

11 ESTUDI DE LES INTERACCIONS INTERMOLECULAR MITJANÇANT EL MÈTODE DE JOB, LES CONSTANTS D'ASSOCIACIÓ (K) I ELS NOES INTERMOLECULARS

El present capítol pretén aprofundir en l'estudi dels complexos d'associació formats entre el CSA i alguns dels soluts descrits en el capítol anterior.

L'estudi es centra, en primer terme, en conèixer l'estequiometria dels complexos mitjançant l'aplicació del mètode de Job.¹ En concret, es pretén estudiar si per tractar-se d'un CSA difuncional, l', '-bis(trifluorometil)-9,10-antracendimetanol **11** forma complexos d'estequiometria 1 a 1 o bé 1 a 2.

En segon terme, s'estudien les constants d'associació d'aquests complexos diastereoisomèrics mitjançant el mètode equimolar² i es comparen amb els valors obtinguts amb l'alcohol de Pirkle. Aquests resultats permeten confirmar que el bon comportament de l'alcohol **11** com a CSA és degut a la formació de complexos més estables.

Finalment, es realitzaren experiments nOe, d'on es pretenia extreure informació sobre els punts d'interacció de les molècules a l'estructura del complex.

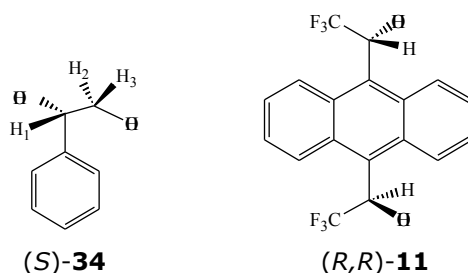
11.1 Mètode de Job: determinació de l'estequiometria dels complexos formats

Les bases teòriques del mètode de Job ja han estat tractades dins l'apartat 4.1. Aquest mètode es aplicable sempre i quan la cinètica associada a la formació del complex sigui ràpida i la solubilitat de les espècies implicades en la solvatació sigui total. El paràmetre experimental seguit per tal de dur a terme aquesta metodologia és el desplaçament químic dels protons afectats en la formació del complex diastereoisomèric.

¹ (a). Job, P. Ann. Chem. **1928**, 9, 113. (b). Connors, K. A. *Binding Constants*, John Wiley & Sons, New York, 1987, cap. 2, p.24.

² Bouquant, J.; Chuche, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 23, 2337.

11.1.1 Estudi de l'estequiometria del complex entre el (*R,R*)-**11** i el (*S*)-**34**



Es van preparar separatament dues solucions de (*S*)-**34** i (*R,R*)-**11** en CDCl₃ de concentració 0.018 M. La solució de l'1-fenil-1,2-etandiol, (*S*)-**34**, es va fer a partir de 6.90 mg (0.05 mmol) en 2.75 ml de CDCl₃ i la solució de (*R,R*)-**11** a partir de 18.71 mg (0.05 mmol) en 2.75 ml de CDCl₃.

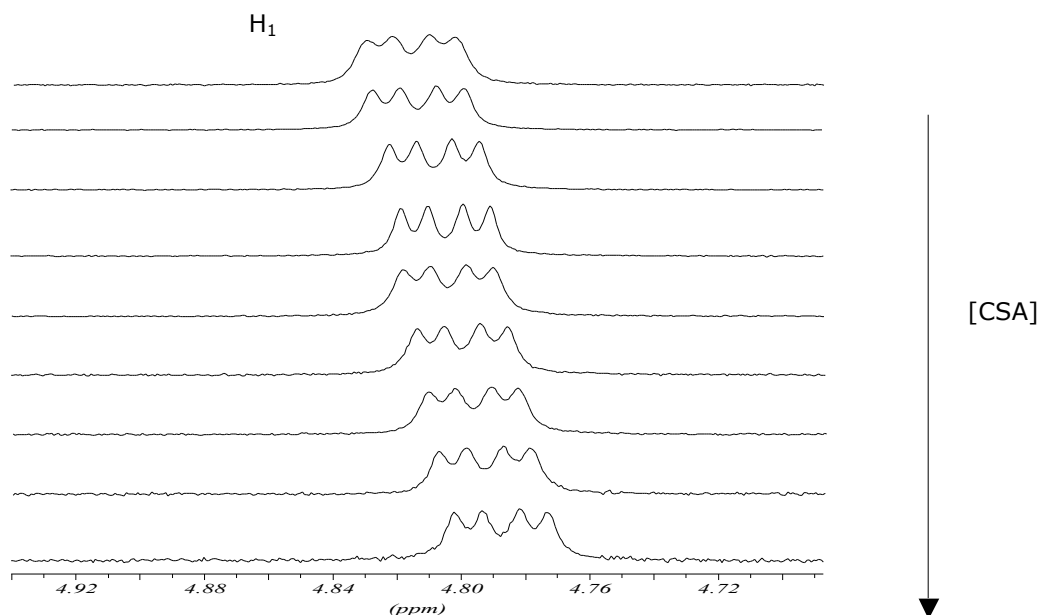
Un cop fetes les dissolucions, es van preparar 11 mostres de 0.5 ml de concentració 0.018 M, les quals contenien diferents concentracions de cadascuna de les espècies (Taula 11.1). A partir de cada mostra es va enregistrar un espectre de protó a 298K i 32 scans d'acumulació.

Mostra	[(<i>S</i>)- 34] M	[(<i>R,R</i>)- 11] M	[(<i>S</i>)- 34]*	[(<i>R,R</i>)- 11]*
1	0.0182	0.0000	1.0000	0.0000
2	0.0164	0.0018	0.9000	0.1000
3	0.0146	0.0036	0.8000	0.2000
4	0.0127	0.0055	0.7000	0.3000
5	0.0109	0.0073	0.6000	0.4000
6	0.0091	0.0091	0.5000	0.5000
7	0.0073	0.0109	0.4000	0.6000
8	0.0055	0.0127	0.3000	0.7000
9	0.0036	0.0146	0.2000	0.8000
10	0.0018	0.0164	0.1000	0.9000
11	0.0000	0.0182	0.0000	1.0000

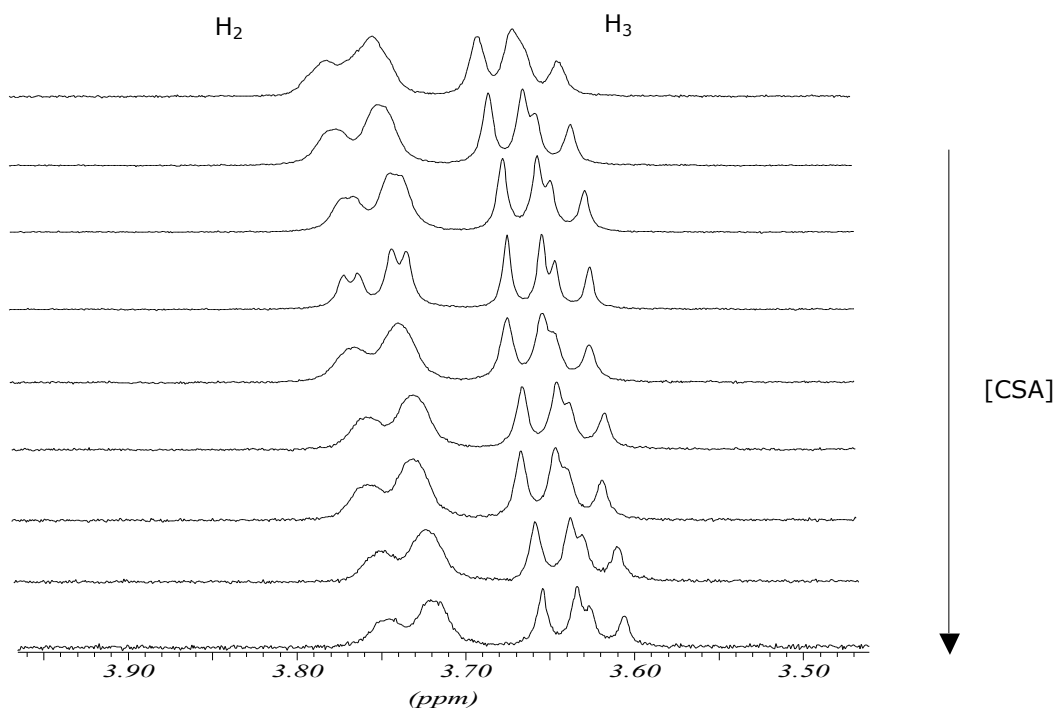
Taula 11.1 Valors de les concentracions de (*S*)-**34** i (*R,R*)-**11** en cadascuna de les mostres preparades. Essent [(*S*)-**34**]* i [(*R,R*)-**11**]* igual a [(*S*)-**34**]/0.0182 i [(*R,R*)-**11**]/0.0182 respectivament.

Si s'observen els espectres (Espectre 11.1 i Espectre 11.2) es pot apreciar com els protons més afectats són H₁, H₂ i H₃ de l'(*S*)-1-fenil-1,2-etandiol **34**. Probablement són aquests els més propers al centre quiral del CSA.

Precisament, a partir dels espectres obtinguts S'ha extret la informació sobre la variació del desplaçament químic d'aquests protons en funció de la concentració. (Taula 11.2).



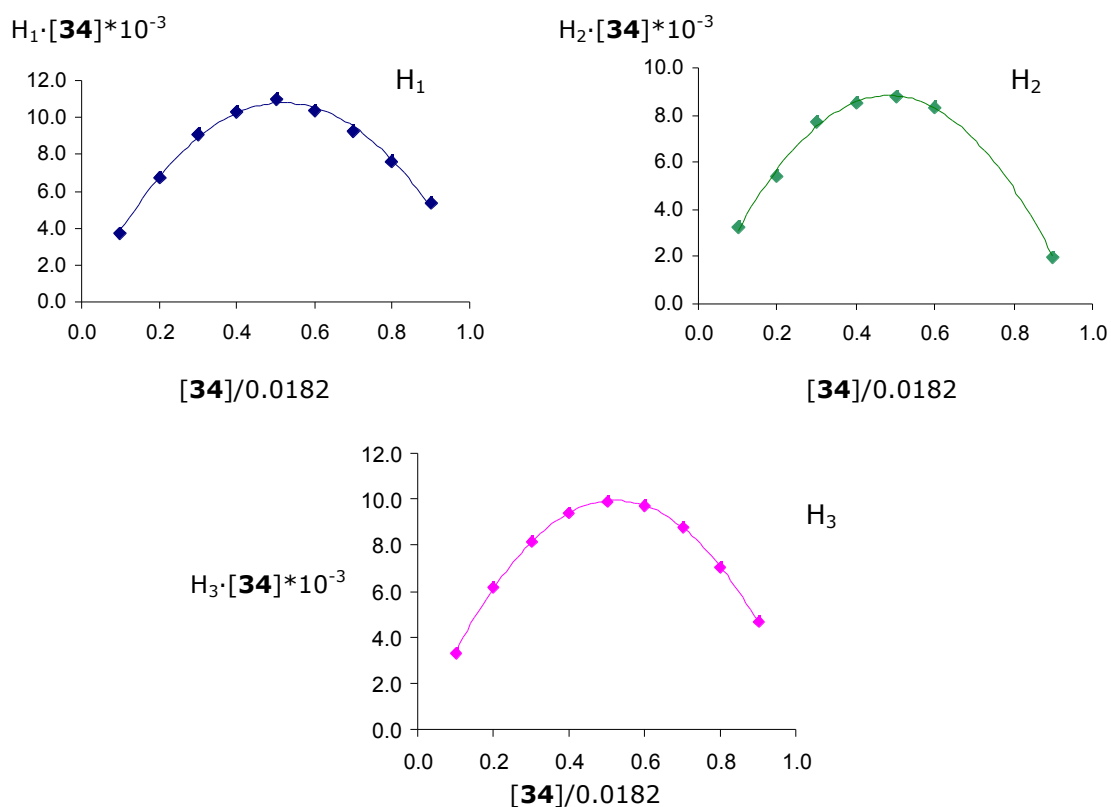
Espectre 11.1 Espectres enregistrats des de la mostra 1 fins a la 11 on s'observa el desplaçament químic experimentat pel protó H_1 de l'(*S*)-1-fenil-1,2-etandiol **34**.



Espectre 11.2 Espectres enregistrats des de la mostra 1 fins a la 11 on s'observa el desplaçament químic experimentat pel protó H_2 i H_3 de l'(*S*)-1-fenil-1,2-etandiol **34**.

Mostra	[34]/0.018	H ₁	H ₁ ·[34]*10 ⁻³	H ₂	H ₂ ·[34]*10 ⁻³	H ₃	H ₃ ·[34]*10 ⁻³
1	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
2	0.9000	0.0059	5.3100	0.0022	1.9800	0.0052	4.6800
3	0.8000	0.0095	7.6000	-	-	0.0088	7.0400
4	0.7000	0.0132	9.2400	-	-	0.0125	8.7500
5	0.6000	0.0173	10.3800	0.0139	8.3400	0.0162	9.7200
6	0.5000	0.0220	11.0000	0.0176	8.8000	0.0198	9.9000
7	0.4000	0.0257	10.2800	0.0213	8.5200	0.0235	9.4000
8	0.3000	0.0301	9.0300	0.0257	7.7100	0.0272	8.1600
9	0.2000	0.0337	6.7400	0.0271	5.4200	0.0308	6.1600
10	0.1000	0.0374	3.7400	0.0323	3.2300	0.0330	3.3000

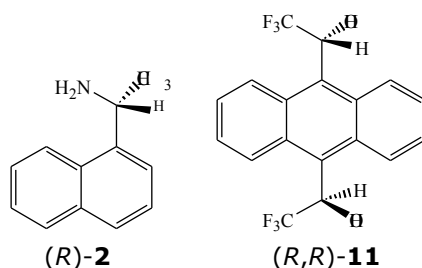
Taula 11.2 Valors dels desplaçaments químics dels protons H₁, H₂ i H₃ després de multiplicar-los per la concentració total.



Gràfica 11.1 Representació gràfica de les corbes de Job pels protons H₁, H₂ i H₃ de **34**.

La representació de les variacions dels desplaçaments químics (Gràfica 11.1) s'ajusten perfectament a una paràbola. El màxim de la qual es troba a un valor de $[34] \cdot 10^{-3}$ de $r=0.5$. Segons el mètode de Job, el màxim d'aquestes corbes dona la informació sobre l'estequiometria del complex a partir de la relació $r_{CSA}=1/1+n$. El seguiment realitzat pels diversos protons permet assignar en tots els casos una estequiometria del complex 1 a 1.

11.1.2 Estudi de l'estequiometria del complex entre el (R,R)-11 i la amina (R)-2



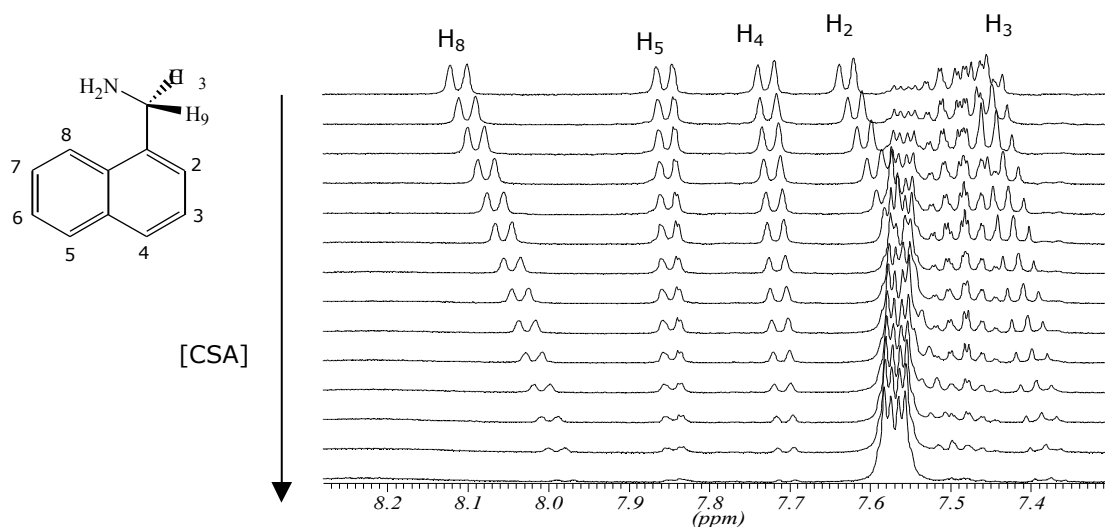
Es van preparar dues solucions de cadascuna de les espècies de $CDCl_3$ de concentració 0.01 M. La solució de l'amina (R)-2 es va preparar a partir de 10.27 mg (0.06 mmol) en 6 ml de $CDCl_3$ i la solució de (R,R)-11 preparada a partir de 22.5 mg (0.06 mmol) en 2.75 ml de $CDCl_3$.

Un cop fetes les dissolucions, es van preparar 16 mostres de 0.75 ml de concentració 0.01 M, les quals contenen diferents concentracions de cadascuna de les espècies (Taula 11.3). A partir de cada mostra es va enregistrar un espectre de protó a 298K i 64 scans d'acumulació.

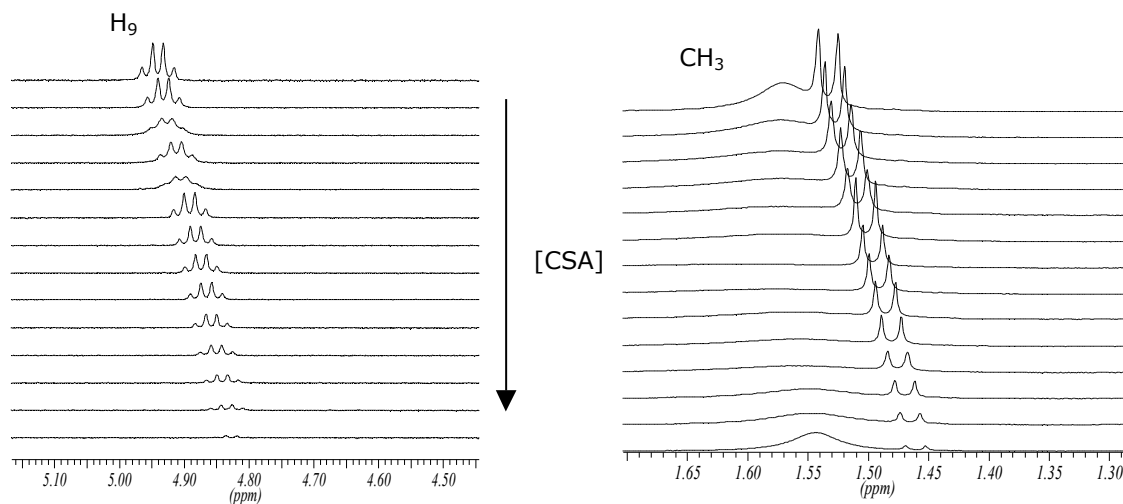
Mostra	ml (R,R)-11	ml (R)-2	[(R,R)-11] M	[(R)-2] M	[(R,R)-11]*	[(R)-2]*
1	0.73	0.02	0.0097	0.0003	0.9733	0.0267
2	0.70	0.05	0.0093	0.0007	0.9333	0.0667
3	0.65	0.1	0.0087	0.0013	0.8667	0.1333
4	0.6	0.15	0.0080	0.00200	0.8000	0.2000
5	0.55	0.2	0.0073	0.0027	0.7333	0.2667
6	0.50	0.25	0.0067	0.0033	0.6667	0.3333
7	0.45	0.3	0.0060	0.0040	0.6000	0.4000
8	0.40	0.35	0.0053	0.0047	0.5333	0.4667
9	0.35	0.40	0.0047	0.0053	0.4667	0.5333
10	0.30	0.45	0.0040	0.0060	0.4000	0.6000
11	0.25	0.50	0.0033	0.0067	0.3333	0.6667

12	0.20	0.55	0.0027	0.0073	0.2667	0.7333
13	0.15	0.60	0.0020	0.0080	0.2000	0.8000
14	0.10	0.65	0.0013	0.0087	0.1333	0.8667
15	0.05	0.70	0.0007	0.0093	0.0667	0.9333
16	0.02	0.73	0.0003	0.0097	0.0267	0.9733

Taula 11.3 Valors de les concentracions de (*R*)-**2** i (*R,R*)-**11** en cadascuna de les mostres preparades. Essent $[(R)\text{-2}]^*$ i $[(R,R)\text{-11}]^*$ igual a $[(R)\text{-2}]/0.01$ i $[(R,R)\text{-11}]/0.01$ respectivament.



Espectre 11.3 Espectres enregistrats des de la mostra 1 fins a la 16 on s'observa el desplaçament químic dels protons aromàtics de l'amina (*R*)-**2**.



Espectre 11.4 Espectres enregistrats des de la mostra 1 fins a la 16 on s'observa el desplaçament químic dels protons H₉ i CH₃ de l'amina (*R*)-**2**.

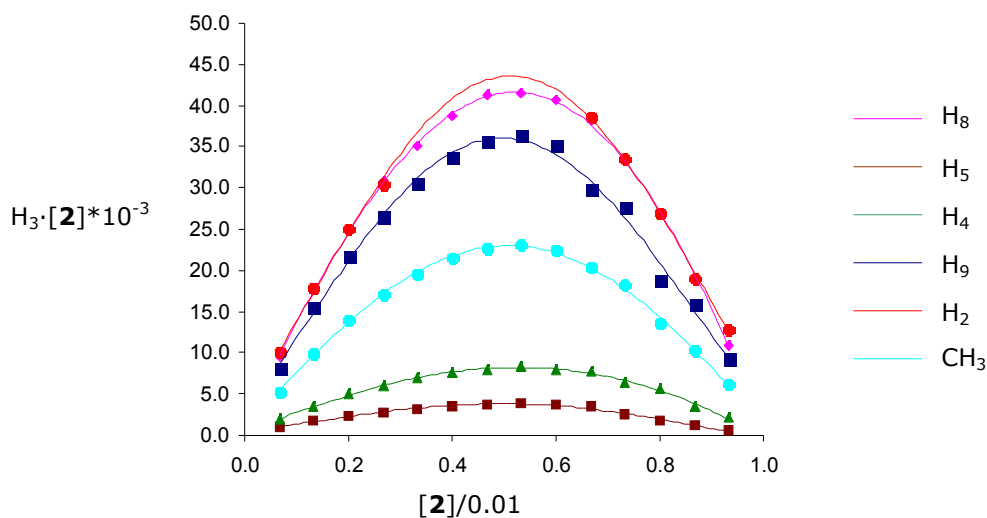
Mostra	$[(R)-2]^*$	H ₂	H ₂ ·[2]*·10 ⁻³	H ₄	H ₄ ·[2]*·10 ⁻³	H ₅	H ₅ ·[2]*·10 ⁻³
2	0.0667	0.1499	9.9933	0.0282	1.8833	0.0133	0.8917
3	0.1333	0.1342	17.8933	0.0268	3.5733	0.0134	1.7900
4	0.2000	0.125	25.0000	0.0249	4.9900	0.0121	2.4200
5	0.2667	0.11435	30.4933	0.0224	5.9733	0.0104	2.7933
6	0.3333	-	-	0.02095	6.9833	0.0093	3.1250
7	0.4000	-	-	0.0191	7.6400	0.0088	3.5400
8	0.4667	-	-	0.0169	7.8867	0.0077	3.6050
9	0.5333	-	-	0.0157	8.4000	0.0073	3.9200
10	0.6000	-	-	0.0132	7.9200	0.0060	3.6450
11	0.6667	0.0579	38.6000	0.0117	7.8333	0.0051	3.4500
12	0.7333	0.0458	33.5867	0.0088	6.4533	0.0035	2.5850
13	0.8000	0.0337	26.9600	0.0069	5.5600	0.0020	1.6600
14	0.8667	0.022	19.0667	0.0040	3.5100	0.0012	1.1050
15	0.9333	0.0137	12.7867	0.0022	2.0533	0.0006	0.5367

Mostra	$[(R)-2]^*$	H ₈	H ₈ ·[2]*·10 ⁻³	H ₉	H·[2]*·10 ⁻³	CH ₃	CH ₃ ·[2]*·10 ⁻³
2	0.0667	0.1433	9.5567	0.1231	8.2100	0.0789	5.2567
3	0.1333	0.1327	17.6933	0.1158	15.4467	0.0745	9.9267
4	0.2000	0.1250	25.0000	0.1089	21.7800	0.0701	14.0100
5	0.2667	0.1154	30.7867	0.0997	26.5840	0.0642	17.1067
6	0.3333	0.1052	35.0667	0.0920	30.6667	0.0587	19.5500
7	0.4000	0.0968	38.7200	0.0843	33.7200	0.0539	21.5600
8	0.4667	0.0883	41.2300	0.0762	35.5833	0.0484	22.5867
9	0.5333	0.0777	41.4400	0.0682	36.3733	0.0433	23.0667
10	0.6000	0.0678	40.6800	0.0586	35.1900	0.0374	22.4400
11	0.6667	0.0571	38.1000	0.0447	29.8000	0.0305	20.3000
12	0.7333	0.0458	33.5867	0.0377	27.6833	0.0250	18.2967
13	0.8000	0.0333	26.6800	0.0234	18.7600	0.0169	13.4800
14	0.8667	0.0219	19.0233	0.0183	15.8600	0.0118	10.1833
15	0.9333	0.0117	10.9200	0.0099	9.2400	0.0066	6.1600

Taula 11.4 Valors dels desplaçaments químics dels protons de l'amina (R)-2 després de multiplicar-los per la concentració total.

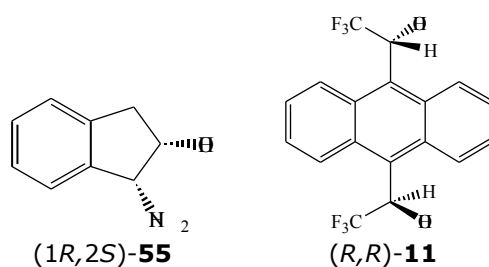
El resultat dels desplaçaments químics (Taula 11.4) obtinguts a partir dels espectres es van representar gràficament i es van obtenir les corbes parabòliques de Job

(Gràfica 11.2) a partir de les quals es va conèixer l'estequiometria del complex. En aquest cas també fou determinada una relació 1 a 1.



Gràfica 11.2 Representació gràfica de les corbes de Job per diversos protons de (*R*)-**2**.

11.1.3 Estudi de l'estequiometria del complex entre el (*R,R*)-**11** i el (*1R,1S*)-**55**



Es van preparar dues solucions de cadascuna de les espècies de CDCl₃ de concentració 0.018 M. La solució de (*1R,2S*)-**55** es va preparar a partir de 7.5 mg (0.05 mmol) en 2.75 ml de CDCl₃ i la solució de (*R,R*)-**11** a partir de 18.7 mg (0.06 mmol) en 2.75 ml de CDCl₃.

Un cop fetes les dissolucions, es van preparar 11 mostres de 0.5 ml de concentració 0.018 M, les quals contenien diferents concentracions de cadascuna de les espècies. A partir de cada mostra es va enregistrar un espectre de protó a 298K i 64 scans d'acumulació.

Mostra	ml (<i>1R,2R</i>)- 55	ml (<i>R,R</i>)- 11	[(<i>1R,2S</i>)- 55] M	[(<i>R,R</i>)- 11] M	[(<i>1R,2R</i>)- 55]*	[(<i>R,R</i>)- 11]*
1	0.5	0	0.0181	0.0000	1.0000	0.0000
2	0.45	0.05	0.0163	0.0018	0.9000	0.1000

3	0.4	0.1	0.0145	0.0036	0.8000	0.2000
4	0.35	0.15	0.0127	0.0055	0.7000	0.3000
5	0.3	0.2	0.0109	0.0073	0.6000	0.4000
6	0.25	0.25	0.0091	0.0091	0.5000	0.5000
7	0.2	0.3	0.0072	0.0109	0.4000	0.6000
8	0.15	0.35	0.0054	0.0127	0.3000	0.7000
9	0.1	0.4	0.0036	0.0146	0.2000	0.8000
10	0.05	0.45	0.0018	0.0164	0.1000	0.9000
11	0	0.5	0.0000	0.0182	0.0000	0.9978

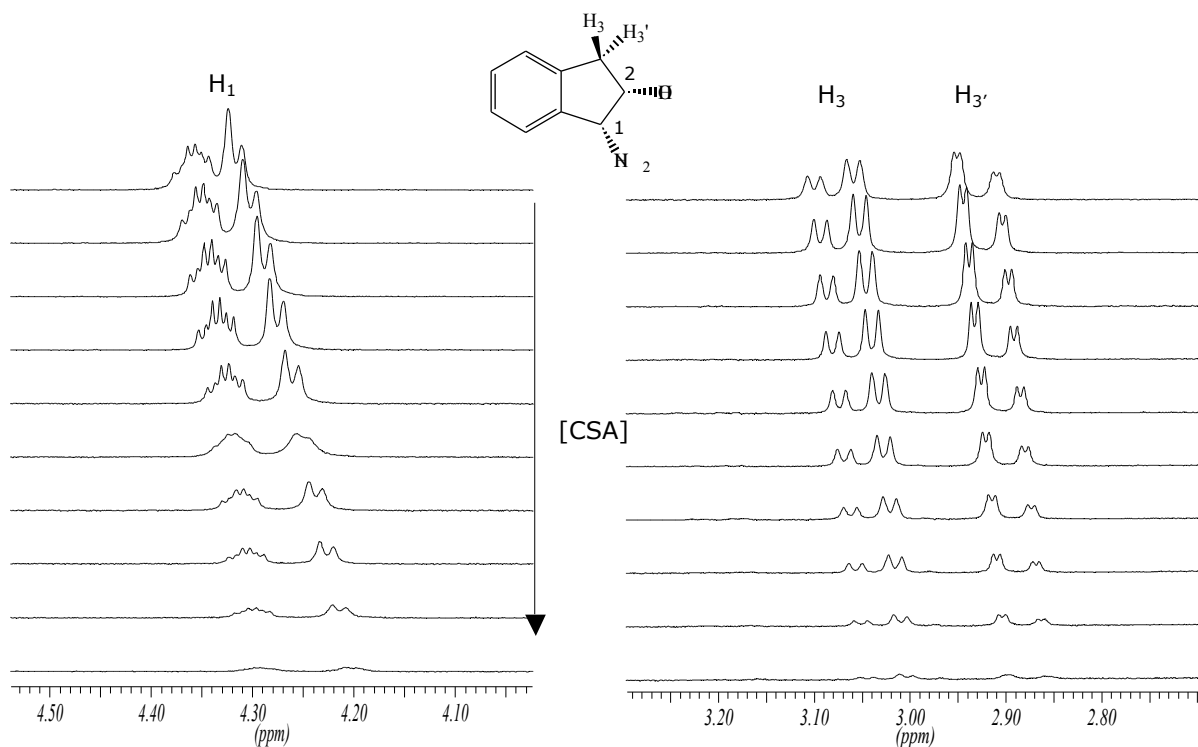
Taula 11.5 Valors de les concentracions de (1*R*,2*S*)-**55** i (*R*,*R*)-**11** en cadascuna de les mostres preparades. Essent [(1*R*,2*S*)-**55**]* i [(*R*,*R*)-**11**]* igual a [(1*R*,2*S*)-**55**]/0.018 i [(*R*,*R*)-**11**]/0.018 respectivament.

Mostra	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 55]*	H ₁	H ₁ ·[55]*·10 ⁻³	H ₃	H ₃ ·[55]*·10 ⁻³	H _{3'}	H _{3'} ·[55]*·10 ⁻³
1	0.0000	-	-	-	-	-	-
2	0.1000	0.1159	11.59	0.055	5.5	0.0535	5.35
3	0.2000	0.1034	20.68	0.0484	9.68	0.0462	9.24
4	0.3000	0.0902	27.06	0.0433	12.99	0.0411	12.33
5	0.4000	0.0799	31.96	0.0382	15.28	0.0359	14.36
6	0.5000	0.0682	34.1	0.0316	15.8	0.0301	15.05
7	0.6000	0.0565	33.9	0.0264	15.84	0.0249	14.94
8	0.7000	0.0411	28.77	0.0191	13.37	0.0183	12.81
9	0.8000	0.0286	22.88	0.0132	10.56	0.0125	10
10	0.9000	0.0147	13.23	0.0066	5.94	0.0066	5.94
11	1.0000	0	0	0	0	0	0

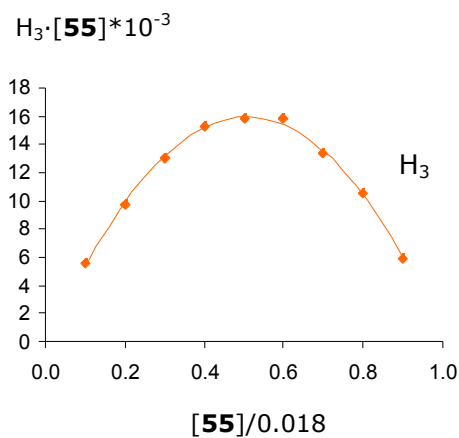
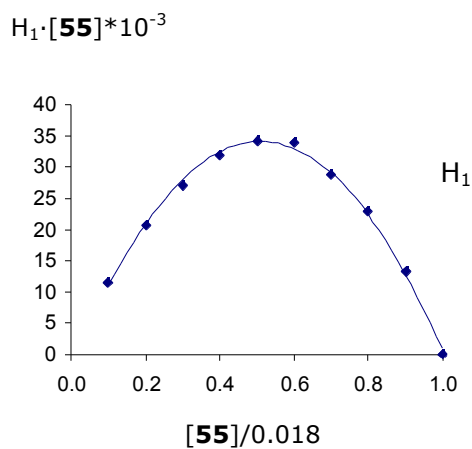
Taula 11.6 Valors dels desplaçaments químics dels protons de l'aminoalcohol (1*R*,2*S*)-**55** després de multiplicar-los per la concentració total.

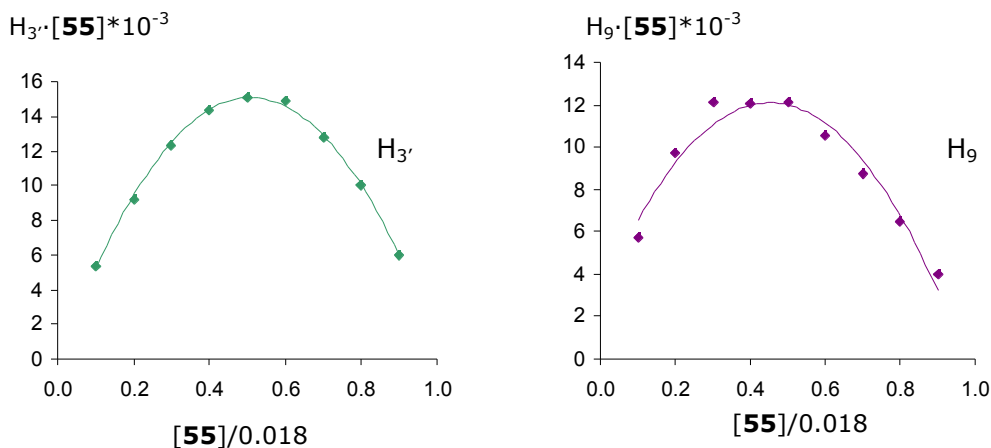
El resultat dels desplaçaments químics (Taula 11.6) obtinguts a partir dels espectres es van representar gràficament i es van obtenir les corbes parabòliques de Job (Gràfica 11.3) a partir de les quals es va conèixer l'estequiometria dels complexos. Com els casos estudiats anteriorment l'estequiometria també fou 1 a 1.

Generalitzant, i pel que es dedueix dels casos estudiats, es pot afirmar que, tot i que l'alcohol **11** és difuncional, quan forma complexos interacciona amb estequiometria 1 a 1.



Espectre 11.5 Espectres enregistrats des de la mostra 1 fins a la 11 on s'observa el desplaçament químic dels protons H_1 , H_3 i $H_{3'}$ de l'aminoalcohol (1R,2S)-**55**.





Gràfica 11.3 Representació gràfica de les corbes de Job pels protons H₁, H₃ i H_{3'} de (1*R*,2*S*)-**55** i H₉ de (*R,R*)-**11**.

11.2 Determinació de la constant d'equilibri (K) dels complexos diastereoisomèrics

El motiu principals pels quals interessa determinar la constant de formació dels complexos (K) es pot centrar en dos punts.

En primer lloc, es vol conèixer si les diferències observades a l'espectre entre els complexos diastereoisomèrics formats són degudes a la seva diferent estabilitat, o bé a la diferent geometria adoptada pels complexos.

En segon lloc, es vol comparar els valors de les constants de formació dels complexos formats per l'alcohol difuncional **11** i els obtinguts per l'alcohol de Pirkle **1**. D'aquesta manera es podria conèixer si la major enantiodiferenciació produïda per **11**, tal i com s'ha mostrat al capítol 10, és deguda a la formació d'uns complexos termodinàmicament més estables.

La metodologia emprada en la determinació de la constant de formació dels complexos (K) és el mètode equimolar (apartat 4.2). S'han determinat les constants de mostres enantiopures i no de mostres racèmiques per tal d'evitar solapament de senyals, així com possibles equilibris competitiu.

Al mateix temps, les constants van ésser determinades a diferents temperatures per tal d'apreciar com afectava aquest factor en l'estabilitat dels complexos.

11.2.1 Determinació de la constant d'equilibri (K) en la solvatació entre l'1-fenil-1,2-etanodiol **34** i l'alcohol (*R,R*)-**11**

Es van preparar dues mostres que contenien una relació molar 1 a 1 de **11** i **34**. La primera contenia un dels complexos formats a partir de (*R*)-**34** amb (*R,R*)-**11** i l'altra

contenia el seu complex diastereoisomèric, (*S*)-**34** amb (*R,R*)-**11**. Inicialment la mostra era d'una concentració de 0.05 M continguda en un volum de 0.5 ml. Sobre aquestes mostres es van realitzar successives addicions de 0.1 ml en 0.1 ml de dissolvent, CDCl₃, i es van enregistrar espectres de protó després de cada addició.

A la taula següent es resumeixen els desplaçaments químics de diversos protons, a partir dels quals posteriorment es va determinar la constant d'equilibri *K* a 298K. Els protons sobre els quals es va seguir el desplaçament foren els H₁, H₂ i H₃ (Taula 11.7). A partir del tractament de les dades de cada protó, es va obtenir un valor de *K* per l'equilibri de l'enantiòmer *R* i de l'enantiòmer *S*. Finalment, el resultat obtingut de *K_{R o S}* es pren com a mitjana de les *K* obtingudes per a cada protó.

Protó	S ₀ (M)	<i>R</i> (ppm)	<i>S</i> (ppm)
H ₁	0.0507	0.1335	0.1122
	0.0422	0.1107	0.0968
	0.0362	0.0931	0.0807
	0.0317	0.0799	0.0689
	0.0281	0.0689	0.0594
H ₂	0.0507	0.0976	0.0961
	0.0422	0.0792	0.0821
	0.0362	0.0653	0.0682
	0.0317	0.0536	0.0572
	0.0281	0.0455	0.0491
H ₃	0.0507	0.0917	0.1012
	0.0422	0.0741	0.0873
	0.0362	0.0616	0.0726
	0.0317	0.0521	0.0616
	0.0281	0.0440	0.0535

Taula 11.7 Desplaçaments químics observats sobre els protons H₁, H₂ i H₃ dels enantiòmers (*R*)-**34** i (*S*)-**34** en presència d'un equivalent de CSA (*R,R*)-**11**.

Si es considera una estequiometria dels complexos 1 a 1, es pot aplicar l'equació simplificada de Bouquant i Chucho:

$$\delta = \delta_c - \sqrt{\frac{\delta_c}{K_1}} \sqrt{\frac{\delta}{S_0}} \quad \text{Equació 11.1}$$

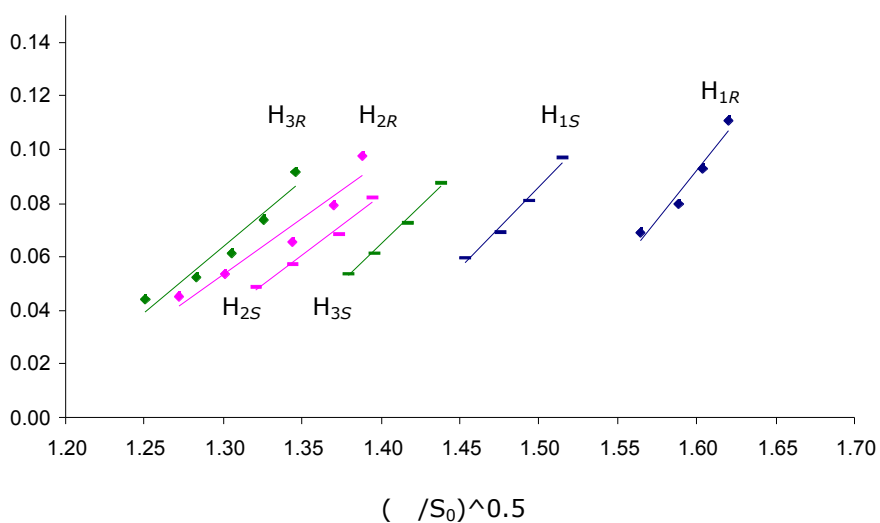
El resultat d'aquesta equació és una recta (Gràfica 11.4) de la qual, a la taula següent es resumeixen els valors de l'ordenada a l'origen i del pendent obtinguts.

Protó	c		$(c/K)^{1/2}$		K	
	R	S	R	S	R	S
H ₁	-1.107	-0.825	0.750	0.607	2.0	2.2
H ₂	-0.486	-0.529	0.415	0.437	2.8	2.7
H ₃	-0.577	-0.723	0.493	0.563	2.4	2.3

Taula 11.8 Valors de K obtinguts a partir de l'aplicació de l'equació 11.1. L'error experimental associat en la determinació de la K és de ± 0.2 .

Amb els resultats de les constants termodinàmiques resumits a la Taula 11.8 es va calcular una K mitjana de l'equilibri de complexació de cada enantiòmer de l'1-fenil-1,2-etandiol **34** amb el CSA (*R,R*)-**11**. El resultat fou el mateix tant per K_R com per K_S amb un valor mitjà de 2.4. Per tant, l'energia lliure de formació associada a cada procés era de $G_R^0 = -2.2$ kJ/mol i $G_S^0 = -2.2$ kJ/mol. Els errors associats en la determinació de les constants d'associació són de l'ordre de ± 0.2 unitats. Aquests provenen de l'error experimental associat en la mesura dels senyals d'interès en l'espectre de RMN.

Segons això, no hi hauria diferències d'estabilitat en la formació de cadascun dels complexos diastereoisomèrics. Per tant, si es té en compte que les diferències observades a l'espectre depenen tant de la constant de formació d'aquests com de la seva geometria, es pot dir que en aquests cas, només depèn de la diferent geometria (orientació, proximitat, etc.) ja que els valors de K obtinguts són iguals.



Gràfica 11.4 Representació de les rectes de l'equació 11.1 per als protons H₁, H₂ i H₃ dels enantiòmers (*R*)-**34** i (*S*)-**34** amb 1 equivalent de CSA (*R,R*)-**11**.

Es va realitzar l'experiment en paral·lel però emprant com a CSA l'alcohol de Pirkle (*R*)-**1** i es van comparar els valors de les constants de formació d'aquests complexos sota la mateixes condicions que els obtinguts amb (*R,R*)-**11**.

La Taula 11.9 mostra els valors obtinguts en emprar (*R*)-**11** com a CSA i els ja anteriorment obtinguts amb (*R,R*)-**11**.

CSA	<i>(R)</i> - 1		<i>(R,R)</i> - 11	
	<i>(R)</i> - 34	<i>(S)</i> - 34	<i>(R)</i> - 34	<i>(S)</i> - 34
K	3.7	3.8	2.4	2.4
G ⁰ (kJ/mol)	-3.2	-3.3	-2.2	-2.2

Taula 11.9 Valors de les constant de formació dels complexos i de l'energia lliure associada pels enantiòmers de **34** en emprar com a CSA (*R*)-**1** i (*R,R*)-**11** a 298 K. L'error experimental associat en la determinació de la K és de ±0.2.

Dels resultats de la Taula 11.9 es pot apreciar que els valors de les constants de formació dels complexos, així com dels valors de les energies lliures de formació, són del mateix ordre de magnitud pels complexos formats entre els enantiòmers de l'1-fenil-1,2-etanodiol **34** i ambdós CSAs. Aquest fet posa de manifest que el CSA difuncional **11** no forma complexos més estables que l'alcohol de Pirkle **1** i la millor enantiodiferenciació proporcionada per **11** prové de la diferent geometria adoptada per uns i altres complexos.

11.2.2 Determinació de la constant d'equilibri (K) en la solvatació entre la 1-(1-naftil)etilamina **2** i l'alcohol (*R,R*)-**11**

La metodologia per la determinació de la constant de formació dels enantiòmers de la 1-(1-naftil)etilamina **2** amb el (*R,R*)-**11** com a CSA fou la mateixa que la descrita en l'apartat 11.2.1. Es van preparar dues mostres que contenien una relació molar 1 a 1 de **11** i **2**. L'una contenia un dels complexos formats a partir de (*R*)-**2** amb (*R,R*)-**11** i l'altra contenia el seu complex diastereoisomèric, (*S*)-**2** amb (*R,R*)-**11**. Inicialment la mostra era d'una concentració de 0.05 M continguda en un volum de 0.5 ml. Sobre aquestes mostres es van realitzar successives addicions de 0.1 ml en 0.1 ml de dissolvent, CDCl₃, i es van enregistrar espectres de protó després de cada addició.

A la taula següent (Taula 11.10) es resumeixen els desplaçaments químics de diversos protons dels enantiòmers de **2**. Posteriorment, fent ús de l'equació 11.1, es va

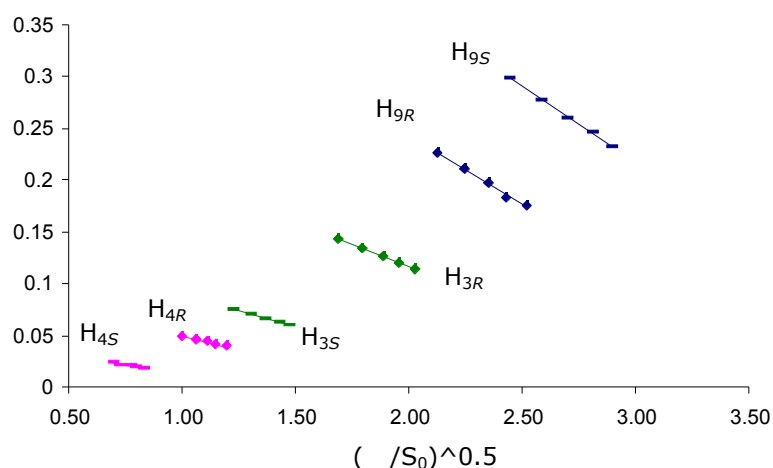
obtenir un valor de K per cadascun d'ells. Finalment, el resultat donat de $K_{R \text{ o } S}$ es prengué com a mitjana de les K obtingudes per a cada protó tal i com apareix a la Taula 11.11.

Protó	S_0 (M)	R (ppm)	S (ppm)
H ₂	0.05	0.2537	-
	0.0416	0.2368	-
	0.0357	0.2229	-
	0.0312	0.2104	-
	0.0277	0.1994	-
H ₃	0.05	0.143	0.0755
	0.0416	0.1342	0.0704
	0.0357	0.1268	0.0667
	0.0312	0.1195	0.0638
	0.0277	0.1136	0.0601
H ₄	0.05	0.0499	0.0242
	0.0416	0.0469	0.022
	0.0357	0.044	0.0213
	0.0312	0.0411	0.0198
	0.0277	0.0396	0.0191
H ₈	0.05	0.2398	-
	0.0416	0.2252	-
	0.0357	0.2134	-
	0.0312	0.2017	-
	0.0277	0.1922	-
H ₉	0.05	0.2259	0.2985
	0.0416	0.2105	0.278
	0.0357	0.1973	0.2603
	0.0312	0.184	0.2464
	0.0277	0.176	0.2325

Taula 11.10 Desplaçaments químics observats sobre diversos protons dels enantiòmers (*R*)-**2** i (*S*)-**2** en presència d'un equivalent de CSA (*R,R*)-**11**. El senyal (-) indica que no s'emprà la informació proporcionada per aquest protó degut a la complexitat en mesurar el valor de .

Protó	c		$(c/K)^{1/2}$		K	
	R	S	R	S	R	S
H ₂	0.537	-	-0.126	-	33.9	-
H ₃	0.293	0.150	-0.088	-0.060	37.4	41
H ₄	0.105	0.049	-0.055	-0.036	34.7	37.4
H ₈	0.475	-	-0.107	-	41.2	-
H ₉	0.503	0.651	-0.130	-0.144	29.7	31.2

Taula 11.11 Valors de K obtinguts a partir de l'aplicació de l'equació 11.1.



Gràfica 11.5 Representació de les rectes de l'equació 11.16 per als protons H₃, H₄ i H₉ dels enantiòmers (R)-**2** i (S)-**2** amb 1 equivalent de CSA (R,R)-**11**.

La mitjana dels valors de les constants d'associació, K, i els valors de l'energia lliure associats es recullen a la Taula 11.12. En aquesta mateixa taula s'han incorporat els valors obtinguts sota les mateixes condicions en emprar l'alcohol de Pirkle **1** com a CSA.

CSA	(R)- 1		(R,R)- 11	
	(R)- 2	(S)- 2	(R)- 2	(S)- 2
K	21.8	22.8	35.4	36.5
G ⁰ (kJ/mol)	-7.6	-7.7	-8.8	-8.9

Taula 11.12 Valors de les constant de formació dels complexos i de l'energia lliure associada pels enantiòmers de **2** en emprar com a CSA (*R*)-**1** i (*R,R*)-**11** a 298 K. L'error experimental associat en la determinació de la K és de ± 0.2 .

Una vegada més s'aprecia que per un mateix CSA, les diferències entre les constants d'associació provinents de cadascun dels enantiòmers són insignificatives. Tanmateix, les constants obtingudes en comparar els dos CSAs no presenten una diferència notable en el valor d'estabilitat com per justificar que les diferències observades a l'espectre siguin degudes a la formació de complexos més estables per part de **11**.

Un experiment adicional va consistir en determinar els valors de les constants de formació dels complexos diastereoisomèrics entre el (*R,R*)-**11** i els enantiòmers de l'amina **2** però a temperatures més baixes i observar la variació d'aquesta en funció de la temperatura.

La Taula 11.13 recull els valors de les constants de formació dels complexos diastereoisomèrics, així com el valors de l'energia lliure associats en realitzar les mesures a 298K, 283K, 268K i 253K.

T (K)	K		G ⁰ (kJ/mol)	
	(<i>R</i>)- 2	(<i>S</i>)- 2	(<i>R</i>)- 2	(<i>S</i>)- 2
253	136.3	180.5	-10.3	-10.9
268	82.1	116.3	-9.8	-10.6
283	49.4	55.5	-9.1	-9.4
298	35.4	36.5	-8.8	-8.9

Taula 11.13 Valors de K i G⁰ dels complexos formats entre (*R,R*)-**11** i els enantiòmers de l'amina **2** a diferents temperatures.

La tendència dels valors de les constants de formació dels complexos a mesura que es disminueix la temperatura és d'augmentar i, al mateix temps, s'aprecia com els valors entre els enantiòmers són cada cop més diferents. Aquest fet justificaria perquè les diferències observades als espectres enregistrats augmenten al disminuir la temperatura.

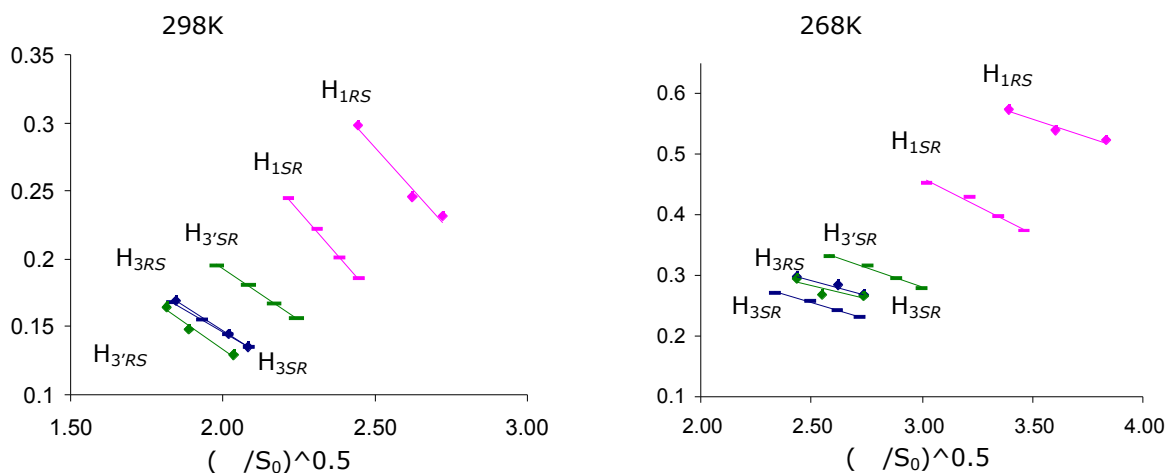
11.2.3 Determinació de la constant d'equilibri (K) en la solvatació entre l'1-amino-2-indanol **55** i l'alcohol (*R,R*)-**11**

Es van preparar dues mostres que contenien una relació molar 1 a 1 de **11** i **55**. La primera contenia un dels complexos formats a partir de (*1S,2R*)-**55** amb (*R,R*)-**11** com a CSA i la segona contenia el seu complex diastereoisomèric, (*1R,2S*)-**55** amb (*R,R*)-**11**. Inicialment la mostra era d'una concentració de 0.05 M continguda en un volum de 0.5 ml. Sobre aquestes mostres es van realitzar successives addicions de 0.1 ml en 0.1 ml de dissolvent, CDCl₃, i es van enregistrar espectres de protó després de cada addició.

A la taula següent (Taula 11.14) es resumeixen els desplaçaments químics de diversos protons dels enantiòmers de **55** a dues temperatures, 298K i 268K. Posteriorment, fent ús de l'equació 11.1, es va obtenir un valor de K per cadascun d'ells (Gràfica 11.6). Finalment, el resultat de les K a cada temperatura, es prengué com a mitjana de les K obtingudes per a cada protó. A la Taula 11.15, al mateix temps es compara amb els valors obtinguts en emprar l'alcohol de Pirkle, (*R*)-**1**, com a CSA.

Protó	S ₀ (M)	<i>1S,2R</i> (ppm)		<i>1R,2S</i> (ppm)	
		298K	268K	298K	268K
H ₁	0.0499	0.2441	0.4537	0.2987	0.5747
	0.0416	0.2217	0.4295	-	0.54
	0.0356	0.2015	0.3977	0.2452	0.5226
	0.0312	0.1861	0.3728	0.2313	-
H ₃	0.0499	0.1675	0.2714	0.1696	0.2963
	0.0416	0.1553	0.2585	0.1266	0.285
	0.0356	0.1441	0.2431	0.1448	0.2672
	0.0312	0.1354	0.2305	0.135	-
H _{3'}	0.0499	0.1955	0.3312	0.1644	0.2952
	0.0416	0.1808	0.3155	0.1485	0.2695
	0.0356	0.1672	0.2956	-	0.2665
	0.0312	0.1563	0.2798	0.129	-

Taula 11.14 Desplaçaments químics observats sobre diversos protons dels enantiòmers (*1S,2R*)-**55** i (*1R,2S*)-**55** en presència d'un equivalent de CSA (*R,R*)-**11**.



Gràfica 11.6 Representació de les rectes de l'equació 11.1 per als protons H_1 , H_3 i $H_{3'}$ dels enantiòmers (1S,2R)-**55** i (1R,2S)-**55** amb 1 equivalent de CSA (R,R)-**11** a les temperatures de 298K i 268K.

T (K)	K		G^0 (kJ/mol)	
	(1S,2R)- 55	(1R,2S)- 55	(1S,2R)- 55	(1R,2S)- 55
268	39.1 (7.0)	65.5 (12.5)	-8.2 (-4.3)	-9.3 (-5.6)
298	19.4 (2.8)	17.7 (5.6)	-7.3 (-2.5)	-7.1 (-4.3)

Taula 11.15 Valors de K i G^0 dels complexos formats entre (R,R)-**11** i els enantiòmers de l'1-aminoindanol **55** a diferents temperatures. Entre parèntesi es descriuen els valors obtinguts en emprar (R)-**1** com a CSA. L'error experimental associat en la determinació de la K és de ± 0.2 .

Els resultats obtinguts qualitativament són iguals que els dels apartats anteriors. No hi ha grans diferències d'estabilitat entre complexos diastereoisomèrics però aquestes diferències augmenten en disminuir la temperatura. Si es comparen els resultats obtinguts entre els dos CSAs, en aquest cas sí que els complexos formats a partir de (R,R)-**11** són lleugerament més estables que els formats a partir de (R,R)-**1**, però de totes maneres, els valors estan tots dins un mateix ordre de magnitud.

11.2.4 Determinació de la constant d'equilibri (K) en la solvatació entre l'1-aminoindà **54** i l'alcohol (R,R)-**11**

Un cop s'havia comprovat que les diferències espectrals observades dels enantiòmers no eren degudes al diferent valor associat a les constants de formació dels complexos diastereoisomèrics, es va decidir per últim, determinar el valor de la constant d'associació d'un dels soluts emprats per realitzar els assaigs de solvatació, l'1-aminoindà

54 amb el qual s'havia obtingut una bona enantiodiferenciació en emprar l'alcohol (*R,R*)-**11** com a CSA.

En aquest cas, només es determinà la constant d'associació d'un enantiòmer, l'(*R*)-1-aminoindà **54**. Es va preparar una mostra que contenien una relació molar 1 a 1 de (*R*)-1-aminoindà **54** i (*R,R*)-**11**. Inicialment la mostra era d'una concentració de 0.03 M continguda en un volum de 0.5 ml. Sobre aquestes mostres es van realitzar successives addicions de 0.1 ml en 0.1 ml de dissolvent, CDCl₃, i es van enregistrar espectres de protó després de cada addició.

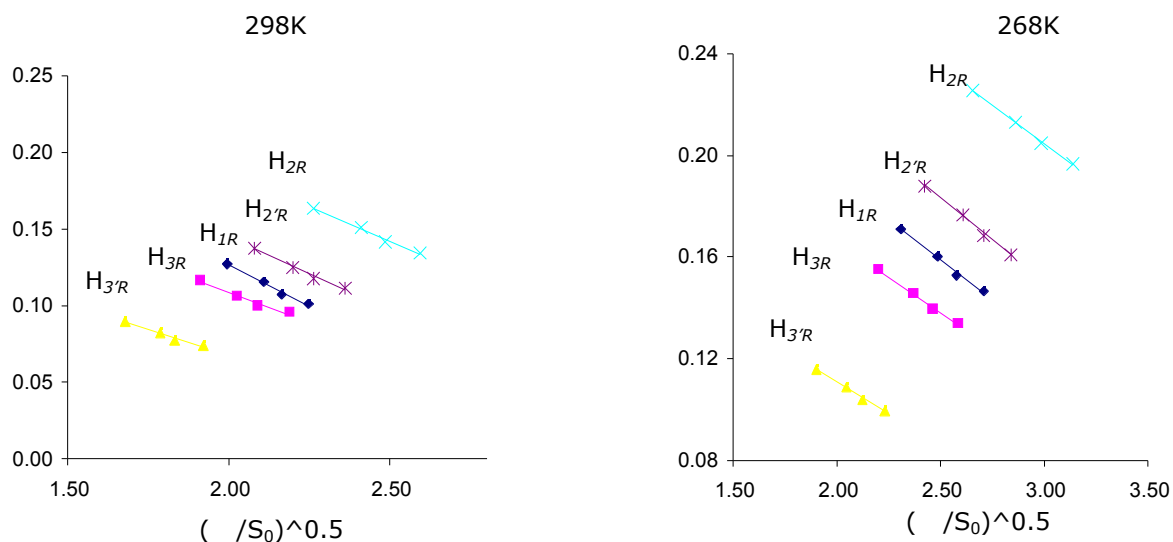
A la taula següent (Taula 11.16) es resumeixen els desplaçaments químics de diversos protons dels enantiòmers de **54** a dues temperatures, 298K i 268K. Posteriorment, fent ús de l'equació 11.1, es va obtenir un valor de K (Taula 11.17). Finalment, el resultat de les K a cada temperatura, es prengué com a mitjana de les K obtingudes per a cada protó.

Protó	S ₀ (M)	R (ppm)	
		298K	268K
H ₁	0.032	0.1270	0.1708
	0.026	0.1154	0.1603
	0.023	0.1074	0.1529
	0.020	0.1011	0.1463
H ₃	0.032	0.1168	0.1550
	0.026	0.1063	0.1459
	0.023	0.1004	0.1396
	0.020	0.0955	0.1340
H _{3'}	0.032	0.0901	0.1155
	0.026	0.0828	0.1089
	0.023	0.0772	0.1040
	0.020	0.0737	0.0994
H ₂	0.032	0.1639	0.2257
	0.026	0.1510	0.2131
	0.023	0.1416	0.2047
	0.020	0.1342	0.197
H _{2'}	0.032	0.1380	0.1882
	0.026	0.1254	0.1767
	0.023	0.1174	0.1686
	0.020	0.1114	0.1609

Taula 11.16 Desplaçaments químics observats sobre diversos protons de l'enantiòmer (*R*)-**55** en presència d'un equivalent de CSA (*R,R*)-**11**.

Protó	298K			268K		
	c	$(c/K)^{1/2}$	K	c	$(c/K)^{1/2}$	K
H ₁	0.333	-0.104	31.0	0.316	-0.063	79.5
H ₃	0.266	-0.078	43.1	0.276	-0.055	91.2
H _{3'}	0.207	-0.070	42.2	0.209	-0.049	85.2
H ₂	0.374	-0.093	43.2	0.385	-0.060	106.3
H _{2'}	0.336	-0.096	36.5	0.351	-0.067	77.8

Taula 11.17 Valors de K obtinguts a partir de l'aplicació de l'equació 11.1 pel complex (R)-**55** i (R,R)-**11**.



Gràfica 11.7 Representació de les rectes de l'equació 11.1 per als protons H₁, H₃ i H_{3'} de l'enantiòmer (R)-**54** amb 1 equivalent de CSA (R,R)-**11** a les temperatures de 298K i 268K.

Els valors d'energia lliure associats a les dues temperatures d'estudi foren de $G_R^0 = -9.0$ kJ/mol a 298K i $G_R^0 = -10.0$ kJ/mol a 268K. Aquests valors són del mateix ordre de magnitud que els determinats pels complexos anteriorment descrits.

11.3 Estudi dels complexos formats mitjançant experiments nOe

Per tal de conèixer els possibles punts d'interacció de les molècules en el moment de formar el complex es varen realitzar experiments nOe intermolecular. Cal recordar que malgrat els experiments nOe sovint es tracten com un fenomen estàtic, generalment

els efectes observats provenen de la contribució mitjana de totes les estructures possibles i, per tant, les interpretacions extremes a partir dels seus resultats han de tractar-se amb molta precaució.

Els experiment realitzats per la mesura de nOe van ser del tipus monodimensionals ROESY-1D i bidimensionals ROESY-2D de tubs desgasats i segellats sota atmosfera d'argó segons la metodologia descrita a l'apartat 4.3 per tal d'evitar qualsevol altre mecanisme de relaxament.

Es realitzaren els experiments separatament per cadascun dels enantiòmers del solut amb la presència d'excés de CSA també enantiopur per tal d'estudiar els complexos diastereoisomèrics per separat. Els experiments es realitzaren a baixa temperatura (250K) per tal de congelar els equilibris conformacionals i augmentar així la població d'espècies en forma complexada.

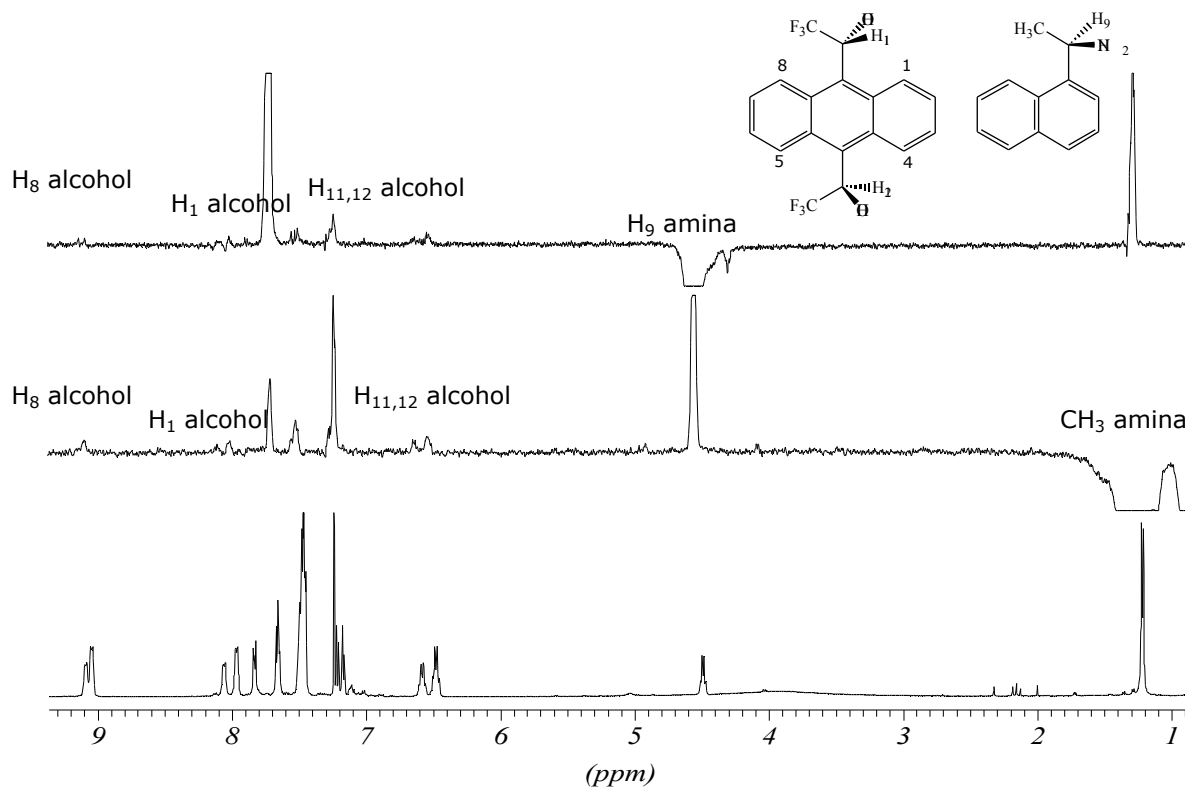
11.3.1 Experiments de nOe intermolecular de la 1-(1-naftil)etilamina 2 amb (R,R)-11

Es van preparar dos tubs desgasats i segellats sota atmosfera d'argó que contenien:

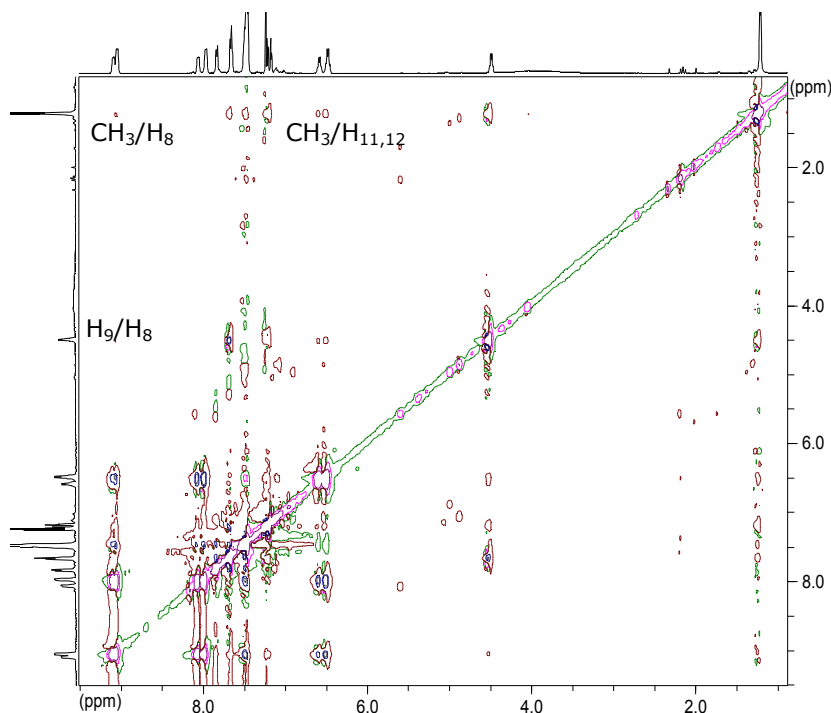
- Complex (R)-1-(1-naftil)etilamina **2** (2.5 µl, 0.015 mmol) i (9 mg, 0.024 mmol) de l'alcohol (R,R)-**11** en CDCl₃, de manera que la relació [alcohol]/[amina] era de 1.6 equivalents.
- Complex (S)-1-(1-naftil)etilamina **2** (2.5 µl, 0.015 mmol) i 9 mg de l'alcohol (R,R)-**11** (0.024 mmol) en CDCl₃, de manera que la relació [alcohol]/[amina] era de 1.6 equivalents.

Es van realitzar experiments ROESY-1D (Espectre 11.6) on s'irradiaren selectivament diversos protons de l'amina i es detectà efecte nOe intermolecular sobre de protons de l'alcohol i viceversa. Posteriorment es realitzaren experiments ROESY-2D (Espectre 11.7 i Espectre 11.8), dels quals se'n pogué extreure informació sobre els punts d'interacció entre ambdues molècules.

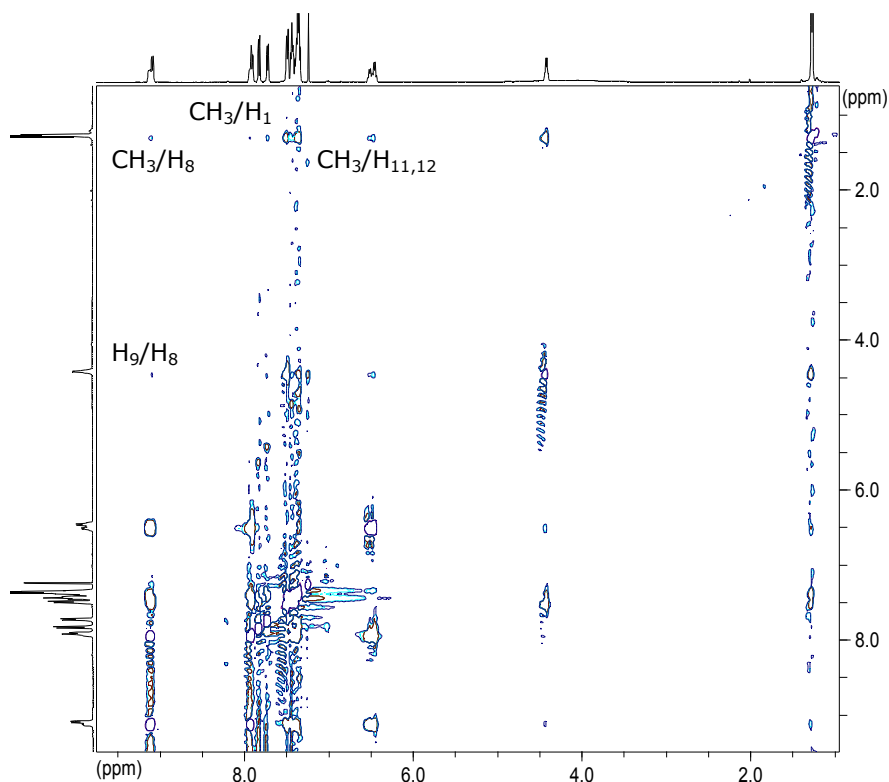
Cal destacar però que els punts d'interacció detectats van ésser els mateixos pels dos complexos diastereoisomèrics estudiats separatament. En ambdós casos s'apreciava nOe intermolecular entre el grup metil i protó H₉ de l'amina **2** damunt els protons metínics (H₁₁ i H₁₂) i H₁ i H₈ de l'anell antracènic. Aquests protons, però, pel fet d'enregistrar els espectres a baixa temperatura presentaven les seves formes diferenciades *cisoide* i *transoide*.



Espectre 11.6 Espectres ROESY-1D a 250K del complex (*R*)-1-(1-naftil)etilamina **2** i (*R,R*)-**11** en CDCl₃. S'irradià el metil i protó H₉ de l'amina amb 128 scans. Experiment realitzat en un aparell de 500 MHz



Espectre 11.7 Espectre ROESY-2D a 250K del complex (*R*)-1-(1-naftil)etilamina **2** i (*R,R*)-**11** en CDCl₃. realitzat amb 32 scans.



Espectre 11.8 Espectre ROESY-2D a 250K del complex (*S*)-1-(1-naftil)etilamina **2** i (*R,R*)-**11** en CDCl_3 . realitzat amb 32 scans.

A partir de les dades obtingudes només s'evidencia l'existència del complex tant per la parella (*R*)-**2** i (*R,R*)-**11** com per (*S*)-**2** i (*R,R*)-**11** i possiblement són diverses les formes complexades i totes elles de diferent geometria les que contribueixen al resultat global apreciat en el nOe intermolecular. Això sí, caldrà proposar aquelles on els grups CH_3 i H_9 de l'amina es trobin orientats al grup quiral del CSA.

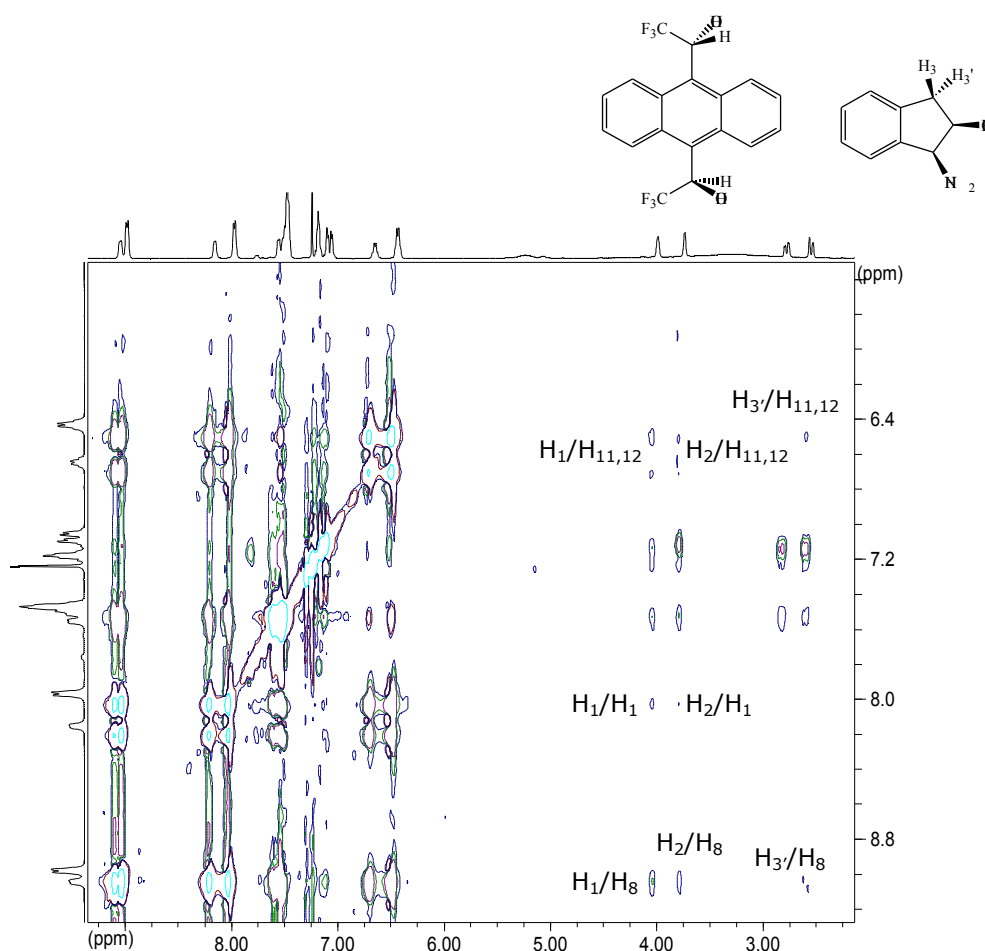
11.3.2 Experiments de nOe intermolecular de l'1-amino-2-indanol **55** amb (*R,R*)-**11**

Es van preparar dos tubs desgasats i segellats sota atmosfera d'argó que contenien:

- Complex (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol **55** (1.8 mg, 0.012 mmol) i 9 mg de l'alcohol (*R,R*)-**11** (0.024 mmol) en CDCl_3 , de manera que la relació [alcohol]/[aminoindanol] era de 2.0 equivalents.

- Complex (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol **55** (1.8 mg, 0.012 mmol) i 9 mg de l'alcohol (*R,R*)-**11** (0.024 mmol) en CDCl₃, de manera que la relació [alcohol]/[aminoindanol] era de 2.0 equivalents.

S'enregistraren espectres bidimensionals ROESY-2D a baixa temperatura (250K) (Espectre 11.9) per cadascun dels complexos diastereoisomèrics però la informació que se'n va extreure va ésser la mateixa per ambdós complexos. Existeix efecte nOe intermolecular entre aquells protons propers als centres quirals de les dues molècules. Tot i això, a partir d'aquesta informació no es pot proposar una única geometria, només permet evidenciar la formació del complex.



Espectre 11.9 Espectre ROESY-2D a 250K del complex (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol **55** i (*R,R*)-**11** en CDCl₃ realitzat amb 32 scans.

11.4 Discussió

L'estudi de l'estequiometria dels complexos formats entre els diversos soluts i l'alcohol **11**, emprat com a CSA, va determinar una relació 1 a 1 entre aquests. No es podia descartar però, tractant-se d'un derivat difuncional, la possibilitat que la molècula formés complexos d'estequiometries diverses.

A partir de l'estudi de les constants d'associació dels complexos diastereoisomèrics es va poder saber que eren del mateix ordre de magnitud entre els enantiòmers. Per tant, la separació observada a l'espectre de mesclures racèmiques no és deguda a la diferent estabilitat dels complexos formats entre el CSA i els enantiòmers, sinó que es pot atribuir a diferències geomètriques (orientació, proximitat, etc.). De la mateixa manera, el fet que les diferències fossin insignificants entre les constants dels complexos formats per l'alcohol de Pirkle **1** i l'alcohol **11**, però en canvi hi hagués un millor comportament com a CSA per part de **11**, també es podria atribuir a diferències geomètriques adoptades pels complexos i no a diferències d'estabilitat.

Per últim, destacar que els experiments nOe de tubs desgasats van evidenciar l'existència dels complexos diastereoisomèrics. La informació extreta d'aquests experiments, però, va ésser la mateixa per cadascun dels complexos formats: la interacció tenia lloc entre els centres quirals d'una i altra molècula.

Finalment, l'existència del nOe intermolecular i la informació estructural que se'n deriva no permet proposar un únic model d'aproximació entre les molècules ja que possiblement hi contribueixen diferents geometries.