

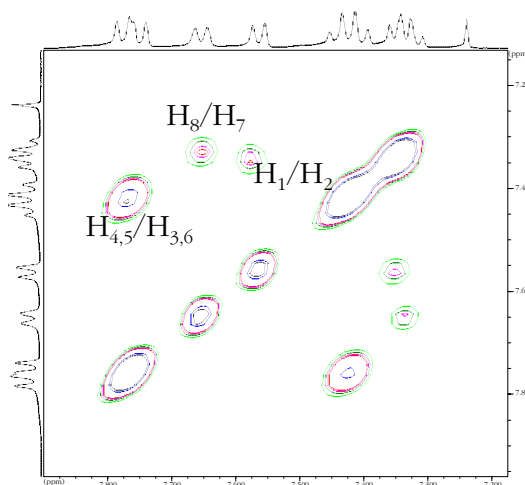
Taula 10-2 Assignació dels senyals dels protons de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15**.

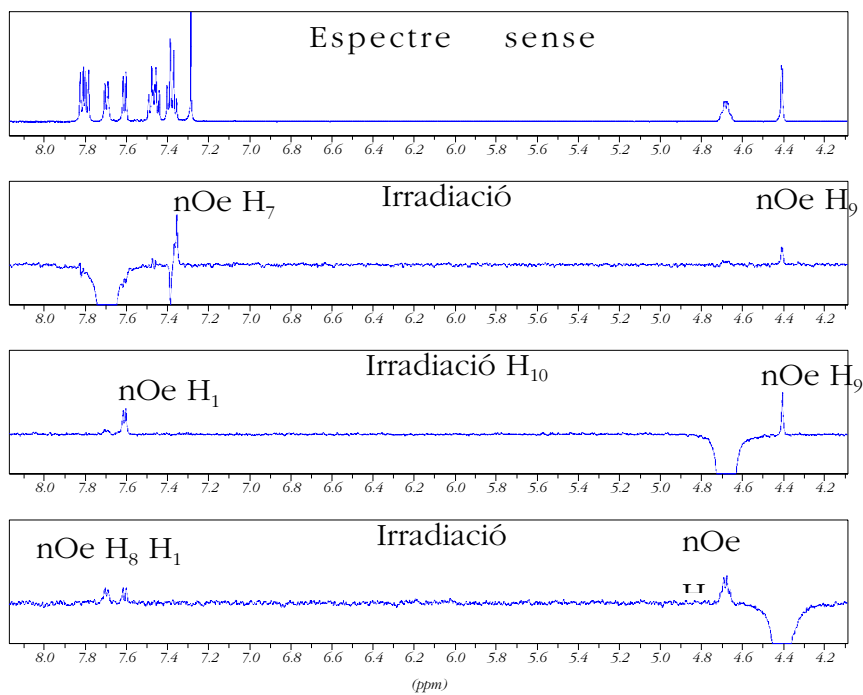
Protó	H ₁	H _{2,7}	H _{3,6}	H _{4,5}	H ₈	H ₉	H ₁₀
δ(ppm)	7.56	7.33	7.42	7.76	7.65	4.36	4.63
Mult.	d	m	m	d	d	d	q

Taula 10-3 Constants d'acoblements dels senyals de protó de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** mesurats en Hz.

J (Hz)	H ₁	H _{4,5}	H ₈	H ₁₀
H _{2,7}	7.33	–	7.63	–
H _{3,6}	–	7.63:7.33	7.63	–
H ₉	–	–	–	2.10
CF ₃	–	–	–	7.70

Els experiments amb seqüències de pulsos COSY i DPGNO utilitzats per assignar l'espectre de protó són els següents:

**Espectre 10-5** Ampliació de la part aromàtica de l'espectre de COSY de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15**.

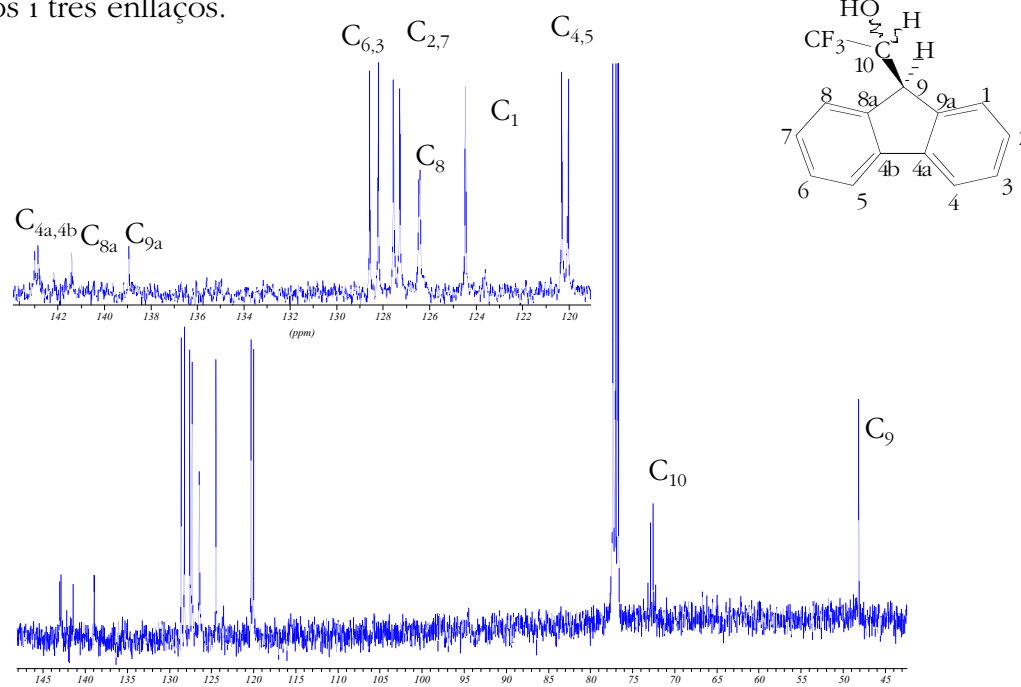


Espectre 10-6 Espectres DPGNO irradiant diferents freqüències i l'espectre de protó enregistrat en un espectròmetre Bruker 500 MHz de l'1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15**.

10.3.2 Assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN

L'espectre de carboni (Espectre 10-7) de l'alcohol **15** es va assignar amb l'ajut dels experiments de correlació protó-carboni a un enllaç HMQC (Espectre 10-8) i a dos i tres enllaços HMBC.

Primer de tot, es van poder assignar els C_9 i C_{10} amb l'experiment HMQC que ressonen a camps més alts. El C_{10} és fàcil de distingir ja que presenta un acoblament amb el àtom de fluor. Tot seguit es va assignar els protons de l'anell de fluorè que estan enllaçats directament a protó. Amb l'experiment de correlació protó carboni a un enllaç es va assignar de forma senzilla el C_1 i el C_8 . Amb el mateix experiment es varen assignar els $\text{C}_{4,5}$ que ressonen a δ molt properes, i la resta de carbonis units directament a protó, $\text{C}_{3,6}$ i els $\text{C}_{2,7}$. Per últim per tal d'assignar els carbonis quaternaris ($\text{C}_{4a,4b,8a,9a}$) es va realitzar l'experiment HMBC que ens mostra la correlació protó carboni a dos i tres enllaços.



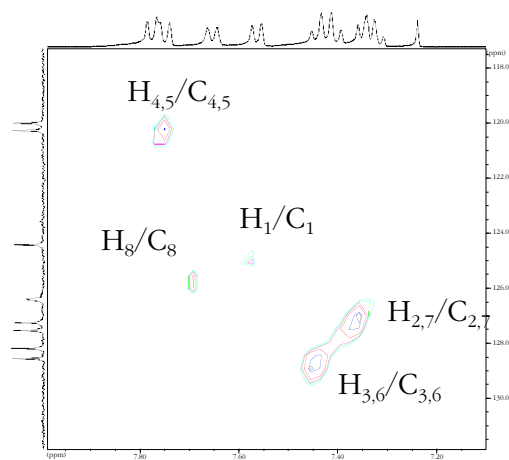
Espectre 10-7 Espectre de ^{13}C RMN de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** en CDCl_3 .

Els desplaçaments dels senyals de carboni estan recollits en la Taula 10-4

Taula 10-4 Assignació de l'espectre de carboni de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15**.

Carboni	C_1	$\text{C}_{2,7}$	$\text{C}_{3,6}$	$\text{C}_{4,5}$	C_8	C_9	C_{10}	$\text{C}_{4a,4b}$	C_{8a}	C_{9a}
$\delta(\text{ppm})$	124.45	127.55	128.20	120.03	126.41	48.16	72.71	142.84	141.40	138.94

		127.28	128.57	120.30			143.00		
--	--	--------	--------	--------	--	--	--------	--	--



Espectre 10-8 Ampliació de la part aromàtica de l'espectre HMQC de l'1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15**.

10.4 Síntesi de l'acetat de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **38**.

La separació enantiomèrica de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** es va realitzar mitjançant un HPLC semipreparatiu juntament amb una columna quiral Welk-O 1. Els enantiòmers eluïts es detecten mitjançant un detector UV-VIS de longitud d'ona variable.

Recordem que el fenomen del reconeixement quiral és el responsable de la separació de dos enantiòmers. La diferent interacció de cada enantiòmer amb el reblliment de la columna (fase estacionària quiral) provoca la diferent elució i com a conseqüència la separació de cada compost en la seva forma enantiopura. Un cop separats, es comprova l'eficàcia del mètode tornant a injectar cada una de les fraccions recollides a través de la columna quiral, i a més a més es calcula la seva α específica.

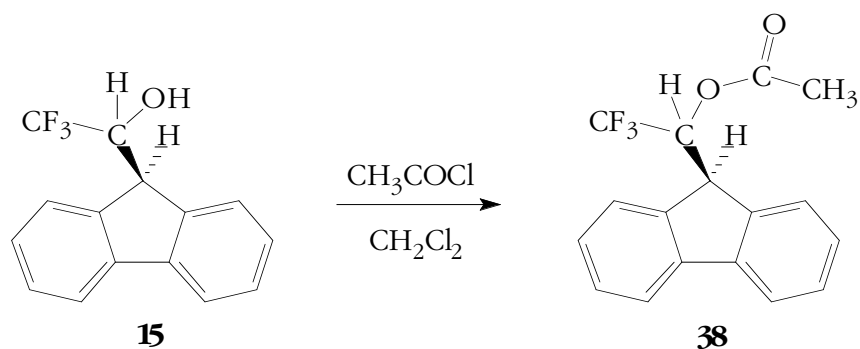
Es va injectar l'alcohol 2,2,2-trifluoro-1-(9H-9-fluorenil)etanol **15** i no es va observar separació dels dos enantiòmers en cap condició de flux ni composició de la mescla eluent en condicions analítiques.

Per aquest motiu es va optar per preparar un derivat de la molècula **15** per tal d'augmentar el reconeixement quiral. Així doncs, es va pensar en convertir l'alcohol **15** en l'acetat de 1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **38**.

En la bibliografia existeix un mètode² descrit per l'acetilació d'alcohols, però es realitza en medi bàsic. Com s'ha dit anteriorment, el protó H₉ del grup fluorè presenta una certa acidesa de forma que en medi bàsic actua com àcid de Lewis. Així doncs, es va pensar en fer la mateixa reacció però sense cap tipus de catalitzador ni medi bàsic. Amb aquest mètode es va obtenir l'acetat de l'alcohol 1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **38**.

² (a) Mc Murry, J.E.; Musser, J.H.; Ahmad, M. S.; Blaszcak, L. C. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1829.

(b) Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 569.



Esquema 10-3

La separació enantiomèrica de l'acetat de 1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **38** es va realitzar mitjançant un HPLC semipreparatiu juntament amb una columna quiral Welk-O 1. Els enantiòmers eluïts es detecten mitjançant un detector UV-VIS de longitud d'ona variable.

Es varen provar diferents mescles d'eluent i es van variar els fluxos fins obtenir una separació òptima en condicions analítiques, que després es varen utilitzar en la separació preparativa.

Com ja s'ha dit en apartats anteriors, el fenomen del reconeixement quiral és el responsable de la separació. En aquest cas la diferent interacció de cada enantiòmer de l'acetat en respecte a cada un dels enantiòmers de l'alcohol amb el reblliment de la columna (fase estacionària quiral) provoca la separació de cada producte en la seva forma enantiopura. Un cop separats, es comprova l'eficàcia del mètode tornant a injectar cada una de les fraccions recollides a través de la columna quiral, i a més a més es calcula la seva α específica.

Taula 10-5 Injeccions de l'acetat de l'1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **38** en l'HPLC en condicions analítiques.

	λ	Flux (ml/min)	Fase mòbil Hexà:IPA	Separaci ó
1 ^a injecció	290	2	95:5	No es detecta
2 ^a injecció	290	1,8	98:2	2.5 min

3 ^a injecció	290	1,6	99:1	9 min.
----------------------------	-----	-----	------	--------

En la última injecció s'obtenen 9 minuts de separació entre el primer enantiòmer eluït i el segon. Aquest temps és considerable i es pot provar en condicions semipreparatives. En passar de condicions analítiques a semipreparatives hem de tenir en compte que els temps de retenció varien i que generalment els pics s'ajunten. Es realitza una injecció semipreparativa (de 6 a 10 mg injectats) i s'observa que la mescla racèmica es resol amb uns 4 minuts de diferència en el temps de retenció entre cada un dels enantiòmers.

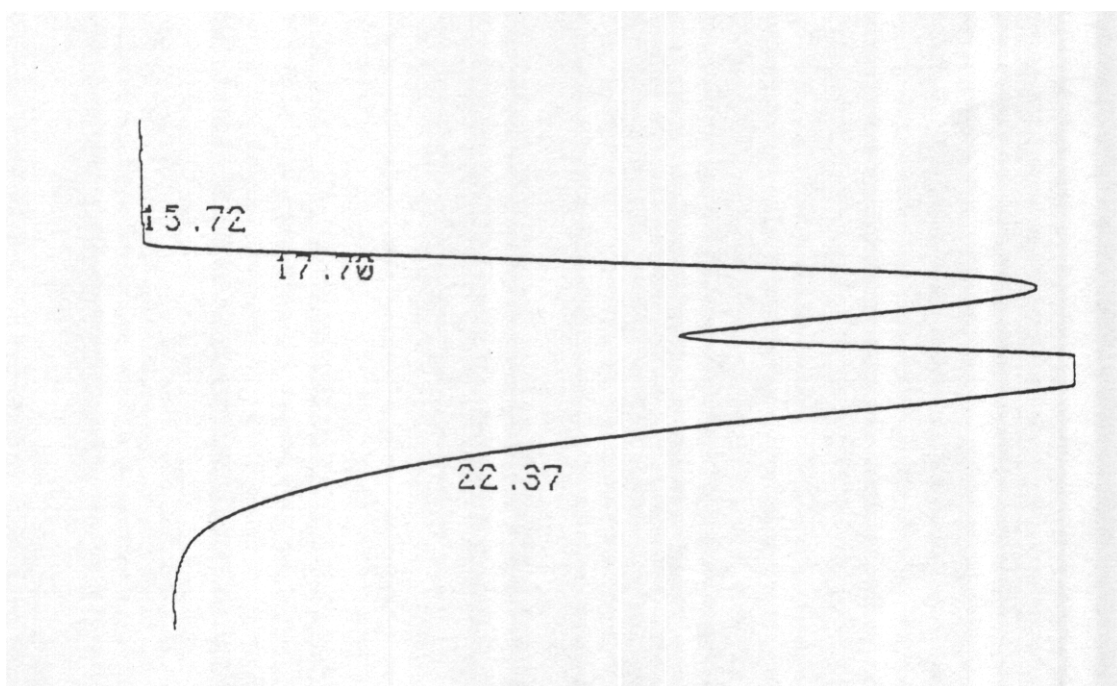


Figura 10-5 Cromatograma de la resolució en HPLC semipreparatiu dels enantiòmers de l'acetat de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **38**.

Els paràmetres cromatogràfics relacionats amb aquest procés es mostren a continuació:

Temps mort (t_m)= 8.94 min.

Temps de retenció del 1r enantiòmer eluït (T_{r1})= 17.81

Temps de retenció del 2n enantiòmer eluït (T_{r2})= 22.37

I per tant es pot calcular:

Factor de capacitat pel 1r eluït (K_1)= 0.99

Factor de capacitat pel 2n eluït (K_2)= 1.50

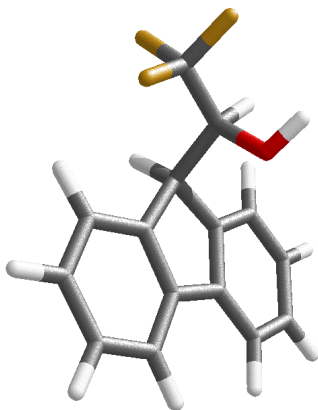
Factor de separació entre enantiòmers (α)= 1.52

10.5 Experiments d'enantiodiferenciació: estudi per RMN d'interaccions associatives de l'alcohol quiral **15 amb diferents mescles racèmiques**

Els CSA (*Chiral Solvating Agents*) són compostos que, afegits en forma enantiopura sobre una mescla d'enantiòmers, interaccionen amb cadascun dels enantiòmers de manera que formen complexos diastereomèrics, permetent diferenciar els senyals per RMN dels dos enantiòmers (capítol 0).

Per tal de realitzar aquest estudi, es prepara una solució de concentració coneguda de l'alcohol **15** en la seva forma enantiopura en CDCl₃. Per una altra banda es prepara una solució en CDCl₃ amb la mescla racèmica a resoldre, sovint aquesta solució es prepara directament dins el tub de ressonància. Posteriorment s'addicionen quantitats conegudes d'alcohol enantiopur i s'enregistra per cada addició un espectre de protó.

S'ha realitzat les proves de solvatació amb l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** enantiopur que prové del primer acetat eluït per la columna de l'HPLC.



El fet de tenir el grup trifluorometil permet conservar l'acidesa del protó metínic fet que pot afavorir l'establiment de complexos diastereomèrics en respecte a l'alcohol estudiat anteriorment.

Els experiments realitzats han consistit en enfrontar les mescles racèmiques dels productes α -metilbenzilamina **25** i 1-fenil-1,2-etandiol **33** amb l'alcohol **15** enantiopur i observar el desdoblament de les bandes produït per l'anisocronia que crea la formació del complex d'associació.

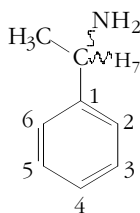
En tots els processos s'ha aplicat la metodologia ja descrita, així doncs, s'ha enregistrat els espectres de protó de l'alcohol **15** pur, del solut quiral i de cada una de les addicions realitzades. Els espectres s'han adquirit en un aparell de la marca Bruker amb una sonda selectiva de protó, i treballant a 400,13 MHz.

10.5.1 Soluts racèmics emprats

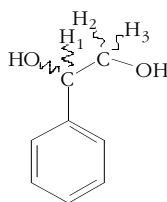
De la mateixa manera que en el cas de l'alcohol **14** es van buscar soluts que presentessin si més no un centre bàsic en la seva estructura i un anell aromàtic per afavorir les interaccions π - π *stacking* amb l'anell de fluorè. Així doncs, es van utilitzar les mateixes mesclures racèmiques utilitzades per estudiar l'alcohol 1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2-dimetilpropanol per tal de poder fer un estudi comparatiu dels resultats.

Els soluts que es van utilitzar van ser:

- α -metilbenzilamina **25**



- 1-fenil-1,2-etandiol **33**

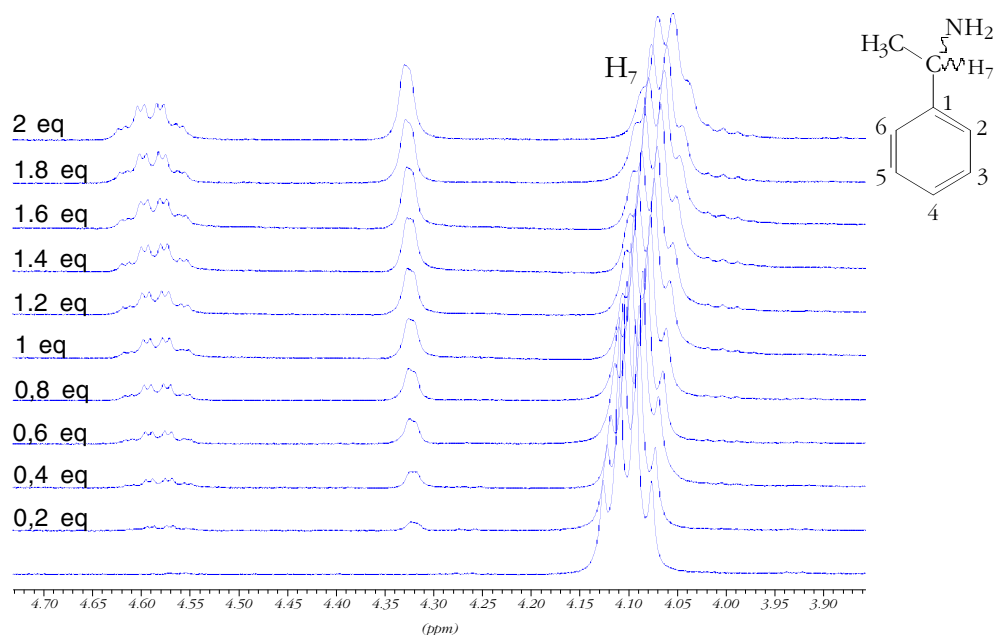


10.5.2 Estudi de l'addició de l'alcohol 1-(9*H*-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** sobre el racemat de la α -metilbenzilamina **25** (MBA)

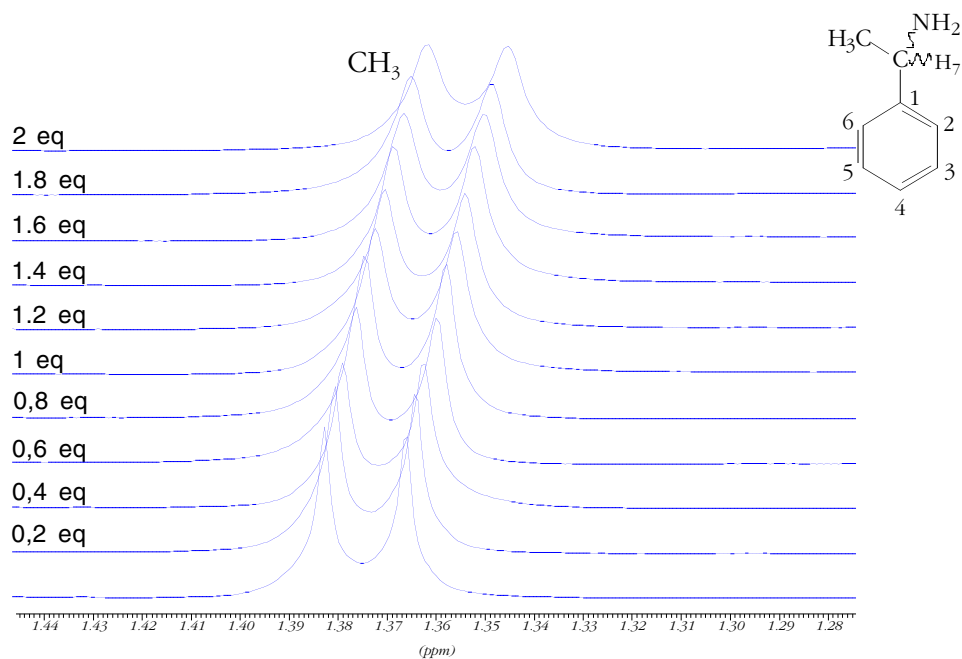
L'experiment de solvatació entre l'alcohol **15** i la α -metilbenzilamina **25** es va realitzar a partir d'una mostra de 3.76 mg (0.031 mmol, 1 equivalent) d'amina dissolta en 0.4 ml de CDCl_3 que s'introdueix en el tub de ressonància. Per una altra banda es prepara una dissolució de l'alcohol **15** enantiopur de 16.9 mg (0.064 mmol) en 0.2 ml de CDCl_3 . La prova de solvatació consisteix en afegir 20 μl (mmol) de la solució de CSA **15** en el tub de ressonància on hi ha el solut i enregistrar un espectre de protó. I així successivament fins a afegir 2 equivalents de CSA. La concentració de CSA **15** un cop s'ha afegit els 2 equivalents és de 0.11 M.

En els espectres enregistrats (Espectre 10-9 i Espectre 10-10), fins i tot després d'afegir fins a 2 equivalents de CSA, no s'observa desdoblament dels senyals de protó que s'espera que estiguin implicats en la solvatació. Sinó que només s'observa un desplaçament dels senyals cap a camps més alts. S'observa també que els senyals pateixen un eixamplament de les bandes que no arriba a ser un desdoblament.

Els desplaçaments soferts per cada una de les senyals de protó estan recollits en la Taula 10-6.



Espectre 10-9 Ampliació del senyal del H₇ de la MBA **25** en afegir equivalents de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** enantiopur.



Espectre 10-10 Ampliació de la part alifàtica de la MBA en afegir equivalents de l'1-(9H-9-fluorenil)-2,2,2-trifluoroetanol **15** enantiopur.