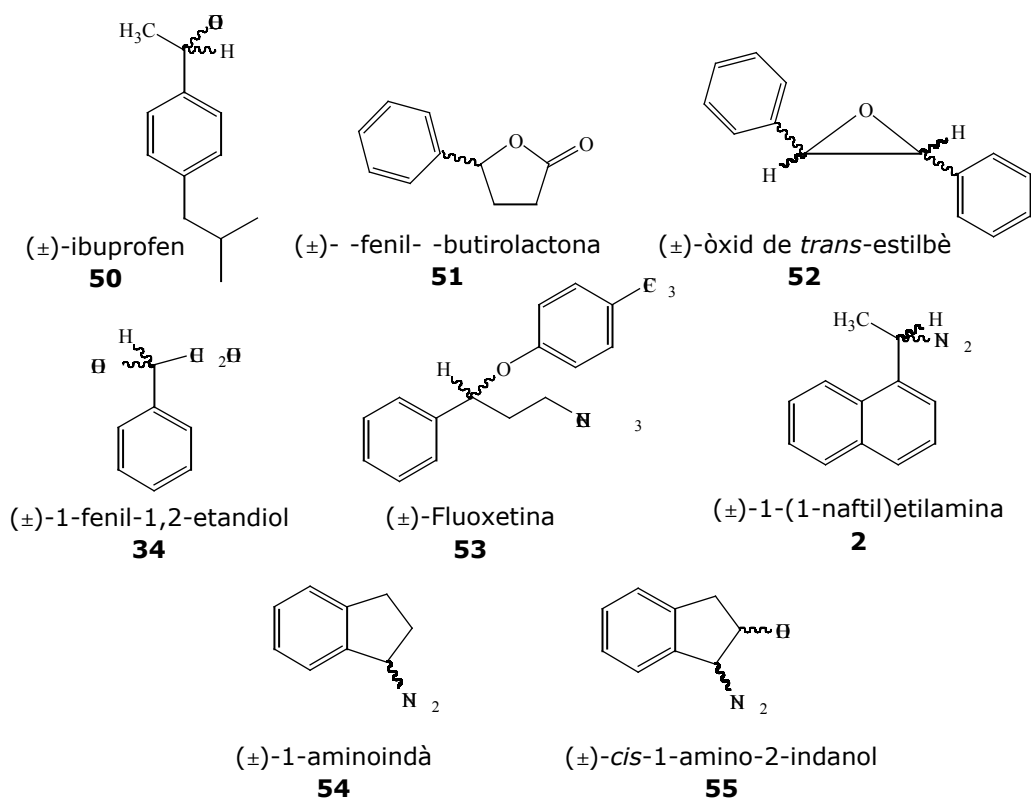


## 10 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L'ALCOHOL **11** AMB DIFERENTS SOLUTS

Una vegada sintetitzat l'alcohol **11** i separades les seves formes enantiopures (*R,R*)-(-)-**11** i (*S,S*)-(+)-**11**, calia avaluar la seva capacitat com agent solvatant i comparar els resultats, sota les mateixes condicions experimentals, amb els proporcionats per l'alcohol de Pirkle **1**. D'aquesta manera es podria contrastar la hipòtesi de si la presència d'un segon grup quiral a la molècula era capaç d'augmentar la capacitat enantiodiferenciadora del CSA.

Les consideracions generals sobre la metodologia emprada van ser exactament les mateixes que es van tenir en compte en les anteriors proves de solvatació (veure capítol 7). El dissolvent emprat fou  $\text{CDCl}_3$  i el nucli observat fou  $^1\text{H}$ .

Els soluts quirals escollits amb els quals es realitzà l'estudi comparatiu entre el derivat mono- i di- funcionals són de naturalesa molt diversa (Figura 10.1). Entre ells hi ha grups del tipus àcid carboxílic, lactona, epòxid, amina, alcohol, aminoalcohol, etc... A més, tots ells presentaven en la seva estructura algun anell aromàtic, la qual cosa permetia una interacció del tipus  $\pi$ -stacking amb la part antracènica del CSA.



**Figura 10.1** Solut amb els quals s'han realitzat assaigs de solvatació.

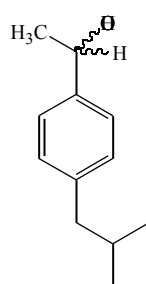
L'estudi exposat en el present capítol fa incidència en l'existència d'una bona enantiodiferenciació obtinguda en emprar l'alcohol **11** en front dels diversos soluts quirals anteriorment esmentats. Posteriorment, l'anàlisi dels complexos d'associació diastereoisomèrics formats que se'n deriven de la interacció entre el CSA-solut s'exposen en el capítol següent. En ell, s'aprofundirà sobre l'estequiometria i la determinació de la constant d'associació ( $K$ ) d'aquests, així com de l'evidència d'efecte nOe intermolecular.

## 10.1 Assaigs de solvatació

Tal i com proposa el model de solvatació d'ariltrifluorometilcarbinols,<sup>1</sup> explicat amb més detall en el capítol 3, per tal que existeixi una interacció entre el CSA i solut, aquest últim ha de posseir un o més punts bàsics en la seva estructura. Tot i així es va decidir assajar amb els soluts **50** i **51**, on l'alcohol de Pirkle **1** no havia estat capaç de produir cap tipus d'enantiodiferenciació. Els altres soluts emprats, pel fet de presentar centres bàsics, ja es preveia que ambdós CSAs serien capaços de produir certa enantiodiferenciació.

Cal especificar que els assaigs de solvatació van ésser realitzats amb l'enantiòmer més fàcilment assequible, l'alcohol (*R,R*)-**11**. Però caldria esperar els mateixos resultats si en el seu lloc s'hagués emprat el seu enantiòmer (*S,S*)-**11**. L'espècie *meso*, diastereoisomèrica, degut al fet de posseir un pla de simetria no va presentar cap capacitat enantiodiferenciadora. La mitjana de les formes complexades entre CSA-solut eren equivalents i no donava lloc a diferències en l'espectre.

### 10.1.1 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R,R*)-**11** i l'ibuprofen racèmic **50**



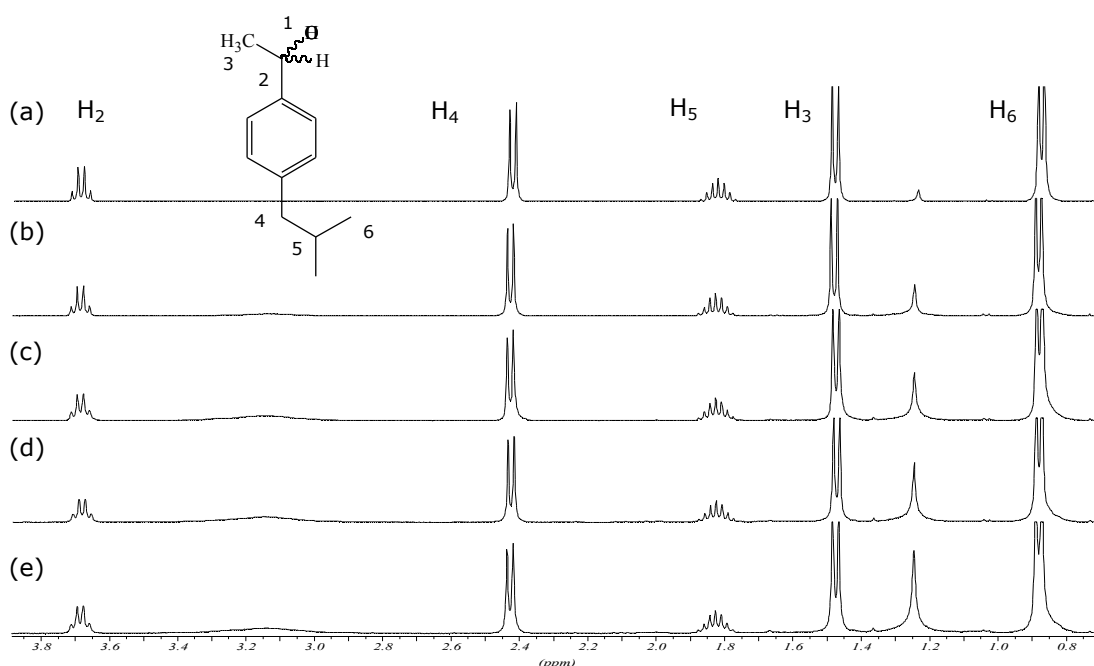
**50**

L'assaig de solvatació entre l'alcohol (*R,R*)-**11** i l'ibuprofen racèmic **50**, un principi actiu emprat com a antiinflamatori, va consistir en preparar una mostra amb 3 mg d'aquest (0.015 mmol, 1 equivalent) i es van dissoldre en 0.4 ml de CDCl<sub>3</sub> que s'introduïren en un tub de ressonància. Seguidament sobre la dissolució de **50** es van fer

<sup>1</sup> Pirkle, W.H.; Hoover, D.J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263.

addicions successives de 2.7 mg de l'alcohol enantiopur (*R,R*)-**11** ( $7.5 \cdot 10^{-3}$  mmol, 0.5 equivalents) fins arribar a 2 equivalents. La concentració final de CSA en el tub de ressonància fou de 0.07 M. Es van enregistrar espectres de  $^1\text{H}$  RMN després de cada addició.

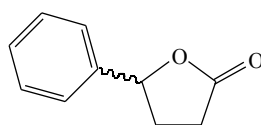
I tal i com es mostra a l'Espectre 10.1, les ressonàncies de cadascun dels enantiòmers de l'íbuprofen no es van diferenciar, així com tampoc semblava haver-hi cap evolució dels seus senyals cap a freqüències més altes o més baixes. Es mantien a un mateix desplaçament químic, la qual cosa permet afirmar que no es produí ni enantiodiferenciació ni complexació entre ambdues espècies. El mateix experiment es realitzà utilitzant l'alcohol de Pirkle (*R*)-**1** com a CSA i el resultat fou igualment negatiu.



**Espectre 10.1** Ampliació de la zona alifàtica de l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN de l'íbuprofen **50** a 298K en afegir successives quantitats de (*R,R*)- , '-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **11**. (a) sense afegir **11**. (b) després d'afegir 0.5 equivalents de **11**. (c) després d'afegir 1 equivalents. de **11**. (d) després d'afegir 1.5 equivalents de **11**. (e) després d'afegir 2 equivalents de **11**. L'experiment fou realitzat en un aparell de 400 MHz.

### 10.1.2 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R,R*)-**11** i la $\gamma$ -fenil- $\gamma$ -butirolactona

#### 51

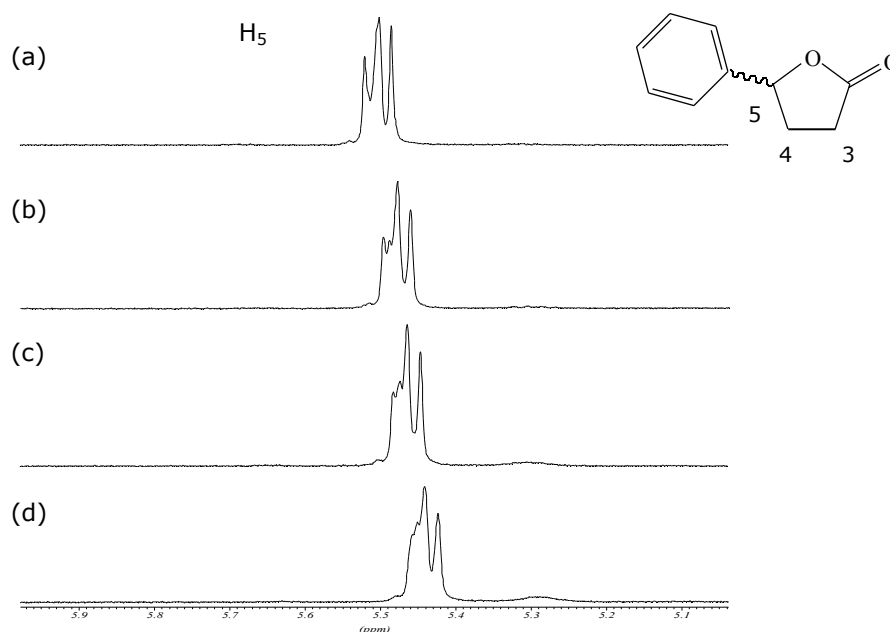


**51**

Un dels soluts amb els quals l'alcohol de Pirkle havia donat resultats negatius fou la *l*-fenil-*l*-butirolactona, tot i així, es va decidir assajar-lo com a racèmic en front de l'alcohol (*R,R*)-**11**.

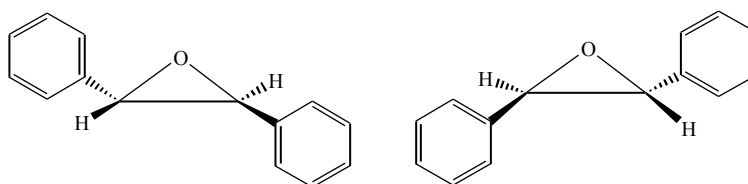
L'assaig va consistir en enregistrar espectres de protó després d'addicionar de 0.5 en 0.5 equivalents d'alcohol (*R,R*)-**11** a una mostra de 3 mg (0.018 mmol) de *l*-fenil-*l*-butirolactona racèmica **51** dissolta en 0.4 ml de CDCl<sub>3</sub>.

El resultat es mostra a l'Espectre 10.2 on també es pot apreciar la manca de separació dels senyals de cadascun dels enantiòmers. En aquest cas, però, les ressonàncies sí que es desplaçaven lleugerament al llarg de l'espectre, cosa que evidenciava la complexació. Les interaccions, però, no devien ser prou fortes o prou diferenciades per produir la separació dels enantiòmers.



**Espectre 10.2** Evolució del protó H<sub>5</sub> en l'espectre de <sup>1</sup>H RMN de la *l*-fenil-*l*-butirolactona **51** a 298K en afegir successives quantitats de (*R,R*)- , '-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **11**. (a) sense afegir **11**. (b) després d'afegir 0.5 equivalents de **11**. (c) després d'afegir 1 equivalents de **11**. (d) després d'afegir 1.5 equivalents de **11**.

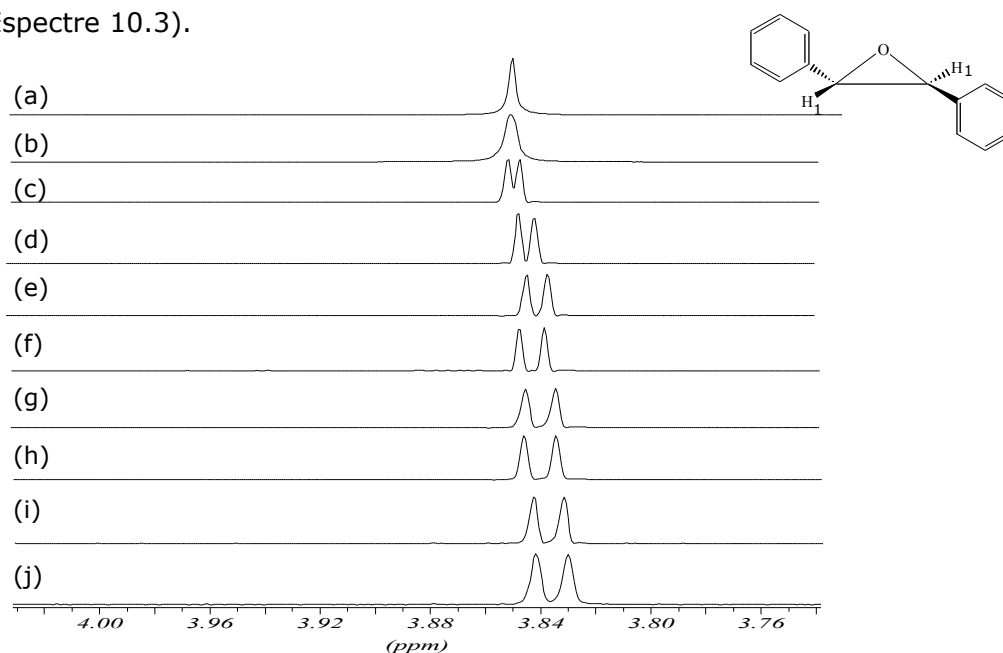
### 10.1.3 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R,R*)-**11** i l'òxid de *trans*-estilbè racèmic **52**

**52**

Aquest solut presenta un sol punt bàsic que serien els parells no enllaçants de l'àtom d'oxigen i dos grups aromàtics susceptibles de les interaccions  $\pi$ -stacking. Per tant, caldria esperar que tant l'alcohol (*R,R*)-**11** com (*R*)-**1** tinguessin la capacitat de diferenciar els enantiòmers de la mostra.

La prova de solvatació es va realitzar seguint la mateixa metodologia emprada en els casos anteriors. Es va preparar una mostra de 3 mg d'òxid de *trans*-estilbè racèmic (0.015 mmol, 1 equivalent) i es va dissoldre en 0.4 ml de  $\text{CDCl}_3$ . A continuació es van preparar 10 mostres de l'enantiòmer (*R,R*)-**11**, 8 d'elles amb 1.1 mg ( $3.0 \cdot 10^{-3}$  mmol, 0.2 equivalents) i dos d'elles amb 2.2 mg ( $6.0 \cdot 10^{-3}$  mmol, 0.4 equivalents). Després de cadascuna de les addicions de CSA es va enregistrar l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN a 298K en un aparell de 400 MHz.

El resultat d'aquesta prova va ser la total separació del singlet corresponent al protó de l'anell oxirànic  $\text{H}_1$  en dos singlets ( 0.012 ppm després d'haver addicionat 2.0 equivalents de CSA) corresponents a cadascun dels enantiòmers que formaven el racèmic **52** (Espectre 10.3).



**Espectre 10.3** Variació dels desplaçaments químics del protó  $\text{H}_1$  de l'òxid de *trans*-estilbè **52** en afegir quantitats de l'alcohol (*R,R*)-**11** a 298K. (a) sense afegir **11**. (b) fins a (j) afegint 0.2

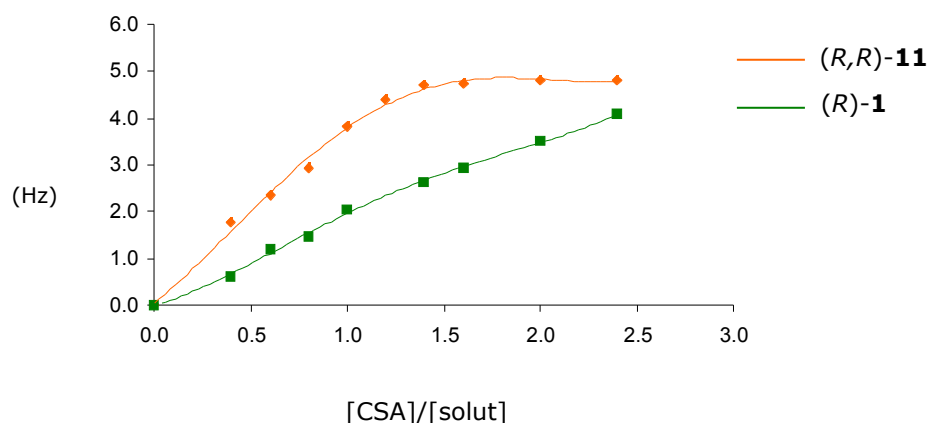
equivalents de **11** fins arribar a 2.0 equivalents. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1.5 Hz, GB=40%).

El mateix experiment es realitzà utilitzant com a CSA l'alcohol (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol **1**. L'addició del CSA es realitzà de 0.2 en 0.2 equivalents fins arribar a 2.4 equivalents i, al final, la concentració de CSA també fou de 0.08 M. La Taula 10.1 mostra la diferència de desplaçaments químics entre els enantiòmers obtinguts en addicionar (*R,R*)-**11** o bé (*R*)-**1**. Tal i com es pot apreciar, s'obtingué un millor resultat per l'alcohol difuncional **11**.

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta)$ ppm ( <i>R,R</i> )- <b>11</b>	$\Delta(\Delta\delta)$ ppm ( <i>R</i> )- <b>1</b>
0.2	-	-
0.4	0.004	0.001
0.6	0.006	0.003
0.8	0.007	0.004
1.0	0.009	0.005
1.2	0.011	0.005
1.4	0.012	0.006
1.6	0.012	0.007
2.0	0.012	0.008
2.4	0.012	0.010

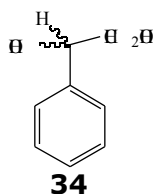
**Taula 10.1** Resum de l'evolució de les diferències del desplaçament químic entre enantiòmers del protó H<sub>1</sub> del racèmic **52** després de successives addicions de (*R,R*)-**11** i (*R*)-**1** a 298K. Els espectres van ésser enregistrats en un aparell de 400 MHz.

Si es representen gràficament els valors obtinguts a la Taula 10.1, es posa de manifest d'una manera visual la millor separació entre enantiòmers produïda en addicionar (*R,R*)-**11**.

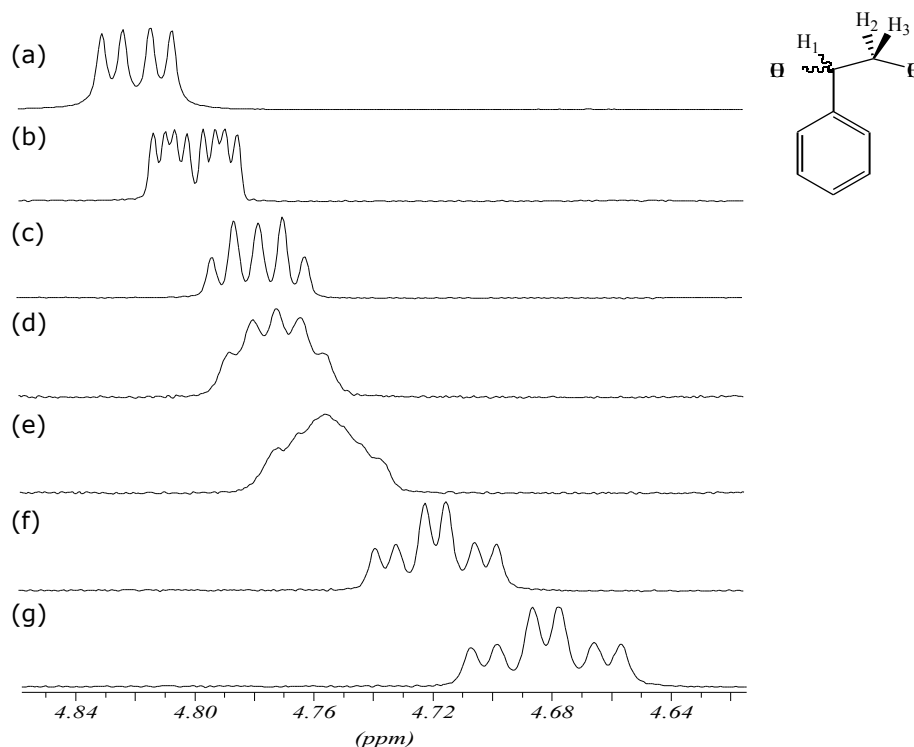


**Gràfica 10.1** Representació de la diferència de desplaçament químic entre enantiòmers (en Hz) de l'òxid de *trans*-estilbè racèmic **52** en addicionar quantitats creixents de CSA.

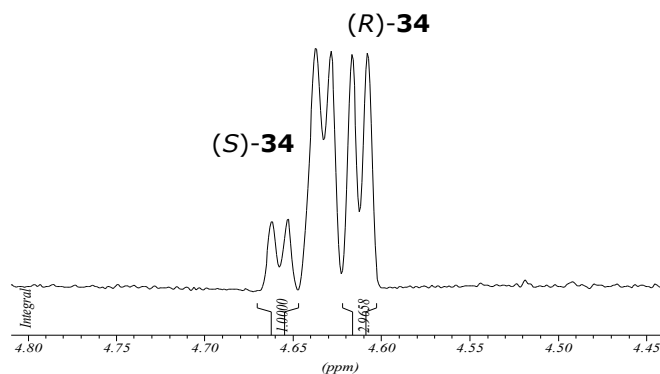
#### 10.1.4 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R,R*)-**11** i l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic **34**



La prova de solvatació es va realitzar sobre una mostra de solut preparada a partir de 4 mg de l'1-fenil-1,2-etandiol racèmic **34** (0.03 mmol, 1 equivalent) dissolts en 0.4 ml de CDCl<sub>3</sub> i s'introduïren en un tub de ressonància. Tot seguit es van preparar 10 mostres que contenen 2.2 mg de (*R,R*)-**11** (6.0·10<sup>-3</sup> mmol, 0.2 equivalents). Després de cada addició de CSA es va enregistrar un espectre a 298K (Espectre 10.4).



**Espectre 10.4** Variació dels desplaçaments químics del protó  $H_1$  de l'1-fenil-1,2-etandiol **34** en afegir quantitats de l'alcohol (*R,R*)-**11** a 298K. (a) sense afegir **11**. (b) fins a (g) afegint 0.2 equivalents de **11** fins arribar a 1.2 equivalents. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1.7 Hz, GB=40%).



**Espectre 10.5** Espectre del protó  $H_1$  de l'1-fenil-1,2-etandiol enriquida en l'enantiòmer (*R*)-(-)-**34** en una proporció (3/1) respecte l'enantiòmer (*S*)-(+)-**34**, tal i com mostra el valor de l'integral.

Tal i com mostra l'Espectre 10.5, tot i que el doble doblet inicial, corresponent al protó  $H_1$  no s'acabés desdoblant en dos dobles dobles, la integració dels valor dels senyals dels extrems, va permetre la determinació de la puresa enantiomèrica d'una mostra enriquida en el (*R*)-1-fenil-1,2-etandiol **34**.

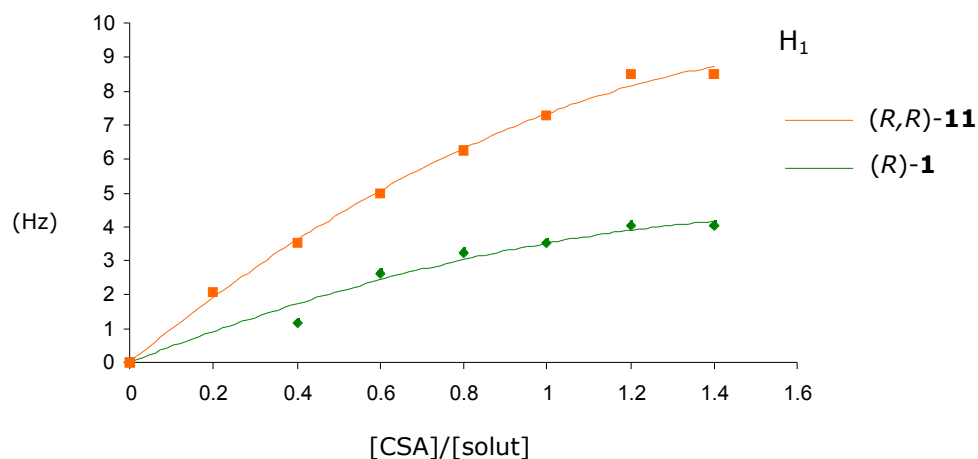


Tant el protó  $H_2$  com el protó  $H_3$  van experimentar molt poca separació (en ppm) a l'espectre per a cadascun dels enantiòmers de l'1-fenil-1,2-etandiol. Per la qual cosa no van ser d'utilitat en la determinació de la puresa enantiomèrica d'aquesta mostra.

El resultat de la separació entre enantiòmers ( ) obtingut en utilitzar  $(R,R)$ -**11** com a CSA va ser comparat amb els valors proporcionats per  $(R)$ -**1** sota les mateixes condicions de concentració ( $[CSA]_{\text{final}} = 0.1 \text{ M}$ ). En aquest cas, tal i com es pot apreciar, el resultat proporcionat per  $(R,R)$ -**11** fou millor.

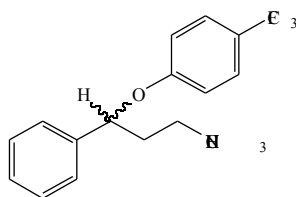
$[CSA]/[solut]$	$\Delta(\Delta\delta)$ ppm $(R,R)$ - <b>11</b>	$\Delta(\Delta\delta)$ ppm $(R)$ - <b>1</b>
0.2	0.005	-
0.4	0.008	0.003
0.6	0.012	0.006
0.8	0.016	0.008
1.0	0.018	0.009
1.2	0.021	0.01
1.4*	0.021*	0.01*

**Taula 10.2** Resum de l'evolució de les diferències del desplaçament químic entre enantiòmers del protó  $H_1$  del racèmic **34** després de successives addicions de  $(R,R)$ -**11** i  $(R)$ -**1** a 298K. Els espectres van ésser enregistrats en un aparell de 400 MHz. \*No es van addicionar més equivalents de CSA ja que el ( ) observat ja era constant.



**Gràfica 10.2** Representació de la diferència de desplaçament químic del protó  $H_1$  (en Hz) entre els enantiòmers de l'1-fenil-1,2-etandiol **34** en addicionar quantitats creixents de CSA.

### 10.1.5 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R,R*)-**11** i la Fluoxetina racèmica **53**



**53**

El clorhidrat de la Fluoxetina és el principi actiu present en el fàrmac comercialitzat amb el nom de Prozac<sup>®</sup> (Eli Lilly Co.) i el seu ús terapèutic és com a antidepressiu. Tot i que es comercialitza de forma racèmica, hi ha una certa estereoespecificitat associada a la seva activitat. Per aquest motiu, va semblar interessant estudiar el comportament de l'alcohol (*R,R*)-**11** com a CSA en front d'una mostra d'aquest solut.

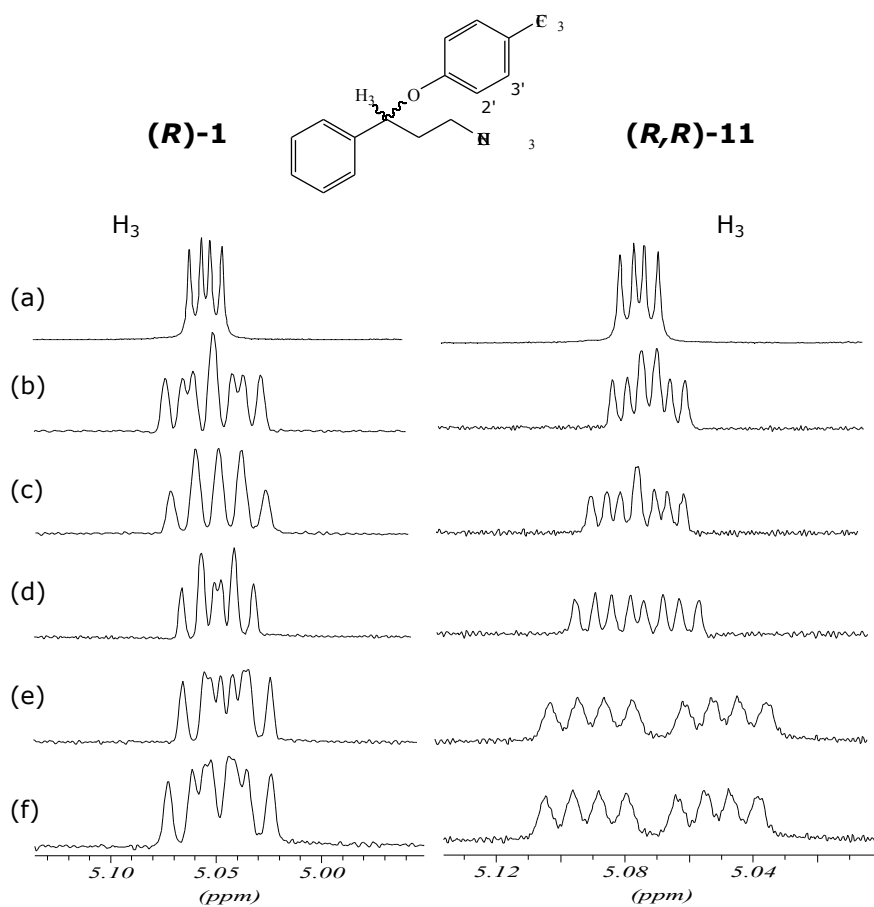
En un principi el clorhidrat de **53** va ésser rentat amb una solució de NaOH al 10% per tal d'obtenir l'amina lliure, amb la qual es van realitzar els assaigs de solvatació. Per tant, l'amina **53** semblava ser un bon solut candidat a interaccionar amb el (*R,R*)-**11** ja que presentava dos centres bàsics (grup amino i parells no-enllaçants de l'oxigen) i dos grups fenil.

Es van pesar 4 mg de Fluoxetina **53** (0.013 mmol, 1 equivalent) i es van dissoldre en 0.4 ml de CDCl<sub>3</sub> en un tub de ressonància. Posteriorment es van fer addicions successives de 2.4 mg de (*R,R*)-**11** ( $6.4 \cdot 10^{-3}$  mmol, 0.5 equivalents) fins a l'addició de 2 equivalents. Més addicions no van ser possibles perquè el CSA ja no es va dissoldre i començava a precipitar. En aquest punt la separació observada a l'espectre per a cadascun dels enantiòmers va ésser molt bona.

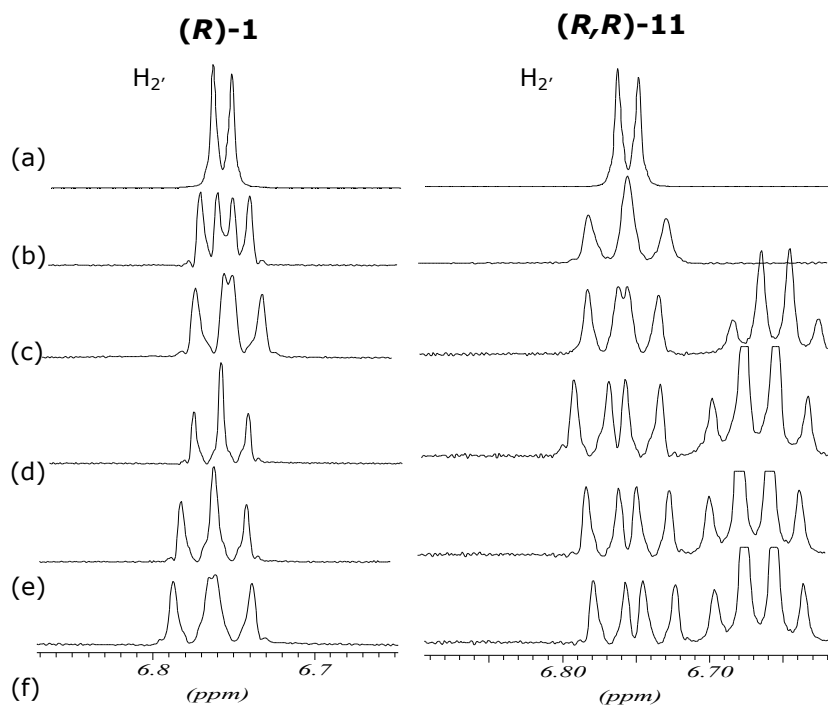
Els experiments es van dur a terme en paral·lel amb l'alcohol (*R*)-**1**, mantenint els mateixos equivalents afegits i una mateixa concentració de CSA final ( $[CSA]_{final} = 0.06$  M).

Els resultats, tal i com s'observa en els espectres comparatius (Espectre 10.6, Espectre 10.7 i Espectre 10.8), mostren un cop més, una millor inducció produïda pel derivat difuncional. El seguiment es va realitzar pels protons H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>' i H<sub>3</sub>' ja que per a altres protons de **53**, el desdoblament observat no era clar i els senyals apareixien solapats.

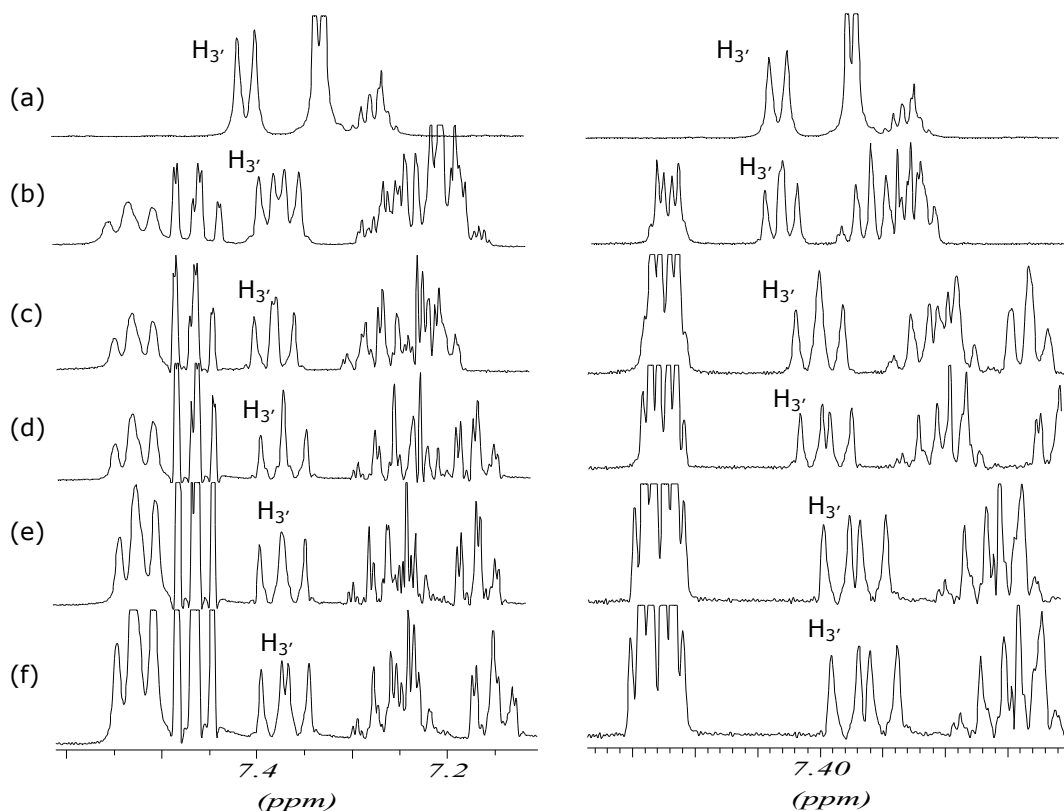
La Taula 10.3 resumeix les diferències de desplaçament químic entre enantiòmers proporcionades per un o altre CSA i la Gràfica 10.1 és el resultat de la representació d'aquests valors.



**Espectre 10.6** Evolució del protó  $H_3$  de la Fluoxetina **53** racèmica en afegir quantitats de CSA **(R)-1** (espectres de la columna esquerra) o bé **(R,R)-11** (espectres de la columna dreta) a 298K. (a) sense afegir CSA. (b) fins a (f) afegint de 0.5 en 0.5 de CSA fins a 2.5 equivalents en el cas de **(R)-1** o bé 2 equivalents en el cas de **(R,R)-11**. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-2.0 Hz, GB=40%).



**Espectre 10.7** Evolució del protó  $H_{2'}$  de la Fluoxetina **53** racèmica en afegir quantitats de CSA (*R*)-**1** (espectres de la columna esquerra) o bé (*R,R*)-**11** (espectres de la columna dreta) a 298K. (a) sense afegir CSA. (b) fins a (f) afegint de 0.5 en 0.5 de CSA fins a 2.5 equivalents en el cas de (*R*)-**1** o bé 2 equivalents en el cas de (*R,R*)-**11**. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-2.0 Hz, GB=40%).

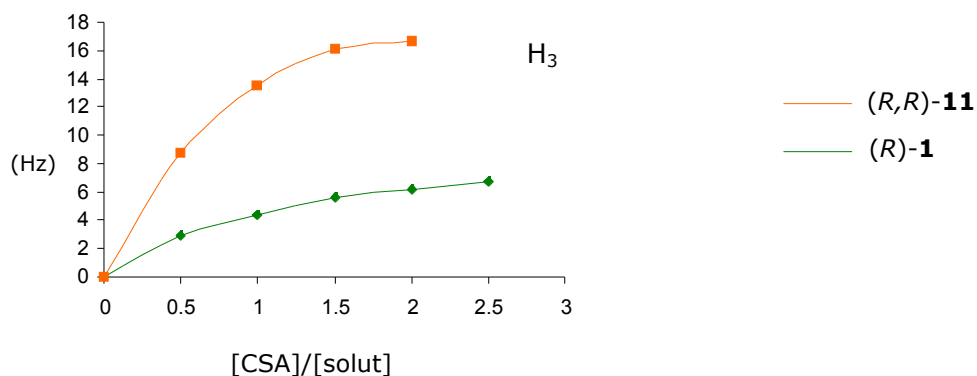


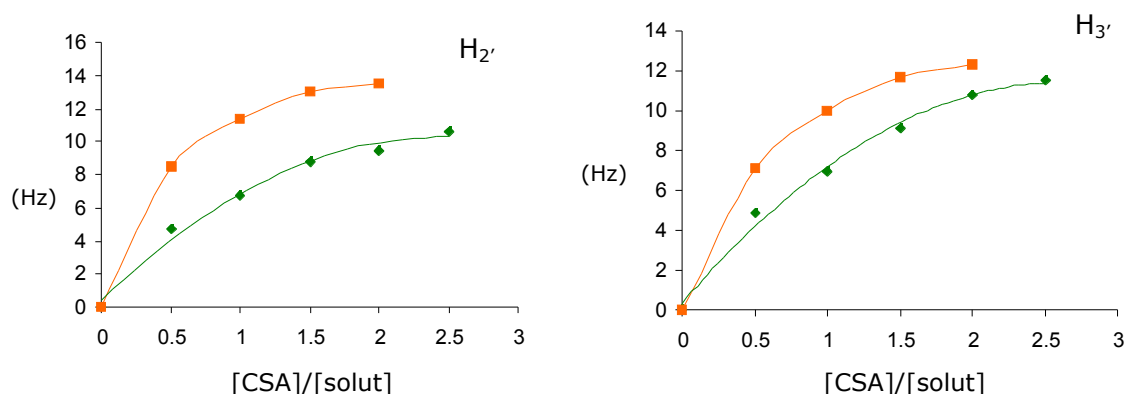
**Espectre 10.8** Evolució del protó  $H_{3'}$  de la Fluoxetina **53** racèmica en afegir quantitats de CSA (*R*)-**1** (espectres de la columna esquerra) o bé (*R,R*)-**11** (espectres de la columna dreta) a

298K. (a) sense afegir CSA. (b) fins a (f) afegint de 0.5 en 0.5 de CSA fins a 2.5 equivalents en el cas de (*R*)-**1** o bé 2 equivalents en el cas de (*R,R*)-**11**. Les fids han estat tractades amb GM (LB=2.0 Hz, GB=40%).

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta) \text{ H}_3$ (ppm)		$\Delta(\Delta\delta) \text{ H}_2'$ (ppm)		$\Delta(\Delta\delta) \text{ H}_3'$ (ppm)	
	( <i>R</i> )- <b>1</b>	( <i>R,R</i> )- <b>11</b>	( <i>R</i> )- <b>1</b>	( <i>R,R</i> )- <b>11</b>	( <i>R</i> )- <b>1</b>	( <i>R,R</i> )- <b>11</b>
0.5	0.007	0.022	0.012	0.021	0.012	0.018
1	0.011	0.033	0.017	0.028	0.018	0.025
1.5	0.014	0.040	0.022	0.033	0.023	0.029
2	0.015	0.042	0.023	0.034	0.027	0.031
2.5	0.016	*	0.026	*	0.029	*

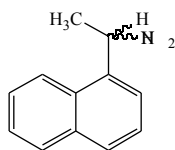
**Taula 10.3** Evolució de les diferències del desplaçament químic entre enantiòmers dels protons  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$  i  $\text{H}_3'$  del racèmic **53** després de successives addicions de (*R,R*)-**11** i (*R*)-**1** a 298K. Els espectres van ésser enregistrats en un aparell de 400 MHz. \*No es van addicionar més equivalents de CSA per problemes de solubilitat.





**Gràfica 10.3** Representació de la diferència de desplaçament químic entre enantiòmers (en Hz) de la Fluoxetina racèmica **53** en addicionar quantitats creixents de CSA.

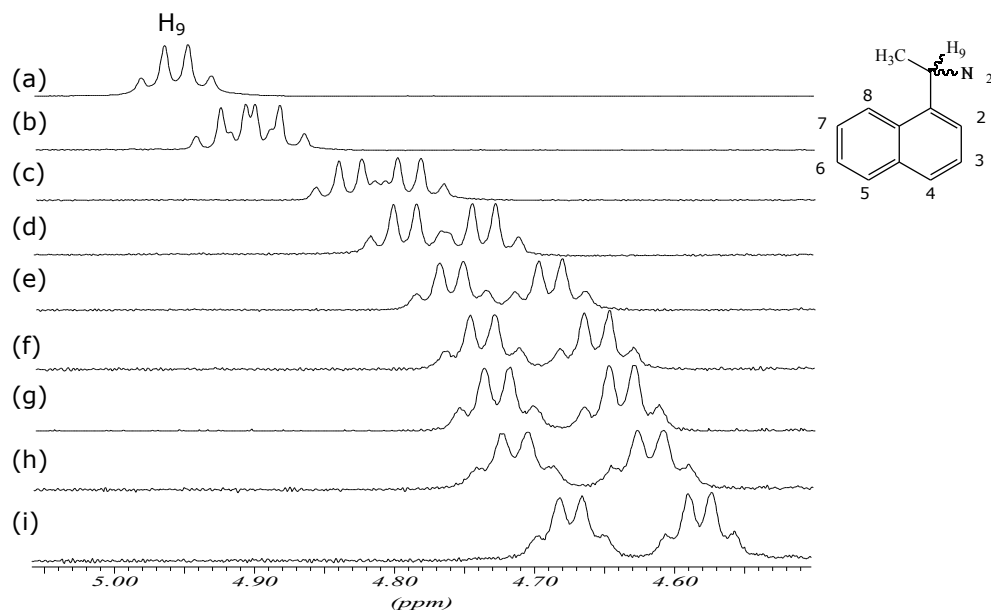
### 10.1.6 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R,R*)-**11** i la 1-(1-naftil)etilamina **2**



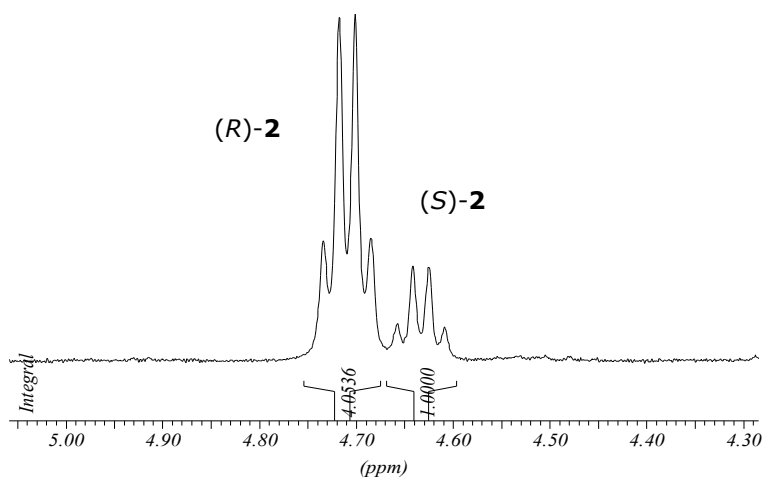
**2**

Les proves de solvatació sobre l'amina **2** es van realitzar seguint la mateixa metodologia que els racèmics anteriors. Es va preparar una mostra de solut de 4  $\mu$ l (0.025 mmol, 1 equivalent) d'amina dissolts en 0.5 ml de  $CDCl_3$ . A continuació es van preparar diverses mostres de 1.9 mg (*R,R*)-**11** ( $5.0 \cdot 10^{-3}$  mmol, 0.2 equivalents). Després de cada addició es van enregistrar espectres de protó. La concentració final de CSA després d'haver addicionat 2 equivalents fou de 0.1 M.

El resultat de l'experiment de solvatació va ser força satisfactori ja que l'enantiodiferenciació observada sobre diversos protons de l'amina **2** va ser important (Espectre 10.9).



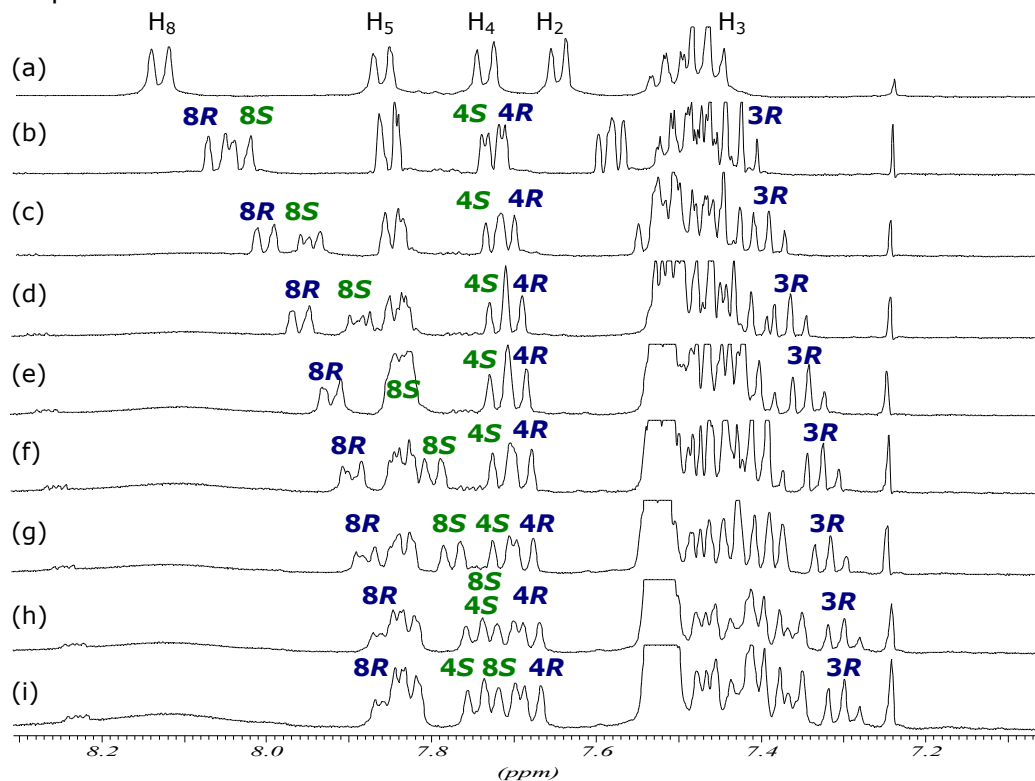
**Espectre 10.9** Evolució del protó  $H_9$  de l'amina **2** racèmica en afegir quantitats de (*R,R*)-**11** a 298K. (a) sense afegir CSA. (b) fins a (i) afegint de 0.2 en 0.2 de CSA fins a 1.6 equivalents (màxima separació obtinguda). Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1.5 Hz, GB=50%).



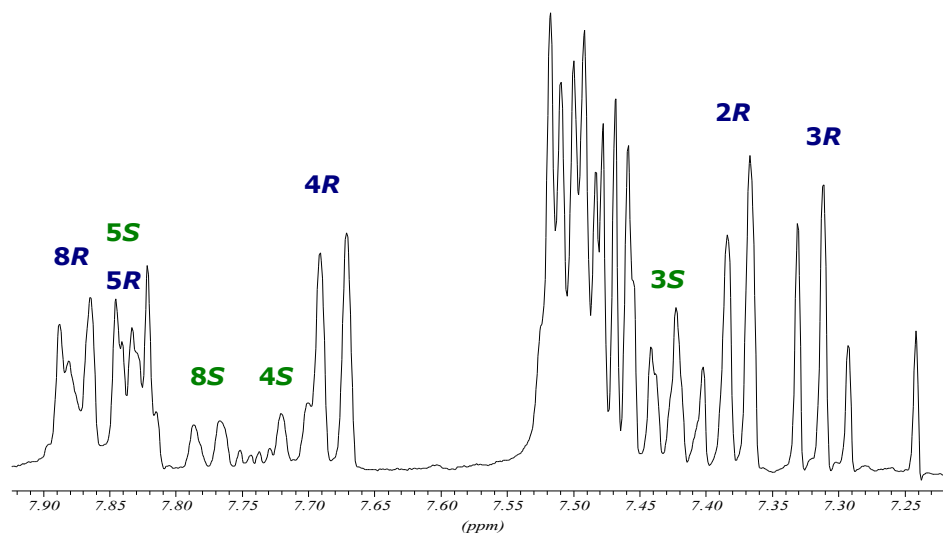
**Espectre 10.10** Espectre del protó  $H_9$  de 1-(1-naftil)etilamina **2** enriquida en l'enantiòmer (*R*)-(-)-**2** en una proporció (4/1) respecte l'enantiòmer (*S*)-(+)-**2**, tal i com mostra el valor de l'integral.

Els protons aromàtics  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$  i  $H_8$  de l'amina **2** van poder-se analitzar sense la interferència de l'agent solvatant a mesura que es diferenciaven en cadascun dels seus enantiòmers, cosa que no succeïa en emprar l'alcohol (*R*)-**1** ja que la part aromàtica d'aquest es solapava amb els senyals d'interès. Per aquest motiu els desplaçaments químics màxims obtinguts pels enantiòmers de l'amina **2** es compararan posteriorment

amb els resultats proporcionats per l'alcohol de Pirkle perdeuterat, producte sintetitzat i estudiat<sup>2</sup> per la Dra. Anna Muñoz en la seva tesi doctoral.



**Espectre 10.11** Zona aromàtica de l'amina **2** racèmica en addicionar quantitats de (*R,R*)-**11** a 298K. (a) sense afegir CSA. (b) fins a (i) afegint de 0.2 en 0.2 de CSA fins a 1.6 equivalents Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1.5 Hz, GB=50%).



**Espectre 10.12** Zona aromàtica de la 1-(1-naftil)etilamina **2** enriquida en l'enantiòmer (*R*)-(-)-**2** (4/1) respecte l'enantiòmer (*S*)-(+)-**2** després d'addicionar 2 equivalents de (*R,R*)-**11**.

<sup>2</sup> Muñoz, A. *Tesi Doctoral*, UAB, 2000.



Els desplaçaments químics observats per cadascun dels enantiòmers identificats en l'experiment de solvatació queden recollits a la taula següent:

Protó	$\nu_{R,S}$ (ppm)	[CSA]/[solut]	$\nu_R$ (ppm)	$\nu_S$ (ppm)	$(\nu)_{R-S}$ (ppm)
H <sub>9</sub>	4.9535	0.20	4.8903	4.8676	0.023
		0.40	4.835	4.7928	0.042
		0.60	4.7954	4.7396	0.056
		0.80	4.7547	4.6857	0.069
		1.00	4.7301	4.6535	0.077
		1.20	4.7125	4.6315	0.081
		1.40	4.6945	4.6084	0.086
		1.60	4.674	4.582	0.092
		2.00	4.674	4.582	0.092
		2.40	4.674	4.582	0.092
H <sub>8</sub>	8.1281	0.20	8.0588	8.0276	0.031
		0.40	7.9994	7.9994	0.053
		0.60	7.9572	7.9572	0.071
		0.80	7.9165	7.9165	0.085
		1.00	7.892	7.892	0.098
		1.20	7.8747	7.7695	0.105
		1.40	7.8557	7.7457	0.110
		1.60	7.8297	7.7109	0.119
		2.00	7.8297	7.7109	0.119
		2.40	7.8297	7.7109	0.119
H <sub>4</sub>	7.7350	0.20	7.7204	7.7284	-0.008
		0.40	7.7061	7.7237	-0.018
		0.60	7.6988	7.7186	-0.019
		0.80	7.6911	7.7131	-0.022
		1.00	7.6852	7.7105	-0.025
		1.20	7.6812	7.7083	-0.028
		1.40	7.6768	7.7072	-0.032
		1.60	7.6724	7.7072	-0.035
		2.00	7.6724	7.7072	-0.035
		2.40	7.6724	7.7072	-0.035

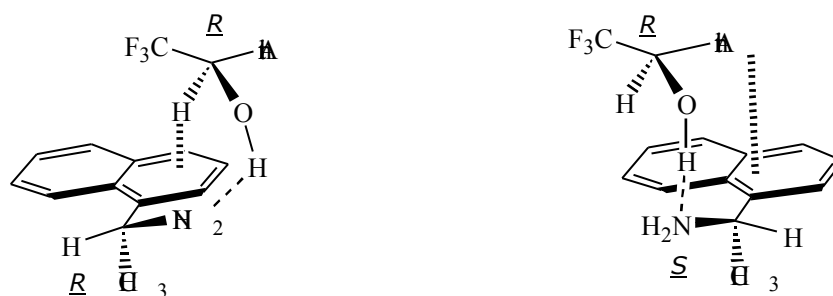
H <sub>3</sub>	7.4666	0.20	7.4248	7.4542	-0.029
		0.40	7.3889	7.4439	-0.055
		0.60	7.3632	7.4322	-0.069
		0.80	7.3368	7.4329	-0.096
		1.00	7.3207	7.42248	-0.104
		1.20	7.3104	7.4234	-0.113
		1.40	7.2987	7.4116	-0.113
		1.60	7.2987	7.4116	-0.113
		2.00	7.2987	7.4116	-0.113
		2.40	7.2987	7.4116	-0.113
H <sub>2</sub>	7.6711	0.20	7.5748	7.5913	-0.017
		0.40	-	-	-
		0.60	7.4483	7.4696	-0.021
		0.80	7.4417	7.4725	-0.031
		1.00	-	-	-
		1.20	7.3845	7.4402	-0.056
		1.40	7.3772	7.4366	-0.059
		1.60	7.3772	7.4366	-0.059
		2.00	7.3772	7.4366	-0.059
		2.40	7.3772	7.4366	-0.059

**Taula 10.4** Valors dels desplaçaments químics de cada enantiòmer de l'amina **2** pels protons aromàtics i H<sub>9</sub> després de consecutives addicions de (*R,R*)-**11**. El senyals (-) significa que degut al solapament de les bandes no s'ha pogut llegir el desplaçament químic.

Allò més destacat de la taula és que en el cas de l'enantiòmer *S*, els protons H<sub>9</sub> i H<sub>8</sub>, si es comparen amb els mateixos protons però de l'enantiòmer *R*, presenten els senyals desplaçats cap a freqüències més baixes. Contràriament amb el que succeeix amb els protons H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> i H<sub>4</sub>, que en el cas de l'enantiòmer *S*, es desplacen a freqüències més altes, mentre que aquests mateixos protons apareixen a freqüències més baixes per l'enantiòmer *R*.

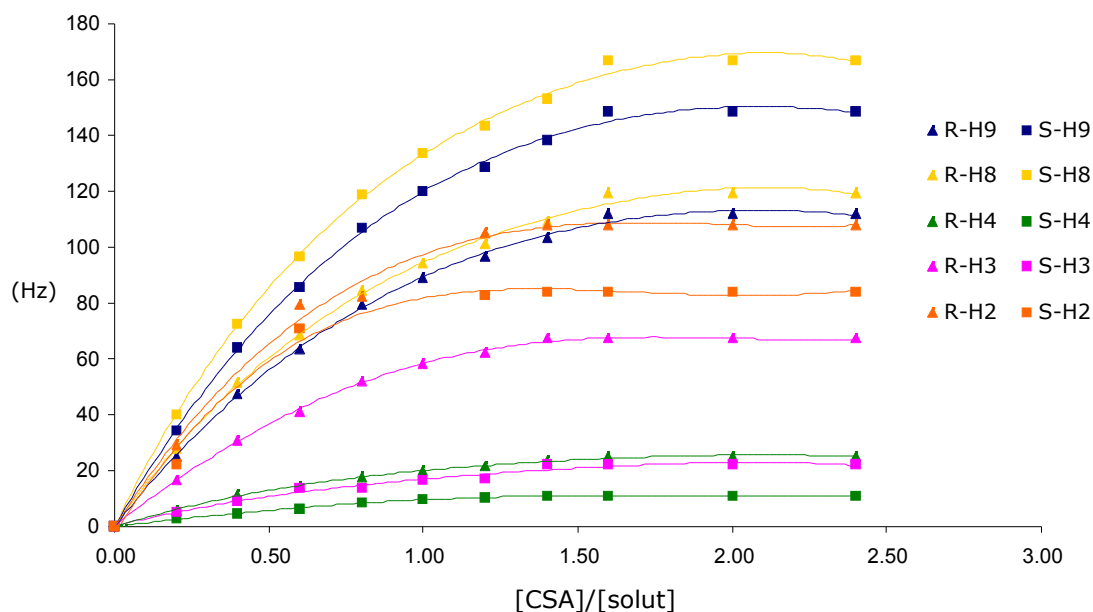
La tendència observada divideix l'anell naftalènic de l'amina **2** en dues parts; la de l'anell que no conté el substituent i la de l'anell que el conté. Probablement aquests desplaçaments són conseqüència de la geometria dels complexos formats<sup>1</sup> (Figura 10.2) i per tant, en formar-se el complex (*R,R*)-**11**/*(R)*-**2**, els protons més desplaçats a freqüències més baixes serien els de l'anell que conté el substituent (H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> i H<sub>4</sub>), mentre que en formar-se el complex (*R,R*)-**11**/*(S)*-**2**, els protons més afectats serien els de la

banda de l'anell que no conté el substituent ( $H_9$  i  $H_8$ ). Val a dir que aquests desplaçaments serien el resultat de l'efecte anisotròpic de l'anell antracènic.



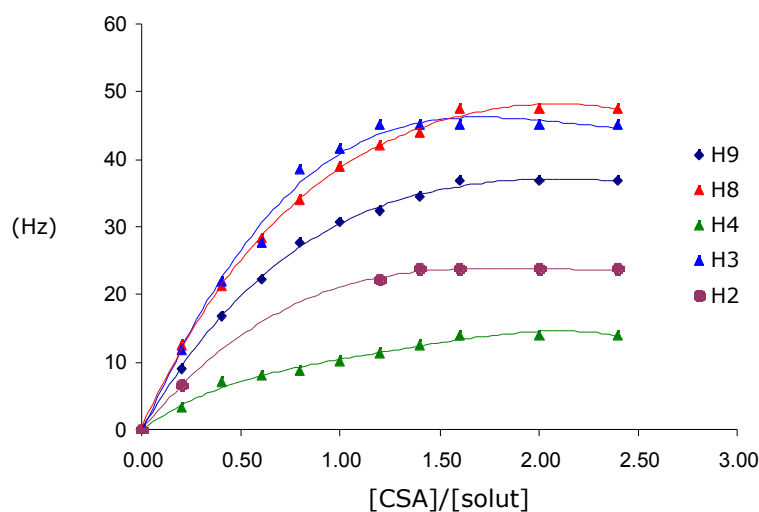
**Figura 10.2** Model de solvatació proposat per W.H. Pirkle.

La tendència de cada protó queda reflectida a la següent gràfica, on el comportament individual queda representat d'una manera més explícita:



**Gràfica 10.4** Evolució de la diferència de desplaçament químic de cadascun dels protons de l'amina **2** per cadascun dels enantiòmers en addicionar successives quantitats de (*R,R*)-**11**.

I com a conseqüència d'aquesta diferent evolució dels protons, es poden representar les diferències globals (Gràfica 10.5), la qual cosa posa de manifest que l'enantiodiferenciació observada entre parelles de protons depèn en gran mesura de l'entorn químic que perceben en el moment de formar el complex.



**Gràfica 10.5** Evolució de l'enantiodiferenciació de diversos protons de l'amina **2** en addicionar successives quantitats de  $(R,R)$ -**11**.

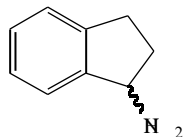
Tal i com s'ha esmentat anteriorment, es va comparar el resultat de l'enantiodiferenciació induïda per  $(R,R)$ -**11** amb els resultats obtinguts en emprar l'alcohol de Pirkle perdeuterat ja que el seu anàleg protonat  $(R)$ -**1** interferia els senyals d'interès amb senyals propis.

La Taula 10.5 mostra els resultats de l'enantiodiferenciació màxima observada després d'haver addicionat 2 equivalents de  $(R,R)$ -**11** o bé  $(R)$ -**13** perdeuterat. Els resultats són qualitativament millors pel derivat difuncional en concret pels protons  $H_3$  i  $H_4$ , on gairebé es duplica el valor. Probablement aquest fet sigui degut a la presència del segon grup quiral en el CSA. La resta de protons semblen no haver modificat la seva enantiodiferenciació pel fet d'haver addicionat  $(R,R)$ -**11** o bé  $(R)$ -**13**.

Protó	$(R)$ - <b>13</b> (deuterat) (ppm)	$(R,R)$ - <b>11</b> (ppm)
$H_9$	0.070	0.097
$H_8$	0.114	0.119
$H_4$	0.017	0.035
$H_3$	0.060	0.113
$H_2$	0.060	0.060

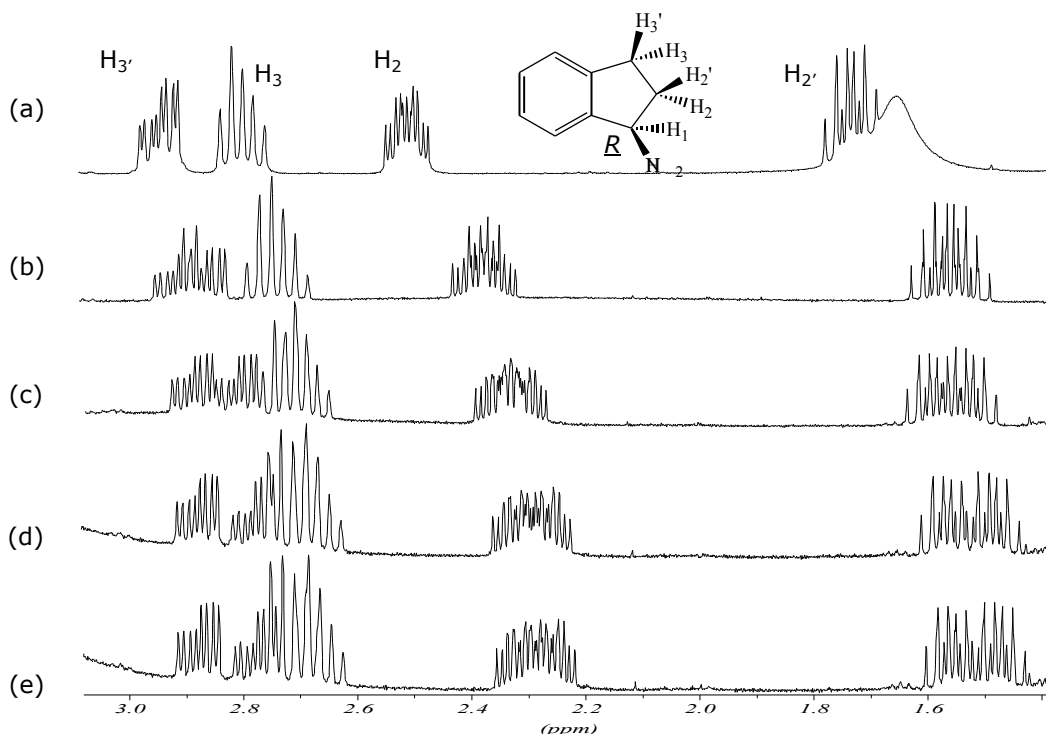
**Taula 10.5** Màxima enantiodiferenciació observada pels protons de l'amina **2** després d'addicionar 2 equivalents de CSA;  $(R,R)$ -**11** o bé  $(R)$ -**13** perdeuterat. Les mesures es va realitzar en un aparell de 400 MHz.

### 10.1.7 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R,R*)-**11** i l'1-aminoindà **54** racèmic

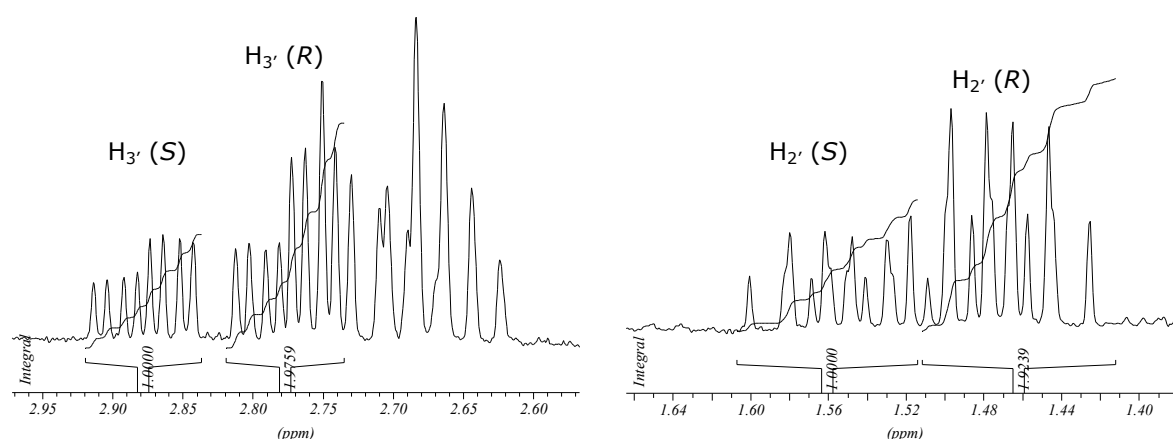


Un altre dels soluts emprats per realitzar un assaig de solvatació fou l'1-aminoindà racèmic **54**. Es tractava també d'una amina però en aquest cas el grup funcional no estava directament unit a una estructura aromàtica i per tant plana, sinó a un anell flexible.

L'experiment va consistir en dissoldre 3 mg (0.022 mmol, 1 equivalent) de l'amina **54** racèmica en 0.5 ml de  $\text{CDCl}_3$ . Posteriorment es van afegir de 0.5 en 0.5 equivalents de (*R,R*)-**11** (4.2 mg, 0.011 mmol). Després de cada addició es van enregistrar espectres de protó en un aparell de 400 MHz. El resultat fou molt positiu perquè en la majoria de protons de l'amina **54**, l'enantiodiferenciació fou bona. En concret es va poder fer el seguiment dels protons  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_{2'}$ ,  $\text{H}_3$  i  $\text{H}_{3'}$  que tot i ser de gran multiplicitat, l'enantiodiferenciació va ser considerable. És curiós el fet que el protó  $\text{H}_{1'}$ , tot i pertànyer al centre quiral, no va diferenciar-se en absolut entre els dos enantiòmers.



**Espectre 10.13** Variació dels desplaçaments químics de protó  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_{2'}$ ,  $\text{H}_3$  i  $\text{H}_{3'}$  del 1-aminoindà **54** racèmic en afegir quantitats de (*R,R*)-**11** a 298K. (a) sense afegir. (b) fins a (e) afegint 0.5 equivalents fins a 2 equivalents. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1.0 Hz, GB=50%).



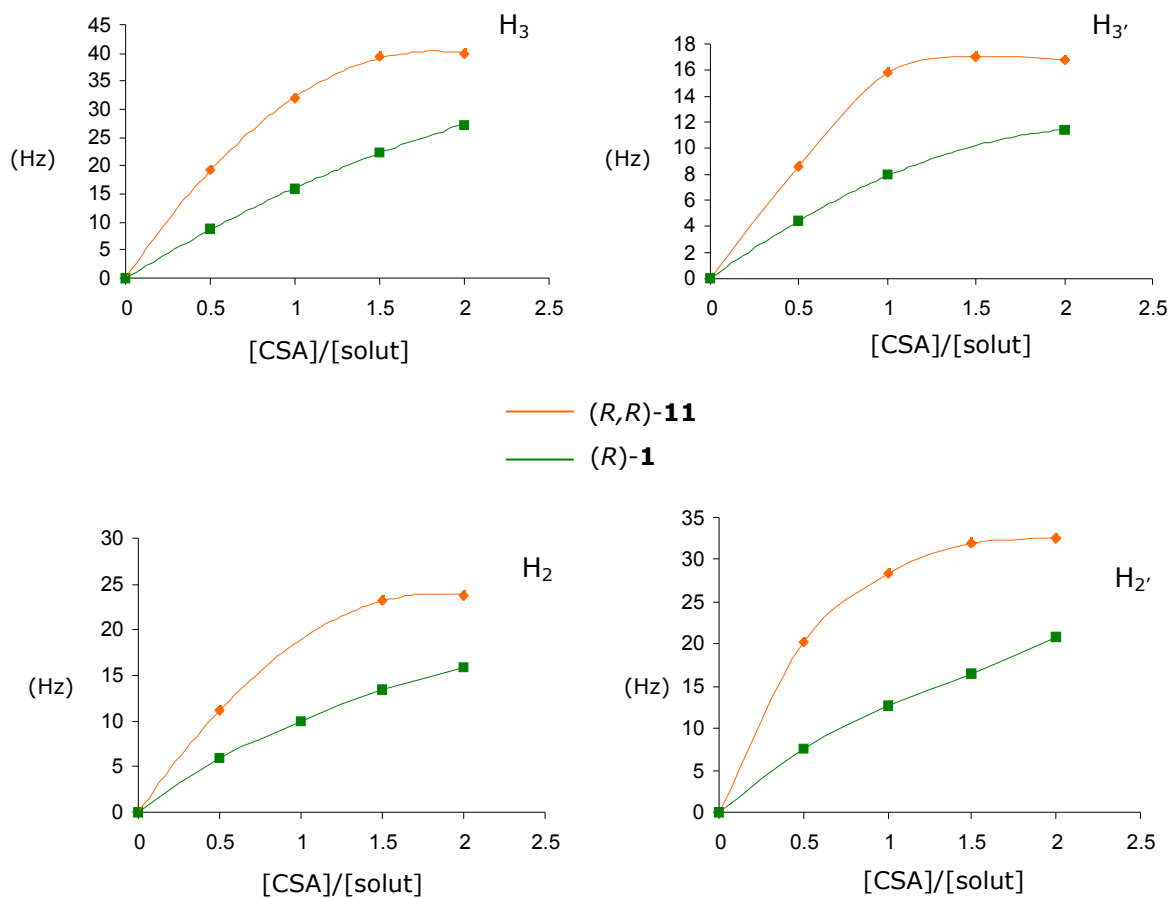
**Espectre 10.14** Ampliació dels protons  $H_{3'}$  i  $H_{2'}$  de l'1-aminoindà **54** en una mostra enriquida (1/2) en l'enantiòmer  $(R)$ -(-)-**54**, tal i com mostren els valors de les integrals. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1.0 Hz, GB=50%).

Pel que fa a l'experiment comparatiu, sota les mateixes condicions de concentració de CSA final ( $[CSA]_{\text{final}} = 0.09$  M), també després d'haver afegit 2 equivalents, l'alcohol  $(R)$ -**1** no va proporcionar tan bons resultats.

La Taula 10.6 resumeix les diferències de desplaçament químic entre enantiòmers proporcionades per un o altre CSA i la Gràfica 10.6 és el resultat de la representació d'aquests valors.

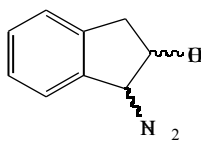
[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta) H_3$ (ppm)		$\Delta(\Delta\delta) H_{3'}$ (ppm)		$\Delta(\Delta\delta) H_2$ (ppm)		$\Delta(\Delta\delta) H_{2'}$ (ppm)	
	(R)-1	(R,R)-11	(R)-1	(R,R)-11	(R)-1	(R,R)-11	(R)-1	(R,R)-11
0.5	0.022	0.049	0.010	0.021	0.015	0.028	0.019	0.051
1	0.039	0.080	0.020	0.039	0.025	*	0.032	0.071
1.5	0.056	0.098	*	0.042	0.034	0.058	0.041	0.080
2	0.068	0.1	0.029	0.042	0.039	0.060	0.052	0.082

**Taula 10.6** Evolució de les diferències del desplaçament químic entre enantiòmers dels protons  $H_3$ ,  $H_{3'}$ ,  $H_2$  i  $H_{2'}$  del racèmic **54** després de successives addicions de  $(R,R)$ -**11** i  $(R)$ -**1** a 298K. Els espectres van ésser enregistrats en un aparell de 400 MHz. Els senyal \* indica que la lectura del valor va ser impossible.



**Gràfica 10.6** Representació de la diferència de desplaçament químic entre enantiòmers (en Hz) de l'amina racèmica **54** en addicionar quantitats creixents de CSA.

### 10.1.8 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R,R*)-**11** i el *cis*-1-amino-2-indanol **55** enriquit amb l'enantiòmer (*1R,2S*)-**55**



**55**

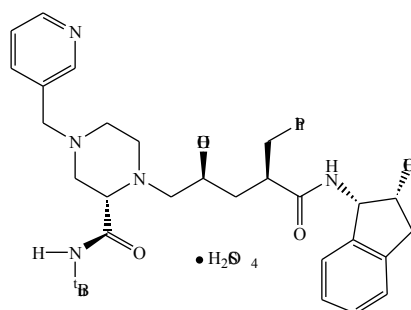
Finalment, l'últim dels assaigs de solvatació es va realitzar amb l'amino alcohol **55**, que a diferència del compost **54** aportava un nou centre quiral.

A més, aquest tipus d'estructura rígida benzocicloalcànica amb els grups amino i alcohol en *cis* presentava un cert interès ja que els seus derivats havien estat descrits a

la literatura<sup>3</sup> per jugar un paper important en els sistemes biològics i en el camp de la síntesi asimètrica.

Així per exemple, es troba en la farmacopea el principi actiu de l'inhibidor de la proteasa del VIH, anomenat Crivixan<sup>®</sup> (Figura 10.3) i sintetitzat per Merck. Aquest fàrmac ha resultat ésser un dels més eficaços pel tractament de la SIDA. L'enantiòmer pur conté cinc centres estereogènics, quatre dels quals són controlats per l'estructura inicial del *cis*-1-amino-2-indanol.

Per aquest motiu, des de la descoberta del *cis*-1-amino-2-indanol com una subunitat important en el disseny de fàrmacs, s'ha emprat no només amb aquesta finalitat sinó també en la síntesi asimètrica de diverses molècules biològicament actives<sup>4</sup>.



**Figura 10.3** El fàrmac Crivixan<sup>®</sup> sintetitzat per Merck i emprat com a inhibidor de la proteasa del VIH.

L'assaig de solvatació es va realitzar seguint la mateixa metodologia que les proves anteriors. La mostra amb la qual es realitzà l'estudi no fou racèmica, sinó que s'enriquí en l'enantiòmer (1*R*,2*S*)-**55**. Es van pesar 3 mg de l'enantiòmer (1*R*,2*S*)-**55** i 1 mg del (1*S*,2*R*)-**55** ( $0.02$  i  $6.7 \cdot 10^{-3}$  mmol, respectivament) de tal manera que la relació entre els enantiòmers fos 3/1. S'introduïren en un tub de ressonància i es van dissoldre en 0.5 ml de CDCl<sub>3</sub>.

Posteriorment es prepararen diverses mostres amb 5 mg de CSA (*R,R*)-**11** (0.013 mmol, 0.5 equivalents) i es van addicionar de 0.5 en 0.5 equivalents fins arribar a 2 equivalents, moment en el qual va semblar que ja no es produïa més separació entre els enantiòmers de **55**. Es van enregistrar espectres de protó en un aparell de 400 MHz després de cada addició.

<sup>3</sup> Senanayake, C.H. *Aldrichimica Acta* **1998**, 31, 1.

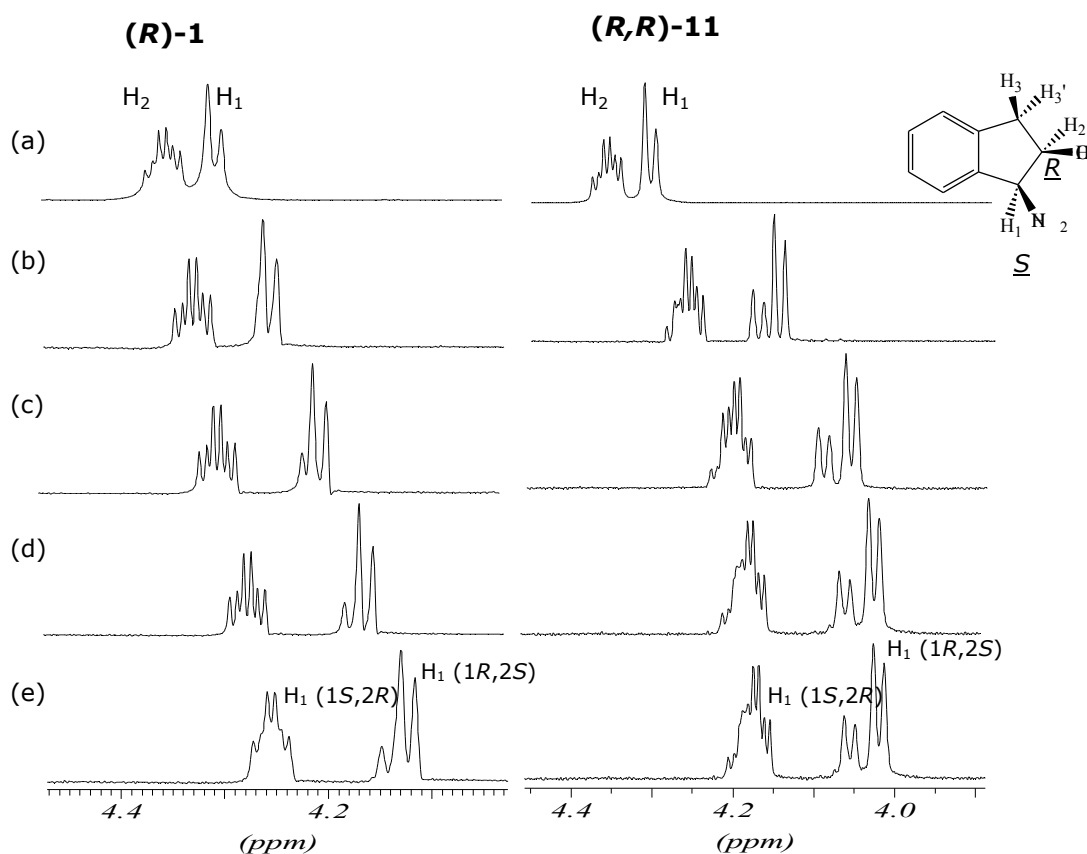
<sup>4</sup> (a). Hett, R.; Fang, Q.K.; Gao, Y.; Hong, Y.; Butler, H.T.; Nie, X.; Wald, S.A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1125. (b). Ghost, A.K.; Liu, W.; Xu, Y.; Chen, Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 74.



Aquest estudi es va realitzar, un cop més, en paral·lel, emprant com a CSA el (*R*)-**1**. La mostra de solut també va ser enriquida en una proporció 3/1 amb el mateix enantiòmer i les addicions de CSA es van efectuar de 0.5 en 0.5 equivalents (3.7 mg, 0.013 mmol). En els dos casos la concentració final de CSA fou la mateixa ( $[CSA]_{final} = 0.1M$ ).

El seguiment dels protons es realitzà per  $H_1$ ,  $H_3$  i  $H_3'$  ja que l'espècie  $H_2$  era un multiplet difícil de mesurar i on la separació entre enantiòmers no va ésser molt clara.

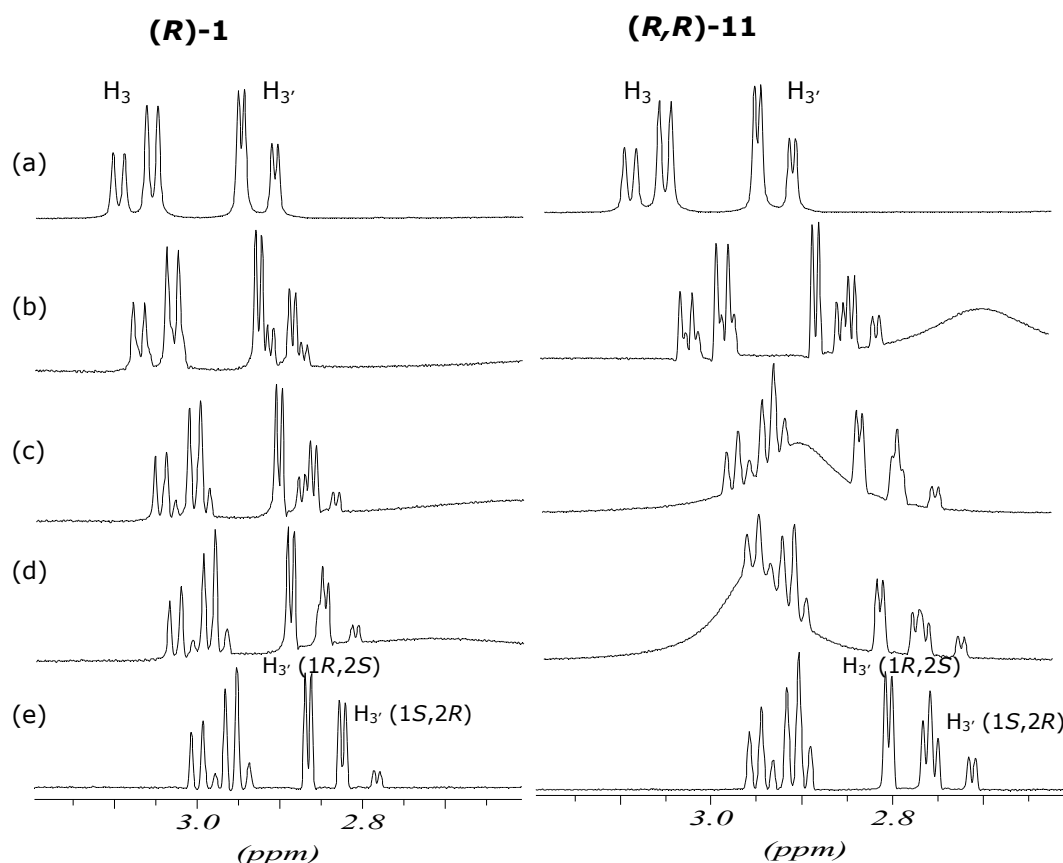
En l'Espectre 10.15 es pot apreciar l'evolució dels protons  $H_1$  i  $H_2$  de la mostra enriquida en (*1R,2S*)-**55**. Pel protó  $H_1$ , en el cas d'afegir quantitats creixents de (*R,R*)-**11** s'obtenia una bona separació entre enantiòmers. Inicialment el doblet evolucionà a dos doblets corresponents a cadascun dels enantiòmers. En emprar (*R*)-**1** la separació no resultà tan eficient.



**Espectre 10.15** Evolució del protó  $H_1$  de l'aminoalcohol **55** enriquit (3/1) en l'enantiòmer (*1R,2S*)-**55** en afegir quantitats de CSA (*R*)-**1** (espectres de la columna esquerra) o bé (*R,R*)-**11** (espectres de la columna dreta) a 298K. (a) sense afegir CSA. (b) fins a (e) afegint de 0.5 en 0.5 de CSA fins a 2.0 equivalents. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-2.0 Hz, GB=30%).

De la mateixa manera, en l'Espectre 10.16 es pot apreciar l'evolució dels senyals dels protons  $H_3$  i  $H_3'$  corresponents a cadascun dels enantiòmers de **55**. La separació

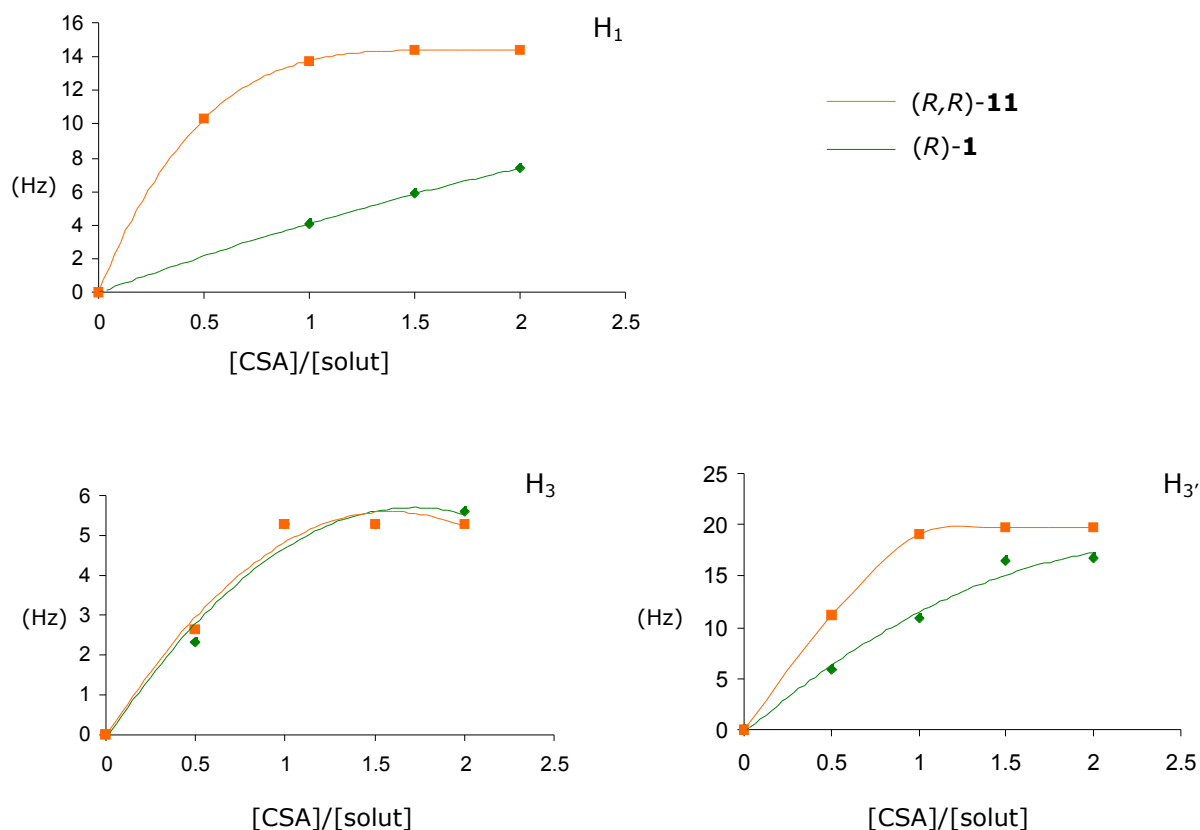
produïda en aquests protons en emprar tant (*R,R*)-**11** com (*R*)-**1** no és tan bona com els resultats obtinguts pel protó  $H_1$ . I, al mateix temps, les diferències en desplaçament químic induïdes per cadascun dels CSA és del mateix ordre. Els resultats es resumeixen a la Taula 10.7 i a la Gràfica 10.7.



**Espectre 10.16** Evolució del protó  $H_3$  i  $H_{3'}$  de l'aminoalcohol **55** enriquit (3/1) en l'enantiòmer (1*R*,2*S*)-**55** en addicionar quantitats de CSA (*R*)-**1** (espectres de la columna esquerra) o bé (*R,R*)-**11** (espectres de la columna dreta) a 298K. (a) sense afegir CSA. (b) fins a (e) afegint de 0.5 en 0.5 de CSA fins a 2.0 equivalents. En els espectres (e) s'ha addicionat unes gotes de  $D_2O$  per eliminar el senyal ample d'intercanvi del grup -OH. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-2.0 Hz, GB=30%).

[CSA]/[solut]	$\Delta(\Delta\delta) H_1$ (ppm)		$\Delta(\Delta\delta) H_3$ (ppm)		$\Delta(\Delta\delta) H_{3'}$ (ppm)	
	( <i>R</i> )- <b>1</b>	( <i>R,R</i> )- <b>11</b>	( <i>R</i> )- <b>1</b>	( <i>R,R</i> )- <b>11</b>	( <i>R</i> )- <b>1</b>	( <i>R,R</i> )- <b>11</b>
0.5	*	0.026	0.006	0.006	0.014	0.028
1	0.010	0.035	0.013	0.013	0.027	0.048
1.5	0.015	0.036	0.013	0.013	0.041	0.049
2	0.018	0.026	0.014	0.013	0.042	0.049

**Taula 10.7** Evolució de les diferències del desplaçament químic entre enantiòmers dels protons  $H_1$ ,  $H_3$  i  $H_{3'}$  de la mostra enriquida en (1*R*,2*S*)-**55** després de successives addicions de (*R,R*)-**11** i (*R*)-**1** a 298K. Els espectres van ésser enregistrats en un aparell de 400 MHz.



**Gràfica 10.7** Representació de la diferència de desplaçament químic entre enantiòmers (en Hz) de l'aminoalcohol **55** enriquit en addicionar quantitats creixents de CSA a 298K.

## 10.2 Discussió

El resultat d'aquestes proves de solvatació permet afirmar que en la tots els casos el derivat difuncional enantiopur **11** proporcionà una major enantiodiferenciació que la induïda pel derivat monofuncional **1**. Per tant, la hipòtesi plantejada en començar l'estudi s'ha confirmat; així doncs, la presència d'un grup funcional extra aporta una major enantiodiferenciació. Els resultats però, permeten precisar el sentit d'aquesta millora: amb els soluts on l'alcohol monofuncional **1** era capaç d'interaccionar diferentment amb els dos enantiòmers, el derivat difuncional **11** augmentava el poder solvatant. Però en els soluts on el derivat **1** no produïa cap mena d'inducció (lactona **51**, àcid **50**), l'alcohol

difuncional **11** tampoc va provocar enantiodiferenciació. Aquesta situació es pot explicar pel fet que la interacció d'aquest nou grup funcional amb els soluts és del mateix tipus.

La naturalesa d'aquestes interaccions i els motius pels quals el derivat difuncional **11** podia aportar una major capacitat d'inducció es discuteixen en el següent capítol.

A més cal tenir en compte un segon avantatge que proporcionava el derivat **11** respecte l'alcohol de Pirkle **1**. Degut a la seva simetria, desapareixien molts senyals en l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN, la qual cosa evita la interferència amb els senyals d'interès del solut.