

16 ESTUDI DELS COMPLEXOS DE SOLVATACIÓ CSA-SOLUT PER RMN: MÈTODE DE JOB, CONSTANTS D'ASSOCIACIÓ I NOE INTERMOLECULARS

L'anàlisi i comprensió dels complexos de solvatació diastereomèrics formats entre un CSA i els diferents soluts a qui s'enfronta, és un punt que va adquirint cada vegada més importància a l'hora de ser capaços d'interpretar com funciona el fenomen del reconeixement quiral. És a dir, quines són les bases que fan que l'associació entre els diferents enantiòmers d'una mateixa molècula condueixi a diferents situacions energètiques.

L'estudi dels complexos d'associació formats en aquesta tesi doctoral es va iniciar amb la determinació de l'estequiometria de cada complex, seguit d'una avaluació de la seva constant d'equilibri i finalment es van realitzar una sèrie d'experiments NOE intermoleculars sobre aquells complexos on s'havia observat una major diferenciació, per veure quins efectes es produïen a nivell intermolecular. L'ús dels NOE per estudiar les interaccions intermoleculars ha estat àmpliament utilitzat tant en la bibliografia¹ com en el nostre grup de treball.²

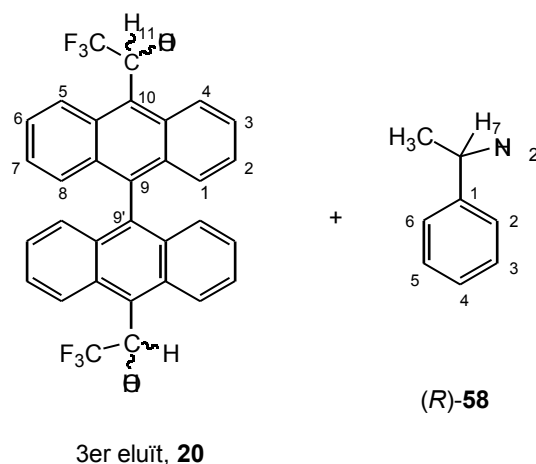
16.1 DETERMINACIÓ DE L'ESTEQUIOMETRIA DELS COMPLEXOS FORMATS: MÈTODE DE JOB

El mètode de Job és un dels més usats en la determinació de l'estequiometria de complexos en situacions d'intercanvi ràpid en solució. Aquest es pot aplicar sempre que la concentració total de les espècies en solució es mantingui constant, és a dir, sempre que les espècies en joc siguin totalment solubles en el dissolvent emprat.

El fonament teòric d'aquest mètode es troba descrit en la introducció. El paràmetre a seguir és el valor del desplaçament químic dels protons afectats per la formació del complex diastereomèric.

¹ a) Pirkle, W. H.; Selness, S. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3252. b) Mo, H.; Pochapsky, T. *Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1997**, *30*, 1.

² a) Moragas, M.; Cervelló, E.; Port, A.; Jaime, C.; Virgili, A.; Ancian, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8689. b) Port, A. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **1998**. c) Muñoz, A. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2000**.

16.1.1 Estudi del complex format entre el tercer enantiòmer eluït de **20** i la (*R*)-**58**

Per realitzar aquest estudi, es van preparar dues dissolucions d'igual concentració (0.01M) de cadascuna de les espècies implicades en l'associació. Una solució contenia 26.4 mg (0.048 mmols) d'alcohol **20** en 4.8 ml de cloroform deuterat i l'altra contenia 6.11 μ l (0.048 mmols) d'amina (*R*)-**58** en 4.8 ml del mateix dissolvent deuterat.

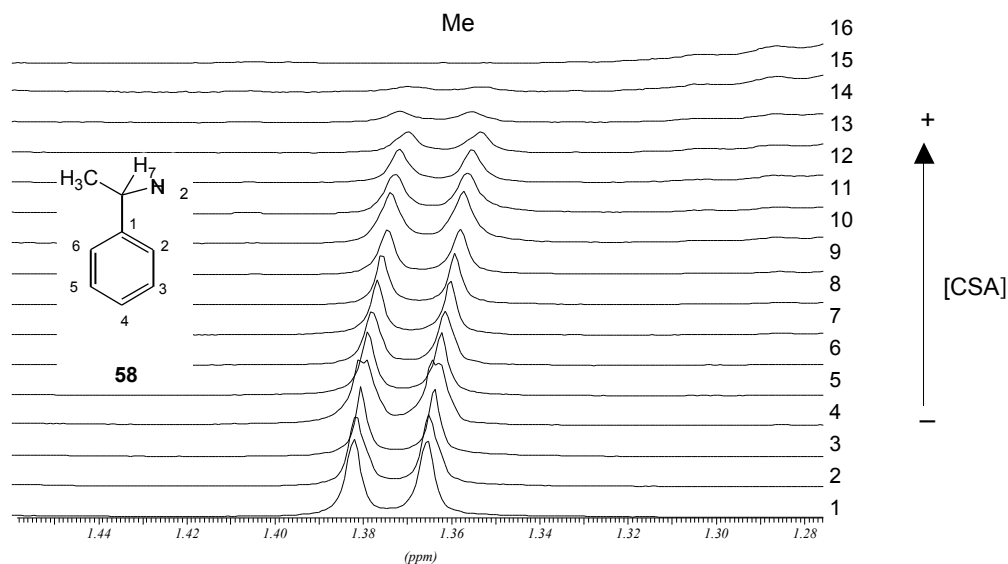
A partir d'aquestes dissolucions es van preparar 16 mostres on la concentració de cada una de les espècies variava, però amb un volum total constant de 0.6 ml i una concentració final de 0.01M. Les concentracions de l'amina i l'alcohol en les diferents mostres queden recollides en la Taula 16-1.

Mostra	[alcohol 20] M	[amina 58] M	[alcohol 20] /0.01*	[amina 58] /0.01*
1	0	0.0100	1.0000	0
2	0.0007	0.0093	0.9330	0.0044
3	0.0013	0.0087	0.8670	0.0088
4	0.0020	0.0083	0.8330	0.0110
5	0.0027	0.0073	0.7330	0.0168
6	0.0033	0.0067	0.6670	0.0220
7	0.0040	0.0060	0.6000	0.0264
8	0.0050	0.0053	0.5330	0.0315
9	0.0053	0.0047	0.4670	0.0352

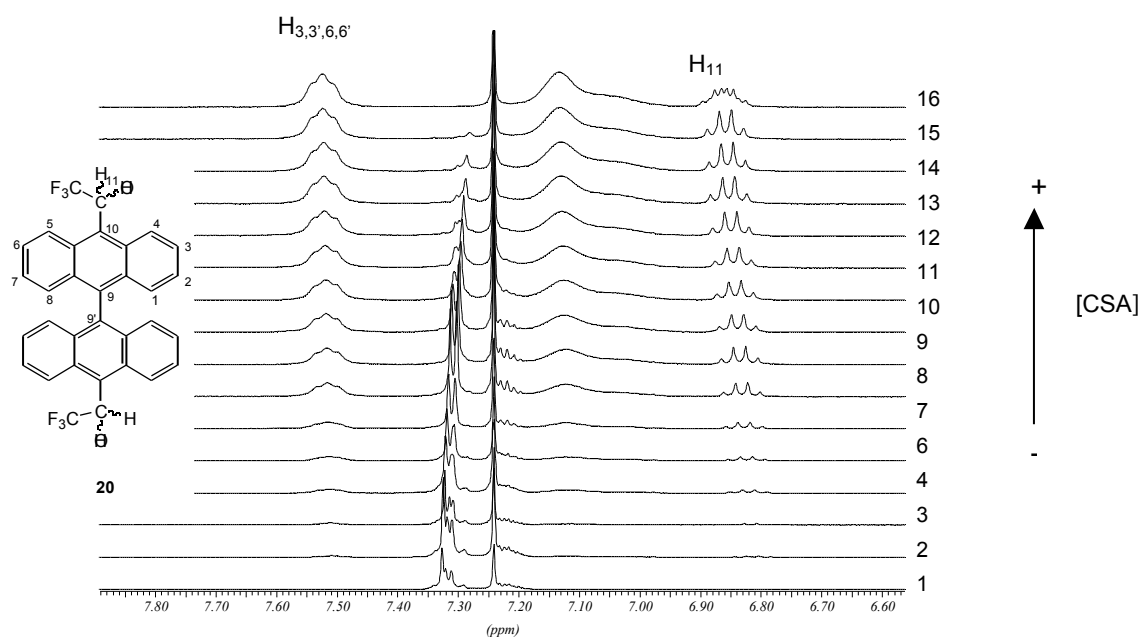
10	0.0060	0.0040	0.4000	0.0410
11	0.0067	0.0033	0.3330	0.0440
12	0.0073	0.0027	0.2670	0.0491
13	0.0083	0.0020	0.2000	0.0542
14	0.0087	0.0013	0.1330	0.0557
15	0.0093	0.0007	0.0670	/
16	0.0100	0	0	0

Taula 16-1: Valors de les concentracions d'alcohol **20** i d'amina **58** en cadascuna de les mostres preparades. (*) el valor que porta aquest símbol representa la concentració total en les mostres (0.01 M).

A continuació es va realitzar un espectre de protó de cada mostra a 298 K i 64 scans d'acumulació. L'observació del conjunt d'aquests espectres mostren que els protons que presenten més moviment corresponen a senyals de l'amina, concretament, el H₇ i el Me. Mentre que pel que fa a l'alcohol, el desplaçament és inferior i els més afectats són els protons aromàtics H_{3,3',6,6'} i el quartet del H₁₁. L'Espectre 16-1 i l'Espectre 16-2 recullen l'evolució d'alguns d'aquest protons.



Espectre 16-1: Seqüència d'espectres de protó enregistrats a les diferents mostres preparades, des de la 1 fins a la 16, on es mostra la variació del desplaçament químic que han patit els protons metílics de l'amina.



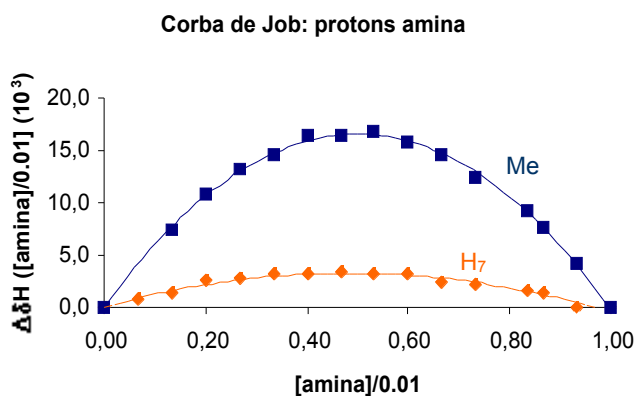
Espectre 16-2: Seqüència d'espectres de protó enregistrats a les diferents mostres preparades, des de la 1 fins a la 16, on es mostra la variació del desplaçament químic observada sobre els protons $H_{3,3',6,6'}$ i H_{11} de l'alcohol.

A partir d'aquests experiments es va poder extreure la variació en els desplaçaments químics dels protons de l'amina H_7 i Me, i la dels protons de l'alcohol, $H_{3,3',6,6'}$ i H_{11} (Taula 16-2). Les gràfiques que resulten en representar els valors obtinguts en la taula anterior *versus* el quocient de les concentracions de l'espècie respecte el total, donen lloc a una paràbola, el vèrtex de la qual indica la relació molar existent en el complex format.

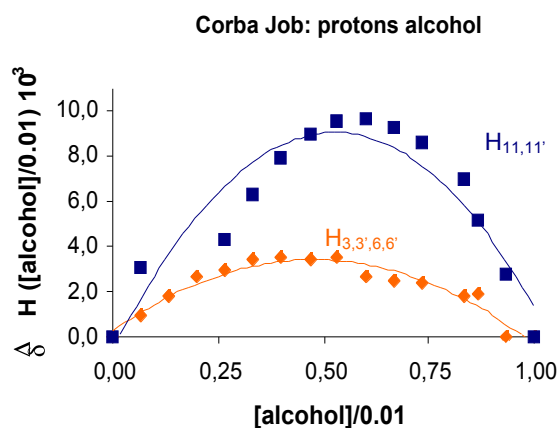
Mostra	^(a) (H_7) [*] ([amina]/0.01)	^(a) (Me) [*] ([amina]/0.01)	^(a) ($H_{3,3',6,6'}$) [*] ([alcohol]/0.01)	^(a) ($H_{11,11'}$) [*] ([alcohol]/0.01)
1	0	0	0	0
2	4.1	0	1.0	2.8
3	7.6	1.3	1.9	5.2
4	9.2	1.6	2.6	7.0
5	12.3	2.2	2.9	8.6
6	14.7	2.5	3.4	9.3

7	15.8	3.1	3.5	9.7
8	16.8	3.1	3.5	9.6
9	16.4	3.5	3.5	9.0
10	16.4	3.2	2.6	7.9
11	14.7	3.2	2.5	6.3
12	13.1	2.8	2.4	4.3
13	10.8	2.5	1.8	/
14	7.4	1.4	1.9	/
15	/	0.8	0	3.1
16	0	0	0	0

Taula 16-2: Valors obtinguts després de multiplicar la variació dels desplaçaments químics () per la concentració de l'espècie a la qual pertany el protó analitzat del complex CSA-solut.^(a)
Unitats per 10^3 .



Gràfica 16-1: Corbes de Job pels protons de l'amina, **58**.



Gràfica 16-2: Corbes de Job pels protons de l'alcohol **20**.

Com es pot observar clarament en les Gràfica 16-1 i Gràfica 16-2 els màxims de totes les paràboles obtingudes es troben situats a un valor de 0.5 en l'eix de les x. Aquest fet indica que segons el mètode aplicat (mètode de Job) l'estequiometria del complex alcohol **20**:*(R)*-**58** és 1:1.

16.1.2 Estudi del complex format entre el tercer enantiòmer eluït de **20** i la *(RS)*-**59**

El procediment seguit ha estat el mateix que l'utilitzat en el cas anterior.

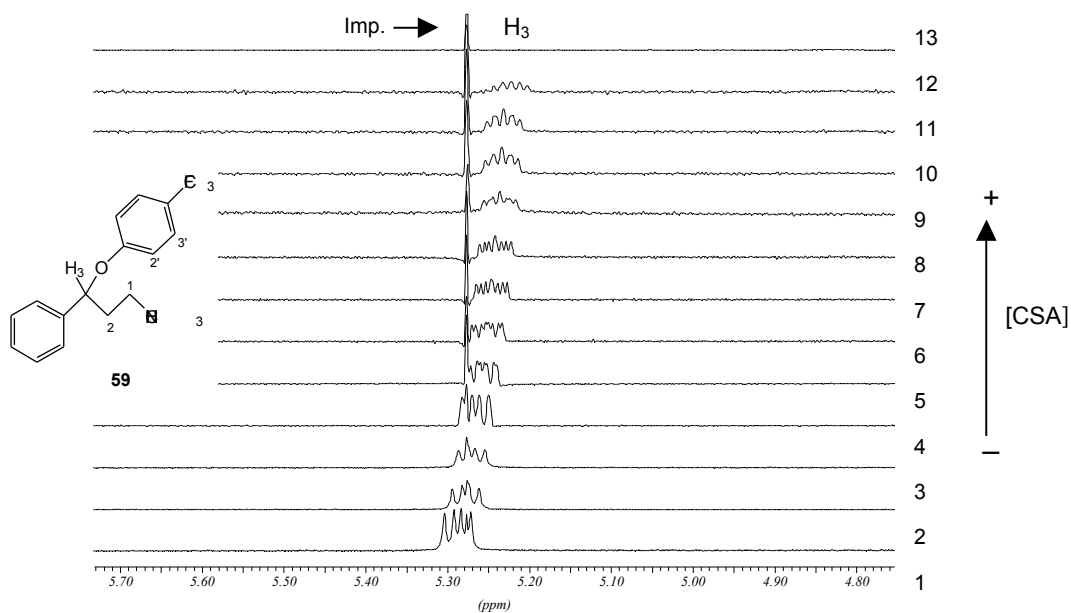
Per tal de disposar de les mostres necessàries per fer l'estudi de l'estequiometria d'aquest complex, es preparen dues solucions de concentració 0.01 M en CDCl_3 . Una conté 14.8 mg (0.0048 mmols) de *(RS)*-fluoxetina racèmica en 4.8 ml de dissolvent deuterat i l'altre 26.4 mg (0.048 mmols) de l'alcohol **20** enantiopur en 4.8 ml del mateix solvent. Tot seguint es van mesclant les dues dissolucions preparades, tal com s'indica a la Taula 16-3, obtenint-se així una sèrie de solucions de 0.6 ml amb diferent relació CSA/solut. A continuació, s'enregistra un espectre de protó de cada mostra. La temperatura de treball va ser de 308 K i es van realitzar 64 scans d'acumulació.

Mostra	[alcohol 20] M	[59] M	[alcohol 20]/0.01*	[59]/0.01*
1	0	0.010	0	1
2	0.0007	0.0093	0.0667	0.9330
3	0.0013	0.0087	0.1333	0.8667
4	0.0020	0.0083	0.2000	0.80

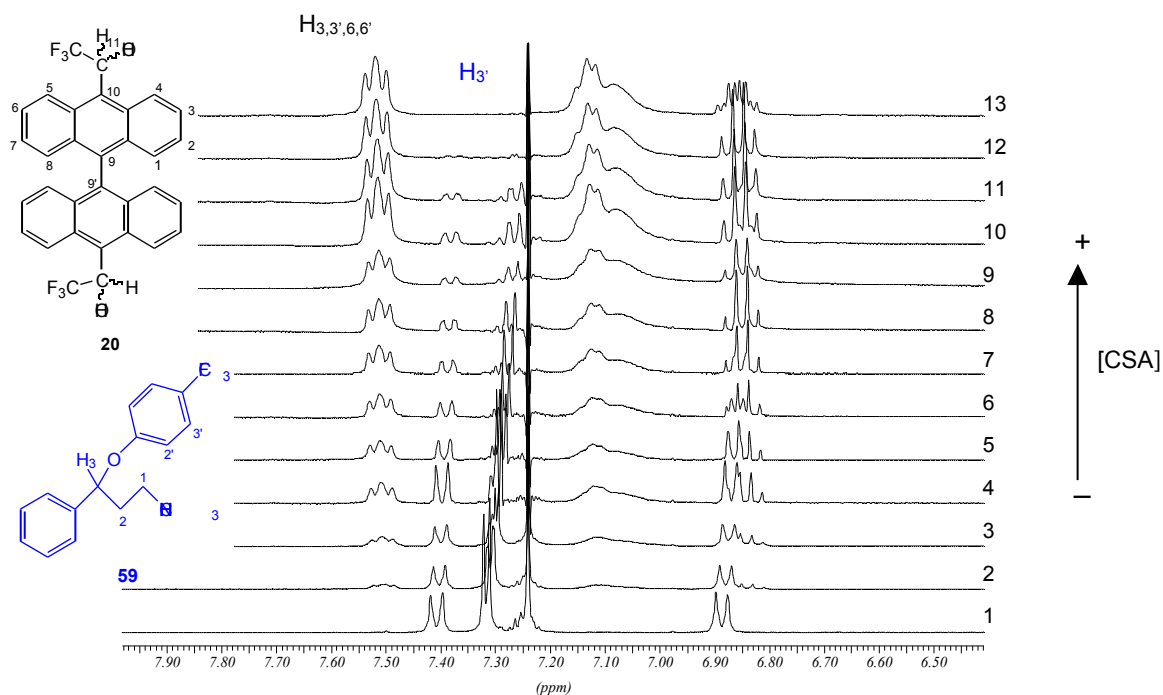
5	0.0027	0.0073	0.2667	0.7333
6	0.0033	0.0067	0.3333	0.6667
7	0.0040	0.0060	0.40	0.60
8	0.0047	0.0053	0.4667	0.5333
9	0.0053	0.0047	0.5333	0.4667
10	0.0060	0.0040	0.60	0.40
11	0.0067	0.0033	0.6667	0.3333
12	0.0073	0.0027	0.7333	0.1667
13	0.010	0	1	0

Taula 16-3: Valors de les concentracions d'alcohol **20** i de **59** en cadascuna de les mostres preparades. (*) el valor que porta aquest símbol representa la concentració total en les mostres (0.01 M).

Els protons seguits, per tal de determinar el valor de l'estequiometria d'aquest complex, han estat els H₃ i H_{3'} de la (*RS*)-fluoxetina, que experimenten un desplaçament dels seus senyals cap a camps més alts (Espectre 16-3 i Espectre 16-4) i els H_{3,3',6,6'} de l'alcohol **20** (Espectre 16-4) que tot i que es desplacen poc, ho fan cap a camps més baixos. No s'han resumit la totalitat dels protons d'ambdues molècules perquè en molts d'ells es fa difícil veure l'evolució patida degut a la superposició amb altres senyals i perquè s'ha suposat que els mostrats ja són suficientment representatius.



Espectre 16-3: Seqüència d'espectres de protó enregistrats a les diferents mostres preparades, des de la 1 fins a la 13, on s'observa la variació del desplaçament químic pel protó H₃ del compost **59**. La impureza que apareix en l'espectre és CH₂Cl₂.

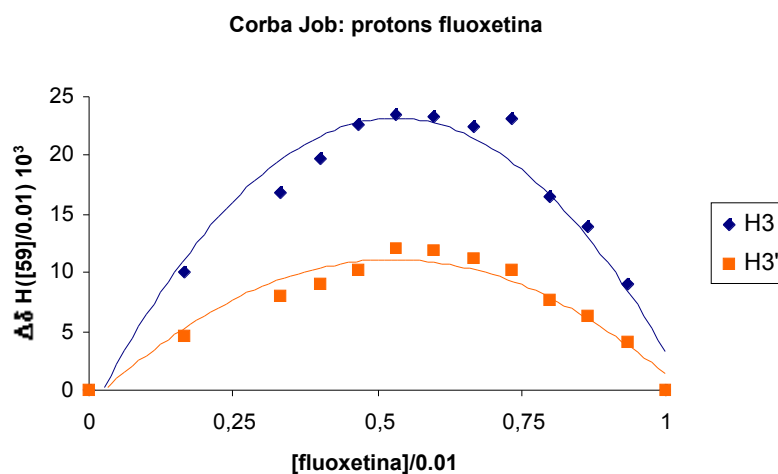


Espectre 16-4: Seqüència d'espectres de protó enregistrats a les diferents mostres preparades, des de la 1 fins a la 13, on s'observa la variació del desplaçament químic pel protó H₃ del compost **59** i pel H_{3,3',6,6'} de l'alcohol **20**.

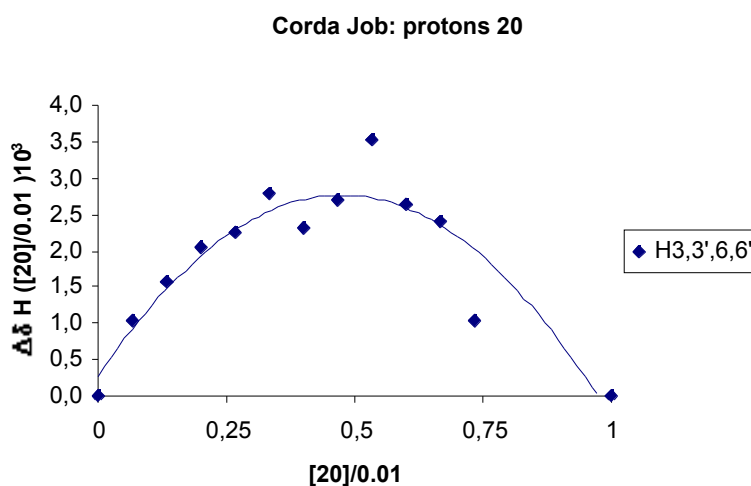
De l'observació d'aquest espectres s'extreu el valor de la variació del desplaçament químic de cada protó avaluat i es construeix la taula (Taula 16-4). La representació gràfica de les dades aconseguides (Gràfica 16-3 i Gràfica 16-4) donarà lloc a diferents paràboles, el punt màxim de les quals donarà l'estequiometria del complex en estudi.

Mostra	^(a) (H ₃)*([59]/0.01)	^(a) (H ₃)*([59]/0.01)	^(a) (H _{3,3',6,6'})*([20]/0.01)
1	0	0	0
2	8.96	4.1	0.0154
3	14.0	6.3	0.0117
4	16.5	7.6	0.0102
5	23.2	10.2	0.0084
6	22.5	11.2	0.0084
7	23.3	11.9	0.0058
8	23.5	12.1	0.0058
9	22.6	10.3	0.0066
10	19.7	9.1	0.0044
11	16.9	8.1	0.0036
12	10	4.5	0.0014
13	0	0	0

Taula 16-4: Valors obtinguts després de multiplicar la variació dels desplaçaments químics () per la concentració de l'espècie a la qual pertany el protó analitzat del complex CSA-solut. ^(a)
Unitats multiplicades per 10³.



Gràfica 16-3: Corbes de Job pels protons de la fluoxetina, **59**.



Gràfica 16-4: Corbes de Job pels protons de l'alcohol, **20**.

Tot i que en aquest cas alguns punts es desvien una mica del comportament parabòlic, es pot observar una certa tendència que indica un màxim a 0.5 per tots els protons estudiats. Per tant, es pot dir que l'estequiometria del complex format entre l'alcohol **20** enantiopur i la (*RS*)-fluoxetina és també 1:1.

Cal mencionar que normalment el mètode de Job s'aplica sobre complexos on les dues espècies involucrades es troben en forma enantiopura, d'aquesta manera únicament existeix un equilibri de solvatació en la mostra en estudi. En el nostre grup de treball s'han intentat separar els enantiòmers de la fluoxetina, per tal de disposar de la (*R*)-fluoxetina i

de la (S)-fluoxetina, sense èxit. Creiem que aquest factor podria ser el causant que en alguns protons les dades representades no s'ajustin a una paràbola perfecta.

16.1.3 Discussió

Tant en l'anàlisi del primer complex d'associació estudiat com del segon, es troba un comportament similar pel que fa a l'estequiometria. En ambdós casos, una molècula de solut s'enfronta a una molècula de CSA. Per tant, es pot sospitar que l'alcohol en estudi té tendència a formar complexos d'associació 1:1.

16.2 DETERMINACIÓ DE LA CONSTANT D'ASSOCIACIÓ: MÈTODE EQUIMOLAR³

Un repàs bibliogràfic⁴ va mostrar que quan les constants d'ambdós equilibris, el d'associació amb l'enantiòmer *R* i el del *S*, no presenten unes diferències massa grans; tant els resultats obtinguts a partir de l'estudi de la mescla racèmica, com els obtinguts a partir de les mostres enantiopures, coincideixen. D'altra banda, en el cas que les constants K_R i K_S siguin d'ordres diferents els valors obtinguts a partir de l'estudi del racèmic i dels enantiòmers són molt dissemblants. Així doncs, es va creure convenient per tal dur a terme un estudi rigorós, avaluar el valor de *K* dels complexos amb mostres enantiopures. Donat que dels quatre soluts que s'han enfrontat a l'alcohol **20** només disposem de dos en forma enantiopura, l' *R*-metilbenzilamina **58** i l'amino-2-indanol **60**, l'avaluació de la *K* d'equilibri tan sols es realitzarà sobre aquests dos complexos.

La determinació de la constant termodinàmica (*K*) d'equilibri dels complexos formats es va dur a terme aplicant el mètode equimolar (capítol **Error!No se encuentra el origen de la referencia.**). Aquest mètode requereix que tant la concentració de solut com la de CSA siguin iguals (relació 1:1).

16.2.1 Avaluació de *K* en el complex format entre l'alcohol **20** i l'amina **58**

Es van preparar dues mostres d'alcohol **20** enantiopur (3er enantiòmer eluït en l'HPLC quiral) amb una concentració 0.06 M. A una d'elles es van addicionar 3.05 μ l (0.024 mmols) de (*R*)-metilbenzilamina i a l'altra la mateixa quantitat de (*S*)-

³ a) Bouquant, J.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2337. b) Koy, C.; Michalik, M.; Döbler, C.; Oheme, G. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 660.

⁴ Koy, C.; Michalik, M.; Döbler, C.; Oheme, G. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 660.

metilbenzilamina. A part, es va preparar un blanc que contenia un dels dos enantiòmers de l'amina **58**. La concentració d'aquesta última mostra evidentment també era 0.06 M. Sobre aquestes solucions es van realitzar successives addicions de dissolvent deuterat (0.1 ml) enregistrant-se després de cada una d'elles el corresponent espectre de protó a 298 K.

A la taula següent es resumeixen les variacions dels desplaçaments químics obtinguts en augmentar la dilució. Els protons avaluats han estat el H₇ i el Me de la (*R*)-**58** i de la (*S*)-**58**.

Protó	S ₀ (M)	R (ppm)	S (ppm)
Me	0.059	0.0319	0.0238
	0.047	0.0294	0.0214
	0.039	0.0277	0.0196
	0.034	0.0259	0.0189
H ₇	0.059	0.1193	0.0612
	0.047	0.1106	0.0549
	0.039	0.1032	0.0518
	0.034	0.0983	0.0493

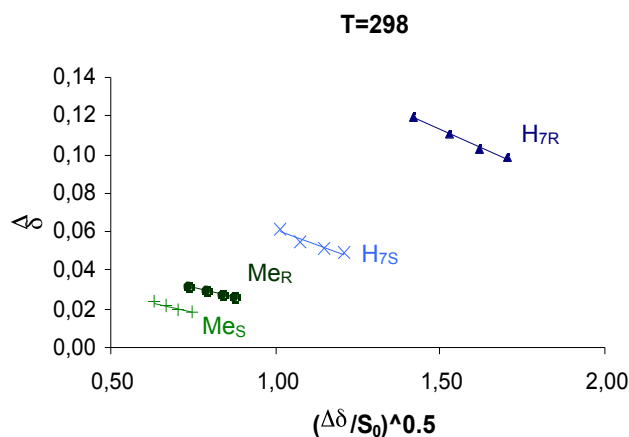
Taula 16-5: Variació dels desplaçaments químics dels protons H₇ i Me de la (*R*) i la (*S*)-**58** en presència d'un equivalent de CSA, **20**. S₀ és la concentració de solut en cada mostra. δ_{blanc} = mostra-

A partir d'aquestes dades i tenint en compte que l'estequiometria del complex format és 1:1 (veure apartat 16.1.1), es pot determinar el valor de la K d'associació aplicant l'equació simplificada de Bouquant i Chuche (Equació 16-1).

$$\delta = \delta_c - \sqrt{\frac{\delta_c}{K_1}} \sqrt{\frac{\delta}{[S]_0}}$$

Equació 16-1

La representació gràfica de δ versus (δ_c/K)^{0.5}, per cada protó estudiat, dona lloc a una recta amb ordenada a l'origen δ_c i pendent (δ_c/K)^{1/2} (Gràfica 16-5).



Gràfica 16-5: Rectes de l'Equació 16-1 per als protons de la (R) i la (S)-58 en presència d'un equivalent de 20 enantiopur.

Així doncs, gràcies a les dades obtingudes en aquestes gràfiques es poden determinar una sèrie de valors de K en funció del nucli estudiat i per a cada complex analitzat (Taula 16-6).

Protó	c		$(c/K)^{1/2}$		K	
	R	S	R	S	R	S
Me	0.062	0.051	-0.042	-0.044	35.1	26.3
H ₇	0.225	0.122	-0.075	-0.060	40.0	33.9

Taula 16-6: Valors de K a 298 K trobats mitjançant l'Equació 16-1.

Les dades resultants permeten calcular una K d'associació mitjana per cada un dels enantiòmers de l' α -metilbenzilamina 58 quan s'enfronten a l'alcohol 20. Així, tenim que $K_R=37.5 \pm 0.1$ i $K_S=30.1 \pm 0.1$. L'energia lliure de Gibbs (G^0), associada a aquest procés de solvatació, serà doncs de -9.0 kJ/mol per l'enantiòmer R i de -8.4 kJ/mol pel S.

La poca diferència entre les dues constants (0.6) fa evident que, la diferent estabilitat entre el complex d'associació (R)-58:20 enantiopur i el (S)-58:20 enantiopur, no és la responsable de l'enantiodiferenciació observada () en les proves de solvatació. Tenint en compte, que en el valor de $\Delta\delta$ observat hi contribueixen tant la constant de formació del complex com la seva geometria, podem dir que el fet que els senyals del

$$G^0 = -RT \ln K$$

complex format amb un enantiòmer es desplacin més que els de l'altre és degut, possiblement, a una diferent geometria d'aquests complexos i no als diferents valors de K.

Per últim i per tal d'aportar una dada més a aquest estudi, es va determinar el valor de la K d'associació a diferents temperatures, concretament a 283 K, 268 K i 253 K. Les mostres utilitzades van ser les preparades anteriorment.

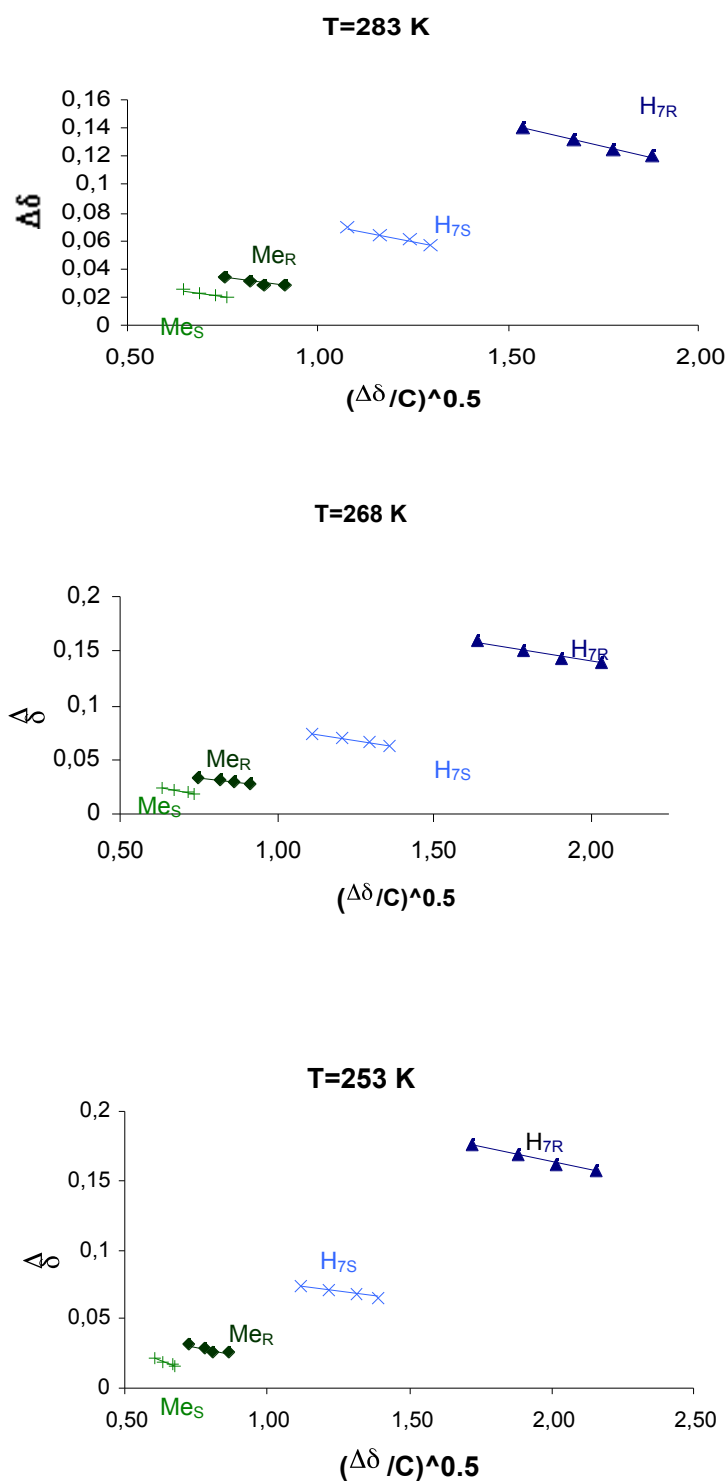
Experimentalment s'ha comprovat que en disminuir la temperatura s'observa un increment de les diferències en el desplaçament químic d'un i altre enantiòmer.

Així doncs, un cop enregistrats tots els espectres necessaris, els resultats obtinguts a cada temperatura de treball queden resumits en les següents taules:

Protó	S ₀ (M)	T=283 K		T=268 K		T=253 K	
		R(ppm)	S (ppm)	R(ppm)	S (ppm)	R(ppm)	S (ppm)
Me	0.059	0.0336	0.0248	0.0332	0.0238	0.0311	0.0217
	0.047	0.0318	0.0224	0.0318	0.0213	0.0287	0.0189
	0.039	0.0290	0.0210	0.0294	0.0203	0.0259	0.0178
	0.034	0.0283	0.0196	0.0283	0.0182	0.0255	0.0154
H ₇	0.059	0.1403	0.0689	0.1592	0.0735	0.1760	0.0738
	0.047	0.1321	0.0637	0.1508	0.0693	0.1679	0.0703
	0.039	0.1242	0.0609	0.1438	0.0665	0.1606	0.0682
	0.034	0.1200	0.0570	0.1400	0.0626	0.1574	0.0654

Taula 16-7: Variació dels desplaçaments químics dels protons H₇ i Me de la (R) i la (S)-58 en presència d'un equivalent de CSA, **20** a 283 K, 268 K i 253 K. S₀ és la concentració de solut en cada mostra.

Igual que en el cas anterior, aplicant l'equació de Bouquant i Chucho, s'obtenen un seguit de rectes que permetran trobar el valor de K per a cada protó analitzat.



Gràfica 16-6: Rectes de l'Equació 16-1 a 283, 268 i 253K pels protons de la (R) i la (S)-**58** en presència d'un equivalent de **20** enantiopur.

La pendent i l'ordenada a l'origen de les rectes presentades en les gràfiques anteriors van permetre construir les següents taules:

Protó	c		$(c/K)^{1/2}$		K	
	R	S	R	S	R	S
Me	0.060	0.053	-0.035	-0.044	49.0	27.4
H ₇	0.233	0.124	-0.061	-0.052	62.6	45.8

Taula 16-8: Valors de K a T=283 K trobats mitjançant l'Equació 16-1.

Protó	c		$(c/K)^{1/2}$		K	
	R	S	R	S	R	S
Me	0.056	0.055	-0.031	-0.050	58.3	22.0
H ₇	0.240	0.121	-0.050	-0.043	96.0	65.4

Taula 16-9: Valors de K a T=268 K trobats mitjançant l'Equació 16-1.

Protó	c		$(c/K)^{1/2}$		K	
	R	S	R	S	R	S
Me	0.061	0.065	-0.041	-0.073	36.3	12.19
H ₇	0.251	0.107	-0.044	-0.030	129.6	118.9

Taula 16-10: Valors de K a T=253 K trobats mitjançant l'Equació 16-1.

L'observació d'aquestes dades mostren dos punts que cal considerar. En primer lloc s'observa una tendència global, en la qual el valor de K augmenta en disminuir la temperatura i en segon lloc es pot apreciar com s'accentua la diferència entre ambdues constants. Per tant, podria ser que el factor constant d'associació (K) adquirís certa importància en el procés d'enantiodiferenciació a temperatures inferiors a 298 K.

Una anàlisi més exhaustiva dels valors obtinguts, obliguen a menysprear les dades de l'estudi realitzat a 253 K donat que són totalment dispars. Aquest fet creiem que pot ser degut a la baixa solubilitat de les espècies involucrades en l'associació o fins i tot la del

propi complex a aquesta temperatura. L'aparició de precipitació en el tub de ressonància fa que els espectres enregistrats portin a dades poc fiables.

Finalment, si es tracten les dades de les constants a baixa temperatura de la manera habitual, els resultants de les constants mitjanes i les energies lliures de formació d'aquest estudi queden resumits a continuació:

A T=300 K	$K_R=37.5 \pm 0.1$ $G_R^0 = -9.0 \pm 0.1$ kJ/mol	$K_S=30.1 \pm 0.1$ $G_S^0 = -8.4 \pm 0.1$ kJ/mol
A T=283 K	$K_R=55.8 \pm 0.1$ $G_R^0 = -9.4 \pm 0.1$ kJ/mol	$K_S=36.6 \pm 0.1$ $G_S^0 = -8.4 \pm 0.1$ kJ/mol
A T=268 K	$K_R=77.1 \pm 0.1$ $G_R^0 = -9.6 \pm 0.1$ kJ/mol	$K_S=43.7 \pm 0.1$ $G_S^0 = -8.4 \pm 0.1$ kJ/mol

16.2.2 Avaluació de K en el complex format entre l'alcohol **20** i el *cis*-amino-2-indanol **60**

La determinació de la K per aquest complex es va dur a terme una vegada més aplicant el mètode equimolar.

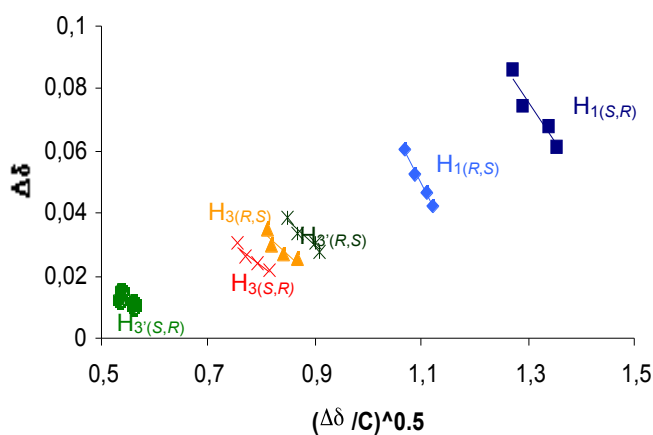
Per tant, es van preparar dues solucions de 14.75 mg (0.027 mmols) d'alcohol **20** enantiopur (3er enantiòmer eluït en l'HPLC quiral) en 0.5 ml de CDCl₃ (0.05M). Sobre una d'elles es van afegir 4 mg (0.027 mmols) del (1*R*,2*S*)-amino-2-indanol i en l'altra la mateixa quantitat del (1*S*,2*R*)-amino-2-indanol. A part, es va preparar una tercera solució que contenia 4 mg (0.027 mmols) de (1*R*,2*S*)-amino-2-indanol dissolts en 0.5 ml de CDCl₃ i que es va utilitzar com a blanc. Aquestes mostres es van anar diluint amb diverses addicions de 0.1 ml de CDCl₃ i es van registrar els espectres corresponents després de cada addició. La temperatura de treball va ser de 298 K.

La Taula 16-11 resumeix els valors de la variació dels desplaçaments químics procedents dels protons H₁, H₃ i H_{3'} del *cis*-amino-2-indanol.

Protó	S ₀ (M)	R,S (ppm)	S,R (ppm)
H ₁	0.054	0.061	0.086
	0.047	0.052	0.074
	0.038	0.047	0.068
	0.033	0.042	0.061
H ₃	0.054	0.035	0.030
	0.047	0.030	0.026
	0.038	0.027	0.024
	0.033	0.025	0.022
H _{3'}	0.054	0.038	0.015
	0.047	0.034	0.013
	0.038	0.031	0.012
	0.033	0.028	0.010

Taula 16-11: Variació dels desplaçaments químics dels protons H₁, H₃ i H_{3'} del (1*R*,2*S*)-amino-2-indanol i del (1*S*,2*R*)-amino-2-indanol en presència d'un equivalent de CSA, **20**. S₀ és la concentració de solut en cada mostra. = blanc⁻ mostra-

Si es suposa que l'estequiometria del complex format entre l'alcohol **20** i el *cis*-amino-2-indanol **60** és 1:1, es pot aplicar l'equació simplificada de Bouquant i Chucho. Les rectes obtingudes es mostren a continuació:



Gràfica 16-7: Rectes que s'obtenen quan s'aplica l'Equació 16-1 a 298 K pels protons del (1*R*,2*S*)-amino-2-indanol i del (1*S*,2*R*)-amino-2-indanol en presència d'un equivalent de **20** enantiopur.

A partir de l'ordenada a l'origen i la pendent d'aquestes rectes s'obtenen els valor de les K d'associació per a cada protó avaluat. La Taula 16-12 constitueix un recull de les dades obtingudes.

Protó	c		$(c/K)^{1/2}$		K	
	1R,2S	1S,2R	1R,2S	1S,2R	1R,2S	1S,2R
H ₁	0.419	0.421	-0.336	-0.265	3.7	6.0
H ₃	0.151	0.133	-0.146	-0.137	7.1	7.1
H _{3'}	0.177	0.067	-0.164	-0.100	6.8	6.7

Taula 16-12: Valors de K a T=298 K trobats mitjançant l'Equació 16-1.

Si fem la mitjana dels valors de les K d'equilibri trobades per cada protó tenim que : $K_{RS}=6.9 \pm 0.1$ i $K_{SR}=6.6 \pm 0.1$. L'energia lliure associada a aquestes complexacions, calculada a partir de la constant mitjana trobada, és: $G_{RS}^0 = -4.4 \pm 0.1$ kJ/mol i $G_{SR}^0 = -4.7 \pm 0.1$ kJ/mol.

Com es pot observar, els resultats trobats per K_{RS} i K_{SR} són molt similars, per tant aquesta dada coincideix amb el comportament que presentaven les K d'associació determinades en l'equilibri de solvatació entre l'alcohol **20** i l' -metilbenzilamina, **58**. En aquesta ocasió també es pot dir que la geometria de cadascun dels complexos formats juga un paper molt important en dels desplaçaments químics de cada enantiòmer, mentre que la K d'associació no.

16.2.3 Discussió

La determinació de la K d'associació del complex alcohol **20**: -metilbenzilamina i la del complex alcohol **20**:*cis*-amino-2-indanol ha demostrat que el valor de K no justifica l'enantiodiferenciació observada entre enantiòmers i que per tant és la geometria qui té molt a veure en aquest fenomen. De la mateixa manera, també s'ha pogut apreciar que el fet d'observar un desplaçament superior no es tradueix en una K més gran.

Finalment, sembla ser que quan es treballa a temperatures baixes, l'estabilitat del complex format, és a dir la K, pot començar a adquirir rellevància i ser responsable juntament amb la temperatura de la variació en el desplaçament químic entre enantiòmers solvatats.

16.3 NOE INTERMOLECULARS

L'efecte nuclear Overhauser (NOE), com ja s'ha vist en la introducció, representa el canvi d'intensitat que experimenta un nucli quan es pertorben les transicions d'un altre nucli proper. Aquest canvi d'intensitat és degut a un mecanisme de relaxació dipol-dipol a través de l'espai i no per acoblaments escalars *spin-spin*. Així, els nuclis afectats no han d'estar units sinó que només necessiten estar propers en l'espai. Basant-se en això va sorgir el NOE intermolecular com una eina que aporta informació sobre com interaccionen les molècules en solució, a través de la saturació del nucli d'una molècula i l'observació d'un nucli d'una segona molècula. Tanmateix això només és possible quan la formació del complex és favorable (factor termodinàmic) i/o quan les molècules estan suficientment properes en l'espai (factor cinètic) com perquè els mecanismes de relaxació puguin actuar.

S'han realitzat experiments NOE en dues dimensions, per tal d'aportar alguna dada més sobre els complexos que han donat lloc a més bona enantiodiferenciació, és a dir els complexos formats entre l'alcohol **20** i l' *N*-metilbenzilamina i aquest mateix alcohol amb el *cis*-amino-2-indanol.

En cap dels dos casos s'ha obtingut cap dada rellevant al respecte.