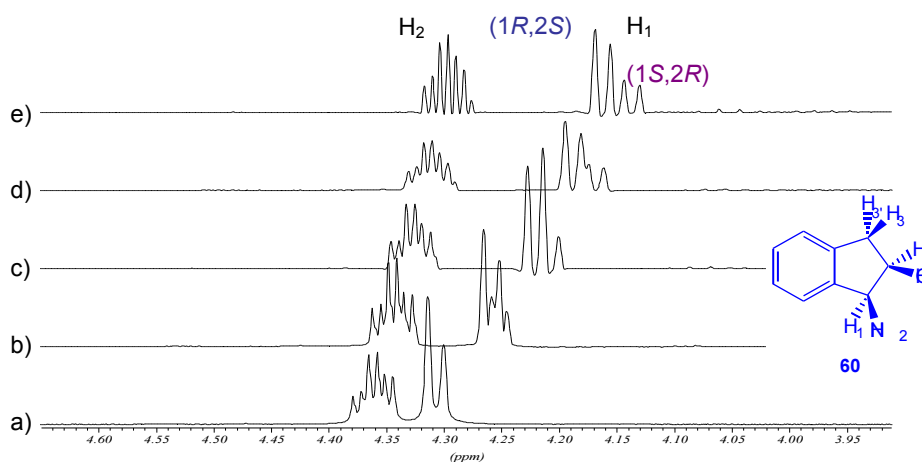
En aquest cas, els assaigs de solvatació es van realitzar directament sobre una mostra enriquida per tal d'identificar quin senyal de cada protó corresponia a un i altre enantiòmer del solut. Per tant, es va preparar una solució de **60** dissolent 1 mg de (1*S*,2*R*)- i 3 mg de (1*R*,2*S*)-amino-2-indanol (0.0268 mmols) en 0.5 ml de CDCl₃. A partir d'aquí es van anar afegint, sobre aquesta mostra, 0.5 equivalents d'alcohol **20** en quatre addicions consecutives fins un total de 2 equivalents.

En el conjunt d'espectres obtinguts després de cada addició (Espectre 15-8) i (Espectre 15-9), s'observa com el H₃ que inicialment era un doblet, per acoblament amb H_{3'} i H₂, s'acaba convertint en un triple doblet. El senyal en forma de doblet del H_{3'} es va transformant en un multiplet de sis bandes. Els altres dos nuclis que presenten diferenciació són el H₁, el qual s'arriba a desdoblar completament passant d'un doblet a dos doblets, i el H₂ que per la seva multiplicitat es fa difícil de seguir. En la zona aromàtica degut a la superposició amb els senyals del propi CSA es impossible veure si hi ha o no moviment dels senyals.



Espectre 15-8: Variació dels desplaçaments químics del protó H₃ i H_{3'} del *cis*-amino-2-indanol **60** en afegir quantitats consecutives d' , ' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20**. a)

Espectre sense afegir **20**, de b) a e) addicionant 0.5 equivalents de **20** cada cop fins a arribar a un total de 2 equivalents. 64 scans d'adquisició.



Espectre 15-9: Variació dels desplaçaments químics del protó H_1 i H_2 del *cis*-amino-2-indanol **60** en afegir quantitats consecutives d' α, α' -bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20**. a) Espectre sense afegir **20**, de b) a e) addicionant 0.5 equivalents de **20** cada cop fins a arribar a un total de 2 equivalents. 64 scans d'adquisició.

En tots els espectres i per tots els senyals dels protons s'observa un desplaçament cap a camps més alts tant per l'enantiòmer minoritari (1S,2R) com pel majoritari (1R,2S), sent aquest moviment superior pel complex format amb el (1R,2S)-**60**.

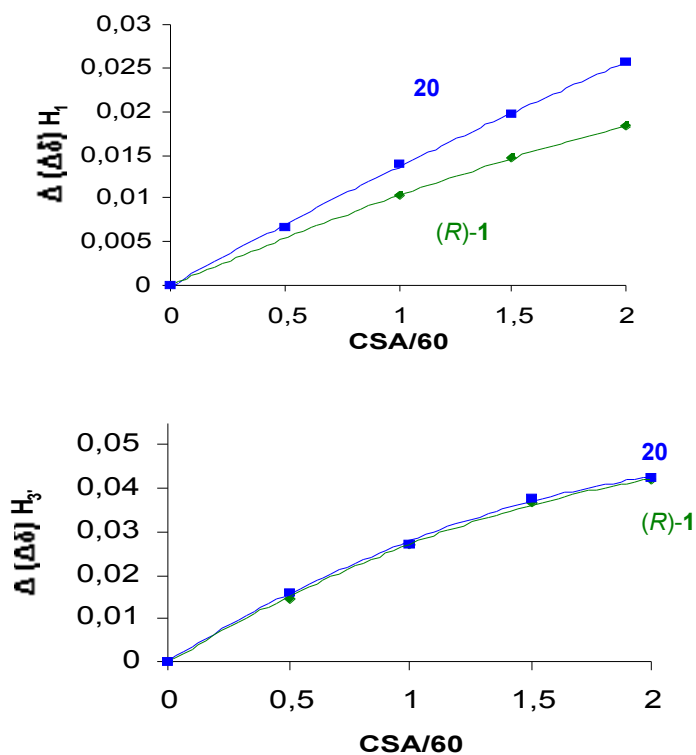
Una vegada més i amb la intenció de comparar el comportament de **20** com a agent de solvatació quiral, es van realitzar assaigs de solvatació amb l'alcohol (*R*)-**1**.

Els resultats obtinguts es mostren en la Taula 15-4 i en les gràfiques Gràfica 15-4 i Gràfica 15-5

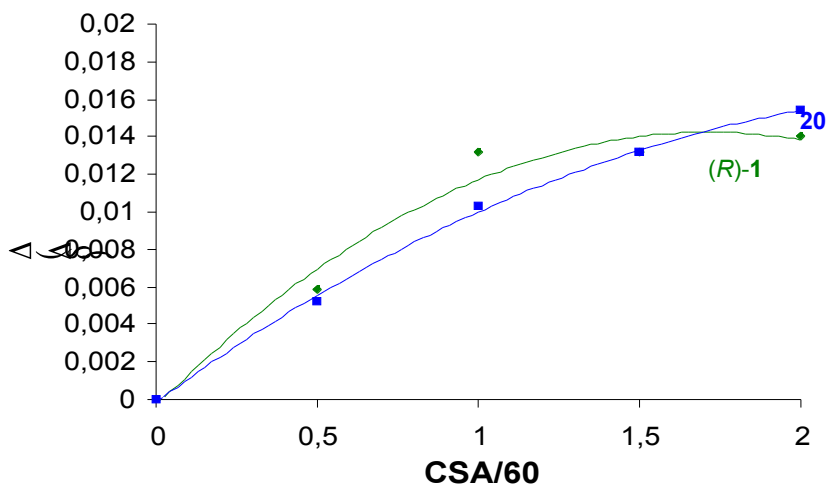
Protó	CSA/solut	(() (<i>R</i>)- 1 (ppm))	(() 20 (ppm))
$H_{3'}$	0	0	0
	0.5	0.015	0.016
	1	0.027	0.027
	1.5	0.037	0.037
	2	0.042	0.042
H_3	0	0	0
	0.5	0.006	0.005

	1	0.013	0.010
	1.5	0.013	0.013
	2	0.014	0.015
H ₁	0	0	0
	0.5	0	0.007
	1	0.010	0.014
	1.5	0.015	0.020
	2	0.018	0.026

Taula 15-4: Comparació dels valors de $\Delta(\Delta\delta)$ de diferents protons del solut, després de successives addicions de CSA. Els CSA que es comparen són els alcohols enantiopurs **20** i **1**.



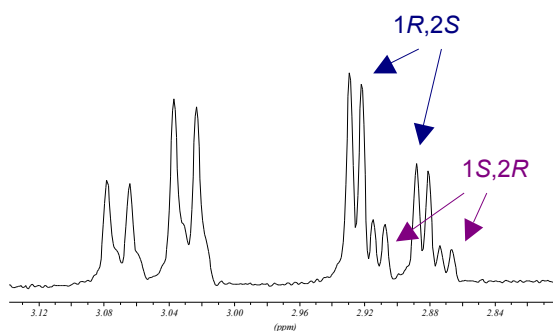
Gràfica 15-4: Evolució de $\Delta(\Delta\delta)$ dels protons H₁ i H₃ del *cis*-amino-2-indanol davant diferents CSA, concretament de **20** i **1**.



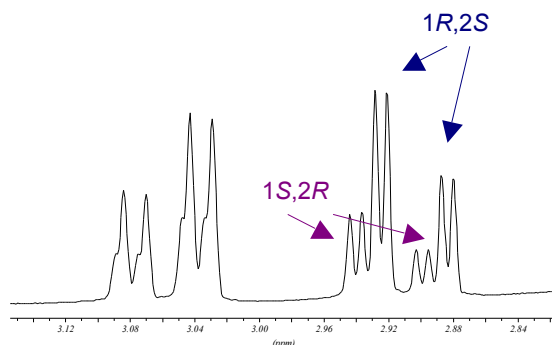
Gràfica 15-5: Evolució de (()) del protó H₃ del *cis*-amino-2-indanol **60** davant diferents CSA, concretament de **20** i **1**.

Aquest estudi, indica que el nostre alcohol provoca, sobre aquest solut, una no-equivalència dels protons estudiats majoritàriament superior a la de l'alcohol de Pirkle.

Per altra banda, és important fer notar, que en aquest cas, el desplaçament causat pels diferents CSA sobre **60** no té lloc en el mateix sentit. Mentre que l'alcohol **20** desplaça els protons cap a camps més alts l'altre agent de solvatació testat **1** ho fan cap a camps més baixos (Espectre 15-10 i Espectre 15-11).



Espectre 15-10: Desdoblament dels senyals dels H₃ i H_{3'} d'una mostra enriquida en l'enantiòmer (1*R*,2*S*) del *cis*-amino-2-indanol, amb una relació de 1mg de (1*S*,2*R*) per 3mg de (1*R*,2*S*), en presència de 0.2 equivalents del (*R*)-alcohol de Pirkle **1**.



Espectre 15-11: Desdoblament dels senyals dels H₃ i H_{3'} d'una mostra enriquida en l'enantiòmer (1*R*,2*S*) del *cis*-amino-2-indanol, amb una relació de 1 mg de (1*S*,2*R*) per 3 mg de (1*R*,2*S*), en presència de 0.2 equivalents de l'alcohol **20** enantiopur.

15.3 Discussió

Els resultats dels assaigs de solvatació entre l' , '-bis(trifluorometil)-10,10'-(9,9'-biantril)dimetanol **20** i diferents soluts, ens han permès comprovar que la difuncionalitat es tradueix, en la majoria de casos, en un augment en la capacitat solvatant d'un CSA. El responsable de que això no passi sempre, creiem que és degut a la pròpia estructura tridimensional del nostre CSA que fa que, depenent de la grandària del solut en estudi, la proximitat entre ambdós compostos sigui difícil. Com a conseqüència, si no hi ha suficient acostament, les interaccions seran més febles provocant una menor diferenciació dels senyals.