

14 ASSAIGS DE SOLVATACIÓ DE L'ALCOHOL PERDEUTERAT **15** AMB DIFERENTS SOLUTS

14.1 Introducció

Es coneixia per estudis anteriors d'altres derivats deuterats **13**¹ i **14**² (Figura 14.1) que la simple substitució de protons per deuteris donava lloc a compostos prou similars com per tenir la mateixa qualitat d'agent solvatant que el seu homòleg protonat. És a dir, els valors dels desplaçaments químics (δ) que induïen entre els enantiòmers d'estudi eren els mateixos. També ho eren els valors de les constants termodinàmiques de formació dels complexos diastereoisomèrics. L'interès per sintetitzar l'alcohol perdeuterat **15** era, com ja s'ha fet esment anteriorment, poder obtenir espectres de ¹H i ¹³C RMN lliures de senyals del CSA.

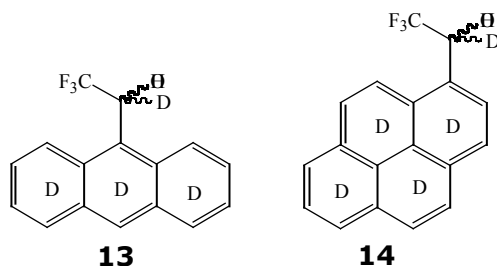


Figura 14.1 Derivats perdeuterats estudiats prèviament en el grup de recerca.

A la literatura³ es coneixien pocs exemples sobre l'enantiodiferenciació induïda per CSAs sobre el nucli de ¹³C. El fet que es coneguessin pocs casos era degut a la complexitat de l'espectre de ¹³C RMN de les mostres on, a més d'aparèixer els senyals corresponents al solut el qual es volia identificar, apareixien els senyals de carboni del CSA emprat.

En el cas d'utilitzar un CSA perdeuterat com l'alcohol **15**, aquest problema quedava resolt. Degut a la multiplicitat i a l'absència de relaxament dipolar entre Carboni-Deuteri només apareixerien a l'espectre ¹³C RMN els senyals procedents dels carbonis quaternaris i els carbonis units al nucli de fluor. Així doncs, l'ús d'aquest CSA el

¹ Gil, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7274.

² Muñoz, A.; Sánchez, M.; Junk, T.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5069.

³ (a). Deber, C.M.; Blout, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *27*, 7566. (b). Pirkle, W.H.; Sikkenga, D.L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1370. (c). Rothchild, R.; Sanders, K.; Venkatasubban, S.S. *Spectrosc. Lett.* **1993**, *26*, 1997. (d). Jursic, B.S.; Zdravkoski, Z. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5245. (e). Sorbye, K.; Tauterman, C.; Carlsen, P.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 681.

feia molt pràctic i interessant a l'hora d'estudiar els desplaçaments químics sobre els nuclis de ^{13}C RMN en presència d'un inductor quirals.

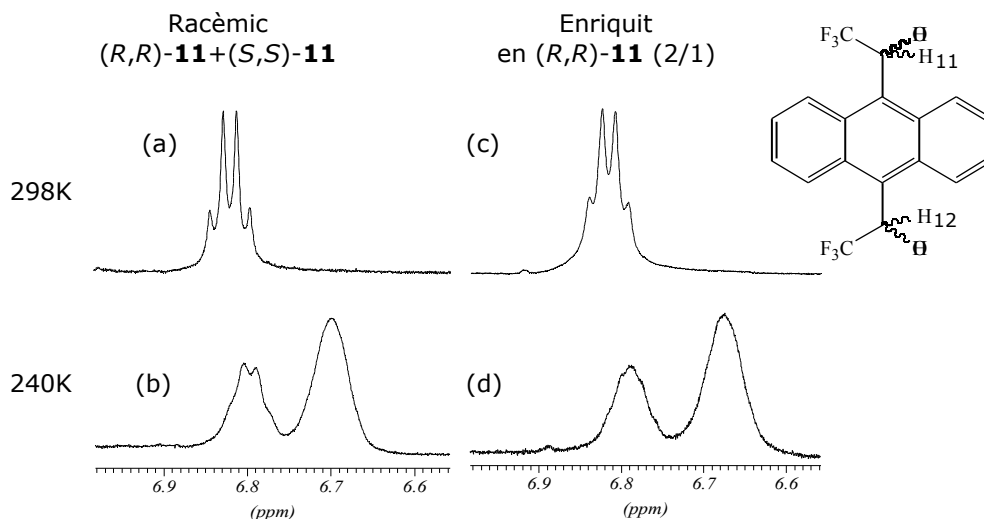
El segon punt d'interès es centrava en l'anomenat "Reconeixement quirals isotopomèric". Aquest fenomen, ja estudiat en els derivats **13** i **14**, consistia en realitzar un assaig de solvatació on el solut del qual es volien separar els senyals era una barreja d'enantiòmers de l'homòleg protonat i el CSA era el derivat perdeuterat enantiopur. Aleshores, pel fet d'existir aquesta substitució isotòpica, el compost perdeuterat era capaç de diferenciar (solvatar diferentment) els enantiòmers protonats i alguns dels senyals d'aquests, en l'espectre de protó, apareixien separats.

Aquest fenomen observat pels derivats **13** i **14** es va intentar dur a terme amb l'alcohol difuncional perdeuterat **15**.

14.2 Reconeixement quirals entre isotopòmers

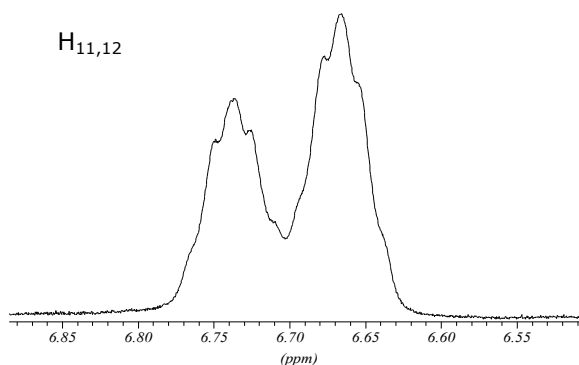
La prova de solvatació es va realitzar segons el mètode experimental a volum constant emprat en tots els assaigs anteriors. Inicialment es preparà una mostra de solut a partir de 6 mg (0.016 mmol, 1 equivalent) del racèmic protonat **11** (3 mg de l'enantiòmer (*R,R*)-**11** i 3 mg de l'enantiòmer (*S,S*)-**11**). Posteriorment, en aquest tub es van addicionar 18.4 mg de CSA perdeuterat (*R,R*)-**15** (0.048 mmol, 3 equivalents). Es van enregistrar diversos espectres a diferents temperatures, però sempre sota la irradiació selectiva del grup hidroxil per tal que aquests no s'acobli als protons $\text{H}_{11,12}$ i evitar confusions en les dades de no-equivalència. D'aquesta manera la multiplicitat del protó $\text{H}_{11,12}$, en absència de l'acoblament $J_{\text{H}_{11,12}/\text{OH}}$ seria de quadruplet. Aquest acoblament seria degut només al grup trifluorometil.

El resultat a temperatura ambient fou, tal i com mostra Espectre 14.1, que el quartet de protó $\text{H}_{11,12}$ no es va desdoblar. En disminuir la temperatura, on caldria esperar una major no-equivalència (veure apartat 2.2.3.3), aleshores sí que apareixien dos senyals. Aquests senyals, però, no eren deguts als dos enantiòmers ja que la proporció relativa entre ells no era 1 a 1. A més, després d'enriquir el tub de ressonància amb 3 mg d'enantiòmer protonat (*R,R*)-**11** (relació 2(*R,R*)-**11** a 1(*S,S*)-**11**), la proporció relativa dels senyals seguia essent la mateixa.



Espectre 14.1 Espectre del protó $H_{11,12}$ amb irradiació selectiva del grup OH a diferents temperatures (298K i 240K) d'una mostra racèmica d'alcohol **11** ((a) i (b)) i d'una mostra enriquida en l'enantiòmer (R,R) -**11** (2:1) ((c) i (d)) en enfrontar-se a 3 equivalents de l'homòleg perdeuterat (R,R) -**15**.

Un experiment addicional va consistir en enregistrar espectres a baixa temperatura en $CDCl_3$ d'un dels enantiòmers protonat sol ((R,R) -**11**) sense la presència de CSA perdeuterat. El resultat fou que el protó metínic $H_{11,12}$ es desdoblà i en una relació d'intensitats igual que en l'experiment anterior (Espectre 14.2).



Espectre 14.2 Espectre del protó H_{10} de l'enantiòmer (R,R) -**11** sol en $CDCl_3$ a 250K.

Per tant, el fet que els senyals apareguessin desdoblats era fruit de les conformacions pròpies que podien adoptar els enantiòmers protonats ja per si sols i no era degut a la diferenciació dels enantiòmers en associar-se amb el CSA perdeuterat **15**.

L'explicació al fet que tingués lloc el "reconeixement quiral isotopomèric" entre les espècies deuterades i protonades de l'alcohol de Pirkle i no es donés, en canvi, entre els derivats difuncionals **11** i **15**, potser és degut a que la presència d'una segona funcionalització (CF_3CHOH) en totes les espècies provoca una enorme possibilitat

d'associacions. La mitjana de tots els possibles complexos formats apareixien a l'espectre de forma que els senyals no s'aprecia d'una manera separada per cadascun dels enantiòmers.

Tot i això, es decidí cristal·litzar el contingut del tub de ressonància per tal d'obtenir informació sobre el tipus d'interaccions existents entre les molècules.

El cristall obtingut, apte per la realització d'un estudi per difracció de raigs X, presentava una composició 4/1 d'alcohol **15** perdeuterat/alcohol **11** protonat. Aquesta proporció es conegué a partir d'una anàlisi realitzada per espectroscòpia de masses MaldiTOff del cristall (Figura 14.2).

Figura 14.2 Espectre MaldiTOff del cristall del qual es va realitzar un estudi per raigs X.

Cal destacar que la difracció de raigs X no distingeix entre isòtops (protó/deuteri) i, per tant, de l'estructura del cristall no es podia conèixer quina posició era ocupada per molècules deuterades i quina per protonades. Tot i això, es va obtenir informació estructural sobre el tipus d'interaccions que tenien lloc entre les molècules en estat sòlid. Per bé, que en el nostre cas, els estudis sempre es realitzen en solució i les interaccions possiblement es vegin modificades en passar d'un estat a l'altre.

El cristall obtingut, presentava molècules d'alcohol **15** perdeuterat de configuració absoluta (*R,R*)-**15** ja que provenia del primer alcohol eluït de la columna quirals i l'estudi per raigs X previ (capítol 8) així ho demostrava. El cristall objecte d'estudi presentava totes les molècules d'una mateixa configuració. Per tant, les molècules protonades del cristall també eren de configuració (*R,R*)-**11**.

La cel·la elemental del cristall (Figura 14.3) es constituïa per tres unitats d'alcohol de naturalesa deuterada, (*R,R*)-**15**, protonada (*R,R*)-**11** o bé mescla d'ambdues. Dues d'aquestes unitats eren idèntiques (A i A') i la tercera (B) es diferenciava lleugerament de

les anteriors per la disposició del grup hidroxil unit al carboni quiral. A més, tots els alcohols presentaven una conformació *cisoide*.

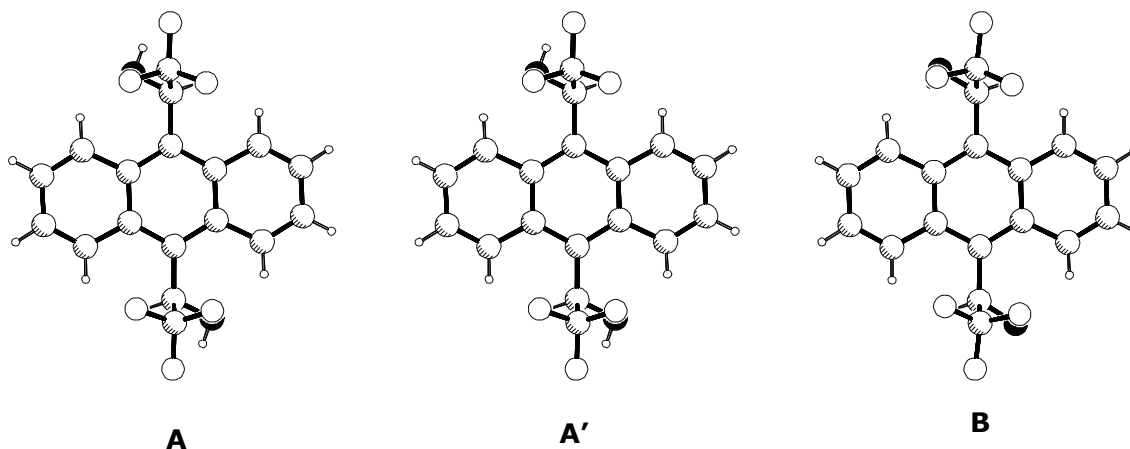


Figura 14.3 Les tres estructures individualitzades dels alcohols en la cel·la unitat del cristall provinent de l'associació *(R,R)*-**11** i *(R,R)*-**15**.

Però si s'analitzava l'estructura global del cristall es podia apreciar l'associació de les molècules mitjançant enllaços d'hidrogen OH...O, la qual cosa permetia la formació de capes (Figura 14.4). A més, la disposició en plans paral·lels dels antracens donava lloc a unes interaccions del tipus π -stacking entre els anells centrals de capes paral·leles.

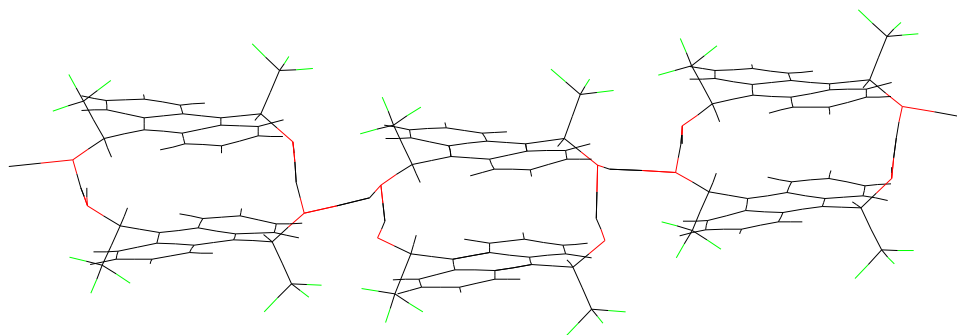


Figura 14.4 Disposició en plans paral·lels les molècules.

Cal destacar que a diferència de l'estructura aquí obtinguda, la cristallització descrita per l'alcohol de Pirkle enantiopur⁴ *(S)*-**1** es constituïa per interaccions on el grup hidroxil -OH era proper al sistema de l'anell antracènic veí i no es donaven els enllaços d'hidrogen OH...O, com en el nostre cas.

⁴ Rzepa, H.S.; Webb, M.L.; Slawin, A.M.Z.; Williams, D.J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 765.

Havent finalitzat aquest estudi sobre el cristall mixte protonat/deuterat, es volia conèixer si aquesta estructura cristal·lina seria del mateix tipus que la que s'obtingués a partir de la cristal·lització de l'alcohol totalment protonat (*R,R*)-**11**. És a dir, si existiria alguna diferència en l'estructura cristal·lina deguda a la diferència isotòpica H/D. Per aquest motiu, es cristal·litzà l'alcohol (*R,R*)-**11** sota les mateixes condicions emprant CDCl₃ com a dissolvent.

El cristall obtingut, apte per la realització d'un estudi per difracció de raigs X, en la cel·la unitat presenta dos alcohols de conformació *cisoide*, però malauradament contenia una molècula d'aigua. Per tant, la geometria obtinguda no fou la mateixa que l'obtinguda en el cas de l'associat protonat-deuterat. Tot i això, també tenien lloc interaccions per enllaç d'hidrogen OH...O i del tipus π -stacking.

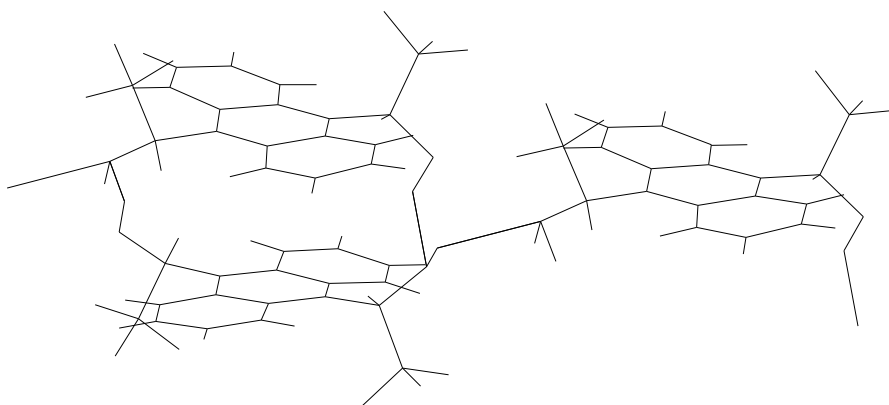


Figura 14.5 Associació entre molècules en l'estructura de raigs X del cristall de l'alcohol (*R,R*)-**11**.

Per tant, convindria tornar a obtenir un cristall d'alcohol (*R,R*)-**11** protonat però sense la molècula d'aigua, per tal de poder comparar si l'estructura és exacta al cristall mixte protonat/deuterat.

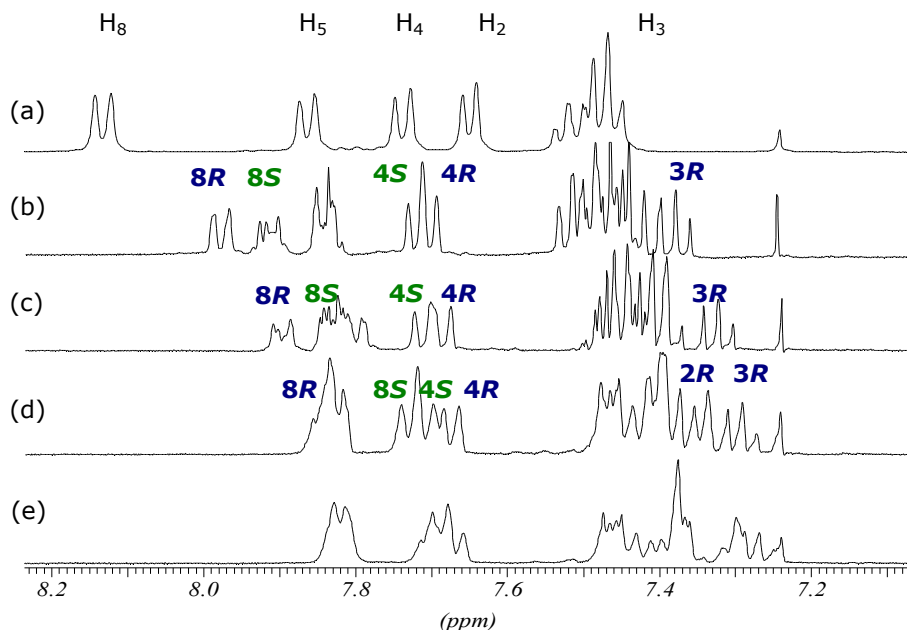
14.3 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R,R*)-**15** i la 1-(1-naftil)etilamina **2**

Aquest estudi de l'alcohol perdeuterat **15** en front dels diversos soluts pretén mostrar l'avantatge que representa respecte l'homòleg protonat **11**, sobretot en el cas d'estudiar molècules amb sistemes aromàtics, ja que al no presentar absorcions en els espectres de ¹H i ¹³C RMN, aquests s'obtenen sense interferències.

14.3.1 Espectre de ^1H RMN

L'assaig de solvatació del derivat perdeuterat (*R,R*)-**15** amb el racèmic de l'amina **2** va consistir en introduir 3 μl (0.018 mmol, 1 equivalent) d'amina racèmica **2** en un tub de ressonància. A continuació es va dissoldre en CDCl_3 fins a un volum de 0.4 ml. Finalment es van fer addicions successives de 3.5 mg ($9.0 \cdot 10^{-3}$ mmol, 0.5 equivalents) de (*R,R*)-**15** fins arribar a 2 equivalents de CSA. Com sempre es va mantenir el volum constant i, en aquest cas, la concentració final de CSA fou de 0.09 M.

Els espectres enregistrats a 298K (Espectre 14.3) mostren l'evolució dels protons de l'amina racèmica sense interferències del CSA. Tot i que, degut a la simetria, els senyals propis en l'espectre de protó de la molècula difuncional protonada **11**, ja eren mínimes si es comparaven amb els de l'alcohol de Pirkle protonat **1**.



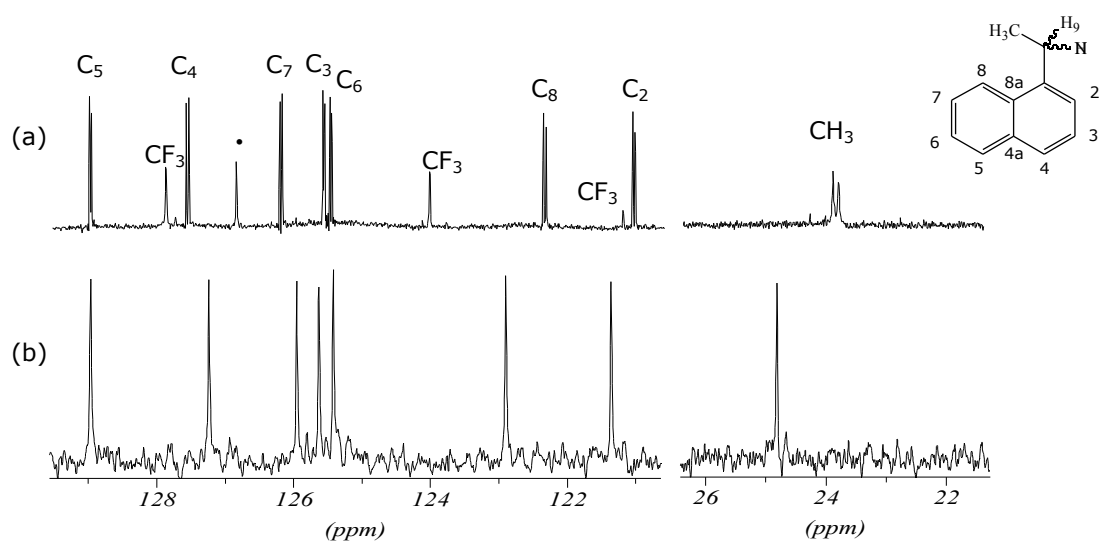
Espectre 14.3 Zona aromàtica de l'amina **2** racèmica en afegir quantitats de (*R,R*)-**15** a 298K. (a) sense afegir CSA. (b) fins a (e) afegint de 0.5 en 0.5 de CSA fins a 2 equivalents. Les fids han estat tractades amb GM (LB=-1.5 Hz, GB=50%).

Els desplaçaments químics obtinguts per a cadascun dels enantiòmers de l'amina **53** en enfrontar-los al CSA perdeuterat **15** són pràcticament els mateixos que en utilitzar l'homòleg protonat **11**. Les petites diferències observades són atribuïbles a l'error experimental associat.

14.3.2 Espectre de ^{13}C RMN

L'experiment va consistir en enregistrar un espectre de carboni del mateix tub amb el qual s'havia realitzat l'experiment de solvatació (apartat 14.3.1). La relació entre $[\text{CSA}]/[\text{solut}]$ era 2:1. L'Espectre 14.4 mostra com la majoria de carbonis apareixen desdoblats.

Altrament, es va enregistrar una mostra de carboni enriquit en l'enantiòmer (*R*)-**2** i va permetre la identificació dels senyals procedents de cada enantiòmer.



Espectre 14.4 Ampliació de l'espectre de carboni de la zona aromàtica i del grup CH_3 de l'amina **2**. (a) racèmic en presència de 2 equivalents de (*R,R*)-**15**. (b) Amina **2** sola. (•) correspon al carboni quaternari $\text{C}_{9,12}$ del CSA. La temperatura de treball fou 298K i s'enregistrà en un camp de 100 MHz.

La Taula 14.1 resumeix els desplaçaments químics de cadascun dels enantiòmers i es compara amb les diferències obtingudes en emprar (*R*)-**13** perdeuterat com a CSA.

Carboni	$\delta_{R,S}$ (ppm)	δ_R (ppm)	δ_S (ppm)	$\Delta\delta_{R-S}$ (Hz) (<i>R,R</i>)- 15	$\Delta\delta_{R-S}$ (Hz) (<i>R</i>)- 13
C_9	46.49	46.49	46.49	0	0
CH_3	24.80	23.85	23.75	9.8	13.9
C_1	143.33	141.83	141.74	8.4	0
C_2	121.36	121.09	121.05	3.4	-3.8
C_3	125.63	125.62	125.59	2.5	0
C_4	127.24	127.59	127.62	-3.4	-2.1
C_5	128.96	129.03	129.01	2.5	1.7
C_6	125.49	125.52	125.49	2.5	3.4

C ₇	125.95	125.62	125.60	2.5	4.2
C ₈	122.89	122.39	122.36	3.4	5.5
C _{4a}	133.90	133.81	133.81	0	1.7
C _{8a}	130.72	130.35	130.35	0	0

Taula 14.1 Desplaçaments químics dels àtoms de carboni de l'amina **2** després de l'addició de 2 equivalents de CSA: (*R,R*)-**15** o bé (*R*)-**13**. Els espectres es van enregistrar a 298K i en un camp de 100 MHz.

Cal destacar que contràriament al que s'observa a l'espectre de ¹H-RMN, la màxima separació de senyals és sobre el grup metil, mentre que no s'aprecià cap desdoblament d'aquest grup en l'espectre de protó. El mateix succeïa en emprar el derivat monofuncional perdeuterat (*R*)-**13**.

El segon punt on cal prestar atenció és que no s'observa una gran diferència en el valor dels desdoblament induïts pel derivat monofuncional (*R*)-**13** i pel derivat difuncional (*R,R*)-**15**.

En l'estudi d'inducció sobre el nucli de ¹³C de l'amina **2** en emprar (*R*)-**13**⁵ es descriu que els carbonis que patien una major enantiodiferenciació són aquells més propers al centre quiral C_{9,CH₃}. Mentre que els carbonis més allunyats d'aquest centre es diferencien menys. En utilitzar com a inductor (*R,R*)-**15** aquesta tendència no s'observa tan marcada. Si bé, els carbonis més diferenciats són CH₃, C₁, C₂ i C₈, tal i com succeïa amb (*R*)-**13**. La resta de carbonis, C₁ i C₃, que no presenten cap mena de separació emprant (*R*)-**13**, s'han diferenciat en utilitzar (*R,R*)-**15**. Probablement aquest fet sigui degut a la presència del segon grup funcional del CSA, que aporta un entorn quiral als carbonis més allunyats del C₉.

14.4 Estudi de la solvatació entre l'alcohol (*R,R*)-**15** i la Fluoxetina racèmica **53**

14.4.1 Espectre de ¹H RMN

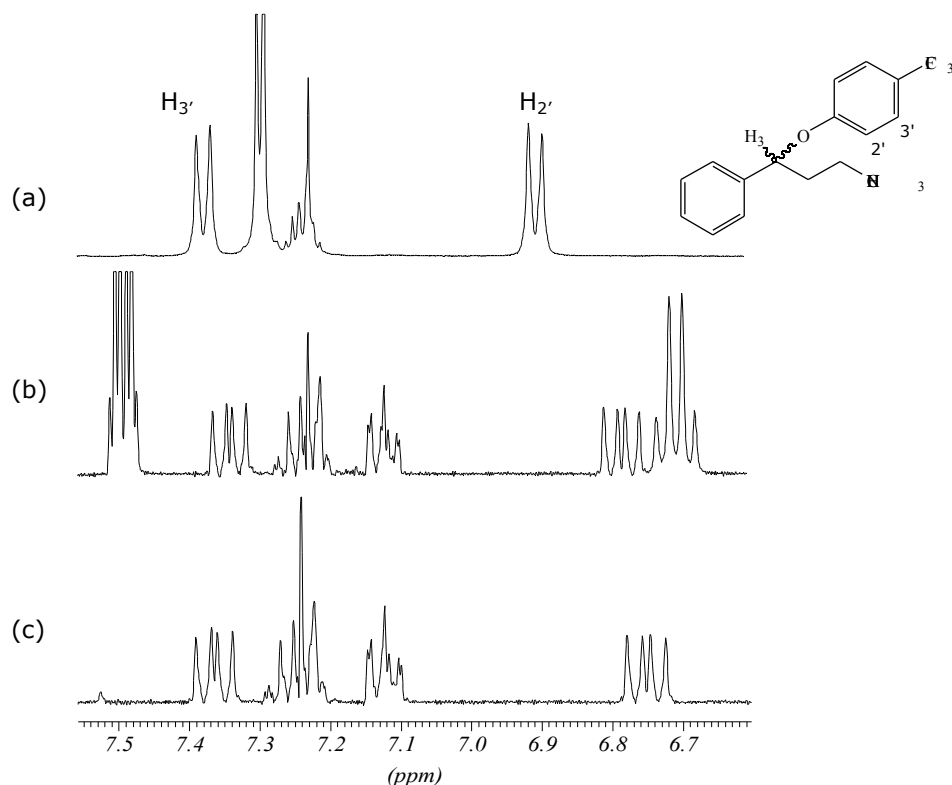
L'assaig de solvatació del derivat perdeuterat (*R,R*)-**15** amb el racèmic de la Fluoxetina **53** va consistir en realitzar el mateix experiment que amb l'homòleg protonat (*R,R*)-**11**. S'introduïren 4 mg (0.013 mmol, 1 equivalent) de Fluoxetina racèmica en un tub de ressonància. Posteriorment es va dissoldre en CDCl₃ fins a un volum de 0.4 ml. Finalment es van fer addicions successives de 2.5 mg (6.5·10⁻³ mmol, 0.5 equivalents)

⁵ Muñoz, A. *Tesi Doctoral*, UAB, **2000**.

de (*R,R*)-**15** fins arribar a 2 equivalents de CSA. Com sempre es va mantenir el volum constant i, en aquest cas, la concentració final de CSA fou de 0.06 M.

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.

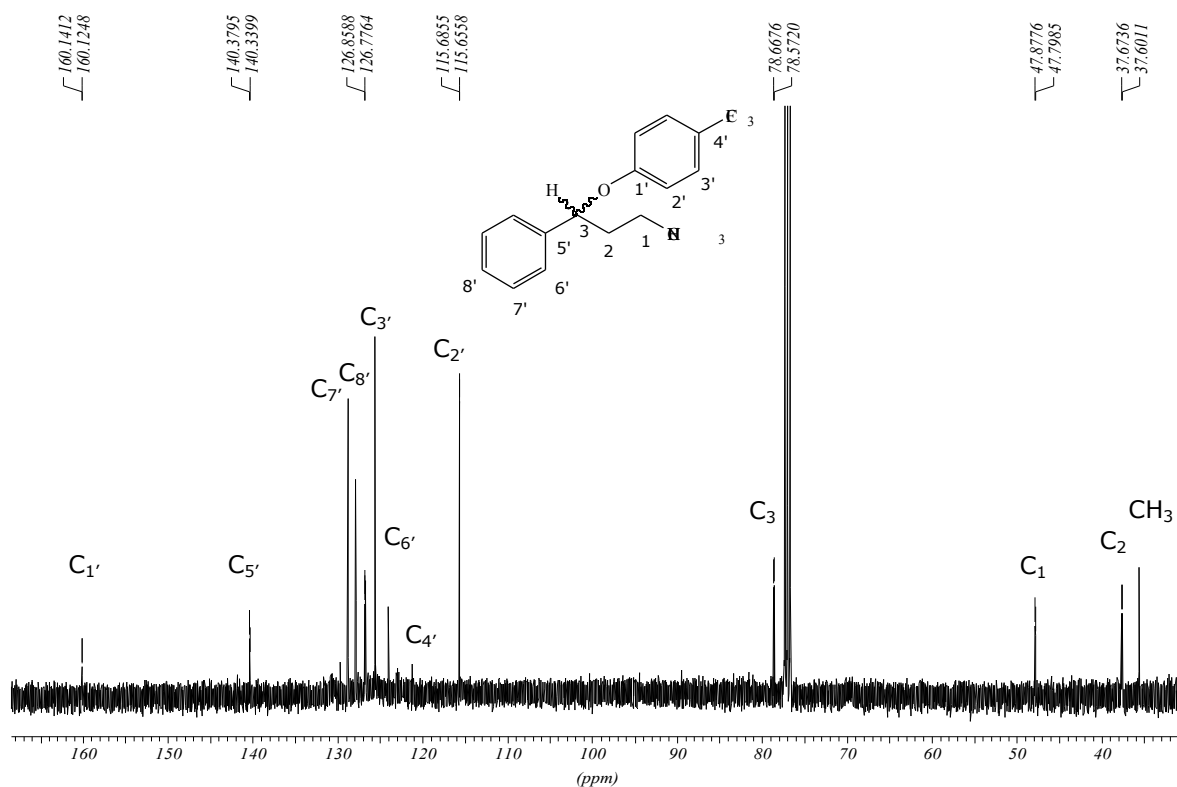
Els espectres enregistrats apareixen totalment lliures dels senyals del CSA, tal i com mostra l'Espectre 14.5.



Espectre 14.5 Espectre de protó a 298K de la zona aromàtica de (a). Fluoxetina racèmica **53** (b). Després d'addicionar 2 equivalents de CSA (*R,R*)-**11** i (c). Després d'addicionar 2 equivalents de CSA (*R,R*)-**15** perdeuterat. Enregistrat amb un camp de 100 MHz.

14.4.2 Espectre de ¹³C RMN

Es va registrar un espectre de ¹³C RMN del mateix tub de ressonància amb el qual s'havien realitzat els experiments de solvatació. La mostra contenia una relació [CSA]/[solut] 2 a 1.



Espectre 14.6 Espectre de carboni a 298K de la Fluoxetina racèmica **53** després d'addicionar 2 equivalents de CSA perdeuterat (*R,R*)-**15** enregistrat en un camp de 100 MHz.

Destacar que la majoria de senyals apareixen desdoblat. La separació observada entre enantiòmers es recull a la Taula 14.2.

Carboni	$\Delta\Delta\delta$ (Hz)
C ₁	3.0
C ₂	7.3
C ₃	7.9
CH ₃	0
C _{1'}	1.7
C _{2'}	3.0
C _{3'}	4.0
C _{4'}	0
C _{5'}	4.0
C _{6'}	0
C _{7'}	0
C _{8'}	0

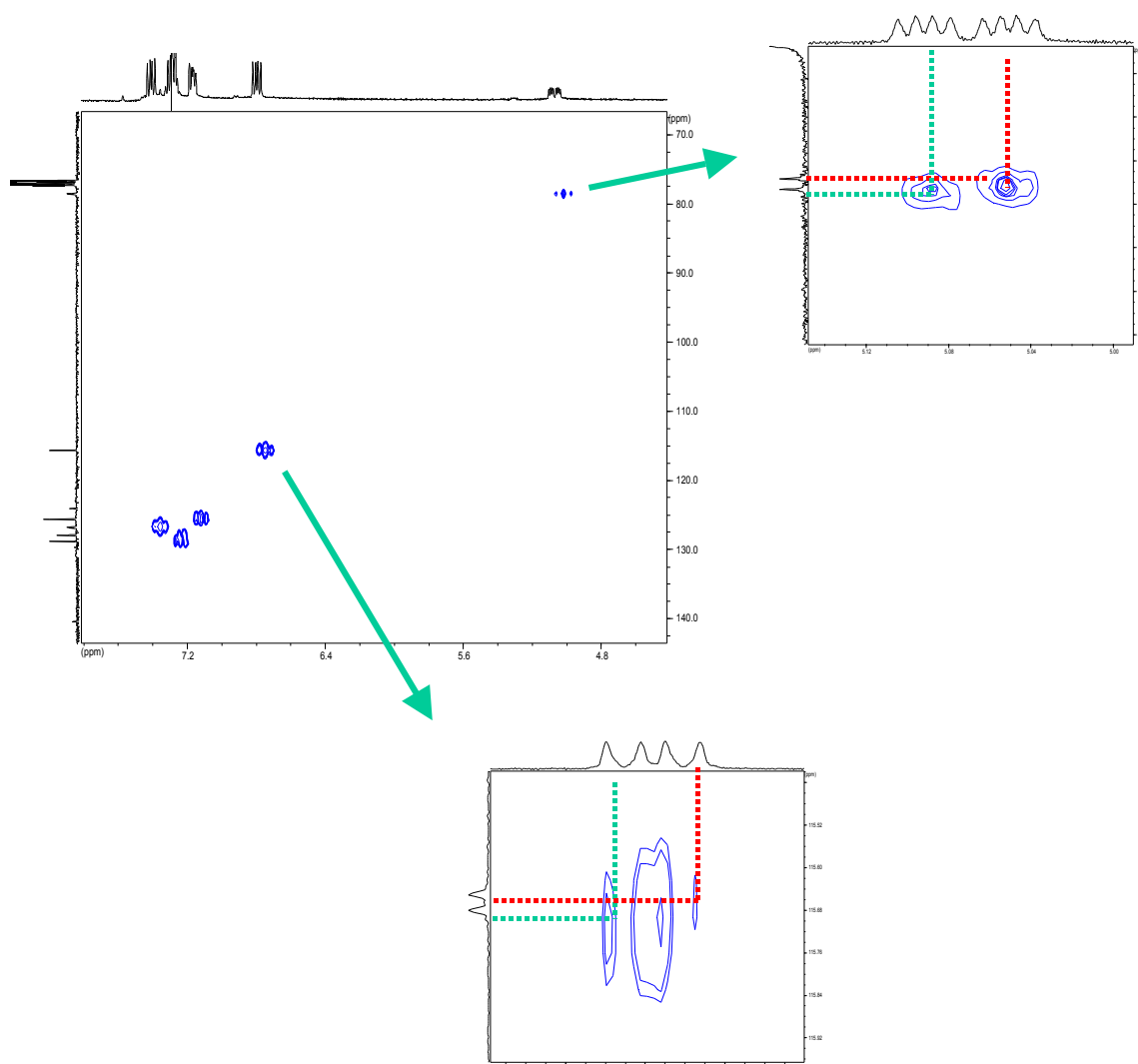
Taula 14.2 Diferència de desplaçaments químics () entre enantiòmers en l'espectre de ¹³C RMN de la Fluoxetina racèmica **53** després d'addicionar 2 equivalents de CSA perdeuterat (*R,R*)-**15**. Els espectres es van enregistrar a 298K i en un camp de 100 MHz.

14.4.3 Espectres bidimensionals HSQC

Una altra aplicació molt interessant dels espectres de ^{13}C RMN lliures de senyals provinents del CSA és poder realitzar experiments de correlació protó-carboni.

Així doncs, l'èxit d'aquest experiment depèn de la diferència mínima entre els senyals de carboni de cadascun dels enantiòmers. Per diferències superiors a 2Hz es podran observar dos pics de correlació diferenciats que permetran una lectura fiable per identificar a quin enantiòmer pertanyen.

A tall d'exemple s'inclouen ampliacions dels espectres de correlació bidimensional HSQC dels carbonis C_3 i $\text{C}_{2'}$, on es pot assignar el senyal unívoc de carboni corresponent al senyal de protó de cada enantiòmer.



Espectre 14.7 Ampliació de l'espectre HSQC pels carbonis C_3 i $\text{C}_{2'}$ de la Fluoxetina racèmica **53** en presència de 2 equivalents de (R,R) -**15**.

14.5 Discussió

Els resultats dels assaigs de solvatació sobre els soluts utilitzats emprant com a CSA el derivat difuncional perdeuterat **15** han permès demostrar els avantatges d'obtenir espectres de ^1H i ^{13}C RMN lliures de senyals procedents de l'inductor.

Aquest avantatge s'ha traduït en una major explotació de les dades procedents dels espectres de carboni, com és la correlació bidimensional HSQC.

Pel que fa al fenomen de "Reconeixement quirals isotopomèric" estudiat a partir del racèmic protonat **11** i l'homòleg perdeuterat enantiopur (*R,R*)-**15** no ha donat el resultat esperat. Probablement sigui degut a les múltiples associacions i conformacions possibles que poden adoptar totes les molècules, el promig de les quals es tradueix a l'espectre en senyals diferenciats segons les conformacions i no els enantiòmers.

L'estudi per raigs X del sòlid cristal·litzat en una proporció (*R,R*)-**15**/*(R,R)*-**11** 4 a 1 ha permès l'estudi del tipus d'interaccions intermoleculars i associacions que es donen entre aquestes molècules. Tot i tractar-se d'associacions en estat sòlid, pot suggerir idees sobre com seran aquestes interaccions en solució. Finalment, l'alcohol protonat, (*R,R*)-**11**, i l'anàleg deuterat, (*R,R*)-**15** tot i presentar diferències isotòpiques formarien el mateix tipus d'interaccions: enllaç d'hidrogen $\text{OH}\cdots\text{O}$ i π -stacking.

Tot i que no es van poder comparar exactament les estructures dels cristalls perquè en el cas del cristall totalment protonat de l'alcohol (*R,R*)-**11** cristal·litzà la forma monohidratada.