

Determinación de la Configuración Relativa de las Dehidro-Mahuba Lactonas, Utilizando Reactivos de Desplazamiento

Juan Martínez V. *

Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá

Massayoshi Yoshida y Otto R. Gottlieb

Instituto de Química, Universidad de Sao Paulo, S.P. Brasil

SUMARIO

Los desplazamientos químicos inducidos por tris (1,1,1,2,2,3,3 —heptafluoro—7—7—dimetil—4, 6—octanodionato) de europio (III) $\text{Eu}(\text{fod})_3$ 1, en el espectro de resonancia magnética nuclear protónica de las dihidro-mahuba lactonas 3 y 4 (diastereoisómeros), indican que el sitio preferencial de coordinación del lantánido es el oxígeno hidroxílico permitiendo, así, establecer sus configuraciones relativas.

ABSTRACT

The lanthanide induced proton magnetic resonance shifts, using europium (III) tris (1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-7,7-dimethyl-4,6-octanedionate) $\text{Eu}(\text{fod})_3$ 1 as additive of the dihydro-mahuba lactones 3 and 4 (diastereoisomers), indicates that the principal coordination site is the hydroxyl group. From the data their relative configurations were deduced.

INTRODUCCION

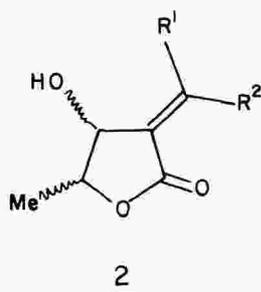
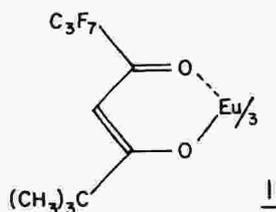
Desde 1969, cuando Hinckley (1) hizo público su trabajo sobre los desplazamientos selectivos de las señales de los protones en el espectro de Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN¹H) del colesterol por el uso de complejos de lantánidos, se dispuso de una técnica más que, junto con el empleo de espectrómetros de altas frecuencias (220 y 270 MHz), ha sido usada para mejorar la separación de bandas accidentalmente superpuestas en espectros registrados en otras condiciones. Estos complejos de lantánidos, conocidos como reactivos de desplazamiento o reactivos de contacto, se comportan como ácidos de Lewis que pueden coordinarse con compuestos que tengan pares electrónicos libres (bases de Lewis). Se ha encontrado (2) que la facilidad de coordinación sigue el orden: $\text{NH}_2 > -\text{OH} > -\text{C} = \text{O} > -\text{O}- > -\text{CO}_2\text{R} > -\text{CN}$.

La interacción magnética entre el lantánido y los protones de una base de Lewis coordinada a éste, cuando están sometidos a un campo magnético externo, tiene predominantemente características de pseudocontacto: los electrones no apareados del lantánido generan un campo secundario, que es anisotrópico en las vecindades del reactivo de desplazamiento, y los protones de la base de Lewis coordinada al lantánido sienten ese campo más o menos fuerte, ya sea como campo de protección o de desprotección, según su posición en el espacio con relación al metal. Esto se refleja en que las señales de unos protones se desplazan más que otras y unas lo hacen hacia campo alto mientras que otras lo hacen hacia campo bajo.

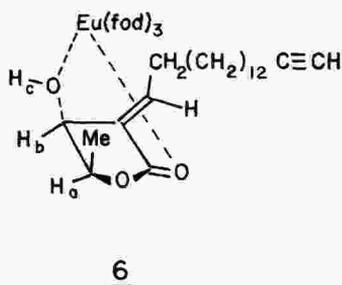
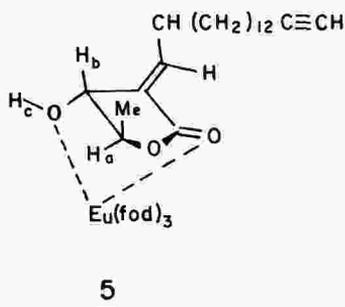
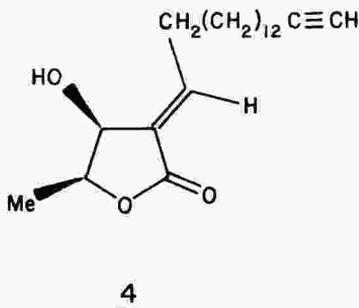
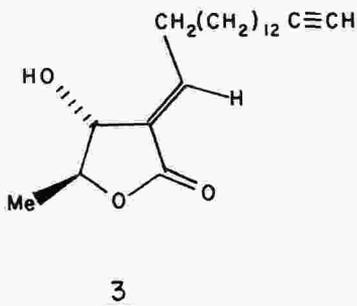
Los lantánidos más utilizados son el europio y el praseodimio, por razones muy variadas (3). En general los complejos de europio producen desplazamientos para campo bajo y los de praseodimio hacia campo alto. Los valores de los desplazamientos inducidos aumentan con el aumento en la concentración del complejo de lantánido. Los ligandos de estos complejos son β -dicetonatos muy variados. Uno de los reactivos de desplazamiento muy utilizado en el tris-(1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-7,7-dimetil-4,6-octanodionato) de europio (III) ($\text{Eu}(\text{fod})_3$) **1**.

En el estudio fitoquímico de *Licaria mahuba* (samp) Kosterm., una Lauraceae de la Amazonía, se aislaron diez y ocho sustancias (4). Doce de éstas corresponden a las dihidro-mahuba lactonas **2** las cuales tienen, además de las diferencias mostradas para R^1 y R^2 , diferencias en las configuraciones de los carbonos β y γ . Un estudio comparativo de los diferentes datos espectrales (5) (IR, UV, RMN¹H y masas) de las doce dihidro-mahuba lactonas **2** permite agruparlas en dos series (*cis* y *trans* según las posiciones relativas de los sustituyentes en β y γ) de seis compuestos cada una.

Para encontrar la correlación de las diferentes sustancias, de cada una de las series, con las estructuras *cis* o *trans* se hizo uso de los espectros de RMN¹H con adiciones del reactivo de desplazamiento **1**.



- a $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_{13} \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$
- b $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_{13} \text{CH}_2\text{CH}_3$
- c $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_{13} \text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$
- d $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_{13} \text{CH}=\text{CH}_2$
- e $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_{13} \text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{R}^2 = \text{H}$
- f $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_{13} \text{C}\equiv\text{CH}$



RESULTADOS Y DISCUSION

Como representantes de cada una de las series (*cis* o *trans*), se tomaron los compuestos A ($C_{21}H_{34}O_3$, p.f. $64^\circ C$, $[\alpha]_D^{25} = +42.4$) y B ($C_{21}H_{34}O_3$, p.f. $79^\circ C$, $[\alpha]_D^{25} = -90.3$) en razón de que sus espectros de RMN¹H (figs. 1 Y 2 compuestos puros) no presentan absorción en la región de δ 5.0 a 6.6. Esto permite una mejor visualización de los desplazamientos de las señales en δ 4.0 a 5.0, donde absorben los protones carbinólicos, teniendo en cuenta que el reactivo de desplazamiento 1 desplaza las señales hacia campo bajo.

Los compuestos A y B son diastereoisómeros y su mayor diferencia espectral se observa en RMN¹H. Específicamente, las bandas de absorción entre δ 4.0 y 5.0 del compuesto B están más resueltas que las del compuesto A y el doblete a campo alto; que en el espectro del compuesto B se encuentra en δ 1.45, se encuentra en δ 1.33, en el espectro del compuesto A. Puesto que las bandas de absorción entre δ 4.0 y 5.0 son debidas a los protones de los carbonos β y γ , y el doblete en δ 1.45 o 1.33 al metilo del carbono γ , puede concluirse que la diferencia entre los compuestos de una y otra serie está en la estereoquímica de estos carbonos.

En este momento, puede pensarse que a los compuestos A y B corresponden una de las fórmulas 3 ó 4 (o sus enantiómeros) quedando por saber cuál corresponde a cada uno. Para resolver ésto se usaron reactivos de desplazamiento; en las figuras 1 y 2, se observan los espectros de los compuestos A y B puros y con cantidades variables de 1.

Compuesto A

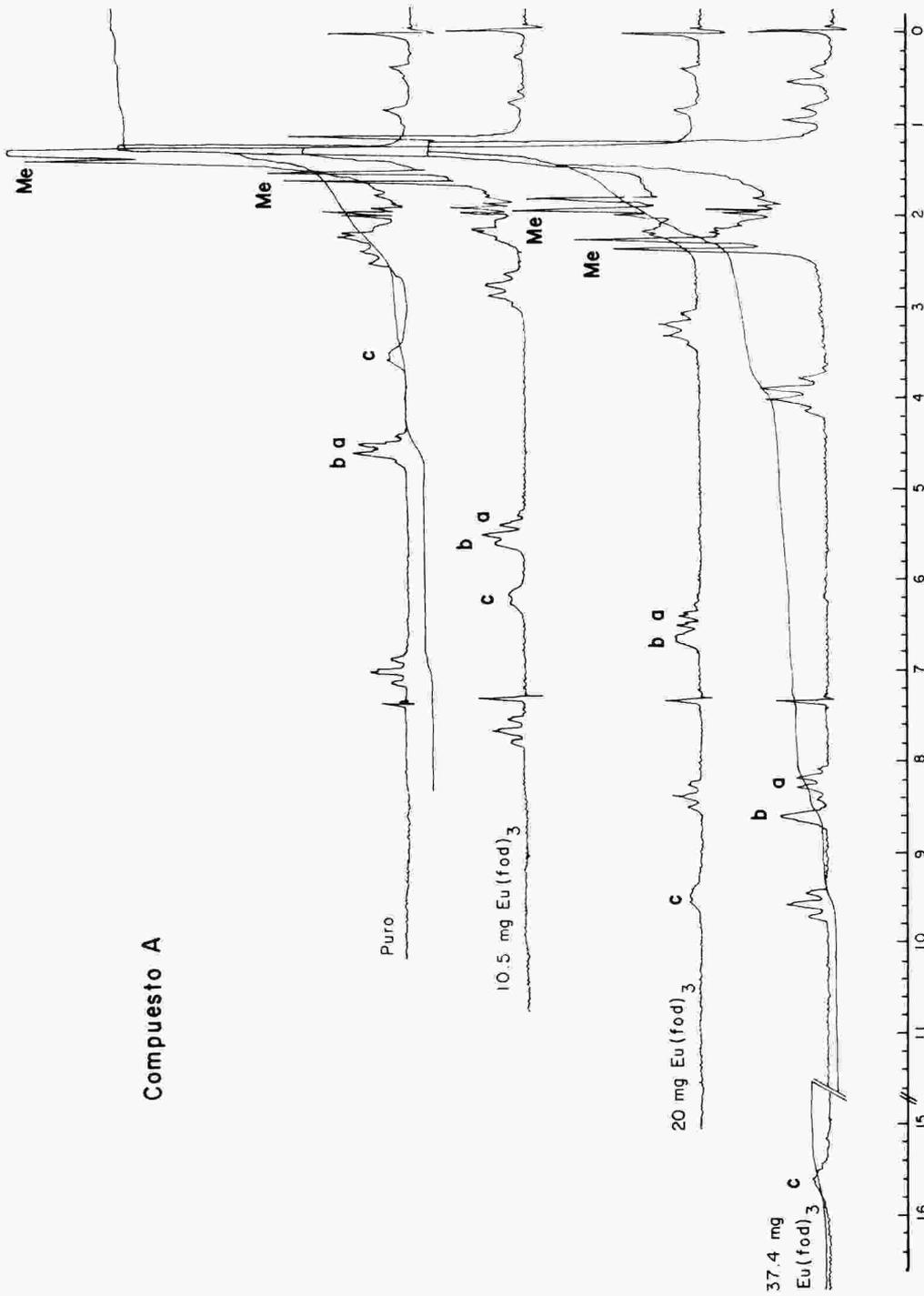


FIGURA 1. Espectros de RMN ^1H del compuesto A (30.85mg) en CDCl_3 (0.3ml), puro y con las cantidades indicadas de $\text{Eu}(\text{fod})_3$

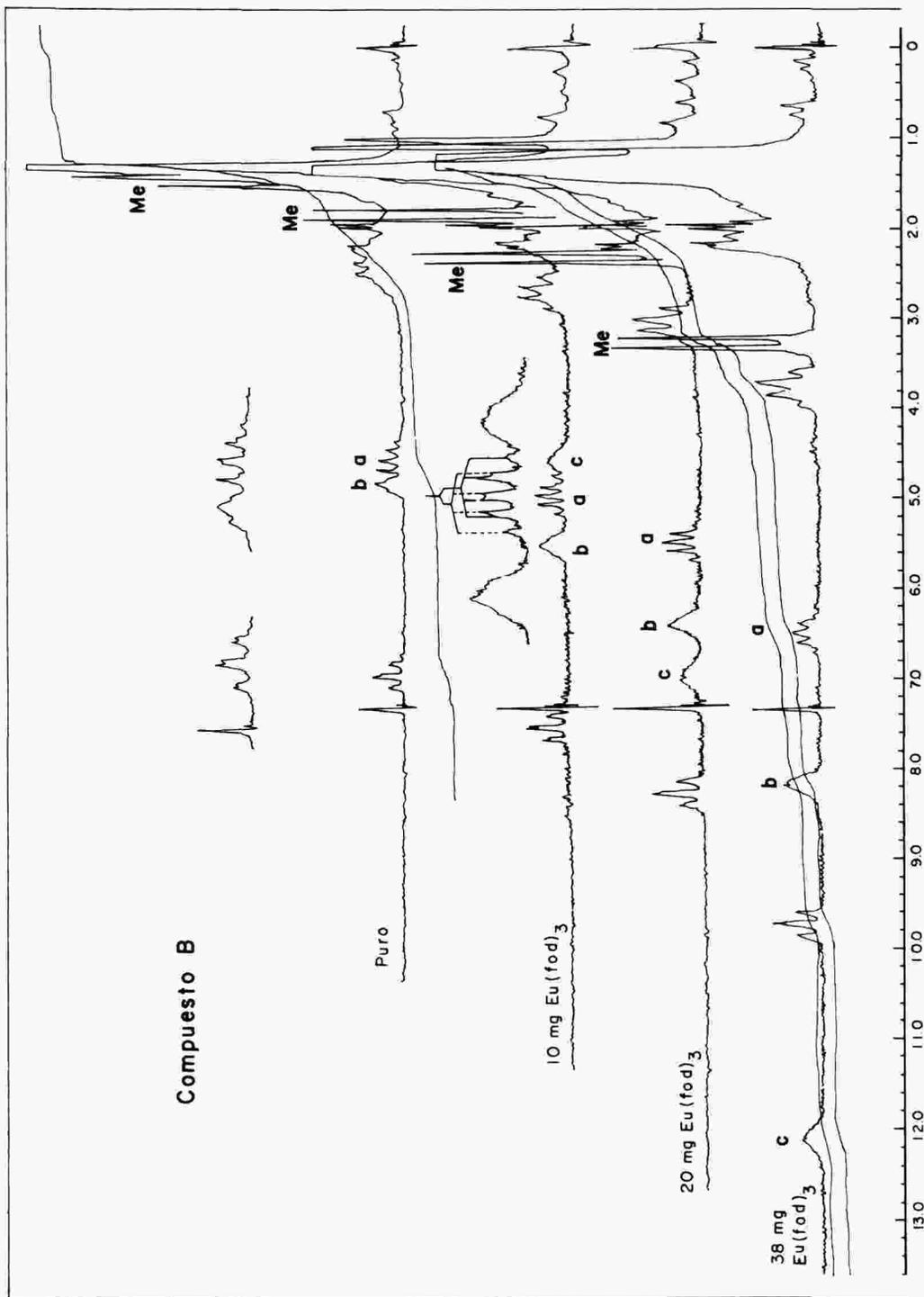


FIGURA 2 Espectros de RMN¹H del compuesto B (31.70 mg) en CDCl_3 (0.3 ml), puro y con las cantidades indicadas de $\text{Eu}(\text{fod})_3$

Un análisis de los espectros en las figuras 1 y 2 muestra que la señal que sufre el mayor desplazamiento, en ambos compuestos, es la del protón del hidroxilo (H_C) indicando que el sitio preferencial de coordinación es este grupo. También se observa que la señal del protón del doble enlace trisustituido (δ 6.95, dt., $J = 1.5; 7.8$ Hz, compuestos puros), para relaciones $[Eu(fod)_3]/[compuesto]$ comparables, prácticamente tiene el mismo desplazamiento en los dos compuestos. Lo mismo se observa para la señal del protón H_D . Con base en estas observaciones se postula 5 y 6 como un modelo de complejo de coordinación entre 3 ó 4 y el reactivo de desplazamiento.

El desplazamiento inducido por los lantánidos depende de la concentración. Para poder comparar los desplazamientos inducidos en las señales de los compuestos A y B es necesario hacerlo entre los valores $\Delta\delta$ que, por definición, es el desplazamiento cuando la relación molar de concentraciones $[Eu(fod)_3]/[compuesto]$ es igual a la unidad. En la Tabla se encuentran valores $\Delta\delta$ para algunas señales de los compuestos A y B. Los valores de $\Delta\delta$ se obtienen por extrapolación debido al ensanchamiento de las señales cuando se emplean concentraciones elevadas de 1.

TABLA I. Desplazamiento de las señales de RMN¹H de H_a y del Me- γ en los compuestos A y B, inducidos por $Eu(fod)_3$

Compuesto A				Compuesto B			
mg de (a)	Relación (c)	ΔH_a	$\Delta Me-\gamma$	mg de (b)	Relación (c)	ΔH_a	$\Delta Me-\gamma$
$Eu(fod)_3$	Molar $\times 10^2$	ppm		$Eu(fod)_3$	Molar $\times 10^2$	ppm	
1.0	0.98	0.10	0.02	—	—	—	—
3.0	2.95	0.30	0.08	3.0	2.85	0.08	0.07
6.5	6.39	0.60	0.18	—	—	—	—
10.5	10.32	0.93	0.27	10.0	9.50	0.41	0.35
14.5	14.25	1.36	0.39	—	—	—	—
20.0	19.62	1.94	0.54	20.0	19.00	0.93	0.86
25.0	24.57	2.48	0.69	25.0	23.76	1.23	1.13
32.0	31.45	3.20	0.87	33.0	31.35	1.66	1.53
37.4	36.76	3.65	1.01	38.0	36.11	1.95	1.81
—	100.00 ^(d)	10.10	2.85	—	100.00 ^(d)	5.35	4.80

(a) cantidad total adicionada al compuesto A (30.85 mg) disuelto en $CDCl_3$ (0.3 ml).

(b) cantidad total adicionada al compuesto B (31.70 mg) disuelto en $CDCl_3$ (0.3 ml).

(c) relación molar, $[Eu(fod)_3]/[compuesto]$

(d) valores de desplazamiento inducido ($\Delta\delta$) obtenidos por extrapolación.

Un estudio de los modelos 5 y 6 permite prever que la señal del protón Ha del isómero 5 debe estar más desplazada que aquella del isómero 6 puesto que el protón del isómero 5 está localizado más cerca del lantánido que el del isómero 6. La situación será invertida para los desplazamientos correspondientes a las señales de los protones del metilo del carbono γ , que están localizados en el lado opuesto del anillo lactónico con respecto a los protones Ha.

Los resultados experimentales de la Tabla, muestran que la señal del protón Ha del compuesto A se desplaza mucho más que la del compuesto B y que la señal de los protones del metilo del compuesto A se desplazan menos que la del compuesto B. Comparando los resultados experimentales con las previsiones para los modelos 5 y 6, encontramos una buena evidencia para concluir que el compuesto A tiene la configuración relativa de 3 y el compuesto B la configuración relativa de 4.

La presente técnica muestra ser un buen método para resolver problemas de estereoquímica, en compuestos cíclicos más o menos rígidos, cuando hay dificultades en la determinación de configuraciones **cis-trans**.

PARTE EXPERIMENTAL

Las sustancias A y B fueron obtenidas del extracto bencénico de una Lauráceae, la *Licaria mahuba* (Samp.) Kosterm. (4). Los espectros de RMN¹H fueron registrados en un espectrómetro de la Varian, modelo T-60. El patrón utilizado como referencia interna fue el tetrametilsilano (TMS).

Los espectros fueron registrados de la siguiente manera: se disolvieron 30.85 mg del compuesto A en 0.3 ml de CDCl₃ y se registró el espectro; se adicionó luego 1 mg de Eu (fod)₃ y se registró el espectro; al anterior se adicionaron 2 mg de Eu(fod)₃ y se registró el espectro y así sucesivamente se continuó adicionando cantidades variables de Eu(fod)₃ y registrando el espectro. En igual forma se procedió para el compuesto B. Los resultados son mostrados en la Tabla.

Una vez terminado el registro de los espectros, las sustancias A y B fueron recuperadas separándolas del Eu(fod)₃ por cromatografía preparativa en capa delgada, utilizando como soporte sílica gel 60 PF₂₅₄ de la Merck y como eluyente benceno-acetato de etilo 8:2. Las sustancias A o B y el Eu(fod)₃ fueron localizados en la placa, por irradiación con luz UV de 254nm con la cual, el lantánido presentó una fluorescencia roja.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Productos Naturales del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo con financiación de la Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Uno de los autores J.C..M.V. agradece a la Organización de los Estados Americanos y a la Coordenação do Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior, Brasília, por las becas de estudio concedidas.

BIBLIOGRAFIA

1. C.C. Hinckley, J. Am Chem. Soc. **91**, 5160-62 (1969)
2. I.K.M. Sanders and D.H. Williams, J. Am. Chem. Soc. **93**, 641-45 (1971)
3. A.F. Cockerill, G.L.O. Davies, R.C. Harden and O.M. Rackham, Chem. Rev., **73**, 553-88 (1973)
4. J.C. Martínez V., M. Yoshida and O.R. Gottlieb, Tetrahedron Letters, 1021-24 (1979)
5. J.C. Martínez V., M. Yoshida and O.R. Gottlieb, Phytochemistry, en prensa