

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



**AUXILIARES QUIRALES UNIDOS A SOPORTES
POLIMÉRICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA
CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN**

SILVIA PORTO SANDÁ
SANTIAGO DE COMPOSTELA, ABRIL 2007

D. RICARDO RIGUERA VEGA, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA, D. EMILIO QUIÑOÁ CABANA, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y D. JOSÉ MANUEL SECO CASTRO PROFESOR DE QUÍMICA ORGÁNICA EN LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CERTIFICAN: que la memoria adjunta, titulada “Auxiliares quirales unidos a soportes poliméricos para la determinación de la configuración absoluta por RMN”, que para optar al Grado de Doctor en Química presenta Silvia Porto Sandá, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica y considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizan su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Para que así conste, expiden el presente certificado en Santiago de Compostela a de Abril de 2007.

Fdo: Ricardo Riguera Vega

Fdo: Emilio Quiñoá Cabana

Fdo: José Manuel Seco Castro

**AUXILIARES QUIRALES UNIDOS A SOPORTES POLIMÉRICOS
PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA
POR RMN**

Memoria que, para optar al Grado de
Doctor en Química por la Universidad de
Santiago de Compostela, presenta

SILVIA PORTO SANDÁ

Fdo: Silvia Porto Sandá

Visado en Santiago de Compostela

Abril de 2007

A mis directores de tesis, Ricardo y Emilio por haberme permitido realizar este trabajo en su grupo de investigación y haber confiado en mí.

A mis compañeros de laboratorio, a Juan Correa por su ayuda en todo momento, a Henry por estar siempre al lado (desordenándome todo), a Felisuco por su apoyo y su música petarda, a Irene por su dulzura y alegría, a Iria por estar siempre ahí para hablar y tomar una cañita, a Ramón por estar siempre cerca (aunque a veces sea para mangarme algo), a Edu por su simpatía y sus ideotas, a Vicky por prestarme ... era el embudo de extracción? (ja, ja, tía por todas las risas que nos echamos), a Marce por su gracia panameña y por ser tan buen alumno de gallego, a Ana Sousa por los buenos ratos y por preguntar antes de ponerse a hacer las cosas, a Paco por su creatividad (sin ti mi portada no tendría sentido), a Luiz por su simpatía y paciencia con todos nosotros cuando algo pasa con los ordenadores, a Eloy por los buenos ratos. A Jose Manuel por todos sus consejos no sólo de química sino de fotografía, imagen, informática, etc., y por las churrascadas y queimadas.

A los compañeros que ya no están: Rosa, Faouzi, Begoña, Juan Durán, Bea Baragaña, Yolanda, Sergio, Gloria, Kasia, Roman, Patmos ... de los que no puedo olvidarme y a los que les deseo un buen futuro.

Al profesor Federico Gago y a su grupo de modelado por lo que me habeis enseñado y hacer que la estancia me pasase volando, especialmente a Anita por lo buena que es.

A Armando Navarro por su ayuda con los calculillos.

A Juan F Espinosa por haberse interesado, haber realizado los estudios de HRMAS y por su ayuda.

A toda mi familia por estar siempre ahí y a la que tanto debo.

Este trabajo se ha terminado y con él una etapa de mi vida en la que todos habéis participado. Gracias por todo lo que me habéis enseñado y por los buenos momentos que hemos compartido. Por todo ello, os dedico con todo el cariño esta tesis porque sin vosotros no hubiese sido posible.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

[α]: rotación óptica específica

Å: angstrom(s)

9-AHA: α -hidroxi- α -(9-antril)acetato de etilo

9-AMA: ácido α -(9-antril)- α -metoxiacético

AMAA: ácido arilmetoxiacético

ap: antiperiplanar

Ar: argon; arilo

ATBAA: ácido aril-*terc*-butoxiacético

9-ATBA: ácido α -(9-antril)- α -*terc*-butoxiacético

ATEA: ácido α -[1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetoxi]acético

BINOL: 1,1'-bi-2-naftol

B3LYP: 3-parameter hybrid Becke exchange/Lee-Yang-Parr correlation functional

Boc: *terc*-butoxicarbonil

BPG: boc-fenilglicina

c: cuartete, concentración

°C: grados Celsius

CD: dicroísmo circular

CDA: agente derivatizante quirál

CPMG: Carr-Purcell-Meiboom-Gill

CSA: agente solvatante quirál

d: doblete

dd: doble doblete

dt: doble triplete

δ : desplazamiento químico

$\Delta\delta$: diferencia de desplazamiento químico

DCC: dicitlohexilcarbodiimida

DCM: diclorometano

DFT: density functional theory

DIC: diisopropilcarbodiimida

DIPEA: diisopropiletilamina

DMAP: dimetilaminopiridina

DMF: dimetilformamida

DVB: divinilbenceno

ee: exceso enantiomérico.

EDCHCl: hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EM: espectrometría de masas

equiv.: equivalente(s)

expto: experimento

g: gramo(s)

h: hora(s)

HMBC: heteronuclear multiple-bond correlation

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

HRMAS: high resolution magic angle spinning

HSQC: heteronuclear single quantum coherence

HTA: ácido hidratrópico

IE: impacto electrónico

IR: infrarrojo

J: constante de acoplamiento

K: kelvin(s)

Kcal: kilocaloría(s)

m: multiplete

[M⁺]: ión molecular

MA: ácido mandélico

MALDI-TOF: matrix assisted laser desorption ionization time of flight

1-MeIm: 1-metilimidazol

mg: miligramo(s)

MHz: megahercio(s)

μl: microlitro(s)

μmol: micromol(s)

min: minuto(s)

mmol: milimol(s)

ml: mililitro(s)

MPA: ácido α -metoxi- α -fenilacético

MTPA: ácido α -metoxi- α -trifluorometil- α -fenilacético

nm: nanómetro(s)

- 2-NMA:** ácido α -(2-naftil)- α -metoxiacético
- 2-NTBA:** ácido α -(2-naftil)- α -*terc*-butoxiacético
- NOE:** efecto nuclear Overhauser
- NOESY:** nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
- PCM:** modelo de polarización continuo
- PEG:** polietilenglicol
- PEGA:** poliacrilamida entrecruzada con PEG
- ppm:** parte(s) por millón
- Py:** piridina
- RMN:** resonancia magnética nuclear
- Res:** resina
- s:** singlete
- sa:** singlete ancho
- sp:** sinperiplanar
- SPEEDY:** spin-echo enhanced diffusion filtered spectroscopy
- SPOS:** síntesis orgánica en fase sólida
- SPPS:** síntesis de péptidos en fase sólida
- t:** triplete
- t.a.:** temperatura ambiente
- TBPA:** ácido α -*terc*-butoxi- α -fenilacético
- THF:** tetrahidrofurano
- TMS:** tetrametilsilano
- UV:** ultravioleta
- VIS:** visible

RESUMEN

A continuación se expone, de manera resumida, el contenido de este trabajo de tesis:

En el primer capítulo, **“Introducción general”**, se da una visión sobre los métodos de determinación de la configuración absoluta por RMN y de los problemas que surgen a la hora de aplicar esta metodología cuando la disponibilidad de muestra es limitada, como ocurre principalmente en el campo de la Química de Productos Naturales. Esta limitación se debe a que todos estos métodos requieren de la preparación de uno o dos derivados del sustrato cuya configuración se quiere determinar con el/los enantiómero/s de un auxiliar quiral, lo que supone pérdidas de producto en las etapas de purificación o aislamiento o de sustrato debido a reacciones laterales.

En el segundo capítulo, **“Objetivos”**, se plantea el propósito que nos marcamos en este trabajo: la puesta a punto de una metodología que permita la preparación de los derivados de una amplia variedad de sustratos, en la que se eliminen todos estos inconvenientes. Además, nos proponemos aplicar esta metodología a la determinación de la configuración absoluta por RMN de una nueva clase de sustratos, los tioles quirales, para los que no se dispone aún de un modelo general de correlación configuración/desplazamiento químico, por lo que previamente llevamos a cabo esta tarea.

En el tercer capítulo, **“Auxiliares quirales unidos a soportes poliméricos para la determinación de la configuración absoluta por RMN”**:

1º) se describen los fundamentos y aplicaciones de la síntesis en fase sólida, ya que aprovecharemos las ventajas de esta técnica de síntesis para llevar a cabo nuestros objetivos.

2º) se aborda la preparación en fase sólida de los derivados requeridos para la asignación de la configuración absoluta por RMN.

Este procedimiento consiste en fijar el/los enantiómero/s de un auxiliar quiral a un soporte sólido (resina de poliestireno) de forma que lo activa frente al ataque del sustrato. Así, cuando se adiciona a un tubo de RMN el sustrato y la resina funcionalizada con el auxiliar, el sustrato libera el auxiliar de la resina por reacción con éste en forma del derivado, listo para ser analizado por RMN y determinar su configuración absoluta (Figura I).

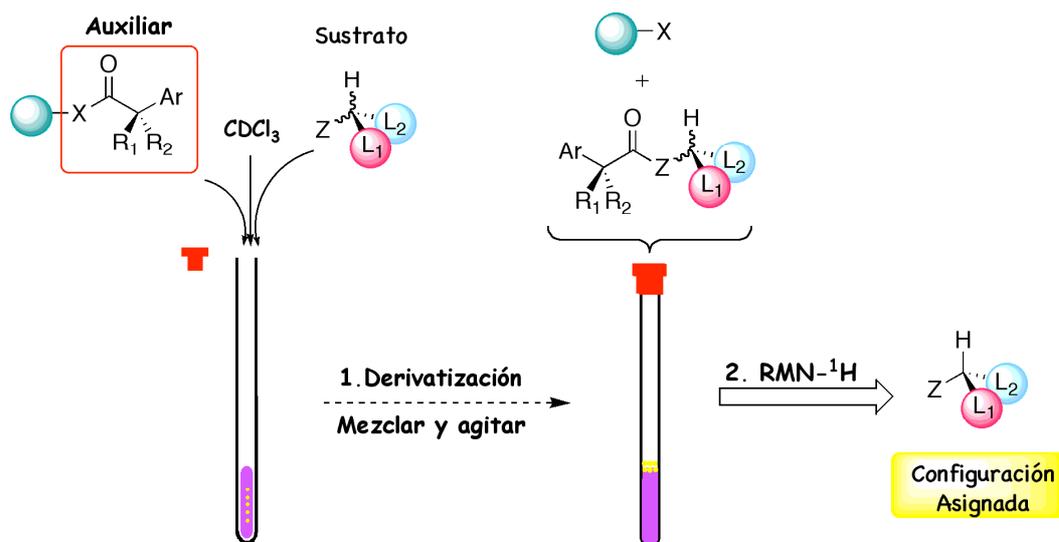


Figura 1. Esquema de los pasos para la asignación de la configuración absoluta por RMN.

En primer lugar, se selecciona el soporte sólido adecuado para fijar los auxiliares quirales que vamos a utilizar y luego, se optimiza el acoplamiento de los diferentes auxiliares a la resina elegida.

A continuación, se aborda el estudio de las condiciones óptimas para preparar los derivados directamente en el tubo de RMN de sustratos quirales monofuncionales y polifuncionales tales como: las aminas primarias, los alcoholes secundarios, los alcoholes primarios, las cianhidrinas, los dioles y los aminoalcoholes.

En el cuarto capítulo, **“Determinación de la configuración absoluta de tioles quirales en posición α por RMN”**:

1º) se revisan los métodos descritos en bibliografía, para realizar la asignación de la configuración absoluta de este tipo de compuestos, haciendo hincapié en las limitaciones que presentan.

2º) se aborda el estudio de un modelo general de correlación configuración/desplazamiento químico para tioles quirales por RMN.

Para ello, se investiga el uso del MPA como auxiliar quiral, analizando el comportamiento por RMN de los tioésteres de MPA de una serie de tioles de configuración absoluta conocida y se determina cuál es el efecto que provoca el auxiliar sobre los sustituyentes del centro quiral. El análisis conformacional de este tipo de compuestos, basado

en estudios de RMN dinámico y cálculos teóricos de estructura y energía, proporciona la correlación entre la configuración absoluta y el signo del parámetro $\Delta\delta^{\text{RS}}$ (Figura II).

Además, se aborda el estudio de otros auxiliares quirales más eficaces para la determinación de la configuración absoluta de tioles, como es el caso del 2-NTBA. Se realiza un análisis conformacional detallado de los tioésteres del 2-NTBA y se establece el modelo que correlaciona la configuración del tiol con los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ (Figura II).

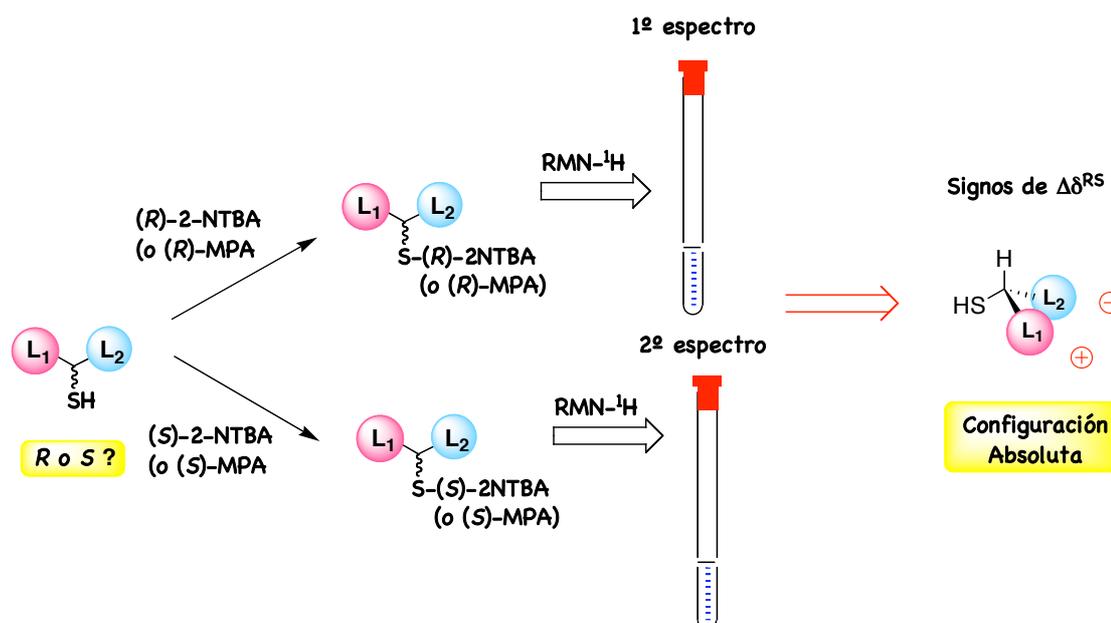


Figura II. Modelo de correlación configuracional para tioles quirales en posición α .

3º) se expone la puesta a punto de la metodología descrita en el tercer capítulo de esta memoria para la preparación de los tioésteres de MPA y 2-NTBA directamente en el tubo de RMN.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1	Introducción	3
1.2	Determinación de la configuración absoluta por RMN	4
1.2.1	Características de estructurales de los agentes derivatizantes quirales	6
1.2.2	El modelo de correlación configuración/desplazamiento químico	6
1.2.3	Uso de las espectroscopias de RMN de ^{19}F , ^{13}C y ^1H	10
1.3	Métodos de determinación de la configuración absoluta por RMN de ^1H	11
1.3.1	Métodos de doble derivatización	11
1.3.2	Métodos de derivatización simple	14
1.3.3	Doble derivatización frente a derivatización simple	16
1.4	La reacción de derivatización	16
1.5	Métodos de determinación de la configuración absoluta por RMN a microescala	18

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

2.1	Ojetivos de este trabajo	29
------------	---------------------------------	-----------

**CAPÍTULO 3: AUXILIARES QUIRALES UNIDOS A SOPORTES POLIMÉRICOS
PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN**

3.1	Fundamentos de la síntesis en fase sólida	33
3.4.1.	Soportes y anclajes	34
3.4.2.	Monitorización y caracterización de las reacciones en fase sólida	38

3.4.3. Aplicaciones	40
3.2 Auxiliares quirales unidos a soportes poliméricos para la determinación de la configuración absoluta de por RMN	43
3.3 Aplicación a la determinación de la configuración absoluta de aminas primarias quirales en posición α	45
3.3.1. Selección del soporte polimérico	45
3.3.2. Optimización de la reacción de acoplamiento del auxiliar (MPA, BPG y MTPA) a la resina	48
3.3.3. Determinación de la carga de las resinas funcionalizadas con los auxiliares	50
3.3.4. Determinación de la configuración absoluta de aminas por doble derivatización con la resina funcionalizada con el MPA, la BPG y el MTPA	51
3.3.5. Determinación de la configuración absoluta de aminas por derivatización simple con la resina funcionalizada con el MPA y complejación con bario	55
3.3.6. Determinación de la configuración absoluta de aminas por derivatización simple con la resina funcionalizada con una mezcla enantiomérica del auxiliar (MPA y BPG)	56
3.4 Aplicación a la determinación de la configuración absoluta de alcoholes, cianhidrinas, dioles y aminoalcoholes quirales	58
3.4.1. Selección del soporte polimérico	58
3.4.2. Optimización de la reacción de acoplamiento del auxiliar a la resina	60
3.4.3. Determinación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios quirales	61
3.4.4. Determinación de la configuración absoluta de alcoholes primarios quirales en posición β	64
3.4.5. Determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas quirales derivadas de aldehídos y cetonas	64
3.4.6. Determinación de la configuración absoluta de aminoalcoholes	66
3.4.7. Determinación de la configuración absoluta de dioles	67
3.5 Estudios de HRMAS	69
3.5.1. Fundamentos de la técnica	69

3.5.2. Espectros de HRMAS de resinas	69
3.5.3. Estudios de HRMAS de las resinas funcionalizadas con los auxiliares quirales MPA, MTPA, BPG y 9AMA	71
3.6 Conclusiones	89

CAPÍTULO 4: DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN DE TIOLES QUIRALES EN POSICIÓN α

4.1 Antecedentes	95
4.1.1. Ácido α -metil- α -fenilacético: Método de Helmchen	95
4.1.2. Ácido α -[1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetoxi]acético	96
4.1.3. Dicloruro del ácido metilfosfónico y diazafosfolidinas	98
4.1.4. Ácido 3 β -acetoxietínico	101
4.2 Determinación de la configuración absoluta de tioles quirales	105
4.2.1. Elección del auxiliar quiral: Ácidos arilmetoxiacéticos	108
4.2.2. Modelo empírico de correlación configuracional de los tioésteres del MPA	109
4.2.3. Análisis de las contribuciones apantallantes/desapantallantes del MPA	112
4.2.4. Estudio comparativo de los tioésteres del MPA con los ésteres del MPA y amidas del MPA	113
4.2.5. Modificación del equilibrio conformacional de los tioésteres del MPA	118
4.2.6. Análisis conformacional de los tioésteres del MPA	123
4.2.7. Modelo de correlación configuracional para los tioésteres del MPA	129
4.2.8. Modificación estructural del auxiliar quiral	130
4.2.9. Análisis conformacional de los tioésteres del 2-NTBA	135
4.2.10. Modelo de correlación configuracional para los tioésteres del 2-NTBA	139
4.3 Auxiliares quirales unidos a soportes poliméricos para la determinación de la configuración absoluta por RMN de tioles quirales	142

4.3.1. Acoplamiento del auxiliar quiral (MPA y 2-NTBA) a la resina	142
4.3.2. Determinación de la configuración absoluta de tioles por doble derivatización con resina funcionalizada con MPA y 2-NTBA	143
4.4 Conclusiones	145

PARTE EXPERIMENTAL 1

Experimental de: Auxiliares quirales unidos a sopotes poliméricos para la determinación de la configuración absoluta por RMN	149
--	-----

PARTE EXPERIMENTAL 2

Experimental de: Determinación de la configuración absoluta por RMN de tioles quirales en posición α	179
---	-----

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1 INTRODUCCIÓN

La quiralidad de un compuesto orgánico determina aspectos muy importantes de sus propiedades físicas y químicas, su actividad biológica y farmacológica, su reactividad, etc. El creciente desarrollo en la obtención de fármacos enantioméricamente puros y el interés en síntesis asimétrica ha aumentado la necesidad de disponer de métodos adecuados para la determinación de excesos enantioméricos y para la asignación de la configuración absoluta de forma sencilla y con total garantía.

Así, los métodos quiroópticos convencionales basados en la rotación del plano de luz polarizada por la muestra han sido desplazados por otros más adecuados. Hoy en día, las técnicas cromatográficas¹ y de electroforesis capilar² son habitualmente usadas para medir la riqueza enantiomérica.

Para determinar la configuración absoluta uno de los métodos más conocidos y fiables sin duda alguna es la cristalografía de rayos X, pero esta técnica está limitada por la necesidad de una cristalización apropiada de la muestra y de un equipamiento especializado.

El uso de la técnica de dicroísmo circular (CD) y en particular el método del excitón quiral,³ permite establecer la configuración absoluta de moléculas orgánicas en disolución a nivel de microescala debido a su alta sensibilidad. El fundamento de este método consiste en la interacción a través del espacio de los momentos de transición eléctrica entre dos cromóforos de un sistema quiral. Esta interacción provoca una división de los estados excitados, cuyo resultado se observa en el espectro de UV-VIS y en el de CD. Por tanto, esta técnica sólo requiere de la presencia de dos o más cromóforos orientados de forma asimétrica, no tienen que ser iguales ni tienen que estar presentes en la misma molécula para poder interactuar.⁴ Su principal inconveniente es que no es una técnica de rutina por lo que no se dispone de ella en muchos laboratorios.

¹ (a) Allenmark, S. G. *Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications*, Ellis Horwood, Chichester, **1988**. (b) Krstulovic, A. M. *Chiral Separation by HPLC*, Ellis Horwood, Chichester, **1989**. (c) Aboul-Enein, H. Y.; Ali, I. *Chiral Separation by Liquid Chromatography and Related Technologies*, Marcel Dekker Inc.: New York, **2003**.

² (a) Wren, S. *The Separation of Enantiomers by Capillary Electrophoresis*, Chromatographia CE Series, Vieweg Publishing, Wiesbaden, **2001**. (b) Altria, K. D. *Analysis of Pharmaceuticals by Capillary Electrophoresis*, Chromatographia CE Series, Vieweg Publishing, Braunschweig, **1998**.

³ Woody, R. W.; Nakanishi, K.; Berova, N. *Circular Dichroism: Principles and Applications*. Wiley-VCH: New York, **2000** p. 337.

⁴ (a) Huang, X.; Rickman, B. H.; Borhan, B.; Berova, N.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6185-6186. (b) Huang, X.; Fujioka, N.; Pescitelli, G.; Koehn, F. E.; Williamson, R. T.; Nakanishi, K.; Berova, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10320-10335. (c) Huang, X.; Borhan, B.; Rickman, B. H.; Nakanishi, K.; Berova, N. *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6*, 216-224. (d) Kurtan, T.; Nesnas, N.; Li, Y.-Q.; Huang, X.; Nakanishi, K.; Berova, N. *J.*

Actualmente, la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es la técnica más utilizada tanto para el análisis de la estereoquímica como para la medida de excesos enantioméricos de los compuestos en disolución, ya que se dispone de espectrómetros de RMN en la mayoría de los laboratorios y su aplicación no requiere de un conocimiento profundo de RMN.⁵

1.2 DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN

El fundamento en el que se basan todos los métodos de determinación de la configuración absoluta por RMN es el mismo:⁶ los enantiómeros tienen idénticos espectros de RMN, al transformarlos en diastereoisómeros se convierten en especies químicamente diferentes con espectros distintos, que a su vez guardan información acerca de la quiralidad inicial. Estos métodos se clasifican en dos grandes grupos según el tipo de interacción que se establece entre el reactivo auxiliar y el sustrato de configuración desconocida.

En el primero se usan agentes solvatantes quirales (CSA),⁷ que son compuestos ópticamente puros que se complejan al sustrato *in situ*, no covalentemente. Los complejos asociados de un par de enantiómeros con un CSA son diastereoisómeros y por tanto, tienen espectros de RMN distintos cuyas diferencias en los desplazamientos químicos se deben a multitud de mecanismos. Normalmente estos agentes incluyen en sus estructuras grupos con marcada anisotropía magnética que modifican selectivamente los desplazamientos químicos de determinados sustituyentes del sustrato. Dado que la unión entre el auxiliar y el sustrato por complejación es débil, la distancia entre ambos es larga y por ello, las diferencias de los desplazamientos químicos suelen ser muy pequeñas, lo que impide establecer correlaciones claras entre la configuración del sustrato y sus espectros. Ésta es su principal limitación y por esta razón su utilidad está restringida a la determinación de excesos enantioméricos.⁸

Am. Chem. Soc. **2001**, *123*, 5962-5973. (e) Kurtan, T.; Nesnas, N.; Li, Y.-Q.; Koehn, F. E.; Nakanishi, K.; Berova, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5974-5982. (f) Proni, G.; Pescitelli, G.; Huang, X.; Nakanishi, K.; Berova, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12914-12927.

⁵ Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.

⁶ Rinaldi, P. L. *Prog. Nucl. Magn. Spectrosc.* **1982**, *15*, 291-352.

⁷ Weisman, G. R. Nuclear Magnetic Resonance Analysis Using Chiral Solvating Agents. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, **1983**; Vol. 1, p. 153.

⁸ (a) Pirkle, W. H.; Burlingame, T. G.; Beare, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5849-5852. (b) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441. (c) Rothchild, R. *Enantiomer* **2000**, *5*, 457. (d) Finn, M. G. *Chirality* **2002**, *14*, 534. (e) Wenzel, T. J.; Wilcox, J. D. *Chirality* **2003**, *15*, 256-270. (f) Rodríguez-Escrich, S.; Popa, D.; Jimeno, C.; Vidal-

En el segundo se utilizan agentes derivatizantes quirales (CDA)⁹ en los que la unión entre el sustrato y el auxiliar es covalente. El sustrato **A** se hace reaccionar por separado con cada uno de los enantiómeros de un auxiliar **B** y a continuación, se comparan los espectros de los diastereoisómeros resultantes. La configuración absoluta de **A** se establece a partir de modelos de correlación configuración/desplazamiento químico que relacionan la configuración absoluta de **A** con el signo de las diferencias observadas en los desplazamientos químicos ($\Delta\delta$) de los sustituyentes directamente unidos al centro quiral (L_1/L_2) (Figura 1).

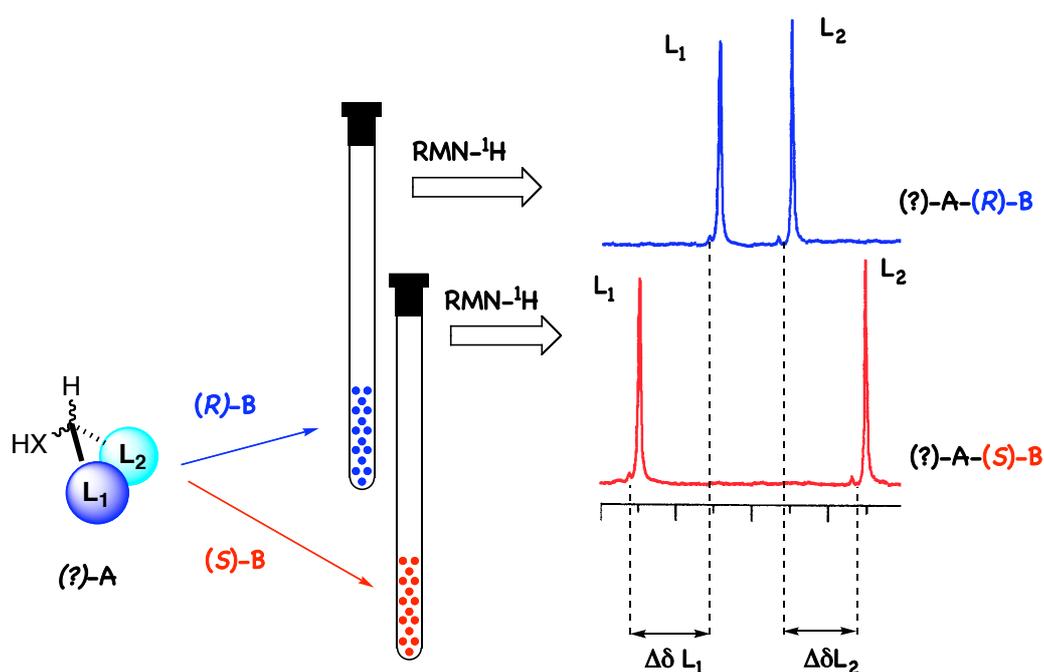


Figura 1. Procedimiento general de determinación de la configuración absoluta con un agente derivatizante mediante RMN.

La asociación entre el sustrato y el auxiliar, al ser covalente, es más fuerte y la distancia entre ellos más corta lo que origina diferencias en los espectros mucho mayores que los CSA. Por ello, son los agentes más utilizados para la asignación de la configuración absoluta.

Ferran, A.; Pericás, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3829-3832. (g) Cuevas, F.; Ballester, P.; Pericás, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5485-5487. (h) Yang, D.; Li, X.; Fan, Y. F.; Zhang, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7996-7997. (i) Pérez-Trujillo, M.; Maestre, I.; Jaime, C.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Virgili, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3084-3093. (j) Lovely, A. E.; Wenzel, T. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2823-2826.

⁹ Yamaguchi, S. Nuclear Magnetic Resonance Analysis Using Chiral Derivatives. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Vol. 1, Academic, New York, **1983**, 125-152.

1.2.1 CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LOS AGENTES DERIVATIZANTES QUIRALES

El CDA nos va a dar información acerca de la quiralidad del sustrato por RMN, para ello, debe estar formado estructuralmente por una serie de grupos con funciones específicas (Figura 2):

- ✓ un grupo que le permita unirse covalentemente al sustrato (**Z**)
- ✓ un grupo magnéticamente anisotrópico (**Y**)
- ✓ y un grupo polar (**R₁**) que ayude a fijar una conformación determinada, la misma para ambos diastereoisómeros y en la que el grupo anisotrópico actúe fuerte y selectivamente sobre los sustituyentes directamente unidos al centro quiral, denominados L₁ y L₂.

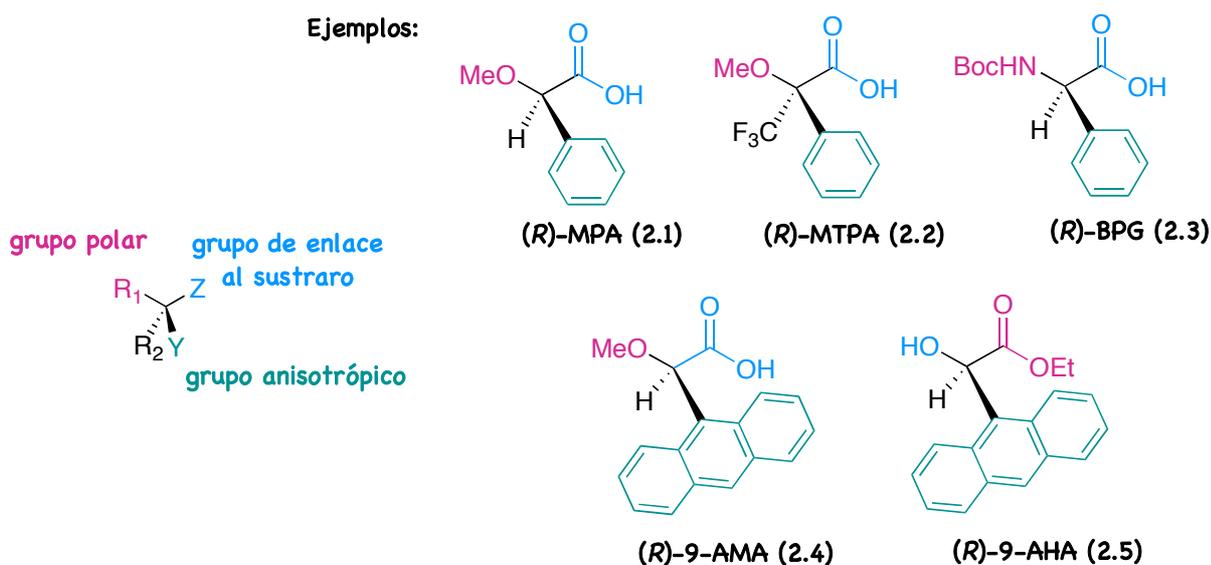


Figura 2. Auxiliares quirales utilizados más frecuentemente.

1.2.2 EL MODELO DE CORRELACIÓN CONFIGURACIÓN/ DESPLAZAMIENTO QUÍMICO

En disolución, los diastereoisómeros derivados de un CDA presentan un determinado equilibrio conformacional (Figura 3, a-c). Los desplazamientos químicos en el espectro de

RMN son el resultado del balance entre las poblaciones relativas de cada conformero en el equilibrio y de la intensidad del efecto anisotrópico del grupo **Y**, en cada uno de estos conformeros.

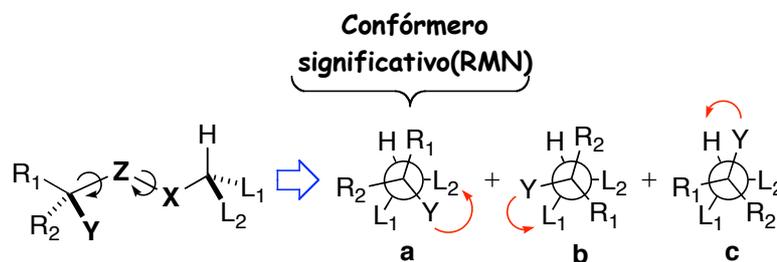


Figura 3. Equilibrio conformacional alrededor de los enlaces C-Z y Z-X.

Para poder correlacionar la información obtenida de los espectros de RMN de los derivados con la configuración absoluta del sustrato debe existir en ambos diastereoisómeros, independientemente del sustrato, una cierta preferencia hacia una conformación en particular en la que el grupo **Y** proyecte su anisotropía magnética, de forma selectiva, sobre L_1 en un derivado y sobre L_2 en el otro (Figura 3).

Por ejemplo, cuando se derivatiza un alcohol secundario quiral con los enantiómeros de un auxiliar quiral como el MPA, los ésteres del MPA diastereoisómeros en disolución presentan un equilibrio conformacional formado por dos conformeros mayoritariamente¹⁰ (Figura 4). El más estable es el conformero sinperiplanar o sp, en el que el grupo metoxilo y el grupo carbonilo están en disposición sin y ambos están en el mismo plano que el enlace C-H del alcohol. En esta conformación, el anillo aromático presenta la mejor orientación para transmitir de forma efectiva su efecto apantallante sobre los sustituyentes (L_1 y L_2) localizados de su mismo lado (Figura 4). El siguiente conformero, en términos de energía (el conformero antiperiplanar o ap), tiene el mismo reordenamiento de los grupos antes mencionados pero, en este caso, el grupo metoxilo y carbonilo están en disposición anti. En esta disposición, el grupo fenilo está girado con respecto a los sustituyentes L_1/L_2 por lo que no transmite su efecto apantallante sobre los mismos tan eficazmente como en el caso discutido previamente. De esta forma, en el éster derivado del (*R*)-MPA, el sustituyente L_1 está apantallado por el fenilo en la conformación sp mientras que el sustituyente L_2 no está afectado (Figura 4a). En contraste, el sustituyente L_2 está ligeramente apantallado en el conformero ap mientras que L_1

¹⁰ Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 504-515.

no está afectado (Figura 4a). La situación opuesta ocurre en el éster derivado del (*S*)-MPA: el sustituyente L_2 se apantalla y el sustituyente L_1 no se afecta en el conformero *sp*, mientras que L_1 aparece ligeramente apantallado y L_2 no afectado en el conformero *ap* (Figura 4b).

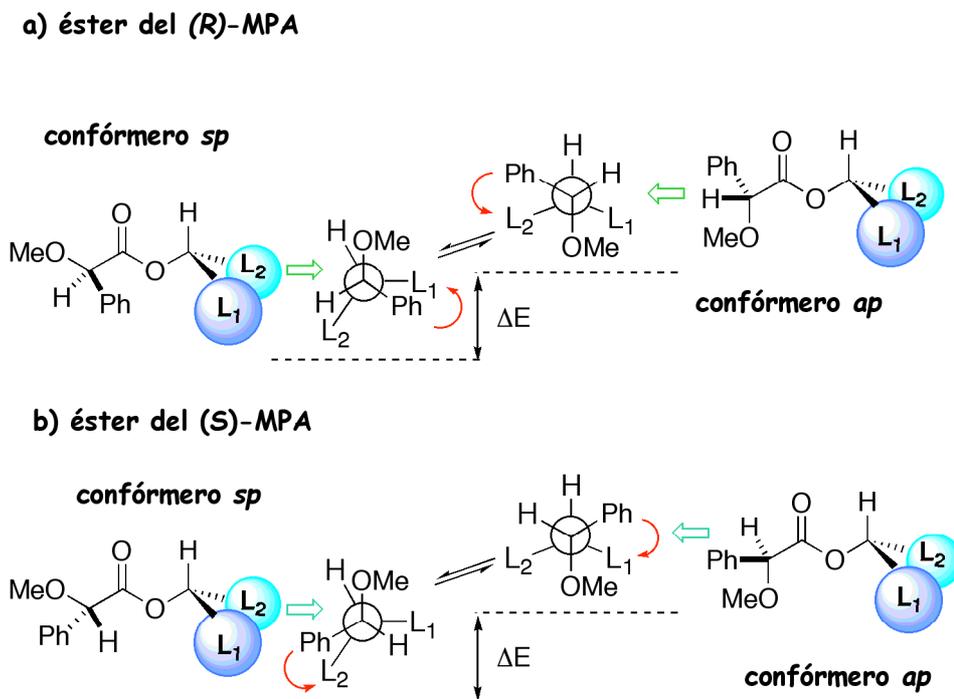


Figura 4. Equilibrio conformacional de los ésteres del MPA.

Como el conformero *sp* es más abundante que el *ap* y el que presenta los efectos anisotrópicos más intensos, va a ser el que más peso tenga en los espectros de RMN. Por tanto, para simplificar se pueden asociar los espectros de RMN a este conformero, que es el más significativo desde el punto de vista de RMN, prescindiendo del resto por ser poco abundantes y/o no ejercer una influencia importante sobre los sustituyentes L_1/L_2 (Figura 5). Así, el sustituyente L_1 en la conformación *sp*, al encontrarse bajo el cono apantallante del anillo aromático en el derivado *R* y al no estar afectado en el derivado *S*, provoca que L_1 aparezca en el espectro de RMN- ^1H del derivado *R* a campo más alto que en el del derivado *S*, lo que genera un valor de diferencia de desplazamiento químico negativo para los protones de dicho sustituyente ($\Delta\delta^{\text{RS}}L_1 < 0$, Figura 5a).¹¹ En el caso del sustituyente L_2 el efecto es el contrario, apareciendo apantallado en el derivado *S* y no afectado en el derivado *R*, generando

¹¹ El parámetro $\Delta\delta^{\text{RS}}L_1$ se define como el desplazamiento químico del sustituyente L_1 en el derivado preparado a partir del auxiliar *R* menos el desplazamiento químico del sustituyente L_1 en el derivado preparado a partir del auxiliar *S* ($\Delta\delta^{\text{RS}}L_1 = \delta^{\text{R}}L_1 - \delta^{\text{S}}L_1$). Ídem para L_2 .

valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ positivos para los protones de dicho sustituyente ($\Delta\delta^{\text{RS}}L_2 > 0$, Figura 5a). Si la configuración absoluta del sustrato fuese la contraria, los signos de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ también serían opuestos ($\Delta\delta^{\text{RS}}L_1 > 0$ y $\Delta\delta^{\text{RS}}L_2 < 0$).

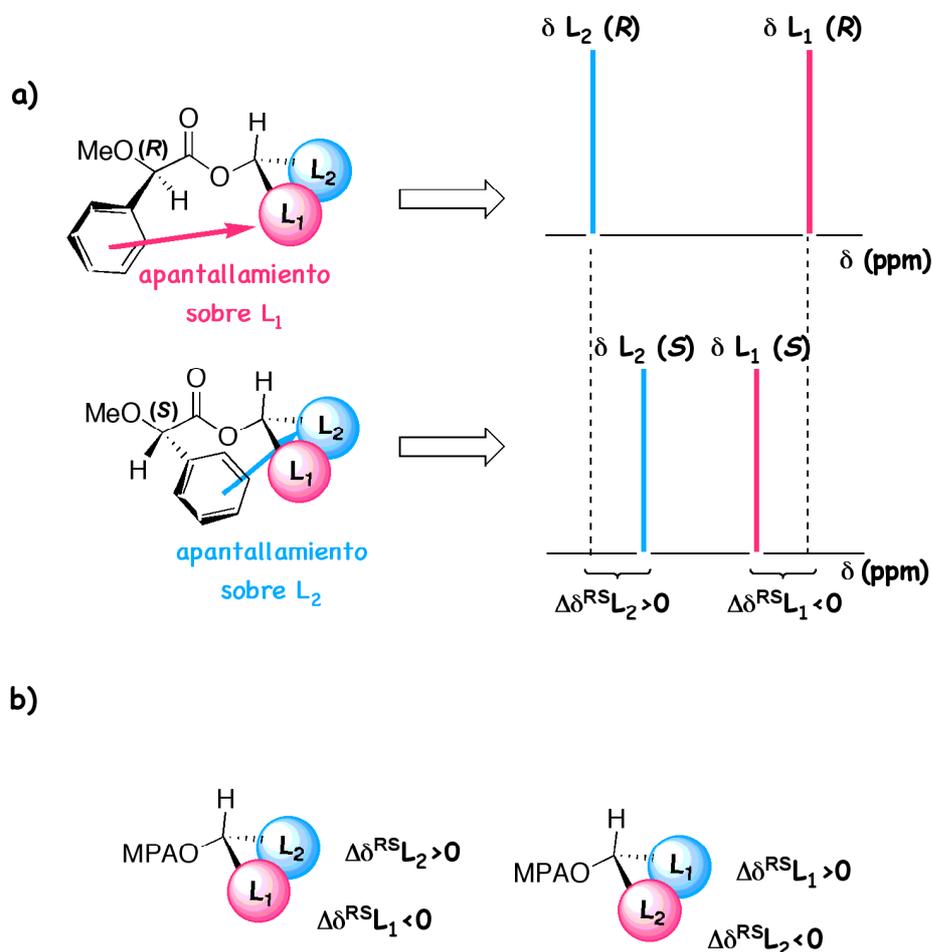


Figura 5. Ejemplo de un modelo de correlación configuracional y significado de la magnitud $\Delta\delta^{\text{RS}}$.

Si esto se cumple para un mismo tipo de derivados (como es el caso de los ésteres del MPA), independientemente de cuáles sean las características estructurales de los diferentes sustratos, permite que se establezcan modelos de correlación configuración/desplazamiento químico (Figura 5b), en los que el signo del parámetro $\Delta\delta^{\text{RS}}$ contiene la información para la asignación de la configuración absoluta porque nos indica la posición relativa de L_1/L_2 con respecto al grupo anisotrópico.

Para proponer un modelo de este tipo, primero se analiza el comportamiento de RMN de los derivados de una serie de sustratos de configuración absoluta conocida con un auxiliar

dato, para determinar el efecto que provoca el auxiliar sobre los sustituyentes del centro quiral en ambos diastereoisómeros. A continuación, se llevan a cabo estudios exhaustivos como cálculos teóricos de estructura y energía, experimentos de RMN dinámico y cálculos de efecto apantallante que nos permiten conocer el o los conformeros representativos desde el punto de vista de RMN, responsables del comportamiento observado.

De acuerdo con los fundamentos del método, los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para un modelo dado deben cumplir una condición básica y es que deben ser lo suficientemente grandes para superar el error experimental de la medida.¹²

Nos encontramos en bibliografía con numerosos modelos de este tipo establecidos para asignar la configuración absoluta de diferentes sustratos por RMN de ^1H , ^{13}C o ^{19}F .⁵

1.2.3 USO DE LAS ESPECTROSCOPIAS DE RMN de ^{19}F , ^{13}C y ^1H

La elección de una u otra espectroscopia para la determinación de la configuración absoluta depende de las ventajas y limitaciones de cada una.

En la espectroscopia de RMN de ^{19}F , la asignación se hace sobre la base de una única señal, lo que no permite detectar alguna anomalía a la hora de establecer un modelo. Por ello, la RMN de ^{19}F se usa más para el cálculo del exceso enantiomérico.

El uso de la RMN de ^{13}C requiere de una mayor cantidad de muestra y además, el orden de magnitud de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de las señales diagnóstico es muy pequeño en comparación con la escala de desplazamientos químicos del espectro de ^{13}C , por la debilidad del efecto anisotrópico en ^{13}C .

En cambio, la espectroscopia de RMN de ^1H es la más utilizada porque se necesita poca cantidad de muestra, dada la abundancia natural del ^1H , y su aplicación en la asignación de la configuración es rápida y simple. De ahí que el número de trabajos y sustratos a los que se aplica esta metodología haya crecido de forma significativa en los últimos años.

¹² El límite del error experimental puede ser adscrito a las características del espectrómetro de RMN. Además hay que tener cuidado con variables experimentales como la temperatura o el disolvente en los que se realizan los experimentos, de forma que no haya variaciones durante la adquisición o entre los diferentes experimentos de RMN.

1.3 MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN-¹H

Hoy en día, disponemos de procedimientos mediante los cuales se puede hacer la asignación de la configuración absoluta de un compuesto orgánico por RMN-¹H de dos formas diferentes:

- a) Por doble derivatización, en los que se comparan los espectros de dos especies preparadas a partir del sustrato de configuración desconocida y los dos enantiómeros de un auxiliar.
- b) Por derivatización simple, en los que se comparan el espectro de un único derivado, preparado a partir del sustrato y uno de los enantiómeros del auxiliar quiral, con un segundo espectro del mismo pero en el que se ha inducido un cambio conformacional controlado, p.ej. por complejación con bario, por descenso de la temperatura, etc.

1.3.1 MÉTODOS DE DOBLE DERIVATIZACIÓN

La aplicación de un método de doble derivatización se compone de las siguientes etapas (Figura 6):

1. Derivatización del sustrato con los dos enantiómeros *R* y *S* de un auxiliar quiral adecuado.
2. Adquisición de los espectros de RMN-¹H y asignación de las señales correspondientes a los sustituyentes L₁ y L₂ de los diastereoisómeros resultantes.
3. Comparación de los desplazamientos químicos de las señales de los protones de L₁ y L₂ de ambos derivados y cálculo de sus diferencias expresados como $\Delta\delta^{RS}L_1$ y $\Delta\delta^{RS}L_2$.
4. Asignación de la configuración absoluta del sustrato utilizando el modelo de correlación configuración/desplazamiento químico que relaciona la configuración del sustrato con el signo de $\Delta\delta^{RS}L_1$ y $\Delta\delta^{RS}L_2$.

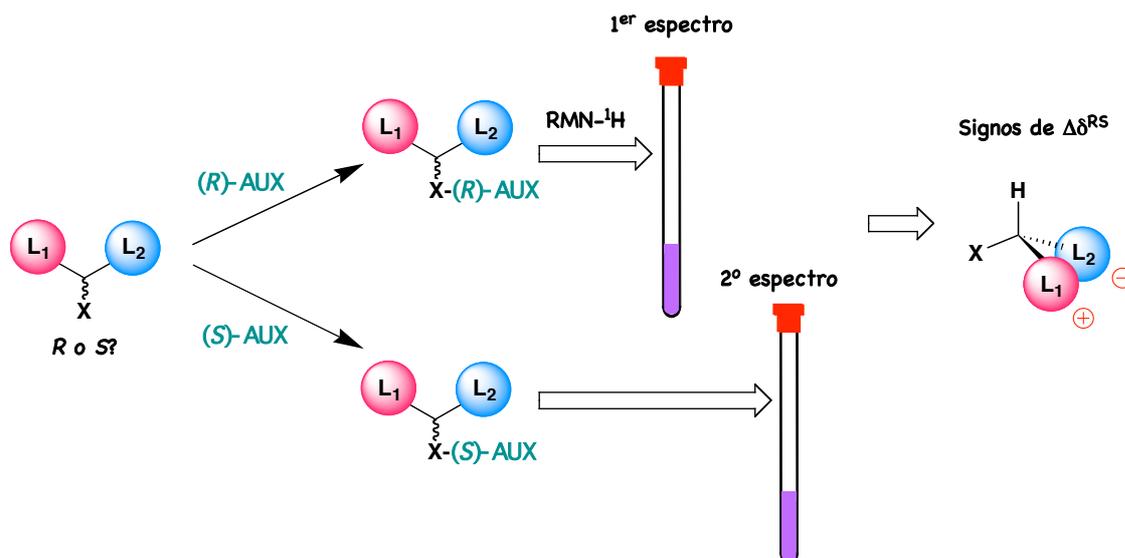


Figura 6. Procedimiento general de doble derivatización.

Hay una amplia variedad de métodos de doble derivatización desarrollados para compuestos monofuncionales y polifuncionales. Así, hay establecidos en bibliografía modelos para este tipo de métodos para compuestos como (Figura 7):

- Aminas primarias quirales en posición α ¹³
- Alcoholes secundarios^{10,14}
- Alcoholes primarios quirales en posición β ¹⁵
- Ácidos carboxílicos¹⁶
- Cianhidrinas derivadas de aldehídos y cetonas¹⁷
- Aminoalcoholes secundario-secundario¹⁸
- Dioles secundario-secundario¹⁹
- Dioles secundario-primario²⁰

¹³ (a) Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1538-1545. (b) Seco, J. M.; Latypov, S. K.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7569-7574. (c) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4669-4675.

¹⁴ (a) Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569-8577. (b) Seco, J. M.; Latypov, S. K.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8541-8564.

¹⁵ (a) Ferreiro, M. J.; Latypov, S. K.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2195-2198. (b) Latypov, S. K.; Ferreiro, M. J.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4741-4751. (c) Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Commun.* **2007**, 1456-1458.

¹⁶ (a) Ferreiro, M. J.; Latypov, S. K.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1015-1018. (b) Ferreiro, M. J.; Latypov, S. K.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2658-2666.

¹⁷ Louzao, I.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Commun.* **2006**, *13*, 1422-1424.

¹⁸ Leiro, V.; Freire, F.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Commun.* **2005**, *44*, 5554-5556.

¹⁹ Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3779-3790.

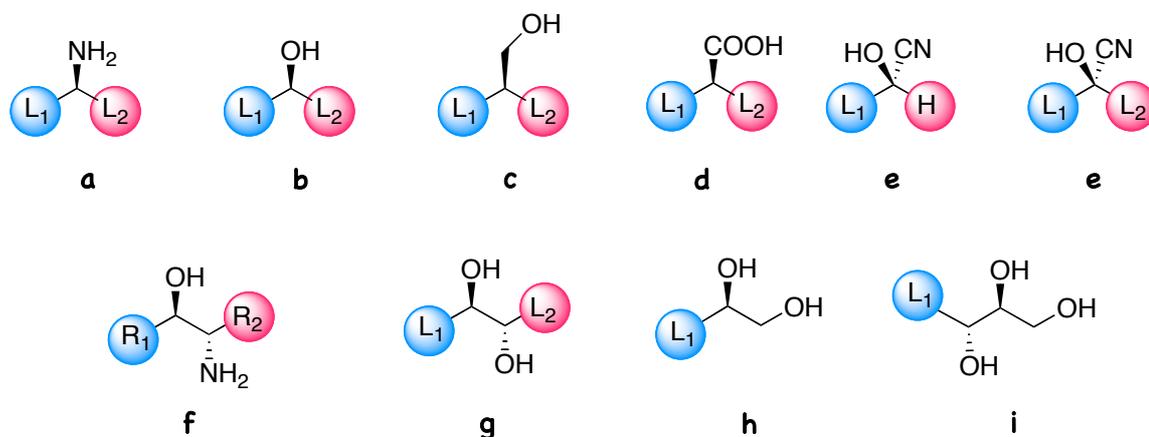
i) Trioles secundario-secundario-primario²¹

Figura 7. Algunos de los sustratos quirales para los que se dispone de métodos de doble derivatización para la asignación de su configuración absoluta por RMN.

A modo de ejemplo en la Figura 8 se muestra de forma gráfica la determinación de la configuración absoluta de un alcohol secundario quiral por doble derivatización (una muestra de 2-pentanol). El auxiliar elegido en este caso es el ácido α -metoxi- α -fenilacético (MPA), de tal modo que en el primer paso se preparan los dos ésteres a partir del alcohol y los dos enantiómeros del MPA (Figura 8a). Una vez preparados se registran los espectros de RMN-¹H (Figura 8b) y se calculan las diferencias de los desplazamientos químicos (Figura 8c). Con los datos de las diferencias de los desplazamientos químicos, se aplica el modelo que relaciona la configuración de los ésteres del MPA con los signos de las diferencias de los desplazamientos químicos y que está representado en la Figura 8d. Este modelo sitúa a todos los protones con valores $\Delta\delta^{\text{RS}}$ positivos en el lugar de L₁ mientras que los protones con valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ negativos se sitúan en el lugar de L₂. Por tanto, la configuración en este caso es la R.

²⁰ Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5509-5522.

²¹ Lallana, E.; Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.* **2006**, *20*, 4449-4452.

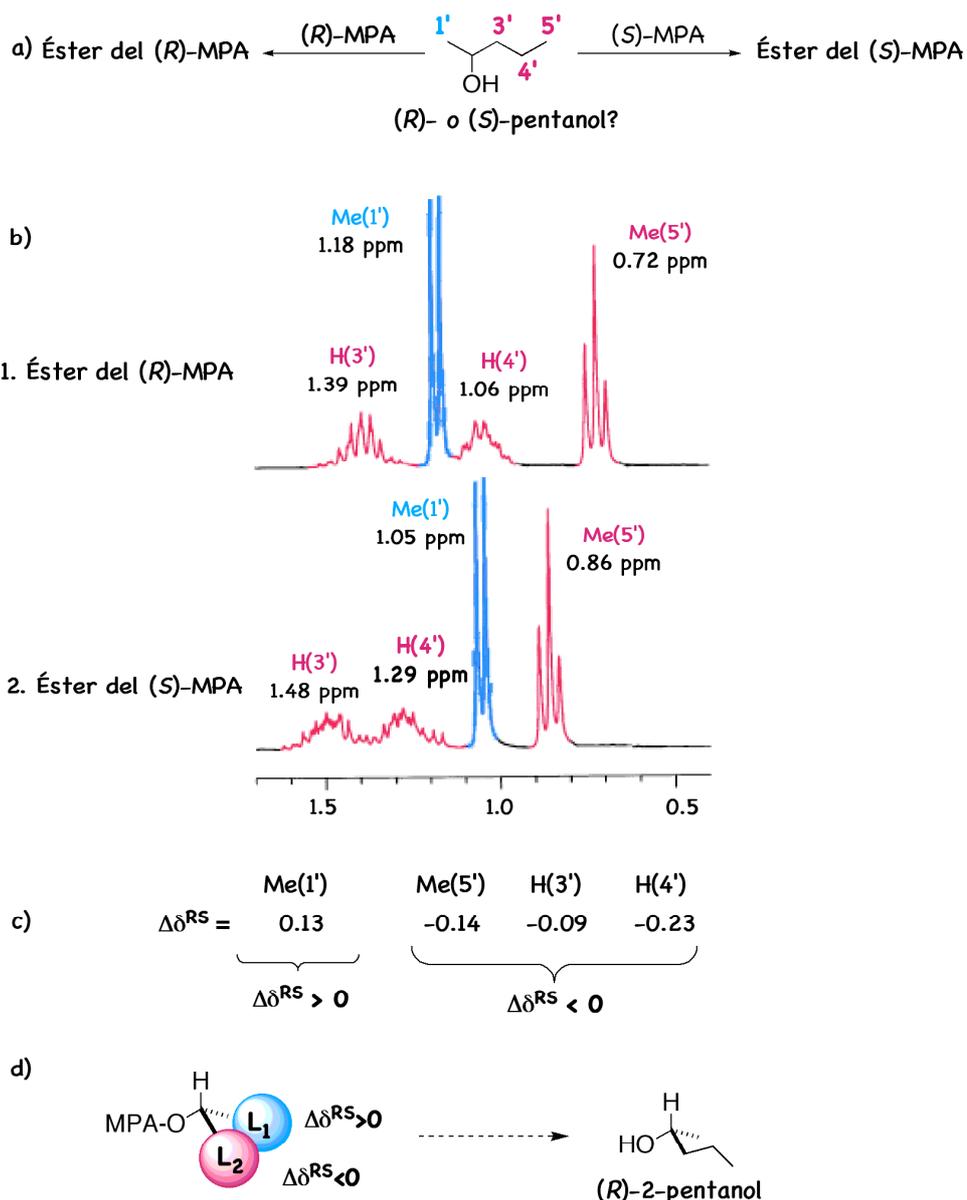


Figura 8. Determinación de la configuración absoluta de una muestra de 2-pentanol por RMN de ^1H .

1.3.2 MÉTODOS DE DERIVATIZACIÓN SIMPLE

Además de los métodos de doble derivatización en el que se comparan los espectros de dos derivados, se han desarrollado otros en los que se realiza una única derivatización, la del

sustrato con uno de los enantiómeros del auxiliar y a continuación o se compleja con bario,²² o se baja la temperatura²³ o simplemente se compara el espectro con el del sustrato libre²⁴ (Figura 9).

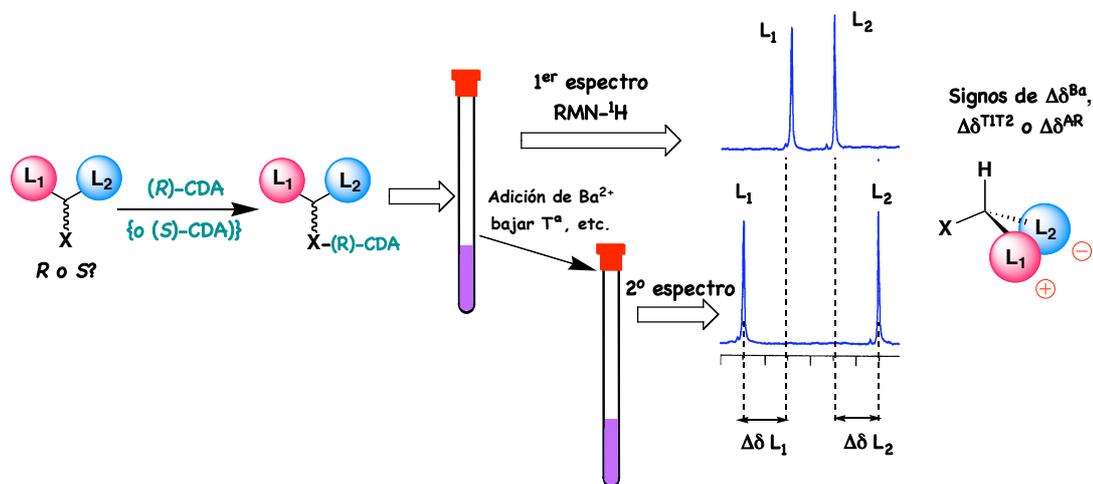


Figura 9. Procedimiento general de derivatización simple.

El método de complejación con bario²² se basa en la quelatación selectiva de éste con el derivado y a continuación, se comparan los espectros de RMN-¹H del derivado con el del complejo con bario. Se determina el valor de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$, que se define como el desplazamiento químico de una señal de un sustituyente (por ejemplo L_1) del derivado después de la adición de Ba^{2+} menos el desplazamiento químico de esa misma señal antes de añadir el Ba^{2+} [$\Delta\delta^{\text{Ba}}L_1 = (\delta L_1 \text{ del derivado} + \text{Ba}^{2+}) - (\delta L_1 \text{ del derivado})$]; ídem para L_2], y se asigna la configuración aplicando el modelo correspondiente.

El procedimiento de baja temperatura²³ se basa en la modificación selectiva del equilibrio conformacional del derivado al disminuir la temperatura. La asignación de la configuración se realiza determinando el parámetro $\Delta\delta^{\text{T1T2}}$ por comparación de los espectros del derivado a temperatura ambiente y a baja temperatura y se aplica el modelo. Para un sustituyente dado, por ejemplo L_1 , $\Delta\delta^{\text{T1T2}}$ es la diferencia entre el desplazamiento químico de una señal de L_1 en el espectro del derivado registrado a temperatura ambiente ($\delta^{\text{T1}}L_1$) y el desplazamiento químico de la misma señal a baja temperatura ($\delta^{\text{T2}}L_1$).

²² (a) López, B.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9724-9725. (b) García, R.; Seco, J.M.; Vázquez, S. A.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4579-4589. (c) García, R.; Seco, J.M.; Vázquez, S. A.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 1119-1130.

²³ Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 877-882.

²⁴ Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 569-584.

El último de estos procedimientos por derivatización simple consiste en la comparación del espectro del sustrato libre con el del derivado del (*R*)- o (*S*)-9-AMA.²⁵ Las diferencias de desplazamiento químico de los sustituyentes L₁ y L₂ en el alcohol libre y en el éster del (*R*)- o (*S*)-9AMA se expresan como $\Delta\delta^{\text{AR}}$ y $\Delta\delta^{\text{AS}}$. La asignación de la configuración absoluta se determina aplicando el modelo establecido de acuerdo con los valores de $\Delta\delta^{\text{AR}}$ o $\Delta\delta^{\text{AS}}$ calculados.

1.3.3 DOBLE DERIVATIZACIÓN FRENTE A DERIVATIZACIÓN SIMPLE

Unos y otros métodos tienen sus ventajas e inconvenientes, los métodos en los que se requiere la preparación de dos derivados son los más fiables desde el punto de vista de RMN, ya que los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ suelen ser en muchos casos superiores a los que se obtienen en aquellos métodos donde sólo se analiza un derivado. En la Figura 10 se muestran algunos ejemplos.

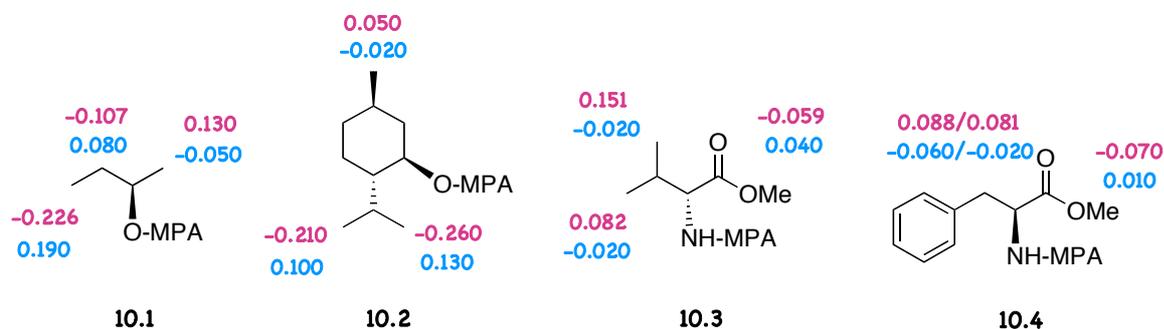


Figura 10. Valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ obtenidos de los espectros de RMN-¹H de los derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA (en magenta) y comparación con los $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ de los mismos (en azul).

Por su parte, los métodos en los que se necesita un único derivado poseen como ventaja que requieren para el análisis la mitad de muestra, la mitad de reactivos, la mitad de tiempo y la mitad de coste que en el caso de doble derivatización.

Todos estos métodos tienen en común la forma en la que se preparan los derivados, es decir, la reacción de derivatización.

1.4 LA REACCIÓN DE DERIVATIZACIÓN

Dado que los auxiliares quirales más comunes utilizados para la asignación de la configuración por RMN (Figura 2) son fundamentalmente ácidos carboxílicos, la reacción de derivatización del sustrato con los enantiómeros del auxiliar quiral se lleva a cabo frecuentemente en presencia de una carbodiimida y/o DMAP²⁵ (Figura 11) para dar los correspondientes derivados (p.ej. ésteres o amidas). Las carbodiimidas más comunes son la DCC, DIC y EDCHCl, que se diferencian en el sustituyente R. El cambio de sustituyente R no afecta a la reactividad, pero sí a la solubilidad de las ureas que se forman en la reacción. Así, la DCC²⁶ fue la primera carbodiimida en usarse pero es la que presenta las ureas más insolubles. Por ello, con el tiempo fue sustituida por la DIC²⁷ y ésta a su vez por la EDCHCl²⁸ porque sus ureas son solubles en agua y se pueden eliminar mediante elaboración acuosa. La DMAP se usa en cantidades catalíticas y la reacción es compatible con sustratos relativamente lábiles en medio básico. La elaboración de la reacción consiste en una extracción líquido-líquido y en la mayoría de los casos es necesaria una purificación por cromatografía en columna y/o mediante HPLC.

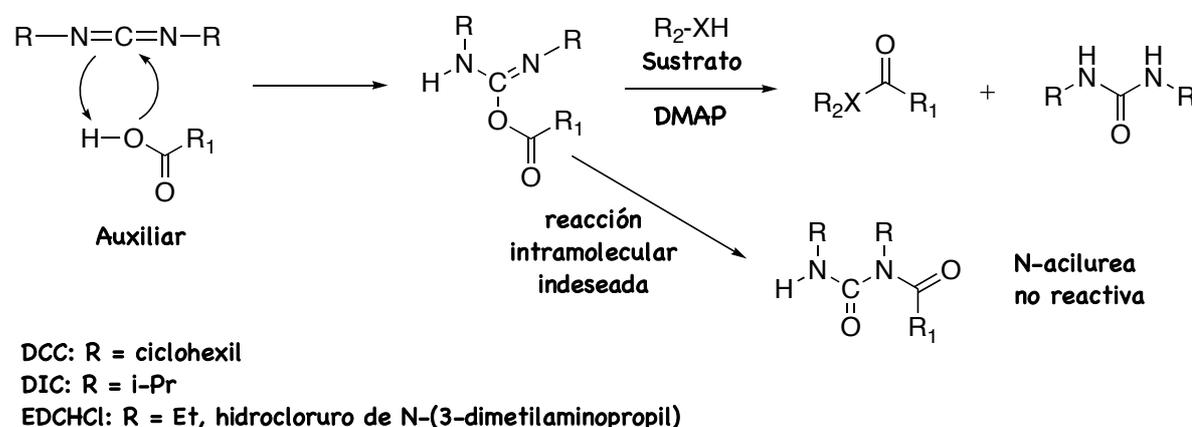


Figura 11. Reacción de derivatización en disolución.

²⁵ (a) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522-524. (b) Höfle, G.; Steglich, W. Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569-583.

²⁶ (a) DeTar, D. F.; Silverstein, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1013-1019. (b) DeTar, D. F.; Silverstein, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1020-1023. (c) DeTar, D. F.; Silverstein, R.; Rogers F. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1024-1030.

²⁷ Orłowska, A.; Holodowicz, E.; Drabarek, S. *Polish J. Chem.* **1983**, *56*, 1067-1070.

²⁸ (a) Ibrahim, I. T.; Williams, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7420-7421. (b) Orłowska, A.; Izdebski, J. *Polish J. Chem.* **1994**, *68*, 713-717.

Una reacción secundaria en este tipo de reacciones es la formación de la N-acilurea²⁹ mediante reacción intramolecular. En estos compuestos, que son perfectamente estables y aislables, el carboxilo del ácido no está activado frente al ataque de un nucleófilo y por lo tanto, se pierde producto y baja el rendimiento. Para favorecer la reacción intermolecular deseada, se utilizan concentraciones altas de reactivos, ya que la velocidad de una reacción intramolecular no depende de la concentración de los reactivos, pero la de la reacción intermolecular sí.

Las pérdidas de sustrato por reacciones secundarias o de producto en las etapas de purificación y aislamiento en la reacción de derivatización limita el uso de estos procedimientos de asignación de la configuración absoluta cuando se trabaja con cantidades de muestra a nivel de microescala, como es en el campo de Productos Naturales, por lo que el desarrollo de métodos de determinación de la estereoquímica que nos permitan trabajar a este nivel es crucial.

1.5 MÉTODOS DE ASIGNACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN A MICROESCALA

La necesidad de disponer de procedimientos que nos permitan realizar la determinación de la configuración de un sustrato por RMN con poca cantidad de muestra ha llevado a la búsqueda de otras alternativas en la preparación de los derivados para evitar pérdidas de producto en las etapas de purificación y aislamiento.

Así, Barret y colaboradores³⁰ nos presentan una metodología para la síntesis de las amidas del MTPA en la que se elimina la etapa de purificación. Este procedimiento consiste en la preparación del éster activo formado a partir del MTPA y la N-hidroxisuccinimida **12.1** (Figura 12), y a continuación se lleva a cabo su polimerización por tratamiento con el catalizador de Grubbs y el compuesto **12.4** para dar el polímero insoluble **12.5**, denominado éster de Mosher ROMPgel. Las amidas de Mosher se obtienen por reacción de este polímero

²⁹ (a) Smith, M.; Moffart, J. G.; Khorana, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6204-6212. (b) Kurzer, F.; Douraghi-Zadeh, K. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 107-152. (c) Balcom, B. J.; Peterson, N. O. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1922-1927.

³⁰ Arnauld, T.; Barret, A. G. M.; Hopkins, B. T.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8215-8217.

con la amina correspondiente calentando a 40°C después de un tiempo de reacción apropiado (entre 6 y 24 horas). La elaboración de la reacción consiste tan sólo en una filtración para separar el polímero seguida de la eliminación del disolvente obteniéndose las amidas deseadas en buenos rendimientos (80-90%) y alta pureza.

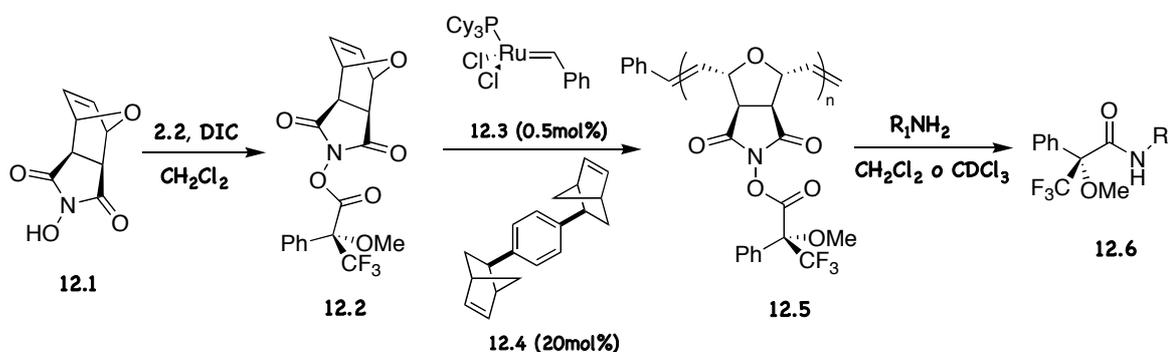


Figura 12. Síntesis de las amidas del MTPA.

Esta metodología sólo se ha aplicado a la síntesis de las amidas del MTPA y además, el hecho de tener que sintetizar el polímero puede ser una limitación importante para su uso.

Kinghorn et al.³¹ presentan un procedimiento para la determinación de la configuración absoluta de productos naturales que tengan grupos hidroxilo secundarios quirales en el que se preparan los ésteres de Mosher directamente en el tubo de RMN. Para ello, la muestra se divide en dos fracciones y cada fracción se trata con cada uno de los enantiómeros del cloruro del MTPA en piridina deuterada en dos tubos de RMN, el tiempo necesario para obtener los ésteres correspondientes. Dada la sencillez del procedimiento hay varios ejemplos en bibliografía³² en los que se sintetizan los ésteres del MTPA mediante esta metodología. Algunos³³ se muestran en la Figura 13.

³¹ Su, B. N.; Park, E. J.; Mbwambo, Z. H.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1278-1282.

³² (a) Tan, R. X.; Jensen, P. R.; Williams, F. G.; Fenical, W. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1374-1382. (b) Mohammed, K. A.; Hossain, C. F.; Zhang, L.; Bruick, R. K.; Zhou, Y. D.; Nagle, D. G. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2002-2007. (c) Hwang, B. Y.; Su, B. N.; Chai, H.; Mi, Q.; Kardono, L. B. S.; Afriastini, J. J.; Riswan, S.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D.; Wild, R.; Fairchild, C. R.; Vite, G. D.; Rose, W. C.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Pezzuto, J. M.; Swanson, S. M.; Kinghorn, A. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3350-3358. (d) Liu, W. W.; Cui, C.; Fan, G.; Zhu, T.; Liu, H.; Fang, Y. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 4993-4996. (e) Su, B. N.; Chai, H.; Mi, Q.; Riswan, S.; Kardono, L. B. S.; Afriastini, J. J.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Swanson, S. M.; Kinghorn, A. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 960-972. (f) Dmitrenok, A.; Iwashita, T.; Nakajima, T.; Sakamoto, B.; Namikoshi, M.; Nagai, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1301-1308.

³³ (a) Carcache-Blanco, E. J.; Khan, Y. H.; Park, E. J.; Su, B. N.; Kardano, L. B. S.; Riswan, S.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1197-1202. (b) Rivero-Cruz, J. F.; Chai, H. B.; Kardono, L. B. S.; Setyowati, F. M.; Afriastini, J. J.; Riswan, S.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Pezzuto, J. M.; Swanson, S. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 343-347. (c) Gu, J. Q.; Graf, T. N.; Chai, H. B.; Mi, Q.;

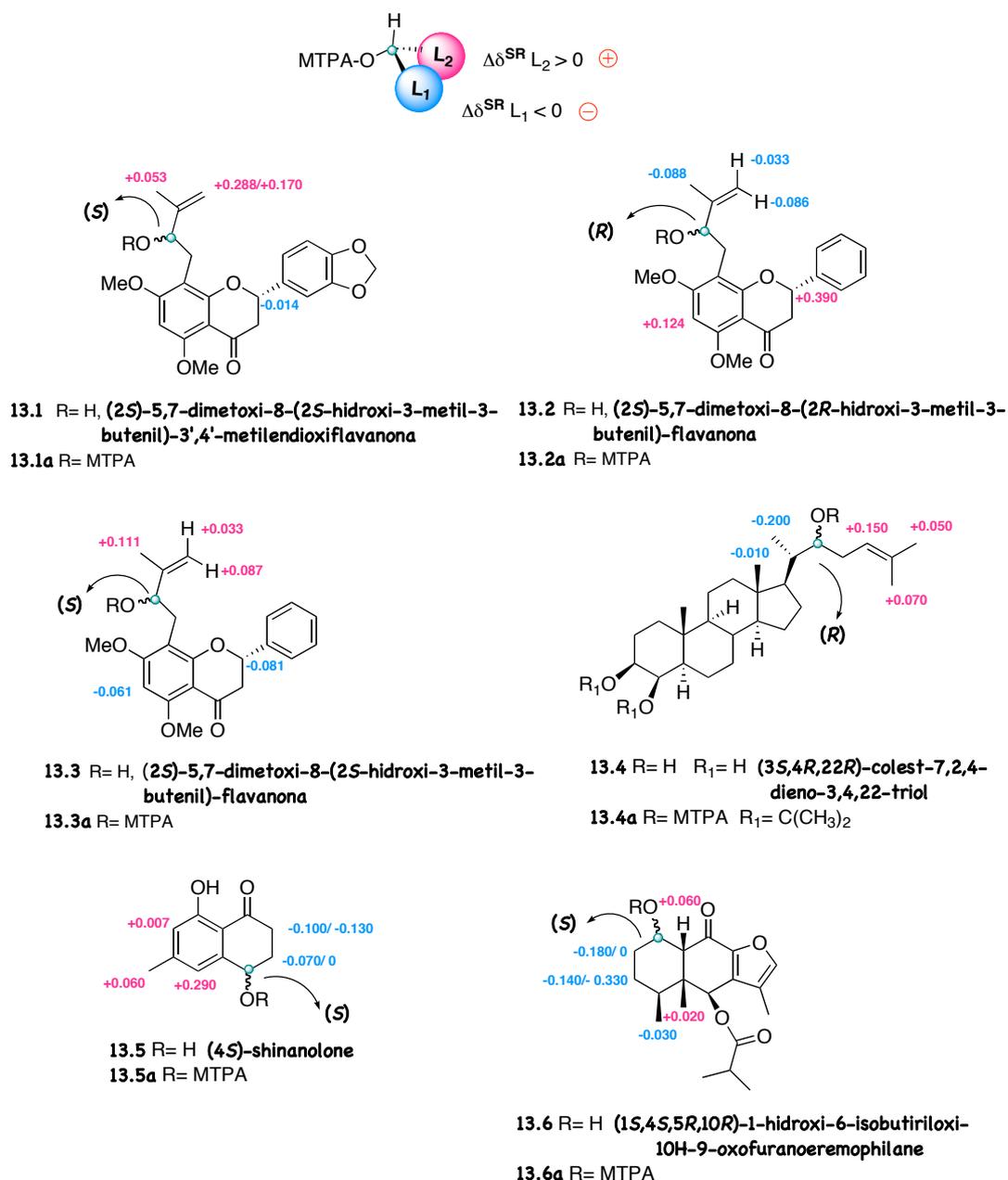


Figura 13. Modelo para la asignación de la configuración de alcoholes secundarios por doble derivatización con el MTPA como auxiliar y valores de $\Delta\delta^{SR}$ para los derivados del MTPA³⁴ de los compuestos **13.1-13.6** a partir de los cuáles se hace la asignación. Los centros quirales estudiados se indican en color verde.

Kardono, L. B. S.; Setyowati, F. M.; Ismail, R.; Riswan, S.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Pezzuto, J. M.; Swanson, S. M.; Kroll, D. J.; Falkinham, J. O.; Wall, M. E.; Wani, M. C.; Kinghorn, A. D.; Oberlies, N. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1156-1161. (d) Gu, J. Q.; Wang, Y.; Franzblau, S. G.; Montenegro, G.; Timmermann, B. N. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1483-1487.

³⁴ En el caso del MTPA se utilizan los valores de $\Delta\delta^{SR}$ en lugar de $\Delta\delta^{RS}$ porque el modelo está establecido en términos de ese parámetro.

También nos encontramos con la extensión de esta metodología³⁵ a compuestos como los que se muestran en la Figura 14, en los que se han asignado configuraciones absolutas sobre la base del método de Mosher. En ellos se observan valores $\Delta\delta^{\text{SR}}$ positivos y negativos para un mismo sustituyente del centro quiral a pesar de que el modelo de Mosher (parte superior de la Figura 13) requiere que los valores de $\Delta\delta^{\text{SR}}$ sean todos positivos para los sustituyentes colocados a un lado del centro quiral (representados como L_2) y negativos para los sustituyentes colocados en el lado contrario (representados como L_1).

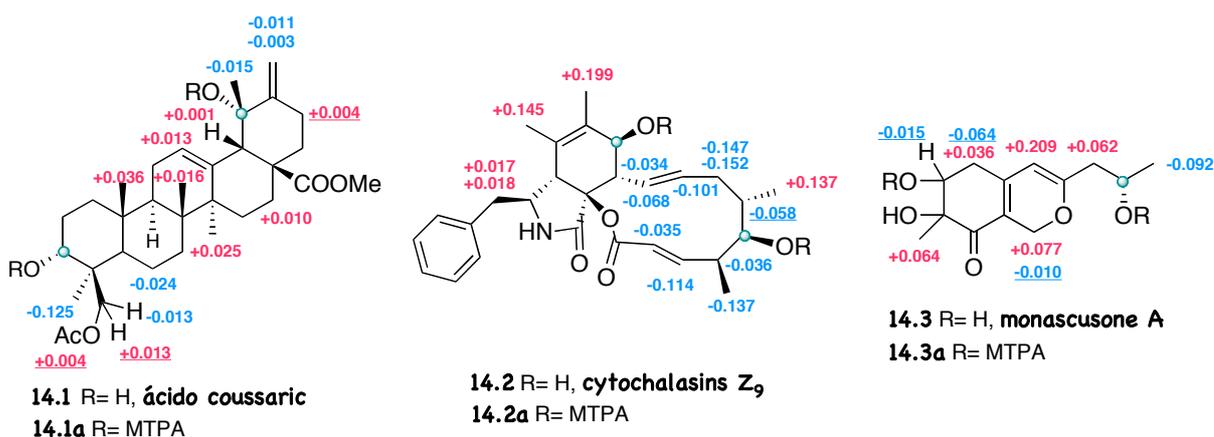


Figura 14. Valores de $\Delta\delta^{\text{SR}}$ para los derivados del MTPA de los compuestos **14.1-14.3** a partir de los cuáles se hace la asignación. Los centros quirales estudiados se indican en color verde.

Estas anomalías se pueden deber fundamentalmente a dos razones. El compuesto **14.1** es un ejemplo más de que el modelo que se propone en el método de Mosher para alcoholes secundarios a veces falla.³⁶ Esto se debe a que los ésteres del MTPA presentan una elevada flexibilidad conformacional,^{14a} un equilibrio entre tres conformeros de poblaciones parecidas que combinan efectos apantallantes y desapantallantes sobre los mismos protones, junto con una distribución en el equilibrio que puede verse modificada fácilmente por varios factores. Uno de ellos puede ser el cambio de disolvente, ya que el modelo de Mosher fue establecido en CDCl_3 y la asignación del compuesto **14.1** se hace en piridina deuterada. Otra de las

³⁵ (a) Su, B. N.; Khan, Y. H.; Pinos, R. E.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D.; Doel Soejarto, D.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 293-302. (b) Jongrungruangchock, S.; Kittakoop, P.; Yongsmith, B.; Bavovada, R.; Tanasupawat, S.; Lartpornmatulee, N.; Thebtaranonth, Y. *Phytochemistry* **2004**, 2569-2575. (c) Liu, R.; Gu, Q.; Zhu, W.; Cui, C.; Fan, G.; Fang, Y.; Zhu, T.; Liu, H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 871-875.

³⁶ Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2781-2791.

razones es que el método de Mosher fue desarrollado para compuestos monofuncionales, pero sin embargo se aplica a la asignación de la configuración absoluta de compuestos polifuncionales,³⁶ en los que no se tienen en cuenta los efectos que pueden provocar la presencia de varios anillos de los auxiliares quirales dentro de una misma molécula y a distancias próximas, como puede ser el caso también de los compuestos **14.2** y **14.3**.

Aunque este procedimiento permite la derivatización en el tubo de RMN, no garantiza la eliminación por completo de la etapa de purificación del producto porque cuando no se tienen buenos rendimientos es necesario el uso de aditivos y excesos de reactivos³⁷ que dificultan el análisis de los espectros.

En nuestro grupo de investigación también se ha trabajado en este sentido con la propuesta de un método en el que se pueden hacer simultáneamente la resolución enantiomérica y asignación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios a un nivel de microescala utilizando HPLC-RMN en tándem.³⁸ Esta metodología se puede aplicar a:

- a) Mezclas de enantiómeros de un alcohol quiral. En este caso, el método consiste en la derivatización de la mezcla con un enantiómero del auxiliar 9-AMA y los ésteres del 9-AMA diastereoisómeros se analizan por HPLC-RMN. La comparación de los espectros de RMN-¹H de los compuestos correspondientes a los picos del cromatograma de HPLC permiten realizar la asignación de la configuración por análisis de los efectos apantallantes/desapantallantes causados por el auxiliar quiral sobre L_1/L_2 ^{10,14} (Figura 15).

³⁷ (a) Cardoso Taketa, A. T.; Lozada-Lechuga, J.; Fragoso-Serrano, M.; Villarreal, M. L.; Pereda-Miranda, R. J. *Nat. Prod.* **2004**, *67*, 644-649. (b) Tabanca, N.; Bedir, E.; Ferreira, D.; Slade, D.; Wedge, D. E.; Jacob, M. R.; Khan, S. I.; Krimer, N.; Husnu Can Baser, K.; Khan, I. A. *Chemistry and Biodiversity* **2005**, *2*, 221-232.

³⁸ Seco, J. M.; Tseng, L. H.; Godejohann, M.; Quiñoá, E. Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2149-2153.

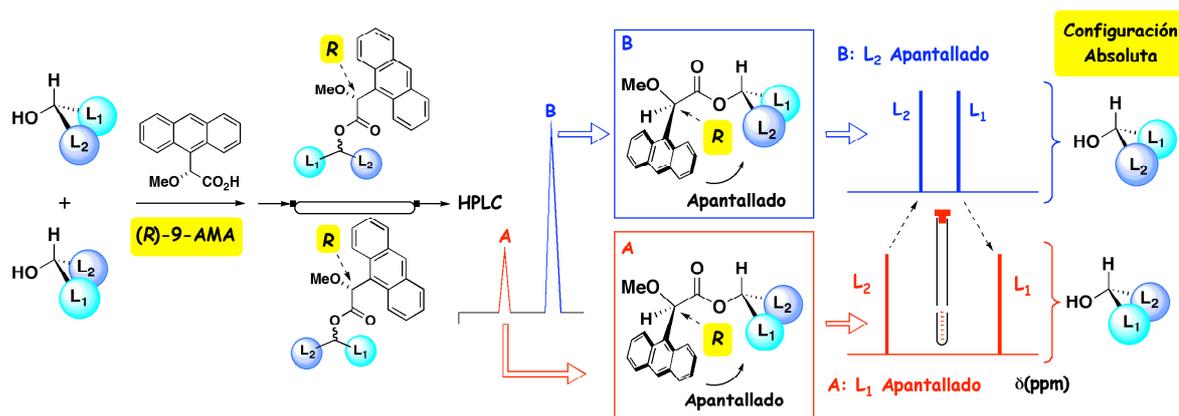


Figura 15. Resolución enantiomérica y asignación de la configuración absoluta de los enantiómeros de un alcohol secundario quiral por HPLC-RMN de sus ésteres del (*R*)-9-AMA.

- b) Un enantiómero de alcohol quiral. Éste se derivatiza con una mezcla 3:1 del (*R*)- y (*S*)-9-AMA y la mezcla de los ésteres del 9-AMA se analiza por HPLC-RMN. La asignación de la configuración se realiza por comparación de los espectros de los ésteres del 9-AMA^{10,14} una vez separados, teniendo en cuenta que el componente mayoritario de la mezcla es el derivado *R* y el minoritario el derivado *S* (Figura 16).

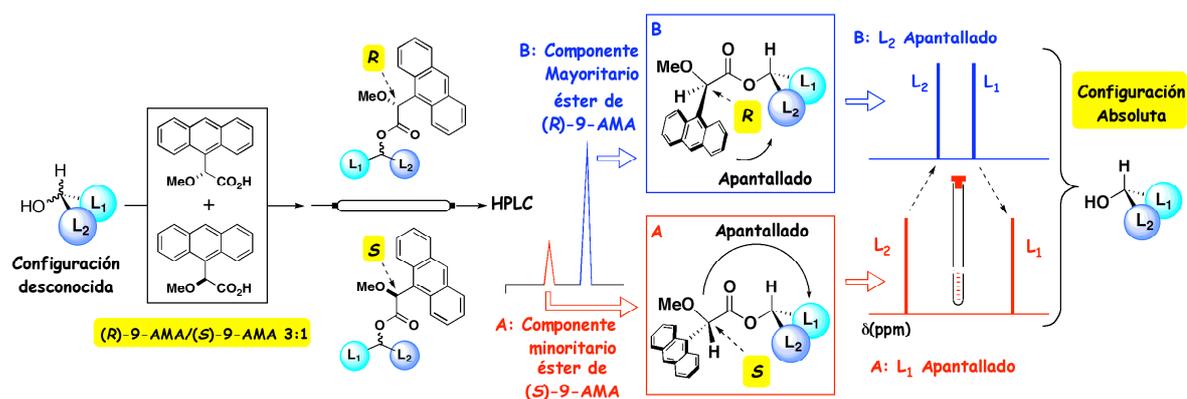


Figura 16. Asignación de la configuración absoluta de un alcohol secundario quiral a partir de una mezcla 3:1 de sus ésteres del (*R*)- y (*S*)-9-AMA por HPLC-RMN.

La ventaja de este método reside en que la cantidad de alcohol que se necesita para la derivatización es inferior a 1 mg y no más de 10-15 μg de la mezcla de los ésteres del

9-AMA. Su principal inconveniente es que el tándem HPLC-RMN no es una técnica de la que se disponga en muchos laboratorios, ni el 9-AMA un reactivo comercial.

Otro protocolo simple y rápido de derivatización es el que plantean James y colaboradores³⁹ en el que un anillo aromático bifuncionalizado, el ácido 2-formilfenilborónico (**17.1**), se coordina simultáneamente a un ligando arilo quiral, por ejemplo el (*R*)- o (*S*)-BINOL (**17.2**) y a una mezcla de los enantiómeros del sustrato (Figura 17). El resultado es la formación de complejos diastereoméricos estructuralmente rígidos de modo que, los sustituyentes del sustrato experimentan efectos anisotrópicos diferentes debido a la presencia de uno o más anillos arilo dando lugar a espectros de RMN-¹H diferentes. Los tres componentes de la derivatización se mezclan en CDCl₃ en presencia de moléculas sieves de 4 Å y se registra el espectro de RMN de ¹H de una alícuota a los 5 minutos.

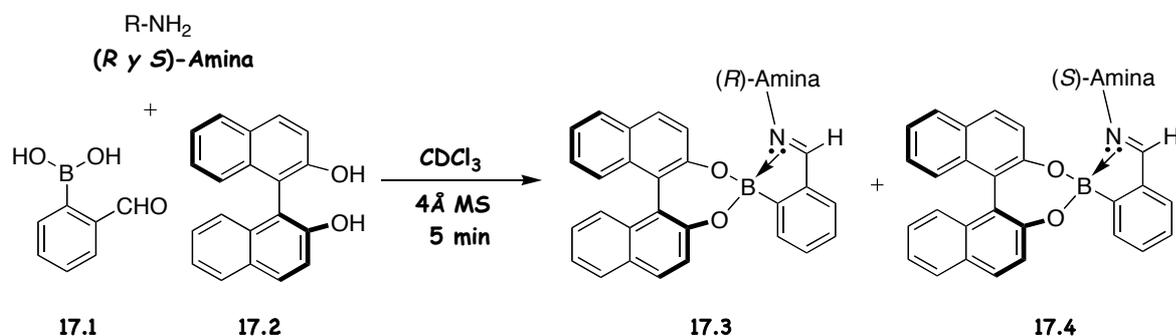


Figura 17. Procedimiento de derivatización de aminas primarias quirales.

Este protocolo sólo se ha aplicado a aminas primarias quirales en α y dioles para determinar la pureza enantiomérica. De momento no hay ningún modelo establecido para determinar la configuración absoluta de este tipo de compuestos.

³⁹ (a) Pérez-Fuertes, Y.; Kelly, A. M.; Johnson, A. L.; Arimori, S.; Bull, S.D.; James, T. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 609-612. (b) Kelly, A. M.; Pérez-Fuertes, Y.; Arimori, S.; Bull, S.D.; James, T. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1971-1974.

1.6 CONCLUSIONES

Como conclusión, podemos decir que los métodos de determinación de la configuración absoluta por RMN son los más utilizados para asignar la configuración de un sustrato quiral en disolución, ya que su aplicación es rápida y simple y además porque la RMN es una técnica disponible en una gran mayoría de los laboratorios. El principal inconveniente que tienen estos métodos es que requieren de la preparación de uno o dos derivados en la que se producen pérdidas de muestra lo que limita su uso cuando se dispone de poca cantidad de la misma, como ocurre en el campo de Química de Productos Naturales. Por ello, nos centramos en esta tesis en mejorar y optimizar este punto en el proceso global de determinación de la configuración absoluta por RMN.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS DE ESTE TRABAJO

En los últimos años se han desarrollado una amplia variedad de métodos sencillos y fiables para asignar la configuración absoluta de compuestos monofuncionales y polifuncionales por RMN. Éstos requieren de la preparación de uno o dos derivados del sustrato cuya configuración se quiere determinar, una reacción que exige una etapa de purificación y posterior aislamiento de las especies a estudiar por RMN. Esto los convierte en procedimientos cuyo uso está limitado a la hora de trabajar a nivel de microescala.

Por ello, nuestro principal objetivo es simplificar el proceso de determinación de la configuración absoluta por RMN, con la puesta a punto de una metodología que permita la preparación de los derivados, en la que se eliminen la mayor parte de los pasos que implica la síntesis tradicional de los derivados en disolución.

El procedimiento que se propone es la síntesis de los derivados mediante métodos en fase sólida, ya que dichos métodos se caracterizan principalmente por la simplicidad en los procesos de purificación y aislamiento. El fundamento del método elegido consiste en la reacción de un reactivo auxiliar unido a un soporte sólido con el sustrato, de forma que se libere a la disolución el derivado que debe estudiarse por RMN (Figura 18). Además, esta reacción tendrá lugar en el tubo de RMN, de manera que, una vez finalizada la reacción, se puedan registrar los espectros de los diastereoisómeros resultantes, a partir de los cuales se determinará la configuración absoluta del sustrato.

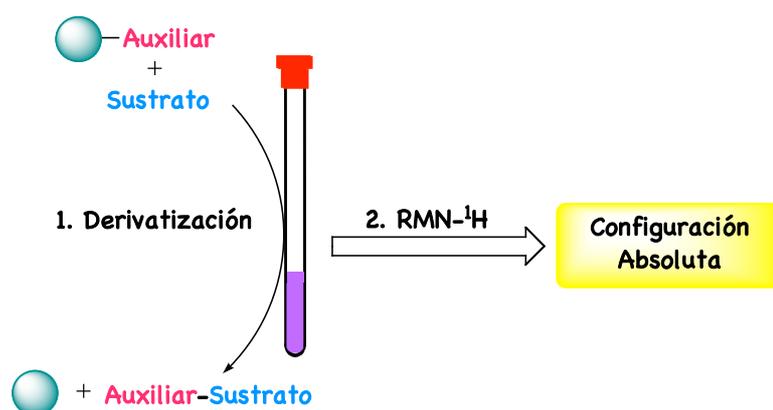


Figura 18. Esquema de los pasos para la asignación de la configuración absoluta.

CAPÍTULO 3

**AUXILIARES QUIRALES UNIDOS A SOPORTES
POLIMÉRICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA
CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN**

3.1. FUNDAMENTOS DE LA SÍNTESIS EN FASE SÓLIDA

Desde sus inicios en los años sesenta, la síntesis en fase sólida no ha dejado de demostrar su utilidad en la preparación de una gran variedad de moléculas orgánicas. Inicialmente limitada a la síntesis de péptidos, el alcance de la metodología se ha ido ampliando a lo largo del tiempo. En los últimos años, el desarrollo de la química combinatoria y los avances en la síntesis de moléculas orgánicas pequeñas en soporte sólido ha aumentado el interés y el esfuerzo puesto en el método.

El principio de la síntesis en fase sólida es sencillo. En el primer paso de la síntesis, el reactivo de partida se une mediante un anclaje a un soporte sólido polimérico y filtrable, la resina. El anclaje entre el reactivo y la resina es un enlace covalente que se mantiene durante toda la síntesis y se rompe al final de la síntesis como último paso. La resina es un polímero que posee un espaciador (*linker*) que permite establecer el enlace entre la resina y el sustrato mediante un grupo funcional (Figura 20)



Figura 20. Ejemplo de una resina usada en síntesis en fase sólida.

Todos los pasos de la síntesis se efectúan sobre el reactivo de partida unido al soporte sólido. La resina se hincha en un disolvente adecuado⁴⁰ y se le añaden los reactivos y componentes necesarios para efectuar la síntesis total. Después de cada reacción, todos los productos que no estén unidos al soporte se separan del producto unido a la resina por simple

⁴⁰ Fields, B. F.; Fields, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4202-4207.

lavado y filtración. Al final, el producto de reacción se aísla por ruptura del enlace con el soporte sólido y se separa por filtración (Figura 21).

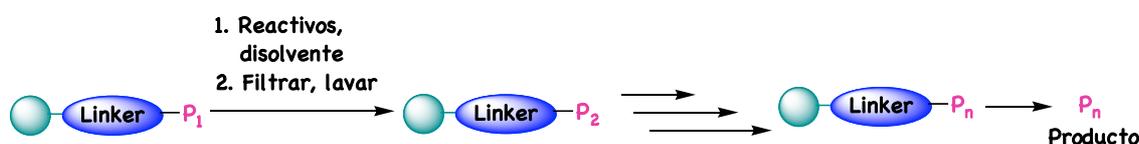


Figura 21. Representación esquemática de una síntesis en fase sólida. P_{1-n} : intermedios sintéticos.

Las ventajas de esta metodología residen principalmente en la facilidad de purificación. Una serie de lavados con varios disolventes, capaces de hinchar la resina y disolver los reactivos y productos que se quieran separar, bastan para aislar el producto, que sigue unido a la resina, donde normalmente sería necesario una purificación por métodos cromatográficos, destilación, cristalización, etc. Además es posible utilizar grandes excesos de reactivos para elevar el rendimiento de una reacción al máximo, sin tener que preocuparse por la separación del exceso de reactivos después de la reacción. Y finalmente la metodología es automatizable, lo que supone un ahorro de tiempo y mano de obra, sobre todo interesante para rutas sintéticas largas y repetitivas.

3.1.1. SOPORTES Y ANCLAJES

La correcta elección del soporte sólido y del tipo de enlace⁴¹ que une el reactivo de partida a la resina es uno de los pasos más importantes en la síntesis en fase sólida, ya que el tipo de anclaje limita las posibles reacciones que se pueden llevar a cabo sobre la resina.

Una resina o soporte polimérico ha de poseer determinadas características:

- ✓ Tener un tamaño y una forma física adecuadas que permita una rápida manipulación y filtración de los disolventes y reactivos empleados. Las más comunes suelen ser partículas de forma esférica y de tamaño entre 40-300 μm .
- ✓ Ser químicamente inerte a los reactivos y disolventes utilizados durante el transcurso de la síntesis.

⁴¹ Zaragoza Dörwald, F. *Organic Synthesis on Solid Phase* Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2000.

- ✓ Debe expandirse o *hincharse* con los disolventes usados, de manera que permita una rápida penetración de reactivos y disolventes entre las partículas del polímero ya que, al tratarse de reacciones heterogéneas, la velocidad de reacción depende sobre todo de la velocidad de difusión del reactivo en disolución dentro y fuera de las partículas de resina.
- ✓ Tener un espaciador o *linker* con el extremo activado en donde se ancla el reactivo de partida. La cantidad de *linker* que hay en la resina viene definida por la carga, que es el número de centros de reacción por gramo de resina y suele expresarse en unidades de mmol/g.

La variedad de soportes sólidos comerciales es relativamente pequeña. Hay básicamente tres tipos de resinas:

1. Las resinas de poliestireno, con 1% o 2% de divinilbenceno (Figura 22), que permiten tener bastante más carga de grupos funcionales por gramo de resina que otras, pero tienen la desventaja de que disolventes polares próticos las hinchan mal o no las penetran del todo (Tabla 1).

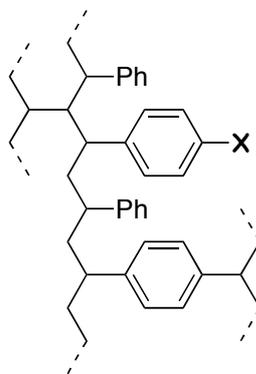


Figura 22. Estructura de la resina de poliestireno. X: *Linker*.

2. Las resinas PEG, basadas en copolímeros de polietilenglicol y poliestireno (Figura 23), presentan un mayor grado de flexibilidad por las cadenas de PEG terminales, lo que produce un microambiente más parecido a una disolución e hinchan tanto en disolventes orgánicos como en agua (Tabla 1). La desventaja que presentan estas resinas frente a las de poliestireno es que su carga es menor, son más caras y

además, presentan problemas de rotura de las cadenas de PEG si se utilizan con ellas reactivos agresivos.

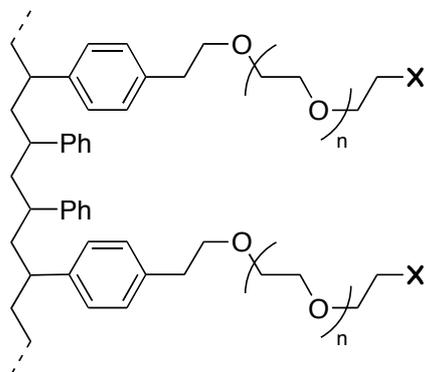


Figura 23. Estructura de la resina PEG. X: *Linker*.

3. Las resinas PEGA, que son copolímeros de polietilenglicol y poli(acrilamida), tienen como característica principal la capacidad de penetración en su interior de reactivos macromoleculares y la facilidad para hincharse intensamente con muchos disolventes, incluyendo el agua (Tabla 1). Se supone que son las que mejor simulan una reacción en disolución pero tienen limitada su aplicabilidad debido a la reactividad de sus numerosos enlaces amida (Figura 24).

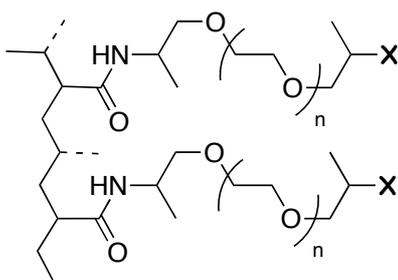


Figura 24. Estructura de la resina PEGA. X: *Linker*.

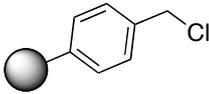
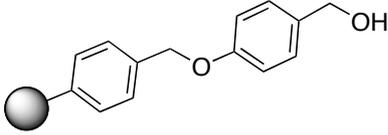
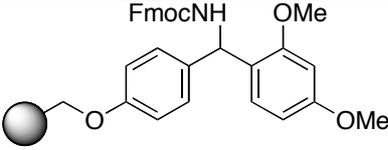
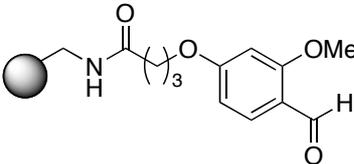
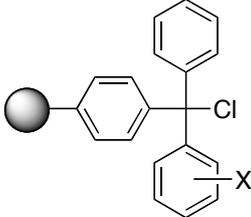
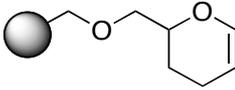
La propiedades físicas de los diferentes tipos de resinas se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Propiedades de las resinas comerciales más usadas.

Resina	Partículas de resina/g	Carga mmol/g	Hinchable en ml/g resina				
			DMF	THF	MeOH	H ₂ O	DCM
Poliestireno	200-400 mesh: 4-10x10 ⁶	0.16-3.2	3	8	2	-	7
	100-200 mesh: 0.6-2x10 ⁶	0.16-3.2	3	8	2	-	7
PEG	0.9-2.9x10 ⁶	0.23-0.30	5	6	4	4	5
PEGA	1-1.5x10 ⁵	-	11	13	13	16	13

Mientras que la variedad de soportes sólidos comerciales sigue siendo pequeña, existe un número importante de anclajes según sea la reacción que se vaya a realizar sobre el soporte sólido. Los grupos funcionales que poseen estos *linkers* pueden ser grupos halometilo, hidroxilo, amino, carboxilo, aldehído, tritilo, arilsililoxi y dihidropirano. Así se pueden unir a la resina diferentes tipos de compuestos tales como ácidos carboxílicos, alcoholes, aminas, tioles, halogenuros, etc. Algunas de las resinas con los *linkers* más comunes junto con los diferentes reactivos que se pueden fijar sobre los mismos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resinas y tipos de unión al sustrato más comunes.

Nombre	Resina	Reactivos de partida
Merrifield		RCOOH ROH
Wang		RCOOH ROH
Rink amida		RCOOH
FMBP		RNH ₂ R ₂ NH
Tritilo	 X = H, Cl, OMe, Me	RNH ₂ ROH RCOOH RCONHNH ₂ RSH
DHP		ROH PhOH Purina Indol

Además existe la posibilidad de modificar el anclaje de soportes comercialmente disponibles de forma que se obtenga el grupo funcional más conveniente para la síntesis que vaya a tener lugar.

3.1.2. MONITORIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES EN FASE SÓLIDA

Los intermedios sintéticos al estar unidos a la resina durante toda la síntesis no es posible caracterizarlos, ni tampoco es posible seguir el avance de las reacciones con los métodos analíticos convencionales, por lo que se han estudiado procedimientos alternativos.

Así, disponemos de métodos indirectos en los que el producto enlazado a la resina se separa de ésta y se analiza en disolución utilizando las técnicas clásicas. Presentan dos limitaciones importantes que son la pérdida de producto final, ya que se requiere coger una cantidad de resina en cada etapa de la síntesis, y la pérdida de tiempo.

El análisis realizado directamente sobre la resina requiere de técnicas especiales y por eso, muchos trabajos se han dedicado a la búsqueda de métodos rápidos y fiables que permiten caracterizar y monitorizar las reacciones en fase sólida. Como resultado de este esfuerzo, varias técnicas se han adaptado ya con éxito al análisis de los intermedios sintéticos directamente sobre la resina,⁴² tales como los ensayos colorimétricos,⁴³ la espectroscopia de infrarrojo⁴⁴, la espectroscopia de RMN de HRMAS⁴⁵ y la espectrometría de masas de MALDI-TOF.⁴⁶

Los ensayos colorimétricos⁴⁷ permiten seguir la aparición o desaparición de un grupo funcional determinado sobre la resina cualitativamente.

La espectroscopia de IR es un método fiable y sensible para seguir una reacción en fase sólida, pero presenta dificultades a la hora de cuantificar los rendimientos de reacción por aparición o desaparición de las bandas de IR debido al ensanchamiento de las bandas

⁴² Yan, B. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 621-630.

⁴³ (a) Ellman, G. *Arch. Biochem. Biophys.* **1959**, *82*, 70-77. (b) Pomonis, J. G.; Severson, R. F.; Freeman, P. J. *J. Chromatog.* **1969**, *40*, 78-84. (c) Kaiser, E.; Colecott, R. L.; Bossinger, C. D.; Cook, P. I. *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595-598. (d) Gisin, B. F. *Anal. Chim. Acta* **1972**, *82*, 248-249. (e) Christensen, T. *Acta Chem. Scand. B* **1979**, *33*, 763-766. (f) Chu, S. S.; Reich, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1053-1058. (g) Kuisle, O.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1203-1206.

⁴⁴ (a) Chen, C.; Randall, L. A.; Miller, R. B.; Jones, A. D.; Kurth, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2661-2662. (b) Yan, B.; Fell, J. B.; Kumaravel, G. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7467-7472. (c) Yan, B.; Sun, Q.; Wareig, J. R.; Jewell, C. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8765-8770. (d) Rahman, S. S.; Busby, D. J.; Lee, D. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6196-6199. (e) Fischer, M.; Tran, C. D. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 2255-2261. (f) Haap, W. J.; Walk, T. B.; Jung, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3311-3314. (g) Li, W.; Yan, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4092-4097. (h) Marti, R. E.; Yan, B.; Jarosinski, M. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5615-5618. (i) Haap, W. J.; Kaiser, D.; Walk, T. B.; Jung, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3705-3724.

⁴⁵ (a) Keifer, P. A.; Baltisus, L.; Rice, D. M.; Tymiak, A. A.; Shoolery, J. N. *J. Mag. Resonance Series A* **1996**, *119*, 65-75. (b) Stranix, B. R.; Gao, J. P.; Barghi, R.; Salha, J.; Darling, G. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8987-8993. (c) Wehler, T.; Westman, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4771-4774. (d) Pop, I. E.; Dhalluin, C. F.; Déprez, B. P.; Melnyk, P. C.; Lippens, G. M.; Tartar, A. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12209-12222. (e) Chin, J.; Fell, B.; Shapiro, M. J.; Tomesch, J.; Wareing, J. R.; Bray, A. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 538-539. (f) Riedl, R.; Tappe, R.; Berkessel, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8994-9000. (g) Rademann, J.; Meldal, M.; Bock, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1218-1225. (h) Anderson, R. C.; Jarema, M. A.; Shapiro, M. J.; Stokes, J. P.; Ziliox, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2650-2651. (i) Anderson, R. C.; Stokes, J. P.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5311-5314. (j) Ruhland, T.; Andersen, K.; Pedersen, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9204-9211.

⁴⁶ (a) Carrasco, M. R.; Fitzgerald, M. C.; Oda, Y.; Kent, S.B. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6331-6334. (b) Fitzgerald, M. C.; Harris, K.; Shelvlin, C. G.; Siuzdak, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 979-982. (c) Enjalbal, C.; Maux, D.; Subra, G.; Martinez, J.; Combarieu, J.; Aubagnac, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6217-6220.

⁴⁷ (a) Kaiser, E.; Colecott, R. L.; Bossinger, C. D.; Cook, P. I. *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595-598. (b) Kuisle, O.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1203-1206. (c) Attardi, M. E.; Porcu, G.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7391-7394.

obtenidas en fase sólida. Además, pequeñas cantidades de productos secundarios no son detectadas debido a la baja intensidad de tales bandas.

Con la técnica de EM de MALDI-TOF se examinan un pequeño número de partículas de resina cuya ruptura tiene lugar *in situ* y es muy interesante para detectar pequeñas cantidades de productos secundarios. La limitación que tiene esta técnica es que no se puede aplicar a cualquier compuesto.

La técnica de RMN de HRMAS aplicada a la síntesis en fase sólida se utiliza más para la determinación estructural, medida de la pureza y rendimiento de reacción que para el seguimiento de las reacciones. Se puede usar independientemente de la naturaleza de la reacción y de los grupo funcionales formados. Además, la RMN de HRMAS en dos dimensiones proporciona información más detallada en casos específicos.

3.1.3. APLICACIONES

Al hablar de síntesis en soportes poliméricos, se debe diferenciar entre la síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS), la síntesis orgánica en fase sólida (SPOS) y los reactivos unidos a polímeros.

Sin duda, la SPPS, descrita por primera vez por Merrifield en 1963,⁴⁸ ha revolucionado la química de péptidos y con ella todos aquellos campos de las biociencias que están relacionados de alguna manera con los péptidos. En la actualidad, la síntesis en fase sólida es una técnica estándar en el campo de la síntesis de péptidos,⁴⁹ proteínas,⁵⁰ oligo- y polinucleótidos,⁵¹ oligo- y polisacáridos,⁵² dépsidos y depsipéptidos,⁵³ etc.

⁴⁸ Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.

⁴⁹ (a) Barany, G.; Merrifield R. B. *The peptides-Analysis, Synthesis, Biology* E. Gross; J. Meinenhofer (eds), Academic Press, New York, **1980**, vol. 2. (b) Stewart, J. M.; Young, J. D. *Solid Phase Peptide Synthesis* 2^a ed., Pierce Chemical, Rockfort, Illinois, **1984**.

⁵⁰ (a) Wlodawer, A.; Millar, M.; Jaskolski, M.; Sathyanarayana, B. K.; Baldwin, E.; Weber, I. T.; Selk, L. M.; Clawson, L.; Schneider, J.; Kent, S. B. *Science*, **1989**, *245*, 616-621. (b) DeLisle Milton, R. C.; Milton, S. C. F.; Kent, S. B. *Science*, **1992**, *256*, 1445-1448.

⁵¹ (a) Eckstein, F. *Nucleotides and Analogues: A Practical Approach* D. Rickwood, B. D. Hames Eds.; IRL Press: Oxford, **1991**. (b) Beaucage, S. L.; Radhakrishnan, P. I. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2223-2311.

⁵² (a) Fréchet, J. M. J. *Polymer-Supported Reactions in Organic Synthesis* Wiley: New York, **1980**; Chapter 8, p 407. (b) Seeberger, P. H.; Beebe, X.; Sukenick, G. D.; Pochapsky, S.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 491-493. (c) Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; DeRoose, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 449-450.

⁵³ Kuisle, O.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8063-8075.

Esta metodología se ha extendido a otras reacciones de la química orgánica,⁵⁴ hasta el punto de que actualmente se puede hablar de SPOS. Las reacciones que se pueden llevar a cabo en fase sólida no están limitadas a reacciones de protección, desprotección y acoplamiento sino que abarcan la mayor parte de las reacciones existentes en química orgánica. Así, en la década de los noventa la síntesis en fase sólida de moléculas pequeñas no-peptídicas empezó a desarrollarse con fuerza,⁵⁵ y hoy por hoy la química combinatoria⁵⁶ representa uno de los campos más dinámicos dentro de la química orgánica.

Las ventajas de la síntesis en soporte sólido, tales como la simplicidad en la elaboraciones y la eliminación de la purificaciones de las reacciones, han hecho que se amplíe su aplicación a otros campos como la síntesis en disolución, mediante el uso de reactivos inmovilizados en soportes sólidos. Así, se pueden utilizar excesos de los reactivos porque se pueden eliminar por filtración, los reactivos tóxicos y peligrosos son más manipulables y los reactivos catalíticos son fácilmente eliminados y reciclables.

Además se han desarrollado soportes funcionalizados con determinados grupos específicos, conocidos como resinas *scavengers*, que se pueden emplear para eliminar selectivamente excesos de reactivos o subproductos de una mezcla de reacción.⁵⁷ Al contrario, en una técnica conocida como *catch and release*, las resinas se pueden utilizar para capturar de la disolución un producto o reactivo de partida, para generar un intermedio reactivo y para luego ser liberado el producto final en estado puro.⁵⁸ Esta última aproximación es un híbrido entre síntesis en fase sólida y en disolución y es la que nosotros utilizaremos para llevar a cabo nuestro primer objetivo.

Así, un primer ejemplo descrito en bibliografía del uso de una resina *catch and release*, para mejorar la síntesis de los derivados que se requieren para la asignación de la configuración, es el propuesto por Adamczyk y colaboradores⁵⁹ para la obtención de las amidas de Mosher. Para ello, utilizan una resina de poliestireno que tiene unido la EDCHCl, a la que le acoplan el ácido de Mosher en cloroformo deuterado, a continuación le adicionan la amina y obtienen así, después de 4 horas de agitación, la amida deseada que puede ser

⁵⁴ (a) Brown, R. C. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 19, 3293-3320. (b) Hermkens, P. H. H.; Ottenheim, H. C. J.; Rees, D. C. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4256-4554.

⁵⁵ Balkenhöhl, F.; Bussche-Hünnefeld, C.; Lansky, A.; Zechel, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288-2337.

⁵⁶ Jung, G. *Combinatorial Peptide and Non Peptide Libraries-A Handbook* Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **1996**.

⁵⁷ (a) Booth R. J.; Hodges, C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 18-26. (b) Parlow, J. J.; Devraj, R. V.; South, M. S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 320-336. (c) Eames, J.; Watkinson, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1213-1224.

⁵⁸ Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1983-1986.

⁵⁹ Adamczyk, M.; Fishpugh, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7171-7172.

analizada por RMN. Se han preparado de este modo una serie de amidas en unos rendimientos comprendidos entre el 70 y el 90%.

El uso de la EDCHCl inmovilizada en soporte sólido presenta la ventaja de que las ureas que se generan en la reacción se quedan fijas a la resina al igual que las N-acilureas no reactivas de la reacción secundaria.

También han intentado la obtención de los ésteres de Mosher de la misma forma que en el caso de las aminas, pero la reacción no ha ido bajo estas condiciones. El empleo de aditivos sólo les ha proporcionado mezclas del éster y del alcohol de partida.

3.1.4. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta las ventajas de la síntesis en fase sólida y la necesidad de desarrollar una metodología que permita la asignación de la configuración absoluta de compuestos de los que se dispone de poca cantidad de muestra, pensamos en el uso de la técnica de fase sólida para la preparación de los derivados requeridos, por reacción del sustrato con el auxiliar inmovilizado sobre el soporte sólido en el tubo de RMN. Si esta metodología se optimiza y se puede extender a los diferentes tipos de sustratos y auxiliares, se conseguirá simplificar de forma importante el proceso global que implica la determinación de la configuración absoluta por RMN.

3.2. AUXILIARES QUIRALES UNIDOS A SOPORTES POLIMÉRICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN

Iniciamos nuestro trabajo con la elección del soporte sólido sobre el que vamos a fijar el auxiliar quiral. Para ello, hay dos puntos fundamentales que tenemos que tener en cuenta y que condicionan el tipo de soporte que podemos usar. Por un lado, el auxiliar anclado a la resina debe de ser susceptible al ataque nucleófilo del sustrato y por otro, el enlace que une el reactivo auxiliar a la resina debe ser suficientemente estable durante su manipulación. Por tanto, son los tipos de CDA y sustratos los que van a determinar cuáles serán las resinas más adecuadas.

En la introducción de esta tesis hemos presentado las estructuras de los auxiliares quirales más comunes para la asignación de la configuración por RMN (Figura 2) y éstos son fundamentalmente ácidos carboxílicos.

Los sustratos mono- y polifuncionales con los que vamos a trabajar son los que se muestran en la Figura 25, aminas primarias quirales en posición α , alcoholes secundarios quirales, alcoholes primarios quirales en posición β , cianhidrinas quirales derivadas de aldehídos y cetonas, 1,n dioles 2°-2° y 2°-1°, y aminoalcoholes 2°-2° y 2°-1°. Como puede observarse todos estos sustratos presentan dos funcionalidades, amino e hidroxilo.

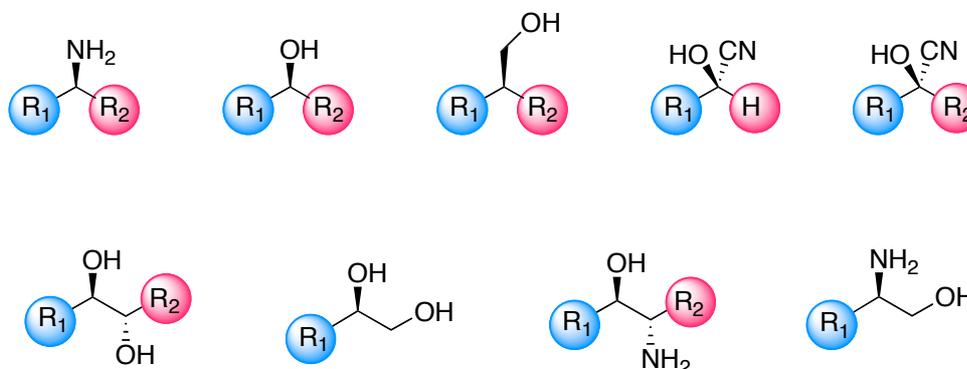


Figura 25. Tipos de sustratos quirales estudiados.

Por tanto, la resina debe tener un *linker* adecuado para fijar un ácido carboxílico y además debe formar, una vez unido el auxiliar, un intermedio reactivo frente al ataque de un grupo amino o hidroxilo.

Un grupo amino, al presentar diferente reactividad que un grupo hidroxilo hace que la matriz sólida adecuada o las condiciones óptimas para llevar cabo la síntesis de los derivados directamente en el tubo de RMN, no tengan porque ser las mismas. Por ello, abordamos primero la puesta a punto de esta metodología para la determinación de la configuración absoluta de aminas y, luego, hacemos lo mismo para el resto de los sustratos por presentar todos la funcionalidad hidroxilo.

Además, al final de este capítulo comentamos los estudios de HR-MAS realizados a las resinas funcionalizadas con los distintos auxiliares y que nos permitieron afianzar aún más nuestros resultados.

3.3. APLICACIÓN A LA DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE AMINAS PRIMARIAS QUIRALES EN POSICIÓN α

3.3.1. SELECCIÓN DEL SOPORTE POLIMÉRICO

De los tres tipos de soportes poliméricos existentes, poliestireno, PEG o PEGA, preferimos usar resinas de poliestireno porque hinchan bien en la mayoría de los disolventes orgánicos.

Como hemos visto anteriormente, la resina de poliestireno debe tener un *linker* que permita fijar ácidos carboxílicos, y además debe activarlos frente al ataque de una amina, transformándolos en agentes acilantes.

Una amplia variedad de agentes acilantes han sido ya evaluados para la síntesis en fase sólida de amidas.⁴¹ Así, en la Figura 26 se muestran algunos de los más usados por orden de reactividad frente a aminas. Hay que tener en cuenta que la velocidad de la N-acilación depende en gran medida del disolvente utilizado, por esta razón, el orden de reactividad que se muestra en la Figura 26 sólo deber ser considerado como una guía.

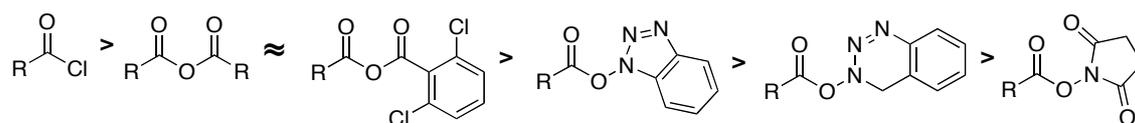


Figura 26. Agentes acilantes para la síntesis en fase sólida de amidas por orden de reactividad frente a aminas.

Teniendo en cuenta esto, la primera resina que seleccionamos fue la resina que tiene el 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) como *linker* dado que es un buen agente acilante de aminas

tanto en disolución⁶⁰ como en fase sólida,⁶¹ además de su disponibilidad comercial y precio asequible.

El acoplamiento del auxiliar a la resina se llevó a cabo en un sólo paso por tratamiento con EDCHCl en diclorometano, ya que esta reacción en disolución suele ir bien. Se realizó en dos ciclos, es decir, se trató la resina con el auxiliar (MPA) y la EDCHCl agitándose la mezcla durante 5 horas, luego se lavó la resina con DCM y se repitió la reacción de nuevo de la misma forma (Figura 27).

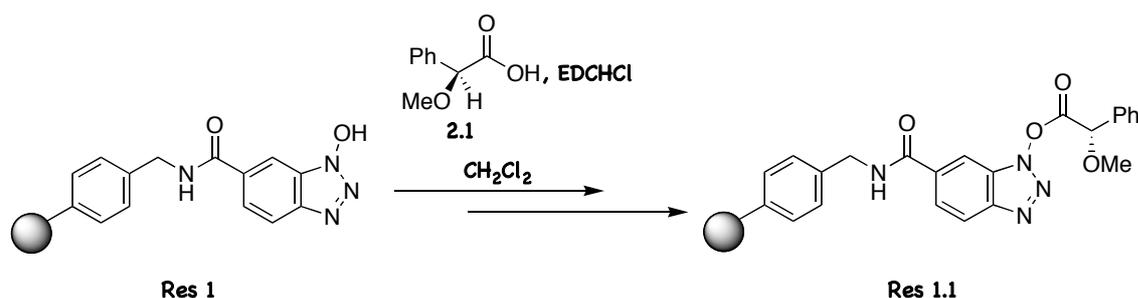


Figura 27. Acoplamiento del auxiliar a la Res 1.

Para comprobar la reactividad de la Res 1.1 frente a aminas, se trató 1 equiv. de bencilamina con 3 equiv. de la Res 1.1 en cloroformo, y se agitó durante una noche obteniéndose muy poca cantidad de la amida del MPA. Aunque se hizo un tercer ciclo de acoplamiento del MPA a la Res 1.1 los rendimientos de la obtención de la amida no mejoraron. Para determinar si era un problema de hinchamiento de la resina Res 1.1, se realizó la reacción con la amina en otro disolvente. En este caso se utilizó diclorometano, ya que es el disolvente usado en la mayoría de las reacciones descritas en bibliografía⁶¹ con esta resina, obteniéndose así la amida cuantitativamente. Este hecho hace que esta resina no sea adecuada para realizar la derivatización con la amina directamente en el tubo de RMN, puesto que vamos a utilizar cloroformo deuterado como disolvente dado que es el más usado habitualmente para la realización de los espectros.

Otras resinas que hemos probado son las que se muestran en la Figura 28, ya que las dos han dado buenos resultados como agentes acilantes de aminas en fase sólida.⁶²

⁶⁰ (a) Hudson, D. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 617-624. (b) Krchnák, V.; Flegelová, Z.; Weichsel, A. S.; Lebl, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6193-6196.

⁶¹ (a) *Novabiochem Catalog 2002/2003*, pág. 363. (b) Pop, I. E.; Déprez, B. P.; Tartar, A. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2594-2603. (c) Dendrinis, K. G.; Kalivretenos, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1321-1324. (d) Chang, Y. T.; Schultz, P. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2479-2482.

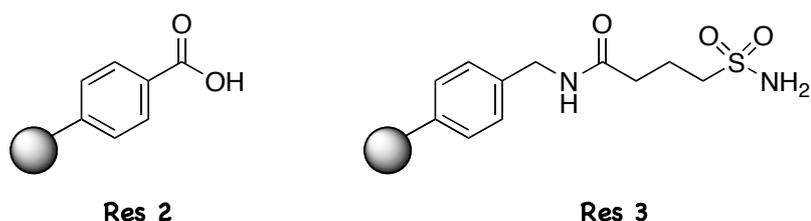


Figura 28. Resinas de poliestireno seleccionadas para los estudios preliminares.

El acoplamiento del auxiliar a la **Res 2**, que tiene un ácido benzoico como *linker*, se realizó en dos pasos. En un primer paso se transformó el grupo ácido de la resina en el cloruro del ácido por tratamiento con cloruro de tionilo⁶³ a reflujo y en el segundo, se hizo reaccionar el haluro del ácido de la resina con el auxiliar (MPA) en presencia de base generándose el anhídrido (Figura 29).

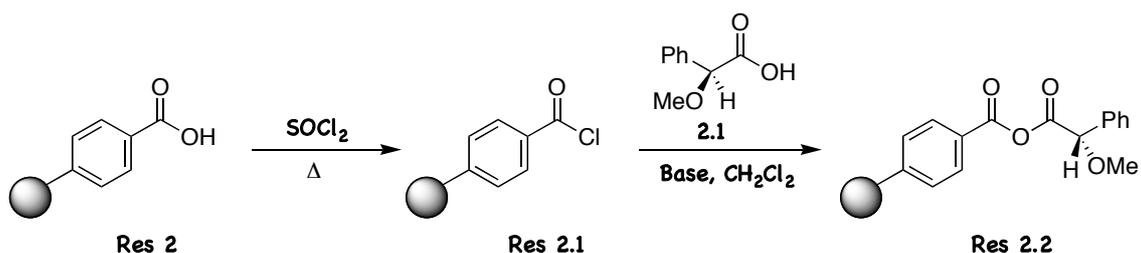


Figura 29. Acoplamiento del MPA a la **Res 2**.

Los mejores rendimientos para la acilación de las sulfonamidas inmovilizadas en resinas se han conseguido por tratamiento con ácidos carboxílicos activados con DIC y N-metilimidazol en DCM:DMF (4:1),⁶⁴ por ello, se utilizaron estas mismas condiciones para fijar el MPA a la **Res 3**. Las acilsulfonamida generada es estable frente a nucleófilos y bases fuertes y se activó por tratamiento con iodoacetnitrilo⁶⁵ (Figura 30).

⁶² (a) Shambu, M. B.; Digenis, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *18*, 1627-1629. (b) Golisade, A.; Bressi, J. C.; Van Calenbergh, S.; Gelb, M. H.; Link, A. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 537-544.

⁶³ (a) *Novabiochem Catalog 2002/2003*, Synthesis Notes, pág. 2.45. (b) Leznoff, C. C.; Dixit, D. M. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3351-3355. (c) Kurth, M. J.; Ahlberg-Randall, L. A.; Takenouchi, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8755-8761.

⁶⁴ (a) *Novabiochem Catalog 2002/2003*, Synthesis Notes, pág. 2.31. (b) Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11171-11172. (c) Backes, B. J.; Virgilio, A. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3055-3056. (d) Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*,

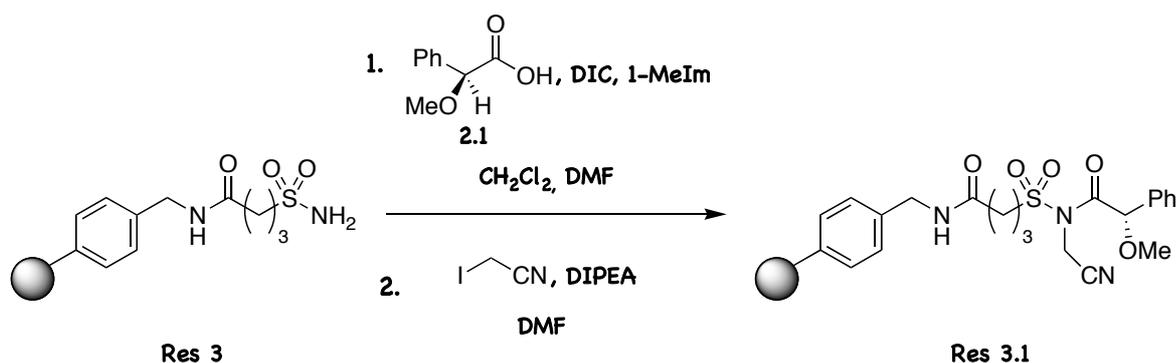


Figura 30. Acoplamiento del auxiliar a la **Res 3**.

Para averiguar cuál de las dos resinas funcionalizadas con el MPA era la más adecuada para sintetizar la amida, se hicieron reaccionar cada una de ellas con bencilamina, en las mismas condiciones y usando como disolvente cloroformo. En los dos casos se obtuvieron las amidas, pero los espectros de la amida sintetizada a partir de la **Res 3.1** muestran la presencia de impurezas de reactivos de partida y DMF, aún después de repetir varias veces los lavados. Por tanto, el acoplamiento del auxiliar a la **Res 3** va a ser más laborioso, ya que supone realizar lavados mucho más exhaustivos y en disolventes de diferente polaridad para eliminar del todo reactivos y disolventes de reacción y luego, un proceso de secado más riguroso para eliminar los restos de disolventes.

De acuerdo con estos resultados, hemos seleccionado la resina con el ácido benzoico como *linker* porque la reacción de acoplamiento del auxiliar es menos tediosa que la de la **Res 3** y además, las reacciones de esta resina con aminas en cloroformo van bien obteniéndose como único producto de reacción la amida deseada.

3.3.2. OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO DE LOS AUXILIARES (MPA, BPG Y MTPA) A LA RESINA

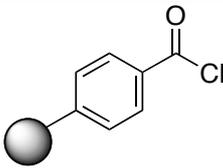
Los auxiliares más comunes para realizar la determinación de la configuración absoluta de aminas quirales son los enantiómeros de la BPG, del MPA y del MTPA, por ello, éstos son los que acoplamos al soporte sólido elegido. Generalmente, la BPG produce los valores más altos de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ mientras que el MPA y el MTPA producen valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ similares.

2322-2330. (e) Overkleeft, H. S.; Bos, P. R.; Hekking, B. G.; Gordon, E. J.; Ploegh, H. L.; Kessler, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6005-6009.

Procedimos antes de nada a optimizar el acoplamiento de los diferentes auxiliares a la **Res 2**. El primer paso del acoplamiento (Figura 29), la transformación en el haluro del ácido de la resina, era una reacción que estaba ya descrita,⁶³ así que nos centramos en el estudio del siguiente paso, el acoplamiento del auxiliar, porque no había nada descrito con este tipo de reactivos.

Para ello, se llevaron a cabo una serie de pruebas variando determinadas condiciones como la base utilizada, el exceso de reactivos y los tiempos de reacción (Tabla 3).

Tabla 3. Acoplamiento del MPA a la resina en diferentes condiciones.

Resina	MPA (equiv)	Piridina (equiv)	DIPEA (equiv)	t _{reacción}	Rendimiento
	4	4	-	24h	20%
	4	4	-	6h	40%
	4	4	-	3h	45%
	4	4	-	1h	50%
	4	-	4	6h	58%
	4	-	4	3h	59%
	4	-	4	1h	60%
	3	-	3	1h	62%
	1.5	-	1.5	1h	77%
	1.2	-	1.2	1h	88%

Como puede verse en los primeros experimentos, el tratamiento con exceso de auxiliar (MPA) y piridina no han dado buenos rendimientos de acoplamiento del auxiliar, quizás porque la piridina además de base es nucleófila y puede estar favoreciendo la formación del anhídrido del MPA en disolución. Al cambiar la base por la DIPEA, que es una base no nucleófila, los rendimientos mejoraron. Los rendimientos de la reacción también han aumentado al disminuir el exceso del MPA debido a que ese exceso puede favorecer también la formación de su anhídrido en disolución.

De todos estos resultados concluimos que las condiciones óptimas para fijar el MPA a la resina se obtienen mediante la adición de 1.2 equiv. del MPA y 1.2 equiv. de DIPEA seca

sobre el haluro del ácido benzoico de la resina, agitando la mezcla con una corriente de Ar durante 1h y manteniendo siempre la reacción bajo atmósfera inerte.

A la vista de los buenos resultados conseguidos con el MPA, se usaron las mismas condiciones de acoplamiento para anclar el MTPA y la BPG obteniéndose en ambos casos buenos rendimientos (80%).

3.3.3. DETERMINACIÓN DE LA CARGA DE LAS RESINAS FUNCIONALIZADAS CON LOS AUXILIARES

En la introducción de este capítulo (sección 3.1.2) hemos visto que hay varios métodos para determinar la carga de las resinas una vez funcionalizadas y, por tanto, del rendimiento de las reacciones de acoplamiento. Así, disponemos de métodos indirectos en los que el producto enlazado a la resina se separa de ésta y se determina su cantidad en disolución, o métodos directos en los que el producto se analiza directamente sobre la resina.

Como los métodos directos no suelen ser rutinarios, hemos puesto a punto un método indirecto que nos permite conocer cuál es la carga de nuestras resinas funcionalizadas.

Dado que las aminas son capaces de liberar de la resina al auxiliar en forma de amida, se utilizaron también para determinar la carga de la resina realizando la reacción en el tubo de RMN, determinando la cantidad de amida obtenida con el uso de un patrón interno y evitando así tener que manipular el producto de reacción que siempre conlleva pérdidas de muestra. Para ello, se añaden a un tubo una cantidad conocida de resina y de tolueno (que es nuestro patrón interno), un pequeño exceso de bencilamina y cloroformo deuterado como disolvente. La mezcla se agita y la reacción se sigue por RMN-¹H. La reacción finaliza cuando la cantidad de amida observada en el espectro de ¹H se mantiene constante. Por relación de las integrales de una señal de la amida y una del patrón interno y dado que conocemos la cantidad de éste último y de la resina, se determina la cantidad de la amida obtenida que es equivalente a la cantidad de auxiliar anclado a la resina.

3.3.4. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE AMINAS POR DOBLE DERIVATIZACIÓN CON LAS RESINAS FUNCIONALIZADAS CON EL MPA, LA BPG Y EL MTPA

Una vez que hemos fijado cada uno de los enantiómeros de los auxiliares a la resina, llevamos a cabo en el tubo de RMN la preparación de las amidas diastereoisómeras.

Todo este tipo de reacciones se pueden realizar directamente en el tubo de RMN, sin tener que hacer ninguna filtración previa, porque la resina flota en el disolvente deuterado y no interfiere en la adquisición de los espectros. Así, se añaden todos los reactivos al tubo de RMN y las reacciones de derivatización se siguen por RMN-¹H.

Los primeros experimentos consistieron en la adición al tubo de RMN de 3 equiv. de resina funcionalizada con el auxiliar, de 1 equiv. de una amina y el cloroformo deuterado. La mezcla se agitó y cada cierto tiempo se adquirió un espectro de RMN-¹H para determinar el tiempo final de reacción.

A modo de ejemplo, se muestra en la Figura 31 el seguimiento por RMN-¹H de la síntesis de la N-(*S*)-1-(1-feniletil)-(*S*)- α -O-metil- α -fenilacetamida. Al cabo de 10 minutos, la reacción ya había transcurrido casi en un 50% y a la media hora se había formado un 75% de la amida. Al final de la reacción, después 60 minutos, se obtuvo como único producto de reacción la amida correspondiente.

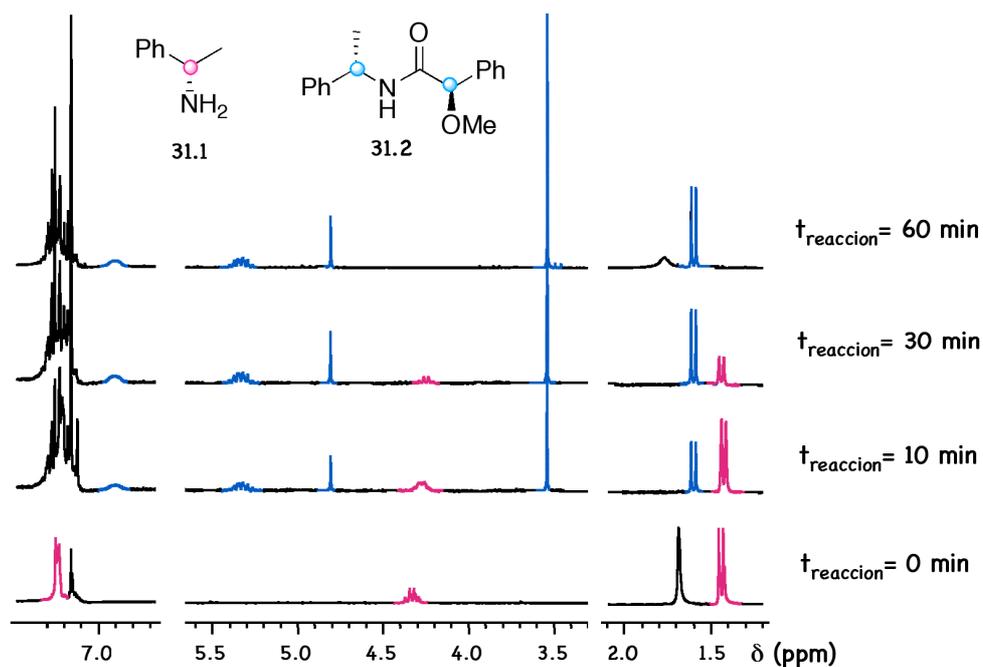


Figura 31. Monitorización por RMN de ^1H de la formación de la *N*-(*S*)-1-(1-feniletil)-(*R*)- α -*O*-metil- α -fenilacetamida.

Del mismo modo, se han preparado las amidas del MPA de una serie de aminas quirales lineales, cíclicas y con diferentes funcionalidades en sus estructuras (Figura 32), observándose por RMN un comportamiento similar al de la (*S*)- α -1-feniletilamina. La reacción con los aminoalcoholes **32.11** y **32.12** transcurrió de manera regioselectiva, produciéndose sólo la derivatización del grupo amino y pudiéndose determinar la quiralidad de esos centros por aplicación del modelo de aminas.

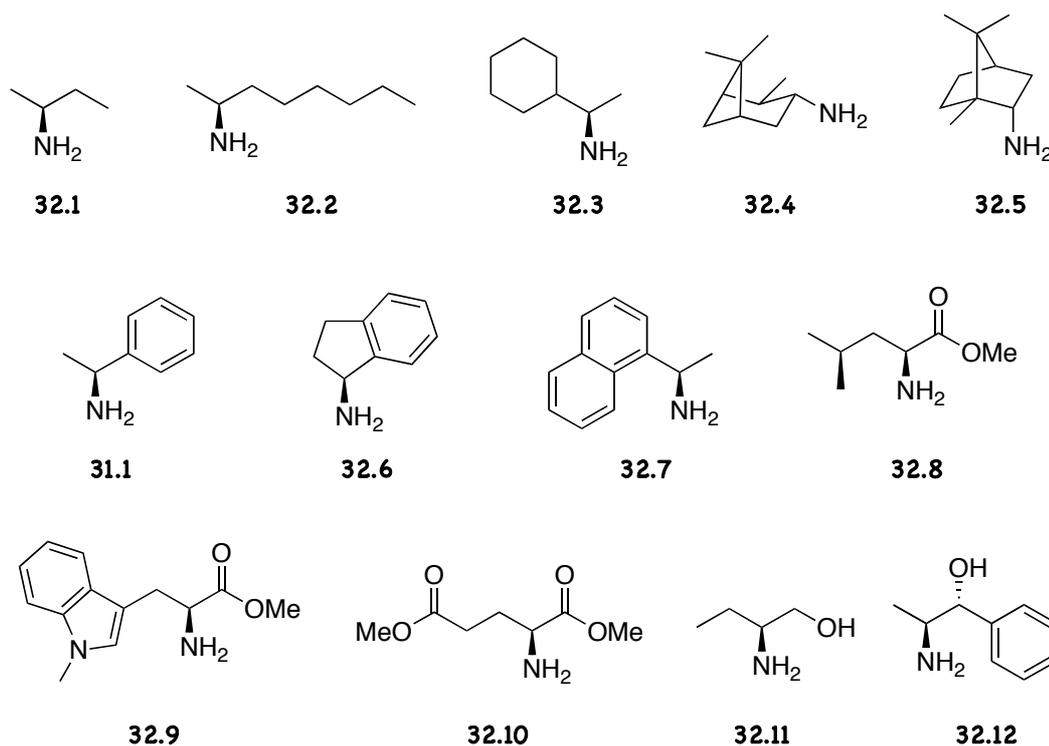


Figura 32. Aminas primarias quirales en posición α .

En un intento de rebajar los tiempos de reacción, se aumentó el exceso de resina funcionalizada, pero los tiempos de reacción no mejoraron de manera significativa, por lo que se concluye que un exceso de 2 equiv. es suficiente. El estudio siguiente consistió en disminuir el volumen de disolvente de la reacción para concentrar más los reactivos. Se hicieron pruebas en las que se usó un pequeño volumen de cloroformo deuterado (150 μ l), suficiente para que se disolviera la amina e hinchara la resina, se agitó la mezcla a distintos tiempos y al final se añadió el CDCl_3 restante necesario para registrar los espectros. Con estos últimos ensayos se consiguió disminuir los tiempos de reacción a 5-10 minutos para todas las aminas.

Es importante decir que la forma en la que se agite el tubo influye en los tiempos de reacción: la agitación no debe ser muy vigorosa y el tubo debe colocarse en posición oblicua de tal forma que la disolución esté pasando continuamente a través de la resina (Figura 33).



Figura 33. Agitación mecánica del tubo de RMN.

Los mismos resultados se obtuvieron para la preparación de las amidas de la BPG, pero no fue así para las amidas derivadas del MTPA. En el caso de la derivatización de la amina con la resina funcionalizada con el MTPA, se observó descomposición de la resina en todos los casos perdiendo sus propiedades de flotación y disponiéndose a lo largo del tubo dificultando la adquisición y perdiendo resolución los espectros.

En conclusión, el procedimiento de doble derivatización para la asignación de la configuración absoluta de aminas quirales mediante esta metodología consiste en la adición en cada tubo de RMN de 2 equiv. de resina funcionalizada con cada uno de los enantiómeros del auxiliar (MPA o BPG), 1 equiv. de amina y una pequeña cantidad de CDCl_3 . Se agita durante 5-10 minutos y se añade la cantidad de disolvente restante, se adquieren los espectros de los dos derivados y por comparación de los mismos se asigna la configuración¹³ (Figura 34).

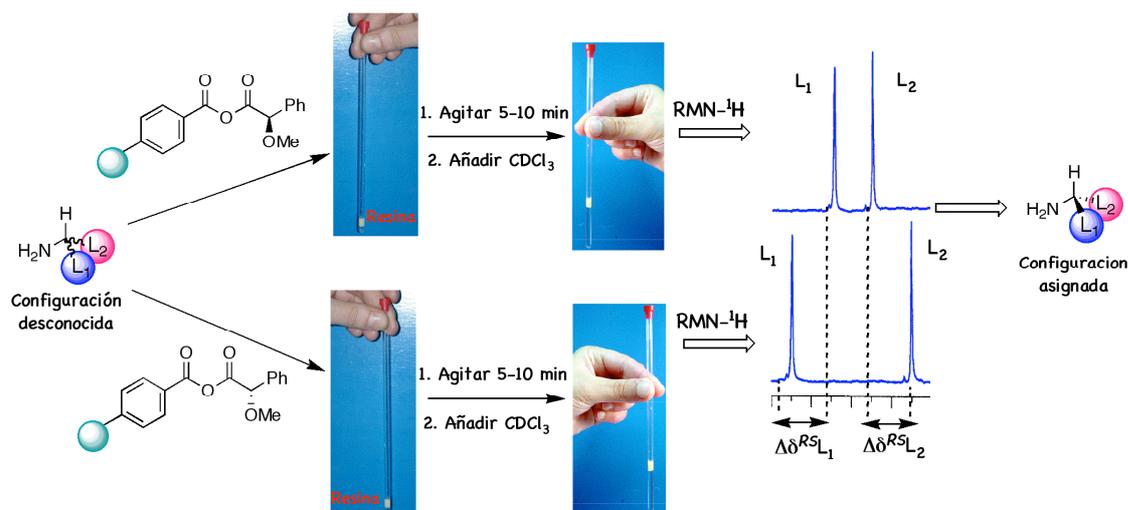


Figura 34. Procedimiento de doble derivatización con el MPA o la BPG.

3.3.5. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE AMINAS POR DERIVATIZACIÓN SIMPLE CON LA RESINA FUNCIONALIZADA CON EL MPA Y COMPLEJACIÓN CON BARIO

Esta metodología también se pudo aplicar al procedimiento de derivatización simple y complejación con bario desarrollado para aminas.^{22c}

Para realizar la derivatización en el tubo de RMN se usó, en este caso, la resina funcionalizada con uno de los enantiómeros del MPA y acetonitrilo deuterado como disolvente.

Tras la adición al tubo de los reactivos y una pequeña cantidad de CD_3CN , se observó que la resina no flota en el disolvente sino que se deposita en el fondo del tubo pero sin interferir en la adquisición del espectro. La mezcla se agitó hasta la transformación completa en la amida que tuvo lugar en un período de tiempo mayor que en el caso anterior (30 minutos). Este hecho puede ser debido a que a la resina le cueste un poco más hinchar en CD_3CN que en CDCl_3 .

Una vez que se obtuvo la amida derivada en disolución, se añadió más acetonitrilo deuterado y se registró el primer espectro (Figura 35). A continuación se añadió $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ hasta saturación, recuperando la resina sus propiedades de flotación en el disolvente, y se adquirió el segundo espectro. Por comparación de ambos espectros y aplicando el modelo de correlación se hizo la asignación de la configuración absoluta de la amina.

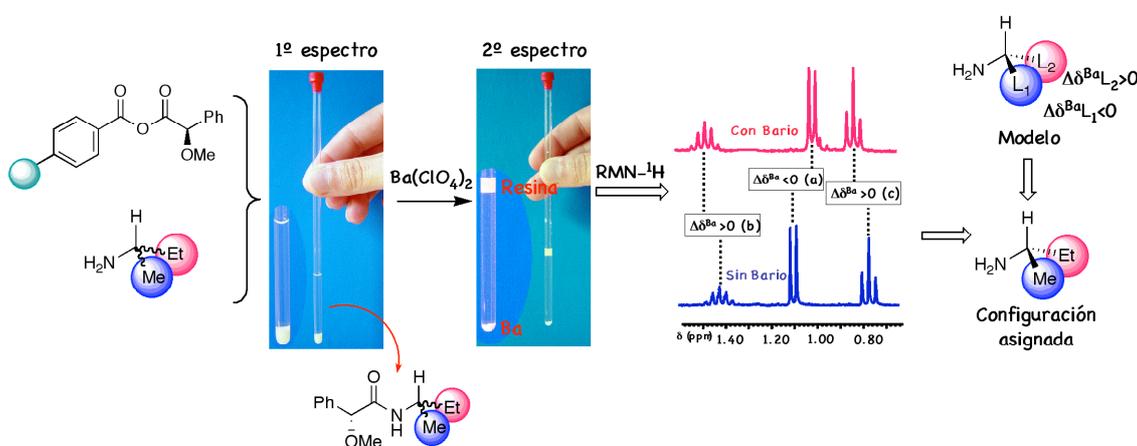


Figura 35. Procedimiento de derivatización simple por complejación con bario.

3.3.6. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE AMINAS POR DERIVATIZACIÓN SIMPLE CON LA RESINA FUNCIONALIZADA CON UNA MEZCLA ENANTIÓMERICAMENTE DEL AUXILIAR (MPA Y BPG)

Además de trabajar con resinas funcionalizadas con cada uno de los enantiómeros de los CDA, se han fijado a la resina mezclas de enantiómeros del auxiliar en una relación enantiomérica conocida (distinta de 1:1).

Para las aminas estudiadas, al realizar la derivatización de la amina en el tubo se obtuvieron las dos amidas diastereoisómeras en la misma proporción enantiomérica de partida en todos los casos. Al registrar el espectro de RMN-¹H de la muestra se pudo distinguir y asignar las señales correspondientes a cada diastereoisómero al conocer la composición de partida. A partir de aquí, sólo hubo que hacer los cálculos de $\Delta\delta^{RS}$ para determinar la configuración de la amina.

Tenemos así un nuevo procedimiento simple y rápido que nos permite asignar la configuración del sustrato realizando una única derivatización en CDCl₃, utilizando la mitad de muestra, pero aplicando los modelos de correlación de doble derivatización para las amidas del MPA o la BPG.¹³

Podemos ver en la Figura 36 un ejemplo de la aplicación de este procedimiento en el que se prepararon las amidas de la (*S*)-2-butilamina con resina funcionalizada con el (*R*)- y (*S*)-MPA en una proporción de 1:2. Las señales de menor intensidad corresponden a los protones de la amida del (*R*)-MPA y las de mayor intensidad a los protones de la amida del (*S*)-MPA. Al calcular los valores de $\Delta\delta^{RS}$ y aplicar el modelo de correlación que corresponde se puede asignar la configuración.

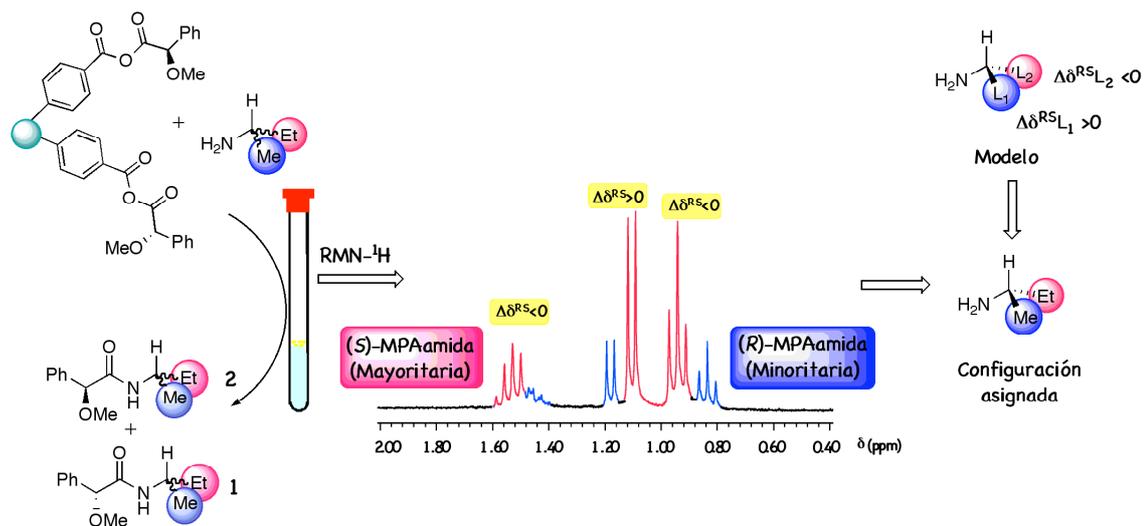


Figura 36. Asignación de la configuración absoluta de la (S)-2-Butilamina

3.4. APLICACIÓN A LA DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE ALCOHOLES, CIANHIDRINAS, DIOLES Y AMINOALCOHOLES QUIRALES

3.4.1. SELECCIÓN DEL SOPORTE SÓLIDO

En primer lugar se realizaron pruebas de reactividad de la **Res 2** funcionalizada con el MPA frente a un alcohol secundario para determinar si también valdría como soporte sólido y agente acilante para los distintos tipos de sustratos que presentan la funcionalidad hidroxilo. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Condiciones de reacción del (S)-1-feniletanol con la resina funcionalizada con MPA.

	Res 1.2 equiv.	ROH equiv.	Activante (1 equiv.)	t _{reacción}	T ^a	%Éster
Expto 1	3	1	-	24h	t.a.	0
Expto 2	3	1	-	24h	40°C	0
Expto 3	3	1	AlCl ₃	24h	t.a.	0
Expto 4	3	1	Mo ₂ Cl ₂	24h	t.a.	0
Expto 5	3	1	BF ₃	24h	t.a.	20
Expto 6	3	1	DMAP	24h	t.a.	100

En los primeros ensayos se puso de manifiesto que el alcohol no era capaz de liberar el auxiliar de la resina y formar el éster, como ocurría con aminas, debido posiblemente a su menor nucleofilia. La reacción tampoco se produjo cuando se añadieron activantes tales como ácidos de Lewis⁶⁶ debido fundamentalmente a problemas de solubilidad en el cloroformo

⁶⁶ Chen, C. T.; Kuo, J. H.; Vijay, D. P.; Munot, Y. S.; Weng, S. S.; Ku, C. H.; Liu, C. Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1188-1197.

deuterado, salvo con el BF_3 , pero la reacción transcurrió tan sólo en un 20%. Los resultados han mejorado mucho cuando se utilizó DMAP como activante⁶⁷ obteniéndose el 100% del éster deseado. Por tanto, la derivatización de un alcohol con esta resina requiere la adición de la DMAP para que tenga lugar.

Otra alternativa consistía en la búsqueda de otros soportes sólidos tales que al acoplarle el auxiliar se convirtieran en agentes acilantes de alcoholes más reactivos para no tener que adicionar ningún aditivo. En bibliografía nos encontramos con dos ejemplos de resinas⁶⁸ de este tipo que son las que se muestran en la Figura 37.

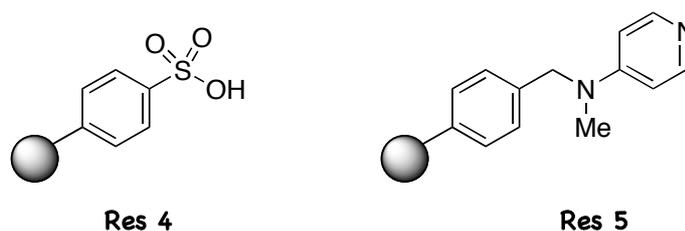


Figura 37. Resinas de poliestireno seleccionadas para funcionalizar con los CDAs.

Así, si consiguiéramos fijar el auxiliar a la **Res 4**, tendríamos un anhídrido mixto más reactivo que el anhídrido carboxílico de la **Res 2**, y de anclarlo a la **Res 5** formaríamos el intermedio activo de acilpiridinio. Sin embargo, intentos de acoplar el cloruro de MPA⁶⁹ a la resina ácido sulfónica⁷⁰ o a la **Res 5**⁷¹ no produjeron resultados satisfactorios, ni tampoco se obtuvo el anhídrido mixto por reacción del cloruro de sulfonilo de la **Res 4** con el MPA en presencia de base.⁷²

Por tanto, a la vista de todos estos resultados, decidimos que lo más conveniente era seguir utilizando como soporte sólido la **Res 2** y para la obtención de los ésteres requeridos utilizar la DMAP como activante.

⁶⁷ (a) Spivey, A. C.; Arseniyadis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5346-5441. (b) Xu, S.; Held, I.; Kempf, B.; Mayr, H.; Steglich, W.; Zipse H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4751-4757. (c) Fischer, C. B.; Xu, S.; Zipse, H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5779-5784.

⁶⁸ Nam, N. H.; Sardari, Sardari, S.; Parang, K. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 479-546.

⁶⁹ (a) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374. (b) Ward, D. E.; Rhee, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7165-7166.

⁷⁰ Ang, T. L.; Harwood, H. J. *J. Macromol. Sci. Chem. A* **1973**, *7*, 1079-1083.

⁷¹ (a) Tomoi, M.; Akada, Y.; Kakiuchi, H. *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1982**, *3*, 537-542. (b) Shai, Y.; Jacobson, K. A.; Patchornik, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4249-4252. (c) Patchornik, A. *Chemtech* **1987**, 58-63.

⁷² (a) Wirth, D. D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1535-1540. (b) Kazemi, F.; Shargi, H.; Nasseri, M. A. *Synthesis* **2004**, *2*, 205-207.

3.4.2. OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO DEL AUXILIAR (9-AMA) A LA RESINA

Los CDA más adecuados para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios son el MPA y el 9-AMA,¹⁴ para los alcoholes primarios quirales en posición β el 9-AMA,¹⁵ para las cianhidrinas el MPA,¹⁷ para dioles el MPA y 9-AMA^{19,20} y para aminoalcoholes el MPA.¹⁸ Por tanto, estos dos auxiliares son los que fijamos a la **Res 2** y son los que luego utilizamos para llevar a cabo las derivatizaciones de los diferentes sustratos en el tubo de RMN.

Las condiciones óptimas de acoplamiento del MPA al cloruro de benzoílo de la resina ya fueron establecidas anteriormente, así que nos dedicamos en este apartado al estudio de la reacción con los enantiómeros del 9-AMA.

El procedimiento que se siguió para el acoplamiento del 9-AMA fue el mismo que con MPA, por tratamiento de éste con el haluro del ácido de la resina en presencia de DIPEA (Figura 38) en condiciones anhidras y se determinó el tiempo de reacción adecuado, ya que el 9-AMA presenta un mayor impedimento estérico debido al tamaño del grupo antrilo.

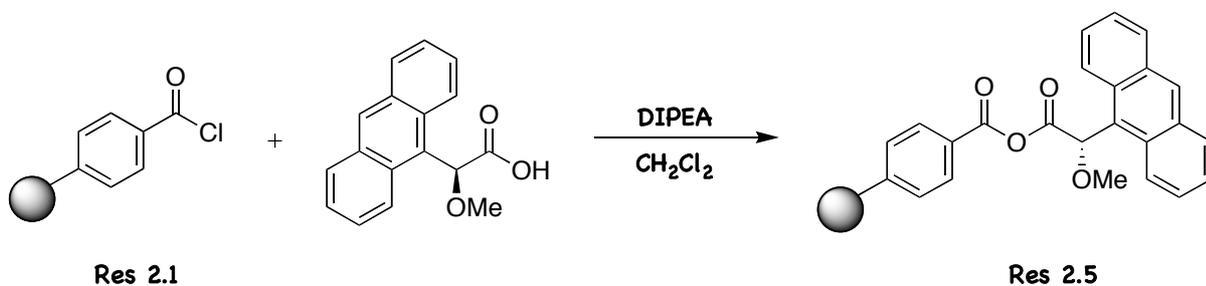


Figura 38. Reacción de acoplamiento del 9-AMA a la resina.

A las 2h de reacción el 50% del 9-AMA se unió a la resina. Al aumentar los tiempos de reacción los rendimientos también aumentaron. Así a las 4h el rendimiento fue de un 60% y a las 6 h en torno al 70%. A partir de las 6 horas de reacción los rendimientos no mejoraron significativamente por lo que asumimos ese tiempo como óptimo para el acoplamiento de este auxiliar.

3.4.3. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE ALCOHOLES SECUNDARIOS QUIRALES

A partir de estudios análogos a los realizados para la derivatización de aminas se determinaron las condiciones más apropiadas para la preparación de los ésteres derivados de alcoholes secundarios en el tubo de RMN, para asignar su configuración absoluta por doble derivatización o derivatización simple.

☑ DOBLE DERIVATIZACIÓN

El procedimiento óptimo de doble derivatización con resina con el MPA consistió en la adición en cada tubo de RMN de la resina funcionalizada con cada uno de los enantiómeros del MPA, el alcohol y 150 μl de CDCl_3 . A continuación se añadió 1 equiv. de DMAP disuelto en CDCl_3 , y la mezcla se agitó 10 minutos. Al registrar los espectros de RMN- ^1H se comprobó que la conversión en los ésteres fue cuantitativa, y además, también se observó el MPA libre en disolución (Figura 40).

Aunque la presencia del MPA libre y la DMAP no interfieren a la hora de realizar la asignación de la configuración absoluta del sustrato, se pensó en la posibilidad de eliminar la DMAP y el MPA de la disolución para tener el producto puro. Para ello, nos planteamos el uso de resinas *scavengers* ya que, tal como hemos visto en la introducción de este capítulo, sirven para eliminar excesos de reactivos o subproductos de una mezcla de reacción sin tener que manipular la muestra. Para atrapar la DMAP ya disponíamos de una resina de este tipo que era la resina ácido sulfónica⁷³ (**Res 4**) y para atrapar el MPA se utilizó la resina tris-(2-aminoetil)amina⁷⁴ ampliamente usada para eliminar ácidos, cloruros de ácidos, etc. (Figura 39).

⁷³ Smith, R. A.; Bhargava, A.; Browe, C.; Chen, J.; Dumas, J.; Hatoum-Mokadad, H.; Romero, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2951-2954.

⁷⁴ (a) Booth, R. J.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882-4886. (b) Creswell, M. W.; Bolton, G. L.; Hodges, J. C.; Meppen, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3983-3998. (c) Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635-3638. (d) Takayanagi, M.; Flessner, T.; Wong, C. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3811-3815. (e) Ault-Justus, S. E.; Hodges, J. C.; Wilson, M. W. *Biotechnol. & Bioeng. (Comb. Chem.)* **1998**, *61*, 17-22. (f) Nicolaou, K. C.; Pfefferkon, J. A.; Barluenga, S.; Mitchel, H. J.; Roecker, A. J.; Cao, G. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9968-9976.

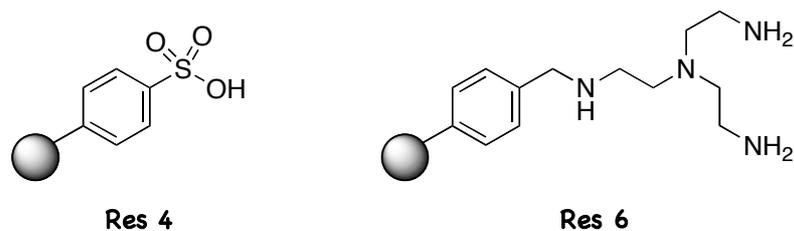


Figura 39. Resinas *scavengers* seleccionadas.

Las resinas *scavengers* se añadieron al tubo una vez que se tuvieron los ésteres derivados y se agitó la mezcla una hora más (Figura 40).

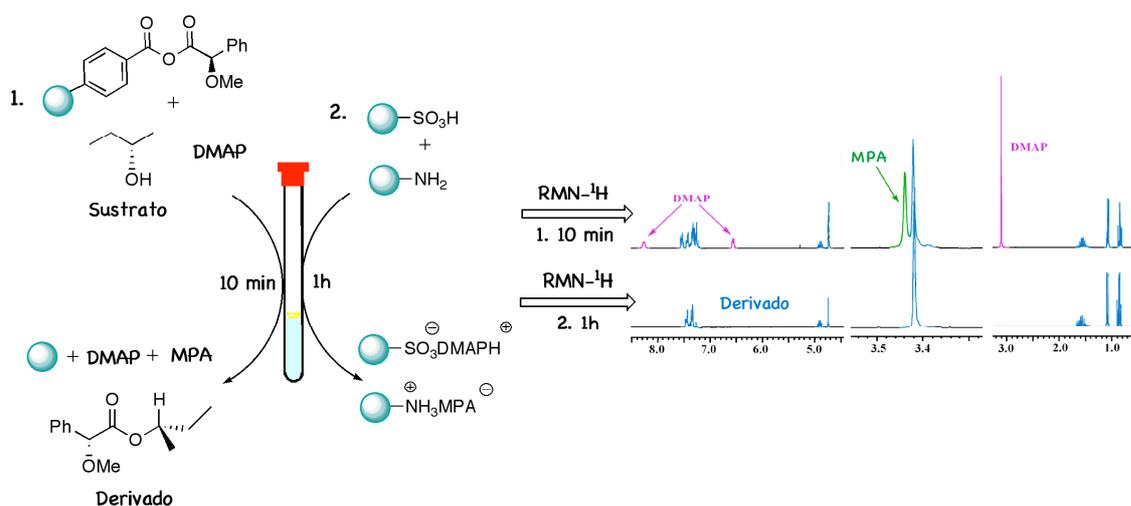


Figura 40. Preparación del (*R*)- α -O-metil- α -fenilacetato de (*S*)-2-butanol.

Este mismo procedimiento se pudo llevar a cabo con la resina funcionalizada con los enantiómeros del (*R*)- y (*S*)-9-AMA, sólo que los tiempos para la obtención de los ésteres del 9-AMA fueron más largos (1 hora) debido probablemente al impedimento estérico del auxiliar.

Los alcoholes secundarios con los que hemos trabajado para hacer todos estos estudios son los que se muestran en la Figura 41. Como puede verse presentan diferentes funcionalidades y ninguno ha dado problema de racemización, descomposición etc., por lo que podemos concluir que esta metodología es compatible con una amplia diversidad de sustratos.

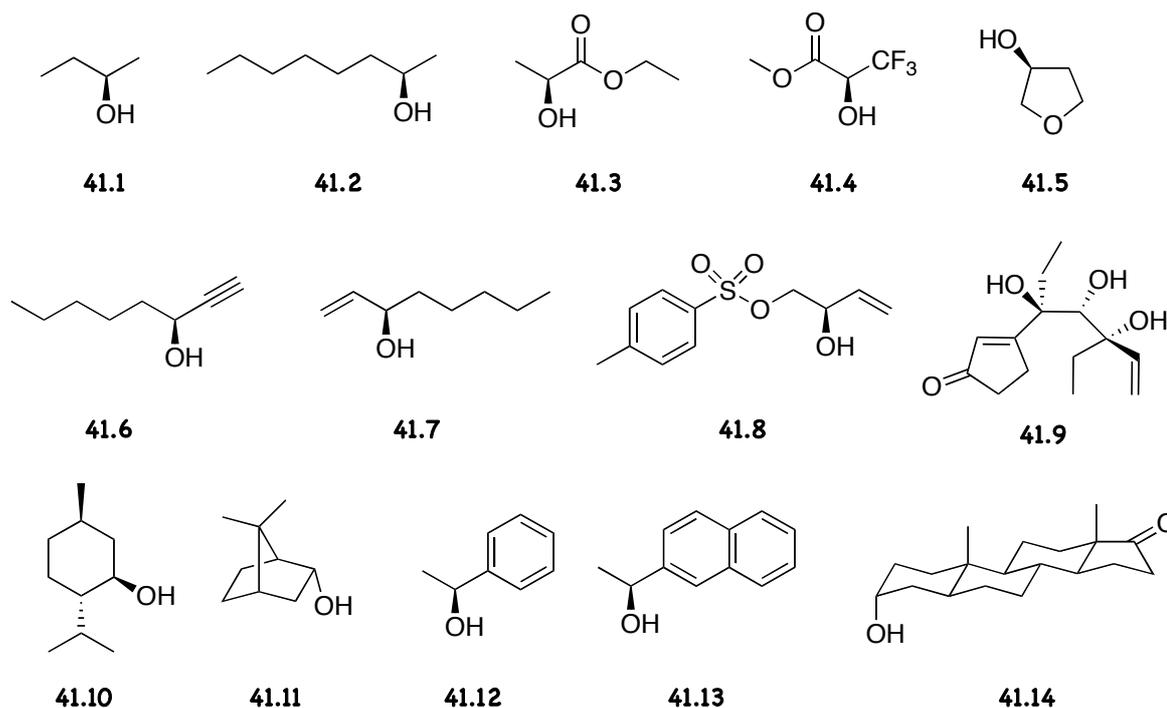


Figura 41. Alcoholes secundarios quirales.

La asignación de la configuración absoluta del alcohol quiral se puede llevar a cabo una vez que se obtienen los espectros de RMN- ^1H de los dos derivados del alcohol con los enantiómeros del auxiliar (MPA o 9-AMA), sintetizados según la metodología descrita anteriormente, antes o después de la adición de las resinas *scavengers*, por comparación de los mismos (cálculo de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para los sustituyentes del centro quiral) y aplicación del modelo de correlación configuracional que corresponda.⁷⁵

☑ DERIVATIZACIÓN SIMPLE

Al igual que en aminas, se pudo realizar una única derivatización del sustrato con resina funcionalizada con una mezcla enantiomérica del auxiliar en CDCl_3 , obteniéndose los ésteres derivados en una relación conocida y pudiéndose determinar la quiralidad del alcohol a partir del modelo de correlación configuracional de doble derivatización.

También se realizó con éxito la derivatización de alcoholes secundarios por el procedimiento anterior en otros disolventes como el CD_3CN o la mezcla $\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ (en una proporción 4:1) pudiéndose aplicar esta metodología a la asignación de la configuración por derivatización simple y complejación con bario^{22b} o disminución de la temperatura.²³

⁷⁵ Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2915-2925.

3.4.4. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE ALCOHOLES PRIMARIOS QUIRALES EN POSICIÓN β

La asignación de la configuración absoluta de un alcohol primario quiral en posición β requiere de la preparación de los dos ésteres del (*R*)- y (*S*)-9-AMA.¹⁵

La metodología para la preparación de los derivados del 9-AMA de los alcoholes primarios quirales es la misma que hemos visto anteriormente para los alcoholes secundarios dada la similitud de estos dos tipos de sustratos.

Se obtuvieron así todos los ésteres del 9-AMA de los alcoholes **42.1** al **42.5** (Figura 42).

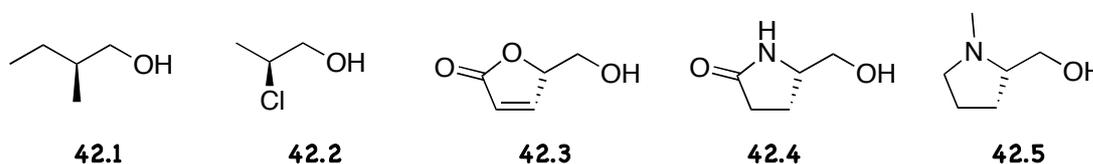


Figura 42. Alcoholes primarios quirales en posición β .

En el caso del compuesto **42.3**, una vez que se obtuvieron los ésteres diastereoisómeros y se añadieron las resinas *scavengers*, se observaron en los espectros unas señales adicionales correspondientes al producto de eliminación. En concreto, la resina básica fue la que provocó la aparición de este producto de descomposición. Por tanto, hay que tener precaución a la hora de usar las resinas *scavengers* con aquellos sustratos que puedan tener grupos sensibles a la descomposición en medio ácido o básico.

3.4.5. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE CIANHIDRINAS DERIVADAS DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

Se han preparado los ésteres del MPA de las cianhidrinas **43.1** y **43.2** (Figura 43), teniendo lugar la derivatización en 15 minutos.

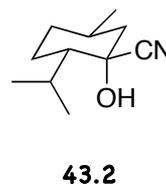
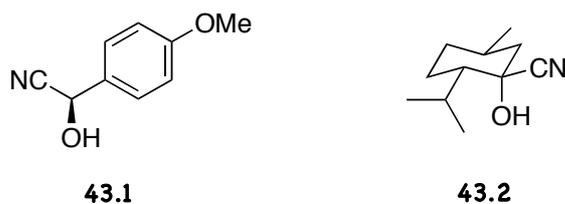


Figura 43. Cianhidrinas quirales.

Este tipo de compuestos tienden a descomponerse con el tiempo en el aldehído o cetona de partida en presencia de bases como la DMAP,⁷⁶ y además las cianhidrinas derivadas de aldehído pueden racemizar debido a la acidez del hidrógeno del centro quiral.

Al llevar a cabo la derivatización de las cianhidrinas **43.1** y **43.2**, y la posterior purificación con las resinas *scavengers*, no se observó producto de descomposición alguno ni tampoco de racemización. Aún así, hay que tener en cuenta que la inestabilidad de éstos sustratos depende del tipo de cianhidrina de la que se trate.

A modo de ejemplo, en la Figura 44 se muestran los espectros de la preparación y purificación del éster del (*R*)-MPA de la cianhidrina **43.1**. En el espectro de RMN-¹H registrado a los 15 minutos de reacción se observó que la formación del éster del MPA ha tenido lugar sin problemas. Después de adicionar las resinas *scavengers* y agitar el tubo que contiene la mezcla durante 1h, se obtuvo el producto puro.

⁷⁶ Mathews, B. R.; Jackson, W. R.; Jayatilake, G. S.; Wilshire, C.; Jacobs, H. A. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1697-1709.

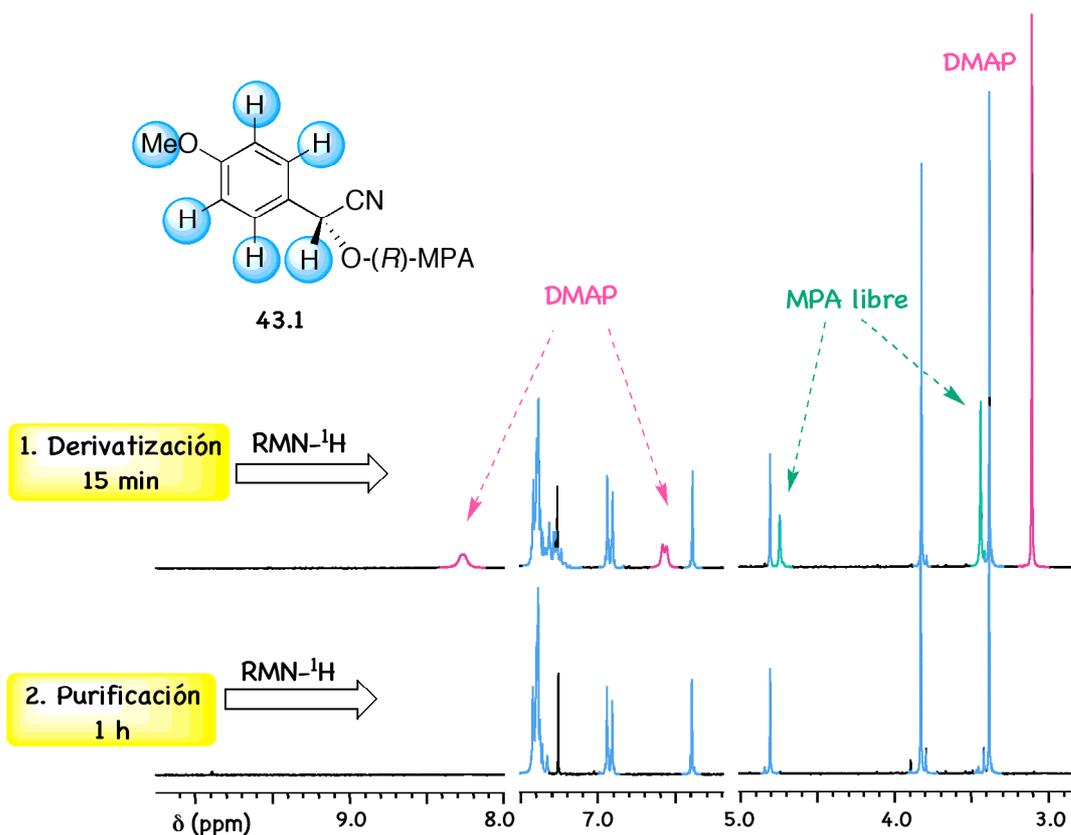


Figura 44. Espectros de RMN-¹H de la derivatización de la cianhidrina 43.1.

Una vez que se dispone de los espectros de RMN-¹H de los dos ésteres del (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina se puede realizar la asignación su configuración absoluta.¹⁷

3.4.6. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE AMINOALCOHOLES

Dada la aplicabilidad de esta metodología a sustratos monofuncionales como alcoholes y aminas, se han sintetizado los derivados de compuestos polifuncionales como los aminoalcoholes o dioles.

La derivatización de los aminoalcoholes que se muestran en la Figura 45, se realizó mezclando en el tubo 3 equiv. de resina funcionalizada con cada uno de los enantiómeros del MPA y 1 equiv. de sustrato y DMAP. Después 20 minutos de agitación se obtuvieron los amidoésteres del MPA. A continuación, se eliminó la DMAP y el MPA libre de la disolución

y se registraron los espectros de los derivados a partir de los cuales se puede asignar su configuración absoluta.¹⁸

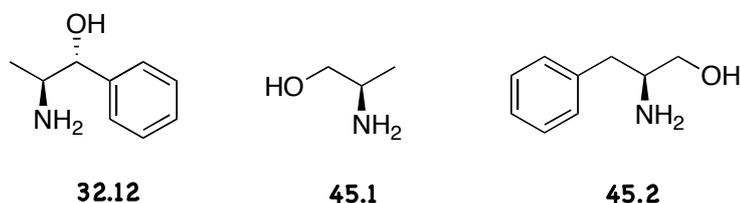


Figura 45. Aminoalcoholes quirales.

3.4.7. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE DIOLES

Para el caso de 1,n-dioles con dos centros quirales 2°-2° y dioles 1°-2°, el procedimiento a seguir es similar al de sus análogos monofuncionales, sólo que se incrementaron los tiempos de la reacción de derivatización a 1 hora y media y también la relación de las cantidades de los reactivos a adicionar al tubo (3 equiv. de resina funcionalizada con el MPA, 2 equiv. de DMAP y 1 equiv. del diol).

Se han preparado así los *bis*-ésteres del MPA de los dioles **46.1-46.7** cuyas estructuras se muestran en la Figura 46.

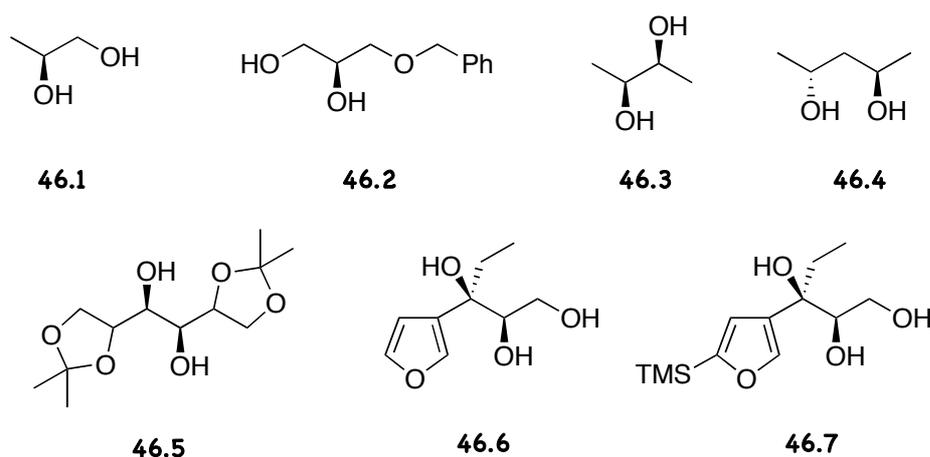


Figura 46. Dioles quirales.

Durante la derivatización de los trioles **46.6** y **46.7** no se produjo la esterificación de los centros terciarios en medida alguna durante el transcurso de la reacción. Por tanto, la asignación de la configuración de estos trioles se puede realizar aplicando el modelo de dioles secundario-primario.

A modo de ejemplo se muestran en la Figura 47 los espectros de los *bis*-ésteres del (*R*)-MPA y (*S*)-MPA obtenidos por esta metodología, a partir de los cuales se asignó la configuración del compuesto **46.6** por aplicación del modelo de doble derivatización propuesto para dioles 2°-1°.^{19,20}

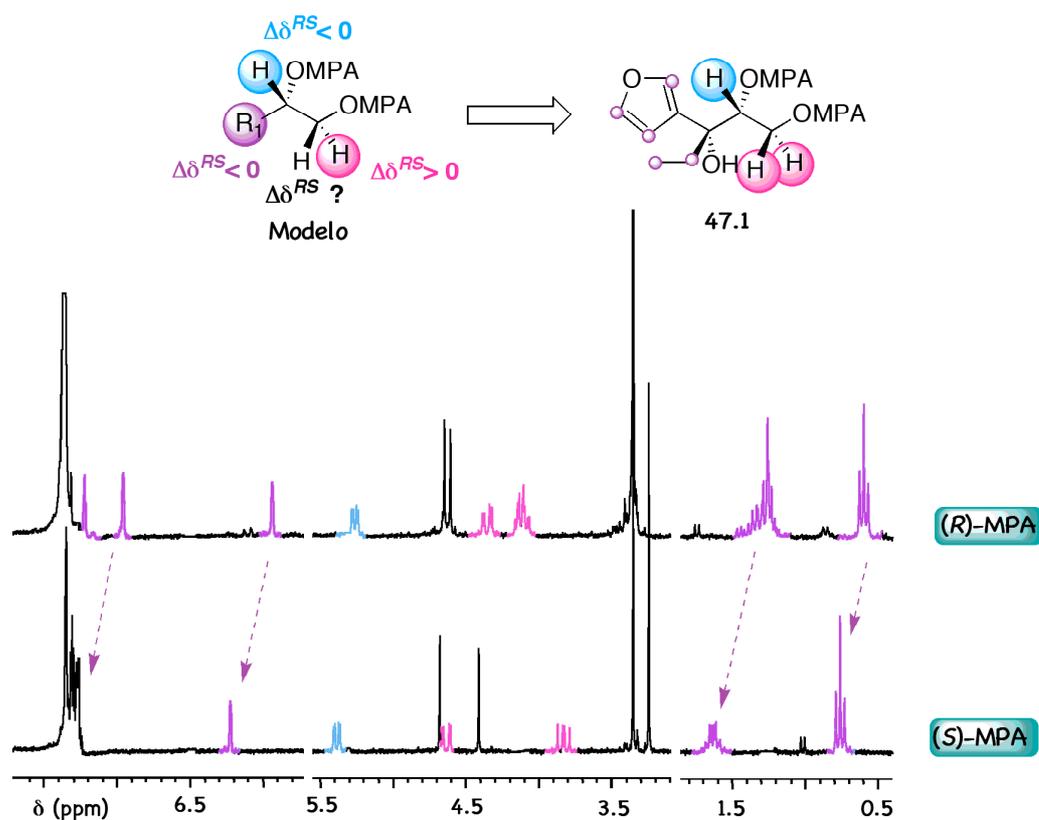


Figura 47. Asignación de la configuración absoluta del diol **46.6**.

También se prepararon los *bis*-ésteres del 9-AMA del diol **46.3**, pero los tiempos de derivatización fueron mayores que los de sus análogos de MPA (4 horas) debido probablemente al mayor impedimento estérico que presenta este auxiliar.

3.5. ESTUDIOS DE HRMAS

3.5.1. FUNDAMENTOS DE LA TÉCNICA

La espectroscopia de RMN de HRMAS (*High-Resolution Magic Angle Spinning*) es una de las técnicas más versátiles y eficientes para la caracterización de los compuestos sobre un soporte sólido y para el seguimiento de las reacciones en fase sólida, ya que permite la obtención de espectros de alta resolución de muestras heterogéneas tales como las resinas solvatadas.

El ensanchamiento de las señales de los espectros de protón de estas resinas obtenidos con sondas convencionales se debe principalmente a la movilidad restringida de la molécula anclada al soporte sólido y a la heterogeneidad de la muestra. La movilidad restringida implica la existencia de constantes dipolares residuales entre los núcleos, cuyo valor es proporcional a $r^{-3}(3\cos^2\theta-1)$, donde r es la separación entre los núcleos y θ el ángulo que forman el vector que une los núcleos con el campo magnético. Por otro lado, la mezcla resina/disolvente es demasiado heterogénea, provocando diferencias significativas de susceptibilidad magnética en distintos puntos de la muestra. La dependencia angular del gradiente de susceptibilidad magnética es también proporcional a $(3\cos^2\theta-1)$.

Las sondas de alta resolución diseñadas para minimizar las diferencias de susceptibilidad magnética de muestras heterogéneas y que permiten girar la muestra al ángulo mágico (54.7°)—haciendo que el término angular $(3\cos^2\theta-1)$ se promedie a cero—han llevado a la obtención de espectros de resinas con anchuras de línea que se aproximan a las de fase líquida. La incorporación de gradientes en estas sondas supuso también un avance significativo para mejorar la calidad de los espectros bidimensionales.

3.5.2. ESPECTROS DE HRMAS DE RESINAS

La anchura de línea de las señales de un espectro de HRMAS y por tanto, la calidad del espectro, depende principalmente del tipo de resina.⁷⁷ Así, la unión del compuesto al soporte sólido a través de cadenas de polietilenglicol (resinas PEG) confiere a la molécula una gran

⁷⁷ Keifer, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1558-1559.

movilidad, lo que produce mejores anchuras de línea, en algunos casos semejantes a las de fase líquida. En un estudio reciente,⁷⁸ se ha demostrado que la utilización de resinas cuya estructura no contenga grupos aromáticos (por ejemplo las resinas PEGA) mejora ostensiblemente la resolución del espectro, ya que las diferencias de susceptibilidad magnética causadas por los anillos aromáticos no eran totalmente promediadas por el giro al ángulo mágico. Las anchuras de línea también dependen del disolvente utilizado,⁹³ concretamente de la solvatación del polímero y del compuesto en dicho disolvente. Sólo se obtendrán señales finas si tanto el compuesto como el polímero están bien solvatados.

Independientemente de la resina o el disolvente utilizado, el espectro de HRMAS presenta señales muy anchas correspondientes al núcleo del polímero y señales más finas que corresponden al compuesto anclado. También es posible identificar las señales del *linker* o espaciador que une el compuesto orgánico al soporte sólido.

La interpretación de los espectros viene complicada por la presencia de las señales anchas de la matriz polimérica y las debidas a compuestos libres en disolución (material de partida, reactivos, disolventes, etc.), por lo que a veces es necesario utilizar experimentos de RMN que supriman, al menos parcialmente, estas señales. Como las resonancias de la resina tienen un tiempo de relajación transversal (T_2) muy corto, éstas se pueden atenuar mediante la secuencia CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill). Por otro lado, las señales de las moléculas que no están unidas covalentemente a la resina se pueden eliminar mediante un filtro de difusión, ya que se trata de compuestos pequeños que difunden mucho más rápidamente que la resina.⁷⁹ La secuencia conocida como SPEEDY (*Spin-Echo Enhanced Diffusion Filtered Spectroscopy*) combina ambos filtros y elimina o al menos atenúa ambos tipos de señales, dejando únicamente las correspondientes al compuesto orgánico unido a la resina.⁸⁰ Este tipo de filtros se suelen incorporar también a los experimentos bidimensionales para simplificarlos y facilitar su interpretación.

Todos estos avances y mejoras de la técnica de HRMAS hacen que sus aplicaciones sean cada día mayores, no sólo en el campo de la síntesis en fase sólida sino también para analizar otro tipo de muestras heterogéneas como tejidos, células, membranas, bacterias, plantas, etc.

⁷⁸ Furrer, J.; Elbayed, K.; Bourdonneau, M.; Raya, J.; Limal, D.; Bianco, A.; Piotta, M. *Mag. Reson. Chem.* **2002**, *40*, 123-132.

⁷⁹ Warras, R.; Wieruszkeski, J. M.; Lippens, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3787-3788.

⁸⁰ Chin, J. A.; Chen, A.; Shapiro, M. J. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 293-296.

3.5.3. ESTUDIOS DE HRMAS DE LAS RESINAS FUNCIONALIZADAS CON LOS AUXILIARES QUIRALES MPA, MTPA, BPG Y 9-AMA

Se ha hecho uso de la espectroscopia de RMN de HRMAS para la caracterización de las **Res 2.2, 2.3, 2.4 y 2.5**, para determinar su estabilidad, y para aclarar algunos aspectos de la reacción de derivatización de estas resinas con el sustrato.

☑ CARACTERIZACIÓN DE LAS RESINAS DEL MPA, MTPA, BPG Y 9-AMA

Previamente a la caracterización de las resinas funcionalizadas, es necesario registrar el espectro HRMAS-¹H de la resina comercial (**Res 2**) para identificar cuáles son las señales correspondientes al núcleo del polímero y al *linker*. El primer disolvente seleccionado para adquirir dicho espectro fue el CDCl₃, ya que este disolvente se ha utilizado frecuentemente en los estudios de HRMAS de otras resinas de poliestireno. Sin embargo, en el caso de la **Res 2**, el espectro obtenido en CDCl₃ fue de mala calidad debido a un mal hinchamiento de la resina en este disolvente. El cambio por DMF-d₇ permitió detectar las señales del polímero tal como puede verse en el espectro de la Figura 48.

Las señales anchas entre 6.30 y 7.50 ppm corresponden a la parte aromática de la resina, entre 1.30 y 2.30 a la parte alifática y la de 3.90 ppm a protones metínicos. La señal de 7.80 se asignó a los protones aromáticos en posición *orto* al *linker* ya que estos protones son los que tienen que estar más desapantallados.

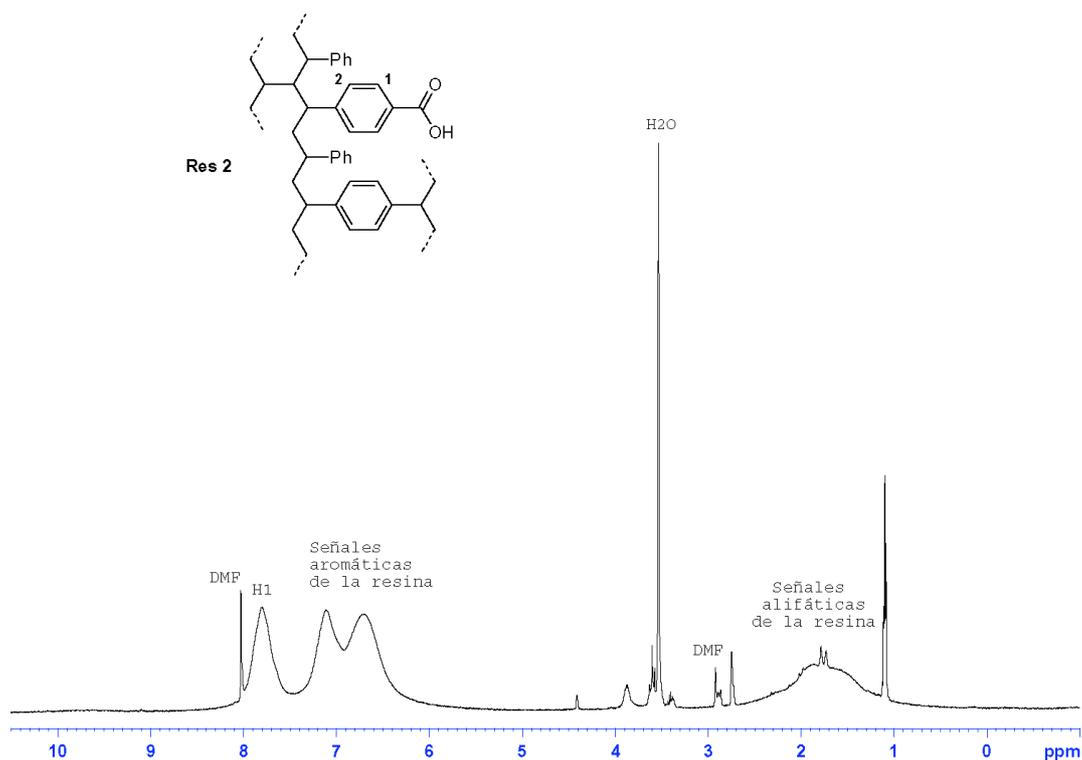


Figura 48. Espectro de HRMAS-¹H de la resina comercial en DMF-d₇.

También se registró el espectro de ¹H del intermedio **Res 2.1** que es muy similar al anterior (Figura 49), ya que sólo se transformó el grupo ácido carboxílico del *linker* en el haluro del ácido. En este caso, la resina hincha bien tanto en CDCl₃ como en DMF-d₇ y los espectros en uno y otro disolvente son prácticamente iguales. La señales finas presentes en el espectro pertenecen a compuestos no unidos covalentemente a la resina, como puede comprobarse en el experimento de difusión en CDCl₃ en el que desaparecen del espectro. En concreto, son señales del CHCl₃ y de la DMF presentes en los disolventes deuterados respectivos, la señal a 5.30 ppm corresponden a restos de DCM de la reacción y la de 2.17 ppm a acetona.

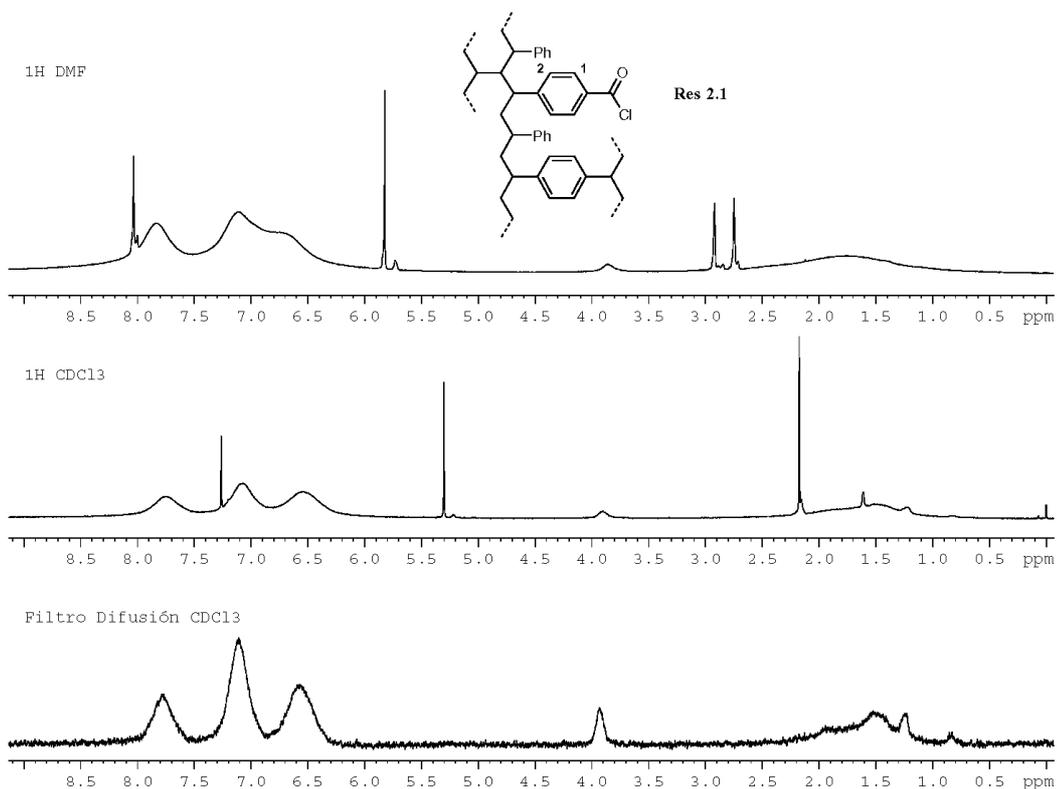


Figura 49. Espectros de HRMAS- ^1H de la **Res 2.1** en DMF- d_7 , CDCl_3 y difusión.

Al comparar el espectro de ^1H de la resina funcionalizada con el MPA (**Res 2.2**, Figura 50a) con el de la resina de partida (Figura 48) observamos nuevas señales aromáticas y alifáticas, consistentes con el anhídrido formado. El experimento de CPMG permitió atenuar las señales de la matriz de poliestireno para poder detectar con mayor claridad las señales correspondientes al MPA (Figura 50b). Con el experimento de difusión se filtraron las señales de los disolventes y se confirmó que las cuatro nuevas señales pertenecen al compuesto unido covalentemente a la resina.

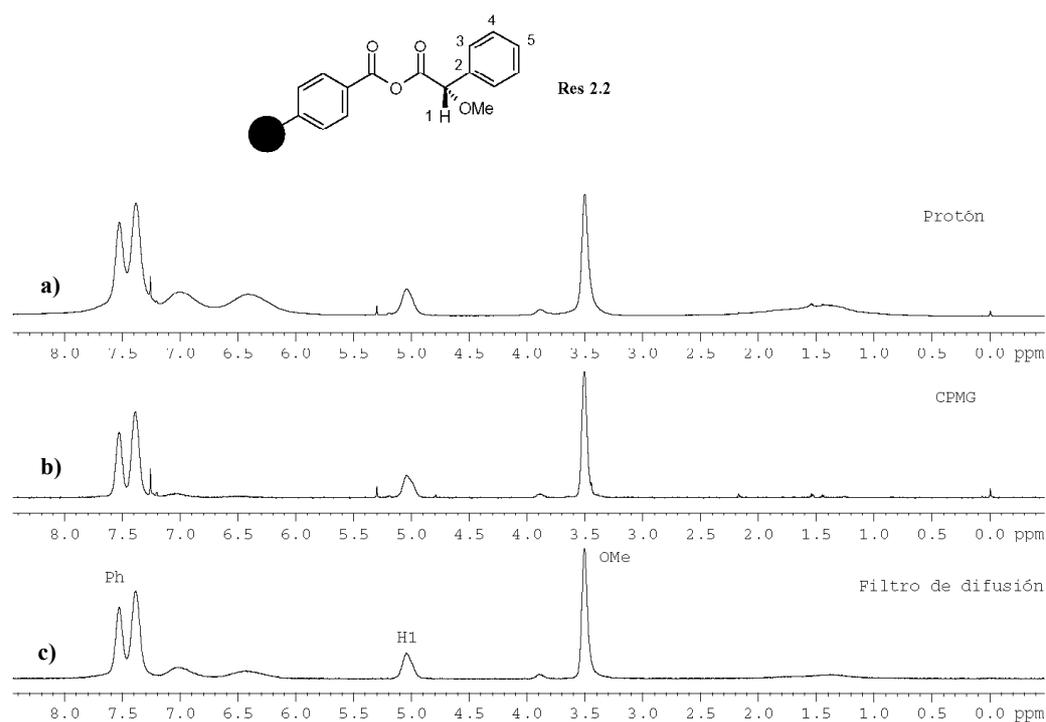


Figura 50. Espectros de HRMAS- ^1H de la Res 2.2.

Las señales aromáticas a 7.52 y 7.38 ppm corresponden a los protones en *orto* (H3) y a los *meta/para* (H4-H5) respectivamente, según las correlaciones ^1H - ^{13}C que pueden verse en el espectro de bidimensional de HMBC de esta resina (Figura 51b). La señal que sale a 5.05 ppm es la del centro quiral del MPA y la de 3.50 ppm es la del metoxilo. Una vez asignados los protones, los desplazamientos químicos de ^{13}C de C4 y C5 (129.1 ppm), C3 (127.5 ppm), C1 (82.4 ppm) y los del metoxilo (57.3 ppm) se extrajeron del espectro HSQC (Figura 51a), mientras los desplazamientos de C2 (135.3 ppm) y del grupo carbonilo (166.9 ppm) se extrajeron del espectro HMBC.

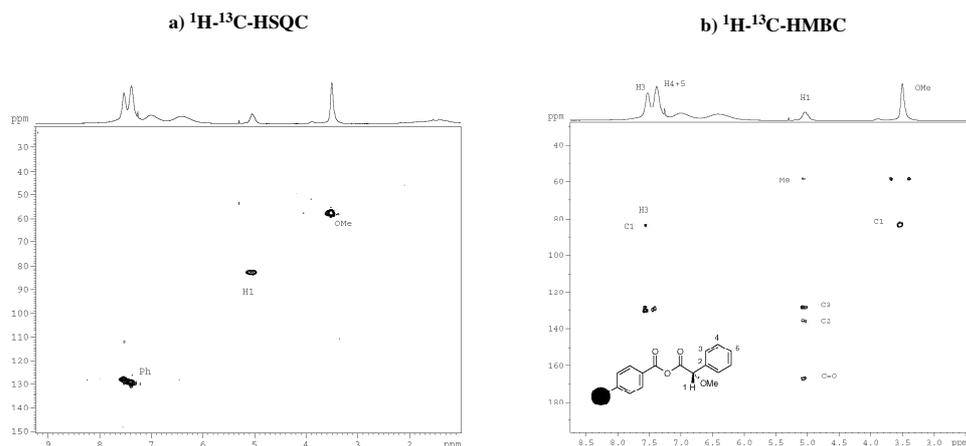


Figura S1. Espectros de HRMAS-HSQC y HRMAS-HMBC de la Res 2.2.

Para caracterizar la resina funcionalizada con el MTPA (**Res 2.3**) se siguió un procedimiento similar al de la **Res 2.2** salvo que, en este caso, se utilizó un experimento SPEEDY para conseguir la atenuación de las señales anchas de la resina y la eliminación de las señales de los disolventes en el mismo experimento. En el espectro de ^1H aparecen tres señales nuevas características del MTPA (Figura 52a) y los experimentos CPMG y SPEEDY confirmaron que el auxiliar quiral está unido covalentemente a la resina (Figura 52b y c).

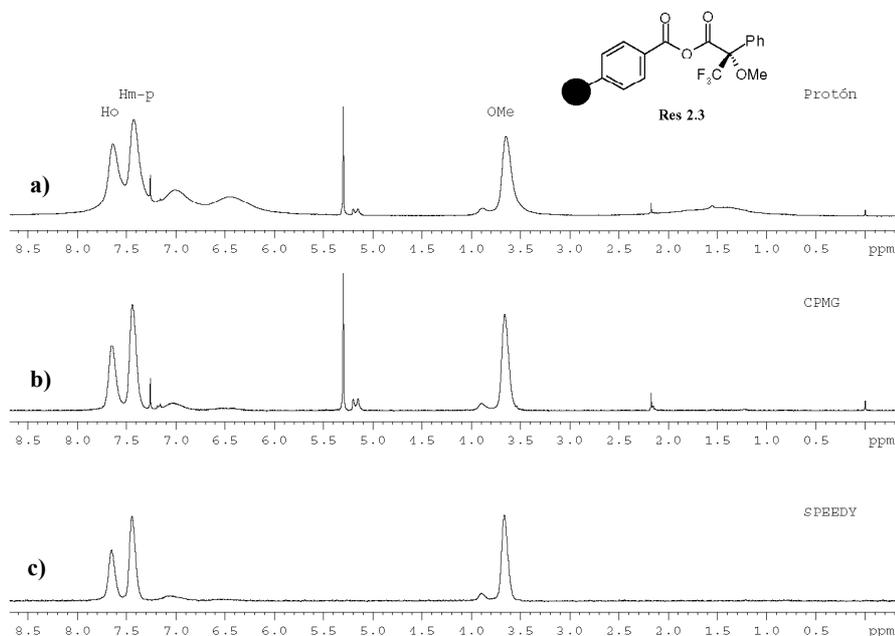


Figura S2. Espectros de HRMAS- ^1H de la Res 2.3.

El pico a 3.65 ppm se asignó al metoxilo y los de 7.43 y 7.64 ppm a los protones *orto* y *meta/para* del fenilo del MTPA, respectivamente. Algunos de los desplazamientos químicos de ^{13}C se determinaron a partir de las correlaciones H-C observadas en el espectro HSQC (metoxilo: 56.0 ppm; C3: 127.8 ppm, C4 y C5: 129.3 ppm) y en el espectro de HMBC (C1: 85.5 ppm) como puede verse en la Figura 53.

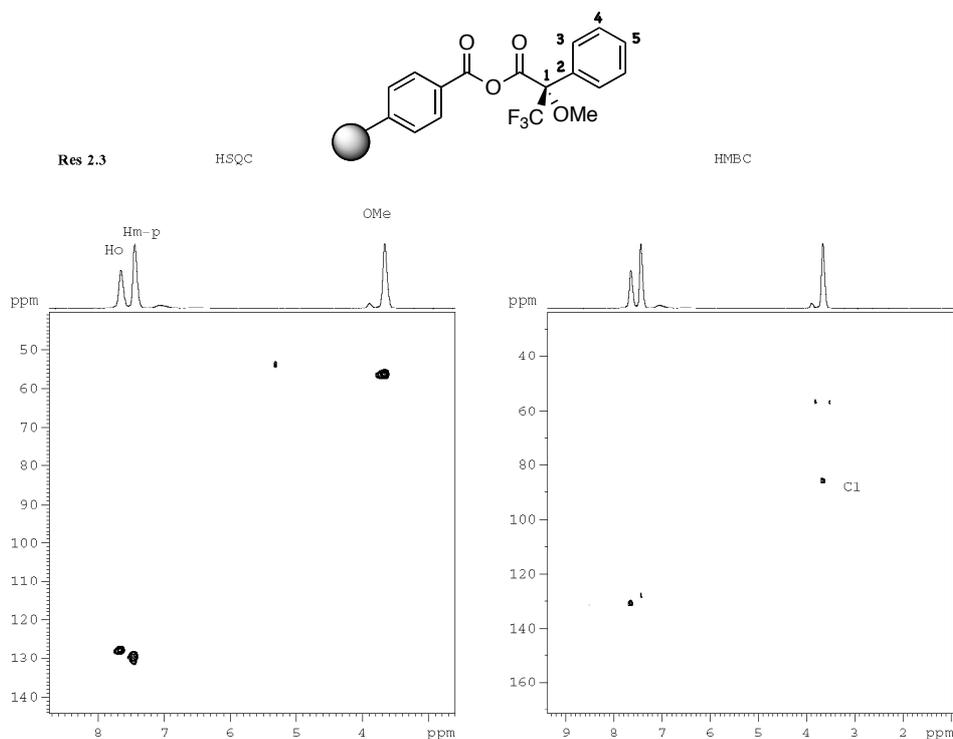


Figura 53. Espectros de HRMAS-HSQC y HRMAS-HMBC de la Res 2.3.

En el espectro de HRMAS- ^1H de la resina funcionalizada con la BPG (Res 2.4, Figura 54a) se observaron las señales que cabría esperar para esa funcionalización. Los experimentos de CPMG y difusión nos indicaron cuáles corresponden al auxiliar quiral anclado en la resina (Figura 54b y c). En la zona alifática, el pico a 5.57 ppm corresponde al metino del centro quiral y la señal a 1.45 ppm al grupo *terc*-butilo, mientras que en la zona aromática las señales a 7.48 y a 7.39 ppm se asignaron a los protones del fenilo.

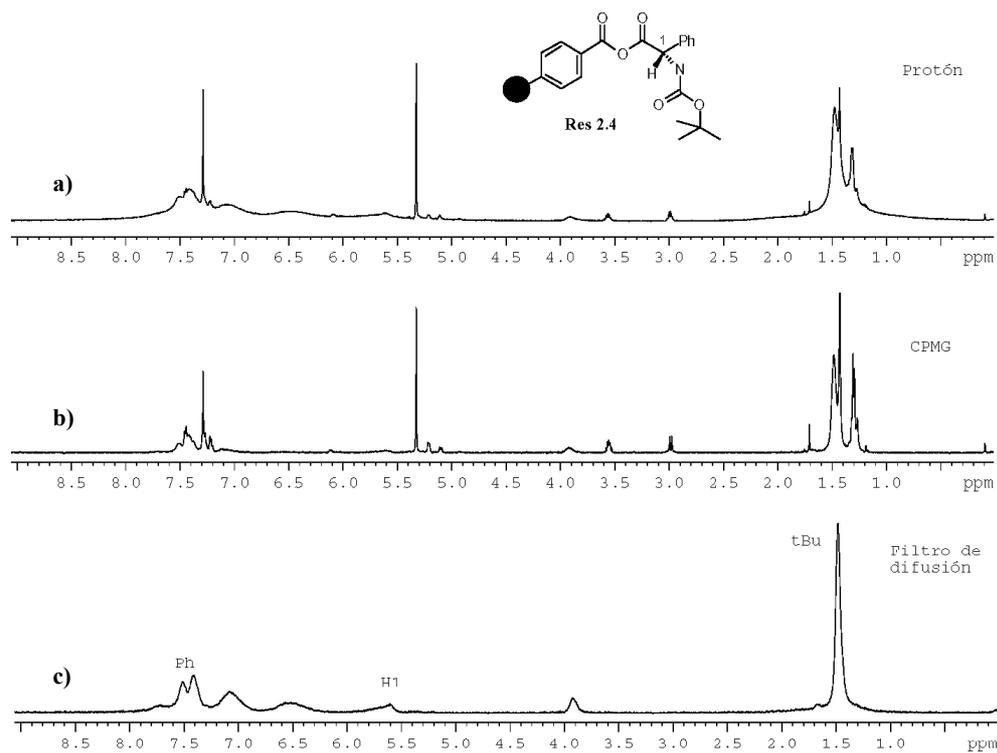


Figura 54. Espectros de HRMAS- ^1H de la Res 2.4.

Los desplazamientos químicos de los carbonos C1 y de los metilos del grupo *tert*-butilo se determinaron mediante un experimento de HSQC (Figura 55). Dichos carbonos aparecen a 58.8 y 28.4 ppm.

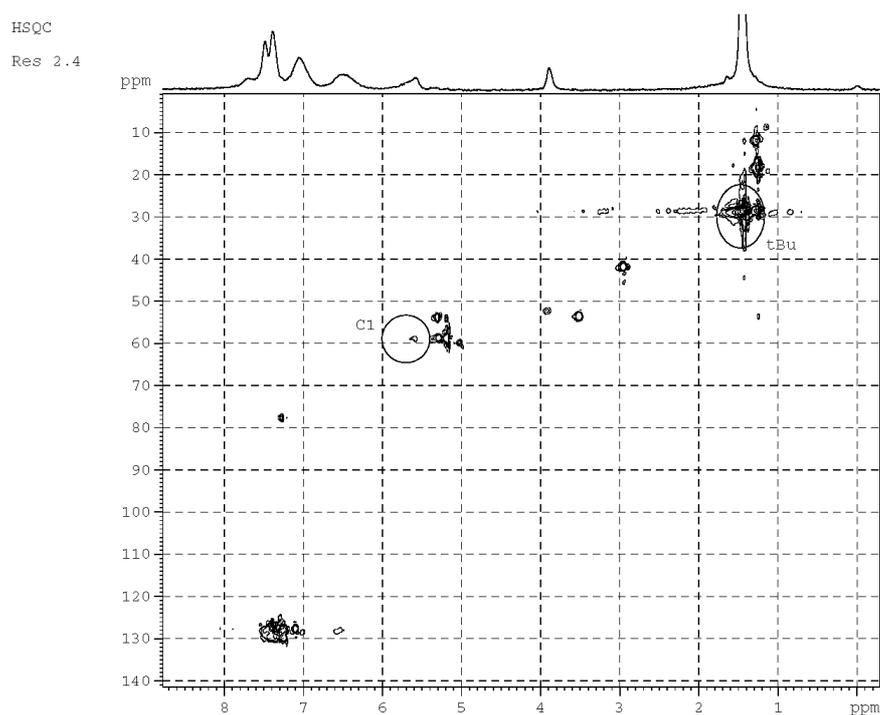


Figura 55. Espectro de HRMAS-HSQC de la **Res 2.4** (la proyección es el experimento 1D con filtro de difusión para identificar las señales del auxiliar unido a la resina).

Con respecto a la caracterización de la resina funcionalizada con el 9-AMA (**Res 2.5**), el espectro nos muestra que las señales correspondientes al 9-AMA unido a la resina son muy anchas debido a un mal hinchamiento de la resina en el disolvente deuterado (Figura 56). Los intentos de mejorar la calidad del espectro, utilizando diferentes disolventes deuterados, más y menos polares (DMF- d_7 , CD_2Cl_2 , $CDCl_3$, benceno- d_6), no dieron mejores resultados.

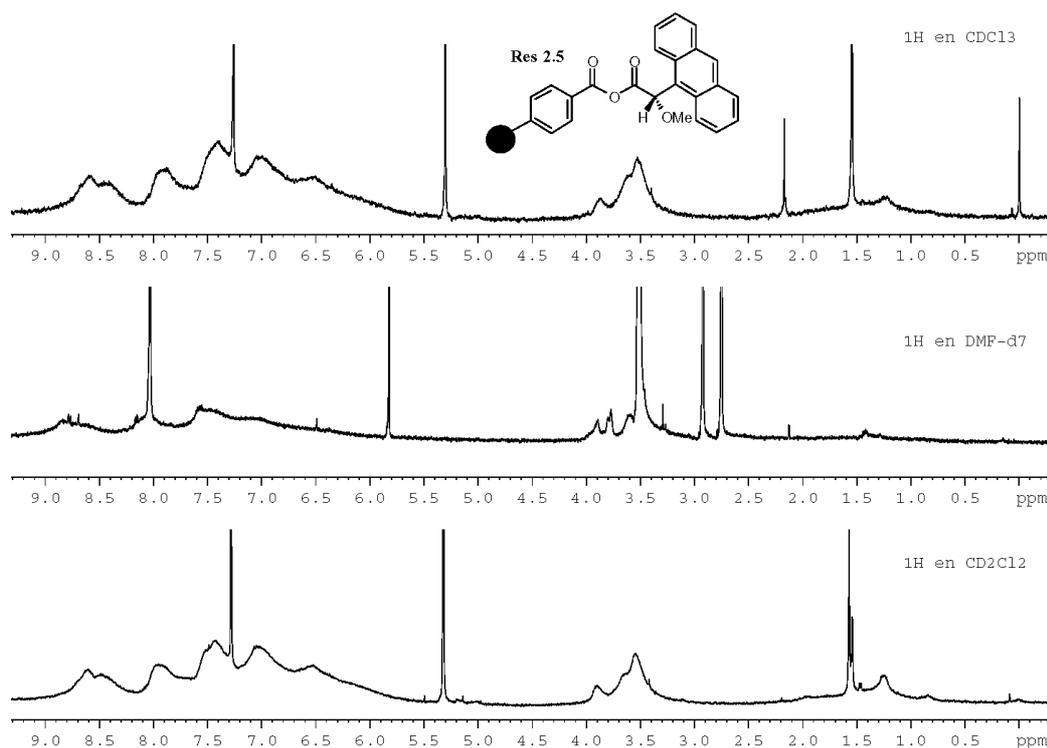


Figura 56. Espectros de HRMAS- ^1H de la **Res 2.5**.

ESTABILIDAD DE LAS RESINAS DEL MPA, MTPA, BPG Y 9-AMA

Para determinar la estabilidad de las diferentes resinas se han comparado los espectros de HR-MAS- ^1H de las muestras recién preparadas con los espectros de las mismas tras permanecer bajo Ar en el congelador durante un año.

En el caso de la resina del MPA (**Res 2.2**), en el espectro inicial sólo se observan las señales correspondientes al MPA unido a la resina (Figura 57a). Después de un año aparecen en el espectro señales adicionales muy finas y próximas a las del MPA unido a la resina que se pueden atribuir al auxiliar libre en disolución, como resultado de la descomposición de la resina (Figura 57b). Al realizar un experimento CPMG, la intensidad de estas señales aumenta con respecto a las del MPA anclado, lo que confirma que se trata del MPA no unido al soporte sólido (Figura 57c). A partir de la relación de intensidades de las señales a 5.04 y 4.79 ppm, correspondientes al H1 del MPA anclado y libre respectivamente, se puede concluir que la descomposición de la resina es aproximadamente del 5% al cabo de ese tiempo.

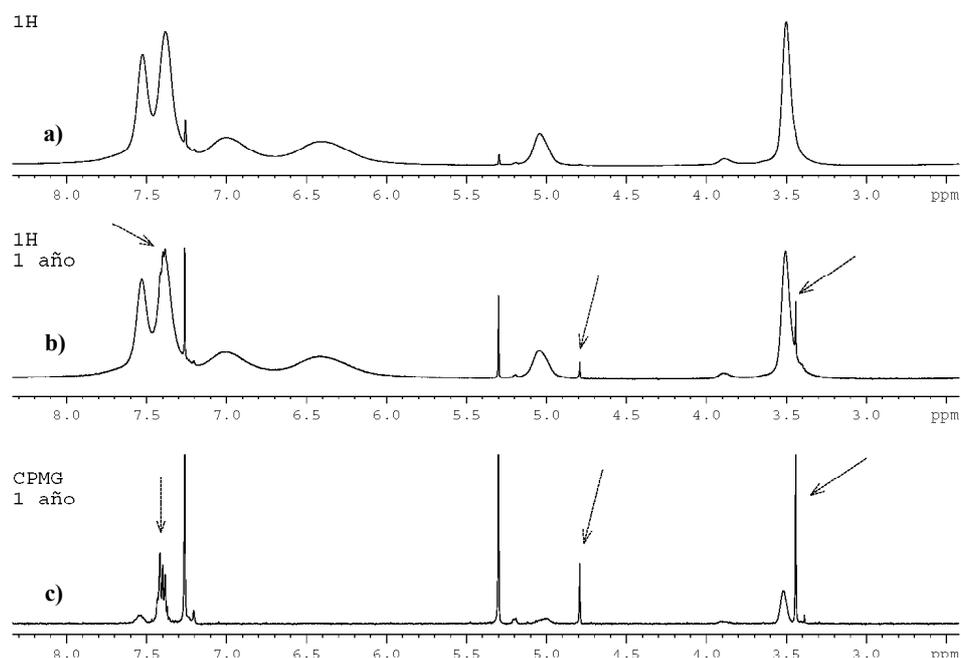


Figura 57. Espectros de HRMAS- ^1H de la Res 2.2 antes y después de 1 año. Las señales del producto resultante de la descomposición de la resina se indican con flechas.

En cambio, la comparación del espectro de ^1H de la resina funcionalizada con el MTPA (Res 2.3) con el obtenido después de un año muestra que no ha habido descomposición alguna (Figura 58) porque los espectros son idénticos.

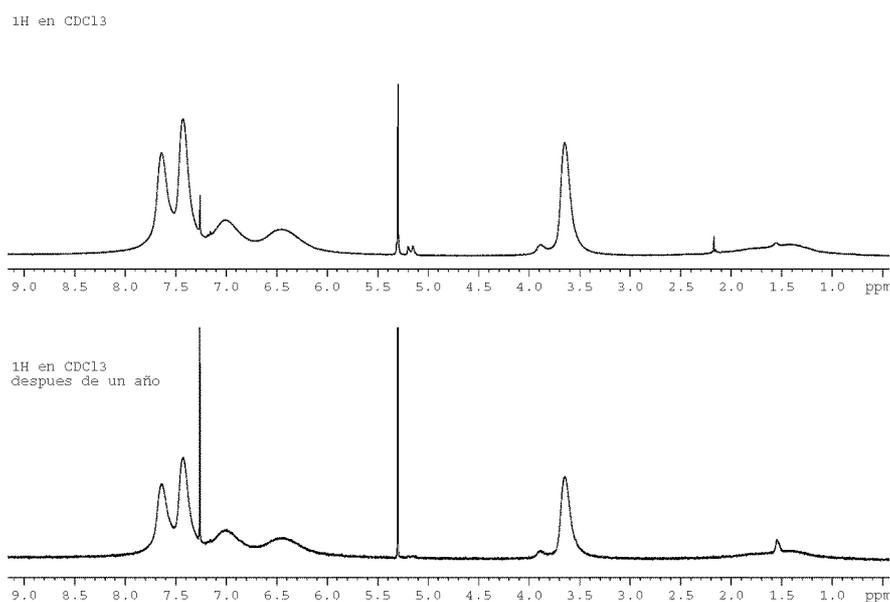


Figura 58. Espectros de HRMAS- ^1H de la **Res 2.3** antes y después de 1 año.

Los estudios de estabilidad realizados a la resina de la BPG (**Res 2.4**) muestran que también se trata de una resina estable ya que en el espectro de protón realizado al año siguiente de su formación no se observó descomposición del producto.

Por el contrario, el espectro de protón de la resina funcionalizada con el 9-AMA (**Res 2.5**), realizado después de un año, presenta señales del auxiliar quiral en disolución indicando que la resina se ha descompuesto parcialmente (Figura 59). Debido al solapamiento de las señales del 9-AMA anclado con las del 9-AMA libre no se pudo cuantificar exactamente el grado de descomposición aunque pudo estimarse que fue menor del 10% al cabo de ese tiempo.

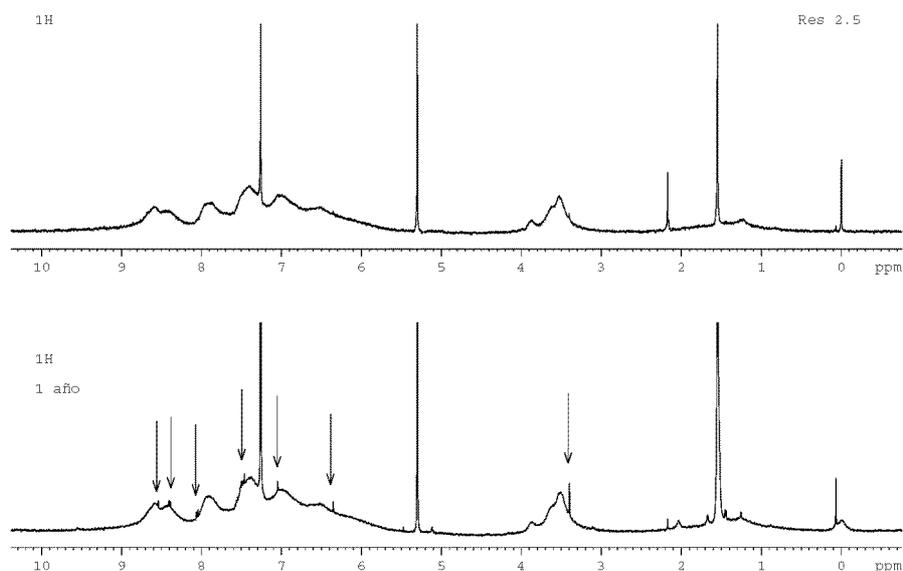


Figura 59. Espectros de HRMAS- ^1H de la **Res 2.5** antes y después de 1 año. Las señales del producto resultante de la descomposición de la resina se indican con flechas.

ESTUDIOS DE SELECTIVIDAD EN EL ATAQUE SOBRE LAS RESINAS FUNCIONALIZADAS

La calidad de estas resinas para su uso en la determinación de la configuración absoluta depende, además de su estabilidad, de la minimización de otros procesos que puedan llevar a consumir el sustrato sin convertirlo en el derivado deseado. Dos de estas posibles vías de pérdida de rendimiento estudiados por HRMAS son:

- La selectividad del ataque nucleófilo del sustrato o la DMAP sobre el anhídrido mixto de la resina.
- La pérdida de sustrato por protonación, especialmente importante en aminas.

Para el caso de aminas, ya sabíamos que tras su derivatización con resina funcionalizada con el MPA o la BPG sólo se observa en disolución la amida del MPA o la BPG correspondiente. Esto significa que la amina ataca sólo al grupo carbonilo del fragmento del auxiliar del anhídrido de la resina, de lo contrario tendríamos que ver también en disolución el

MPA o la BPG libre, por tanto, en este sentido no hay pérdida del sustrato por ataque al grupo carbonilo del *linker* (Figura 60). Sin embargo, otra reacción que pudiera ocurrir es un equilibrio ácido-base, dado que las aminas además de nucleófilas son básicas y que a medida que se produce la derivatización se está generando medio ácido (Figura 60). Si esto fuera así, la amina neutralizaría el ácido de la resina por interacción electrostática y no sería visible en el RMN de líquidos.

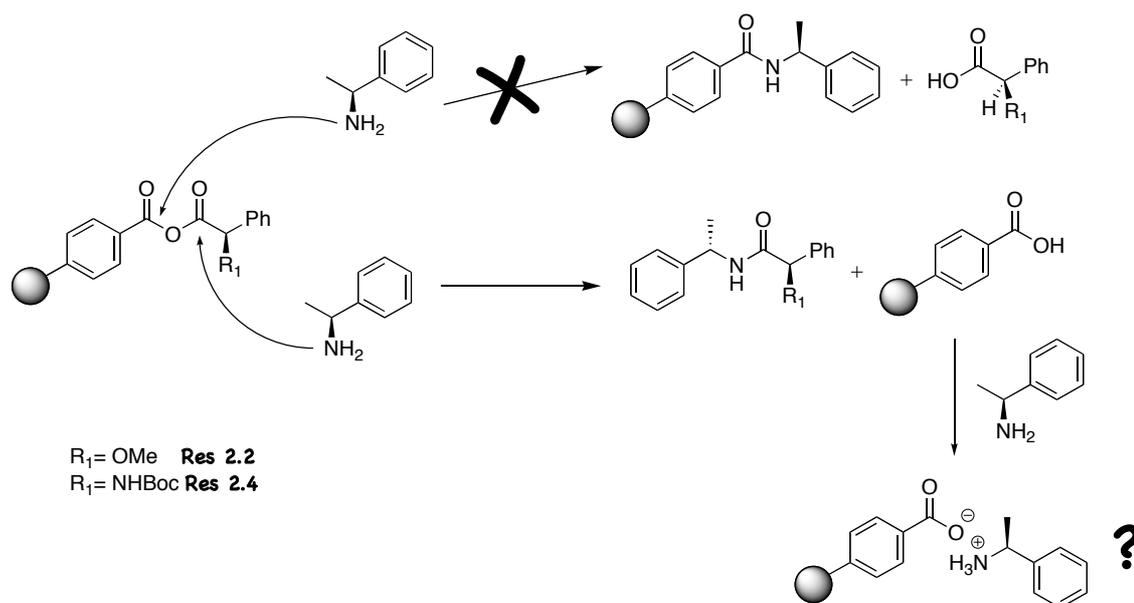


Figura 60. Posibles mecanismos de la derivatización de una amina primaria quiral en posición α , la (*S*)- α -1-feniletilamina.

En cambio, por HRMAS sí podemos determinar la presencia o no de la sal de amonio en la resina, ya que la amina protonada se comportaría como un compuesto en disolución al no estar unida covalentemente a la resina.

Para ello, se realizó primero la derivatización de la resina con el MPA con la (*S*)- α -1-feniletilamina en 10 minutos, finalizada la reacción la resina se filtró y se lavó con diclorometano. De esa muestra de resina se registró un espectro de HRMAS- ^1H en el que se observaron las señales del MPA unido a la resina debido a que se usó un exceso de 2 equivalentes de la **Res 2.2**. Con el experimento CPMG, que permitió ver lo que no está unido covalentemente a la resina, se confirmó que no se produce la formación de la sal porque no se observaron en el espectro las señales correspondientes a la amina (Figura 61). Las señales finas presentes en el espectro de CPMG de la **Res 2.2** tras la derivatización pertenecen al

MPA libre en disolución, resultado de la hidrólisis parcial del anhídrido de la resina, y a restos de las amidas del (*R*)- y (*S*)-MPA retenidas en la resina (la proporción en la que aparecen las amidas del (*R*)- y (*S*)-MPA es 2:1 porque la derivatización se realizó con resina funcionalizada con el (*R*)- y (*S*)-MPA en esa misma proporción).

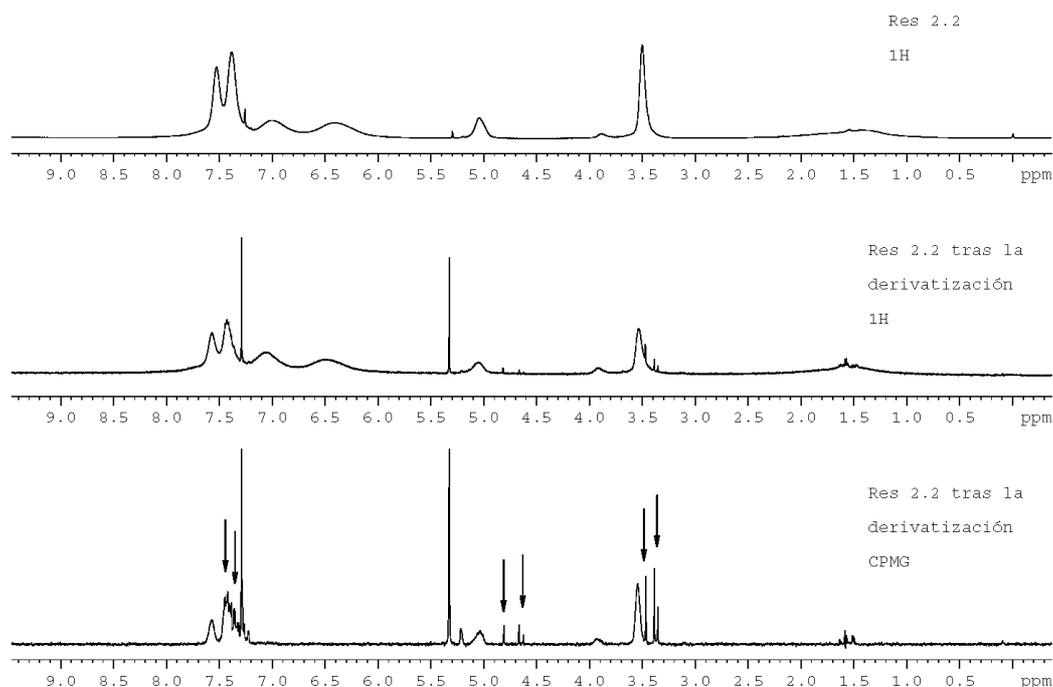


Figura 61. Espectros de HRMAS-¹H de la Res 2.2 después de la derivatización con la (*S*)-α-1-feniletilamina.

Se realizaron los mismos estudios a la resina de la BPG (**Res 2.4**) tras la derivatización con la (*S*)-α-1-feniletilamina y tampoco se observaron las señales de la amina en los espectros registrados.

Por tanto, podemos concluir que durante la reacción de derivatización de aminas con las Res 2.2 o 2.4 no se produce pérdida alguna de sustrato y la reacción tiene lugar de forma cuantitativa.

Al realizar las derivatizaciones de alcoholes secundarios quirales, alcoholes primarios quirales en posición β, cianhidrinas quirales, 1,n-dioles 2°-2° y 2°-1°, y aminoalcoholes 2°-2° y 2°-1° con las resinas del MPA o 9-AMA se detecta auxiliar libre en disolución (ver sección 3.4). Estas reacciones están catalizadas por la DMAP, que reacciona con la resina liberando el

auxiliar a la disolución como un intermedio activo, la especie de acilpiridinio. Esta especie es la que reacciona con el alcohol obteniéndose así el derivado deseado que vemos en el espectro de ^1H en disolución. La presencia del auxiliar libre en disolución puede deberse a una hidrólisis parcial del intermedio activo o al ataque de la DMAP al otro grupo carbonilo del anhídrido (ver Figura 62), con lo cual la especie reactiva se generaría sobre la resina y el ataque del sustrato produciría el éster derivado sobre la resina.

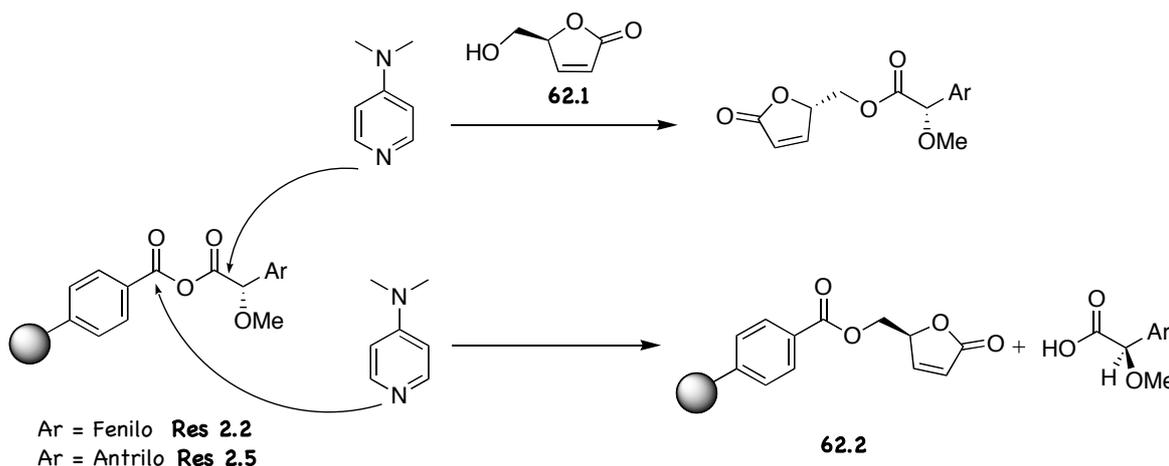


Figura 62. Mecanismos de la reacción de derivatización de los sustratos que presenten la funcionalidad hidroxilo.

Para determinar si la DMAP ataca únicamente al grupo carbonilo del auxiliar del anhídrido se han realizado estudios de HRMAS a las resinas del MPA, MTPA y 9-AMA después de realizar la derivatización con un alcohol, la (*S*)-5-hidroxi-2(5H)-furanona (**62.1**), y de su posterior filtrado y lavado con diclorometano seco.

Así, el espectro de ^1H de la resina del MPA (**Res 2.2**), después de la derivatización con el alcohol **62.1** y de su lavado, no muestra señal alguna que pueda atribuirse al éster anclado sobre la resina (Figura 63). Se observan unas señales finas características de la DMAP y el MPA en disolución, probablemente debidas a restos de estos compuestos ligados a la resina por interacción electrostática y que no se eliminaron completamente, a pesar de hacer lavados exhaustivos de la resina tras la derivatización (Figura 63, Lote 2). Creemos que proceden del intermedio de acilpiridinio-MPA que interacciona electrostáticamente con el carboxilato de la resina y que se hidroliza en parte durante la manipulación de la muestra, lo que genera también MPA libre en disolución. Estas señales desaparecen tras el experimento de difusión

permitiendo ver claramente que no hay nada ligado covalentemente sobre la resina, indicando que la DMAP sólo ataca al grupo carbonilo del auxiliar. Por todo ello, concluimos que las reacciones de derivatización de alcoholes secundarios quirales, alcoholes primarios quirales en posición β , cianhidras quirales, 1,n dioles 2°-2° y 2°-1°, y aminoalcoholes 2°-2° y 2°-1° con la **Res 2.2** se producen selectiva y cuantitativamente y que la presencia de pequeñas cantidades del MPA libre en disolución se debe a la hidrólisis parcial del intermedio de acilpiridinio-MPA.

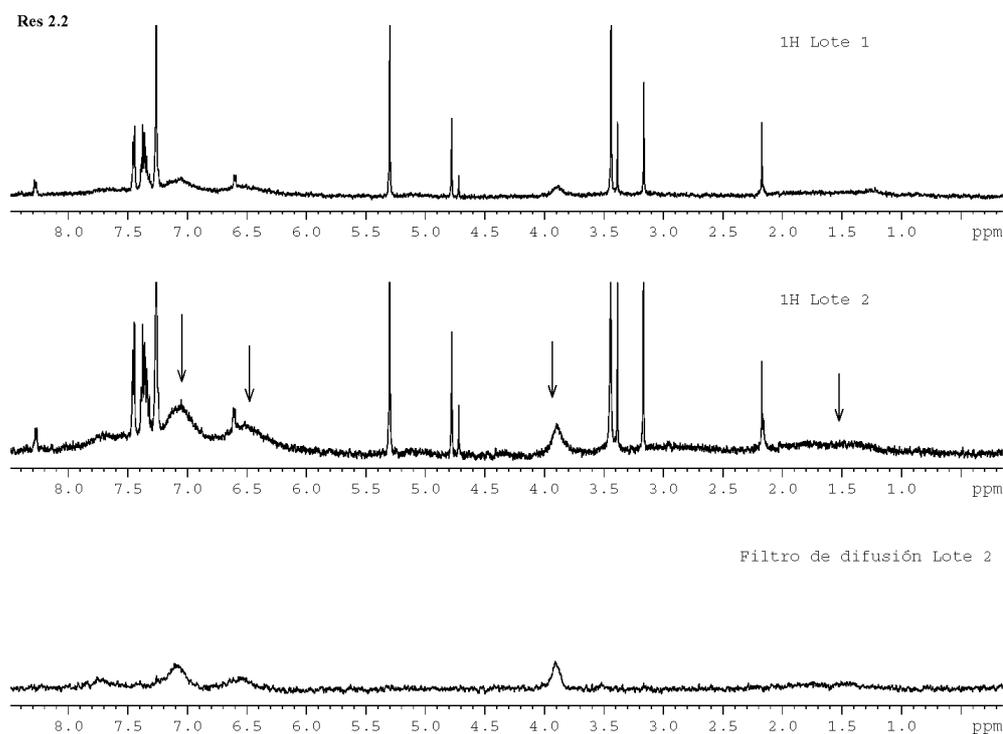


Figura 63. Espectros de HRMAS-¹H de la **Res 2.2** derivatizada con la (S)-5-hidroxi-2(5H)-furanona.

Resultados análogos se obtuvieron para la resina del 9-AMA (**Res 2.5**) tras la derivatización con el mismo alcohol, tal como puede comprobarse en sus espectros de HR-MAS (Figura 64). Se observan las señales de la resina de partida junto con otras más finas de la DMAP y el 9-AMA en disolución que no se han conseguido eliminar a pesar de los lavados, por lo que corresponden a las especies que interaccionan electrostáticamente con la resina. Por tanto, la DMAP sólo ataca al grupo carbonilo del 9-AMA unido a la resina a pesar de estar un poco más impedido que en el caso de la **Res 2.2**.

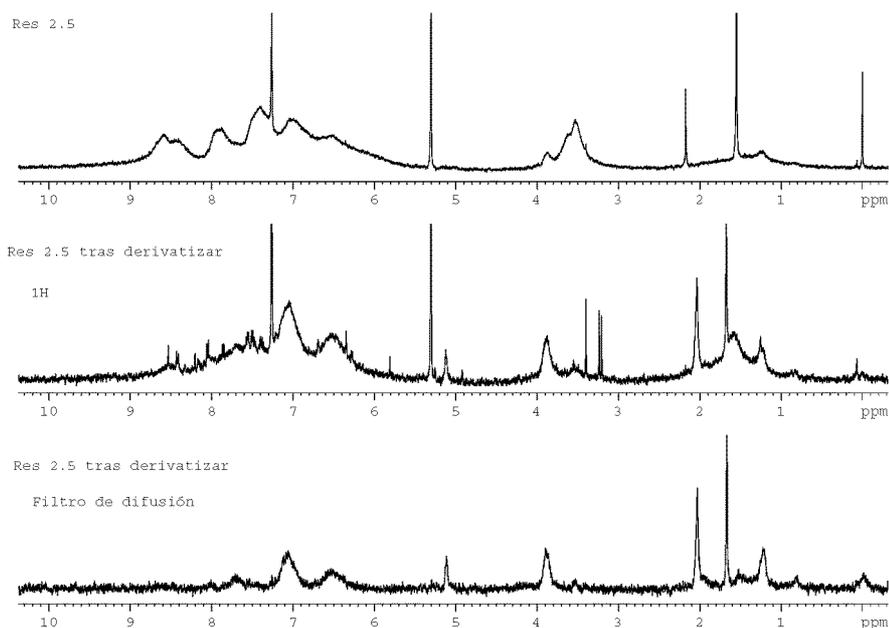


Figura 64. Espectros de HRMAS- ^1H de la **Res 2.5** derivatizada con la (S)-5-hidroxi-2(5H)-furanona.

Los estudios de HR-MAS de la resina del MTPA (**Res 2.3**), tras su derivatización con el alcohol **62.1**, dieron resultados diferentes, tal como puede verse en la Figura 65. En el espectro de ^1H se ven nuevas señales que no pasan el filtro de difusión y que por tanto, pertenecen a algo adicional unido a la resina. Los desplazamientos químicos de estas señales (indicadas con flechas en la Figura 65) son consistentes con la formación del éster sobre la resina (Figura 62, compuesto **62.2**).

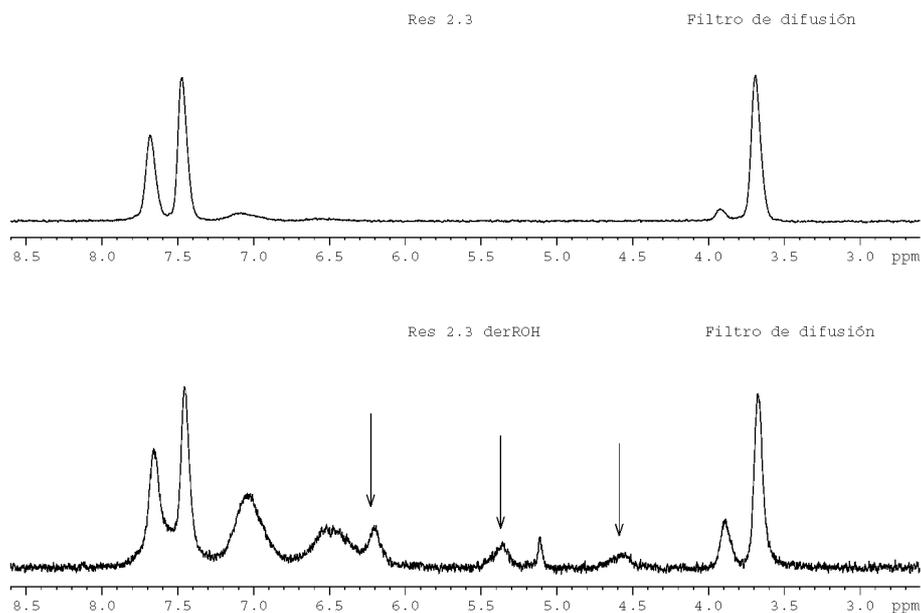


Figura 65. Espectros de HRMAS- ^1H de la **Res 2.3** derivatizada con la (S)-5-hidroxi-2(5H)-furanona.

En conclusión, deducimos que la DMAP no es selectiva en el ataque a los grupos carbonilo del anhídrido mixto de la **Res 2.3**, quizás por el impedimento que presenta el grupo carbonilo del MTPA. Por tanto, el ataque de la DMAP al grupo carbonilo del *linker* da lugar a una disminución del rendimiento de la derivatización provocando pérdidas de sustrato, por ello, no recomendamos el uso de la resina del MTPA para realizar la derivatización de este tipo de sustratos.

3.6. CONCLUSIONES

Con este trabajo se ha conseguido desarrollar una nueva metodología experimental que simplifica el proceso de derivatización necesario para la determinación de la configuración por RMN-¹H de una amplia variedad de sustratos, mediante la utilización de auxiliares quirales inmovilizados sobre un soporte sólido.

El soporte polimérico adecuado para fijar los diferentes auxiliares es una resina de poliestireno que tiene como *linker* un ácido benzoico (**Res 2**). El acoplamiento de los reactivos auxiliares se lleva a cabo en dos pasos. En un primer paso, se transforma el grupo ácido de la resina en el cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de tionilo a reflujo y en el segundo, se hace reaccionar el haluro del ácido de la resina con el auxiliar en presencia de base (DIPEA) en DCM (Figura 66).

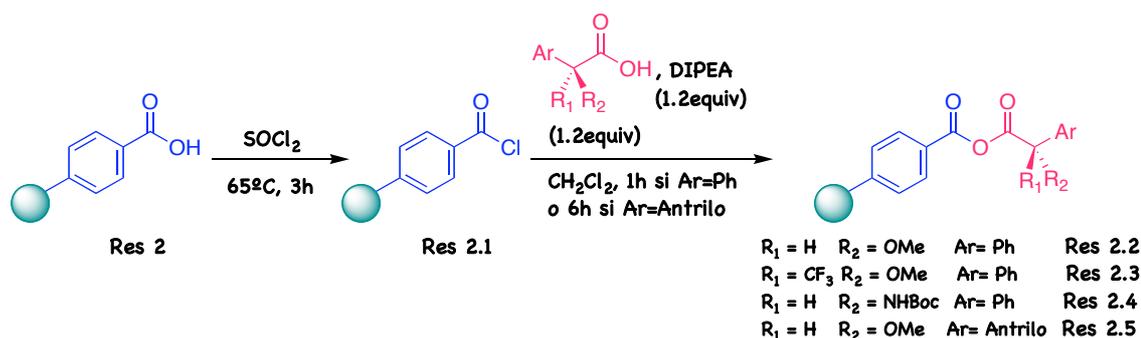


Figura 66. Acoplamiento de los auxiliares quirales a la resina.

La doble derivatización de aminas primarias quirales en α con resina funcionalizada con cada uno de los enantiómeros del auxiliar (MPA o BPG) en diferentes tubos de RMN transcurre de forma rápida (5-10 minutos), obteniéndose cuantitativamente y en estado puro las amidas diastereoisómeras, lo cual simplifica enormemente el proceso para la determinación de su quiralidad (Figura 67).

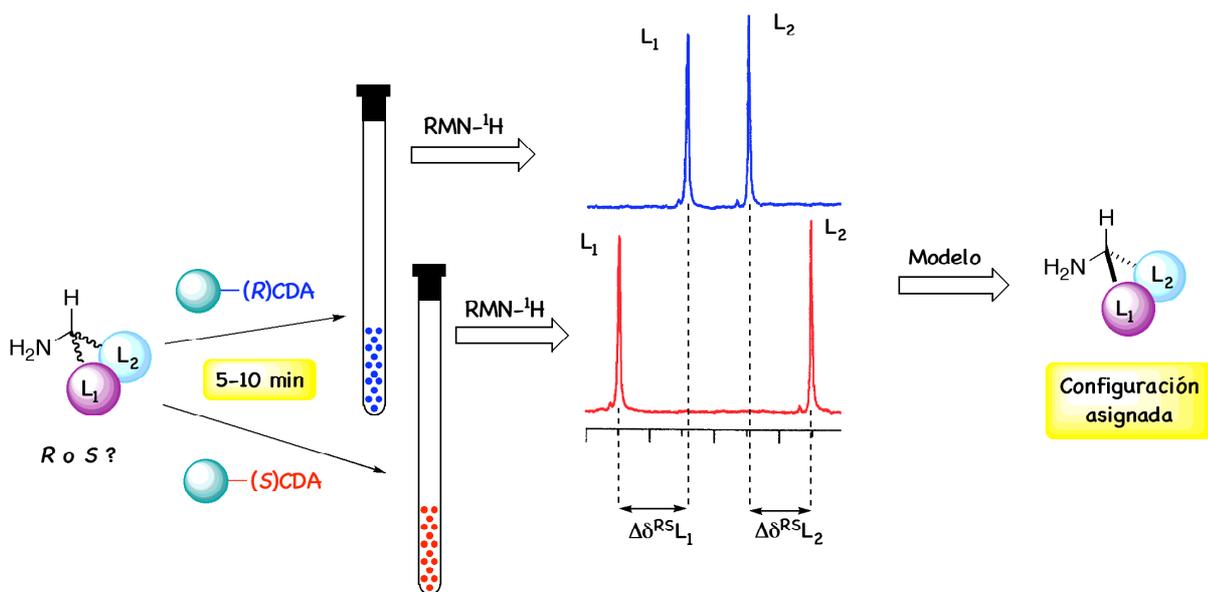


Figura 67. Procedimiento de doble derivatización para la asignación de la configuración absoluta de aminas primarias quirales en α .

La derivatización de la amina quiral en posición α con resina funcionalizada con uno de los enantiómeros del MPA, en el tubo de RMN y utilizando CD_3CN como disolvente permite obtener la amida derivada del MPA y asignar la configuración absoluta de la amina por el método de complejación con bario utilizando la mitad de muestra de sustrato (Figura 68).

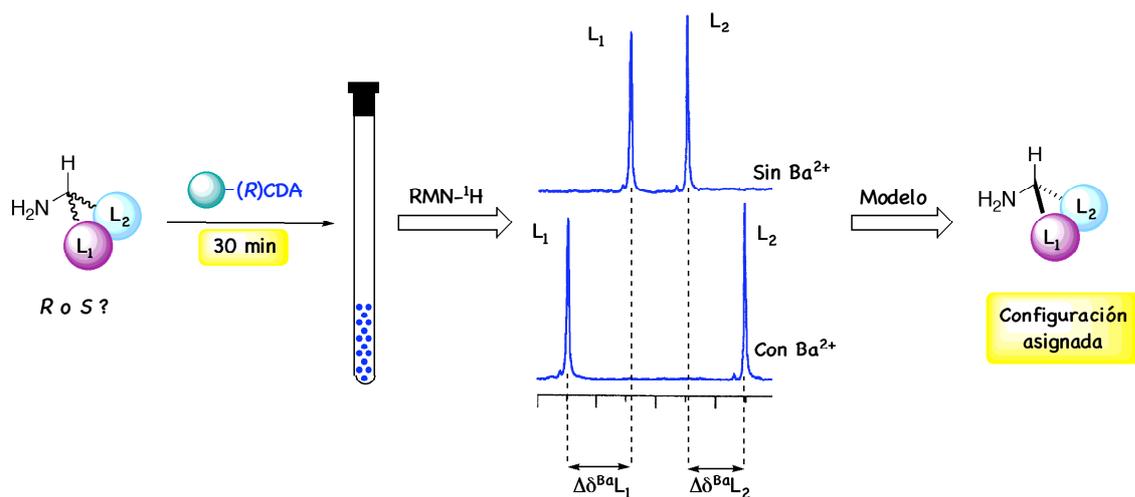


Figura 68. Procedimiento de derivatización simple para la asignación de la configuración absoluta de aminas primarias quirales en α .

Se ha desarrollado un procedimiento simple y rápido para asignar la configuración de la amina realizando una única derivatización aplicando los modelos de correlación de doble derivatización. Para ello, se realiza la derivatización de la amina con resina funcionalizada con mezclas de los enantiómeros del auxiliar en una relación conocida obteniéndose también una mezcla de las amidas derivadas en esa misma relación (Figura 69).

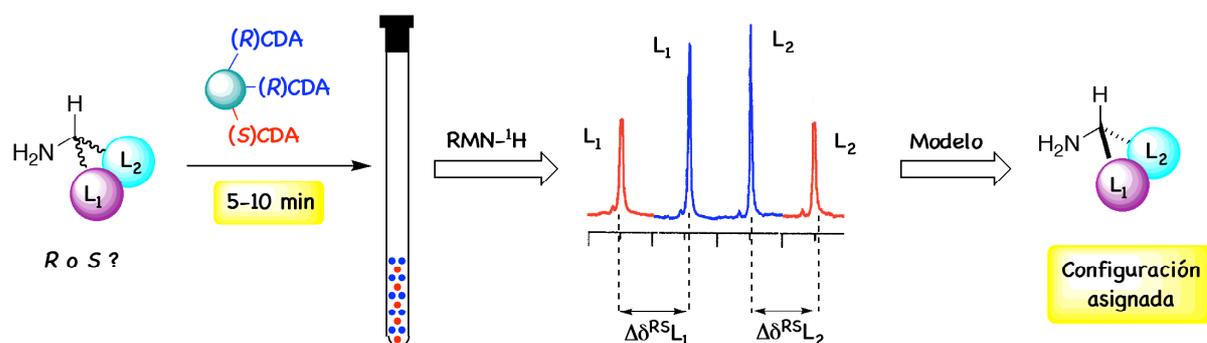


Figura 69. Procedimiento de derivatización simple con resina funcionalizada con una mezcla enantiomérica del auxiliar.

Las reacciones de derivatización doble o simple de sustratos que presentan la funcionalidad hidroxilo requieren de la adición de DMAP como agente activante. De este modo, las conversiones en los derivados requeridos para asignar la configuración absoluta en cada caso son cuantitativas y transcurren en tiempos de reacción adecuados (Figura 70). Para obtener los derivados puros en disolución se usan resinas *scavengers* como método de purificación porque permiten la eliminación de reactivos de partida sin tener que manipular la muestra evitando así pérdidas de producto.

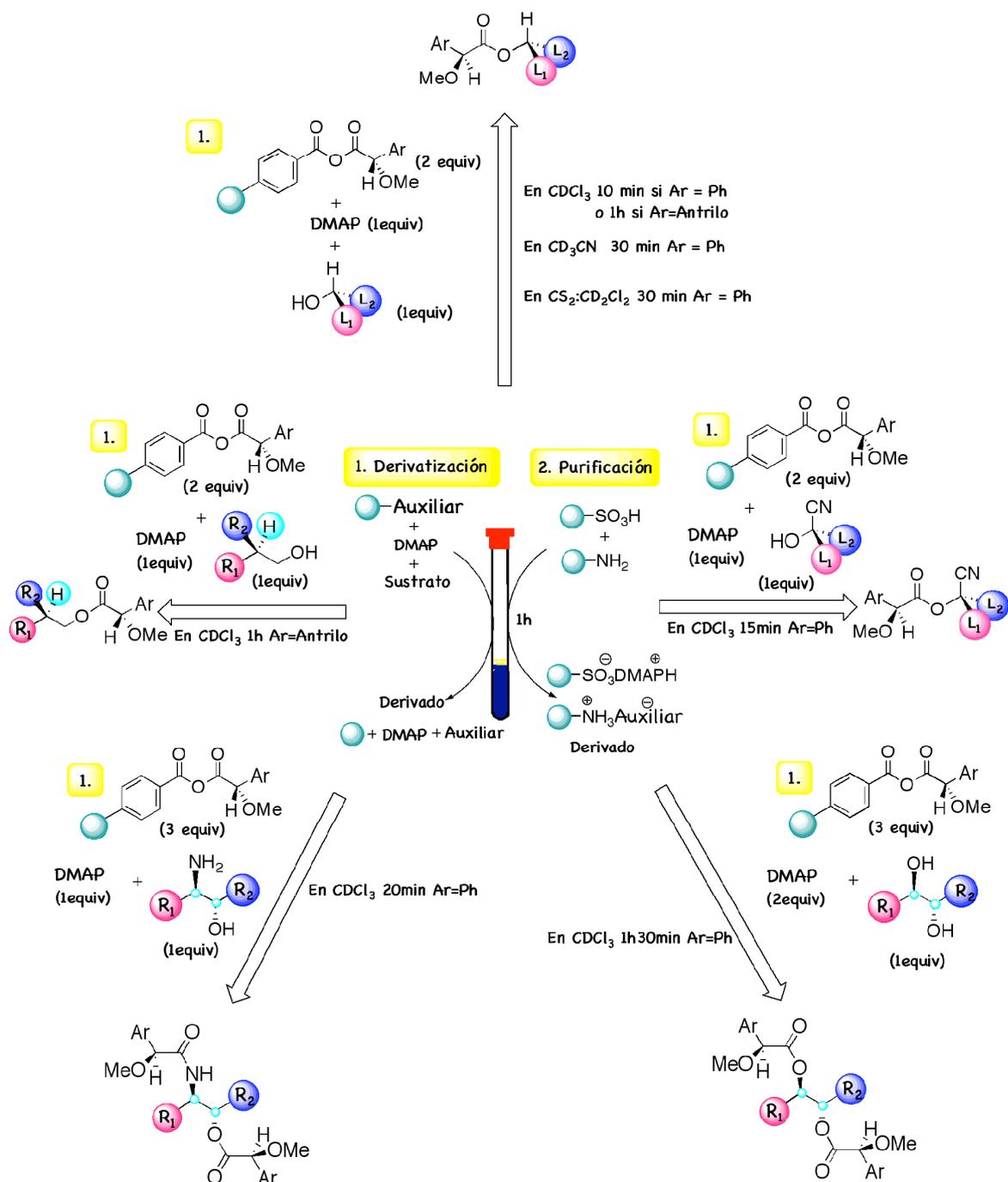


Figura 70. Esquema del procedimiento derivatización para la asignación de la configuración de alcoholes secundarios quirales, alcoholes primarios quirales en posición β , cianhidrinas quirales derivadas de aldehídos y cetonas, 1,n dioles $2^\circ-2^\circ$ y $2^\circ-1^\circ$, y aminoalcoholes $2^\circ-2^\circ$ y $2^\circ-1^\circ$.

CAPÍTULO 4

**DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA
POR RMN DE TIOLES QUIRALES EN POSICIÓN α**

4.1. ANTECEDENTES

La determinación de la configuración absoluta de un compuesto orgánico por RMN es, hoy por hoy, un problema relativamente sencillo de abordar ya que se dispone de métodos fiables de fácil aplicación para una amplia variedad de sustratos.

Incluso para aquellos casos en los que la disponibilidad de muestra es limitada se ha resuelto dicho problema con la puesta a punto de metodologías como la descrita en el capítulo anterior.

Sin embargo no puede decirse lo mismo cuando lo que se quiere es determinar la configuración absoluta de tioles quirales en posición α . El problema es que, hasta el momento, para este tipo de sustratos sólo se dispone de métodos empíricos de los cuáles algunos pueden usarse únicamente para la determinación de la riqueza enantiomérica.

A continuación se hace una descripción de estos métodos, con los auxiliares quirales y los modelos de correlación configuracional propuestos para cada uno de ellos, junto con las limitaciones que presentan.

4.1.1. ÁCIDO α -METIL- α -FENILACÉTICO: MÉTODO DE HELMCHEN

El procedimiento de Helmchen⁸¹ consiste en la preparación de los tioésteres derivados del tiol de configuración desconocida con los enantiómeros del ácido α -metil- α -fenilacético (o ácido hidratrópico, HTA). La asignación de la configuración absoluta del tiol se realiza por aplicación de la regla de Helmchen que se enuncia de la siguiente manera:

Un tiol quiral tiene la configuración absoluta que se muestra en la Figura 71 (**71.1**), si en el espectro de RMN-¹H del tioéster del (*R*)-HTA (**71.2**), la señal del grupo L₁ aparece a campo más bajo que la señal del grupo L₁ en el espectro del tioéster del (*S*)-HTA (**71.3**) y/o la señal del grupo L₂ del tioéster del (*R*)-HTA aparece a campo más alto que la señal del grupo de L₂ del tioéster del (*S*)-HTA. De ocurrir lo contrario la configuración es la del enantiómero.

⁸¹ Helmchen, G.; Schmierer, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 703-704.

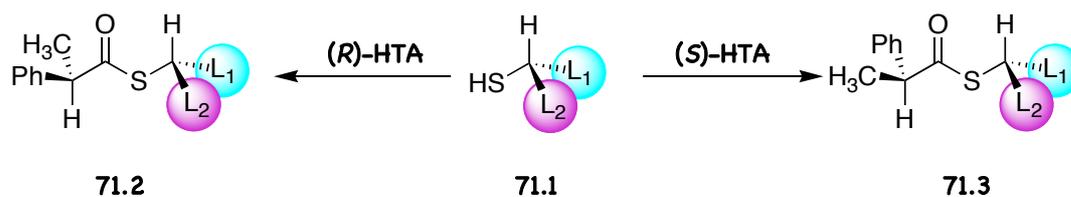


Figura 71. Correlación configuracional para los derivados del HTA.

Este método, propuesto por Helmchen y colaboradores, es empírico y está basado únicamente en los datos obtenidos experimentalmente para tres tioles de configuración absoluta conocida. Por ello, la generalidad de este método está limitada por el pequeño número de sustratos de configuración absoluta conocida usados para validar el modelo y la ausencia de un estudio conformacional que dé información sobre los fundamentos de esas correlaciones.

4.1.2. ÁCIDO α -[1-(9-ANTRIL)-2,2,2-TRIFLUOROETOXI]ACÉTICO: MÉTODO DE PIRKLE

El ácido (*R*)- α -[1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetoxi]acético⁸² (ATEA) se ha usado para la determinación de la pureza enantiomérica y asignación de la configuración absoluta de alcoholes, tioles y aminas mediante RMN-¹H.

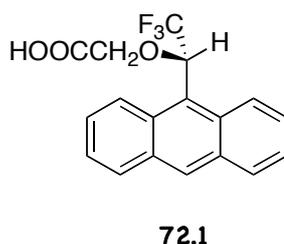


Figura 72. Ácido (*R*)- α -[1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetoxi]acético.

La principal limitación de este método reside en que el ATEA (**72.1**) se prepara a partir del (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol por lo que sólo se dispone del enantiómero *R* del auxiliar y, como consecuencia, no se puede asignar la configuración cuando se tiene un único

⁸² Pirkle, W. H.; Simmons, K. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3239-3246.

enantiómero del tiol. Cuando se dispone de los dos enantiómeros⁸³ del sustrato, para asignar su configuración se preparan los dos tioésteres del (*R*)-ATEA con los enantiómeros del sustrato, se comparan los desplazamientos químicos de los grupos L_1 y L_2 y se aplica el modelo empírico que se muestra en la Figura 73.

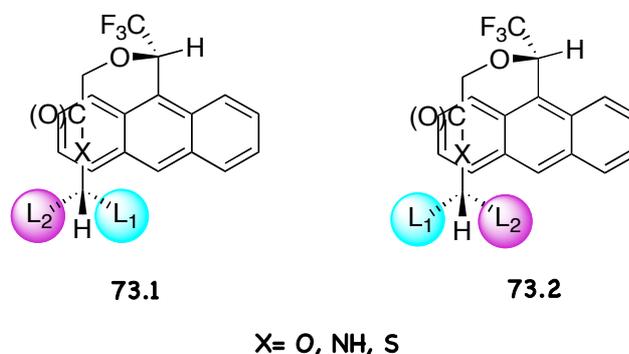


Figura 73. Correlación configuracional para los derivados del ATEA.

En el derivado **73.1** los protones del grupo L_1 resuenan a campo más alto respecto a las señales de los mismos protones en el derivado **73.2**, debido a un mayor efecto apantallante del grupo antrilo del ácido sobre L_1 . Para los protones en el sustituyente L_2 sucede lo contrario: están más apantallados en el derivado **73.2**. De esta forma se establece una relación entre la tendencia en los desplazamientos químicos y la configuración.

En lo que se refiere a la determinación de la pureza enantiomérica se emplean además las señales de otros grupos $-\text{OCH}_2\text{CO}-$, CHCF_3 y CF_3 , para los que no se ha encontrado un modelo que relacione las tendencias de los desplazamientos químicos con la configuración.

En la Tabla 5 se recogen las diferencias de desplazamientos químicos ($\Delta\delta$) para los tioésteres diastereoisómeros estudiados. Estos derivados se han preparado por reacción entre el auxiliar enantioméricamente puro y una mezcla enantiomérica del tiol. La asignación de la configuración se lleva a cabo por comparación con los datos obtenidos a partir de mezclas enriquecidas en uno de los enantiómeros del sustrato. Como puede observarse las diferencias en los desplazamientos químicos son pequeñas y el modelo se propone aunque sólo se han estudiado dos compuestos. Además, para uno de estos compuestos sólo se dan los valores de $\Delta\delta$ para uno de los sustituyentes del sustrato (L_1) y se trabaja sobre la suposición de que el valor que debe obtenerse para el otro (L_2) ha de tener el signo contrario.

⁸³ Mezclas de dos enantiómeros de un alcohol, amina o tiol en diferentes proporciones.

Tabla 5. Valores de $\Delta\delta$ para los derivados del ATEA.

L_1	L_2	X	$\Delta\delta_{L_1}(\text{ppm})$	$\Delta\delta_{L_2}(\text{ppm})$
CH_3	Ph	S	0.05	-
CH_3	CO_2CH_3	S	0.03	0.06

Los autores estudian, también, análogos del ATEA en los que el grupo antrilo se reemplaza por un fenilo, un 1-naftilo y un 3-pirenilo pero las diferencias de desplazamientos químicos son siempre mayores en los derivados del ATEA.

Se estudia, además, la posibilidad de que interacciones entre el grupo antrilo y L_1 o L_2 alteren las conformaciones de **73.1** y **73.2**. Para ello, prepararon derivados del ATEA en los que uno de los sustituyentes contiene un carbonilo que pudiera estabilizar/desestabilizar, por efecto electrónico, una de las conformaciones. Sin embargo, los valores $\Delta\delta$ obtenidos para dichos compuestos no difieren mucho del resto. En ningún caso se ha comprobado la eficacia del método con un sustrato impedido, descartándose cualquier tipo de desestabilización por interacción estérica.

Por último, se han registrado los espectros de algunos derivados del ATEA a -50°C observándose que los valores de $\Delta\delta$ no se modifican, lo que sugiere que la población de las conformaciones **73.1** y **73.2** es alta a temperatura ambiente.

4.1.3. DICLORURO DEL ÁCIDO METILFOSFÓNICO Y DIAZAFOSFOLIDINAS

El dicloruro del ácido metilfosfónico se propone únicamente como reactivo para la determinación de la pureza enantiomérica de tioles quirales por Feringa y colaboradores.⁸⁴ Este auxiliar reacciona limpia y cuantitativamente con tioles quirales formando los tiofosfonatos diastereoisómeros (Figura 74). El exceso enantiomérico se determina a partir de la relación de las integrales de las señales de los espectros de RMN-³¹P de los diastereoisómeros resultantes.

⁸⁴ (a) Feringa, B. L.; Smaardijk, A.; Winberg, H.; Strijtveen, B.; Kellog, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 997-1000.

(b) Strijtveen, B.; Feringa, B. L.; Kellog, R. M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 123-130.

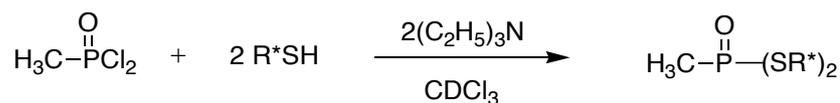


Figura 74. Derivatización de mezclas enantioméricas de tioles con el dicloruro del ácido metilfosfónico.

Feringa y colaboradores⁸⁵ también proponen la síntesis y aplicación de dos nuevos agentes derivatizantes de fósforo trivalente, las diazafosfolidinas de (*S*)- α -1-feniletilamina (Figura 75, compuestos **75.1** y **75.2**), para la determinación del exceso enantiomérico de tioles por RMN-³¹P. Estos nuevos auxiliares se preparan fácilmente a partir de la (*S*)- α -1-feniletilamina, el 1,2-dicloroetano o el 1,3-dicloropropano y la triamida de hexametilfósforo en buenos rendimientos. Los derivados diastereoméricos son cuantitativamente preparados por intercambio del fragmento de la dimetilamina de **75.1** y **75.2** por reacción con los tioles en el tubo de RMN (Figura 75). Los espectros de RMN-³¹P de los derivados se obtienen directamente sin necesidad de realizar purificación alguna.

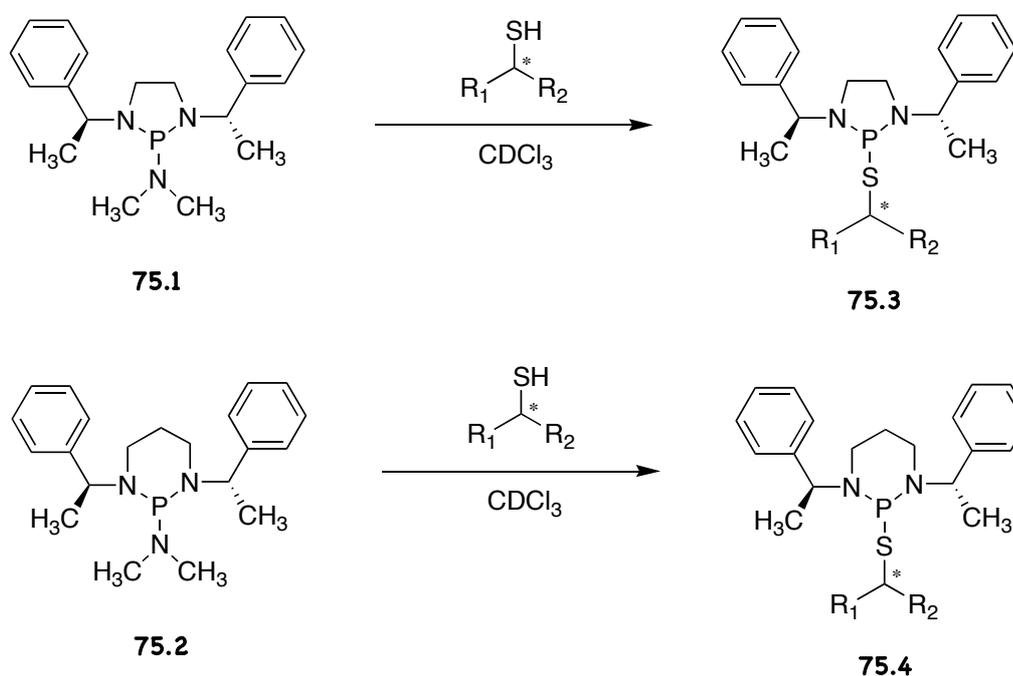


Figura 75. Derivatización de tioles con las fosfonilidas de la (*S*)- α -1-feniletilamina.

⁸⁵ Hulst, R.; Koen de Vries, N.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 699-708.

Alexakis, Mutti y Mangeney,⁸⁶ introducen otras diazafosfolidinas de diaminas quirales como reactivos para la determinación de la composición enantiomérica de alcoholes, tioles y aminas (Figura 76, compuestos **76.1**, **76.2** y **76.3**). El uso de una u otra como auxiliar depende del tipo de sustrato a estudiar.

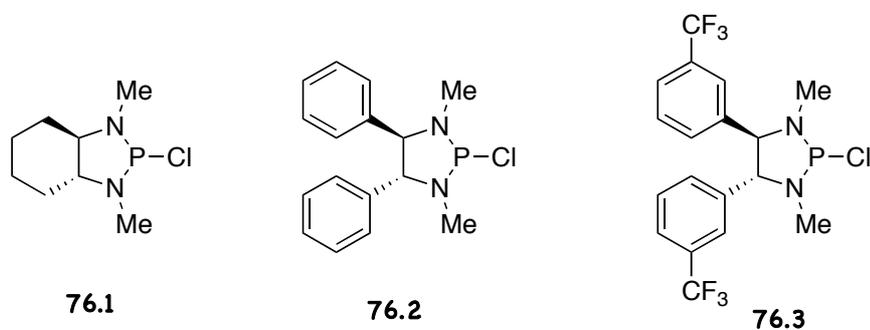


Figura 76. Estructuras de las diazafosfolidinas de diaminas quirales.

Además, ponen a punto un nuevo protocolo experimental en el que se preparan directamente en el tubo de RMN el reactivo auxiliar y los derivados diastereoisómeros en 5 minutos. Este procedimiento consiste en la reacción en el tubo de la diamina quiral con 1 equiv. de PCl_3 en presencia de una base (amina terciaria) en CDCl_3 (Figura 77). Esta reacción es cuantitativa y rápida. Inmediatamente después, se adiciona la mezcla enantiomérica cuya composición se quiere determinar formándose los derivados diastereoméricos cuantitativa e instantáneamente también. En un segundo paso, se forman los derivados **77.4** y **77.5** por adición al tubo de azufre o selenio porque mejora la separación de las señales de $\text{RMN-}^{31}\text{P}$.

⁸⁶ (a) Alexakis, A.; Mutti, S.; Mangeney, P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1224-1237. (b) Alexakis, A.; Frutos, J. C.; Mutti, S.; Mangeney, P. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3326-3334.

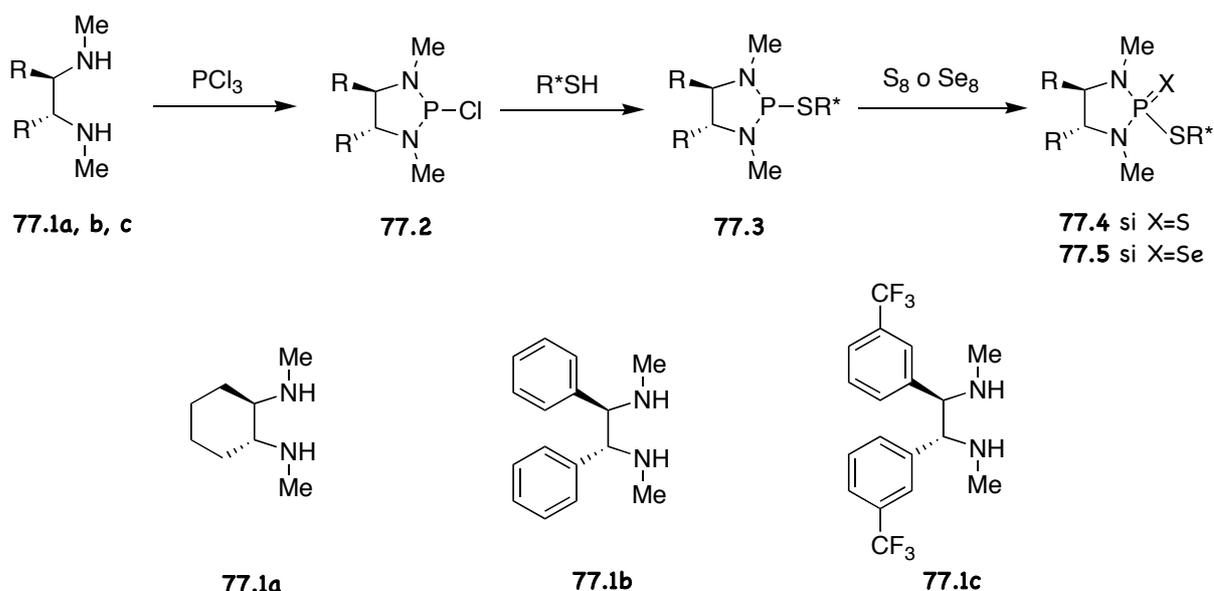


Figura 77. Procedimiento experimental de derivatización.

Los compuestos **77.4** y **77.5** son estables y se pueden aislar haciendo posible el análisis de los mismos por RMN de 1H , ^{13}C y ^{19}F .

Sin embargo, en ninguno de los casos se establece un modelo que correlacione las diferencias en los desplazamientos químicos con la configuración absoluta.

4.1.4. ÁCIDO 3 β -ACETOXIETÍNICO

Kita y colaboradores⁸⁷ observan diferencias en los espectros de RMN de protón de los tioésteres diastereoisómeros obtenidos por reacción de varios (\pm)-ariletanotioles (**78.1**) con el cloruro de ácido 3 β -acetoxietínico (**78.2**). En concreto, los valores de desplazamiento químico del β -Me de la posición 18 en el anillo del esteroide es diferente para los diastereoisómeros, debido al efecto apantallante que ejerce el grupo arilo del tiol sobre este metilo en uno de los diastereoisómeros (Figura 78).

⁸⁷ Matsugi, M.; Hagimoto, Y.; Itoh, K.; Nojima, M.; Kita, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 460-462.

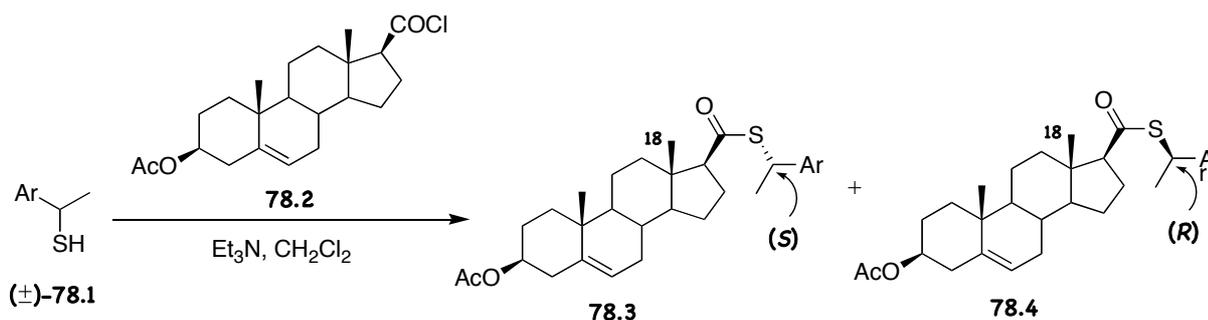


Figura 78. Derivatización de 1-ariletanotioles con el ácido 3 β -acetoxietínico.

Para determinar cuál es el diastereoisómero en el que el Me de la posición 18 está apantallado por el anillo aromático del tiol, se preparan los tioésteres de varios (\pm)-1-ariletanotioles (en un ee conocido) con el cloruro del ácido de 78.2. Al registrar los espectros de los derivados, se encuentra que el diastereoisómero que muestra el efecto apantallante en todos los casos es el derivado del (*S*)-tiol (Tabla 6). Así, en los ejemplos estudiados cuando la estereoquímica del tiol es la (*S*) la señal del 18 β -Me sale a un desplazamiento químico comprendido entre 0.54 y 0.58 ppm, mientras que si la estereoquímica del tiol es la (*R*) el valor del desplazamiento químico sale entre 0.69-0.71

Tabla 6. Valores de δ de la señal 18 β -Me para los tioésteres diastereoisómeros estudiados.

Ar	δ de 18 β -Me en 78.4 y 78.5 (ppm)	Configuración de 78.1
Ph	0.57	<i>S</i>
	0.69	<i>R</i>
4-Metoxifenil	0.58	<i>S</i>
	0.69	<i>R</i>
4-Clorofenil	0.54	<i>S</i>
	0.68	<i>R</i>
2-Naftil	0.57	<i>S</i>
	0.71	<i>R</i>
2-Piridil	0.56	<i>S</i>
	0.69	<i>R</i>
Bencil	0.55	<i>S</i>
	0.66	<i>R</i>

Los autores, basándose en estos resultados, proponen las siguientes reglas para determinar la estereoquímica de 1-ariletanotioles quirales:

1. La estereoquímica del ariletanotiol es *S*, cuando el valor del desplazamiento químico de la señal del 18 β -Me del anillo del esteroide del tioéster sale a campo más alto de 0.58 ppm.

2. La estereoquímica del ariletanotiol es la *R*, cuando el valor del desplazamiento químico de la señal del 18 β -Me del anillo del esteroide del tioéster sale a campo más bajo de 0.69 ppm.

Este método sólo es aplicable a tioles en los que uno de los sustituyentes del centro quiral sea un arilo, ya que este grupo es el responsable del efecto apantallante observado por RMN. Además, la asignación se hace mediante el análisis de una única señal por lo que no se dispone de un criterio para saber en qué momento falla el método.

4.1.5. CONCLUSIONES

Se acaba de presentar un resumen de los auxiliares quirales utilizados para la determinación de la configuración absoluta y la pureza enantiomérica de tioles quirales. En todos los casos, el criterio que se sigue para plantear un modelo de correlación configuracional, que explique el resultado experimental, es el análisis de las diferencias de desplazamiento químico de los tioésteres diastereoisómeros (por reacción del tiol con los enantiómeros del auxiliar o de una mezcla enantiomérica del tiol con uno de los enantiómeros del auxiliar).

La generalidad de la aplicación de los métodos de determinación de la configuración absoluta por RMN está condicionada por el número y variedad estructural de compuestos estudiados, sin embargo, hemos visto que en los métodos propuestos este número es pequeño. Además, en ningún caso se ha recurrido a estudios más exhaustivos, como estudios teóricos de estructura y energía o RMN dinámico, que permitan esclarecer la composición conformacional responsable del comportamiento observado empíricamente.

Por tanto, podemos concluir que hasta el momento no disponemos de un método general para la asignación de la configuración absoluta de tioles por RMN.

4.2. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN DE TIOLES QUIRALES EN POSICIÓN α

Dado que, aún hoy en día, no disponemos de un método general para la determinación de la configuración absoluta de tioles quirales por RMN describiremos, en este capítulo, los esfuerzos hechos para el desarrollo de una metodología efectiva para realizarlo.

Hemos visto que el método general para la determinación de la configuración absoluta por RMN consiste en la derivatización de un sustrato quiral **B**, de configuración absoluta desconocida, con los enantiómeros de un auxiliar quiral **A** y a continuación se registran y comparan los espectros de RMN de los diastereoisómeros resultantes [(*R*)-**A**-(?)**B** y (*S*)-**A**-(?)**B**]. La asignación de la configuración de **B** se basa en la existencia de una correlación entre la estereoquímica del centro quiral del auxiliar **A** y la diferencia de los desplazamientos químicos de los sustituyentes del centro quiral del sustrato L_1 y L_2 en los dos diastereoisómeros, $\Delta\delta^{RS}L_1$ y $\Delta\delta^{RS}L_2$ ¹¹ (Figura 79).

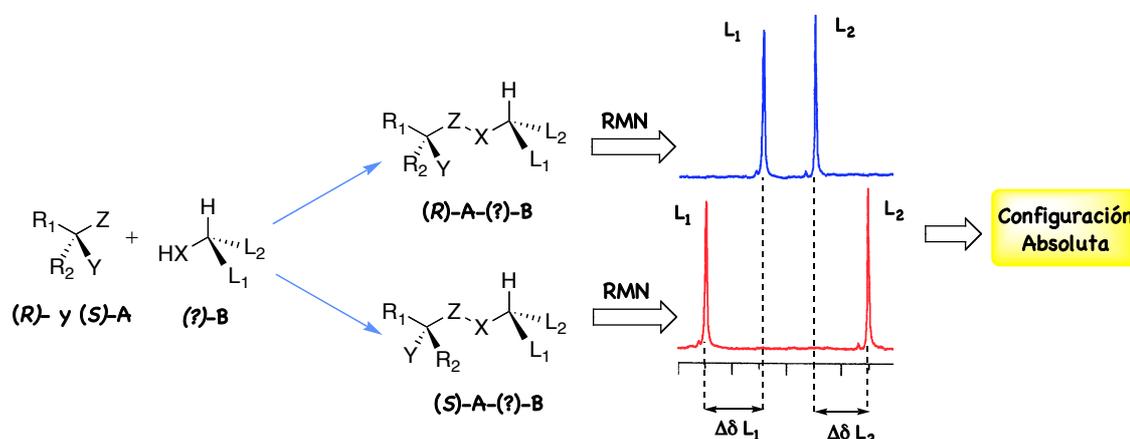


Figura 79. Procedimiento general para la asignación de la configuración absoluta por RMN.

Para que esta correlación se traduzca en un modelo general de asignación de la configuración absoluta para un determinado tipo de sustratos, se ha de cumplir que:

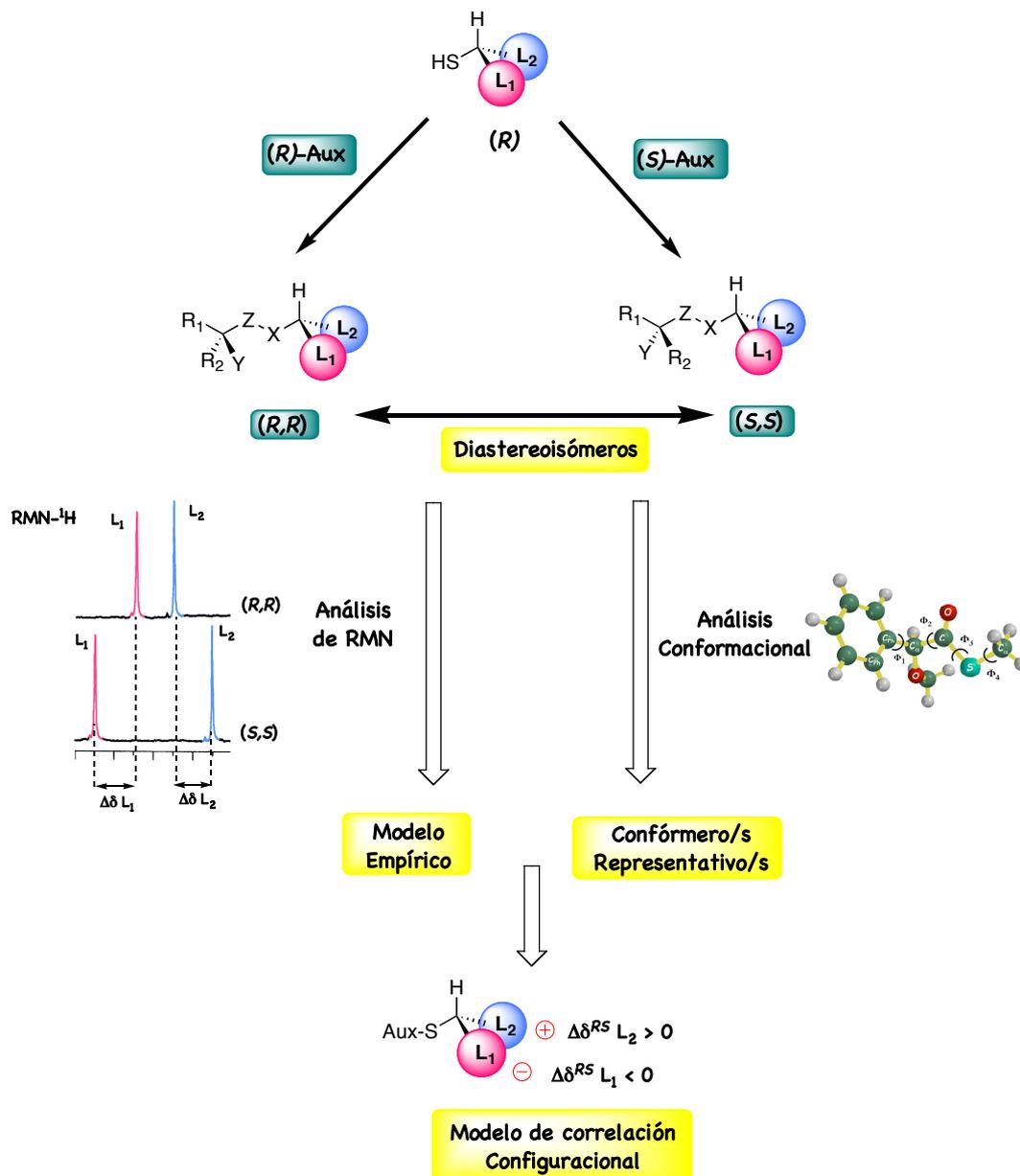
- ✓ La composición y preferencia conformacional deben ser idénticas e independientes de la naturaleza de los sustituyentes L_1 y L_2 en los dos diastereoisómeros.
- ✓ Y además, en ambos diastereoisómeros esa preferencia conformacional debe ser tal que el grupo anisotrópico **Y** del auxiliar actúe fuerte y selectivamente sobre L_1 y L_2 , de manera que en un diastereoisómero **Y** afecte preferentemente a L_1 y en el otro diastereoisómero debe hacerlo sobre L_2 .

A la hora de establecer un modelo de correlación configuracional, se analiza el comportamiento por RMN de los derivados de una serie de sustratos de configuración conocida con un auxiliar dado y se determina cuál es el efecto que provoca el auxiliar sobre los sustituyentes a ambos lados del centro quiral. Si se cumplen los dos requisitos anteriores existirá una tendencia en el movimiento de las señales de L_1 y L_2 en ambos derivados, que permitirá formular un modelo empírico que correlacione la configuración de ese tipo de sustratos con los signos de las diferencias observadas en los desplazamientos químicos ($\Delta\delta^{RS}$) de los sustituyentes L_1 y L_2 . A continuación, se realiza un análisis conformacional para conocer la estructura y energía de los conformeros implicados en el equilibrio conformacional de los derivados en disolución, así como la intensidad y dirección del efecto anisotrópico de **Y** sobre L_1 y L_2 en cada uno de ellos, ya que los desplazamientos químicos de los derivados en el espectro de RMN serán el resultado del balance entre las poblaciones relativas de cada conformero en el equilibrio. Para simplificar, se puede asociar el espectro de RMN a un único conformero, el más significativo desde el punto de vista de RMN, prescindiendo de los demás por ser poco abundantes y/o por no ejercer el grupo anisotrópico **Y**, en dichas conformaciones, una influencia importante sobre los sustituyentes L_1 y L_2 .

La comprensión del equilibrio conformacional permite no sólo explicar el comportamiento observado por RMN sino que además permite indagar en el estudio de otros auxiliares más eficaces y nuevas metodologías.

Dado que es nuestro objetivo establecer un modelo de correlación configuración/desplazamiento químico general y fiable para tioles con un centro quiral en posición α , desarrollaremos esta metodología aplicándola a este tipo de sustratos (Esquema 1). En primer lugar se estudiarán por RMN los derivados de un grupo de tioles quirales de configuración conocida con determinados reactivos auxiliares. Si existe un comportamiento reproducible con alguno de los auxiliares estudiados, llevaremos a cabo cálculos teóricos de estructura y energía y experimentos de RMN dinámico para determinar el/los conformero/s

representativo/s desde el punto de vista de RMN responsable/s del comportamiento observado.



Esquema 1

Finalmente, una vez establecido el modelo de correlación configuracional para tioles con un centro quiral en α , pondremos a punto la metodología descrita en el capítulo anterior para la preparación de los derivados directamente en el tubo de RMN.

4.2.1. ELECCIÓN DEL AUXILIAR QUIRAL: ÁCIDOS ARILMETOXIACÉTICOS (AMAAS)

Iniciamos nuestro trabajo con la búsqueda de reactivos auxiliares que nos permitan asignar la configuración absoluta por RMN de ^1H de tioles quirales en posición α .

Los auxiliares quirales más comunes usados en la asignación de configuraciones absolutas son los ácidos arilmetoxiacéticos (AMAAs, Figura 80), ya que reúnen las características adecuadas y así lo han demostrado en un amplia variedad de sustratos quirales.⁵ Por ello, estos son los primeros reactivos auxiliares que hemos probado con tioles.

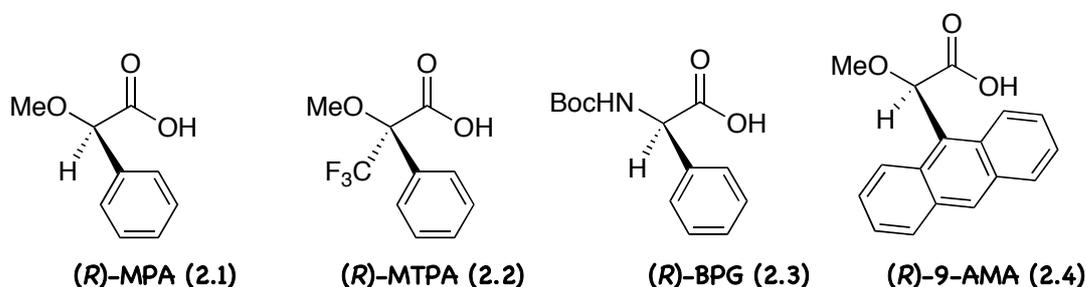


Figura 80. Principales ácidos arilmetoxiacéticos.

Para determinar el efecto de cada auxiliar en las señales de RMN- ^1H de los sustituyentes del centro quiral (L_1/L_2) de un tiol en los diastereoisómeros resultantes, se derivatizó una mezcla racémica de un tiol quiral con un enantiómero de estos auxiliares y se registraron los espectros de RMN de ^1H correspondientes. Primeramente se analizaron los valores de $\Delta\delta^{88}$ de los sustituyentes directamente unidos al centro quiral de ambos derivados. Los resultados pueden verse en la Figura 81.



Figura 81. Valores absolutos de $\Delta\delta$ de los derivados de 2-pentanotiol con el (R)-MPA, (R)-MTPA, (R)-9-AMA y la (R)-BPG (en CDCl_3).

⁸⁸ Datos en valor absoluto.

De estos datos concluimos que el auxiliar que provoca una mayor separación de las señales L_1 y L_2 entre los diastereoisómeros resultantes es el MPA. En el caso de los auxiliares BPG y MTPA, que presentan diferentes grupos polares con respecto al MPA, los $\Delta\delta$ son ligeramente más bajos. El 9-AMA, a pesar de tener el anillo aromático de mayor tamaño, es el que presenta los $\Delta\delta$ más bajos. Por tanto, de los diferentes AMAAs ensayados, el auxiliar más adecuado para tioles secundarios quirales es el MPA.

4.2.2. MODELO EMPÍRICO DE CORRELACIÓN CONFIGURACIONAL PARA LOS TIOÉSTERES DEL MPA

Para determinar si podíamos correlacionar el signo de $\Delta\delta^{RS}$ de las señales de los sustituyentes del centro quiral (L_1 y L_2) de los derivados del MPA con la configuración del tiol, se prepararon los tioésteres del (*R*)- y (*S*)-MPA de una serie de tioles quirales de configuración conocida y se analizaron los espectros de RMN- ^1H de los tioésteres diastereoisómeros.

Así, a modo de ejemplo, en la Figura 82 se muestran los espectros de RMN- ^1H de los tioésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA del (*S*)-2-butanotiol. En el espectro del derivado del (*R*)-MPA se observa que las señales del etilo aparecen a campo más alto que en el del derivado del (*S*)-MPA. En cambio, la señal del metilo aparece desplazada a campo más bajo en el espectro del derivado del (*R*)-MPA que en el del (*S*)-MPA. El cálculo de $\Delta\delta^{RS}$ para estos sustituyentes se traduce en valores de $\Delta\delta^{RS}$ menores que cero (o negativos) para el etilo y valores $\Delta\delta^{RS}$ mayores que cero (o positivos) para el metilo.

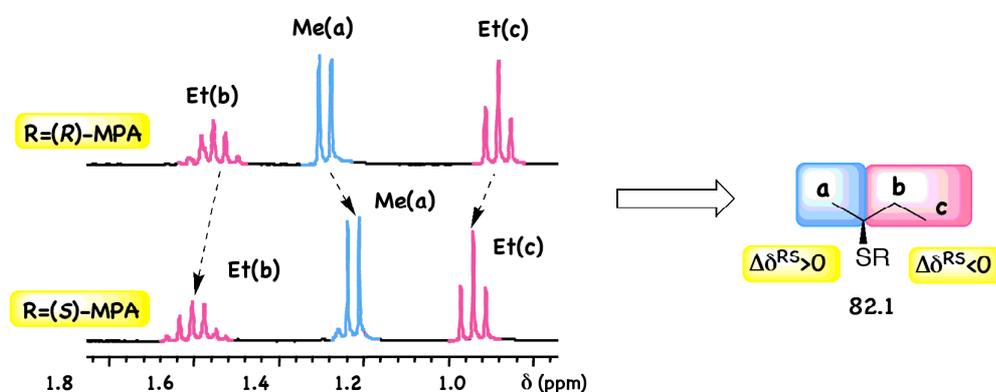


Figura 82. Espectros de RMN- ^1H de los tioésteres del (*R*)- y (*S*)-MPA del (*S*)-2-butanotiol.

Cuando se analizan los espectros de RMN-¹H de los tioésteres del MPA del tiol de configuración contraria el comportamiento observado es el inverso, de tal manera que los valores $\Delta\delta^{RS}$ son mayores que cero para el etilo y menores que cero para el metilo (Figura 83).

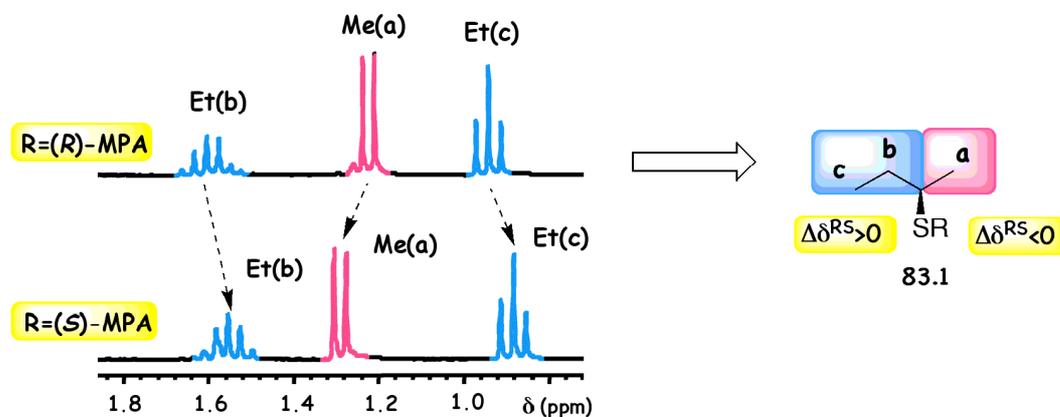


Figura 83. Espectros de RMN-¹H de los tioésteres del (R)- y (S)-MPA del (R)-2-butanotiol.

Esta misma tendencia se cumple para los derivados del MPA de una amplia variedad estructural de tioles de configuración conocida. Por tanto, se puede establecer una correlación de la configuración absoluta del tiol quiral con los signos de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los sustituyentes unidos al centro quiral. En la Figura 84 se muestran las estructuras de los tioles quirales estudiados así como los valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos experimentalmente.

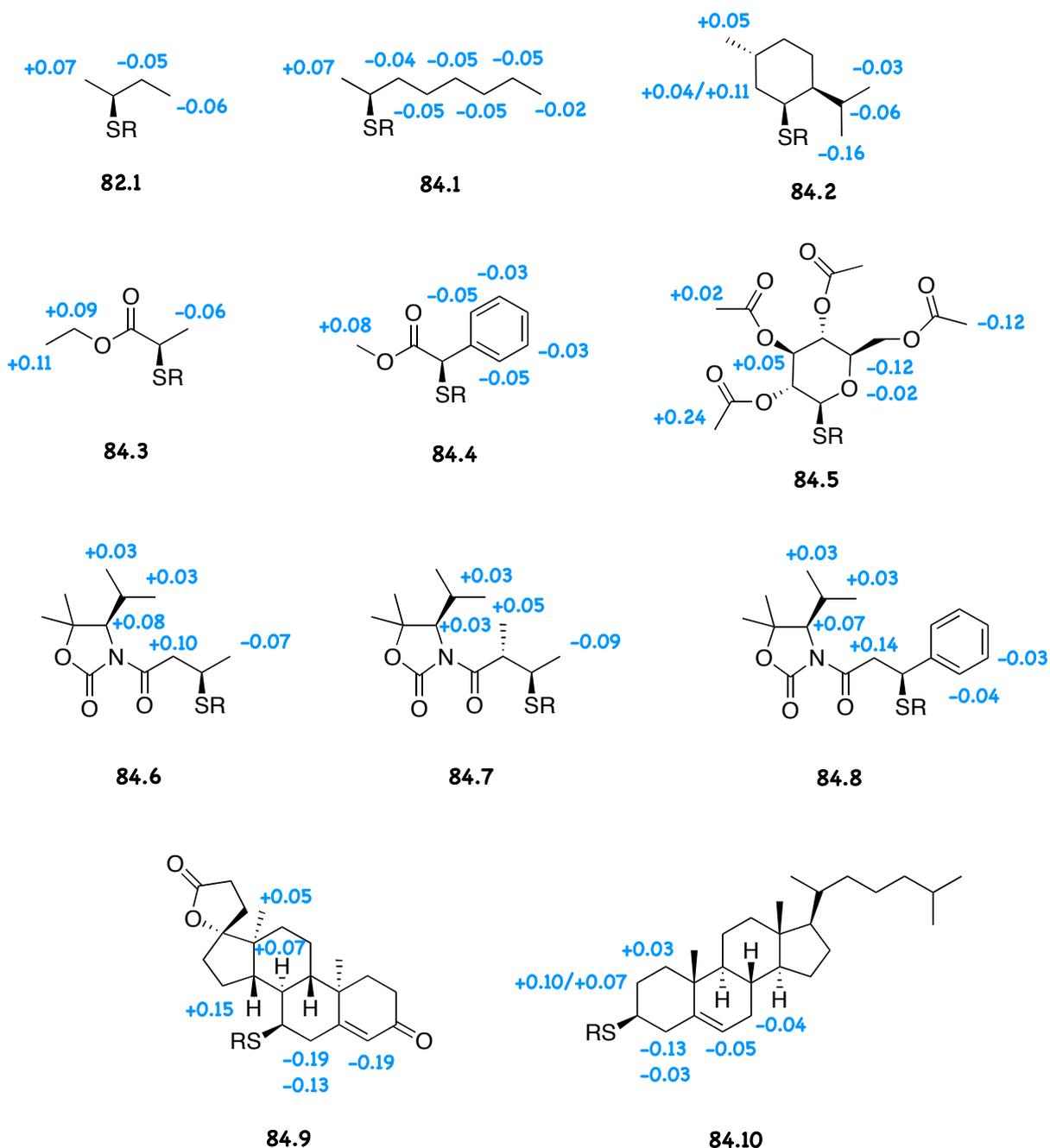


Figura 84. Valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ obtenidos de los espectros de RMN- ^1H de los tioésteres del (*R*) y (*S*)-MPA de tioles de configuración absoluta conocida (en CDCl_3).

A la vista de estos resultados, el modelo de correlación configuracional que se deduce de estos datos es el que se muestra en la Figura 85. Este modelo sitúa a los protones del centro quiral del tiol que presenten valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ positivos en el lugar de L_1 y a los protones que presenten valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ negativos en el lugar de L_2 .

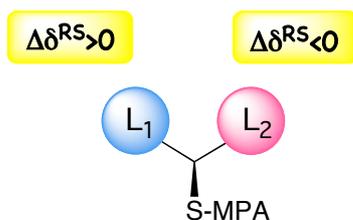


Figura 85. Modelo empírico de correlación configuracional de tioles quirales por doble derivatización con el MPA.

Una vez establecido el modelo empírico, procedimos a estudiar los fundamentos de esta distribución de signos.

4.2.3. ANÁLISIS DE LAS CONTRIBUCIONES APANTALLANTES Y DESAPANTALLANTES DEL MPA

Para tratar de determinar la contribución de cada enantiómero de MPA sobre el desplazamiento químico de los sustituyentes del tiol quiral en los tioésteres derivados, se compararon sus espectros con los del tioacetato del tiol.

Hemos escogido para tal fin a los tioésteres de (*R*)-MPA y (*S*)-MPA del (*S*)-2-butanotiol y el tioacetato del (*S*)-2-butanotiol y sus espectros pueden verse en la Figura 86.

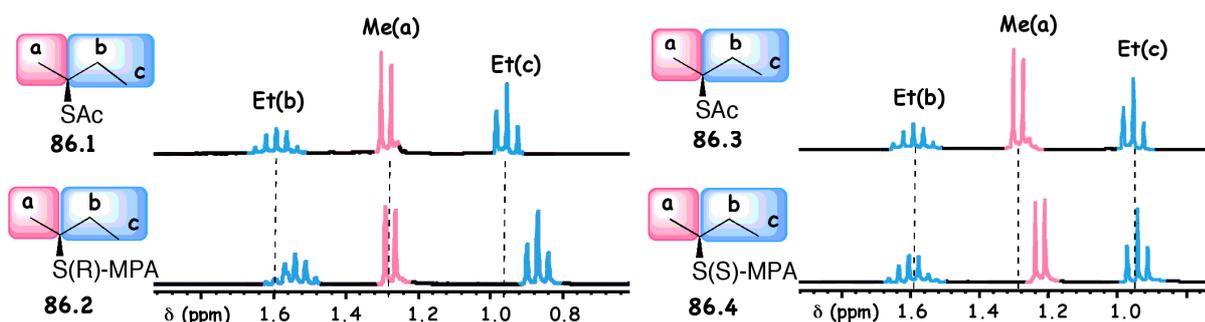


Figura 86. Espectros de RMN-¹H del tioacetato del (*S*)-2-butanotiol y de los tioésteres del (*R*)- y (*S*)-MPA del (*S*)-2-butanotiol.

Las contribuciones del auxiliar en los desplazamientos químicos de los sustituyentes directamente unidos al centro quiral son las siguientes:

- ✓ En el espectro del tioéster del (*R*)-MPA, las señales de los protones del etilo aparecen a campo más alto que en el tioacetato. Esto significa que el grupo anisotrópico del MPA (el fenilo) está ejerciendo un efecto apantallante sobre este sustituyente. En cambio, las señales de los protones del otro sustituyente del centro quiral, el metilo, no se encuentran afectadas por el auxiliar ya que aparecen a un desplazamiento químico próximo al el tioacetato.
- ✓ En el espectro del tioéster del (*S*)-MPA, las señales del etilo son las que no se encuentran afectadas por el MPA. Sin embargo, la señal de los protones del metilo es la que aparece desplazada a campo más alto con respecto a la del tioacetato. Por tanto, es en el derivado del (*S*)-MPA en el que el fenilo ejerce un efecto apantallante sobre este sustituyente.

Cuando la configuración del tiol es la contraria, el efecto del auxiliar sobre los sustituyentes directamente unidos al centro quiral es el contrario al observado anteriormente.

De acuerdo con estos resultados podemos decir que en los tioésteres diastereoisómeros de MPA se da una preferencia conformacional, tal que el grupo anisotrópico del auxiliar afecta selectivamente a uno de los sustituyentes del centro quiral en uno de los derivados mientras que el otro sustituyente se ve afectado en el otro derivado.

Además, esa preferencia conformacional es independiente de la naturaleza de los sustituyentes del centro quiral del tiol en los dos diastereoisómeros, ya que se observa la misma tendencia en una amplia variedad de tioles quirales de configuración conocida.

El que se cumplan estas dos últimas premisas es lo que hace que podamos establecer el modelo empírico de correlación configuracional como el que se muestra en la Figura 85.

4.2.4. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS TIOÉSTERES DEL MPA CON LOS ÉSTERES DEL MPA Y LAS AMIDAS DEL MPA

Conocidos los efectos del auxiliar sobre los sustituyentes del centro quiral en ambos derivados, para determinar la/s conformación/es que expliquen estas contribuciones comparamos estos resultados con los obtenidos para los derivados de MPA de otro tipo de sustratos (alcoholes y aminas).

Cuando se comparan los valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos para los tioésteres del MPA de un tiol quiral con los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los ésteres del MPA derivados de un alcohol quiral y con los de las amidas del MPA de una amina quiral, en ambos casos de la misma configuración que el

tiol quiral, se observa que los signos de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ para los sustituyentes del centro quiral en los tioésteres diastereoisómeros del MPA son opuestos a los de los ésteres del MPA pero son del mismo signo que los de la amidas del MPA (Figura 87). Además, el orden de magnitud del parámetro $\Delta\delta^{\text{RS}}$ es mucho menor para los tioésteres que para los ésteres del MPA y ligeramente más bajos que los que se obtienen para las amidas del MPA.

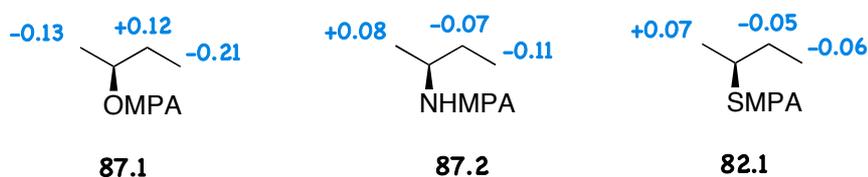


Figura 87. Valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ de los ésteres del (*R*)- y (*S*)-MPA del (*S*)-2-butanol, de las amidas del (*R*)- y (*S*)-MPA de la (*S*)-2-butilamina y de los tioésteres del (*R*)- y (*S*)-MPA del (*S*)-2-butanotiol (en CDCl_3).

Los ésteres del (*R*)- y (*S*)-MPA de alcoholes secundarios quirales en posición α presentan una conformación mayoritaria en disolución¹⁰ denominada sinperiplanar (sp), en la que el metoxilo, el carbono $C\alpha$ y el grupo carbonilo del éster del MPA están en el mismo plano que el CH del fragmento del alcohol, con el grupo metoxilo y carbonilo en disposición sin (Figura 88a) y el anillo aromático coplanar al enlace $C\alpha\text{H}$. Así, en el éster del (*R*)-MPA del (*S*)-2-butanol el grupo fenilo ejerce un efecto apantallante sobre los protones del metilo desplazando su señal en el espectro de RMN^{-1}H a campo alto, mientras que el sustituyente etilo no se encuentra afectado en este derivado. En cambio en el derivado *S*, el metilo no se encuentra afectado y el etilo se encuentra apantallado por el fenilo causando un movimiento de sus señales a campo más alto en su espectro de RMN^{-1}H . Este comportamiento se traduce en valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ mayor que cero para el metilo y menor que cero para el etilo (Figura 87, compuesto **87.1**).

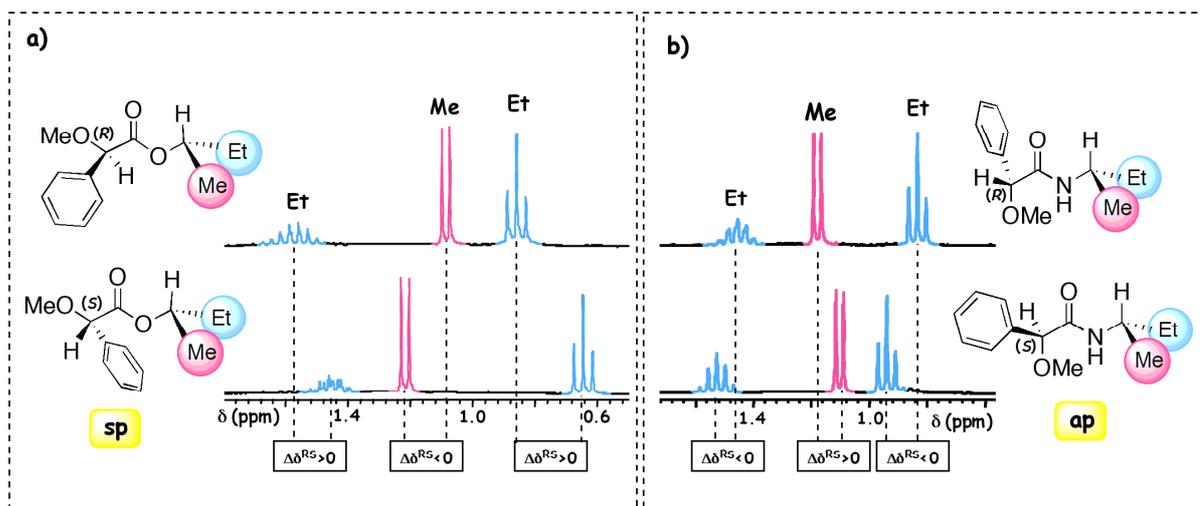


Figura 88. a) Espectros de RMN- ^1H de los ésteres del (*R*)- y (*S*)-MPA del (*S*)-2-butanol; b) Espectros de RMN- ^1H de las amidas del (*R*)- y (*S*)-MPA de la (*S*)-2-butilamina (en CDCl_3).

Es conocido también que las amidas del (*R*)- y (*S*)-MPA de aminas primarias quirales en posición α presentan una conformación mayoritaria en equilibrio denominada antiperiplanar (ap).^{13a} En esta conformación, el grupo metoxilo, el grupo carbonilo, el enlace NH y el enlace $\text{C}\alpha\text{H}$ del fragmento del MPA se encuentran en el mismo plano, con el metoxilo y el carbonilo en disposición anti y el fenilo casi coplanar al enlace $\text{C}\alpha\text{H}$ (Figura 88b). Esto explica que en el derivado del (*R*)-MPA de la (*S*)-2-butilamina el sustituyente etilo se encuentre apantallado por el fenilo del MPA mientras que en el derivado *S* no está afectado por el mismo. Por ello, presenta valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ menor que cero para sus protones, en cambio, el metilo presenta $\Delta\delta^{\text{RS}}$ mayor que cero porque no está afectado por el fenilo en el derivado *R* pero sí lo está en el derivado *S*. Esta es la razón por la que las amidas del MPA presentan signos de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ opuestos a los de los ésteres del MPA análogos.

La diferencia en el orden de magnitud de los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ de los ésteres diastereoisómeros del MPA con respecto al de las amidas del MPA, se debe a que en los ésteres del MPA la orientación del fenilo en la conformación sp es la más adecuada para que el anillo aromático transmita de forma efectiva su efecto apantallante sobre los sustituyentes localizados de su mismo lado del plano (Figura 89). En cambio, en la conformación ap el anillo se encuentra girado con respecto al sustituyente que está de su mismo lado por lo que no puede transmitir su efecto apantallante tan eficazmente como en el caso de anterior (Figura 89).

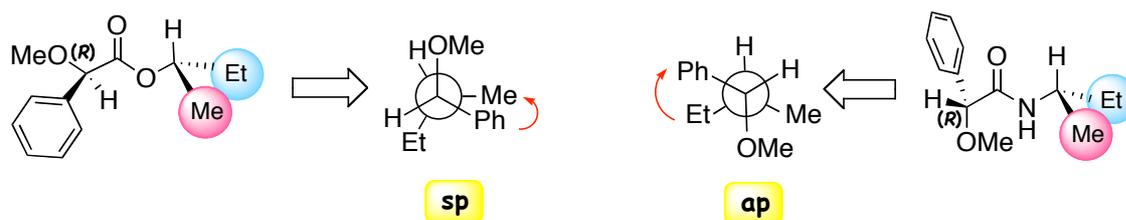


Figura 89. Proyecciones de Newman de la conformación *sp* del éster del (*R*)-MPA del (*S*)-2-butanotiol y de la conformación *ap* de la amida del (*S*)-MPA de la (*S*)-2-butilamina.

El comportamiento observado en los espectros de RMN-¹H de los tioésteres del MPA del (*S*)-2-butanotiol es similar al de las amidas del MPA de la (*S*)-2-butilamina, puesto que presentan los mismos signos de $\Delta\delta^{RS}$ para los sustituyentes del centro quiral del sustrato y valores de $\Delta\delta^{RS}$ parecidos aunque ligeramente más bajos en los tioésteres del MPA. Por tanto, una conformación mayoritaria *ap* en el equilibrio en disolución de los tioésteres del MPA explicaría el movimiento observado en las señales de RMN-¹H de los sustituyentes del centro quiral del tiol en ambos derivados. Si esto es así, en el derivado *R* el etilo está apantallado por el fenilo y de ahí que sus señales estén desplazadas a campo más alto que en el derivado *S*, en el que no se encuentra afectado (Figura 90). El otro sustituyente, el metilo está apantallado por el fenilo en el derivado *S* y eso explicaría que las señales de sus protones aparezcan a campo más alto en este derivado.

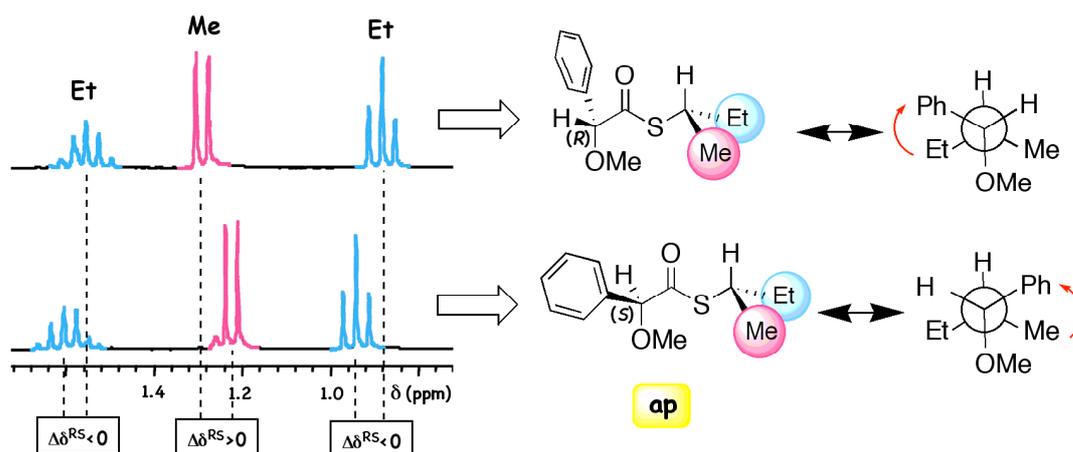


Figura 90. Espectros de RMN-¹H de los tioésteres del (*R*)- y (*S*)-MPA del (*S*)-2-butanotiol (en CDCl₃).

Hay que tener en cuenta también que el tamaño del átomo de azufre es mayor que el de nitrógeno lo que hace que la distancia entre el fenilo y los sustituyentes del centro quiral sea mayor y por tanto, el efecto anisotrópico del fenilo sea menor, lo que justificaría que los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ observados para los tioésteres del MPA sean menores que para las mismas amidas del MPA.

Además, esta conformación ap representativa del equilibrio conformacional, sugerida para tioésteres del MPA en base a los datos de RMN obtenidos, estaría de acuerdo con la estructura en estado cristalino, obtenida por difracción de rayos X, de un monocristal del tioéster del (*S*)-MPA de tetraacetato de la β -tioglucosa (Figura 91).

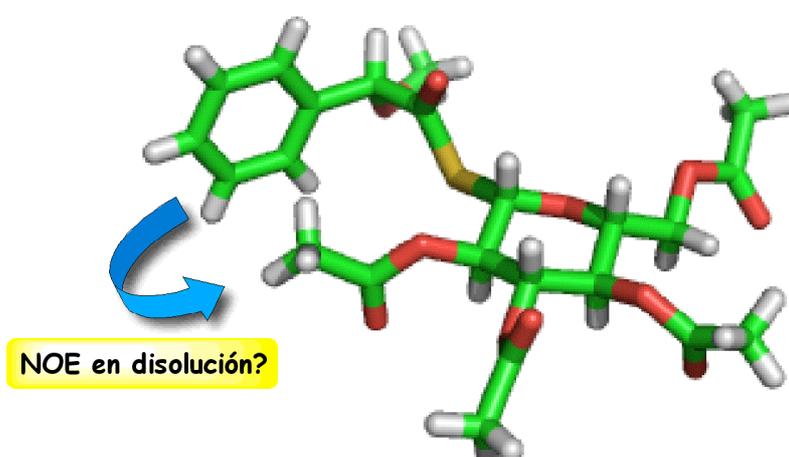


Figura 91. Estructura de difracción de rayos X del tioéster del (*S*)-MPA del tetraacetato de la β -tioglucosa.

En esta estructura se observa que el fenilo y uno de los acetilos del tioéster están próximos en el espacio (Figura 91). Si se mide la distancia que hay entre estos dos grupos se encuentra que está comprendida entre 3-4 Å. Por tanto, si en disolución tenemos también una conformación mayoritaria similar, podría observarse NOE entre los protones del fenilo y de ese acetilo. Para ello, hemos realizado un experimento de NOESY a este mismo tioéster y se observa en su espectro un pico de cruce entre las señales de protón del fenilo y de ese acetilo confirmando el NOE sugerido.

4.2.5. MODIFICACIÓN DEL EQUILIBRIO CONFORMACIONAL DE LOS TIOÉSTERES DEL MPA

Las diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta^{\text{RS}}$) de los sustituyentes de un tiol quiral en los tioésteres diastereoisómeros del MPA obtenidas experimentalmente son pequeñas. En ocasiones esto puede ser un problema debido a la complejidad estructural que presentan ciertos sustratos, ya que las señales de los sustituyentes del centro quiral en el espectro de RMN- ^1H aparecen solapadas y es difícil llevar a cabo la asignación y el cálculo de los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$. Por esta razón es importante mejorar la separación de esas señales, o lo que es lo mismo, incrementar los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$.

En trabajos anteriores llevados a cabo en nuestro grupo de investigación se han desarrollado dos vías para mejorar los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ en derivados del MPA, que se basan en modificaciones del equilibrio conformacional: la complejación con bario²² y la disminución de la temperatura.²³ Por tanto, se ha hecho uso de estas dos aproximaciones como un primer intento para incrementar los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ en los tioésteres de MPA.

El catión Ba^{2+} forma un complejo con el MPA por coordinación a los oxígenos de sus grupos metoxilo y carbonilo (Figura 92a). Así, cuando se adiciona la sal de perclorato de bario hasta saturación sobre los ésteres del (*R*)- y (*S*)-MPA de un alcohol quiral, se produce un incremento de los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ debido a que el bario al complejarse al MPA de esta manera provoca un aumento de la población de la conformación *sp* en el equilibrio. Cuando se adiciona bario sobre las amidas del (*R*)- y (*S*)-MPA de una amina quiral también se observa un incremento de los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ pero en este caso, es debido a una redistribución conformacional de *ap* a *sp* (Figura 92b), ya que en la conformación *sp* el fenilo ejerce un efecto anisotrópico más fuerte sobre los sustituyentes del centro quiral (Figura 89).

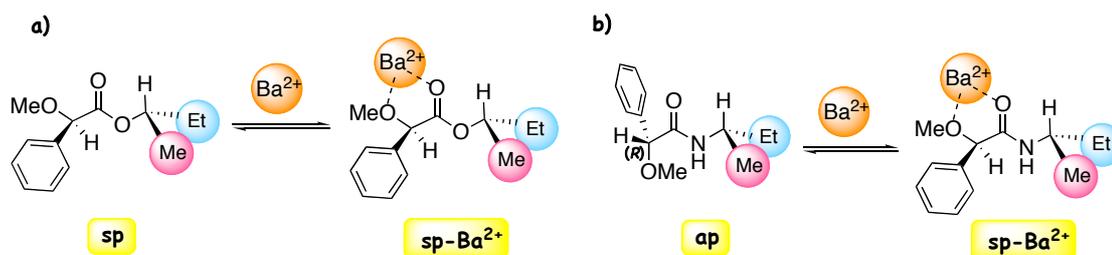


Figura 92. a) Complejo de Ba^{2+} de un éster del MPA; b) Complejo de Ba^{2+} de una amida del MPA.

Cuando adicionamos bario sobre los tioésteres del MPA de un tiol quiral se observa, en sus espectros de RMN- 1H , un comportamiento similar al de las amidas del MPA de una amina quiral análoga (Figura 93). Así, tanto en la amida del (*R*)-MPA de la (*S*)-2-octilamina como en el tioéster del (*R*)-MPA del (*S*)-2-octanotiol, las señales del metilo se desplazan a campo alto, mientras que las señales correspondientes a los protones del hexilo se desplazan a campo bajo. En las amidas del MPA este comportamiento se relaciona con una redistribución de las poblaciones sp/ap en el equilibrio: a medida que se añade bario la población del conformero sp aumenta, mientras que la del ap disminuye. Dado que los tioésteres del MPA presentan la misma tendencia en el movimiento de las señales de los sustituyentes del centro quiral que las amidas del MPA, posiblemente ocurre el mismo fenómeno en ambos casos. Así, en la amida de (*R*)-MPA (o en el tioéster de (*R*)-MPA) el número de moléculas (sp) que tienen el metilo bajo el cono apantallante del fenilo aumenta de tal forma que las señales están ahora más apantalladas cuando se registra el espectro en presencia de bario. Por otro lado, el número de moléculas (ap) en las que el hexilo está bajo el cono apantallante del fenilo disminuye, estando las señales de estos sustituyentes menos apantalladas cuando se registra el espectro de RMN en presencia de la sal de bario.

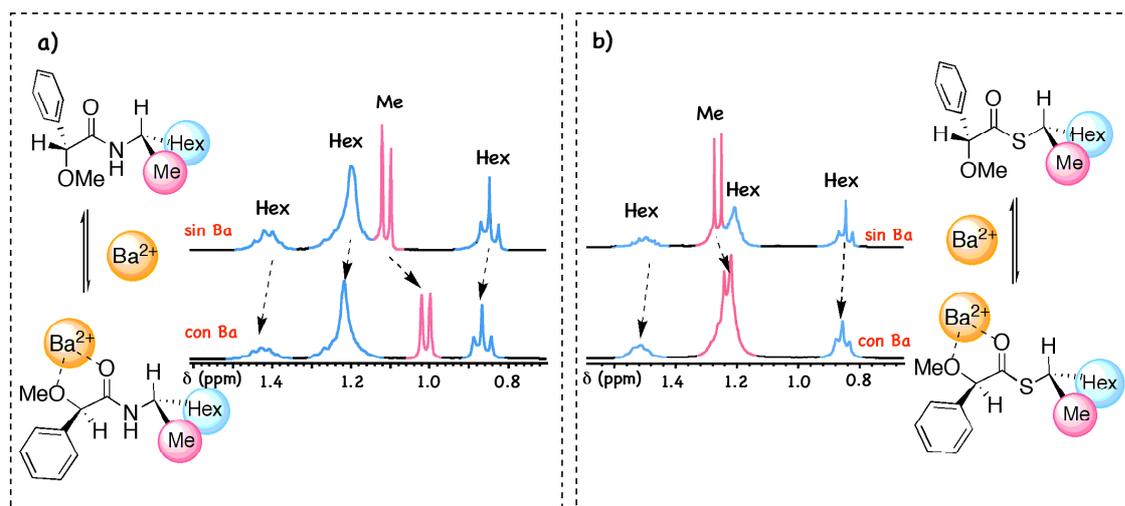


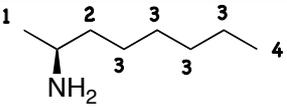
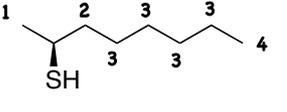
Figura 93. a) Espectros de RMN- ^1H con y sin bario de la amida del (*R*)-MPA de la (*S*)-2-octilamina; b) Espectros de RMN- ^1H con y sin bario del tioéster del (*R*)-MPA del (*S*)-2-octanotiol (en CD_3CN).

Si calculamos los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ para el tioéster del (*R*)- y (*S*)-MPA del (*S*)-2-octanotiol y los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ para los mismos tras la adición de bario ($\Delta\delta^{\text{RS/Ba}}$), sabremos si esa redistribución de poblaciones de *sp* a *ap* ha provocado un incremento en el orden de magnitud del parámetro $\Delta\delta^{\text{RS}}$.

En la Tabla 7 se muestran estos datos junto con los de las amidas del MPA de la (*S*)-2-octilamina. En el caso de las amidas del MPA, los valores de $\Delta\delta^{\text{RS/Ba}}$ son mayores y de signo opuesto a los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$. Esto se debe al aumento de la población del conformero *sp* que implica que en esta conformación los efectos apantallantes son más efectivos a los del *ap*. Por eso, los valores de $\Delta\delta^{\text{RS/Ba}}$ son mayores y además, los efectos apantallantes sobre los sustituyentes del centro quiral en la conformación *ap* son contrarios a los de la *sp* (véase Figura 92) y por ello, los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ y $\Delta\delta^{\text{RS/Ba}}$ presentan de signo opuesto.

En el caso de tioésteres del MPA del (*S*)-2-octanotiol, los valores de $\Delta\delta^{\text{RS/Ba}}$ y $\Delta\delta^{\text{RS}}$ son también de signo opuesto, pero no se ha conseguido incrementar los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ tras la adición de bario. Esto puede ser debido a que aunque se esté produciendo un cambio conformacional de *ap* a *sp*, ya que así nos lo indica el cambio de signos del parámetro $\Delta\delta^{\text{RS/Ba}}$ con respecto al de $\Delta\delta^{\text{RS}}$, ese aumento de la población *sp* no sea tan grande como en el caso de las amidas del MPA o bien, que la conformación en el fragmento del tiol no sea exactamente la misma que en el caso de las amidas del MPA. Por tanto, por complejación con bario no se ha conseguido incrementar los valores del $\Delta\delta^{\text{RS}}$ para los tioésteres del MPA.

Tabla 7. Datos de desplazamiento químico y $\Delta\delta^{RS}$ para los derivados del MPA de la (*S*)-2-octilamina y del (*S*)-2-octanotiol antes y después de la adición de bario.

Sustrato	Derivado	H(1)	H(2)	H(3)	H(4)
	(<i>R</i>)-MPA	1.11	1.41	1.20	0.85
	(<i>R</i>)-MPA+Ba ²⁺	1.01	1.42	1.22	0.86
	(<i>S</i>)-MPA	1.06	1.45	1.27	0.88
	(<i>S</i>)-MPA+Ba ²⁺	1.10	1.29	1.06	0.82
	$\Delta\delta^{RS}$	0.05	-0.04	-0.07	-0.03
	$\Delta\delta^{RS/Ba}$	-0.09	0.13	0.16	0.04
	(<i>R</i>)-MPA	1.26	1.50	1.21	0.84
	(<i>R</i>)-MPA+Ba ²⁺	1.23	1.51	1.23	0.86
	(<i>S</i>)-MPA	1.19	1.54	1.26	0.87
	(<i>S</i>)-MPA+Ba ²⁺	1.26	1.48	1.20	0.85
	$\Delta\delta^{RS}$	0.07	-0.05	-0.05	-0.03
	$\Delta\delta^{RS/Ba}$	-0.03	0.03	0.03	0.01

Hemos dicho anteriormente que otra vía diferente para mejorar los valores de $\Delta\delta^{RS}$ en los derivados del MPA es bajar la temperatura, puesto que la reducción de la misma da lugar a un aumento de la población del conformero más estable.

Así, cuando se registran los espectros de RMN-¹H de los ésteres de MPA a dos temperaturas diferentes (298 y 183K) y se calculan los $\Delta\delta^{RS}$ a esas dos temperaturas, se observa un aumento de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ a baja temperatura con respecto a los mismos a temperatura ambiente debido a un aumento de la población del conformero más estable (el sp).

En las amidas derivadas del MPA al bajar la temperatura también se produce un incremento de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ debido a aumento de la población del conformero más estable, en este caso la ap, aunque este incremento de $\Delta\delta^{RS}$ es menor que en el caso de los

ésteres del MPA. Ello es debido a que el apantallamiento del fenilo del auxiliar sobre los sustituyentes del centro quiral en la conformación *ap* no son tan efectivos como en la conformación *sp*.

Sin embargo, cuando se registraron los espectros de RMN-¹H de los tioésteres del (*R*)- y (*S*)-MPA derivados de tioles quirales a diferentes temperaturas (de 298 a 183K) no se apreciaron cambios significativos como puede observarse en sus espectros (Figura 94), lo que implica que tampoco se producen variaciones en los valores de $\Delta\delta^{RS}$. El único movimiento significativo es el del H en α del centro quiral del fragmento tiol, que al bajar la temperatura se desplaza a campo más alto.

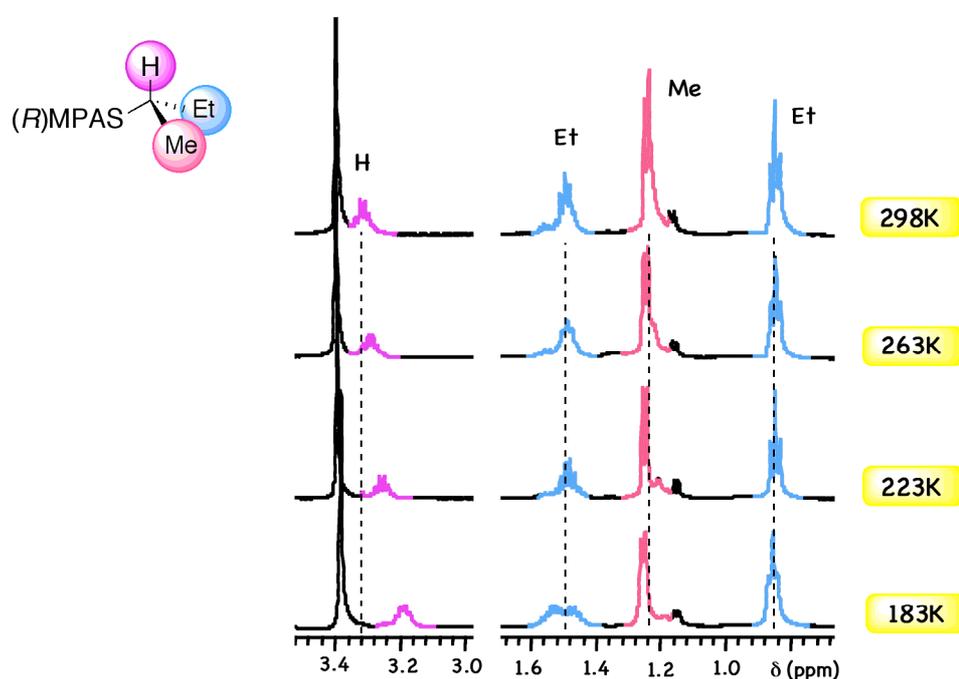


Figura 94. Espectros de RMN-¹H a diferentes temperaturas del tioéster del (*R*)-MPA del (*S*)-2-butanotiol.

Esto indica que la distribución de poblaciones en el equilibrio conformacional no se modifica sustancialmente entre esas temperaturas, lo que sugiere o bien que el intercambio entre los posibles conformeros sigue siendo rápido incluso a 183K, o bien que el equilibrio está desplazado a favor de un conformero significativamente mucho más poblado. En nuestro caso, para los tioésteres del MPA, no es posible un equilibrio conformacional formado fundamentalmente por dos conformeros *sp/ap* en igualdad de poblaciones porque de ser así y dado que los efectos anisotrópicos del fenilo en la conformación *sp* son mayores que en la *ap*, los signos de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ deberían ser los contrarios a los que observamos por RMN.

Por tanto, el hecho de que no veamos movimientos significativos al registrar los espectros de los tioésteres del MPA a baja temperatura sugiere que el equilibrio conformacional está formado fundamentalmente por un conformero mayoritario, que de acuerdo con los datos RMN se trata del conformero antiperiplanar.

4.2.6. ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LOS TIOÉSTERES DEL MPA

La revisión exhaustiva (véase el apartado 4.3.2) de los datos de desplazamiento químico de los tioésteres derivados de los dos enantiómeros del MPA y un tiol quirral, de configuración absoluta conocida, pone de manifiesto diferencias de desplazamiento químico $\Delta\delta^{\text{RS}}$ pequeñas, que no se han conseguido mejorar intentando modificar el equilibrio conformacional.

Para determinar a que se debe este comportamiento y conocer la estructura y energía de los conformeros implicados en el equilibrio conformacional de los derivados en disolución se realizaron cálculos teóricos DFT. Todas las estructuras fueron minimizadas mediante el híbrido B3LYP⁸⁹ y la base 6-31G*⁹⁰. La naturaleza de mínimo de estas estructuras y la contribución térmica a la energía libre fueron calculadas mediante computación analítica de las frecuencias vibracionales. Para evaluar el efecto de la solvatación se realizaron cálculos puntuales, con la misma base y funcional, usando el modelo de solvatación continua PCM⁹¹ con los parámetros de cloroformo. Todos los cálculos se realizaron con Gaussian03.⁹²

Las geometrías y energías de los conformeros más importantes se obtuvieron por análisis de las conformaciones alrededor de los ángulos diedros Φ_1 (O-C α -C_{Ph}-C_{Ph}), en torno al enlace C α -Ph, Φ_2 (O-C α -C=O), en torno al enlace C α -C, Φ_3 (O=C-S-C α), en torno al enlace C-S y

⁸⁹ (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*. **1988**, *37*, 785-789. (b) Becke, A. D.; *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.

⁹⁰ Hehre, W.; Radom, L.; Schleyer, P.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, **1986**.

⁹¹ Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027-2094.

⁹² Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

Φ_4 (C-S-C α -H), en torno al enlace C α -S (Figura 95). Se han elegido como compuestos modelo para el estudio de la preferencia conformacional de los diedros Φ_1 y Φ_2 al tioéster del (*R*)-MPA del metanotiol y del diedro Φ_4 a los tioésteres del MPA del (*S*)-2-butanotiol.

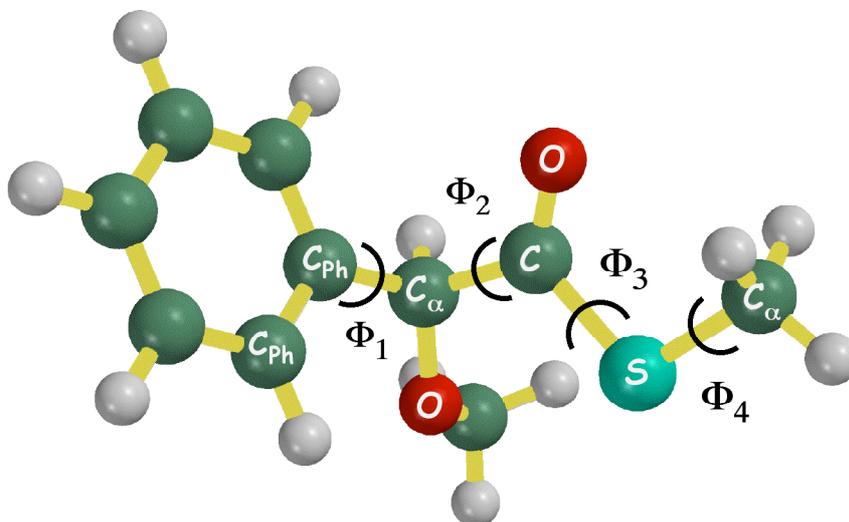


Figura 95. Definición de los ángulos diedros Φ_1 , Φ_2 , Φ_3 y Φ_4 representativos de los tioésteres del MPA.

La preferencia conformacional del diedro Φ_3 (O=C-S-C α) en torno al enlace CO-S ya ha sido estudiada tanto por el grupo de Della Védova como por el de Nagy.⁹³ En los trabajos de ambos se determina que la conformación más estable de ese diedro es aquella en la que los enlaces C α -S y C=O se encuentran en disposición sinperiplanar.

Para determinar la preferencia conformacional en torno a los diedros Φ_1 , Φ_2 , y Φ_4 se realizaron *scans* en Gaussian 03 para cada diedro a un nivel B3LYP/6-31G*, variando las coordenadas atómicas mediante el giro de cada uno. Los ángulos diedros Φ_1 , Φ_2 , y Φ_4 en cada *scan* se variaron a intervalos regulares de 15°, hasta completar un ciclo de 360°, optimizándose el resto de coordenadas internas. Se generaron, de esta manera, las curvas de energía potencial $E(\Phi_1)$, $E(\Phi_2)$ y $E(\Phi_4)$ para cada diedro. Finalmente, los mínimos presentes en estas curvas de energía potencial se relajaron totalmente mediante minimización.

En la Figura 96 y en la Tabla 8 se muestran los resultados de los estudios teóricos sobre la estructura y estabilidad de los conformeros del tioéster del (*R*)-MPA del metanotiol. En la Figura 96 se presentan los conformeros obtenidos más relevantes y en la Tabla 8 se muestran

⁹³ (a) Nagy, P. I.; Tejada, F. R.; Sarver, J. G.; Messer, W. S. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 10173-10185. (b) Erben, M. F.; Boese, R.; Della Védova, C. O.; Oberhammer, H.; Willner, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 616-622.

sus energías relativas. Los resultados confirmaron la existencia de dos tipos de conforméros en el equilibrio para los tioésteres del MPA, sp y ap, definidos por la posición de los grupos OMe y C=O, siendo más estable la conformación ap. Además, nos indicaron la existencia de dos formas ap (ap1 y ap2) y de dos formas sp (sp1 y sp2) que difieren en la posición relativa del enlace Me-O⁹⁴. Como el grupo fenilo en ap1 y ap2 ocupa la misma posición relativa con respecto a los sustituyentes del tiol ambas conformaciones son equivalentes, en lo que concierne al efecto anisotrópico sobre el desplazamiento químico de estos, y lo mismo ocurre con los rotámeros sp1 y sp2.

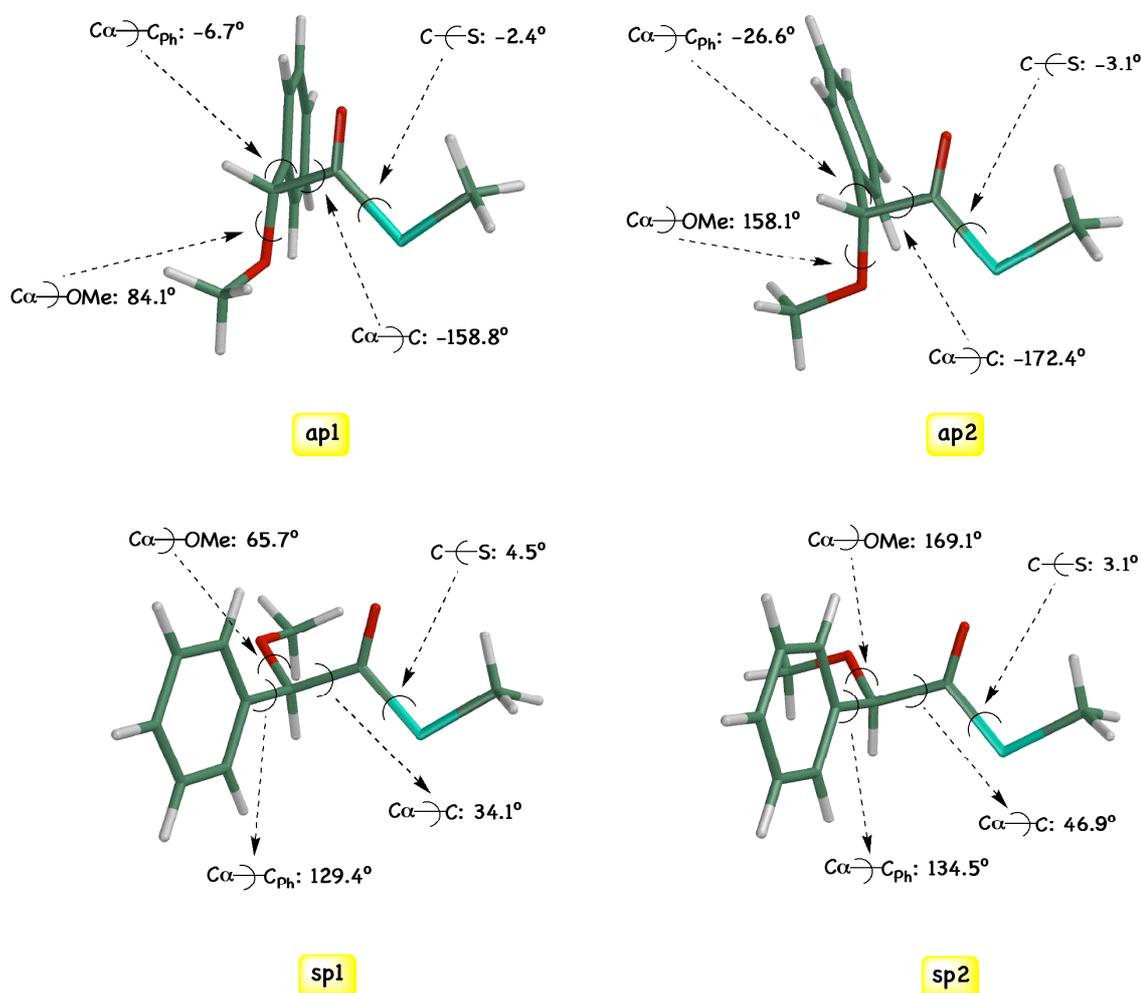


Figura 96. Conforméros de mínima energía obtenidos a partir de cálculos DFT para el tioéster del (*R*)-MPA del metanotiol.

⁹⁴ Las dos componentes de cada par ap1/ap2 y sp1/sp2 difieren principalmente en la orientación del grupo metoxilo con respecto al grupo carbonilo, que es gauche para ap1/sp1 y anti para ap2/sp2.

Las dos conformaciones antiperiplanares ap1 y ap2 son prácticamente idénticas en energía porque presentan energías muy parecidas. Las dos conformaciones sinperiplanares (sp1 y sp2) son menos estables (1.6 y 2.1 Kcal/mol, respectivamente). Los valores de las energías relativas de las conformaciones anteriores obtenidas mediante cálculos en disolución (PCM) no varían sustancialmente con respecto a las obtenidas en fase gas.

Tabla 8. Energías relativas en Kcal/mol de los conformeros ap1, ap2, sp1 y sp2 del tioéster del (*R*)-MPA del metanotiol. Datos de cálculo en fase gas (B3LYP) y en disolución (PCM)

Confórmero	B3LYP	PCM
ap1	0.0	0.2
ap2	0.1	0.0
sp1	1.6	1.7
sp2	2.1	2.0

Del análisis de los tioésteres del MPA del (*S*)-2-butanotiol se obtuvieron conformaciones en el fragmento de MPA similares en estructura y energía a las del tioéster de (*R*)-MPA del metanotiol, lo que sugiere que en estos tioésteres la naturaleza del tiol tiene poca influencia en el equilibrio conformacional del fragmento correspondiente al ácido.

De acuerdo con los estudios llevados a cabo sobre la composición conformacional de los tioésteres del MPA del (*S*)-2-butanotiol de la rotación del enlace S-C α , se obtuvieron cuatro conformeros de mínima energía: la forma sin, en la que los enlaces CO-S y C α -H están a 0°, las dos formas cisoides⁹⁵ (c+, c-), en las que los enlaces CO-S y C α -H están a +30° y -30° aproximadamente y la forma anti en la que están a 180° (Figura 97), independientemente de cuál sea la disposición del fragmento de MPA (ap1, ap2 y sp1). Las energías obtenidas para los conformeros más estables, sin, c+ y c- son muy parecidas tanto en fase gas como en disolución (Tabla 9), por lo que las tres son relevantes en el equilibrio conformacional. En cambio, la orientación anti entre los enlaces CO-S y C α -H es la más alta en energía y, por tanto, la menos significativa.

⁹⁵ West, R.; Michl, J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 821-823.

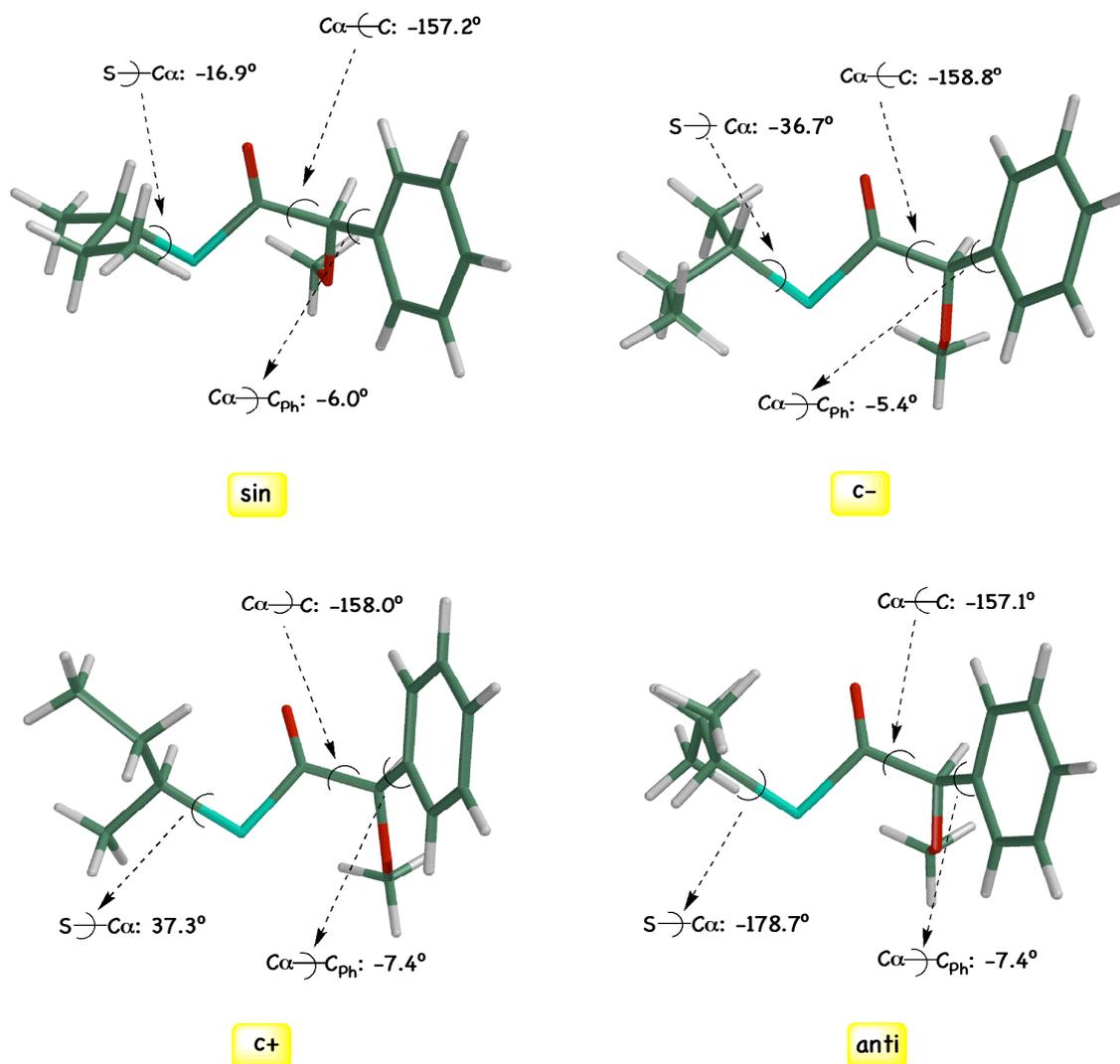


Figura 97. Confórmeros principales obtenidos de la rotación del diedro Φ_4 (C-S-C α -H) para el tioéster del (R)-MPA del (S)-2-butanotiol (en disposición ap1 para el fragmento del MPA).

Si se examina el efecto del anillo aromático sobre los sustituyentes del centro quiral del tiol en los tioésteres del MPA en cada una de estas conformaciones (sin, c+ o c-), se observa que la transmisión del efecto apantallante por parte del fenilo sobre estos sustituyentes no es igual de efectiva. Así, en la Figura 97 puede verse que para el tioéster del (R)-MPA del (S)-2-butanotiol con el MPA en disposición antiperiplanar, en las conformaciones sin y c+ el sustituyente etilo se encuentra más apantallado por el fenilo que en la conformación c- porque están enfrentados, mientras que en la conformación c- el etilo se encuentra desplazado con respecto al fenilo casi fuera de su cono apantallante. En el caso del derivado del (S)-MPA del (S)-2-butanotiol, es en las conformaciones sin y c- en las que el sustituyente metilo está más

afectado por el fenilo. Por tanto, las tres conformaciones son equivalentes desde el punto de vista de RMN porque el grupo fenilo ocupa la misma posición relativa con respecto a los sustituyentes del centro quiral pero no lo son en cuanto a la intensidad de los efectos anisotrópicos.

Tabla 9. Energías relativas en Kcal/mol de los principales conformeros del tioéster del (*R*)-MPA del (*S*)-2-butanotiol. Datos de cálculo en fase gas (B3LYP) y en disolución (PCM)

Conformero	B3LYP	PCM
ap1-sin	0.1	0.5
ap1-c-	0.0	0.4
ap1-c+	0.2	0.4
ap1-anti	1.7	1.6
ap2-sin	0.3	0.3
ap2-c-	0.2	0.1
ap2-c+	0.4	0.0
ap2-anti	1.8	1.6

Todos estos estudios teóricos sugieren, por tanto, un equilibrio conformacional para los tioésteres del MPA formado mayoritariamente por las conformaciones en las que el fragmento de MPA se encuentra en disposición antiperiplanar (ap1 y ap2) y el fragmento del tiol se encuentra en una disposición sin, c+ y c- entre los enlaces C=O y C α -H. Estos resultados teóricos están de acuerdo con los obtenidos experimentalmente, ya que los signos del parámetro $\Delta\delta^{RS}$ para los sustituyentes del centro quiral del tiol en los tioésteres del MPA sugieren una conformación ap como la representativa del comportamiento observado por RMN (véase sección 4.3.4). Además, esta conformación ap es mayoritaria en el equilibrio, de ahí que al bajar la temperatura no veamos cambios significativos en los espectros de RMN de ^1H de los tioésteres del MPA excepto en la señal del H α del centro quiral del tiol (véase sección 4.2.5). El movimiento de este protón hacia campo alto al bajar la temperatura puede ser debido a un desplazamiento del equilibrio de la forma ap sin a favor de la c+ y c- en las que dicho protón se encuentra menos desapantallado por el grupo carbonilo del tioéster.

Cuando se comparan el orden de magnitud de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los sustituyentes del centro quiral en los tioésteres del MPA con los de las amidas del MPA análogas, que también

muestran una preferencia conformacional antiperiplanar, se ve que son más pequeños en el caso de los tioésteres del MPA (véase sección 4.2.4). Esto puede ser debido en parte a que el tamaño del átomo de azufre, al ser mayor que el del nitrógeno aleja un poco más en el espacio a los sustituyentes del centro quiral con respecto al fenilo en los tioésteres. Además, también puede deberse a la presencia en el equilibrio de los tioésteres del MPA de esas tres conformaciones en disposición antiperiplanar, *sin*, *c+* y *c-*, en las que efecto anisotrópico del fenilo sobre los sustituyentes del centro quiral no es igual de efectiva en las tres, mermando el efecto apantallante global que ejerce el fenilo en cada sustituyente del centro quiral en ambos derivados del MPA.

Como conclusión, podemos decir que los cálculos y experimentos de RMN son coincidentes y nos dan suficiente información sobre las características conformacionales de los tioésteres del MPA, tanto de la disposición espacial del auxiliar quiral como de la de los sustituyentes del sustrato.

4.2.7. MODELO DE CORRELACIÓN CONFIGURACIONAL PARA LOS TIOÉSTERES DEL MPA

A lo largo de este estudio, se ha demostrado que existe un modelo de correlación entre la configuración absoluta de tioles secundarios quirales en posición α y los signos de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para los sustituyentes del tiol en los tioésteres derivados del (*R*)- y (*S*)-MPA.

En este modelo, los conformeros representativos son los que tienen el grupo metoxilo y carbonilo del fragmento del MPA en disposición anti, y el grupo carbonilo y el enlace $C\alpha-H$ del centro quiral en disposición *sin*, *c+* y *c-*. Así, en el tioéster del (*R*)-MPA de un tiol quiral determinado como el que se muestra en la Figura 98a, estos grupos se organizan de tal manera que, el sustituyente L_2 está apantallado por el anillo aromático mientras que L_1 no está afectado y en el tioéster del (*S*)-MPA, el sustituyente L_1 está apantallado mientras que L_2 es ahora el que no está afectado. De esta forma, el tiol presenta valores de $\Delta\delta^{RS}$ para L_2 menores que cero (o negativos) y valores de $\Delta\delta^{RS}$ para L_1 mayores que cero (o positivos). Como consecuencia, el modelo de correlación configuracional para los tioésteres del MPA es el que se indica Figura 98b.

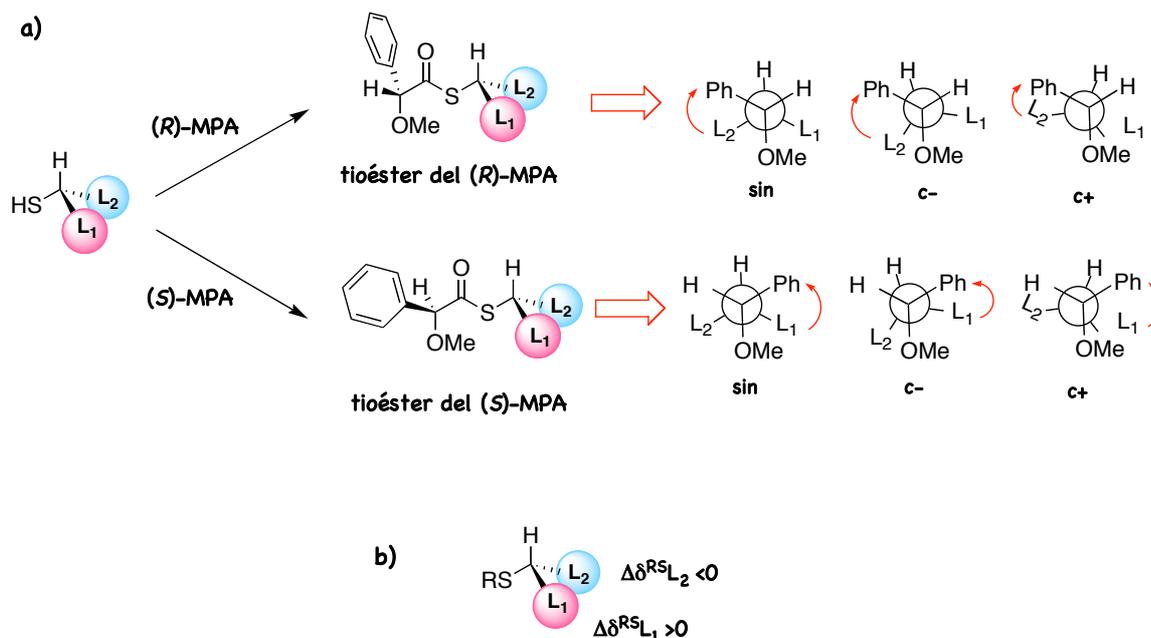


Figura 98. Modelo de correlación configuracional de los tioésteres del MPA.

Por tanto, para determinar la configuración de un tiol quiral en posición α se preparan los correspondientes tioésteres del (R)- y (S)-MPA, se registran los espectros de RMN- ^1H y se calculan los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para los sustituyentes del tiol ($\Delta\delta^{RS}L_1$ y $\Delta\delta^{RS}L_2$). La configuración absoluta del tiol se establece por comparación de los signos de estas diferencias con las del modelo mostrado en la Figura 98b.

4.2.8. MODIFICACIÓN ESTRUCTURAL DEL AUXILIAR QUIRAL

A la hora de predecir con garantías la configuración absoluta de un sustrato es importante que los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para los sustituyentes del centro quiral sean lo suficientemente grandes para superar con creces el error experimental. En el caso de los tioésteres derivados del (R)- y (S)-MPA los valores de $\Delta\delta^{RS}$ encontrados son, en general, pequeños y no hemos conseguido aumentarlos por los medios conocidos (complejación con bario y disminución del temperatura). Por ello, decidimos investigar el uso de auxiliares alternativos que nos permitiesen mejorar los resultados obtenidos hasta el momento con el MPA.

De los estudios preliminares con los ácidos arilmetoxiacéticos sabíamos que la sustitución del grupo anisotrópico del MPA, el fenilo, por uno de mayor tamaño no mejora los resultados. Además, la sustitución del centro quiral del auxiliar quiral por otros grupos más o

menos polares, como un grupo CF_3 en el caso del MTPA o el grupo NH^tBoc en la BPG tampoco supone ningún avance. Por todo ello, nos centramos en la modificación del grupo polar del MPA, el metoxilo, por otro más voluminoso, ya que esto podría afectar no sólo la preferencia conformacional en el fragmento del auxiliar sino también a la orientación del anillo debido a interacciones de tipo estérico.

Lo primero que se probó fue la sustitución del metoxilo en los enantiómeros del MPA por un grupo *tert*-butoxilo generándose así el ácido (*R*)- y (*S*)- α -*tert*-butoxi- α -fenilacético (TBPA). El (*R*)- y (*S*)-TBPA se sintetizaron a partir de los enantiómeros del ácido mandélico (MA) por protección del grupo ácido como éster metílico,⁹⁶ tratamiento con bicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc_2O) y perclorato de magnesio⁹⁷ e hidrólisis posterior del éster metílico con KOH en MeOH, tal y como se indica en la Figura 99.

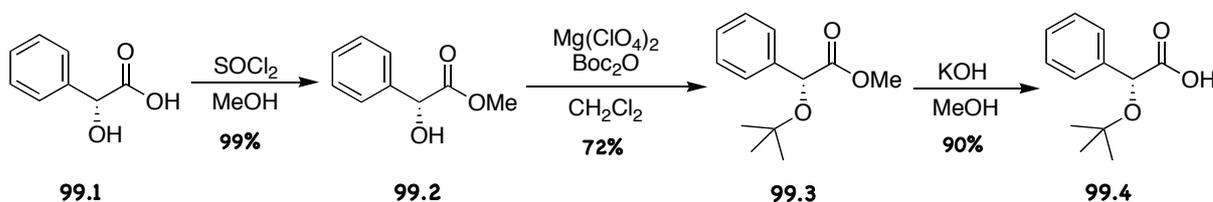


Figura 99. Síntesis del ácido (*R*)- y (*S*)- α -*tert*-butoxi- α -fenilacético.

Al derivatizar un tiol quiral con los enantiómeros de este nuevo auxiliar, registrar los espectros de RMN- ^1H de los derivados y calcular los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ para los sustituyentes del centro quiral del tiol, se obtuvieron valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ mayores que con MPA. Los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ obtenidos para los derivados del TBPA y MPA con algunos tioles se muestran en la Figura 100.

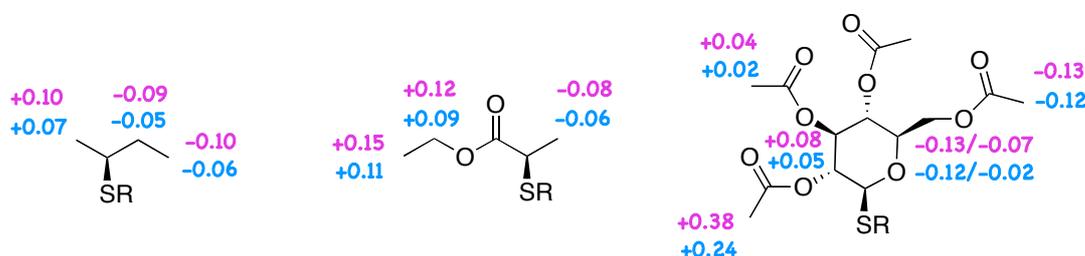


Figura 100. Valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ de los tioésteres del TBPA (en magenta) y del MPA (en azul) en CDCl_3 .

⁹⁶ Kolasa, T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4978-4984.

⁹⁷ Bartolli, G.; Bosco, M.; Locatelli, M.; Marcantoni, E.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 427-430.

Estos resultados muestran que el cambio del grupo metoxilo del MPA por un grupo *tert*-butoxilo incrementa los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ de los protones del tiol (aprox. en un 35%) y además los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ obtenidos con el TBPA son del mismo signo que los obtenidos con el MPA. Por tanto, los grupos anisótropicos del TBPA y MPA están afectando a los mismos sustituyentes del centro quiral del tiol en cada uno de los derivados.

Dado que la introducción del grupo *tert*-butoxilo en el auxiliar tiene un efecto positivo sobre los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ de los derivados, para intentar mejorar todavía más nuestros resultados decidimos cambiar ahora el fenilo del TBPA por un grupo anisotrópico de mayor tamaño, tal como un naftilo o un antrilo (Figura 101, compuestos **101.1** y **101.2**).

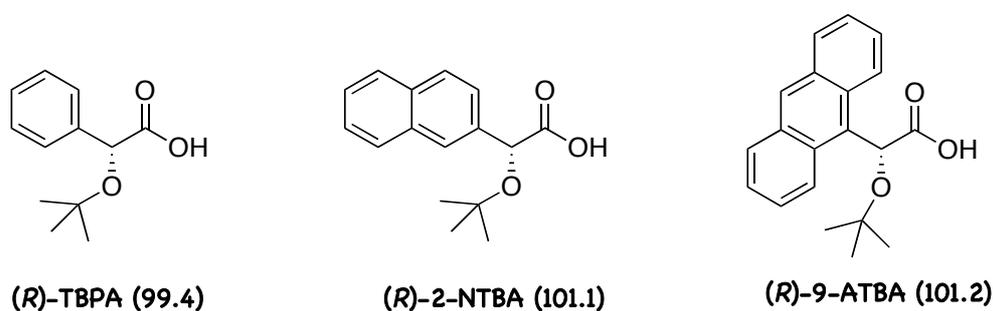


Figura 101. Estructuras de los ácidos aril-*tert*-butoxiacéticos (ATBAAs).

Para sintetizar los enantiómeros del ácido α -*tert*-butoxi- α -(2-naftil)acético (2-NTBA) se partió de los enantiómeros del α -hidroxiácido [el ácido α -hidroxi- α -(2-naftil)acético] y se introdujo el grupo *tert*-butoxilo de igual forma que en el ácido mandélico.

Se intentó hacer lo mismo para preparar el ácido α -*tert*-butoxi- α -(9-antril)acético (9-ATBA) partiendo de los enantiómeros del α -hidroxi- α -(9-antril)acetato de etilo (9-AHA).^{16b} La introducción del grupo *tert*-butoxilo en el 9-AHA por tratamiento con Boc_2O en presencia de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ no fue bien. Sólo se consiguió preparar de esta manera el enantiómero del (R)-9-ATBA en un 20% de rendimiento pero la cantidad obtenida de producto fue suficiente para preparar los tioésteres derivados de una mezcla racémica de tiol y determinar así el efecto de este auxiliar sobre los sustituyentes del centro quiral del tiol ($\Delta\delta$) (antes de probar síntesis alternativas para este auxiliar).

Cuando se derivatizó el (*S*)-2-butanotiol con los enantiómeros del ácido α -*tert*-butoxi- α -(2-naftil)acético, los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ de los sustituyentes del centro quiral del tiol se incrementaron el doble con respecto a los obtenidos con el MPA y son del mismo signo (Figura 102). En cambio, las diferencias de desplazamiento químico (en valor absoluto)

obtenidas en los derivados del (*R*)-9-ATBA con mezcla racémica 2-butanotiol son incluso menores que con el MPA (Figura 102).



Figura 102. Valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ para los tioésteres diastereoisómeros del MPA, TBPA y 2-NTBA del (*S*)-2-butanotiol y valores de $\Delta\delta$ de los derivados de (*R*)-9-ATBA del 2-butanotiol.

El incremento de los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ observado en los derivados del auxiliar 2-NTBA con respecto al MPA se confirma para todos los tioles quirales, tal como puede verse en la Figura 103. En todos los casos estos valores son dos veces mayores a los obtenidos con MPA (véase Figura 84). Por tanto, de todos los auxiliares ensayados, el más adecuado para la determinación de la configuración absoluta de tioles es el 2-NTBA porque es el que presenta los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ más grandes. El modelo de correlación configuracional para los derivados de este auxiliar debe ser el mismo que el formulado con el MPA porque los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ de los sustituyentes del centro quiral son del mismo signo para ambos auxiliares.

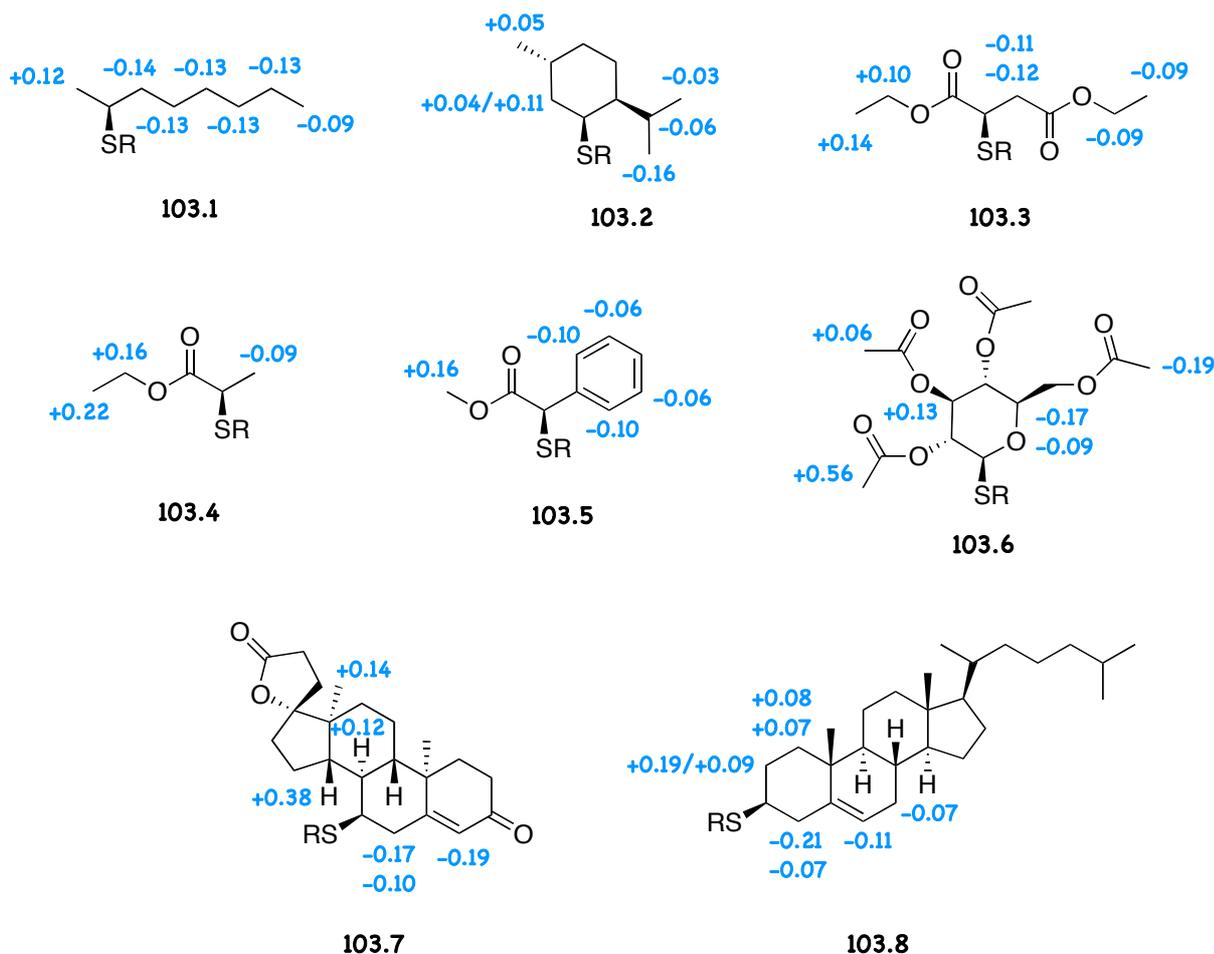


Figura 103. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos de los espectros de RMN- ^1H de los tioésteres del (R) y (S)-2-NTBA de tioles de configuración absoluta conocida (en CDCl_3).

Se compararon también los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los derivados de 2-NTBA del (S)-2-butanotiol con los de sus análogos del ácido α -metoxi- α -(2-naftil)acético (2-NMA) y MPA para determinar si el incremento en los valores de $\Delta\delta^{RS}$ se debe a la introducción del grupo *tert*-butoxilo, del grupo naftilo o a ambos. En la Figura 104 se muestran los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para cada auxiliar. Cuando comparamos los datos de los derivados del MPA con los del 2-NMA, se observa que se produce un ligero incremento de los valores $\Delta\delta^{RS}$, por lo que el aumento del tamaño del anillo mejora un poco los resultados. En cambio, si comparamos los datos de $\Delta\delta^{RS}$ de los derivados del 2-NMA con los del 2-NTBA, se puede ver que estos valores mejoran casi el doble con el 2-NTBA. Podemos concluir, por tanto, que el aumento de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ observado en los derivados de 2-NTBA se debe fundamentalmente a la introducción del grupo *tert*-butoxilo y ligeramente al cambio del anillo aromático por el 2-naftilo.

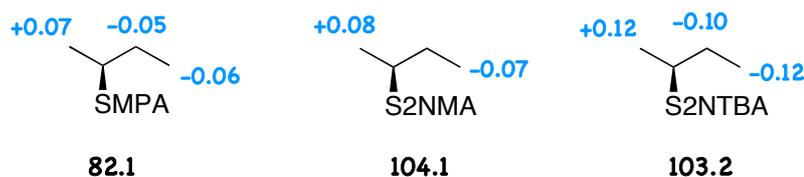


Figura 104. Valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ para los tioésteres diastereoisómeros del MPA, 2-NMA y -2NTBA del (*S*)-2-butanotiol.

Otros estudios de RMN adicionales que se llevaron a cabo sobre los tioésteres de 2-NTBA fueron los experimentos de baja temperatura y de complejación con bario. Al bajar la temperatura no se observan cambios significativos en sus espectros de RMN- ^1H salvo en la señal del $\text{H}\alpha$ del centro quiral que se desplaza a campo alto, al igual que en los tioésteres de MPA. Tras la adición de bario tampoco se ven cambios significativos en sus espectros, seguramente debido a que no se produce la coordinación del bario con el grupo O^tBu y carbonilo por el impedimento estérico que presenta el grupo O^tBu .

4.2.9. ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LOS TIOÉSTERES DEL 2-NTBA

Para determinar cuáles son los conformeros más importantes implicados en el equilibrio conformacional de los tioésteres del 2-NTBA en disolución, se realizaron cálculos teóricos DFT de la misma forma que se hizo para los tioésteres del MPA.

El estudio de las geometrías y energías de los conformeros mayoritarios empezaron con el análisis de la preferencia conformacional en torno a los diedros Φ_1 ($\text{O}-\text{C}\alpha-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}$), en torno al enlace $\text{C}\alpha-\text{Ph}$, y Φ_2 ($\text{O}-\text{C}\alpha-\text{C}=\text{O}$), en torno al enlace $\text{C}\alpha-\text{C}$ del tioéster del (*R*)-2-NTBA del metanotiol.

Los resultados de estos cálculos confirmaron la existencia de cuatro conformeros en el equilibrio para el fragmento del auxiliar en los tioésteres del 2-NTBA, dos formas ap (ap1 y ap2) y dos formas sp (sp1 y sp2). Las dos componentes de cada par ap1/ap2 y sp1/sp2 difieren en la orientación del naftilo, que está en disposición *anti* para ap1/sp1 y *sin* para ap2/sp2 (nos referimos a la disposición relativa de H(2) aromático con respecto al enlace $\text{C}\alpha-\text{H}$). En la Figura 105 y Tabla 10 se muestran la estructura y estabilidad de estos conformeros.

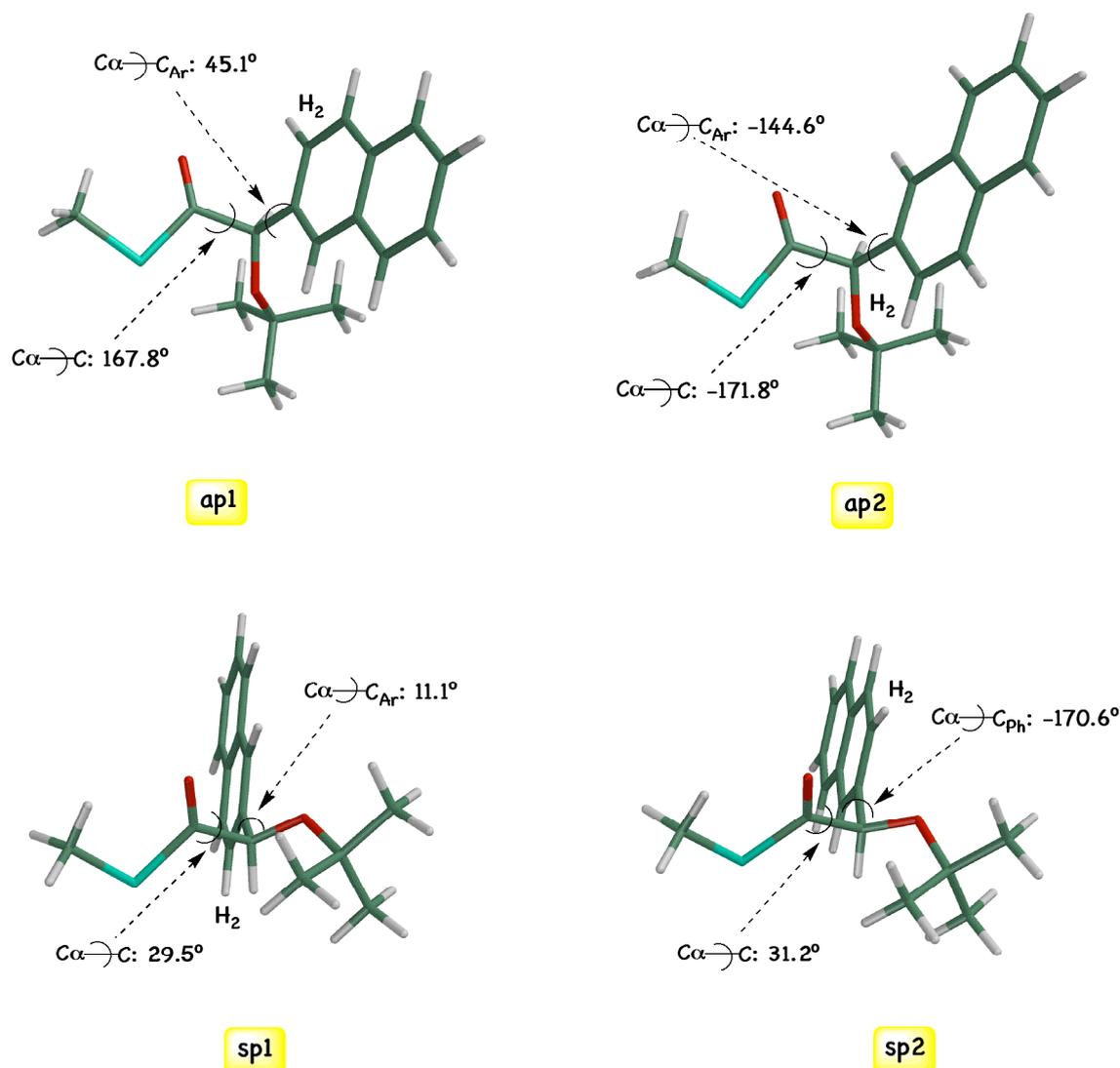


Figura 105. Confórmeros de mínima energía obtenidos a partir de cálculos DFT para el tioéster del (*R*)-2-NTBA del metanotiol.

Las conformaciones más estables son la ap1 y ap2 de energías muy parecidas. Las dos conformaciones sinperiplanares (sp1 y sp2) son mucho menos estables (2.8 y 2.5 Kcal/mol) y por tanto, van a ser menos significativas en el equilibrio. Si comparamos la diferencias de energía entre las formas ap/sp para el tioéster del (*R*)-2-NTBA del metanotiol (2.5 Kcal/mol) con las del tioéster del (*R*)-MPA del metanotiol (1.6 Kcal/mol), se deduce que el grupo *terc*-butoxilo afecta al equilibrio conformacional incrementando la diferencia de energía entre los rotámeros ap/sp, lo que implica un aumento de la población de la forma ap en el equilibrio en los tioésteres del 2-NTBA con respecto a los tioésteres del MPA.

Tabla 10. Energías relativas en Kcal/mol de los conformeros ap1, ap2, sp1 y sp2 del tioéster del (*R*)-2-NTBA del metanotiol. Datos de cálculo en fase gas (B3LYP) y en disolución (PCM)

Confórmero	B3LYP	PCM
ap1	0.0	0.0
ap2	0.1	0.1
sp1	2.8	2.8
sp2	2.5	2.6

De acuerdo con los estudios llevados a cabo sobre la composición conformacional de los tioésteres del 2-NTBA del (*S*)-2-butanotiol sobre la rotación del enlace S-C α , se obtuvieron los mismos conformeros de mínima energía que en el caso de los tioésteres del MPA del (*S*)-2-butanotiol (sin, c+ y c-) para las disposiciones del fragmento del auxiliar más estables (ap1 y ap2). En la Figura 106 se muestran las geometrías de estas conformaciones y en la Tabla 11 las energías correspondientes.

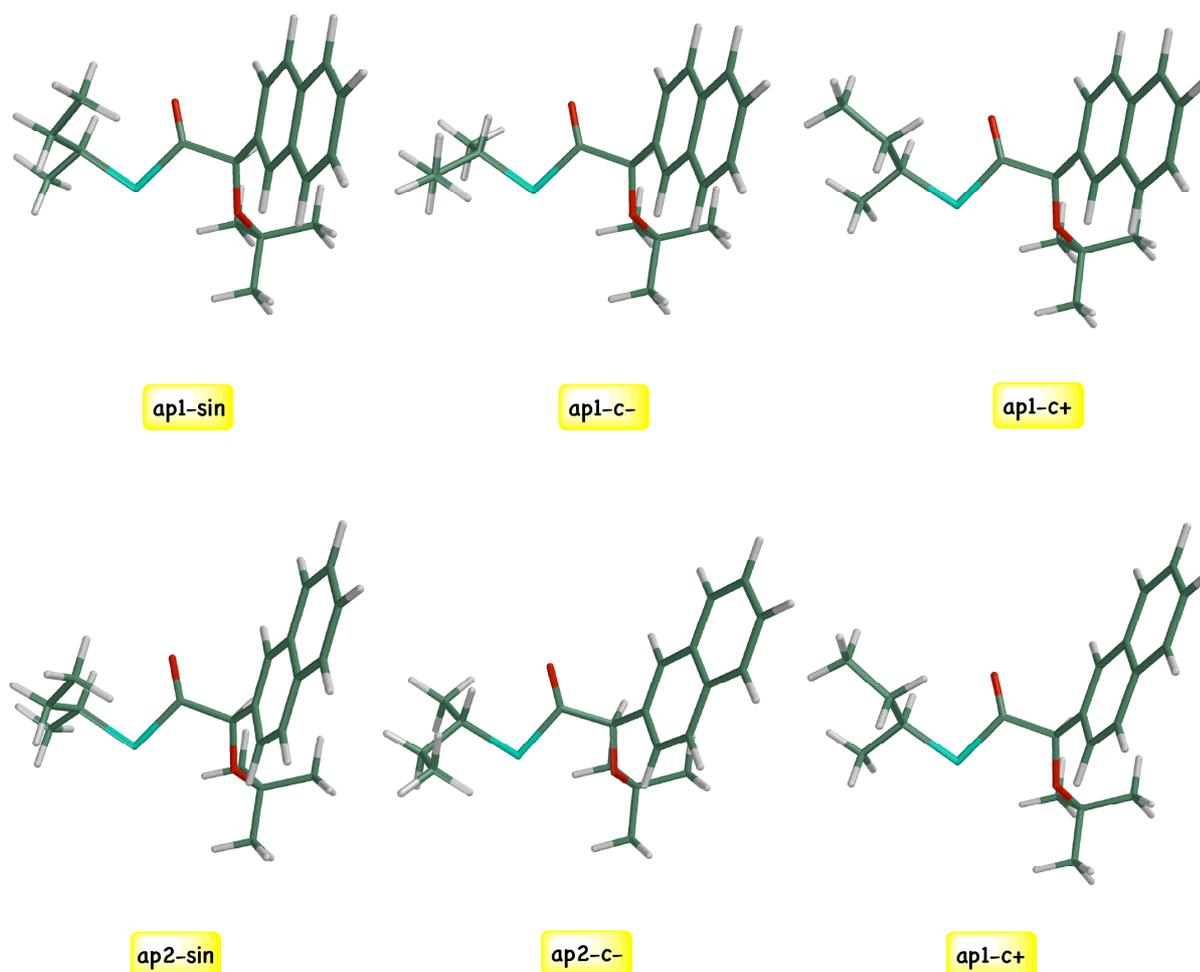


Figura 106. Confórmeros de mínima energía obtenidos a partir de cálculos DFT para el tioéster del (*R*)-2-NTBA del (*S*)-2-butanotiol.

El grupo naftilo en las formas ap1 y ap2 ocupa la misma posición relativa con respecto a los sustituyentes del tiol, por lo que ambas conformaciones son equivalentes desde el punto de vista de RMN. La orientación de este anillo respecto a los sustituyentes del tiol en los tioésteres del 2-NTBA es similar a la del fenilo en los tioésteres del MPA, pero la barrera de rotación alrededor del enlace Ar-C α se incrementa cuando el fenilo se cambia por el naftilo (3.0 Kcal/mol para el fenilo y 4.0 Kcal/mol para el naftilo).

Las energías obtenidas para los confórmeros más estables (ap1-sin, ap1-c-, ap1-c+, ap2-sin, ap2-c- y ap2-c+) son parecidas, por lo que van a ser relevantes en el equilibrio conformacional. Aunque todas son equivalentes desde el punto de vista de RMN porque el anillo aromático ocupa la misma posición con respecto a los sustituyentes del centro quiral, la eficacia del anillo aromático para transmitir su efecto apantallante sobre estos sustituyentes no es la misma. Así, en la Figura 106 puede verse que para el tioéster del (*R*)-2-NTBA del

(*S*)-2-butanotiol en disposición antiperiplanar (ap1 y ap2), en las conformaciones sin y c+ el sustituyente etilo se encuentra más apantallado por el 2-naftilo que en la conformación c- porque están enfrentados. En cambio en el tioéster de (*S*)-2-NTBA del (*S*)-2-butanotiol, en las conformaciones sin y c- el sustituyente metilo está más afectado por el 2-naftilo.

Tabla 11. Energías relativas en Kcal/mol de los principales conformeros del tioéster del (*R*)-2-NTBA del (*S*)-2-butanotiol. Datos de cálculo en fase gas (B3LYP) y en disolución (PCM)

Confórmero	B3LYP	PCM
ap1-sin	0.1	0.3
ap1-c-	0.0	0.2
ap1-c+	0.1	0.0
ap2-sin	0.4	0.5
ap2-c-	0.3	0.3
ap2-c+	0.5	0.1

En conclusión, los estudios teóricos nos dicen que la razón del incremento de los valores $\Delta\delta^{\text{RS}}$ observados experimentalmente en los tioésteres del 2-NTBA con respecto a los del MPA se debe a la coexistencia de dos factores: a un aumento de la población de las formas ap (ap1 y ap2) en el equilibrio conformacional por efecto del grupo O^tBu (al aumentar la diferencia de energía entre los conformeros ap/sp), junto con el aumento del tamaño del anillo.

4.2.10. MODELO DE CORRELACIÓN CONFIGURACIONAL PARA LOS TIOÉSTERES DEL 2-NTBA

El modelo de correlación configuracional para los tioésteres del 2-NTBA es el mismo que para los tioésteres del MPA, puesto que los conformeros representativos son similares (el fragmento del auxiliar en disposición antiperiplanar, ap1 y ap2, y el grupo carbonilo y el enlace C α -H del centro quiral en disposición sin, c+ y c-).

En la Figura 107 se muestra de nuevo este modelo general que permite localizar los sustituyentes L_1 y L_2 del tiol mediante los signos de $\Delta\delta^{RS}$.

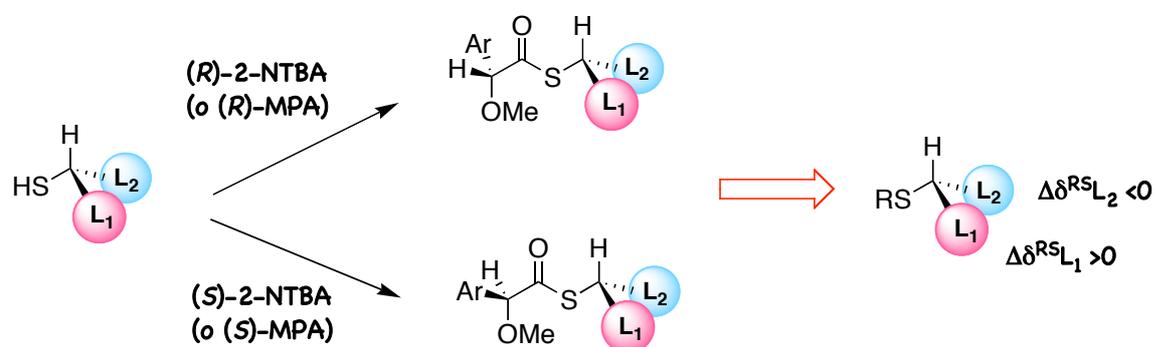


Figura 107. Modelo simplificado para la asignación de la configuración absoluta de los tioésteres del 2-NTBA y del MPA.

El procedimiento para determinar la configuración absoluta de un tiol quiral consta de los siguientes pasos (Figura 108): a) derivatización del tiol con los enantiómeros del auxiliar quiral (MPA o 2-NTBA); b) adquisición de los espectros de RMN- ^1H de los tioésteres de resultantes; c) cálculo de las diferencias de desplazamiento químico de las señales de los protones de los sustituyentes del centro quiral; y d) asignación de la configuración absoluta del tiol utilizando el modelo de correlación configuracional de la Figura 107. Este modelo sitúa a todos los protones con valores de $\Delta\delta^{RS}$ negativos en el lugar de L_2 y mientras que los protones con valores de $\Delta\delta^{RS}$ positivos se sitúan en el lugar de L_1 .

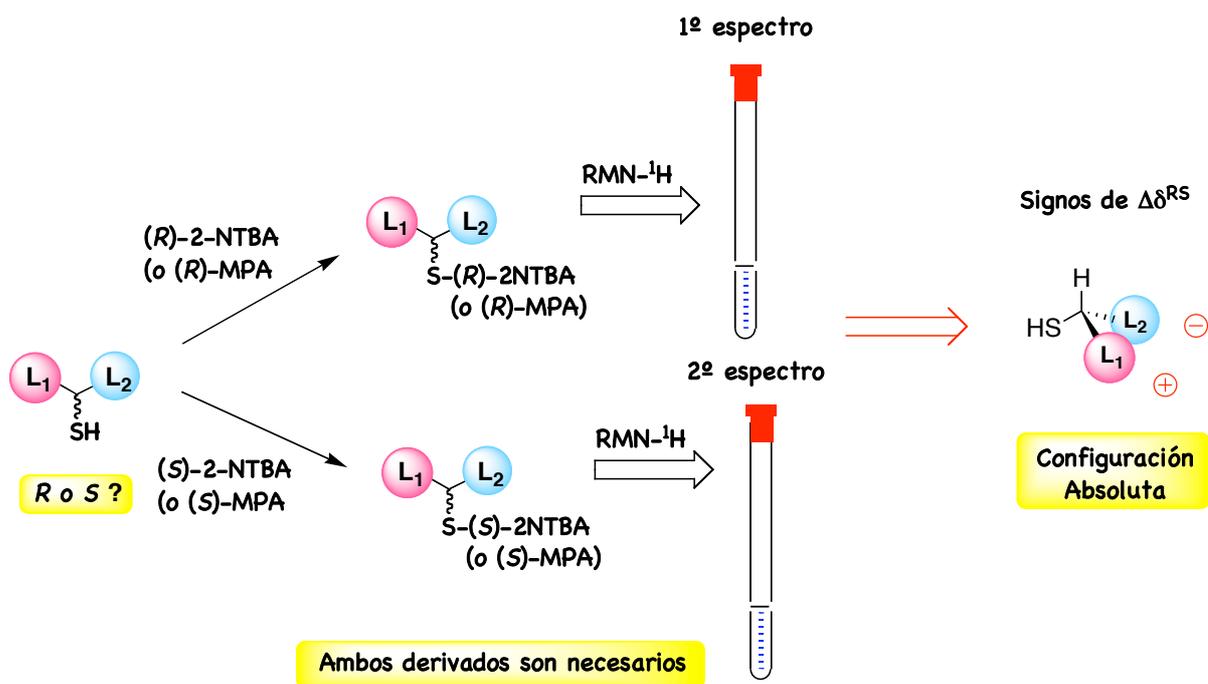


Figura 108. Esquema para realizar la asignación de la configuración absoluta de tioles quirales por doble derivatización.

4.3. AUXILIARES QUIRALES UNIDOS A SOPORTES POLIMÉRICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN DE TIOLES QUIRALES

4.3.1. ACOPLAMIENTO DEL AUXILIAR QUIRAL (MPA Y 2-NTBA) A LA RESINA

Los auxiliares quirales a utilizar para la asignación de la configuración absoluta de tioles quirales son el MPA y el 2-NTBA, siendo el 2-NTBA el más adecuado porque produce los valores más altos $\Delta\delta^{\text{RS}}$. Por ello, estos dos auxiliares son los que fijamos a la **Res 2** a través de su *linker*.

Las condiciones óptimas de acoplamiento del MPA al ácido benzoico de la resina ya fueron establecidas (véase sección 3.3.2) por lo que se describe en este apartado el estudio de la reacción con los enantiómeros de 2-NTBA.

El procedimiento que seguimos para acoplar el 2-NTBA fue el mismo que el de los ácidos arilmetoxiacéticos: por tratamiento de éste con el haluro del ácido de la resina en presencia de DIPEA en condiciones anhidras y se determinó el tiempo de reacción apropiado (Figura 109).

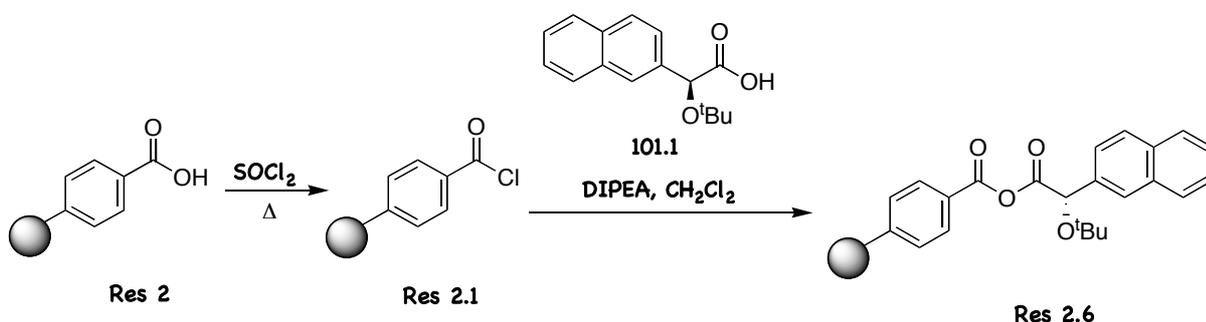


Figura 109. Reacción de acoplamiento del 2-NTBA a la Res 2.

En primer lugar se probaron las condiciones de reacción óptimas de acoplamiento del 9-AMA a la resina por presentar el 2-NTBA, al igual que el 9-AMA, un mayor impedimento estérico debido al grupo *terc*-butoxilo y naftilo. De este modo, a las 6 horas de reacción tan sólo el 30% del 2-NTBA se unió a la resina. Al aumentar los tiempos de reacción (a 8 horas) junto con el exceso de reactivos (a 2 equivalentes) se incrementó el rendimiento de acoplamiento a un 50%. A pesar de hacer alguna variación más de las condiciones de reacción no se observaron mejoras significativas en los rendimientos de la reacción.

4.3.2. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE TIOLES POR DOBLE DERIVATIZACIÓN CON LA RESINA FUNCIONALIZADA CON EL MPA Y EL 2-NTBA

Una vez que hemos fijado cada uno de los enantiómeros de los auxiliares a la resina, se llevó a cabo en el tubo de RMN la preparación de los tioésteres diastereoisómeros.

En primer lugar, para determinar la reactividad de un tiol secundario quiral frente a la resina funcionalizada con el MPA se adicionaron al tubo 2 equiv. de la resina del MPA, 1 equiv. del tiol, una pequeña cantidad de disolvente deuterado y la mezcla se dejó un tiempo con agitación (2 horas). Al registrar el espectro de RMN-¹H al cabo de ese tiempo, se observó que la reacción no tuvo lugar. Estos resultados sugieren que la derivatización de un tiol con esta resina requiere de la adición de DMAP para que tenga lugar, como ocurre con los sustratos que presentan la funcionalidad hidroxilo.

De la misma forma, se añadieron al tubo de RMN la resina del MPA (2 equiv.), el tiol (1 equiv.) y 150 µl de CDCl₃. A continuación se añadieron la DMAP (1 equiv.) disuelto en CDCl₃ y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Al registrar los espectros de RMN-¹H se comprobó que la conversión en los tioésteres fue completa (Figura 110). Además, en estos espectros de RMN también se observó el MPA libre en disolución. Para eliminar el MPA libre y la DMAP de la disolución se usaron las resinas *scavengers* utilizadas anteriormente (**Res 4** y **Res 6**). Después de la adición al tubo de las mismas y tras 1 hora de agitación de la mezcla, se obtuvo en disolución como único producto de reacción el tioéster del MPA requerido para asignar la configuración del tiol de partida (Figura 110).

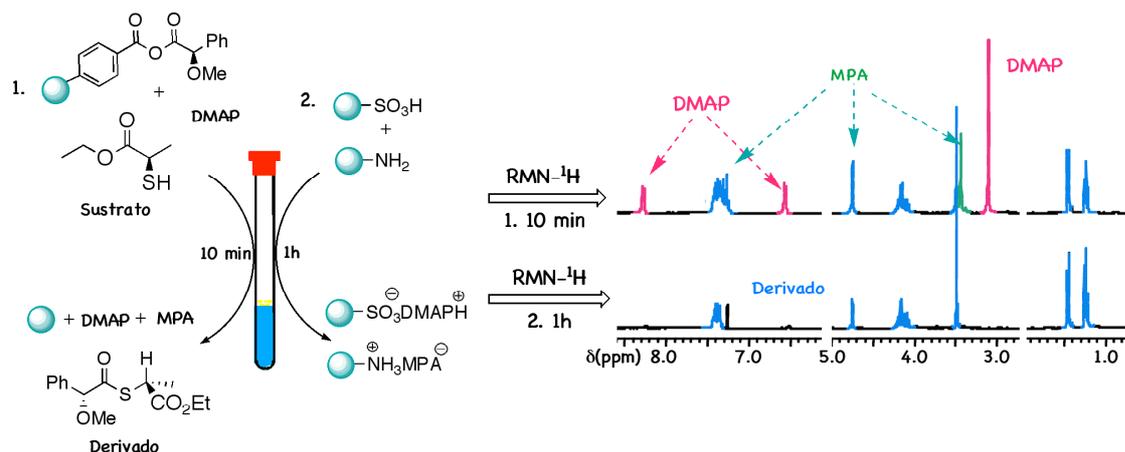


Figura 110. Espectros de RMN-¹H tras la derivatización del (*R*)-2-mercaptopropanoato de etilo (en CDCl₃).

Este mismo procedimiento se aplicó a la preparación de los tioésteres con la resina funcionalizada con el 2-NTBA incrementando los tiempos de reacción debido al impedimento estérico del auxiliar.

Así, cuando se añadieron al tubo los reactivos [la resina del 2-NTBA (2 equiv.), el tiol (1 equiv.), la DMAP (1 equiv.) y el disolvente deuterado] y después de agitar la mezcla durante 2 horas, no se observó la formación del tioéster. Lo que sí se observó en el espectro en disolución fueron las señales del fragmento del auxiliar que nos indicó que la DMAP ya había iniciado su ataque sobre el anhídrido de la resina. Por tanto, decidimos repetir el experimento aumentando los tiempos de reacción a 6 horas. En este caso, en el espectro se observó el producto de reacción, la DMAP y una cantidad de auxiliar libre dos veces superior al producto de reacción. Dado que hemos utilizado un exceso de 2 equiv. de la resina de 2-NTBA con respecto al tiol de partida, este resultado nos sugiere que podemos estar perdiendo del parte sustrato por ataque de la DMAP a ambos grupos carbonilo del anhídrido de la resina, quizás por el impedimento estérico que presenta el grupo carbonilo del fragmento del 2-NTBA.

Por tanto, a la vista de todos estos resultados, creemos que para llevar a cabo la asignación de la configuración absoluta de tioles a un nivel de microescala es más conveniente el uso de la resina de MPA que la resina del 2-NTBA.

4.4. CONCLUSIONES

A lo largo de este estudio, se ha demostrado que existe una correlación entre la configuración absoluta de un tiol quiral y los espectros de RMN de sus tioésteres del (*R*)- y (*S*)-MPA. Esta correlación está convenientemente expresada mediante los signos de los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ para los sustituyentes del tiol. Por ello, es posible deducir la configuración absoluta del tiol por comparación de los signos obtenidos con los del modelo de correlación configuracional establecido (Figura 98).

El origen de este modelo de correlación configuracional para los tioésteres de MPA se debe a que estos derivados presentan una preferencia conformacional, independiente de la naturaleza del sustrato, en la que el grupo anisotrópico del auxiliar actúa selectivamente sobre los sustituyentes del centro quiral. Esta preferencia conformacional ha sido elucidada a partir de datos experimentales (RMN) y cálculos teóricos.

Además, la aplicabilidad general del método viene reforzada por su validación con un número suficiente de tioles de amplia variabilidad estructural y configuración absoluta conocida.

Para aquellos casos en los que la disponibilidad de muestra del tiol cuya configuración se quiere determinar es limitada, se ha puesto a punto la metodología que permite la preparación de los tioésteres del MPA en el tubo de RMN por reacción del sustrato con el auxiliar unido a la resina, de manera que, finalizada la reacción, se pueden adquirir los espectros de los derivados a estudiar por RMN sin tener que manipular la muestra.

Abordamos también el estudio de otros auxiliares quirales más eficaces para la determinación de la configuración absoluta de tioles como es el caso del 2-NTBA. Este reactivo se puede preparar fácilmente a partir de los enantiómeros comerciales del ácido α -hidroxi- α -(2-naftil)acético. La preferencia conformacional de los tioésteres del 2-NTBA es la misma que la de los tioésteres del MPA, pero las características estructurales del 2-NTBA provocan que los valores de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ obtenidos sean mucho mayores. Por esta razón, el modelo de correlación configuracional establecido para los tioésteres del 2-NTBA es el mismo que el de los tioésteres del MPA pero la elección de este reactivo a la hora de determinar la configuración absoluta de un tiol quiral es más adecuada.

PARTE EXPERIMENTAL 1

**AUXILIARES QUIRALES UNIDOS A SOPORTES
POLIMÉRICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA
CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN**

5.1. PARTE EXPERIMENTAL 1

5.1.1. GENERALIDADES

El (*R*)- y (*S*)-MPA, la (*R*)- y (*S*)-BPG y el (*R*)- y (*S*)-MTPA son comerciales.

El 9-AMA se sintetizó a partir de antraceno mediante una acetilación de Friedel-Craft, posterior reducción del cetoéster, metilación del correspondiente hidroxíster e hidrólisis.¹⁰ Se resuelve mediante cristalización con metilbencilamina o mediante HPLC quiral.

La resina de HOBt (**Res 1**) es de Novabiochem, 200-400 mesh, 2% de DVB y con una carga de 1.8 mmol/g, la resina de carboxipoliestireno (**Res 2**) es de Novabiochem, 100-200 mesh, 1% de DVB y con una carga de 4.0 mmol/g, la resina de sulfonamina (**Res 3**) es de Novabiochem, 200-400 mesh, 1% DVB y carga de 1.1 mmol/g, la resina ácido sulfónica (**Res 4**) es de Novabiochem, macroporosa copoli(estireno-DVB), 70-90 mesh, con carga de 3.2 mmol/g, la resina de DMAP (**Res 5**) es de Aldrich, 200-400 mesh, 1% DVB y con una carga de 2.5 mmol/g y, la resina básica es de poliestireno tris-(2-aminoetil)amina (**Res 6**) copoli(estireno-1% DVB), 200-400 mesh con carga de 3.2 mmol/g.

Los disolventes utilizados en las reacciones se purificaron según los métodos tradicionales⁹⁸ y se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado, en atmósfera inerte, inmediatamente antes de su uso.

Los disolventes deuterados que se utilizaron en las reacciones de derivatización se presecaron con moléculas sieves de 4-5 Å.

Las reacciones de acoplamiento a la resina se realizaron en balones especiales para la síntesis en soporte sólido de 10 y 25 ml con esmerilado, placa filtrante interna y oliva lateral para la entrada de gases (Ar) y salida de disolventes (Figura 111).

⁹⁸ Perrin, D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals* **1998**, Pergamon Press.



Figura 111. Balón especial con placa filtrante.

5.1.2. ESPECTROSCOPIA DE RMN

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron en espectrómetros Bruker AMX-500 (500.13 MHz para ^1H y 125.76 para ^{13}C) y DPX-250 (250.13 MHz para ^1H y 62.89 para ^{13}C). Los desplazamientos químicos (en ppm) se tomaron como referencia a la señal del TMS (0 ppm) en todos los casos.

5.1.3. OTRAS TÉCNICAS

Los espectros de infrarrojo (IR) de las resinas se obtuvieron en un espectrofotómetro IR-FT MATTSON, modelo CIGNUS-100 con interferómetro de Michelson de alta estabilidad con una resolución de 0.125 cm^{-1} .

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco DIP 360 en cubetas de 0.5 dm de paso óptico (589 nm) utilizando CHCl_3 como disolvente.

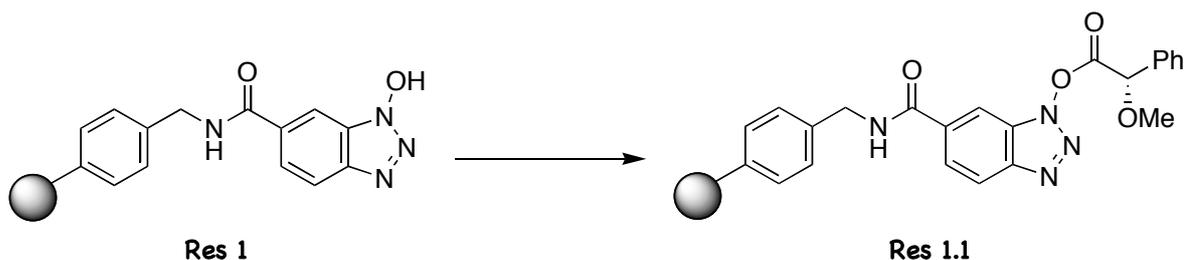
Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Kratos MS-50 (IE).

Para cromatografía en capa fina se empleó gel de sílice GF-254 (Merck) con indicador y los productos se visualizaron bajo luz UV (254 y 366 nm) para los compuestos que absorben a

dichas longitudes de onda y por revelado al calor de la placa cromatográfica previamente tratado con ácido fosfomolibdico como revelante.⁹⁹

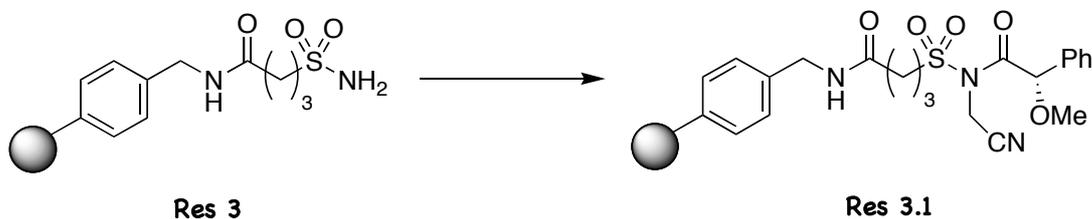
5.1.4. EXPERIMENTAL

Acoplamiento del MPA a la resina de HOBT



La resina de HOBT (500 mg, 0.9 mmol) se hinchó en 2 ml de CH_2Cl_2 seco agitando con una corriente de Ar durante 30 min. El MPA (2 equiv.) y la EDCHCl (2.2 equiv.) se disolvieron en 3 ml de CH_2Cl_2 seco y se añadieron inmediatamente sobre la resina. La mezcla se agitó con una corriente de Ar durante 5 horas. Transcurrido este tiempo, la resina se filtró y se lavó varias veces con CH_2Cl_2 seco. Se volvió a repetir el ciclo, añadiendo sobre la resina otros 2 equiv. del MPA y la EDCHCl disueltos en CH_2Cl_2 . Se dejó agitando otras 5 horas y finalmente la resina se filtró y lavó bien con CH_2Cl_2 . La resina se secó a vacío durante 1 noche.

Acoplamiento del MPA a la resina de sulfonamina



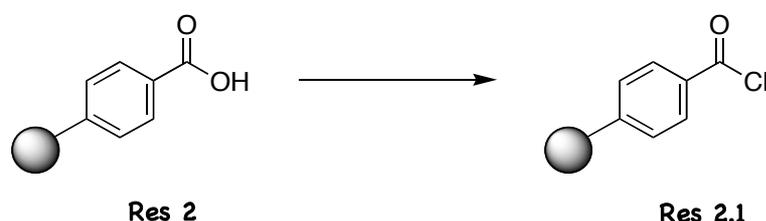
En un vial seco, se pesaron 300 mg de la **Res 3** (0.3 mmol) y se dejó a hinchar en 2 ml de CH_2Cl_2 seco durante 30 min. En otro vial, se disolvieron 4 equiv. del MPA, 4 equiv. de la DIC y 4 equiv. de 1-metilimidazol en CH_2Cl_2 : DMF (4:1). Esta mezcla se adicionó sobre la resina

⁹⁹ Kirchner, J. G.; *Thin-Layer Chromatography* **1978**, John Willey & Sons.

y se agitó mecánicamente durante 18 h. Al cabo de ese tiempo la resina se filtró y lavó primero con DMF y luego con CH_2Cl_2 . La resina se dejó a secar a vacío durante 1 noche.

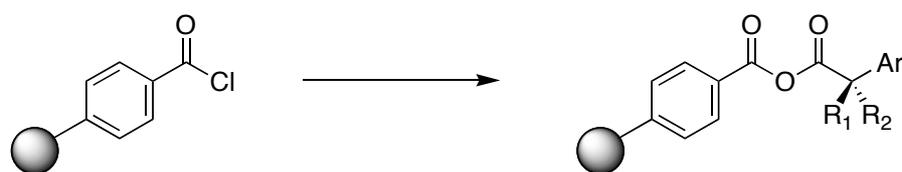
A la resina funcionalizada con el MPA en 2 ml de DMF seca se le adicionaron 0.8 mmol de DIPEA y 4 mmol de iodoacetnitrilo. La mezcla se agitó durante 24 h y finalmente se filtró la resina en atmósfera inerte y se lavó varias veces con DMF y luego con CH_2Cl_2 . La resina se secó a vacío.

Preparación del cloruro de benzoilo de la resina de carboxipoliestireno



La resina de carboxipoliestireno (500 mg, 2 mmol) se hinchó en 2 ml de CH_2Cl_2 seco agitando con una corriente de Ar durante 30 min. A continuación, se añadieron 6 ml de cloruro de tionilo (82 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65°C durante 4 h. La resina se filtró bajo Ar, se lavó varias veces con pequeñas porciones de CH_2Cl_2 seco (25 ml) y se secó a vacío.

Reacción del auxiliar quiral con el haluro de benzoilo de la resina



Res 2.1

$\text{R}_1 = \text{H}$	$\text{R}_2 = \text{OMe}$	Ar= Fenilo	MPA = Res 2.2
$\text{R}_1 = \text{CF}_3$	$\text{R}_2 = \text{OMe}$	Ar= Fenilo	MTPA = Res 2.3
$\text{R}_1 = \text{H}$	$\text{R}_2 = \text{NH}^t\text{Boc}$	Ar= Fenilo	BPG = Res 2.4
$\text{R}_1 = \text{H}$	$\text{R}_2 = \text{OMe}$	Ar= Antrilo	9-AMA = Res 2.5

A la resina anterior (500 mg, 1.9 mmol) se le añadieron 2 ml de CH_2Cl_2 seco y se dejó hinchar agitando con una corriente de Ar. En un vial seco se disolvieron 1.2 equiv. del auxiliar (2.3 mmol del MPA, MTPA, BPG o 9-AMA) y 1.2 equiv. de DIPEA seca (2.3 mmol) en 2 ml de CH_2Cl_2 seco (en el caso del 9-AMA se utilizaron 4 ml de disolvente), y la mezcla

resultante se añadió al balón que contiene la resina. Se agitó con una corriente de Ar durante 1 h, cuando el auxiliar es el MPA, la BPG o el MTPA, o se agitó durante 6 h cuando el auxiliar es el 9-AMA; y luego se filtró bajo Ar lavando la resina varias veces con pequeñas porciones CH_2Cl_2 seco (25 ml). La resina se secó a vacío y se conservó en el congelador bajo Ar. Los rendimientos de acoplamiento que se consiguieron de este modo fueron del 88% para la resina del MPA, 80% para la resina de la BPG y la resina del MTPA y un 70% para la resina del 9-AMA.

Para determinar la carga de la resina funcionalizada se hizo reaccionar en un tubo de RMN 1 equiv. de la resina (25 mg) con 3 equiv. de bencilamina seca y se añadió una cantidad conocida de un patrón externo (1 equiv. de tolueno seco) para determinar la cantidad de amida formada por integración. Se añadieron 250 μl de CDCl_3 y se agitó el tubo durante 2h para asegurarse de que la amina reaccionó con todo el auxiliar unido a la resina. Finalmente se añadió el resto del volumen de CDCl_3 necesario para adquirir el espectro de RMN- ^1H . De la relación de integrales de una señal de la amida y la del metilo del tolueno se determinó la cantidad de amida obtenida que es equivalente a la cantidad de auxiliar anclado a la resina. La carga determinada de este modo para la resina del MPA (**Res 2.2**) fue de 2.2 mmol/g, para la resina del MTPA (**Res 2.3**) y la BPG (**Res 2.4**) fue de 1.7 mmol/g y para la resina del 9-AMA (**Res 2.5**) fue de 1.4 mmol/g.

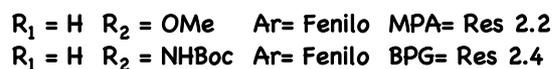
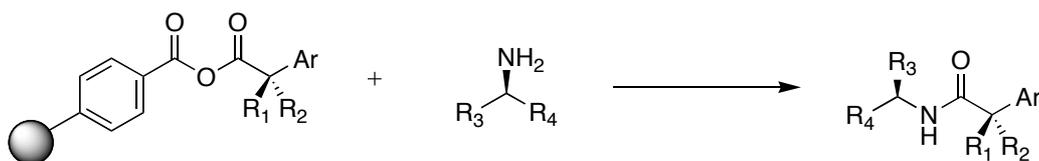
Res 2.2: FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1803 (C=O, ancha), 1730 (C=O, ancha), 1277-1000 (C-O-C, intensa, numerosas bandas).

Res 2.3: FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1807 (C=O, ancha), 1719 (C=O, ancha), 1242-999 (C-O-C, intensa, numerosas bandas).

Res 2.4: FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1808 (C=O, ancha), 1744 (C=O, ancha), 1276-992 (C-O-C, intensa, numerosas bandas).

Res 2.5: FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1808 (C=O, ancha), 1744 (C=O, ancha), 1261-931 (C-O-C, intensa, numerosas bandas).

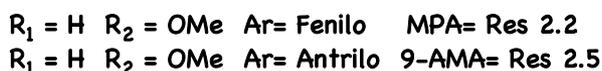
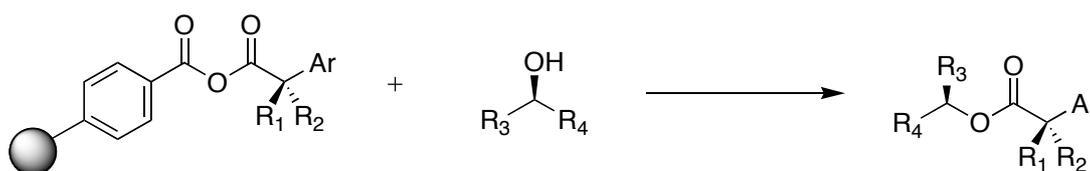
Derivatización de aminas primarias quirales en posición α



En un tubo de RMN se añadieron 2 equiv. de las **Res 2.2** o **2.4** (20 mg, 44 μmol), 1 equiv. de la amina quiral (22 μmol) y 150 μl de CDCl_3 . Se agitó durante 5-10 min y luego se añadieron 500 μl más de CDCl_3 para registrar el espectro de RMN- ^1H .

Para el procedimiento de la asignación de la configuración por complejación con Ba, la derivatización se realizó en CD_3CN como disolvente utilizando las mismas cantidades de resina funcionalizada con uno de los enantiómeros del MPA y de sustrato que en el caso anterior, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió más disolvente deuterado para poder adquirir el primer espectro de RMN- ^1H y luego se añadió $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ hasta saturación. Si la resina no flota completamente, se sonica unos minutos.

Derivatización de alcoholes secundarios quirales, alcoholes primarios quirales en posición β y cianhidrinas



Se pesaron en el tubo de RMN 2 equiv. de la **Res 2.2** (20 mg, 44 μmol), 1 equiv. del alcohol (22 μmol) y se añadió una pequeña cantidad de CDCl_3 (aprox. 100 μl CDCl_3). En un vial seco se disolvió 1 equiv. de la DMAP (22 μmol) en 100 μl CDCl_3 , se añadió al tubo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Para eliminar la DMAP de la disolución y los restos del MPA se añadieron 2 equiv. de la resina ácida (**Res 4**, 44 μmol) y 2 equiv. de la resina básica

(**Res 6**, 44 μmol) más 200 μl de CDCl_3 y se volvió agitar el tubo 1 hora más. Finalmente, se añadió el CDCl_3 restante (450 μl) para adquirir el espectro de RMN- ^1H .

El procedimiento de extracción con las resinas *scavengers* es general para cualquier tipo de sustrato utilizando 2 equiv. de resina ácida con respecto a la DMAP y 2 equiv. de resina básica con respecto al alcohol y con agitación durante 1 h. En caso de que se dude de la sensibilidad del sustrato frente a este tipo de resinas no se aconseja su uso o bien, se pueden añadir al tubo después de la reacción de derivatización y de haber registrado los espectros de RMN de los derivados para asignar la configuración del mismo. En estos casos, el procedimiento de derivatización consiste en añadir al tubo 2 equiv. de **Res 2.2** (20 mg, 44 μmol), 1 equiv. del alcohol (22 μmol) y 100 μl de CDCl_3 . En un vial seco se disuelve 1 equiv. de DMAP en 100 μl CDCl_3 , se añade al tubo y la mezcla se agita durante 10 minutos. A continuación se añaden 450 μl de CDCl_3 y se registran los espectros de los derivados. Para eliminar la DMAP y el MPA libre se añaden 2 equiv. de la resina ácida (**Res 4**, 44 μmol) y 2 equiv. de la resina básica (**Res 6**, 44 μmol) más 200 μl de CDCl_3 y se agita el tubo 1 hora más. Finalmente, se vuelven a registrar los espectros de los derivados ya puros.

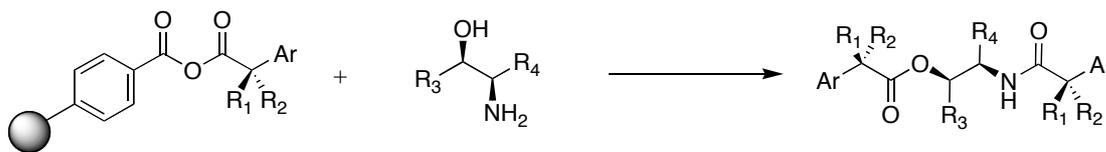
Para la preparación del derivado del sustrato **41.9** se añadió al tubo y se disolvió en CDCl_3 calentando un poco, debido a problemas de solubilidad. Luego se añadieron el resto de los reactivos según el procedimiento de derivatización de los alcoholes secundarios.

Para aplicar los métodos de derivatización simple, por complejación con bario o por disminución de la temperatura, las reacciones se llevaron a cabo de igual forma utilizando CD_3CN o la mezcla $\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ (4:1) como disolventes respectivamente. En este casos, los tiempos de la reacción de derivatización fueron de 30 min.

Para la síntesis de los derivados con la resina funcionalizada con los enantiómeros del 9-AMA (**Res 2.5**) los tiempos de la reacción de derivatización fueron de 1 h debido al impedimento de estérico del auxiliar.

Para la derivatización de alcoholes primarios quirales en posición β y cianhidrinas quirales, el procedimiento a seguir fue el mismo. Los tiempos de la reacción de derivatización fueron de 10 min para alcoholes primarios quirales en posición β y de 15 min para cianhidrinas.

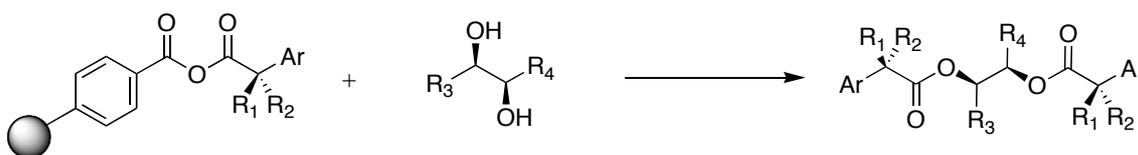
Derivatización de aminoalcoholes 2°-2° y aminoalcoholes 2°-1°



$R_1 = H$ $R_2 = OMe$ $Ar = Phenilo$ $MPA = Res 2.2$

La derivatización de aminoalcoholes se realizó añadiendo al tubo 3 equiv. de resina funcionalizada con los enantiómeros del MPA (30 mg, 66 μmol), 1 equiv. del aminoalcohol (22 μmol), más 200 μl de CDCl_3 , y por último 1 equiv. de la DMAP disuelta en 100 μl de CDCl_3 . Se agitó la mezcla durante 20 min y se añadió el CDCl_3 necesario para poder adquirir el espectro de RMN^{-1}H .

Derivatización de 1,n-dioles 2°-2° y dioles 2°-1°

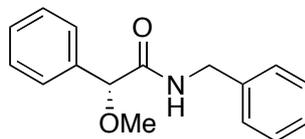


$R_1 = H$ $R_2 = OMe$ $Ar = Phenilo$ $MPA = Res 2.2$
 $R_1 = H$ $R_2 = OMe$ $Ar = Antrilo$ $9\text{-AMA} = Res 2.5$

De forma similar al caso de aminoalcoholes, se añadieron al tubo 3 equiv. de resina funcionalizada con los enantiómeros del MPA (30 mg, 66 μmol) más 1 equiv. del diol (22 μmol) correspondiente y 200 μl de CDCl_3 . La DMAP (2 equiv., 33 μmol) se añadieron disueltos en 100 μl de CDCl_3 y se dejó agitar durante 1 h 30 min antes de añadir el CDCl_3 para registrar los espectros de RMN^{-1}H .

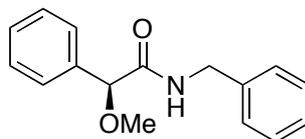
5.1.5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS

N-Benzil-(*R*)- α -*O*-metil- α -fenilacetamida



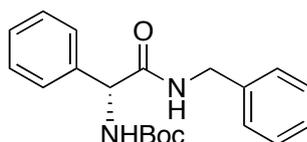
$[\alpha]_D = -117.84$ ($c = 1.02$, CHCl_3); **RMN- ^1H** (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.34 (s, 3H), 4.38-4.52 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 7.06 (sa, 1H), 7.24-7.43 (m, 10H); **RMN- ^{13}C** (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 43.0, 57.1, 83.7, 127.0, 127.4, 127.7, 128.4, 128.5, 128.6, 137.0, 138.1, 170.4; **MS(IE)**: m/z % 255 (M^+).

N-Benzil-(*S*)- α -*O*-metil- α -fenilacetamida



$[\alpha]_D = +127.27$ ($c = 0.88$, CHCl_3); **RMN- ^1H** (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.34 (s, 3H), 4.39-4.53 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 7.06 (sa, 1H), 7.25-7.43 (m, 10H); **RMN- ^{13}C** (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 43.0, 57.1, 83.8, 127.0, 127.5, 127.7, 128.4, 128.5, 128.7, 137.0, 138.1, 170.4; **MS(IE)**: m/z % 255 (M^+).

N-Benzil-(*R*)-2-fenil-2-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)acetamida

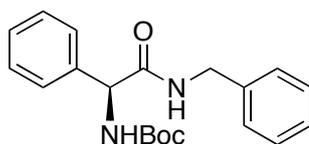


$[\alpha]_D = -80.98$ ($c = 1.02$, CHCl_3); **RMN- ^1H** (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.37 (s, 9H), 4.39 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 5.23 (sa, 1H), 5.88 (sa, $J = 1$ Hz), 6.38 (sa, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.22-

Experimental

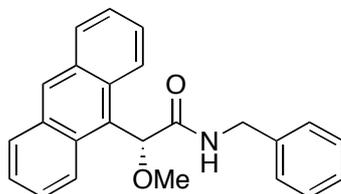
7.26 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 5H); **RMN-¹³C** (62.89 MHz, CDCl₃) **δ** (ppm): 28.2, 43.5, 58.6, 80.0, 127.1, 127.4, 128.3, 128.6, 128.9, 137.7, 138.3, 155.1, 170.1; **MS(IE)**: m/z % 340 (M⁺).

***N*-Benzil-(*S*)-2-fenil-2-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)acetamida**

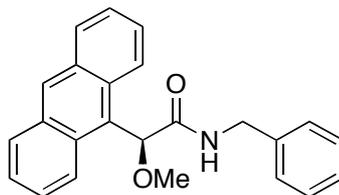


[α]_D = +86.41 (c = 1.06, CHCl₃); **RMN-¹H** (250.17 MHz, CDCl₃) **δ** (ppm): 1.37 (s, 9H), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.22 (sa, 1H), 5.87 (sa, J = 1H), 6.36 (sa, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 5H); **RMN-¹³C** (62.89 MHz, CDCl₃) **δ** (ppm): 28.2, 43.5, 58.5, 80.1, 127.2, 127.4, 128.3, 128.6, 128.9, 137.7, 138.3, 155.1, 170.1; **MS(IE)**: m/z % 340 (M⁺).

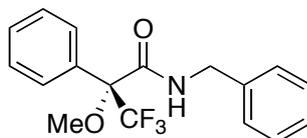
***N*-Benzil-(*R*)- α -O-metil- α -(9-antril)acetamida**



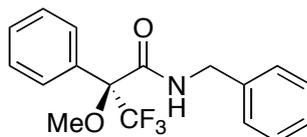
[α]_D = -161.64 (c = 1.34, CHCl₃); **RMN-¹H** (250.17 MHz, CDCl₃) **δ** (ppm): 3.19 (s, 3H), 4.43 (dd, J = 5.5, 14.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.6, 14.6 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.40-7.47 (m, 5H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.38-8.41 (m, 2H), 8.45 (s, 1H); **RMN-¹³C** (62.89 MHz, CDCl₃) **δ** (ppm): 43.2, 56.8, 77.8, 124.1, 124.8, 126.3, 127.4, 127.5, 128.1, 128.6, 129.2, 129.3, 131.3, 131.5, 138.2, 170.8; **MS(IE)**: m/z % 355 (M⁺).

***N*-Benzil-(*S*)- α -*O*-metil- α -(9-antril)acetamida**

$[\alpha]_D = +144.44$ ($c = 1.62$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 3.19 (s, 3H), 4.43 (dd, $J = 5.5, 14.6$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 6.6, 14.6$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.40-7.47 (m, 5H), 7.96-8.00 (m, 2H), 8.37-8.41 (m, 2H), 8.45 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 43.2, 56.8, 77.8, 124.0, 124.8, 126.3, 127.5, 128.1, 128.6, 129.2, 131.3, 131.5, 138.2, 170.8; **MS(IE):** m/z % 355 (M^+).

***N*-Benzil-(*R*)-2-*O*-metil-2-(trifluorometil)fenilacetamida**

$[\alpha]_D = -20.40$ ($c = 2.10$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 3.38 (s, 3H), 4.48 (dd, $J = 5.8, 14.8$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 6.0, 14.8$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.25-7.43 (m, 8H), 7.52-7.54 (m, 2H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 43.4, 54.9, 121.9, 126.6, 127.7, 127.8, 128.5, 128.7, 129.5, 132.5, 137.5, 166.2; **MS(IE):** m/z % 323 (M^+).

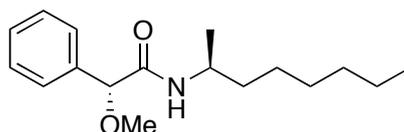
***N*-Benzil-(*S*)-2-*O*-metil-2-(trifluorometil)fenilacetamida**

$[\alpha]_D = +17.60$ ($c = 1.65$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 3.38 (s, 3H), 4.48 (dd, $J = 5.8, 14.8$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 6.0, 14.8$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25-7.44 (m, 8H),

Experimental

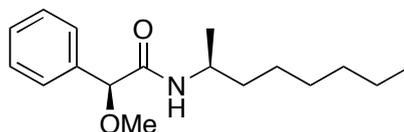
7.52-7.55 (m, 2H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 43.4, 54.9, 121.9, 126.6, 127.7, 127.8, 128.5, 128.7, 129.5, 132.5, 137.5, 166.2; **MS(IE):** m/z % 323 (M⁺).

N-(*S*)-2-Octil-(*R*)-α-O-metil-α-fenilacetamida

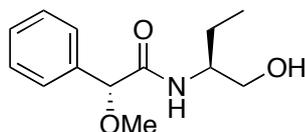


[α]_D= -77.17 (c= 1.06, CHCl₃); **RMN-¹H (250.17 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (sa, 8H), 1.38-1.45 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.88-4.05 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 14.0, 21.0, 22.4, 25.8, 29.0, 31.7, 36.9, 44.5, 57.0, 83.8, 126.9, 128.3, 128.4, 137.2, 169.6; **MS(IE):** m/z % 277 (M⁺).

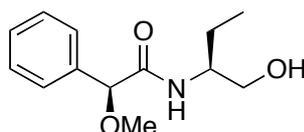
N-(*S*)-2-Octil-(*S*)-α-O-metil-α-fenilacetamida



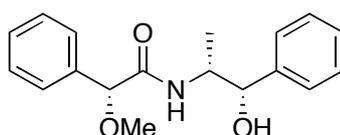
[α]_D= +75.78 (c= 0.90, CHCl₃); **RMN-¹H (250.17 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.29 (sa, 8H), 1.44-1.53 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.87-4.04 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 14.0, 20.8, 22.5, 26.0, 29.1, 31.7, 36.8, 44.7, 57.1, 83.7, 126.9, 128.3, 128.4, 137.2, 169.6; **MS(IE):** m/z % 277 (M⁺).

(R)- α -O-Metil- α -fenilacetamida de (S)-2-aminobutan-1-ol

$[\alpha]_D = -102.00$ ($c = 0.60$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.47-1.73 (m, 2H), 2.76 (sa, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.76-3.87 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 10.6, 24.1, 53.3, 57.1, 65.2, 83.8, 127.1, 128.5, 128.6, 137.0, 171.5; **MS(IE):** m/z % 237 (M^+).

(S)- α -O-Metil- α -fenilacetamida de (S)-2-aminobutan-1-ol

$[\alpha]_D = +57.94$ ($c = 0.68$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.42-1.70 (m, 2H), 2.59 (sa, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 6.1, 11.1$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 3.5, 11.1$ Hz, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 10.5, 24.2, 53.2, 57.1, 65.6, 83.7, 127.0, 128.5, 128.6, 136.9, 171.5; **MS(IE):** m/z % 237 (M^+).

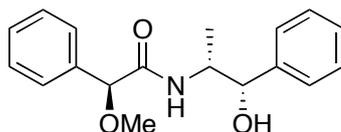
(R)- α -O-Metil- α -fenilacetamida de L(-)-norefedrina

$[\alpha]_D = -180.76$ ($c = 1.32$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.24-4.37 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.72 (t, $J =$

Experimental

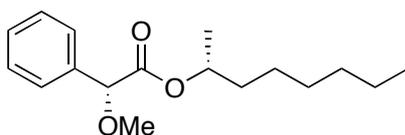
3.3 Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 2.7, 6.9$ Hz, 2H), 7.27 (dd, $J = 1.8, 5.1$ Hz, 3H), 7.33-7.37 (m, 5H); **RMN- ^{13}C** (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 15.1, 50.7, 57.0, 76.8, 83.6, 126.5, 127.0, 127.4, 128.0, 128.5, 128.6, 136.7, 140.4, 171.4; **MS (EI)**: m/z % 299 [M^+].

(*S*)- α -*O*-Metil- α -fenilacetamida de *L*(-)-norefedrina

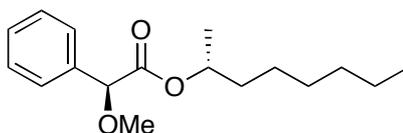


$[\alpha]_{\text{D}} = +11.96$ ($c = 1.02$, CHCl_3); **RMN- ^1H** (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.20-4.33 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.89 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 10H); **RMN- ^{13}C** (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.5, 50.8, 57.2, 76.5, 83.6, 126.3, 126.9, 127.6, 128.1, 128.4, 128.5, 136.8, 140.6, 171.1; **MS (EI)**: m/z % 299 [M^+].

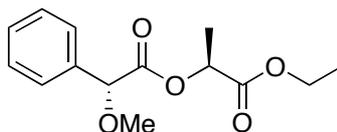
(*R*)- α -*O*-Metil- α -fenilacetato de (*R*)-2-octanol



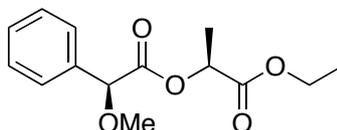
$[\alpha]_{\text{D}} = -76.00$ ($c = 0.90$, CHCl_3); **RMN- ^1H** (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93-1.16 (m, 8H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.29-1.53 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.87-4.99 (m, 1H), 7.31-7.46 (m, 5H); **RMN- ^{13}C** (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.0, 20.0, 22.4, 24.8, 28.8, 31.5, 35.7, 57.2, 71.9, 82.6, 127.1, 128.4, 128.5, 136.5, 170.4. **MS (EI)**: m/z % 278 [M^+].

(S)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (R)-2-octanol

$[\alpha]_D = +26.29$ ($c = 0.62$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.23 (sa, 8H), 1.40-1.67 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.90-5.02 (m, 1H), 7.31-7.46 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.0, 19.6, 22.5, 25.2, 29.0, 31.7, 35.7, 57.3, 72.1, 82.8, 127.0, 128.5, 136.4, 170.4. **MS (EI):** m/z % 278 $[\text{M}^+]$.

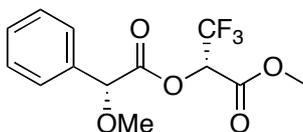
(R)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (S)-2-hidroxiopropanoato de etilo

$[\alpha]_D = -47.60$ ($c = 0.20$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.18 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 5.08 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.34-7.49 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.0, 16.7, 57.5, 61.4, 69.2, 82.2, 127.3, 128.6, 128.8, 135.9, 170.1, 170.3; **MS (EI):** m/z % 266 $[\text{M}^+]$.

(S)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (S)-2-hidroxiopropanoato de etilo

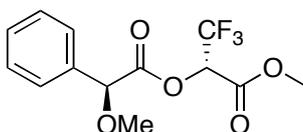
$[\alpha]_D = +26.30$ ($c = 1.05$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.07 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 5.15 (c, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 143.9, 16.8, 57.5, 61.3, 69.2, 82.4, 127.3, 128.5, 128.7, 135.8, 170.0, 170.1; **MS (EI):** m/z % 266 $[\text{M}^+]$.

(R)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoato de metilo



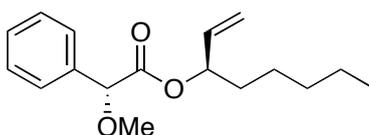
$[\alpha]_D = -55.50$ ($c = 0.40$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 3.48 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.95 (s, 1H), 5.53 (c, $J_{\text{H-F}} = 7.0$ Hz, 1H), 7.37-7.50 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 53.4, 57.6, 69.5 (c, $J_{\text{C-F}} = 34.0$ Hz), 82.0, 121.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 281$ Hz), 127.3, 128.7, 129.2, 134.8, 162.3, 168.8; **MS (EI):** m/z % 306 [M^+].

(S)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropanoato de metilo



$[\alpha]_D = +82.61$ ($c = 1.15$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 3.47 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.98 (s, 1H), 5.45 (c, $J_{\text{H-F}} = 7.0$ Hz, 1H), 7.36-7.48 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 53.6, 57.6, 69.7 (c, $J_{\text{C-F}} = 34.2$ Hz), 81.8, 121.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 281$ Hz), 127.2, 128.7, 129.2, 134.8, 162.2, 168.9; **MS (EI):** m/z % 306 [M^+].

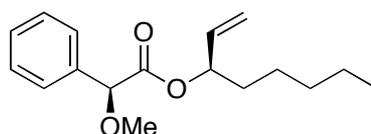
(R)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (R)-1-octen-3-ol



$[\alpha]_D = -62.00$ ($c = 0.50$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.99-1.13 (m, 6H), 1.43-1.53 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 4.93 (dt, $J = 1.3, 17.2$

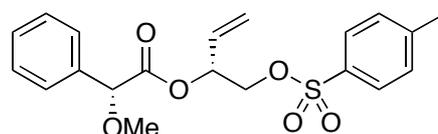
Hz, 1H), 4.99 (dt, $J = 1.3, 10.7$ Hz, 1H), 5.25-5.32 (m, 1H), 5.64 (ddd, $J = 6.1, 10.6, 17.1$ Hz, 1H), 7.13-7.64 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 13.9, 22.4, 24.6, 31.4, 34.1, 57.3, 75.4, 82.8, 116.5, 127.2, 128.5, 128.6, 135.8, 136.3, 170.0; **MS (EI):** m/z % 276 [M^+].

(S)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (R)-1-octen-3-ol



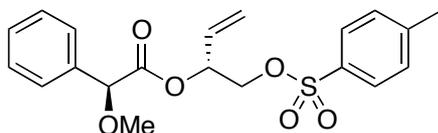
$[\alpha]_{\text{D}} = +68.38$ ($c = 1.05, \text{CHCl}_3$); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.78 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.96-1.17 (m, 6H), 1.44-1.53 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.76 (s, 1H), 5.14 (dt, $J = 1.2, 10.5$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J = 1.3, 17.2$ Hz, 1H), 5.23-5.30 (m, 1H), 5.77 (ddd, $J = 6.3, 10.5, 17.0$ Hz, 1H), 7.31-7.46 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 13.8, 22.3, 24.2, 31.3, 33.9, 57.3, 75.5, 82.6, 116.8, 127.2, 128.5, 128.6, 136.1, 136.4, 170.0; **MS (EI):** m/z % 276 [M^+].

(R)- α -O-Metil- α -fenilacetato de 4-metilbenzenosulfonato de (S)-2-hidroxi-3-enilo



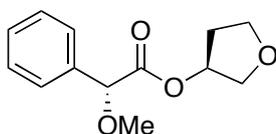
$[\alpha]_{\text{D}} = -55.53$ ($c = 1.70, \text{CHCl}_3$); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.46 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.05 (dd, $J = 6.3, 10.9$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 3.6, 10.7$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.91 (dt, $J = 1.2, 16.7$ Hz, 1H), 5.07 (dt, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H), 5.41-5.48 (m, 1H), 5.54 (ddd, $J = 6.3, 10.7, 16.4$ Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 7H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 21.6, 57.3, 69.4, 71.8, 82.2, 119.6, 127.3, 127.9, 128.6, 128.8, 129.9, 130.2, 132.8, 135.8, 145.1, 169.4; **MS (EI):** m/z % 390 [M^+].

(S)- α -O-Metil- α -fenilacetato de 4-metilbenzenosulfonato de (S)-2-hidroxi-3-enilo



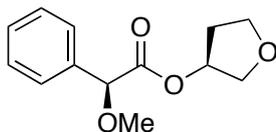
$[\alpha]_D = +26.80$ ($c = 1.00$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.45 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.98 (dd, $J = 6.4, 10.9$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 3.6, 10.7$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.91 (dt, $J = 1.0, 10.3$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J = 1.0, 17.5$ Hz, 1H), 5.41-5.47 (m, 1H), 5.70 (ddd, $J = 6.5, 10.8, 17.0$ Hz, 1H), 7.28-7.43 (m, 7H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (62.8 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 21.6, 57.4, 69.1, 72.1, 82.4, 120.3, 127.0, 127.8, 128.6, 128.7, 129.8, 130.6, 132.5, 135.7, 145.0, 169.6; **MS (EI):** m/z % 390 [M^+].

(R)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (S)-3-hidroxitetrahidrofurano



$[\alpha]_D = -76.00$ ($c = 0.80$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.73-1.83 (m, 1H), 1.99-2.14 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.69-3.80 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 5.31-5.37 (m, 1H), 7.33-7.46 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 32.6, 57.3, 66.9, 72.9, 75.6, 82.4, 127.1, 128.6, 128.8, 136.0, 170.4; **MS (EI):** m/z % 236 [M^+].

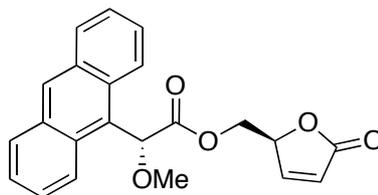
(S)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (S)-3-hidroxitetrahidrofurano



$[\alpha]_D = +74.00$ ($c = 1.40$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.95-2.05 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.61 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.77-3.90 (m, 3H), 4.76 (s,

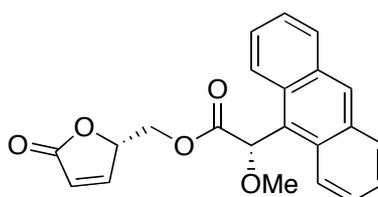
1H), 5.29-5.36 (m, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H); **RMN-¹³C** (62.89 MHz, CDCl₃) **δ** (ppm): 32.8, 57.3, 66.9, 72.8, 75.6, 82.5, 127.1, 128.7, 128.8, 135.9, 170.5; **MS (EI):** m/z % 236 [M⁺].

(R)-α-O-Metil-α-(9-antril)acetato de (S)-5-hidroxi-2(5H)-furanona



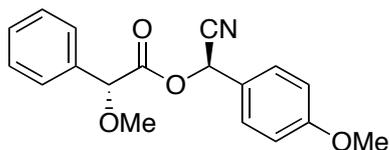
[**α**]_D = -28.20 (c = 0.39, CHCl₃); **RMN-¹H** (250.17 MHz, CDCl₃) **δ** (ppm): 3.40 (s, 3H), 4.20 (dd, J = 4.1 Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 5.2 Hz, 11.9 Hz, 1H), 4.88-4.93 (m, 1H), 5.90 (dd, J = 2.0 Hz, 5.7 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 1.6 Hz, 5.7 Hz, 1H), 7.47-7.60 (m, 4H), 8.02-8.06 (m, 2H), 8.43-8.59 (m, 3H); **RMN-¹³C** (62.89 MHz, CDCl₃) **δ** (ppm): 57.9, 63.5, 80.6, 123.4, 124.5, 125.5, 127.2, 129.6, 130.0, 130.8, 131.8, 152.2, 171.2, 171.8; **MS (EI):** m/z % 362 [M⁺].

(S)-α-O-Metil-α-(9-antril)acetato de (S)-5-hidroxi-2(5H)-furanona



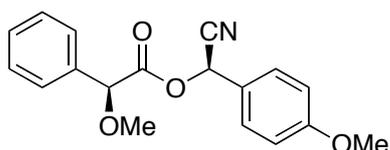
[**α**]_D = +22.80 (c = 0.39, CHCl₃); **RMN-¹H** (250.17 MHz, CDCl₃) **δ** (ppm): 3.41 (s, 3H), 4.20 (dd, J = 3.6 Hz, 11.9 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 3.1 Hz, 11.9 Hz, 1H), 4.84-4.90 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 1.6 Hz, 5.7 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 1.6 Hz, 5.7 Hz, 1H), 7.46-7.58 (m, 4H), 8.02-8.05 (m, 2H), 8.42-8.58 (m, 3H); **RMN-¹³C** (62.89 MHz, CDCl₃) **δ** (ppm): 57.8, 62.4, 80.4, 122.9, 124.6, 125.5, 126.8, 127.2, 129.6, 129.9, 130.8, 131.8, 151.2, 171.1, 171.8; **MS (EI):** m/z % 362 [M⁺].

(R)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (R)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)acetoniitrilo



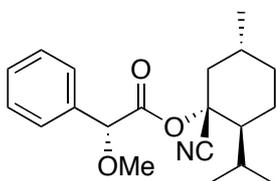
$[\alpha]_D = -30.00$ ($c = 0.90$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 3.38 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.81 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26-7.44 (m, 7H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 55.3, 57.3, 63.0, 82.0, 114.5, 115.5, 123.2, 127.1, 128.8, 129.1, 129.6, 135.0, 161.1, 168.9.; **MS (EI):** m/z % 311 [M^+].

(S)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (R)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)carbonitrilo



$[\alpha]_D = +16.50$ ($c = 1.20$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 3.42 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.84 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 55.3, 57.5, 63.0, 82.0, 114.3, 115.9, 123.1, 127.1, 128.7, 129.0, 129.1, 134.9, 161.0, 168.9.; **MS (EI):** m/z % 311 [M^+].

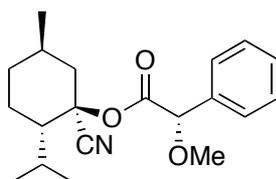
(R)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (1R, 2S, 5R)-1-hidroxi-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo



$[\alpha]_D = -29.16$ ($c = 2.08$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.36-1.48 (m, 1H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.67-1.85 (m, 4H), 2.74 (ddd, $J = 1.8, 3.1, 12.4$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 17.3, 21.2, 23.2,

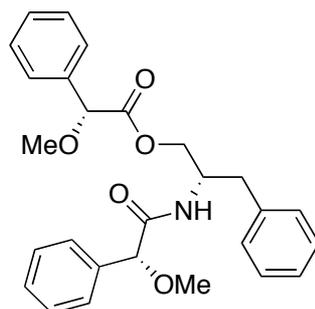
23.3, 26.3, 29.8, 33.7, 43.7, 50.3, 57.3, 77.2, 82.5, 116.8, 127.3, 128.7, 130.0, 135.3, 168.4;
MS (EI): m/z % 329 [M⁺].

(S)- α -O-Metil- α -fenilacetato de (1R, 2S, 5R)-1-hidroxi-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo

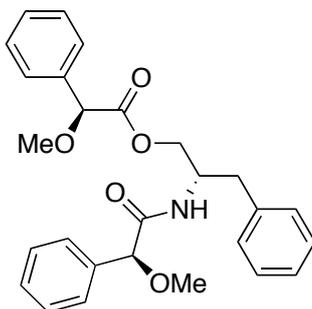


[α]_D= -25.95 (c= 0.74, CHCl₃); **¹H-RMN (250.17 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.88 (d, J= 6.4 Hz, 3H), 0.92 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 0.98 (t, J= 12.4 Hz, 1H), 1.37-1.48 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 4H), 1.91-1.98 (m, 1H), 2.60-2.64 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H); **¹³C RMN (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 17.4, 21.3, 23.2, 23.4, 26.3, 29.7, 33.7, 43.7, 50.4, 57.4, 77.2, 82.6, 116.8, 127.3, 128.7, 129.0, 135.5, 168.4; **MS (EI):** m/z % 329 [M⁺].

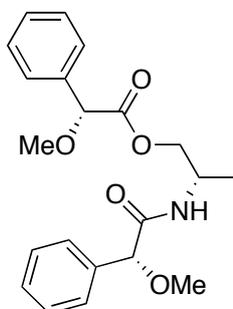
Bis-(R)-MPA amidoéster de (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol



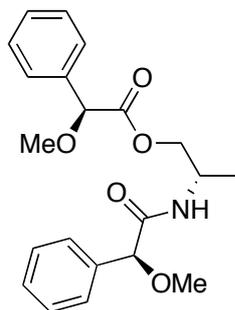
[α]_D= -102.80 (c= 1.30, CHCl₃); **RMN-¹H (250.17 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.68 (dd, J = 13.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 13.8 Hz, 7.0 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.04 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.27-4.40 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02-7.48 (m, 15H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 37.5, 49.3, 57.6, 57.8, 65.3, 82.7, 84.1, 127.2, 127.3, 127.6, 128.9, 129.0, 129.0, 129.2, 129.3, 129.6, 136.6, 137.1, 137.2, 170.6, 170.8; **MS (EI):** m/z % 447 [M⁺].

Bis-(S)-MPA amidoéster de (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol

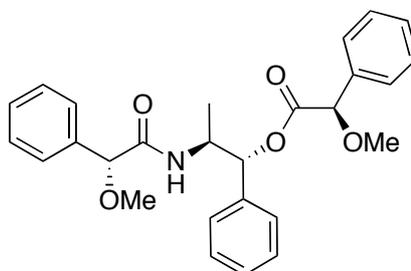
$[\alpha]_D = +51.50$ ($c = 0.90$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.57 (dd, $J = 13.8$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.8$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.11 (dd, $J = 11.3$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 11.3$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 4.31-4.46 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.86-7.54 (m, 15H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 37.5, 49.2, 57.5, 57.8, 65.7, 82.8, 84.1, 127.1, 127.4, 127.7, 128.9, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3, 129.5, 136.8, 136.9, 137.1, 170.4, 170.8; **MS (EI):** m/z % 447 [M^+].

Bis-(R)-MPA amidoéster de (R)-2-aminopropan-1-ol

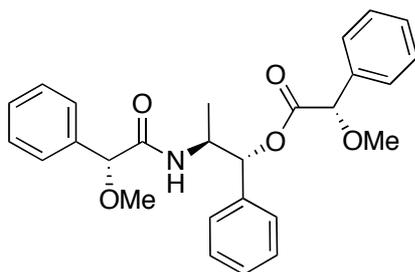
$[\alpha]_D = -61.60$ ($c = 2.00$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.11-4.25 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26-7.48 (m, 10H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 17.4, 44.2, 57.5, 57.8, 67.6, 82.8, 83.9, 127.4, 127.6, 128.8, 128.9, 129.1, 129.2, 136.7, 137.3, 170.3, 171.0; **MS (EI):** m/z % 371 [M^+].

Bis-(*S*)-MPA amidoéster de (*R*)-2-aminopropan-1-ol

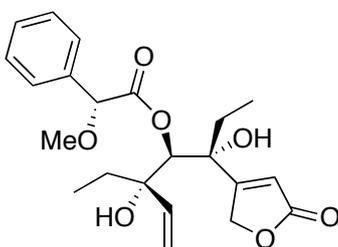
$[\alpha]_D = +145.6$ ($c = 2.10$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.01 (dd, $J = 11.3$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 11.3$ Hz, 5.3 Hz, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 10H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 17.0, 43.6, 57.0, 58.1, 67.3, 82.3, 83.7, 127.1, 127.1, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 136.2, 136.9, 170.0, 171.1; **MS (EI):** m/z % 371 $[\text{M}^+]$.

Bis-(*R*)-MPA amidoéster de (1*R*, 2*S*)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol

$[\alpha]_D = -85.92$ ($c = 0.96$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.28-4.42 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.08-7.52 (m, 15H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.9, 48.0, 56.8, 57.5, 78.1, 82.6, 83.6, 126.8, 127.5, 127.6, 128.5, 128.8, 128.9, 129.2, 129.2, 136.7, 169.5, 169.6; **MS (EI):** m/z % 447 $[\text{M}^+]$.

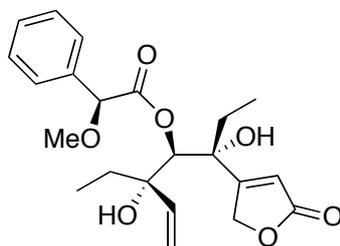
Bis-(S)-MPA amidoéster de (1R, 2S)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol

$[\alpha]_D = +524.80$ ($c = 2.0$, CHCl_3); **RMN- ^1H** (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.31-4.43 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 5.95 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93-7.47 (m, 15H); **RMN- ^{13}C** (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 15.3, 48.7, 57.7, 57.8, 78.1, 83.0, 84.1, 126.5, 127.3, 127.8, 128.4, 128.6, 128.8, 128.9, 129.1, 129.3, 136.6, 136.8, 137.3, 169.9, 170.4; **MS (EI)**: m/z % 447 [M^+].

(R)- α -O-Metil- α -fenilacetato de 4-(3R, 4S, 5S)-5-etil-3,4,5-trihidroxihex-6-en-3-ilfuran-2-ona

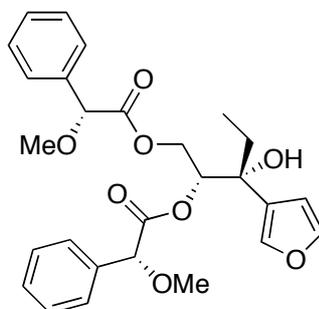
$[\alpha]_D = +4.35$ ($c = 0.46$, CHCl_3); **RMN- ^1H** (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.06-1.17 (m, 1H), 1.22-1.40 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 4.29 (dd, $J = 1.8, 18.2$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 1.9, 18.2$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 1.0, 10.5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.16 (dd, $J = 1.1, 17.4$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 10.9, 17.4$ Hz, 1H), 5.71 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.43-7.45 (m, 5H); **RMN- ^{13}C** (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.9, 6.1, 32.2, 32.8, 57.3, 72.6, 77.2, 77.3, 79.4, 82.8, 114.8, 117.2, 127.4, 129.1, 129.7, 135.2, 137.2, 168.9, 173.2, 173.7; **MS (EI)**: m/z % 404 [M^+].

(S)- α -O-Metil- α -fenilacetato de 4-(3R, 4S, 5S)-5-etil-3,4,5-trihidroxihept-6-en-3-ilfuran-2-ona

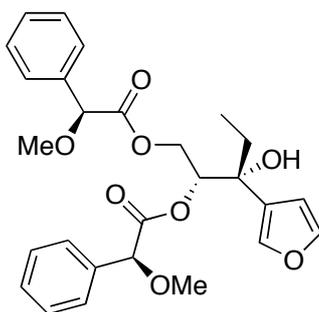


$[\alpha]_D = +8.28$ ($c = 0.87$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.82-1.00 (m, 1H), 1.19-1.45 (m, 2H), 1.51-1.59 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.57 (dd, $J = 1.8, 18.1$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J = 1.9, 18.0$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 5.00 (dd, $J = 1.1, 10.8$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 1.2, 17.4$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.30 (dd, $J = 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 5.96 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 5.8, 6.2, 31.9, 33.1, 57.5, 72.7, 77.2, 77.4, 79.4, 82.5, 114.6, 117.2, 127.0, 129.0, 129.4, 135.3, 137.0, 169.0, 173.4, 173.7; **MS (EI):** m/z % 404 [M^+].

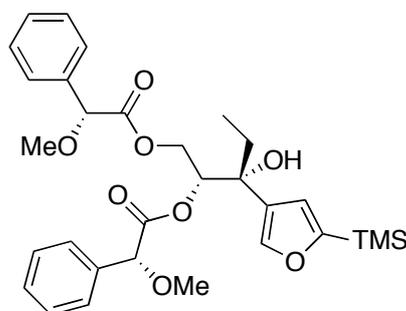
Bis-(R)-MPA éster de (2R, 3R)-3-(furan-3-il)pentano-1,2,3-triol



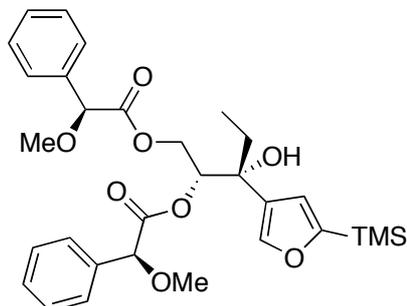
$[\alpha]_D = -38.80$ ($c = 1.01$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.23-1.41 (m, 2H), 1.98 (sa, 1H), 3.34 (s, 6H), 4.10 (dd, $J = 8.1, 11.9$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 3.2, 11.9$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 5.26 (dd, $J = 3.1, 8.1$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J = 1.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 0.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 10H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 6.7, 30.7, 57.2, 57.3, 63.6, 74.4, 75.2, 82.2, 82.3, 108.5, 127.0, 127.2, 127.4, 128.6, 128.7, 129.0, 135.8, 136.0, 139.6, 142.9, 169.3, 170.3; **MS (EI):** m/z % 482 [M^+].

Bis-(S)-MPA éster de (2R, 3R)-3-(furan-3-il)pentano-1,2,3-triol

$[\alpha]_D = +82.17$ ($c = 1.38$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.47 (sa, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.82 (dd, $J = 8.9, 12.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.64 (dd, $J = 2.6, 12.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 5.39 (dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 12H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 7.0, 31.1, 57.3, 57.5, 63.5, 74.7, 75.6, 81.9, 82.5, 108.6, 126.7, 127.2, 127.4, 128.5, 128.7, 135.8, 135.8, 135.9, 139.7, 143.1, 169.9, 170.4; **MS (EI):** m/z % 482 [M^+].

Bis-(R)-MPA éster de (2R, 3R)-3-[5-(trimetilsilil)furan-3-il]pentano-1,2,3-triol

$[\alpha]_D = -29.78$ ($c = 0.90$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.24 (s, 9H), 0.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.22-1.36 (m, 2H), 3.35 (s, 6H), 4.09 (dd, $J = 8.3, 12.0$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 3.0, 11.9$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 5.27 (dd, $J = 2.9, 8.2$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.35-7.37 (m, 10H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** -1.6, 6.8, 30.8, 57.2, 57.3, 63.8, 74.3, 75.3, 82.2, 82.4, 118.3, 126.9, 127.2, 127.4, 128.7, 128.8, 129.0, 135.8, 136.1, 143.6, 160.9, 169.4, 170.4; **MS (EI):** m/z % 554 [M^+].

Bis-(S)-MPA éster de (2R, 3R)-3-[5-(trimetilsilil)furan-3-il]pentano-1,2,3-triol

$[\alpha]_D = +63.58$ ($c = 1.06$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.23 (s, 9H), 0.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.59-1.68 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.80 (dd, $J = 8.8, 12.0$ Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.63 (dd, $J = 2.6, 12.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 5.39 (dd, $J = 2.6, 8.7$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 10H), 7.46 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** -1.7, 7.2, 31.2, 57.3, 57.5, 63.6, 74.8, 75.6, 81.9, 82.5, 118.2, 126.8, 127.2, 127.4, 128.5, 128.6, 128.7, 135.9, 136.0, 143.7, 161.3, 169.9, 170.4 **MS (EI):** m/z % 554 [M^+].

PARTE EXPERIMENTAL 2

**DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA
POR RMN DE TIOLES QUIRALES EN POSICIÓN α**

6.1. PARTE EXPERIMENTAL 2

6.1.1. MÉTODOS COMPUTACIONALES

Para determinar la estructura y energía de los conformeros implicados en el equilibrio conformacional en disolución de los tioésteres del MPA y 2-NTBA se realizaron cálculos teóricos DFT. Todas las estructuras fueron minimizadas mediante el híbrido B3LYP⁸⁹ y la base 6-31G*⁹⁰. La naturaleza de mínimo de estas estructuras y la contribución térmica a la energía libre fueron calculadas mediante computación analítica de las frecuencias vibracionales. Para evaluar el efecto de la solvatación se realizaron cálculos puntuales, con la misma base y funcional, usando el modelo de solvatación continua PCM⁹¹ con los parámetros de cloroformo. Todos los cálculos se realizaron con Gaussian03.⁹²

Las geometrías y energías de los conformeros más importantes se obtuvieron por análisis de las conformaciones alrededor de los ángulos diedros Φ_1 (O-C α -C_{Ph}-C_{Ph}), en torno al enlace C α -Ph, Φ_2 (O-C α -C=O), en torno al enlace C α -C y Φ_4 (C-S-C α -H), en torno al enlace C α -S (Figura 95). Se eligieron como compuestos modelo para el estudio de la preferencia conformacional de los diedros Φ_1 y Φ_2 el tioéster de (*R*)-MPA del metanotiol y del diedro Φ_4 los tioésteres del MPA del (*S*)-2-butanotiol. Para determinar la preferencia conformacional en torno a los diedros Φ_1 , Φ_2 , y Φ_4 se realizaron *scans* en Gaussian 03 para cada diedro a un nivel B3LYP/6-31G*, variando las coordenadas atómicas mediante el giro de cada uno. Los ángulos diedros Φ_1 , Φ_2 , y Φ_4 en cada *scan* se variaron a intervalos regulares de 15°, hasta completar un ciclo de 360°, optimizándose el resto de coordenadas internas. Se generaron, de esta manera, las curvas de energía potencial $E(\Phi_1)$, $E(\Phi_2)$ y $E(\Phi_4)$ para cada diedro. Finalmente, los mínimos presentes en estas curvas de energía potencial se relajaron totalmente mediante minimización.

6.1.2. ESPECTROSCOPIA DE RMN

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se realizaron en espectrómetros Bruker AMX-500 (500.13 MHz para ¹H y 125.76 para ¹³C) y DPX-250 (250.13 MHz para ¹H y 62.89 para ¹³C). Los desplazamientos químicos (en ppm) se tomaron como referencia a la señal del TMS (0 ppm) en todos los casos.

Espectroscopia de RMN Dinámica: los experimentos a baja temperatura se realizaron en la mezcla CS₂:CD₂Cl₂ en una proporción 4:1 respectivamente. Para comprobar la ausencia de efectos debidos a la concentración los experimentos se repitieron en muestras con concentraciones de 8mg/ml hasta 1mg/ml.

6.1.3. OTRAS TÉCNICAS

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco DIP 360 en cubetas de 0.5 dm de paso óptico (589 nm) utilizando CHCl₃ y EtOH como disolvente.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Kratos MS-50 (IE).

Para cromatografía en capa fina se empleó gel de sílice GF-254 (Merck) con indicador y los productos se visualizaron bajo luz UV (254 y 366 nm) para los compuestos que absorben a dichas longitudes de onda y por revelado al calor de la placa cromatográfica previamente tratado con ácido fosfomolibdico como revelante.⁹⁹

Para cromatografía en columna a presión se utilizaron gel de sílice 230-400 mesh (Merck).

6.1.4. DISOLVENTES Y REACTIVOS

Los disolventes utilizados en las reacciones se purificaron según los métodos tradicionales⁹⁸ y se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado, en atmósfera inerte, inmediatamente antes de su uso. Como agente desecante para diclorometano y metanol se usó CaH₂.

El (*R*)- y el (*S*)-MPA (reactivos auxiliares) y los tioles secundarios quirales el tetraacetato de la β -D-tioglucoza (97% ee), el colest-5-en-3- β -tiol (99% ee), el (*R*)-2-mercaptosuccinato de dietilo (91% ee) y el (*R*)-2-mercapto-2-fenilacetato de metilo (83% ee) son comerciales.

El tiol derivado de la espirolactona se obtuvo por reducción selectiva y en condiciones suaves¹⁰⁰ del mismo.

Los tioles quirales restantes se sintetizaron a partir de los correspondientes alcoholes secundarios quirales comerciales.¹⁰¹

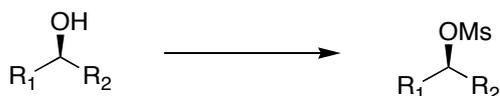
¹⁰⁰ Wallace, O. W.; Springer, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2693-2694.

¹⁰¹ (a) Strijtveen, B.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3664-3671.

El (*R*)- y (*S*)-TBPA se sintetizaron a partir del ácido (*R*)- y (*S*)-mandélico, el (*R*)- y (*S*)-2-NTBA a partir del ácido (*R*)- y (*S*)- α -hidroxi- α -(2-naftil)acético y el (*R*)-9-ATBA a partir del (*R*)- α -hidroxi- α -(9-antril)acetato de etilo.¹⁰²

6.1.5. SÍNTESIS DE LOS TIOLES SECUNDARIOS QUIRALES

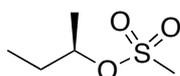
Mesilación de los alcoholes secundarios quirales



Los mesilatos del (*R*)-2-butanol, (*R*)-2-octanol y (1*S*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexanol se prepararon de la siguiente manera: A una disolución del alcohol (1 equiv.) y piridina seca (1.5 equiv.) en CH₂Cl₂ seco se le adicionó a 0°C el cloruro de mesilo (1.5 equiv.). La mezcla resultante se agitó 24 horas a temperatura ambiente y a continuación se elaboró lavando con agua, extrayendo con una disolución de HCl 1N y finalmente con agua otra vez. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se seco a vacío.

El mesilato del (*S*)-2-hidroxiopropanoato de etilo se preparó por adición del alcohol correspondiente¹⁰³ (1 equiv.) por espacio de una 1 hora, sobre una mezcla de piridina seca (1.5 equiv.) y cloruro de mesilo (1.5 equiv.) en CH₂Cl₂ seco. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 4°C y la reacción se elaboró de igual forma que en el caso anterior.

Metanosulfonato de (*R*)-2-butilo

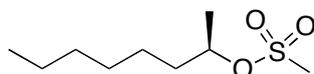


[α]_D = -5.60 (c = 1.00, CHCl₃); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.62-1.81 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 4.81-4.69 (m, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 9.5, 20.7, 29.6, 38.6, 81.5; **MS (EI):** m/z % 152 (M⁺).

¹⁰² (a) Kolasa, T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4978-4984. (b) Bartoli, G.; Bosco, M.; Locatelli, M.; Marcantoni, E.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 427-430.

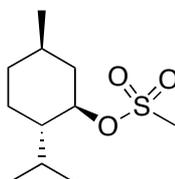
¹⁰³ Breitschuh, R.; Seebach, D. *Synthesis*, **1992**, 1170-1178.

Metanosulfonato de (R)-2-octilo



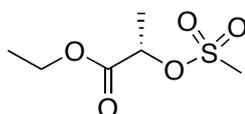
$[\alpha]_D = -7.11$ ($c = 1.00$, CHCl_3); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.29 (sa, 8H), 1.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.53-1.75 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 4.73-4.86 (m, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.0, 21.2, 22.5, 25.1, 28.9, 31.6, 36.7, 38.6, 80.4; **MS (EI):** m/z % 208 (M^+).

Metanosulfonato de (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo



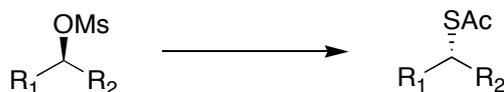
$[\alpha]_D = -70.05$ ($c = 1.04$, CHCl_3); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89-0.93 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.99-1.14 (m, 1H), 1.20-1.37 (m, 1H), 1.37-1.57 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 2H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 4.55 (dt, $J = 4.6, 10.8$ Hz, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 15.6, 20.8, 21.8, 23.1, 25.8, 31.6, 33.7, 39.1, 42.2, 47.4, 88.3; **MS (EI):** m/z % 234 (M^+).

(S)-2-O-Metanosulfonilpropanoato de etilo



$[\alpha]_D = -38.38$ ($c = 0.43$, CHCl_3); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.26 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.12 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.0, 18.3, 39.1, 62.0, 74.2, 169.4; **MS (EI):** m/z % 196 (M^+).

Sustitución S_N2 con tioacetato potásico



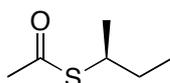
Los alcoholes mesilados se trataron con tioacetato potásico (1.5 equiv.) en DMF seca durante 24 horas calentando a 40°C en el caso del mesilato de (*R*)-2-butanol y (*R*)-2-octanol, a 55°C para el mesilato del (1*S*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexanol y a temperatura ambiente para el mesilato del (*S*)-2-hidroxiopropanoato de etilo.

Para la elaboración la mezcla de reacción se diluyeron en agua y la disolución acuosa se lavó varias veces con éter etílico. Las fases orgánicas se mezclaron y se lavaron con agua para eliminar posibles restos de DMF, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida.

Los acetatos del (*S*)-2-butanotiol, (*S*)-2-octanotiol y (1*S*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexanotiol se purificaron por cromatografía en columna usando como eluyente hexano/acetato de etilo (30:1) obteniéndose así los productos puros en rendimientos del 54%, 69% y 74% respectivamente.

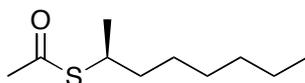
El acetato del (*R*)-2-mercaptopropanoato de etilo se purificó por columna en hexano/acetato de etilo (9:1) obteniéndose el compuesto puro en un rendimiento del 71%.

Tioacetato de (*S*)-2-butanotiol



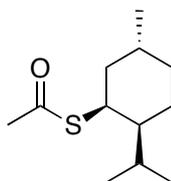
$[\alpha]_D = +14.84$ ($c = 0.96$, CHCl_3); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.53-1.65 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.43-3.57 (m, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 11.4, 20.8, 29.4, 30.7, 41.0, 196.1; **MS (EI):** m/z % 132 (M^+).

Tioacetato de (*S*)-2-octanotiol



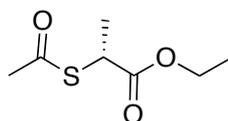
$[\alpha]_D = +2.30$ ($c = 2.45$, CHCl_3); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.27 (sa, 8H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.50-1.56 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.47-3.61 (m, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.1, 21.3, 22.6, 26.9, 29.0, 30.7, 31.7, 36.4, 39.6, 196.0; **MS (EI):** m/z % 188 (M^+).

Tioacetato de (1*S*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexanotiol



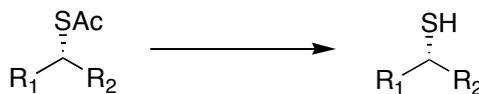
$[\alpha]_D = +47.05$ ($c = 4.00$, CHCl_3); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85-1.00 (m, 2H), 0.86 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.07-1.18 (m, 1H), 1.27-1.50 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 4.06-4.10 (m, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 20.7, 20.9, 22.1, 27.7, 28.1, 30.5, 31.1, 35.0, 41.9, 45.2, 47.6, 195.3; **MS (EI):** m/z % 214 (M^+).

Tioacetato de (*R*)-2-mercaptopropanoato de etilo



$[\alpha]_D = +94.60$ ($c = 2.46$, CHCl_3); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.50 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.14 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.17-4.26 (m, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.0, 17.7, 30.1, 41.0, 61.6, 171.9, 193.8; **MS (EI):** m/z % 176 (M^+).

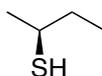
Reducción de los tioacetatos a tioles



Los acetatos de (*S*)-2-butanotiol, (*S*)-2-octanotiol y (*1S*, *2S*, *5R*)-2-isopropil-5-metilciclohexanotiol se redujeron al tiol correspondiente con LiAlH_4 .¹⁰⁴ Sobre una suspensión de LiAlH_4 (2 equiv.) en éter seco a 0°C se adicionó una disolución del tioacetato en éter seco. Después de 1 hora se añadió NaOH 2M (1 equiv.), se filtró sobre celita y se concentró el disolvente a presión reducida para dar el producto deseado (90%). En el caso del (*S*)-2-butanotiol el disolvente no se eliminó a presión reducida si no por destilación a 40°C debido al bajo punto de ebullición del producto.

Los acetatos de (*R*)-2-mercaptopropanoato de etilo y la espironolactona se desprotegeron en condiciones más suaves y selectivas.⁹⁹ A una disolución del tioacetato bajo Ar a 23°C se adicionó 1 equiv. de tiometóxido sódico (una disolución 1M en MeOH) y la mezcla se dejó agitando durante 30 minutos. Luego, se añadió una disolución acuosa de HCl 0.1M y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar los productos deseados (95%).

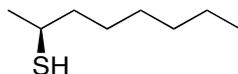
(*S*)-2-Butanotiol



RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.50-1.71 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 11.8, 25.1, 33.8, 37.3; **MS (EI):** m/z % 90 (M^+).

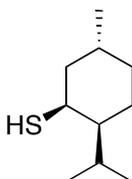
¹⁰⁴ (a) Seng, S. L.; Yang, T. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3375-3380. (b) Seng, S. L.; Yang, T. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 773-782.

(S)-2-Octanotiol



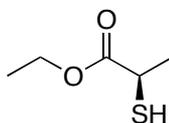
$[\alpha]_D = +18.80$ ($c = 1.60$, CHCl_3); **RMN- ^1H** (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.28 (sa, 8H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 3H), 2.85-3.01 (m, 1H); **RMN- ^{13}C** (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.1, 22.6, 25.6, 27.4, 29.0, 31.7, 35.6, 40.9; **MS (EI)**: m/z % 146 (M^+).

(1S, 2S, 5R)-2-Isopropil-5-metilciclohexanotiol

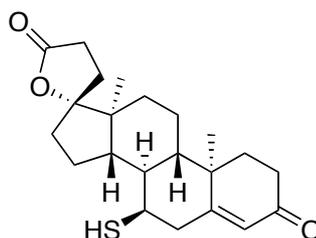


$[\alpha]_D = +47.25$ ($c = 2.09$, CHCl_3); **RMN- ^1H** (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.76-0.89 (m, 1H), 0.86(d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.97-1.08 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.27-1.56 (m, 3H), 1.63-1.91 (m, 4H), 3.48-3.52 (m, 1H); **RMN- ^{13}C** (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.4, 20.8, 22.1, 24.2, 25.9, 30.2, 35.3, 40.2, 44.0, 48.2; **MS (EI)**: m/z % 172 (M^+).

(R)-2-Mercaptopropanoato de etilo



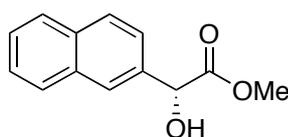
$[\alpha]_D = +49.17$ ($c = 2.10$, CHCl_3); **RMN- ^1H** (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.43-3.55 (m, 1H), 4.19 (c, $j = 7.1$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C** (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.0, 21.1, 35.7, 61.4, 173.7; **MS (EI)**: m/z % 134 (M^+).

7 α -Mercaptoespironolactona

$[\alpha]_D = +45.10$ ($c = 1.00$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.00 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.32-2.12 (m, 14H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.37-2.64 (m, 6H), 2.96 (dd, $J = 4.2, 14.6$ Hz, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 5.80 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.7, 17.7, 20.1, 22.1, 29.2, 31.2, 33.9, 35.3, 35.6, 38.4, 39.5, 40.1, 41.9, 45.2, 45.3, 45.9, 95.5, 127.5, 165.2, 176.6, 198.5; **MS (EI):** m/z % 374 (M^+).

6.1.6. SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS ARIL-*TERC*-BUTOXIACÉTICOS**Formación de los ésteres metílicos de los α -hidroxiácidos**

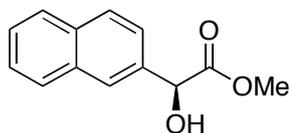
A una disolución del (*R*)- o (*S*)- α -hidroxiácido (500 mg, 2.5 mmol) en 25 ml de MeOH seco se adicionó a 0°C el cloruro de tionilo (1.1 equiv, 2.7 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se dejó 24 horas a temperatura ambiente. Luego, el metanol se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado cuantitativamente.

(*R*)- α -Hidroxi- α -(2-naftil)acetato de metilo

$[\alpha]_D = -159.76$ ($c = 0.82$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 3.71 (s, 3H), 3.93 (sa, 1H), 5.32 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 3H), 7.87 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89**

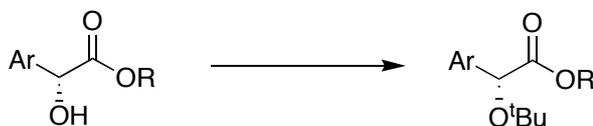
MHz, CDCl₃) δ (ppm): 53.0, 73.0, 124.0, 125.9, 126.3, 127.6, 128.0, 128.4, 133.0, 133.2, 135.5, 174.0; **MS (EI):** m/z % 216 (M⁺).

(S)-α-Hidroxi-α-(2-naftil)acetato de metilo

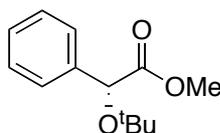


[α]_D= +178.12 (c= 0.58, CHCl₃); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.70 (s, 3H), 3.81 (sa, 1H), 5.32 (s, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.78-7.81 (m, 3H), 7.86 (s, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 52.9, 72.9, 124.0, 125.9, 126.2, 127.6, 128.0, 128.4, 133.0, 133.2, 135.5, 174.0; **MS (EI):** m/z % 216 (M⁺).

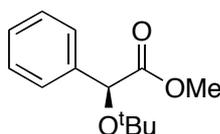
Formación de los éteres *terc*-butílicos de los α-hidroxiésteres



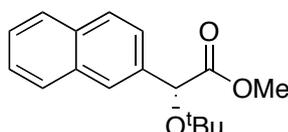
El alcohol y el catalizador Mg(ClO₄)₂ anhidro (0.1 equiv.) se disolvieron en CH₂Cl₂ seco, se añadió el Boc₂O y la mezcla se calentó a 40°C durante 48 horas. Luego, la mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El *terc*-butil éter se separó del alcohol residual por cromatografía en sílica gel usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). El (*R*)- y (*S*)-α-*terc*-butoxi-α-fenilacetato de metilo se obtuvieron en un rendimiento del 72%, el (*R*)- y (*S*)-α-*terc*-butoxi-α-(2-naftil)acetato de metilo en un rendimiento del 58% y el (*R*)-α-*terc*-butoxi-α-(9-antril)acetato de etilo en un rendimiento del 20%.

(R)- α -*tert*-Butoxi- α -fenilacetato de metilo

$[\alpha]_D = -53.12$ ($c = 0.18$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.25 (s, 9H), 3.69 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.47 (dd, $J = 1.3, 7.8$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 27.9, 52.1, 73.7, 75.7, 126.5, 127.9, 128.3, 138.5, 173.1; **MS (EI):** m/z % 222 (M^+).

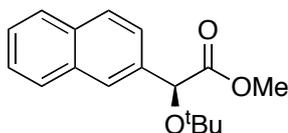
(S)- α -*tert*-Butoxi- α -fenilacetato de metilo

$[\alpha]_D = +48.00$ ($c = 0.15$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.26 (s, 9H), 3.70 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 7.26-7.37 (m, 3H), 7.47 (dd, $J = 1.7, 7.9$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 27.9, 52.2, 73.7, 75.8, 126.5, 128.0, 128.4, 138.5, 173.2; **MS (EI):** m/z % 222 (M^+).

(R)- α -*tert*-Butoxi- α -(2-naftil)acetato de metilo

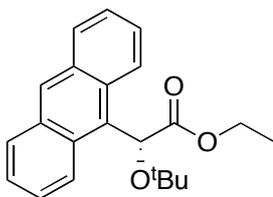
$[\alpha]_D = -53.57$ ($c = 1.40$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.28 (s, 9H), 3.68 (s, 3H), 5.26 (s, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 1.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.70-7.85 (m, 3H), 7.95 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 27.9, 52.1, 73.8, 75.8, 124.3, 125.5, 125.9, 126.0, 127.5, 128.0, 128.1, 132.9, 133.0, 135.9, 173.0; **MS (EI):** m/z % 272 (M^+).

(S)- α -*tert*-Butoxi- α -(2-naftil)acetato de metilo



$[\alpha]_D = +59.65$ ($c = 1.16$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.28 (s, 9H), 3.68 (s, 3H), 5.26 (s, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 1.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.77-7.85 (m, 3H), 7.94 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 27.9, 52.1, 73.8, 75.8, 124.4, 125.5, 126.0, 126.0, 127.5, 128.0, 128.1, 133.0, 133.1, 136.0, 173.0; **MS (EI):** m/z % 272 (M^+).

(R)- α -*tert*-Butoxi- α -(9-antril)acetato de etilo



$[\alpha]_D = -107.16$ ($c = 1.76$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 3.91-4.15 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.39-7.55 (m, 4H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 13.9, 28.1, 60.9, 69.4, 76.0, 124.7, 125.8, 127.1, 128.4, 128.9, 129.8, 131.1, 131.6, 134.0, 172.8; **MS (EI):** m/z % 336 (M^+).

Hidrólisis de los α -*tert*-butoxi- α -arilésteres

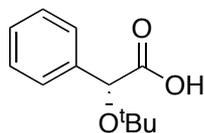


A una disolución de KOH en metanol (10%) se añadió el α -*tert*-butoxi- α -ariléster y se mantuvo con agitación continua a temperatura ambiente durante 8 horas.

Una vez finalizada la reacción se añadieron HCl 1N hasta pH ácido, precipitando el producto de reacción, que se extrajo con CH_2Cl_2 (3x25 ml). Las fases orgánicas se lavaron

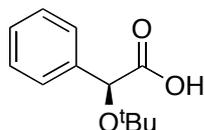
con agua y se secaron con sulfato de sodio anhidro, eliminándose a continuación el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 90%.

Ácido (*R*)- α -*tert*-butoxi- α -fenilacético



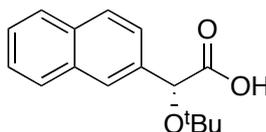
$[\alpha]_D = -111.80$ ($c = 0.55$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.16 (s, 9H), 4.99 (s, 1H), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 10.7 (sa, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 27.9, 73.1, 76.6, 126.5, 128.2, 128.4, 137.7, 176.1; **MS (EI):** m/z % 208 (M^+).

Ácido (*S*)- α -*tert*-butoxi- α -fenilacético



$[\alpha]_D = -110.96$ ($c = 0.57$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.16 (s, 9H), 4.99 (s, 1H), 7.16-7.28 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 10.7 (sa, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 27.9, 73.2, 76.7, 126.5, 128.2, 128.4, 137.7, 175.9; **MS (EI):** m/z % 208 (M^+).

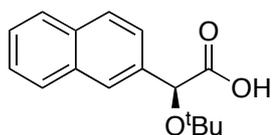
Ácido (*R*)- α -*tert*-butoxi- α -(2-naftil)acético



$[\alpha]_D = -102.60$ ($c = 1.00$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.30 (s, 9H), 5.24 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 3.3, 6.2$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 1.4, 8.6$ Hz, 1H), 7.78-7.86 (m, 3H), 7.93

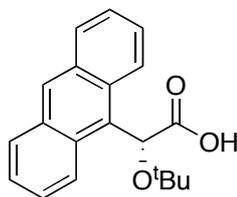
(s, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 28.1, 73.4, 77.4, 124.1, 125.8, 126.3, 127.7, 128.1, 128.4, 133.0, 133.2, 135.1, 173.9; **MS (EI):** m/z % 258 (M⁺).

Ácido (S)-α-terc-butoxi-α-(2-naftil)acético



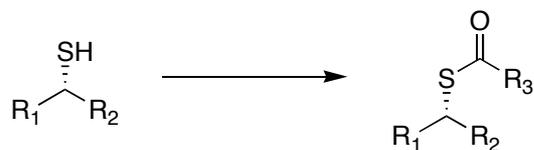
[α]_D= +100.00 (c= 1.55, CHCl₃); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.29 (s, 9H), 5.24 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 3H), 7.93 (s, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 28.0, 73.4, 77.3, 124.1, 125.8, 126.3, 127.6, 128.1, 128.4, 133.0, 133.2, 135.1, 174.2; **MS (EI):** m/z % 258 (M⁺).

Ácido (R)-α-terc-butoxi-α-(9-antril)acético



[α]_D= -99.11 (c= 0.54, CHCl₃); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.17 (s, 9H), 5.54 (s, 1H), 7.42-7.56 (m, 4H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.42-8.46 (m, 3H), 8.46 (sa, 3H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 28.2, 69.0, 77.4, 124.9, 126.5, 127.2, 129.2, 129.3, 129.6, 130.0, 131.6, 134.1, 174.6; **MS (EI):** m/z % 308 (M⁺).

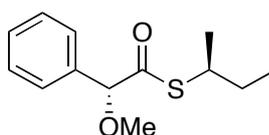
6.1.7. SÍNTESIS DE LOS TIOÉSTERES DEL MPA Y DE LOS ATBAAs



Los tioésteres diastereoisómeros se prepararon, a escala milimolar, a partir de 1 equiv. del tiol, 1.2 equiv. del ácido (*R*)- o (*S*)-MPA o del ácido (*R*)- o (*S*)-ATBAA, 1.2 equiv. de la EDCHCl y una cantidad estequiométrica de DMAP en CH₂Cl₂ seco. La reacción se dejó transcurrir a temperatura ambiente siguiendo su evolución por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, una disolución de HCl 1N, agua, una disolución saturada de NaHCO₃ y agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, y por último se concentró a sequedad.

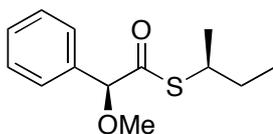
Para preparar los tioésteres del tetraacetato de la β-tioglucona, se mezclaron previamente el ácido y la EDCHCl en CH₂Cl₂ seco, se agitó la mezcla durante 1 hora y a continuación, se añadieron la DMAP y el tiol .

(*R*)-α-O-Metil-α-feniltioacetato de (*S*)-2-butanotiol



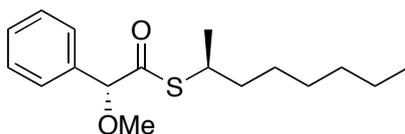
$[\alpha]_D = +3.06$ ($c = 0.85$, CHCl₃); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.50-1.61 (m, 2H), 3.39-3.53 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 7.32-7.45 (m, 5H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 11.3, 20.7, 29.5, 40.0, 57.9, 89.0, 127.0, 128.5, 128.6, 136.4, 200.4; **MS (EI):** m/z % 238 (M⁺).

(S)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (S)-2-butanotiol



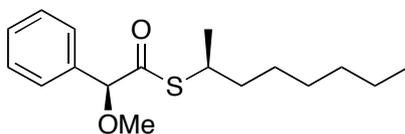
$[\alpha]_D = +32.87$ ($c = 0.83$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.52-1.66 (m, 2H), 3.39-3.53 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 7.32-7.45 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 11.3, 20.4, 29.5, 39.9, 57.9, 88.9, 126.9, 128.5, 136.3, 200.3; **MS (EI):** m/z % 238 (M^+).

(R)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (S)-2-octanotiol



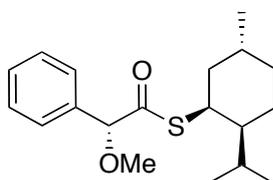
$[\alpha]_D = -9.29$ ($c = 1.03$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.84 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.21 (sa, 8H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.46-1.56 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.46-3.57 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.32-7.45 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.0, 21.3, 22.5, 26.8, 28.9, 31.6, 36.5, 38.5, 57.9, 89.0, 127.0, 128.5, 128.6, 136.5, 200.4; **MS (EI):** m/z % 294 (M^+).

(S)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (S)-2-octanotiol



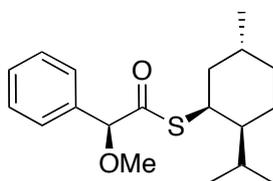
$[\alpha]_D = +10.64$ ($c = 1.01$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (sa, 8H), 1.49-1.60 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.46-3.52 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.32-7.45 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.0, 21.0, 22.6, 26.9, 29.0, 31.7, 36.6, 38.6, 57.9, 89.0, 127.0, 128.5, 136.5, 200.4; **MS (EI):** m/z % 294 (M^+).

(R)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (1S, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanotiol



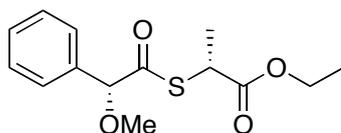
$[\alpha]_D^{25} = +38.81$ ($c = 1.03$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.82-0.93 (m, 1H), 0.96-1.04 (m, 1H), 1.08-1.14 (m, 1H), 1.24-1.43 (m, 2H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.79-1.84 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 4.02-4.04 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.43 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 20.4, 20.9, 22.0, 27.6, 28.1, 30.5, 35.0, 41.9, 44.1, 47.7, 57.8, 89.1, 127.0, 128.5, 128.6, 136.5, 199.7; **MS (EI):** m/z % 320 (M^+).

(S)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (1S, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanotiol



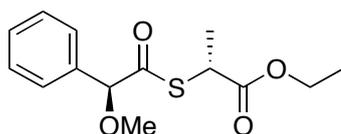
$[\alpha]_D^{25} = +79.96$ ($c = 0.97$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.84-0.91 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95-1.04 (m, 1H), 1.11-1.16 (m, 1H), 1.24-1.29 (m, 1H), 1.37-1.44 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 4.07-4.09 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.43 (dd, $J = 1.3, 8.2$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 20.6, 20.9, 22.1, 27.6, 28.0, 30.5, 35.0, 41.7, 44.1, 47.6, 57.9, 89.2, 127.0, 128.5, 128.6, 136.5, 199.6; **MS (EI):** m/z % 320 (M^+).

(R)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (R)-2-mercaptopropanoato de etilo



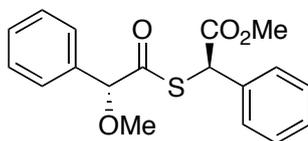
$[\alpha]_D = +85.60$ ($c = 0.96$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.16 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 7.33-7.43 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.0, 17.3, 40.1, 58.2, 61.5, 88.4, 126.8, 128.6, 135.9, 172.0, 199.4; **MS (EI):** m/z % 282 (M^+).

(S)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (R)-2-mercaptopropanoato de etilo



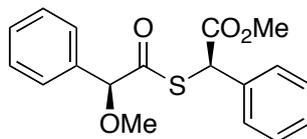
$[\alpha]_D = +103.97$ ($c = 0.99$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.08 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.08-4.19 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 13.8, 17.5, 40.0, 58.1, 61.5, 88.6, 127.0, 128.6, 135.8, 171.8, 199.0; **MS (EI):** m/z % 282 (M^+).

(R)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (R)-2-mercapto-2-fenilacetato de metilo



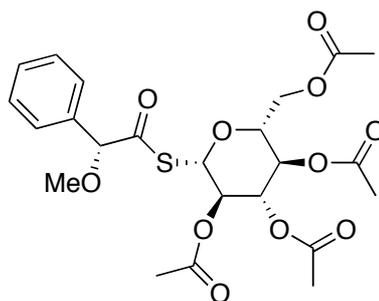
$[\alpha]_D = -62.40$ ($c = 1.00$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 3.50 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 10H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 50.4, 53.1, 58.3, 88.3, 126.9, 128.4, 128.6, 128.8, 128.9, 134.1, 135.7, 170.6, 199.9; **MS (EI):** m/z % 330 (M^+).

(S)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (R)-2-mercapto-2-fenilacetato de metilo



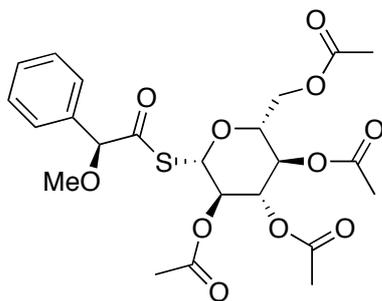
$[\alpha]_D = -44.84$ ($c = 0.95$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 3.43 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 10H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 50.4, 52.9, 58.1, 88.4, 127.2, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 135.0, 135.7, 170.2, 199.3; **MS (EI):** m/z % 330 (M^+).

(R)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de tetraacetato de β -tioglucosa



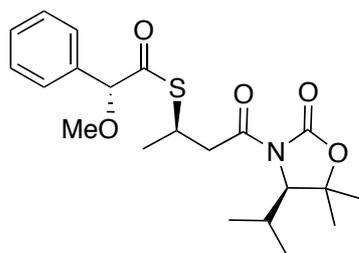
$[\alpha]_D = -9.27$ ($c = 1.20$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.94 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.76 (ddd, $J = 2.1, 4.7, 9.7$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 2.1, 12.4$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 4.8, 12.4$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 5.08 (dd, $J = 9.1, 9.7$ Hz, 1H), 5.13-5.15 (m, 1H), 5.18 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 9.0, 9.2$ Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 20.4, 20.5, 20.6, 58.0, 61.6, 68.0, 69.4, 74.0, 76.4, 79.2, 88.5, 127.1, 128.7, 129.0, 135.3, 169.2, 169.3, 170.1, 170.5, 197.4; **MS (EI):** m/z % 512 (M^+).

(S)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de tetraacetato de β -tioglucosa



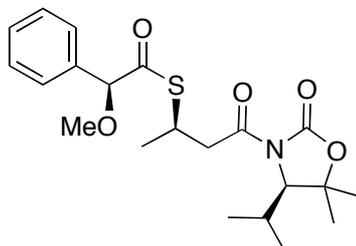
$[\alpha]_D = -17.39$ ($c = 1.15$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.70 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.80 (ddd, $J = 2.2, 4.4, 10.0$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 2.1, 12.5$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 4.4, 12.5$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.08 (dd, $J = 9.5, 9.9$ Hz, 1H), 5.12-5.14 (m, 2H), 5.20 (ddd, $J = 1.2, 7.9, 9.2$ Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 20.2, 20.5, 20.7, 58.4, 61.7, 67.9, 69.5, 73.9, 76.5, 79.3, 88.3, 126.7, 128.7, 128.9, 135.6, 169.2, 169.3, 170.0, 170.6, 198.2; **MS (EI):** m/z % 512 (M^+).

(R)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (3'R,4S)-3-(1'-oxobutil-3'-mercapto)-4-isopropil-5,5-dimetil-1,3-oxazolidinona



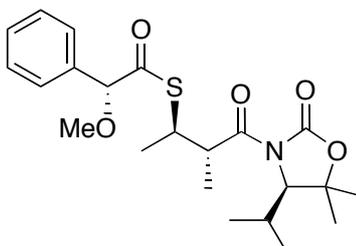
RMN- ^1H (300.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.07-2.18 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 6.9, 17.1$ Hz, 1H), 3.31 (dd, 6.3, 17.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.99 (dd, $J = 6.9, 13.8$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H); **RMN- ^{13}C (75.47 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 17.1, 21.0, 21.4, 21.5, 28.8, 29.5, 29.7, 34.0, 41.8, 58.1, 66.3, 83.0, 88.8, 127.0, 128.5, 136.2, 153.4, 170.8, 200.0.

(S)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (3'R,4S)-3-(1'-oxobutil-3'-mercapto)-4-isopropil-5,5-dimetil-1,3-oxazolidinona



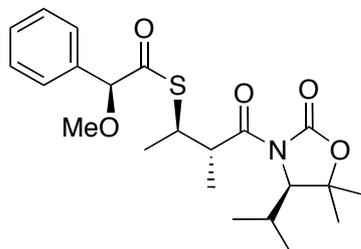
RMN-¹H (300.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.04-2.17 (m, 1H), 3.21 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 4.01 (dd, J = 6.6, 13.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H); **RMN-¹³C (75.47 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 17.0, 21.2, 21.4, 28.7, 29.5, 29.6, 34.0, 41.6, 58.0, 66.3, 83.0, 88.8, 127.1, 128.5, 128.6, 136.1, 153.4, 170.7, 200.6.

(R)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (2'S,3'R,4S)-3-(1'-Oxobutil-2-metil-3'-mercapto)-4-isopropil-5,5-dimetil-1,3-oxazolidinona



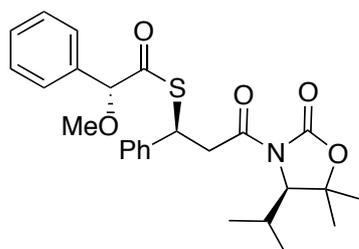
RMN-¹H (300.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.91 (dc, J = 6.6, 6.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.17 (dc, J = 6.6, 6.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H); **RMN-¹³C (75.47 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 15.4, 17.0, 19.2, 21.3, 21.5, 28.8, 29.5, 29.6, 40.3, 41.8, 58.0, 66.5, 82.7, 88.9, 127.0, 128.5, 136.4, 153.1, 175.2, 199.9.

(S)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (2'S,3'R,4S)-3-(1'-Oxobutil-2-metil-3'-mercapto)-4-isopropil-5,5-dimetil-1,3-oxazolidinona



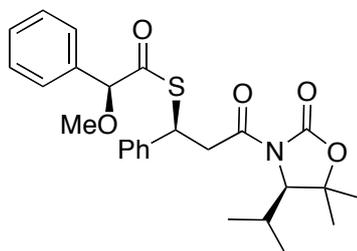
RMN-¹H (300.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.06-2.17 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.88 (dc, J = 6.6, 6.9 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.17 (dc, J = 6.6, 6.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H); **RMN-¹³C (75.47 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 15.7, 17.0, 19.8, 21.3, 21.5, 28.8, 29.5, 29.7, 40.4, 41.8, 58.0, 66.5, 82.7, 88.9, 127.0, 129.0, 136.3, 153.1, 175.2, 200.0.

(R)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (3'S,4S)-3-(1'-Oxobutil-3'-mercapto-3'-fenil)-4-isopropil-5,5-dimetil-1,3-oxazolidinona



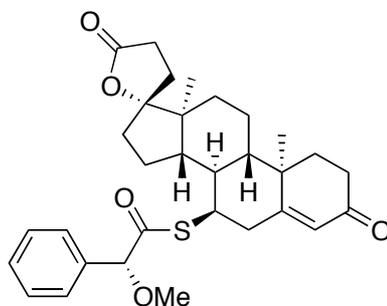
RMN-¹H (300.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.01-2.12 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 6.0, 16.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 9.0, 16.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 6.0, 9.3 Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H); **RMN-¹³C (75.47 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 17.0, 21.3, 28.4, 29.4, 29.6, 41.0, 43.0, 58.1, 66.3, 83.0, 88.7, 127.0, 127.6, 127.8, 128.5, 128.6, 128.7, 136.0, 140.0, 153.5, 170.3, 199.2.

(S)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de (3'S,4S)-3-(1'-Oxobutil-3'-mercapto-3'-fenil)-4-isopropil-5,5-dimetil-1,3-oxazolidinona

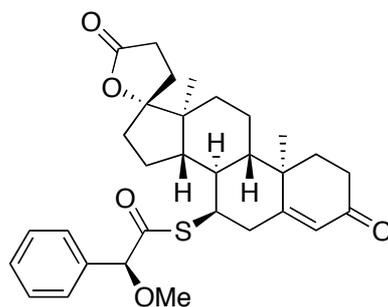


RMN-¹H (300.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.98-2.09 (m, 1H), 3.34 (dd, J = 6.3, 16.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 9.0, 16.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 6.3, 9.0 Hz, 1H), 7.20-7.41 (m, 5H); **RMN-¹³C (75.47 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 17.0, 21.3, 28.2, 29.4, 29.6, 40.6, 43.0, 58.1, 66.3, 83.0, 88.6, 127.0, 127.6, 127.8, 127.9, 128.6, 128.7, 136.0, 140.4, 153.4, 170.0, 199.2.

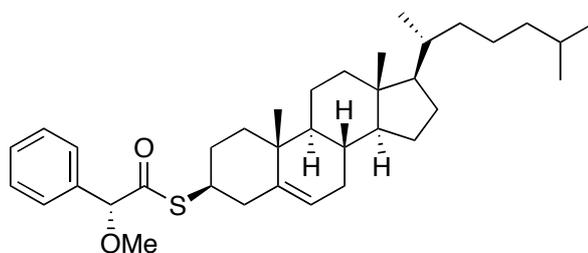
(R)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de 7 α -mercaptoespironolactona



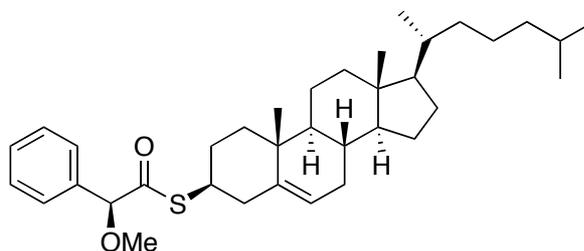
$[\alpha]_D = -56.95$ (c = 1.80, CHCl₃); RMN-¹H (500.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.97 (s, 3H), 1.09-1.14 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.26-1.52 (m, 4H), 1.55-1.58 (m, 1H), 1.64-1.81 (m, 6H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.21 (dd, J = 2.6, 14.9 Hz, 1H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.43-2.58 (m, 2H), 2.77 (ddd, J = 1.7, 4.1, 14.7 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 7.37-7.40 (m, 5H); **RMN-¹³C (125.76 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 14.5, 17.6, 20.4, 22.2, 29.1, 31.0, 31.1, 33.8, 35.0, 35.5, 38.4, 38.8, 39.5, 43.8, 45.3, 45.9, 49.2, 57.4, 89.0, 95.4, 126.8, 127.1, 128.8, 129.0, 135.9, 165.4, 176.5, 198.5; **MS (EI):** m/z % 522 (M⁺).

(S)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de 7 α -mercaptoespironolactona

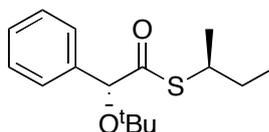
$[\alpha]_D = +8.61$ ($c = 1.95$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.91 (s, 3H), 0.96-1.00 (m, 1H), 1.07-1.12 (m, 1H), 1.17-1.21 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.26-1.49 (m, 4H), 1.51-1.55 (m, 1H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.74 (dt, $J = 5.2, 13.6$ Hz, 1H), 1.96 (dt, $J = 3.4, 10.9$ Hz, 1H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.38-2.55 (m, 5H), 2.88 (ddd, $J = 1.8, 4.3, 14.7$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.93-3.96 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.43 (dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.4, 17.6, 20.4, 22.2, 29.1, 30.9, 31.1, 33.8, 34.8, 35.5, 38.4, 39.1, 40.0, 43.5, 45.2, 45.9, 49.2, 58.3, 88.8, 95.4, 126.4, 126.7, 128.5, 136.3, 165.6, 176.5, 198.7; **MS (EI):** m/z % 522 (M^+).

(R)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de colest-5-en-3- β -tiol

$[\alpha]_D = -12.40$ ($c = 1.00$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.66 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.93-1.19 (m, 13H), 1.32-1.68 (m, 11H), 1.78-2.00 (m, 5H), 1.80-1.85 (m, 2H), 2.18 (dd, $J = 2.4, 13.5$ Hz, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 4.70 (s, 1H), 5.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 11.9, 18.7, 19.2, 20.9, 22.6, 22.8, 23.8, 24.2, 28.0, 28.2, 29.1, 31.8, 31.8, 35.8, 36.2, 36.6, 38.6, 39.5, 39.7, 42.3, 42.5, 50.1, 56.1, 56.7, 57.9, 88.9, 121.6, 127.0, 128.6, 136.3, 141.0, 200.0; **MS (EI):** m/z % 550 (M^+).

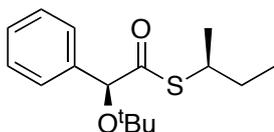
(S)- α -O-Metil- α -feniltioacetato de colest-5-en-3- β -tiol

$[\alpha]_D = -60.56$ ($c = 1.80$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.66 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.93-1.19 (m, 12H), 1.21-1.29 (m, 1H), 1.32-1.62 (m, 11H), 1.73-1.76 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 2H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 5.35 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 11.8, 18.7, 19.2, 20.8, 22.5, 22.8, 23.8, 24.2, 28.0, 28.2, 28.8, 31.8, 31.8, 35.8, 36.2, 36.6, 38.9, 39.5, 39.7, 42.3, 42.5, 50.1, 56.1, 56.7, 58.0, 88.9, 121.6, 126.9, 128.6, 136.4, 141.1, 200.1; **MS (EI):** m/z % 550 (M^+).

(R)- α -O-*tert*-Butil- α -feniltioacetato de (S)-2-butanotiol

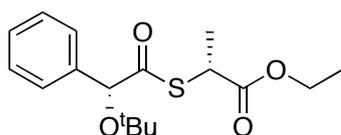
$[\alpha]_D = -25.20$ ($c = 0.10$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.45-1.60 (m, 2H), 3.28-3.42 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 7.24-7.37 (m, 3H), 7.48 (dd, $J = 1.7, 8.1$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 11.4, 20.7, 28.0, 29.5, 39.8, 77.2, 79.7, 126.5, 127.8, 128.2, 139.3, 203.5; **MS (EI):** m/z % 280 (M^+).

(S)- α -O-*tert*-Butil- α -feniltioacetato de (S)-2-butanotiol



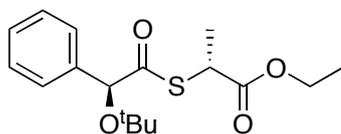
$[\alpha]_D = +39.47$ ($c = 0.15$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.51-1.65 (m, 2H), 3.30-3.43 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 7.24-7.37 (m, 3H), 7.48 (dd, $J = 1.7, 8.2$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 11.5, 20.5, 28.0, 29.6, 39.9, 77.2, 79.6, 126.5, 127.8, 128.2, 139.3, 203.6; **MS (EI):** m/z % 280 (M^+).

(R)- α -O-*tert*-Butil- α -feniltioacetato de (R)-2-mercaptopropanoato de etilo

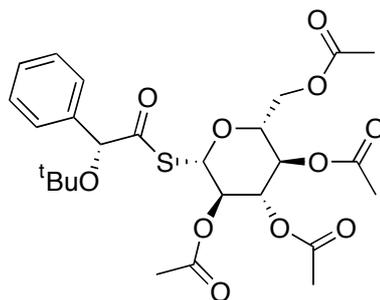


$[\alpha]_D = +84.53$ ($c = 1.06$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 4.01 (c, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.16 (dc, $J = 0.6, 7.1$ Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.47 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.0, 17.1, 27.9, 40.2, 61.4, 76.8, 79.1, 126.4, 128.0, 128.3, 138.6, 172.4, 202.3; **MS (EI):** m/z % 324 (M^+).

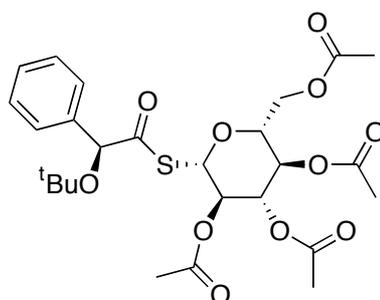
(S)- α -O-*tert*-Butil- α -feniltioacetato de (R)-2-mercaptopropanoato de etilo



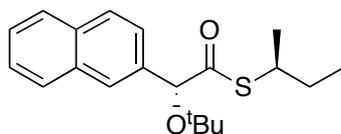
$[\alpha]_D = +91.62$ ($c = 1.06$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 4.04 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 7.24-7.37 (m, 3H), 7.47 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 2H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 13.8, 17.5, 27.9, 40.0, 61.3, 76.7, 79.2, 126.5, 128.0, 128.3, 138.7, 172.1, 201.9; **MS (EI):** m/z % 324 (M^+).

(R)- α -O-*tert*-Butil- α -feniltioacetato de tetraacetato de β -tioglucosa

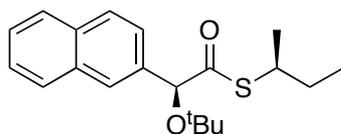
$[\alpha]_D^{25} = +6.74$ ($c = 0.92$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.24 (s, 9H), 1.96 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.73 (ddd, $J = 2.2, 4.7, 10.1$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 2.2, 12.4$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 4.7, 12.4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.08 (dd, $J = 9.3, 10.0$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 1.0, 10.3$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 8.2, 10.2$ Hz, 1H), 5.25 (ddd, $J = 1.0, 8.2, 9.3$ Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 20.4, 20.5, 20.6, 27.8, 61.6, 68.0, 69.6, 74.1, 76.3, 76.9, 79.1, 79.3, 126.5, 128.2, 128.4, 138.1, 169.0, 169.3, 170.0, 170.5, 200.4; **MS (EI):** m/z % 554 (M^+).

(S)- α -O-*tert*-Butil- α -feniltioacetato de tetraacetato de la β -tioglucosa

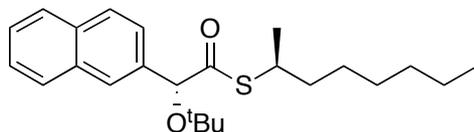
$[\alpha]_D^{25} = -18.30$ ($c = 1.06$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.26 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.79 (ddd, $J = 2.2, 4.4, 9.8$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 2.2, 12.5$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 4.4, 12.5$ Hz, 1H), 5.05-5.19 (m, 5H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 20.0, 20.5, 20.7, 27.9, 61.7, 67.9, 69.7, 74.0, 76.5, 77.1, 79.7, 79.3, 126.3, 128.1, 128.4, 138.4, 169.2, 169.3, 169.9, 170.6, 200.5; **MS (EI):** m/z % 554 (M^+).

(R)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de (S)-2-butanotiol

$[\alpha]_D = +10.00$ ($c = 0.20$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.45-1.55 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 1.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.79-7.86 (m, 3H), 7.94 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 11.4, 20.7, 28.1, 29.7, 39.9, 77.2, 79.9, 124.4, 125.6, 125.9, 126.0, 127.6, 128.0, 128.1, 133.1, 133.2, 136.9, 203.4; **MS (EI):** m/z % 330 (M^+).

(S)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de (S)-2-butanotiol

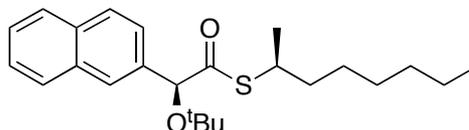
$[\alpha]_D = +7.33$ ($c = 0.30$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.54-1.66 (m, 2H), 3.30-3.44 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.80-7.87 (m, 3H), 7.94 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 11.5, 20.5, 28.1, 29.6, 40.0, 77.2, 79.8, 124.4, 125.6, 125.9, 126.0, 127.6, 127.9, 128.1, 133.0, 133.2, 136.8, 203.4; **MS (EI):** m/z % 330 (M^+).

(R)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de (S)-2-octanotiol

$[\alpha]_D = +9.25$ ($c = 0.80$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.78 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.13 (sa, 8H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.40-1.50 (m, 2H), 3.33-3.47 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 1.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.79-7.87 (m, 3H), 7.94 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.0, 21.3, 22.5, 26.8, 28.0, 29.0, 31.6,

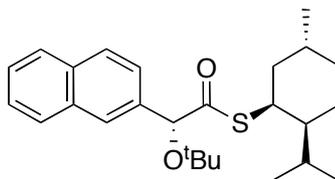
36.5, 38.5, 77.2, 79.9, 124.4, 125.6, 125.9, 126.0, 127.6, 128.0, 128.1, 133.0, 133.1, 136.8, 203.4; **MS (EI):** m/z % 386 (M⁺).

(S)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de (S)-2-octanotiol



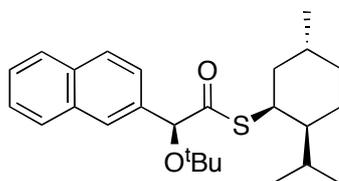
$[\alpha]_D = -7.55$ (c= 0.90, CHCl₃); **RMN-¹H (250.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.16 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 1.26 (sa, 8H), 1.31 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 2H), 3.35-3.49 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 7.80-7.87 (m, 3H), 7.94 (s, 1H); **RMN-¹³C (62.89 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 14.1, 20.9, 22.6, 27.0, 28.0, 29.0, 31.7, 36.6, 38.5, 77.2, 79.8, 124.4, 125.5, 125.9, 126.0, 127.6, 127.9, 128.1, 133.0, 133.1, 136.8, 203.4; **MS (EI):** m/z % 386 (M⁺).

(R)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de (1S, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanotiol



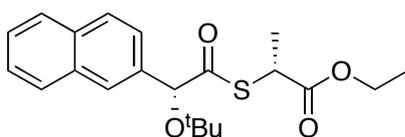
$[\alpha]_D = +65.75$ (c= 0.80, CHCl₃); **RMN-¹H (500.13 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86-0.94 (m, 1H), 0.97-1.12 (m, 2H), 1.28-1.38 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 2H), 3.95-3.97 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.79-7.85 (m, 3H), 7.93 (s, 1H); **RMN-¹³C (125.76 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 20.4, 20.9, 22.2, 27.6, 28.1, 30.4, 35.1, 42.0, 44.2, 47.8, 76.5, 80.2, 124.4, 125.6, 125.9, 126.0, 127.6, 127.9, 128.1, 133.1, 133.2, 136.7, 202.7; **MS (EI):** m/z % 412 (M⁺).

(S)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de (1S, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanotiol



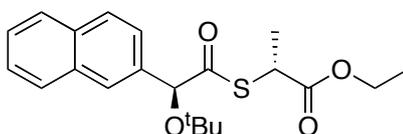
$[\alpha]_D = +8.11$ ($c = 1.40$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.73 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.82-0.85 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.97-1.07 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 1H), 1.17-1.26 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.56-1.59 (m, 1H), 1.57-1.62 (m, 1H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H), 7.95 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 20.6, 21.0, 22.1, 27.7, 27.9, 28.0, 30.7, 35.1, 41.6, 43.9, 47.7, 76.5, 80.0, 124.4, 125.5, 125.9, 126.0, 127.6, 127.9, 128.1, 133.2, 133.2, 136.7, 202.8; **MS (EI):** m/z % 412 (M^+).

(R)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de (R)-2-mercaptopropanoato de etilo



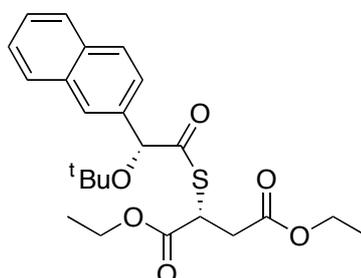
$[\alpha]_D = +76.75$ ($c = 0.80$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 4.02 (c, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.17 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 1.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.80-7.87 (m, 3H), 7.94 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.0, 17.1, 28.0, 40.3, 61.4, 77.2, 79.3, 124.2, 125.6, 126.1, 126.2, 127.6, 128.1, 133.1, 133.1, 136.2, 172.5, 202.2; **MS (EI):** m/z % 374 (M^+).

(S)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de (R)-2-mercaptopropanoato de etilo



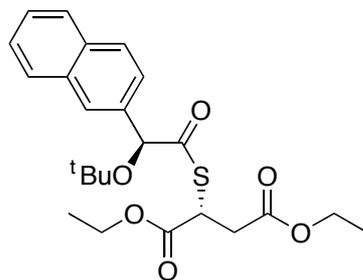
$[\alpha]_D = +68.54$ ($c = 1.10$, CHCl_3); **RMN- ^1H (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.50 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 4.01 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06 (c, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 1.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.80-7.87 (m, 3H), 7.94 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (62.89 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 13.7, 17.6, 28.0, 40.1, 61.4, 77.2, 79.4, 124.3, 125.8, 126.1, 127.6, 128.1, 133.1, 133.1, 136.2, 172.1, 201.9; **MS (EI):** m/z % 374 (M^+).

(R)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de (R)-2-mercaptosuccinato de dietilo



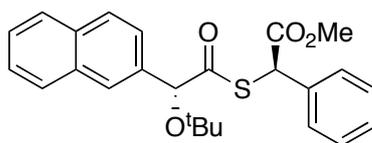
$[\alpha]_D = +36.00$ ($c = 0.10$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 2.65 (dd, $J = 5.3, 17.0$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 8.5, 17.0$ Hz, 1H), 4.03 (dc, $J = 5.0, 7.1$ Hz, 2H), 4.15 (dc, $J = 2.9, 7.1$ Hz, 2H), 4.40 (dd, $J = 5.3, 8.5$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 1.8, 8.6$ Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H), 7.93 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 13.9, 14.0, 27.9, 36.5, 40.3, 60.8, 61.7, 77.1, 79.3, 124.1, 125.6, 126.2, 127.6, 128.1, 128.2, 133.1, 133.2, 136.0, 170.4, 170.8, 201.3; **MS (EI):** m/z % 446 (M^+).

(S)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de (R)-2-mercaptosuccinato de dietilo



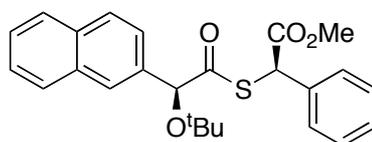
$[\alpha]_D = +68.00$ ($c = 0.60$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (s, 9H), 2.75 (dd, $J = 5.4, 16.9$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 8.5, 16.9$ Hz, 1H), 4.05 (dc, $J = 2.2, 7.1$ Hz, 2H), 4.15 (dc, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 2H), 4.38 (dd, $J = 5.4, 8.5$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 1.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.81-7.86 (m, 3H), 7.93 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 13.7, 14.1, 28.0, 36.6, 40.4, 60.9, 61.7, 77.1, 79.4, 124.2, 125.7, 126.1, 127.6, 128.1, 128.2, 133.1, 133.2, 135.9, 170.4, 170.6, 201.2; **MS (EI):** m/z % 446 (M^+).

(R)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de (R)-2-mercapto-2-fenilacetato de metilo



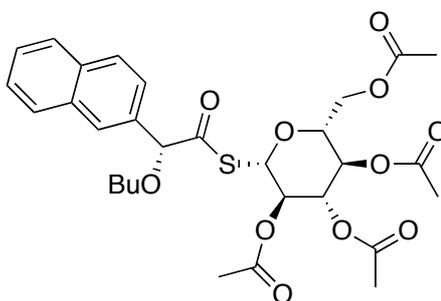
$[\alpha]_D = -55.40$ ($c = 1.00$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.33 (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 5.03 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 1.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 3H), 7.89 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 28.0, 50.9, 52.9, 77.2, 79.3, 124.2, 125.6, 126.1, 127.6, 128.1, 128.4, 128.8, 133.0, 133.1, 134.2, 136.0, 170.9, 202.6; **MS (EI):** m/z % 422 (M^+).

(S)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de (R)-2-mercapto-2-fenilacetato de metilo



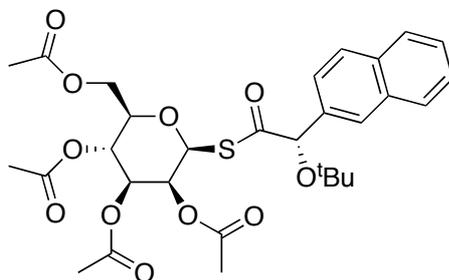
$[\alpha]_D = -20.60$ ($c = 0.16$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.27 (s, 9H), 3.57 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.43 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 2H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.78-7.89 (m, 3H), 7.93 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 28.0, 50.7, 52.8, 77.1, 79.4, 124.4, 125.9, 126.1, 127.7, 128.1, 128.2, 128.5, 128.8, 133.1, 133.2, 135.4, 136.3, 170.4, 201.9; **MS (EI):** m/z % 422 (M^+).

(R)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de tetraacetato de la β -tioglucosa



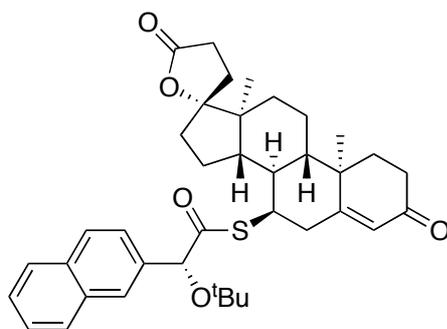
$[\alpha]_D = +20.29$ ($c = 0.70$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.27 (s, 9H), 1.89 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.71 (ddd, $J = 2.2, 4.6, 10.1$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 2.2, 12.4$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 4.6, 12.4$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 9.4, 9.8$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 0.5, 9.9$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 8.4, 10.1$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.25 (dd, $J = 8.5, 9.3$ Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H), 7.92 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 20.4, 20.5, 20.5, 20.6, 27.9, 61.6, 68.0, 69.6, 74.1, 76.3, 77.1, 79.3, 79.4, 124.2, 125.8, 126.2, 126.3, 127.7, 128.1, 128.3, 133.1, 133.2, 135.6, 169.0, 169.3, 170.1, 170.5, 200.4; **MS (EI):** m/z % 604 (M^+).

(S)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de tetraacetato de la β -tioglucosa



$[\alpha]_D = -24.80$ ($c = 0.75$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.30 (s, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.78 (ddd, $J = 2.1, 4.2, 8.8$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 2.2, 12.4$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 4.4, 12.4$ Hz, 1H), 5.04-5.17 (m, 4H), 5.23 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.79-7.85 (m, 3H), 7.91 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 19.9, 20.5, 20.5, 20.7, 28.0, 61.8, 67.9, 69.7, 74.1, 76.5, 77.3, 79.4, 79.7, 123.9, 125.6, 126.3, 126.3, 127.6, 128.0, 128.2, 133.1, 133.2, 135.9, 169.2, 169.4, 170.0, 170.6, 200.5; **MS (EI):** m/z % 604 (M^+).

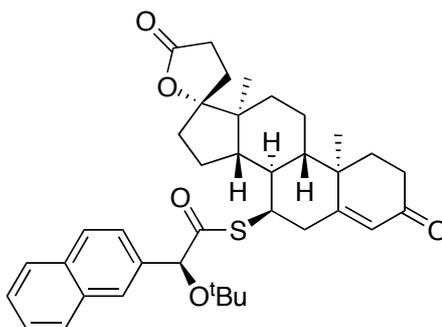
(R)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de 7 α -mercaptoespironolactona



$[\alpha]_D = -78.50$ ($c = 0.80$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.93 (s, 3H), 1.07 (dt, $J = 4.3, 11.8, 11.8$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.22-1.39 (m, 5H), 1.29 (s, 9H), 1.41- 1.49 (m, 2H), 1.51-1.54 (m, 1H), 1.62-1.66 (m, 1H), 1.74 (dt, $J = 5.8, 13.4, 13.5$ Hz, 1H), 1.97 (dt, $J = 3.5, 11.0, 11.1$ Hz, 1H), 2.02-2.12 (m, 3H), 2.20 (dd, $J = 2.5, 14.8$ Hz, 1H), 2.33-2.44 (m, 4H), 2.77 (ddd, $J = 1.7, 4.4, 14.7$ Hz, 1H), 3.93-3.96 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 1.6, 8.5$ Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 3H), 7.90 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.5, 17.6, 20.4, 22.2, 28.1, 29.1, 30.6, 31.1, 33.9, 34.9,

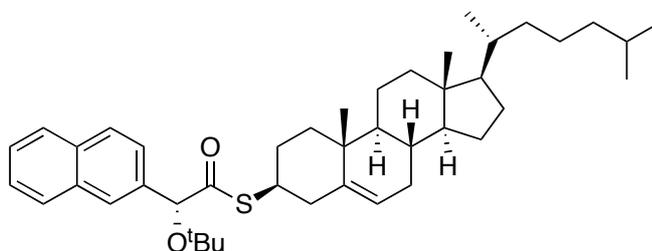
35.5, 38.4, 38.9, 39.7, 43.8, 45.2, 46.1, 49.4, 76.6, 80.4, 95.3, 142.4, 126.0, 126.3, 126.7, 127.7, 128.1, 128.3, 133.1, 133.2, 136.1, 165.5, 176.5, 198.6, 200.8; **MS (EI):** m/z % 614 (M^+).

(S)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de 7 α -mercaptospironolactona



$[\alpha]_D^{25} = +23.56$ ($c = 1.15$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.56-0.73 (m, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.86 (dt, $J = 6.9, 11.2, 11.4$ Hz, 1H), 0.95-1.09 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.35-1.41 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 3H), 1.84 (dt, $J = 3.5, 11.2, 11.2$ Hz, 1H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 3H), 2.88 (ddd, $J = 1.8, 4.5, 14.5$ Hz, 1H), 3.87-3.89 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 1.7, 8.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.01 (s, 1H); **RMN- ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.4, 17.5, 20.3, 22.2, 27.9, 28.9, 29.8, 30.8, 33.9, 34.0, 35.5, 38.5, 39.3, 40.4, 43.4, 44.8, 45.5, 49.0, 77.1, 79.7, 95.1, 123.8, 124.8, 126.3, 126.4, 127.6, 127.8, 128.1, 133.0, 133.1, 136.0, 166.1, 176.6, 198.9, 202.4; **MS (EI):** m/z % 614 (M^+).

(R)- α -O-*tert*-Butil- α -(2-naftil)tioacetato de colest-5-en-3- β -iol:

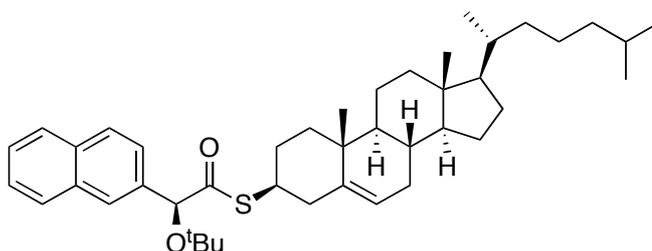


$[\alpha]_D^{25} = +30.00$ ($c = 0.90$, CHCl_3); **RMN- ^1H (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.66 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89-1.28 (m, 15H), 1.31 (s, 9H), 1.32-1.66 (m,

Experimental

9H), 1.77-1.93 (m, 4H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.11 (dd, $J = 2.8, 13.5$ Hz, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H), 7.94 (s, 1H); **RMN- ^{13}C** (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.8, 18.7, 19.3, 20.9, 22.5, 22.8, 23.8, 24.2, 28.0, 28.1, 28.2, 29.1, 31.8, 35.8, 36.2, 36.6, 38.5, 39.5, 39.6, 39.7, 42.3, 42.5, 50.1, 56.1, 56.7, 76.6, 79.8, 121.4, 124.4, 125.6, 126.0, 127.6, 128.0, 128.1, 133.1, 136.8, 141.1, 202.9; **MS (EI)**: m/z % 642 (M^+).

(*S*)- α -*O*-*tert*-Butyl- α -(2-naftil)tioacetato de colest-5-en-3- β -tiol



$[\alpha]_{\text{D}} = -66.80$ ($c = 1.00$, CHCl_3); **RMN- ^1H** (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.66 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.92-1.26 (m, 15H), 1.31 (s, 9H), 1.32-1.60 (m, 9H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.28-2.34 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.35 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 3H), 7.94 (s, 1H); **RMN- ^{13}C** (125.76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.8, 18.7, 19.3, 20.8, 22.6, 22.8, 23.8, 24.3, 28.0, 28.1, 28.2, 28.7, 31.8, 31.9, 35.8, 36.2, 36.6, 39.0, 39.5, 39.7, 42.3, 42.6, 50.1, 56.1, 56.7, 77.6, 79.8, 121.4, 124.4, 125.5, 126.0, 127.6, 128.0, 128.1, 133.1, 133.2, 136.8, 141.3, 203.1; **MS (EI)**: m/z % 642 (M^+).