

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



**APLICACIONES DE RMN A LA DETERMINACIÓN DE LA
CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE CIANHIDRINAS.
EVALUACIÓN DE MEDIOS DE ALINEAMIENTO PARA LA
MEDIDA DE ACOPLAMIENTOS DIPOLARES
RESIDUALES**

IRIA LOUZA O PERNAS

SANTIAGO DE COMPOSTELA, FEBRERO 2009

Portada: Ejemplares de *Prunus Amygdalus*, éster de (*S*)-MPA de la cianhidrina (*R*) de (+)-alcanfor representada con el programa QuteMol[√]

Contraportada: Ilustración de *Alicia a través del espejo* de Lewis Carroll. Título original: *Through the Looking-Glass, and what Alice found there* (1872).

[√] Tarini, M.; Cignoni, P.; Montani, C. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, **2006**, 12, 1237. <http://qutemol.sourceforge.net>

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 “APLICACIONES DE RMN A LA DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE CIANHIDRINAS. EVALUACIÓN DE MEDIOS DE ALINEAMIENTO PARA LA MEDIDA DE ACOPLAMIENTOS DIPOLARES RESIDUALES”, que para optar al Grado de Doctora en Química presenta Iria Louzao Pernas, 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 13 de Febrero de 2009.

Fdo: Ricardo Riguera Vega

Fdo: Emilio Quiñoá Cabana

Fdo: José Manuel Seco Castro

**APLICACIONES DE RMN A LA DETERMINACIÓN DE LA
CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE CIANHIDRINAS.
EVALUACIÓN DE MEDIOS DE ALINEAMIENTO PARA LA
MEDIDA DE ACOPLAMIENTOS DIPOLARES
RESIDUALES**

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

IRIA LOUZAO PERNAS

Fdo: Iria Louzao Pernas

Visado en Santiago de Compostela

Febrero de 2009

*Si cerráis la puerta a todos los errores,
también la verdad se quedará fuera.*

Rabindranath Tagore

*Ningún descubrimiento se haría ya si nos
contentásemos con lo que sabemos.*

Lucio Anneo Séneca

Durante esta etapa de mi vida han sido muchas las personas con las que me he cruzado y que, de un modo u otro, en mayor o en menor medida, han contribuido o me han influido, incluso en pequeños detalles, aunque importantes, así que espero no olvidarme de nadie.

En primer lugar quiero agradecer a los profesores Ricardo Riguera y Emilio Quiñoá por confiarme este proyecto de investigación y por sus consejos para llevarlo a cabo.

A José Manuel por toda su ayuda en los últimos años y en la escritura de esta memoria, y por hacer que las averías de los ordenadores sean un problema menos desesperante.

A mis “maestros” en el día a día del laboratorio. A Félix por haberme enseñado tantas cosas y estar siempre dispuesto a ayudar a resolver problemas, discutir resultados, proponer nuevos experimentos... me alegro de que hayas vuelto. A Marcelino, por todos tus consejos sobre las purificaciones complicadas, que tanto me han ayudado y por ser un gran amigo. A Rosa, con quien comencé mis primeros pasos en el laboratorio.

A Tina, por darme la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, por tratarme de maravilla durante mi estancia y también después, y por dedicarme su tiempo para enseñarme RMN y el funcionamiento del espectrómetro. AK Thiele is doing an excellent work! Courage! I would like to thank Andreas for his patience at the lab (and the spectrometer). To all AK Reggelin group for making my stay in Darmstadt so nice. I specially would to thank Nils and Vibeke the pleasure that was to work side by side with them, to Jochen, my desk mate (now I understand the mood changes when writing a Ph. D. Thesis), to Jan Phillip for his efforts to reduce the language barrier. To the people that I have not mentioned, thank you a lot for the parties. I had a very good time, watching German movies, learning your culture. I really hope to meet you in the future. I apologize, I can't write this in German, aber... Danke schön für alles.

A todos mis compañeros de laboratorio, a Silvia y a Enrique, por haber sido unos grandes compañeros durante todo este tiempo y por los buenos momentos fuera del laboratorio, a Paco, por su disposición a ayudar a los demás con sus experiencias y a aprender cosas nuevas, a Juan, el que nos echa una mano en todo lo que surge, a Ana, gran compañera de conversaciones dentro y fuera del laboratorio, a Eva, por ofrecerse voluntaria para leer manuscritos y para enseñarnos lo que sabe, a Eduardo, por inyectarnos dosis de energía, a Vicky, compañera durante todos estos años, a Luiz, por sus bromas (a veces) y su simpatía, a Marcos, siempre dispuesto a arreglar los problemas técnicos, a Seila, por el empeño que le pone a su trabajo, a Sandra, por las agradables conversaciones fuera del laboratorio.

A Ramón, por toda su ayuda y sus ánimos, y por ser el mejor compañero dentro y fuera del laboratorio.

Agradecimientos

A los que ya no están: Irene, buenísima compañera durante el último curso de licenciatura y durante su estancia en el grupo, Begoña, contigo me lo he pasado genial, Alexandra, Juan Durán, Patmos, Sergio, Ana Domínguez, Ana Cobo, Eloy, Martín, Paula, Felipe, Yuri, Faouzi, Gloria, Dani. Todos vosotros me habéis hecho sentir muy a gusto en el laboratorio.

A los que han venido por estancias breves: Alberto y Marcos, los más juerguistas, Roman, ha sido un placer compartir mesa contigo, Katherine, la eficiente con una sonrisa siempre en la cara, Kasia, Yerlan, Dani.

A mis padres, por su apoyo incondicional en los buenos y malos momentos y porque sin ellos no sé si habría llegado hasta aquí. A mi hermana, en especial por su ayuda con los diseños, y en general, porque siempre puedo contar contigo. A toda mi familia, que siempre tienen palabras de ánimo para mí.

A todos mis amigos, por poder contar con ellos para charlar y pasar buenos momentos, tan necesarios a veces. Especialmente quiero agradecerle a Inés su ayuda con las traducciones.

Aos meus avós

$[\alpha]_D$: rotación óptica específica

δ : desplazamiento químico en ppm

$\Delta\delta$: diferencia de desplazamiento químico en ppm

ϵ : constante dieléctrica

λ : longitud de onda

ν : frecuencia

μL : microlitro

acac: acetilacetato

9-AHA: 9-antrilhidroxiacetato de etilo

9-AMA: ácido 9-antrilmetoxiacético

AMAA: ácido arilmetoxiacético

ATBAA: ácido aril-*terc*-butoxiacético

ap: antiperiplanar

Ar: arilo, argón.

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

Boc: *terc*-butoxicarbonil

BPG: Boc- fenilglicina.

Bz: benzoato

c: cuartete, concentración

$^{\circ}\text{C}$: grados Celsius

Cbz: benciloxicarbonil

CD: Dicroísmo Circular

CDA: Agente derivatizante quiral

C_{12}E_5 : pentaetilenglicol monododeciléter

CF_3 : trifluorometilo

CLC: Cristal líquido quiral

CSP: fase estacionaria quiral

cm: centímetro

CSA: Anisotropía de desplazamiento químico. Agente solvatante quiral.

CSPs: Fases Estacionarias Quirales.

CT-J-HMBC: J-HMBC a tiempo constante

d: doblete

D: acoplamiento dipolar

D: debye

dd: doble doblete

dt: doble triplete

DCM: diclorometano, cloruro de metileno

DFT: Teoría del funcional de la densidad

DIBALH: Hidruro de diisobutilaluminio

dm: decímetros

DMAP: 4'-dimetilaminopiridina

DMF: Dimetilformamida

DMPC: Dimiristoilfosfatidilcolina

DMSO: dimetilsulfóxido

ECD: dicroísmo circular electrónico

E.COSY: espectroscopia de correlación exclusiva

EDC: 1-etil -3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

ee: exceso enantiomérico

equiv.: equivalente

ESI: ionización por electrospray

g: gauche

GC-MS: Cromatografía de gases-espectrometría de masas

GDO: Grado de orden generalizado (Generalized Degree of Order)

h: hora

HETLOC: HETeronuclear LOnge range Coupling

HMBC: correlación heteronuclear a múltiples enlaces

HNL: Hidroxinitrilo liasa

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución

HSQC: correlación heteronuclear de único cuanto

Hz: hercio

IQ: ionización química

IR: infrarrojo

J: constante de acoplamiento

J: julio

K: kelvin

Kcal: kilocaloría

KGy: kilogray

KHz: kilohercio

LiHMDS: hexametildisililamiduro de litio

M: molar

MBF-OH: *endo*-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ol

Me: metilo

mg: miligramos

min: minuto

MHz: megahercio

mL: mililitro

MM: Mecánica Molecular.

MPA: ácido fenilmetoxiacético

MS: tamiz molecular

MTPA: ácido metoxitri fluorometilfenilacético

nm: nanómetro

nOe: Efecto Overhauser nuclear

2-NTBA: Ácido 2-*tert*-butoxi-2-(2-naftil)acético

OMe: metoxilo

OR: rotación óptica

ORD: Dispersión óptica rotatoria

PALES: Prediction of Aligment from Structure

PAA: poliacrilamida

PAN: poliacrilonitrilo

PBDG: poli- γ -bencil-D-glutamato

PBLG: poli- γ -bencil-L-glutamato

PCBLL: poli- ϵ -carbobenciloxi-L-lisina

PCM: modelo de polarización continua

PDMS: polidimetilsiloxano

PELG: poli- γ -etil-L-glutamato

Ph: fenilo

PMMA: polimetilmetacrilato

ppm: parte por millón

PS: poliestireno

PVAC: polivinilacetato

r: distancia internuclear

RDC: acoplamiento dipolar residual

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RMSD: desviación cuadrática media

s: singulete

SAG: strain-induced alignment in a gel

SFC: Cromatografía por fluidos sub- y supercríticos

sp: sinperiplanar

SVD: Singular Value Decomposition

T: acoplamiento total

T: tesla

THF: tetrahidrofurano

TMS: trimetilsilano, trimetilsililo

TMSCN: cianuro de trimetilsililo

TOCSY: Espectroscopia de correlación total

TOF: tiempo de vuelo

UV-VIS: Ultravioleta-visible

VASS: giro de la muestra a ángulos variables

VCD: dicroísmo circular vibracional

Summary

The absolute configuration of a compound determines its physical, chemical and biological properties. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy has proved to be one of the most powerful techniques for structural elucidation of organic compounds. This technique was therefore selected to reach the objectives outlined in the present Doctoral Thesis.

The contents of this Thesis are summarized in the following:

Chapter 1: Introduction offers an overview of the different available techniques and methods that are being used to discriminate enantiomers and to determine the absolute configuration of organic compounds, with special focus on those based on NMR spectroscopy. Among these, procedures based on the formation of diastereomeric compounds, that exhibit different NMR spectra, are described. Those differences provide the stereochemistry of the substrate of interest.

A number of approaches are presented to establish methods to determine the absolute configuration of cyanohydrins from aldehydes and ketones by NMR in *Chapter 2: Objectives*. Additionally, some problems concerning the synthesis of a γ -butirolactone and studies using Residual Dipolar Couplings (RDC) in two different alignment media are described.

The main features of auxiliary reagents used in previous studies to assign the absolute configuration of organic compounds carrying other functional groups are described in *Chapter 3: Choosing the Auxiliary Reagent*. Furthermore, the suitability and the feasibility of each of these compounds is assessed for its application to optically active cyanohydrins.

The strategies described in the literature that differ from general methods used to assign the absolute configuration of this kind of compounds are presented in *Chapter 4: Determination of the Absolute Configuration of Cyanohydrins from Aldehydes by Means of Their MPA Esters*. The results obtained from the studies concerning MPA esters of cyanohydrins are discussed. Moreover, a method for the determination of the absolute configuration is developed on the basis of an exhaustive conformational analysis obtained

from NMR studies, structure calculations and circular dichroism, among others. The above method provides the absolute configuration through the correlation between $\Delta\delta^{RS}$ signs and the absolute configuration.ⁱ

The comprehensive study of cyanohydrins 9-AMA esters carried out is discussed in *Chapter 5: Determination of the Absolute Configuration of Cyanohydrins from Aldehydes by Means of Their 9-AMA Esters*. The 2-(9-anthryl)-2-methoxyacetic acid has produced stronger aromatic shielding effects than MPA esters, and showed higher $\Delta\delta^{RS}$ values. Thus, 9-AMA has proved to be an auxiliary reagent more suitable for the determination of the absolute configuration of cyanohydrins from aldehydes.

In *Chapter 6: Determination of the Absolute Configuration of Cyanohydrins from Ketones: Tertiary Alcohols*, the methods reported in the literature to determine the absolute configuration of tertiary alcohols are presented. The results derived from NMR studies, circular dichroism and structure calculations, among others, applied to MPA esters of this kind of cyanohydrins are then commented. A method based on the correlation between $\Delta\delta^{RS}$ signs and the absolute configuration, similar to the method described previously for cyanohydrins from aldehydes, is proposed, emphasizing its scope and limitations.ⁱⁱ Finally, an improvement of the above method that overcomes the mentioned limitations and obtains higher $\Delta\delta^{RS}$ values is described. This improvement uses a more polar solvent (i.e. methanol) to perform NMR experiments.

The anisotropic effects produced by aromatic systems of different sizes present in auxiliary reagents over ^{13}C nuclei are reviewed in *Chapter 7: Study of the Anisotropic Effect over Carbon Nuclei: Potential ^{13}C NMR Applications for Determining the Absolute Configuration*. The scope and limitations of using the ^{13}C signals of the MPA and 9-AMA derivatives of cyanohydrins NMR spectra as diagnosis for the assignment of absolute configuration were experimentally evaluated.

The efforts made to develop methods to assign the absolute configuration of cyanohydrins from aldehydes and ketones by means of a single derivative of the chiral auxiliary reagents (MPA) are described in *Chapter 8: Determination of the Absolute*

ⁱ Louzao, I.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Commun.* **2006**, 1422.

ⁱⁱ Louzao, I.; García, R.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 53.

Configuration of Cyanohydrins Using a Single Derivative of the Auxiliary Reagent. These methods are based on the comparison of NMR spectra before and after producing a controlled change in the conformational equilibrium. For that purpose, different conditions were assessed, for instance, such as temperature, solvents or the formation of metallic complexes, for instance. The feasibility of each potential procedure was analysed, and the methods providing satisfactory results are further described.

The main steps needed to obtain structural information by means of these NMR parameters are described in *Chapter 9: Study of a Flexible Lactone Using Residual Dipolar Couplings (RDCs)*.ⁱⁱⁱ The molecule of choice must be weakly oriented with respect to a magnetic field, through the use of alignment media. After the synthesis of a biologically active lactone, it was embedded in two different alignment media, phospholipidic bicelles and polydimethylsiloxane (PDMS) gel, to determine its residual dipolar couplings.

ⁱⁱⁱ Thiele, C.M.; Schmidts, V.; Bötcher, B.; Louzao, I.; Berger, R.; Stevenson, B.; Maliniak, A., *in preparation*.

Índice

Capítulo 1: Introducción

1.1. Cianhidrinas	3
1.1.1. Cianhidrinas en la naturaleza	3
1.1.2. Transformaciones sintéticas de cianhidrinas	5
1.2. Métodos para la determinación de la configuración absoluta	10
1.2.1. Difracción de Rayos X	12
1.2.2. Cromatografía Quiral. Análisis Enantiomérico y Separación Preparativa	12
1.2.3. Métodos Enzimáticos	14
1.2.4. Métodos Quiroópticos	15
1.2.4a. Dicroísmo Circular Electrónico (ECD)	16
1.2.4b. Dicroísmo Circular Vibracional (VCD)	19
1.2.5. Métodos de RMN	25
1.2.5.1. Medios de alineamiento	26
1.2.5.1a. Compuestos marcados	28
1.2.5.1b. Análisis de RMN de ^2H de abundancia natural	29
1.2.5.1c. Análisis de RMN de ^{13}C	31
1.2.5.1d. Otros medios de alineamiento	32
1.2.5.2. Métodos de RMN que utilizan Agentes Quirales: CDA y CSA	34
1.2.5.2a. CDA y derivatización doble	37
1.2.5.2b. CDA y derivatización doble	44

Capítulo 2: Objetivos y Metodología de Trabajo

2.1 Objetivos	57
2.2. Metodología de trabajo	58

Capítulo 3: Elección del Auxiliar Quiral

3.1 Ácido Metoxifenilacético (MPA)	63
3.1.a Análisis conformacional de los ésteres de MPA	63
3.2. Ácido α -metoxi- α -trifluorometil- α -fenilacético. Reactivo de Mosher	67
3.3. Ácido 9-antrilmetoxiacético (9-AMA) y AMAA relacionados	73
3.4. Boc-Fenilglicina (BPG)	77
3.5. Ácido 2-naftil- <i>terc</i> -butoxiacético (2-NTBA) y ácidos aril- <i>terc</i> -butoxiacéticos (ATBAA) relacionados	80
3.6. Selección del auxiliar quiral: Aplicación a cianhidrinas	84

Capítulo 4: Determinación de la Configuración Absoluta de Cianhidrinas derivadas de Aldehídos: ésteres de MPA

4.1. Antecedentes. Lactoles de Noe	89
4.2. Cianhidrinas derivadas de aldehídos	93
4.3. Estudio por RMN de los ésteres de MPA	94
4.4. Análisis conformacional	100
4.4.1. Estudios de Dicroísmo Circular (CD). Enlace C α -CO y O-C(2')	102
4.4.2. Cálculos de Energía	105
4.4.3. Estudios de RMN Dinámica: ^1H y ^{13}C	109
4.5. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α	118
4.6. Procedimiento para la determinación de la configuración absoluta	124

Capítulo 5: Determinación de la Configuración Absoluta de Cianhidrinas derivadas de Aldehídos: ésteres de 9-AMA

5.1. Estudio por RMN de los ésteres de 9-AMA	129
5.2. Análisis conformacional	135
5.2.1. Experimentos de Dicroísmo Circular (CD)	136
5.2.2. Cálculos de Energía	139
5.2.3. Estudios de RMN Dinámica: ^1H y ^{13}C	144
5.3. Procedimiento para la determinación de la configuración absoluta	154

Capítulo 6: Determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas de cetonas: Alcoholes terciarios

6.1. Antecedentes. Alcoholes terciarios	159
6.1.1. 2-NMA. Aplicación a alcoholes terciarios	159
6.1.2. El método del fucofuranósido	161
6.2. Cianhidrinas derivadas de cetonas: Ésteres de MPA	165
6.3. Análisis conformacional	168
6.3.1. Estudios de Dicroísmo Circular	168
6.3.2. Cálculos de estructura	171
6.3.2a. Análisis de los efectos apantallantes del fenilo	173
6.3.3. Estudios de RMN Dinámica	176
6.4. Procedimiento para la Determinación de la Configuración Absoluta	180

6.5. Limitaciones del método	182
6.6. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α	183
6.6.1. Estudios de Dicroísmo Circular (CD)	184
6.6.2. Cálculos de Energía	185
6.6.3. Estructuras de Rayos X	190
6.6.4. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α . π <i>stacking</i>	191
6.6.5. Estudios de RMN Dinámica	193
6.7. Modificaciones en el equilibrio conformacional: Efectos de la polaridad del disolvente	199
6.7.1. Cálculos de estructura. Cianhidrinas alifáticas	199
6.7.2. Cálculos de estructura. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α	201
6.7.3. Estudios de RMN	203
6.7.4. Estudios de Dicroísmo Circular	205
6.7.5. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de cianhidrinas en CD ₃ OD	206
6.7.6. Estudios de RMN Dinámica	209

Capítulo 7: Estudio del Efecto Anisotrópico sobre núcleos de carbono: posibles aplicaciones de RMN de ¹³C para la determinación de la configuración absoluta

7.1. Introducción	219
7.2. Estudio del Efecto Anisotrópico sobre núcleos de ¹³ C	219
7.3. Estudio comparativo del efecto anisotrópico de los AMAA sobre núcleos de ¹³ C	223
7.4. Asignación de la configuración absoluta de cianhidrinas de aldehídos mediante RMN de ¹³ C: MPA y 9-AMA	236
7.5. Asignación de la configuración absoluta de cianhidrinas de cetonas mediante RMN de ¹³ C: MPA	237

Capítulo 8: Determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas de aldehídos y cetonas mediante la utilización de un único enantiómero de auxiliar quiral

8.1. Cianhidrinas derivadas de aldehídos	241
8.1.1. Efecto de la polaridad de los disolventes	241
8.1.2. Complejación con metales	242
8.1.3. Baja temperatura	247
8.2. Cianhidrinas derivadas de cetonas	256
8.2.1. Complejación con metales	256

8.2.1a. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α	262
8.2.2. Experimentos de RMN en distintos disolventes	267
8.2.2a. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α	276
8.2.3. Baja temperatura	282
8.2.3a. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α	312

Capítulo 9: Estudio de una lactona flexible mediante Constantes Dipolares Residuales (RDC)

9.1. Introducción	329
9.2. Acoplamiento Dipolares Residuales (RDC)	330
9.3. RDC <i>versus</i> NOE	332
9.4. Medios de alineamiento	334
9.5. Adquisición de datos	337
9.5.1. El experimento E.COSY	338
9.5.2. El experimento HSQC acoplado	338
9.5.3. El experimento HETLOC	339
9.5.4. El experimento XLOC	341
9.6. Objetivos de este trabajo	342
9.7. Síntesis de la lactona 231.1	343
9.7.1. Separación de los isómeros <i>cis/trans</i>	344
9.7.2. Formación de los productos <i>cis/trans</i>	345
9.7.3. Purificación de la lactona 231.1	346
9.8. Antecedentes	346
9.9. Bicelas fosfolipídicas y PDMS	349
9.9.1. Bicelas fosfolipídicas	349
9.9.1a. Estudios con bicelas. Desdoblamiento de la señal de ^2H	350
9.9.2. Polidimetilsiloxano (PDMS)	353
9.10.2a. Estudios con PDMS. Desdoblamiento de la señal de ^2H	354
9.10.2b. Medida de acoplamiento escalares y dipolares residuales	355
9.10. Tratamiento de datos para la determinación del equilibrio conformacional experimental	356

Capítulo 10. Experimental

10.1. Métodos Computacionales	363
10.2. Espectroscopia de RMN	363

10.3. Estudios de CD, Rotación Óptica y Espectrometría de Masas	364
10.4. Generalidades	364
10.5. Procedimiento general de esterificación	367
10.6. Procedimiento general de acetilación	367
10.7. Síntesis de cianhidrinas ópticamente activas procedentes de aldehídos por métodos enzimáticos	368
10.8. Síntesis de cianhidrinas de aldehídos mediante catalizador metálico quiral (<i>S</i>)-BINOLAM.AICI	369
10.9. Síntesis general de cianhidrinas racémicas	370
10.10. Síntesis de la aminocianhidrina. Boc-L-Leu-OMe	370
10.11. Síntesis de las cianhidrinas 52.13 y 53.3	371
10.12. Resolución cinética enzimática de cianhidrinas racémicas procedentes de cetonas alifáticas y de acetofenona	372
10.13. Hidrocianación enzimática	372
10.14. Cianosililación catalizada por la sal sódica de <i>L</i> - o <i>D</i> -Fenilglicina	373
10.15. Cianosililación catalizada por Al(salen)	374
10.16. Síntesis de cianhidrina de (-)-mentona	374
10.17. Síntesis de cianhidrina de (+)-alcanfor	375
10.18. Síntesis de la cianhidrina (<i>S</i>) de 4-colesten-3-ona	376
10.19. Síntesis de los ácidos 2-metoxiacéticos	376
10.20. Síntesis de la γ -butirolactona	379
10.21. Preparación de las bicelas de DMPC: CHAPSO	380
10.22. Preparación del gel de PDMS	380
10.23. Datos espectroscópicos de los ésteres de MPA de cianhidrinas de aldehídos	381
10.24. Otros derivados de (<i>R</i>)-2-hidroxiheptanonitrilo	388
10.25. Datos espectroscópicos de acetatos de cianhidrinas y alcoholes secundarios	389
10.26. Datos espectroscópicos de los ésteres de 9-AMA de cianhidrinas de aldehídos	392
10.27. Datos espectroscópicos de los derivados de la cianhidrina (<i>R</i>) de (-)-mentona	396
10.28. Datos espectroscópicos de los ésteres de MPA de cianhidrinas de cetonas	398
10.26. Datos espectroscópicos de los derivados de corynanthine	406

Conclusions

Determination of the absolute configuration of cyanohydrins from aldehydes	411
Determination of the absolute configuration of cyanohydrins from ketones	412
Determination of the absolute configuration of cyanohydrins using $\Delta\delta^{RS}$ values from ^{13}C NMR	414
Determination of the Absolute Configuration using a single derivative of auxiliary reagent	414
Studies of a flexible lactone using RDCs	416

Capítulo 1: Introducción

1. Introducción.

La estereoquímica de un compuesto orgánico quiral determina importantes propiedades químicas, físicas y biológicas del mismo. Por este motivo se ha producido un gran desarrollo de la Síntesis Estereoselectiva, lo que ha suscitado un aumento en la demanda de métodos sencillos y fiables para la determinación de la configuración absoluta de moléculas orgánicas quirales, así como para medir la pureza enantiomérica de productos de síntesis. La demanda de dichos métodos también ha crecido en el campo de los Productos Naturales ya que la gran mayoría de estos compuestos son ópticamente activos.

1.1. Cianhidrinas

Las cianhidrinas o α -hidroxinitrilos ocupan un lugar importante en la interfase entre la Química y la Biología. Por un lado poseen un importante potencial sintético como *building blocks* quirales en Síntesis Orgánica, por otro, gozan de una distinguida historia enzimática: probablemente entre las primeras moléculas de la Tierra prebiótica, las cianhidrinas se convirtieron en sustratos de las hidroxinitrilo liasas (HNL).¹ Los avances en los últimos años en diferentes áreas científicas han aumentado la comprensión de los procesos en los que participan, además de las aplicaciones industriales de estas enzimas como biocatalizadores y la utilización de cianhidrinas enantioméricamente enriquecidas.

1.1.1. Cianhidrinas en la naturaleza

El cianuro es considerado un precursor fundamental de especies para biomoléculas como las bases nitrogenadas, más directamente adenina, un pentámero de cianuro de hidrógeno.² Sin embargo, es probable que una gran cantidad de cianuro presente en la hidrosfera y criosfera terrestres primitivas fuese atrapado por iones ferrosos para formar

¹ Gregory, R.J.H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649.

²(a) Oró, J.; Kimball, P.A. *Arch. Biochem. Biophys.* **1961**, *94*, 217. (b) Oró, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1960**, *2*, 407.

ferrocianuro o por formaldehído para generar glicolonitrilo, la más simple de todas las cianhidrinas.³

Mientras la influencia del cianuro en la Tierra prebiótica es especulativa, hoy en día podemos observar los papeles que desempeñan en organismos superiores que utilizan la técnica de la cianogénesis, el mecanismo por el cual algunos seres vivos liberan ácido cianhídrico.⁴ Aproximadamente 3000 especies vegetales y algunas bacterias, hongos, centípedos, milípedos e insectos emplean este método, que fue inicialmente comprendido como un puro mecanismo de defensa. Las enzimas y sustratos varían entre los distintos organismos, pero la molécula central de este proceso siempre es una cianhidrina, normalmente sólo un poco más compleja que su ancestro el glicolonitrilo.

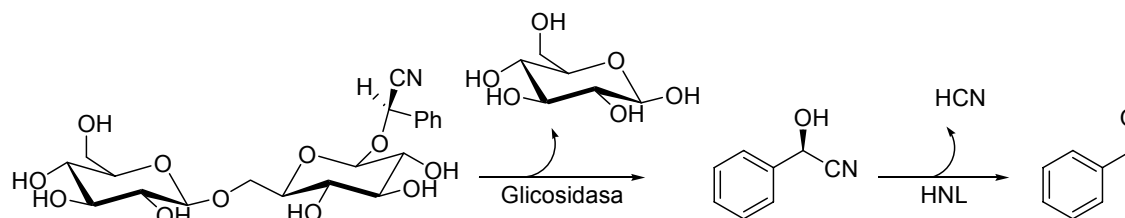


Figura 1. Ruta de cianogénesis en almendras, que incluye la ruptura del glicosido amigdalina y la cianhidrina (*R*)-mandelonitrilo.

Como se muestra en la Figura 1, una glicosidasa rompe un enlace glicosídico cianogénico para liberar la cianhidrina, que posteriormente libera cianuro de hidrógeno y un aldehído o cetona mediante catálisis por una hidroxinitrilo liasa (HNL) u oxinitrilasa. Para este último paso, no siempre es necesaria la catálisis enzimática debido a la relativa inestabilidad de las cianhidrinas, especialmente en medio básico.

El daño celular o subcelular permite a las enzimas entrar en contacto con los sustratos cianogénicos liberando cianuro de hidrógeno y aldehídos o cetonas. Este proceso ha sido entendido como mecanismo de defensa, ya que el producto carbonílico también puede ser tóxico para herbívoros y microbios.⁵ Pero como alternativa, el cianuro de hidrógeno liberado puede ser utilizado como fuente de nitrógeno en otras rutas, como la síntesis⁶ de aminoácidos.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de las fuentes naturales enzimáticas más utilizadas para la síntesis de cianhidrinas ópticamente activas, junto con sus sustratos naturales y su

³ Arrhenius, T., Arrhenius, G.; Paplawsky, W. *Origins Life Evol. Biosphere* **1994**, *24*, 1.

⁴ (a) Hickel, A.; Hasslacher, M.; Griengl, H. *Physiol. Plant.* **1996**, *98*, 891. (b) Wajant, H.; Effenberger, F. *Biol. Chem.* **1996**, *377*, 611.

⁵ Nahrstedt, A. *Plant Syst. Evol.* **1985**, *150*, 35.

⁶ Lieberei, R.; Selmar, D.; Biehl, B.; *Plant Syst. Evol.* **1985**, *150*, 49.

estereoselectividad.¹ Además, Kanerva y col.⁷ han utilizado harinas crudas de las semillas de manzanas, albaricoques, cerezas y ciruelas maduras como fuentes de nuevas oxinitrilasas, ya que la formación de cianhidrinas por catálisis es el mejor indicador de la presencia de estas enzimas.

Tabla 1. HNL purificados y caracterizados.¹

Especies (familia)	Nombre común	Estereo-selectividad	Coenzima	Sustrato natural
Prunus amygdalus (Rosaceae)	Almendro	(R)	FAD	(R)-mandelonitrilo
Prunus laurocerasus (Rosaceae)	Laurel cerezo	(R)	FAD	(R)-mandelonitrilo
Prunus lyonii (Rosaceae)	Cerezo de California	(R)	FAD	(R)-mandelonitrilo
Prunus serotina (Rosaceae)	Cerezo negro	(R)	FAD	(R)-mandelonitrilo
Linum usitatissimum (Linaceae)	Lino	(R)	Ninguna	Cianhidrina de acetona, Cianhidrina (R) de 2-butanona
Phlebodeum aureum (Filiferae)	Helecho	(R)	Ninguna	(R)-mandelonitrilo
Sorghum bicolor (Poaceae)	Sorgo	(S)	Ninguna	(S)-4-hidroxi-mandelonitrilo
Sorghum vulgare (Poaceae)	Sorgo	(S)	Ninguna	(S)-4-hidroxi-mandelonitrilo
Ximenia americana (Olacaceae)	Albarillo, albaricoque americano	(S)	Ninguna	(S)-mandelonitrilo
Manihot esculenta (Euphorbiaceae)	Yuca, mandioca, tapioca, casava	(S)	Ninguna	Cianhidrina de acetona, Cianhidrina (S)- de 2-butanona
Hevea brasiliensis (Euphorbiaceae)	Caucho	(S)	Ninguna	Cianhidrina de acetona

1.1.2. Transformaciones sintéticas de cianhidrinas

Aunque se han descrito muchos métodos de hidrocianación asimétrica catalizada por enzimas y péptidos (dicetopiperacinas)⁸ con elevados rendimientos, estas reacciones frecuentemente se pasan por alto en el diseño sintético debido a que muchos químicos son reacios a utilizar procedimientos enzimáticos, ya que requieren del uso de protocolos y reactivos poco habituales. Afortunadamente, los avances recientes en el campo de la síntesis

⁷ Kiljunen, E.; Kanerva, L.T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1225.

⁸ North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147.

asimétrica de cianhidras catalizada químicamente (complejos metálicos o auxiliares quirales),⁹ están revolucionando la utilización de las cianhidras ópticamente activas. Así, ya comienzan a encontrarse disponibles procedimientos que proporcionan estructuras complejas en elevados rendimientos y con excelentes enantioselectividades.

El interés sintético de las cianhidras quirales se encuentra en la versatilidad de sus transformaciones posteriores en grupos funcionales clave, incluyendo α -hidroxiácidos,¹⁰ α -hidroxicetonas,¹¹ α -hidroxialdehídos,¹² β -aminoalcoholes primarios,¹³ secundarios,¹⁴ alquil sustituidos¹⁵ y *N*-acilados,^{13a,16} α -aminonitrilos,¹⁷ α -hidroxiésteres,¹⁸ α -sulfoniloxinitrilos,¹⁹ α -fluoronitrilos,²⁰ 3-amino-2-trimetilsililoxi-2-alkenoatos,²¹ piperidinas sustituidas en posiciones 2 y 3²² y azacicloalcan-3-oles²³ bajo condiciones que mantienen una elevada pureza óptica. La Figura 2 muestra las posibles transformaciones de cianhidras sin necesidad de reacción previa de protección.

⁹ Brunel, J.-M.; Holmes, I.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752.

¹⁰ (a) Schwindt, M.A.; Belmont, D.T.; Carlson, M.; Franklin, L.C.; Hendrickson, V.S.; Karrick, G.L.; Poe, R.W.; Sobieray, D.M.; Van de Vusse, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9564. (b) Effenberger, F.; Heid, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2945. (c) Effenberger, F.; Hörsch, B.; Weingart, F.; Ziegler, T.; Kühner, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2605.

¹¹ Pirrung, M.C.; Shuey, S.W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3890.

¹² Matthews, B.R.; Gountzos, H.; Jackson, W.R.; Watson, K.G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5157.

¹³ (a) Brown, R.F.C.; Donohue, A.C.; Jackson, W.R.; McCarthy, T.D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13739. (b) Lu, Y.; Miet, C.; Kunesch, N.; Poisson, J.E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 893.

¹⁴ (a) Effenberger, F.; Eichhorn, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 469. (b) Tellitu, I.; Badía, D.; Domínguez, E.; García, F.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1567. (c) Jackson, W.R.; Jacobs, H.A.; Matthews, B.R.; Jayatilake, G.S.; Watson, K.G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1447.

¹⁵ Effenberger, F.; Gutterer, B.; Jäger, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 459.

¹⁶ Brown, R.F.C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T.D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 205.

¹⁷ Gaucher, A.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Synlett* **1991**, 151.

¹⁸ Parisi, M. F.; Gattuso, G.; Notti, A.; Raymo, F. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5174.

¹⁹ (a) Decicco, C.P.; Grover, P. *Synlett*, **1997**, 529 (b) Effenberger, F.; Stelzer, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 873.

²⁰ Stelzer, U.; Effenberger, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 161.

²¹ Syed, J.; Förster, S.; Effenberger, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 805.

²² Monterde, M. I.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 525.

²³ Monterde, M. I.; Nazabadioko, S.; Rebolledo, F.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3449.

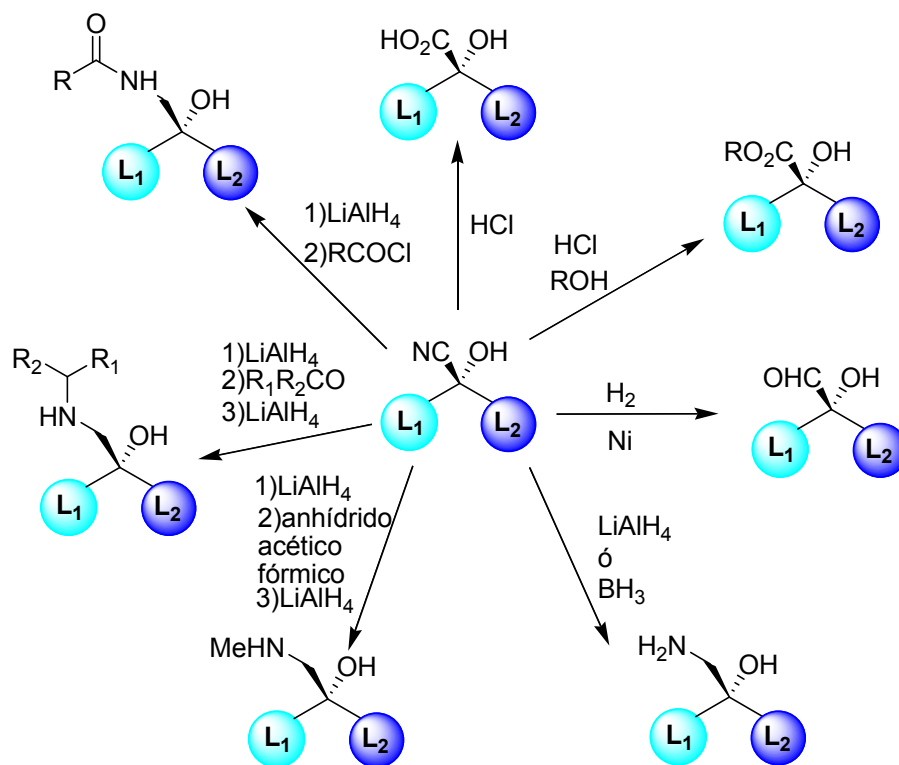


Figura 2. Reacciones generales del grupo nitrilo de cianhidrinas no protegidas.

En la Figura 3 se pueden observar esquemas de transformaciones generales a partir de cianhidrinas.

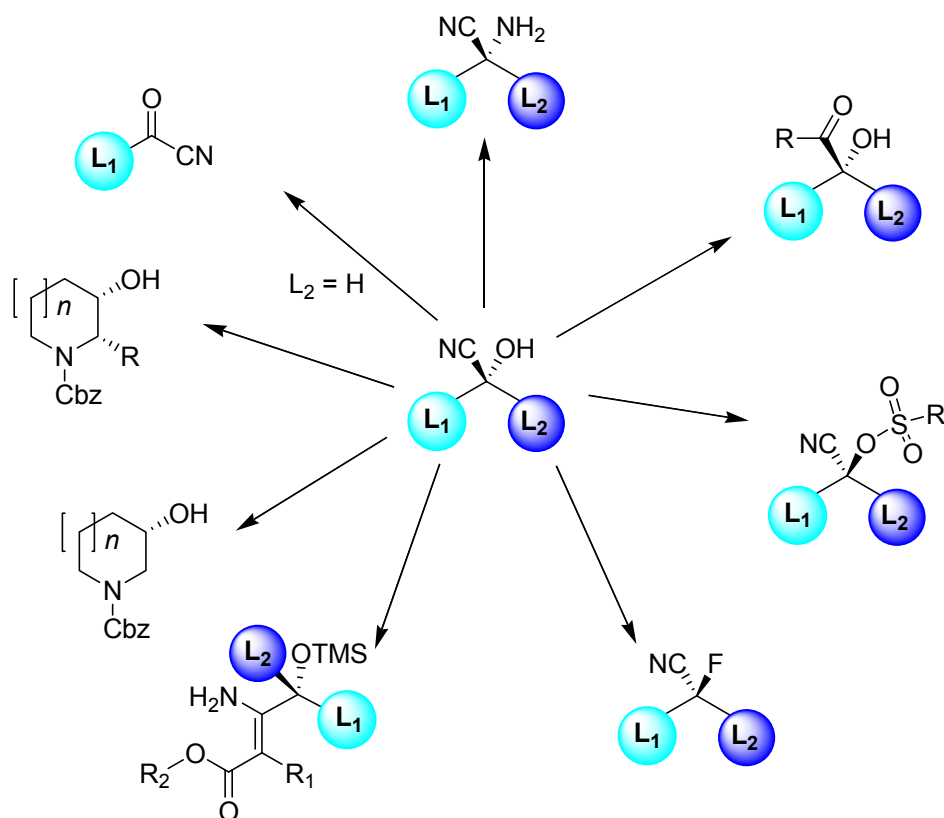


Figura 3. Algunas transformaciones sintéticas de cianhidras (Cbz = benciloxicarbonil, TMS = trimetilsilil).

Se han descrito las síntesis de diferentes productos que han sido realizadas *via* cianhidras ópticamente activas. En la Figura 4 puede verse a modo de ejemplo estructuras como: a) (*S*)-(-)-frontalin (**4.1**)²⁴ y N-acetil-L-daunosamina (**4.2**),²⁵ sintetizadas por catálisis enzimática; b) (-)-tembamida (**4.3**),^{13a} (-)-aegelina (**4.4**)^{13a} y (-)-denopamina (**4.8**),^{13a} preparadas por catálisis peptídica; c) (+)-biotina (**4.5**),²⁶ los alcaloides con diferentes actividades biológicas (±)-haemanthidine (**4.11**), (±)-pretazettine (**4.12**), (±)-tazettine (**4.13**), (±)-crinamine (**4.14**)²⁷ y los macrólidos con potente actividad antifúngica dermostatin A (**4.15**) y B (**4.16**),²⁸ que se prepararon por cianación directa del sustrato; d) las epothilonas A (**4.6**) y B (**4.7**),²⁹ el intermedio de (20*S*)-camptotecina (**4.9**)³⁰ y el antagonista de receptor

²⁴ Ohta, H.; Kimura, Y.; Sugano, Y.; Sugai, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5469.

²⁵ Effenberger, F.; Roos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1085.

²⁶ Seki, M.; Mori, Y.; Hatsuda, M.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5527.

²⁷ Zhang, F-M; Tu, Y-Q.; Liu, J-D.; Fan, X-H.; Shi, L.; Hu, X-D.; Wang, S-H.; Zhang, Y-Q. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9446.

²⁸ Sinz, C.J.; Rychnovsky, S.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3224.

²⁹ (a) Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J.M.; Saá, J.M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10487. (b) Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J.M.; Saá, J.M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2589. (c) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Nogami, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 805.

³⁰ Yabu, K.; Masumoto, S.; Yamasaki, S.; Hamashima, Y.; Kanai, M.; Du, W.; Curran, D.P.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908.

muscarínico (*S*)-oxibutina (4.10)³¹ se sintetizaron mediante catálisis química, el segundo también por resolución enzimática.

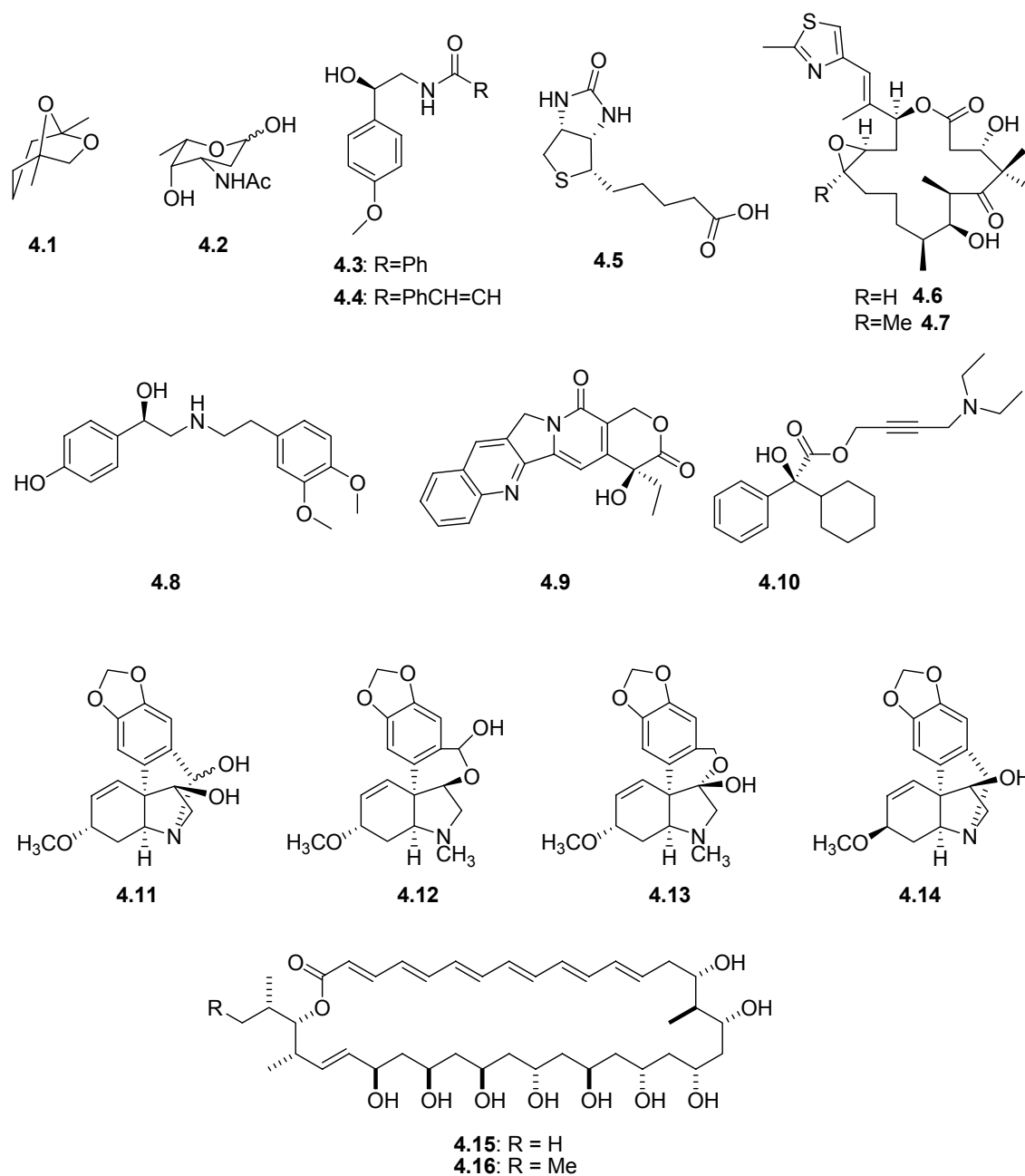


Figura 4. Estructuras de compuestos sintetizados utilizando cianhidridas como intermedios.

A pesar de la importancia de las cianhidridas, en la bibliografía no se han encontrado métodos para la determinación de su configuración absoluta.

³¹ (a) Recuero, V.; Ferrero, M.; Gotor-Fernández, V.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 994. (b) Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8647.

1.2. Métodos para la determinación de la configuración absoluta

A continuación se describirán brevemente los métodos y técnicas de los que se dispone para la determinación de la configuración de compuestos orgánicos y el estado actual del tema en lo referente a la utilización de la resonancia magnética nuclear (RMN) como herramienta para dicho propósito.

Existen varios métodos para la determinación de la configuración y enantiodiferenciación. Sus características y limitaciones se recogen en la Tabla 2. A continuación se describen brevemente los métodos para la determinación de la configuración absoluta.

Tabla 2. Principales técnicas para la determinación de la configuración absoluta de compuestos orgánicos.

Técnica	Difracción de Rayos X	Espectroscopia de RMN (CDA) ^a	Espectroscopia de RMN (CSA) ^b	Espectroscopia de RMN (CLC) ^c	VCD ^d	ECD ^e
Muestra (cantidad)	Monocristal	Líquido/sólido (1 mg)	Líquido /sólido 1 mg	Líquido/sólido (15-50 mg)	Líquido /sólido (5-10 mg)	Líquido /sólido (< 1 mg)
Formación de derivados	Presencia de átomo pesado o auxiliar quiral	Sí	No	No	No	Depende del método
Preparación de la muestra (grado de dificultad)	De fácil a muy difícil	Dificultad media	Fácil	Dificultad media/difícil	Fácil	Fácil/dificultad media con derivados
Tiempo	2-3 días para estereoquímica relativa. Semanas para la absoluta.	1-2 días	Horas-1 día	Semanas	Días o semanas ^f	Días o una semana
Comentarios	Gran fiabilidad, pero el refinado requiere tiempo.	Puede precisar cromatografía.		La preparación de la fase cristal líquido puede requerir bastante tiempo.	Mejor para moléculas pequeñas y rígidas. Requiere cálculos.	Puede necesitar cromatografía; modelado y análisis de RMN en casos ambiguos

^aCDA: agentes quirales para la formación de derivados (chiral derivatizing agents) ^bCSA: agentes solvantes quirales (chiral solvating agents) ^cCLC: cristales líquidos quirales (chiral liquid crystals) ^dVCD: dicroísmo circular vibracional (vibrational circular dichroism) ^eECD: dicroísmo circular electrónico (electronic circular dichroism) ^fDepende del número de conformeros

1.2.1. Difracción de Rayos X

En cristalografía por rayos X, las estereoquímicas absolutas pueden ser determinadas mediante el parámetro de Flack³² debido a la dispersión anómala producida por átomos pesados. Los resultados de este método, no empírico, son completamente precisos, pero su principal problema es la necesidad de obtener un monocristal de suficiente calidad.

También se pueden aplicar métodos empíricos, en los que la configuración absoluta de una posición de interés puede ser asignada mediante la determinación de la configuración relativa respecto a un compuesto o sustituyente de configuración absoluta conocida que actúe como referencia. En este caso, la configuración absoluta del centro en cuestión se determina fácilmente utilizando la quiralidad del auxiliar introducido como referencia interna, de tal manera que las muestras no necesitan contener átomos pesados para conseguir un efecto de dispersión anómala (Fig. 5).

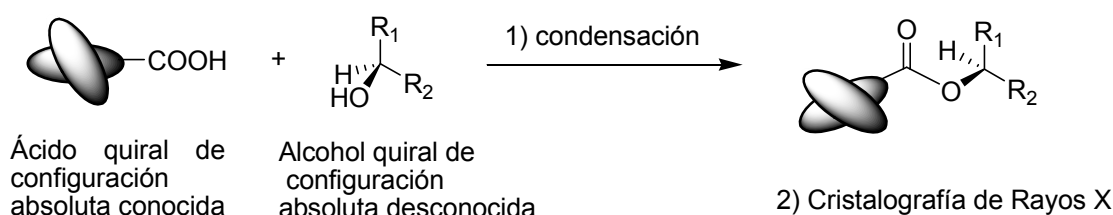


Figura 5. Esquema general para determinar la configuración absoluta por cristalografía de Rayos X utilizando una referencia quiral interna.

La utilización de una referencia quiral interna no sólo es útil para determinar la configuración absoluta a partir de la configuración relativa, que se obtiene de forma más sencilla y rápida, sino que en ocasiones también se utiliza para preparar un nuevo compuesto que cristalice más fácilmente que el sustrato original.

1.2.2. Cromatografía Quiral. Análisis Enantiomérico y Separación Preparativa

El análisis enantiomérico por cromatografía quiral consiste en correlacionar el tiempo de retención o el orden de elución con la configuración. En las últimas décadas, la investigación ha proporcionado la información necesaria para llevar a cabo separaciones de

³² Flack, H.D. *Acta Crystallogr. A* **1983**, 39, 876.

enantiómeros, analíticas o preparativas, y en algunos casos la identificación del enantiómero por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) en las fases estacionarias quirales (CSP) más comunes [polisacáridos o de tipo “cepillo de Pirkle” (*Pirkle brush*)], llegando incluso a generar catálogos y bases de datos, como Chirbase®.³³

La aparición en el mercado de instrumentación y columnas de Cromatografía por fluidos sub- y supercríticos (SFC)³⁴ supuso un gran logro para la separación analítica, ya que proporciona elevados rendimientos de material fraccionado en pequeños volúmenes de disolvente (alcoholes) y facilita el procesado de cantidades de racemato del orden del gramo por hora.

Utilizando técnicas de modelado molecular y estadísticas, se han empezado a comprender los mecanismos de separación enantioselectiva.³⁵ Sin embargo, una separación exitosa no siempre es predecible en base a la estructura del analito y las CSP, por lo que la forma más común de abordar el problema continúa siendo la exploración (*screening*) del comportamiento del analito por HPLC en las CSP disponibles.³⁶

La inversión del orden de elución de los enantiómeros no es extraña ni predecible en las separaciones por HPLC o SFC.³⁷ Por lo tanto, es de suma importancia la caracterización espectroscópica de los enantiómeros eluidos para correlacionar de forma fiable la configuración con el orden de elución. Precisamente, esta impredecibilidad constituye la principal limitación de esta técnica. A pesar de todos los esfuerzos mencionados, para llevar a cabo una asignación fiable, los tiempos de retención o el orden de elución de los analitos deben estar incluidos en las bases de datos.

³³ (a) Piras, P.; Roussel, C.; Pierrot-Sanders, J. *J. Chromatogr. A* **2001**, *906*, 443. (b) Roussel, C.; Piras, P.; Heitmann, I. *Biomed. Chromatogr.* **1997**, *11*, 311. (c) Koppenhoefer, B.; Graf, R.; Holzschuh, H.; Nothdurft, A.; Trettin, U.; Piras, P.; Roussel, C. *J. Chromatogr. A* **1994**, *666*, 443. (d) Koppenhoefer, B.; Nothdurft, A.; Pierrot-Sanders, J.; Piras, P.; Popescu, P.; Roussel, C.; Stiebler, M.; Trettin, U. *Chirality* **1993**, *5*, 213.

³⁴ (a) Berger, T. *J. Chromatogr. A* **1997**, *785*, 3. (b) Berger, T.; Fogleman, K.; Staats, T.; Bente, P.; Crockett, I.; Farrell, W.; Osonubu, M. *J. Biochem. Biophys. Methods* **2000**, *43*, 87.

³⁵ (a) Del Rio, A.; Piras, P.; Roussel, C. *Chirality* **2006**, *18*, 498. (b) Del Rio, A.; Hayes, J.; Stein, M.; Piras, P.; Roussel, C. *Chirality* **2004**, *16*(Suppl), S1. (c) Navratilova, H.; Opatrilova, R.; Kriz, Z.; Koca, J. *Chirality* **2004**, *16*, 139. (d) Kafri, R.; Lancet, D. *Chirality* **2004**, *16*, 369.

³⁶ (a) Matthijs, N.; Perrin, C.; Maftouh, M.; Massart, D.; Heyden, Y. *J. Chromatogr. A* **2004**, *1041*, 119. (b) de la Puente, M.; White, C.; Rivera-Sagredo, A.; Reilly, J.; Burton, K.; Harvey, G. *J. Chromatogr. A* **2003**, *983*, 101. (c) Andersson, M.; Aslan, D.; Clarke, A.; Roeraade, J.; Hagman, G. *J. Chromatogr. A* **2003**, *1005*, 83. (d) Perrin, C.; Vu, V.A.; Matthijs, N.; Maftouh, M.; Massart, D.L.; Heyden, Y.V. *J. Chromatogr. A* **2002**, *947*, 69.

³⁷ (a) Gyllenhaal, O.; Stefansson, M. *Chirality* **2005**, *17*, 257. (b) Roussel, C.; Vanthuyne, N.; Serradeil-Albalat, M.; Vallejos, J.C. *J. Chromatogr. A* **2003**, *995*, 79. (c) Okamoto, M. *J. Pharma Biomed. Anal.* **2002**, *27*, 401. (d) Xiao, T.; Zhang, B.; Lee, J.; Hui, F.; Armstrong, D. *J. Liquid Chrom. Relat. Technol.* **2001**, *24*, 2673.

1.2.3. Métodos Enzimáticos

Una conocida alternativa a la resolución quiral por cromatografía y por cristalización la constituyen los métodos enzimáticos,³⁸ que pueden ser usados para resolución o transformaciones quirales. Por ejemplo, la acilación enantioselectiva de un alcohol o una amina (Figura 6),³⁹ la esterificación enantioselectiva de un ácido,⁴⁰ o la hidrólisis enantioselectiva de un éster a su ácido correspondiente.⁴¹ En general, las resoluciones o transformaciones asimétricas enzimáticas son unos procedimientos viables, aunque infrutilizados. Esto puede ser debido, en parte, a la falta de familiaridad de los investigadores con la utilización de enzimas.

En la Figura 6 se muestra un esquema para la resolución cinética enzimática de alcoholes y aminas. La lipasa cataliza la reacción de esterificación (Figura 6a) o de formación de un carbamato (Figura 6b) de uno de los enantiómeros del sustrato racémico, mientras el otro permanece sin reaccionar.

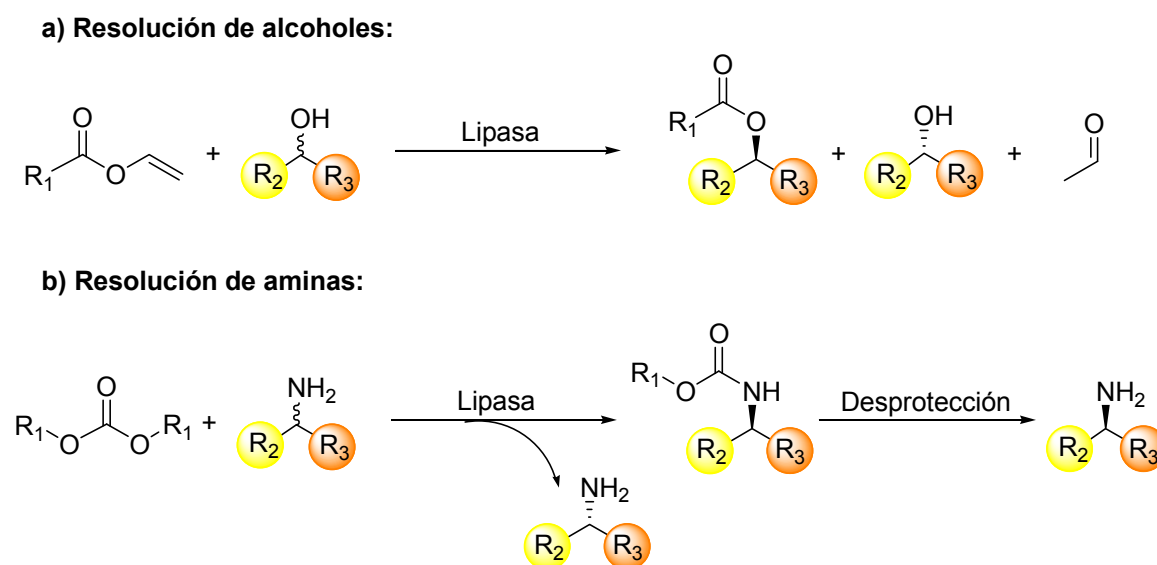


Figura 6. Esquema general para la resolución enzimática de alcoholes y aminas.

³⁸ (a) Krisna, S. *Biotechnol. Adv.* **2002**, *20*(3/4), 239. (b) Koeller, K.; Wong, C.H. *Nature* **2001**, *409*, 232. (c) Klivanov, A. *Nature* **2001**, *409*, 241.

³⁹ (a) García-Urdiales, E.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1459. (b) Vieira, T.; Ferraz, H.; Andrade, L.; Porto, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1990. (c) Fransson, A.B.; Xu, Y.; Leijondahl, K.; Baekvall, J.E.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6309. (e) Miyazawa, T.; Kaito, E.; Yukawa, T.; Murashima, T.; Yamada, T. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2005**, *37*(1-6), 63. (f) Lou, W.Y.; Zhong, M.H. *Chirality* **2006**, *18*, 814.

⁴⁰ Bellur, E.; Boettcher, D.; Bornscheuer, U.; Langer, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 892.

⁴¹ (a) Shaw, S.Y.; Chen, Y.J.; Ou, J.J.; Ho, L. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2006**, *38*(3-6), 163. (b) Truppo, M.; Journet, M.; Shafiee, A.; Moore, J. *Org. Process. Res. Dev.* **2006**, *10*, 592. (c) Xin, J.; Zhao, Y.; Zhao, G.; Zheng, Y.; Ma, X.; Xia, C.; Li, S. *Biocatal. Biotransform.* **2005**, *23*, 353.

Se conoce la enantioespecificidad de numerosas enzimas, sobre todo lipasas, lo que permite asignar la estereoquímica y separar enantiómeros mediante este tipo de catálisis. En cuanto a la estructura del sustrato, numerosas lipasas poseen una elevada versatilidad, sin embargo, pueden presentar limitaciones respecto a sustratos polifuncionales. En general, se ha de tener en cuenta que muchas enzimas poseen una elevada especificidad de sustrato, pueden presentar problemas al utilizarlas con disolventes orgánicos y se deben considerar las sensibilidades intrínsecas de cada una de ellas (temperatura, pH, etc.).

1.2.4. Métodos Quiroópticos

Los métodos espectroscópicos de dicroísmo circular vibracional (VCD),⁴² dicroísmo circular electrónico (ECD)⁴³ o rotación óptica (OR)⁴⁴ han ganado popularidad por la facilidad de adquisición de datos y de cálculo de espectros y valores utilizando *software* comercialmente disponible. En algunos casos, la información se obtiene directamente del espectro y en otras ocasiones es necesario comparar los espectros calculados teóricamente con los obtenidos experimentalmente. A continuación se describen algunos de los métodos quiroópticos más utilizados, ECD y VCD.

⁴² (a) Burgueño-Tapia, E.; Joseph-Nathan, P. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2251. (b) Cerda-García-Rojas, C.M.; Catalán, C.A.N.; Muro, A.C.; Joseph-Nathan, P. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 967. (c) Mobian, P.; Nicolas, C.; Francote, E.; Bürgi, T.; Lacour, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6507. (d) Michalsky, O.; Kisiel, W.; Michalska, K.; Setnicka, V.; Urbanova, M. *J. Mol. Struct.* **2007**, *871*, 67. (e) Morita, H.; Kodama, T.; Tanaka, T. *Chirality* **2006**, *18*, 783. (f) Kuppens, T.; Herrebout, W.; Van der Veken, B.; Corens, D.; De Groot, A.; Doyon, J.; Van Lommen, G.; Bultinck, P. *Chirality* **2006**, *18*, 609. (g) Freedman, T.; Cao, X.; Phillips, L.; Cheng, P.; Dalterio, R.; Shu, Y.Z.; Zhang, H.; Zhao, N.; Shukla, R.; Tymiak, A.; Gozo, S.K.; Nafie, L.; Gogoutas, J.Z. *Chirality* **2006**, *18*, 746. (h) Freedman, T.; Cao, X.; Dukor, R.; Nafie, L. *Chirality* **2003**, *15*, 743.

⁴³ (a) Tanaka, K.; Itagaki, Y.; Satake, M.; Naoki, H.; Yasumoto, T.; Nakanishi, K.; Berova, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9561. (b) Giorgio, E.; Tanaka, K.; Ding, W.; Krishnamurthy, G.; Pitts, K.; Ellestad, G.; Rosini, C.; Berova, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5072. (c) Schühly, W.; Crockett, S.L. Fabian, W.M.F. *Chirality* **2005**, *17*, 250. (d) Superchi, S.; Giorgio, E.; Rosini, C. *Chirality* **2004**, *16*, 422.

⁴⁴ (a) Polavarapu, P. *Chirality* **2006**, *18*, 348. (b) Coriani, S.; Baranowska, A.; Ferrighi, L.; Forzato, C.; Marchesan, D.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Rizzo, A. Ruud, K. *Chirality* **2006**, *18*, 357. (c) Giorgio, E.; Roje, M.; Tanaka, K.; Hamersak, Z.; Sunjic, V.; Nakanishi, K.; Rosini, C.; Berova, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6557. (d) Stephens, P.; McCann, D.; Cheeseman, J.; Frisch, F. *Chirality* **2005**, *17*, S52. (e) McCann, D.; Stephens, P.; Cheeseman, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5709. (f) Polavarapu, P.; Petrovic, A.; Wang, F. *Chirality* **2003**, *15*(Suppl), S143. (g) Stephens, P.; Devlin, F.; Cheeseman, J.; Frisch, M.; Bortoline, O.; Besse, P. *Chirality* **2003**, *15*(Suppl), S57. (h) Polavarapu, P. *Chirality* **2002**, 768. (i) Stephens, P.; Devlin, F.; Cheeseman, J.; Frisch, F.; Rosini, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4595. (j) Specht, K.; Nam, J.; Ho, D.; Berova, N.; Kondru, R.; Beratan, D.; Wipf, P.; Pascal, R.Jr.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8961.

1.2.4a. Dicroísmo Circular Electrónico (ECD)

La actividad óptica natural se debe a la habilidad de un medio para tener diferentes índices de refracción y coeficientes de absorción para la luz circularmente polarizada a la derecha y a la izquierda, en ausencia de campos externos. En un medio quiral, se observa que las componentes de la derecha y de la izquierda de la luz incidente atraviesan el medio a diferentes velocidades y en las regiones de absorción sufren cambios distintos en intensidad. En el primer caso, se observa una rotación del plano de polarización de la luz. En el segundo caso, la luz polarizada circularmente se transforma en luz polarizada elípticamente. Ambos efectos están relacionados y muestran dependencia con la frecuencia. Si se produce un cambio del plano de polarización de la luz, nos referimos a la Dispersión Óptica Rotatoria (ORD), mientras que la absorción diferencial de cada una de las componentes de la luz circularmente polarizada se denomina Dicroísmo Circular (CD).⁴⁵ ORD y CD son muy sensibles a la estructura molecular y proporcionan una información única sobre cambios conformacionales.

Para determinar la configuración mediante la técnica de Dicroísmo Circular es necesaria la presencia de cromóforos, originarios de la propia estructura o bien introducidos mediante la modificación química de algún grupo funcional. Los métodos más conocidos son el de los sistemas π no coplanares y el del excitón quiral. Ambos métodos están relacionados y el fundamento consiste en la interacción a través del espacio de los momentos de transición electrónica entre dos cromóforos con gran poder de absorción siempre que se encuentren próximos en el espacio y constituyan un sistema quiral. Esta interacción provocará una división de los estados excitados, cuyo resultado se observará en el espectro de CD. Los cromóforos pueden ser iguales o distintos,⁴⁶ e incluso no tienen que estar presentes en la misma molécula, ya que el fenómeno puede observarse entre un ligando y un receptor.

Por ejemplo, si se pretende determinar la configuración de un ciclohexanodiol, es necesario introducir dos cromóforos, dos benzoatos. La preferencia conformacional para los ésteres de alcoholes secundarios es el conformero *s-trans* (Z), donde el carbonilo, el oxígeno y el CH se disponen en el mismo plano y en *sin*. Debido a ello, las direcciones de los momentos de transición eléctrica de los benzoatos, 1L_a , interaccionan entre sí generando un desdoblamiento del nivel excitado, generando lo que se conoce como nivel rojo α y nivel azul β . En el espectro de CD se observan dos efectos Cotton, uno positivo y otro negativo (Figura

⁴⁵ Nakanishi, K.; Berova, N.; Woody, R.W. *Circular Dichroism: Principles and Applications* Wiley-VCH, New York, 2000, pp. 55.

⁴⁶ Nakanishi, K.; Berova, N.; Woody, R.W. *Circular Dichroism: Principles and Applications* Wiley-VCH, New York, 2000, pp. 337.

7c). Se deduce que la quiralidad del momento de transición es en sentido horario si el espectro de CD muestra un efecto Cotton positivo a mayor longitud de onda. En tal caso, se dice que el espectro de CD es positivo.

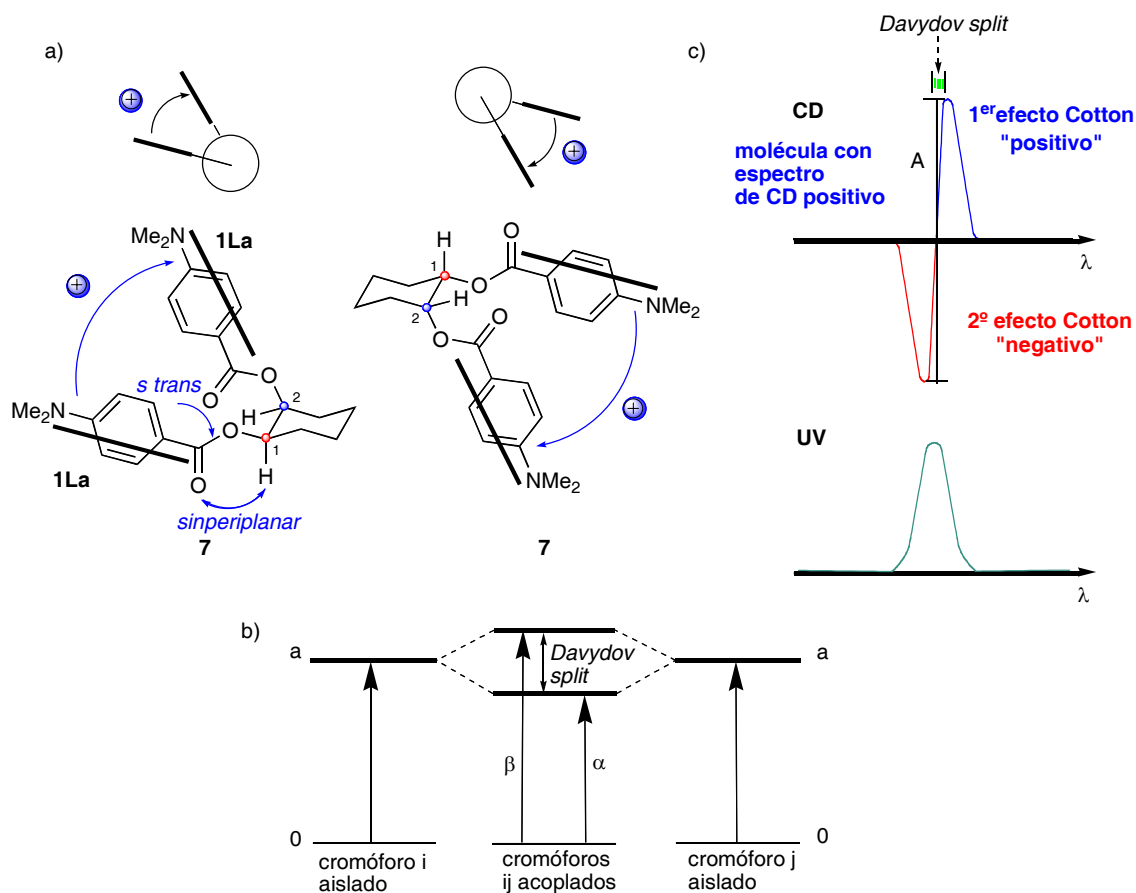


Figura 7. (a) Acoplamiento de tipo excitón para dos cromóforos idénticos del *bis*-1,2-*p*-dimetilaminobenzoato de 1,2-ciclohexanodiol con quiralidad positiva. (b) Desdoblamiento en los estados excitados α y β para dos cromóforos aislados. (c) Espectro de CD y UV del *bis*-1,2-*p*-dimetilaminobenzoato del 1,2-ciclohexanodiol. Representación de la amplitud (A) en un espectro de CD.

Cabe mencionar que el sentido horario o antihorario que nos lleva de uno a otro benzoato es independiente del orden en que se analicen los benzoatos: C(1')-C(2') ó C(2')-C(1'). El ángulo entre los dos grupos será siempre el mismo y el sentido para ir de un cromóforo a otro también, por lo que el espectro de CD sólo tiene una interpretación. Por tanto, dicho espectro permite asignar la configuración absoluta del diol.

Una de las ventajas que presenta el CD es la poca cantidad de muestra que se necesita para realizar las mediciones. En el caso de encontrarnos con sustancias que presenten una elevada absorción, solamente necesitaremos 1-2 μg para realizar la medición.

Las características generales del método podemos verlas en la Figura 8.

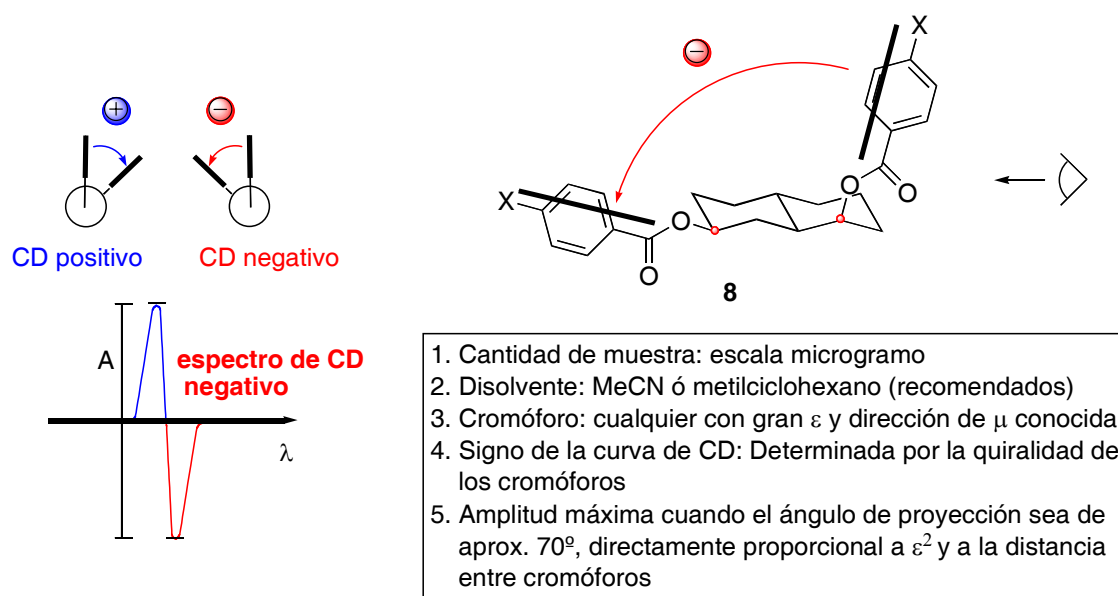


Figura 8. Aspectos generales del método del excitón quiral

Los espectros de CD de moléculas con cromóforos distintos son más complejos que los anteriores. Al presentar los cromóforos energías distintas y al producirse el momento de transición electrónico entre ambos, se observa el desdoblamiento de los estados excitados, análogo al caso anterior. Sin embargo, en este caso, la diferencia de energía en valor absoluto entre estos y el estado fundamental no es la misma para ambos, provocando que los máximos de los efectos Cotton en el espectro de CD no se encuentren a longitudes de onda tan próximas como en el caso de dos cromóforos iguales (Figura 9).

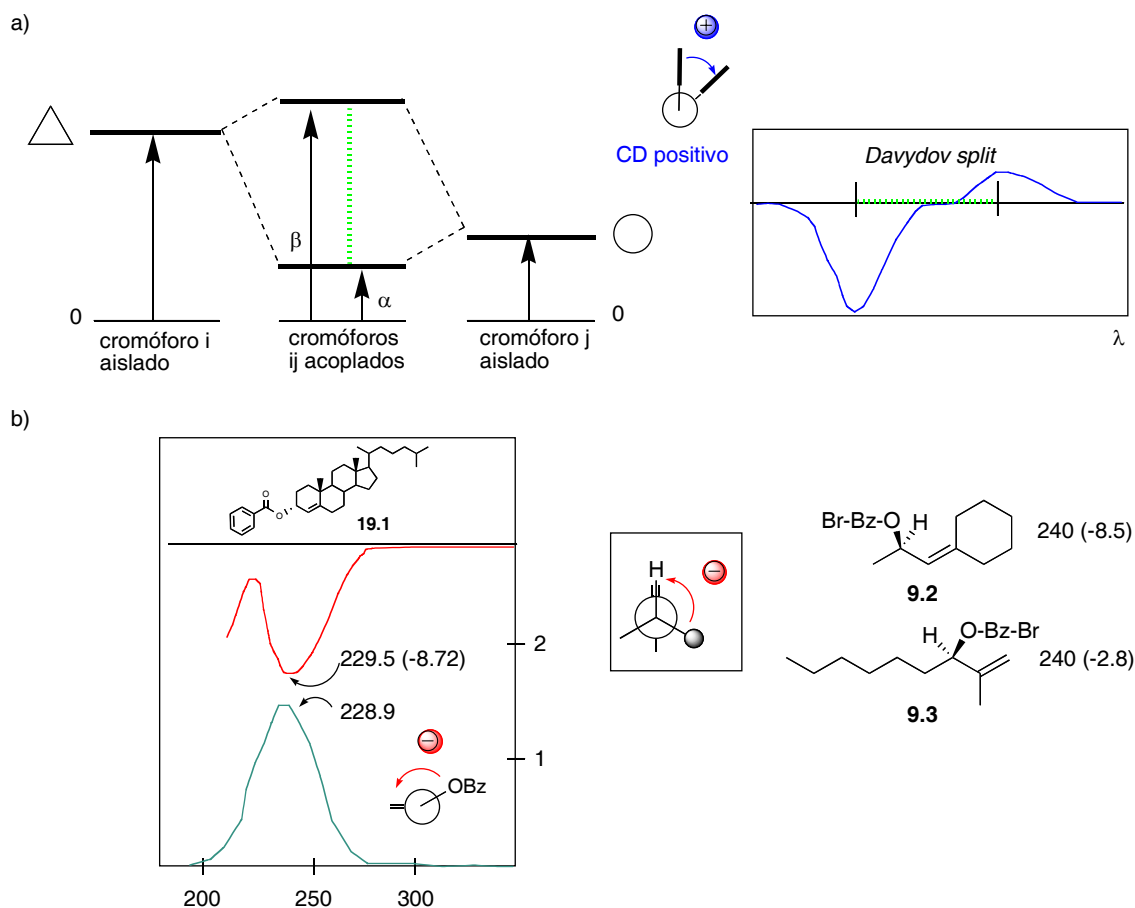


Figura 9. (a) Separación energética de los niveles excitados α y β para moléculas con dos cromóforos distintos. (b) CD y UV del bis-benzoato de colest-4-en-3 β -ol (**9.1**) en etanol y datos de CD ($\lambda_{\text{ext}}/\Delta\epsilon$) para benzoatos de alcoholes alílicos con configuración (*R*) **9.2-9.3**.

1.2.4b. Dicroísmo Circular Vibracional (VCD).

La diferencia fundamental entre ECD y VCD es que el primero proporciona espectros recurriendo a la radiación ultravioleta-visible (UV-V, transiciones electrónicas), mientras que VCD utiliza radiación infrarroja (IR), aportando información sobre las transiciones vibracionales de los enlaces. La utilización de espectros VCD para la asignación de la configuración absoluta implica la comparación de espectros de VCD y espectros de IR experimentales de uno de los enantiómeros con los espectros calculados mediante cálculos *ab initio* para una de las configuraciones absolutas. Cuando el espectro de VCD del compuesto del que se quiere asignar la configuración absoluta muestra bandas similares en signo, número de onda e intensidad respecto al espectro calculado, la configuración absoluta se deduce como la misma escogida para calcular el espectro. Es posible obtener información adicional sobre la

conformación en disolución^{42g,47} junto con la determinación de la configuración absoluta de moléculas que contienen uno o más centros asimétricos, planos o ejes de simetría (p.ej. atropisómeros),⁴⁸ así como efectuar el seguimiento de reacciones por VCD.⁴⁹ Esta técnica ha sido utilizada para determinar la configuración absoluta de productos naturales,^{42a-b,48b,50} de compuestos derivados por catálisis enzimática asimétrica,⁵¹ de ácidos carboxílicos⁵² y de alcoholes⁵³ en forma de derivados para mejorar los resultados de los cálculos, que pueden permitir evidenciar la presencia de dímeros, o incluso mejorar la rigidez de la molécula de interés. Hay ejemplos publicados en los que se utiliza VCD específicamente en el estudio de moléculas farmacéuticamente relevantes,^{47a,54} así como casos en los que varias combinaciones de espectros de VCD, ECD o OR calculados frente a los medidos experimentalmente han sido utilizados para determinar la configuración absoluta.⁵⁵ También se han utilizado combinaciones de técnicas, como VCD y RMN,⁵⁶ CD de derivados de porfirinas y RMN,⁵⁷ y CD medido y calculado junto con análisis de Rayos X.⁵⁸ Sin embargo, se han encontrado dificultades al analizar los resultados de una o más de estas técnicas, por ejemplo CD^{44j,59} o

⁴⁷ (a) Dunmire, D.; Freedman, T.; Nafie, L.; Aeschlimann, C.; Gerber, J.; Gal, J. *Chirality* **2005**, *17*, S101. (b) Freedman, T.; Cao, X.; Nafie, L.; Solladie-Cavallo, A.; Jierry, I.; Bouerat, L. *Chirality* **2004**, *16*, 467. (c) Bour, P.; Navratilova, H.; Setnicka, V.; Urbanova, M.; Karel, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 161.

⁴⁸ (a) Freedman, T.; Cao, X.; Nafie, L.; Kalbermatter, M.; Linden, A.; Rippert, A. *Helvetica Chim. Acta* **2005**, *88*, 2302. (b) Cichewicz, R.; Clifford, L.; Lassen, P.; Freedman, T.; Nafie, L.; Deschamps, J.; Kenyon, V.; Flanary, J.; Holman, T.; Crews, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5600. (c) Urbanova, M.; Setnicka, V.; Devlin, F.; Stephens, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6700. (d) Freedman, T.; Cao, X.; Oliveira, R.; Nafie, L. *Chirality* **2003**, *15*, 196. (e) Freedman, T.; Nafie, L.; Kalbermatter, M.; Linden, A.; Rippert, A. *Helvetica Chim. Acta* **2003**, *86*, 3141. (f) Mazaleyra, J.P.; Wright, K.; Gaucher, A.; Wakselman, M.; Oancea, S.; Formaggio, F.; Toniolo, C.; Setnicka, V.; Kapitan, J.; Keiderling, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1879.

⁴⁹ (a) Maryanoff, B.; McComsey, D.; Dukor, R.; Nafie, L.; Freedman, T.; Cao, X.; Day, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2463. (b) Guo, C.; Shah, R.; Mills, J.; Dukor, R.; Cao, X.; Freedman, T.; Nafie, L. *Chirality* **2006**, *18*, 775.

⁵⁰ Monde, K.; Taniguchi, T.; Miura, N.; Vairappan, C.; Suzuki, M. *Chirality* **2006**, *18*, 335.

⁵¹ Vass, E.; Hollosi, M.; Forro, E.; Fulop, F. *Chirality* **2006**, *18*, 733.

⁵² (a) He, J.; Wang, F.; Polavarapu, P. *Chirality* **2005**, *17*, S1. (b) Devlin, F.J.; Stephens, P.J.; Bortolini, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2653.

⁵³ Devlin, F.J.; Stephens, P.J.; Besse, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1557.

⁵⁴ Freedman, T.; Dukor, R.; Hoof, P.; Bach, E.K.; Nafie, L. *Helvetica Chim. Acta* **2002**, *85*, 1160.

⁵⁵ (a) Petrovic, A.; He, J.; Polavarapu, P.; Xiao, L.; Armstrong, D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1977. (b) Petrovic, A.; Polavarapu, P.; Drabowicz, J.; Zhang, Y.; McConnell, O.; Duddeck, H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4257. (c) Stephens, P.; McCann, D.; Butkus, E.; Stoncius, S.; Cheeseman, J.; Frisch, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1948. (d) Stephens, P.; McCann, D.; Devlin, F.; Cheeseman, J.; Frisch, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7514.

⁵⁶ Stephens, P.; McCann, D.; Devlin, F.; Flood, T.; Butkus, E.; Stoncius, S.; Cheeseman, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3903.

⁵⁷ Van Klink, J.W.; Baek, S.H.; Barlow, A.J.; Ishii, H.; Nakanishi, K.; Berova, N.; Perry, N.B.; Weavers, R.T. *Chirality* **2004**, *16*, 549.

⁵⁸ Vogensen, S.B.; Greenwood, J.R.; Varming, A.R.; Brehm, L.; Pickering, D.S.; Nielsen, B.; Liljefors, T.; Clausen, R.P.; Johansen, T.N.; Krogsgaard-Larsen, P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 206.

⁵⁹ Solladie-Cavallo, A.; Marsol, C.; Pescitelli, G.; DiBari, L.; Salvadori, P.; Huang, X.; Fujioka, N.; Berova, N.; Cao, X.; Freedman, T.; Nafie, L.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *11*, 1788.

OR.^{44d-e,55c} Por ello, es recomendable utilizar más de una de ellas para obtener resultados inequívocos.⁶⁰

VCD es una técnica alternativa para determinar la estereoquímica de compuestos difíciles de cristalizar para su análisis por rayos X o que no poseen grupos funcionales susceptibles de formar derivados para análisis por RMN según los métodos en que se utilizan agentes derivatizantes quirales (CDA). VCD es especialmente útil para moléculas conformacionalmente rígidas con pocos conformeros de mínima energía, aunque no se excluyen compuestos conformacionalmente flexibles.

Las medidas de VCD de un solo enantiómero son suficientes para asignar su estereoquímica absoluta; sin embargo, se prefiere la medida de ambos enantiómeros para minimizar posibles artefactos, incluso irregularidades en la línea base.

A continuación se describe un ejemplo de la aplicación de VCD y dos métodos de ECD.

La amina **10.1** sólo posee un cromóforo, por lo que se preparó para su estudio la correspondiente naftimida **10.2** (Figura 10). Las principales conformaciones fueron determinadas por cálculos semiempíricos MNDO-PM3 para el enantiómero (*R*) [Figura 10 (C10.3 y C10.4)]. La energía del conformero C10.4 resultó ser 4 kcal/mol más elevada que la de C10.3 y se encuentran separados por una barrera de *ca.* 9 kcal/mol. Los espectros de CD calculados (CNDO) mostraban una quiralidad positiva para el conformero más poblado del enantiómero (*R*) a 255 nm (Figura 10). Sin embargo, el espectro de CD de (*R*)-**10.2** se componía de muchos efectos Cotton de intensidades similares, sin garantías de una correcta asignación según los datos calculados. Además, no se detectó ninguna banda alrededor de 255 nm.

⁶⁰ Polavarapu, P.L. *Chirality* **2008**, *20*, 664.

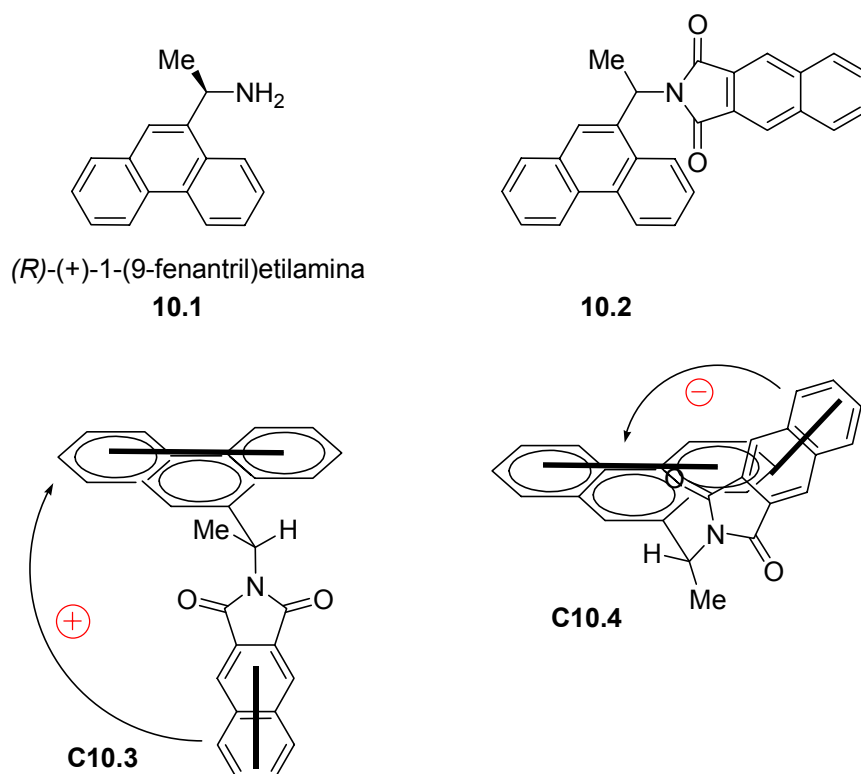


Figura 10. Estructuras de (*R*)-1-(9-fenantril)etilamina y su derivado naftimida (**10.2**), junto con sus conformeros de mínima energía para el enantiómero (*R*) (**C10.3** y **C10.4**, PM3).⁵⁹

Otro ejemplo es la aplicación del método de *pinzas* de CD (CD tweezers), que permite la asignación de la configuración absoluta de aminas primarias,⁶¹ secundarias,⁶² diaminas, dioles, aminoalcoholes,⁶³ ácidos carboxílicos,^{64a} epoxialcoholes,^{64b} etc. Dicho método consiste en la formación de un complejo (**11.3**, Figura 11) entre un cromóforo aquiral, bis(zinc-porfirina) (**11.1**), y un ligando bidentado quiral (**11.2**) formado por la amina primaria **10.1** y un auxiliar. La porfirina absorbe sobre 420 nm y el CD observado se debe a la interacción entre las dos porfirinas, sin interferencia del cromóforo fenantrilo.

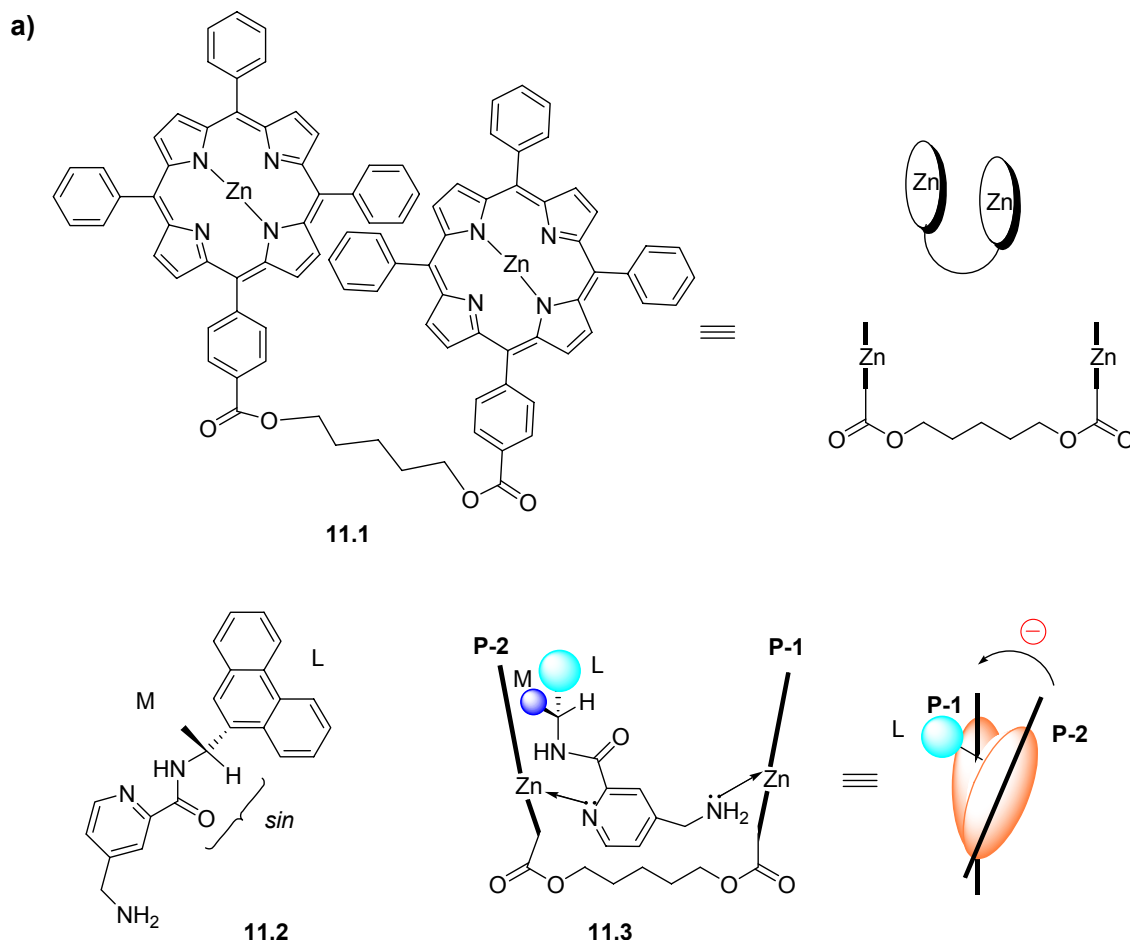
La conformación de menor energía, **11.2**, representada en la Figura 11a, da lugar al complejo **11.3** en presencia de **11.1**. El espectro de CD para el sustrato de configuración (*R*) resultaría de quiralidad negativa (Figura 11a). Experimentalmente se obtuvo un espectro de CD negativo (Figura 11b), por lo que la configuración absoluta fue asignada como (*R*).

⁶¹ (a) Huang, X.; Borkan, B.; Rickman, B.; Nakanishi, K.; Berova, N. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 216. (b) Huang, X.; Rickman, B.; Borkan, B.; Nakanishi, K.; Berova, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6185.

⁶² Huang, X.; Fujioka, N.; Pescitelli, G.; Koehn, F.E.; Williamson, R.T.; Nakanishi, K.; Berova, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10320.

⁶³ Li, X.; Tasanova, M.; Vasileiou, C.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1885.

⁶⁴ (a) Yang, Q.; Olmsted, C.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3423. (b) Li, X.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16126.



b)

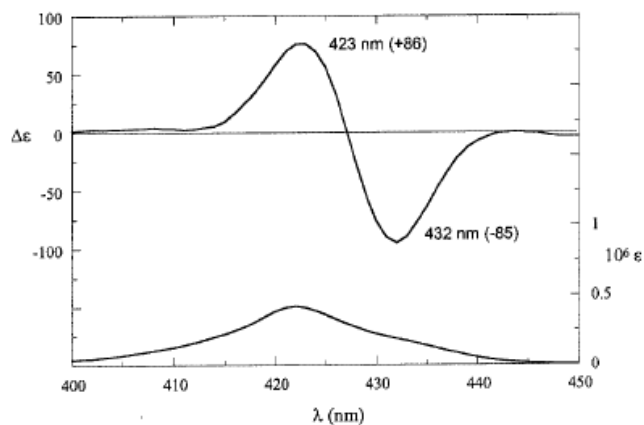


Figura 11. a) Estructuras de bis(porfirina-zinc) (**11.1**), un ligando bidentado quiral (**11.2**) y el complejo formado por ambos (**11.3**). b) Espectro de CD obtenido para el sustrato de configuración conocida.⁵⁹

El método de VCD presenta la ventaja de ser aplicado directamente a la muestra en disolución sin necesidad de preparación de derivados. Este método consiste en la realización de espectros de IR y VCD de una muestra enantiopura, que se comparan con aquellos

obtenidos mediante cálculos *ab initio* para una de las configuraciones absolutas en una conformación determinada. La configuración absoluta se asigna atendiendo principalmente a los signos y magnitudes relativas de las bandas de VCD experimentales y calculadas, con especial énfasis en las bandas de VCD de mayor intensidad.

Se escogió el enantiómero (*R*) de la amina **10.1** para los cálculos de IR y VCD. Los conformeros más estables, calculados por PM3, se caracterizaban por una disposición del grupo metilo ortogonal al plano del fenantrilo (Figura 12). Se calcularon y optimizaron sus intensidades y frecuencias vibracionales de IR y VCD.

El conformero 1 (Figura 12) mostró coincidencias en signo y magnitud relativa para la mayoría de las bandas de VCD entre los espectros experimentales y calculados. El ajuste mejoraba si el espectro se calculaba de acuerdo a la distribución de Boltzmann obtenida para los tres conformeros, aumentando la coincidencia con las intensidades relativas de los espectros de IR medidos y calculados, por lo que la configuración se asignó inequívocamente como (*R*). Los cálculos realizados para el enantiómero contrario mostraban los signos contrarios para todas las bandas de VCD, por lo que la coincidencia con los experimentales es prácticamente nula. Por tanto, los experimentos de VCD también proporcionan información sobre el equilibrio conformacional en disolución.

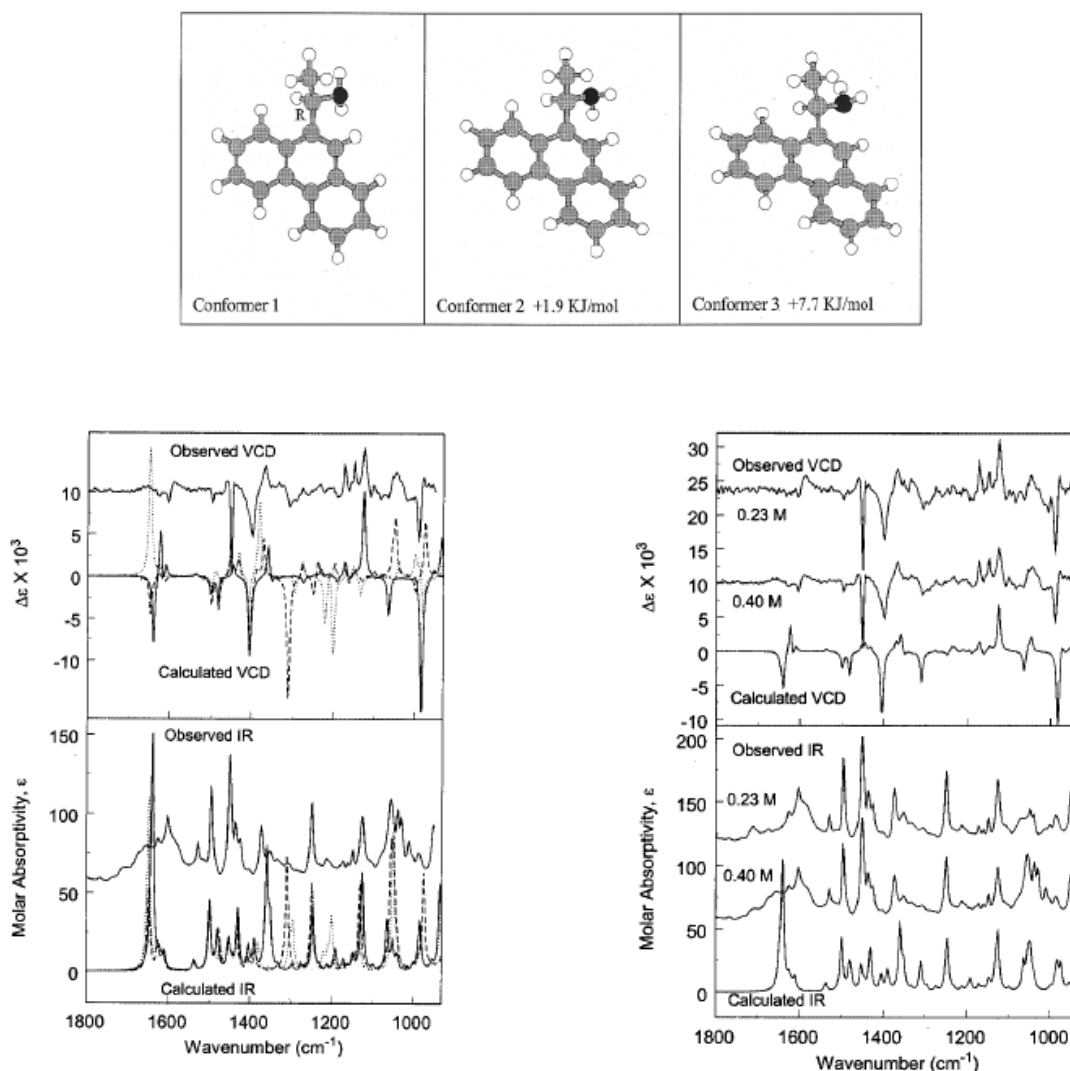


Figura 12. Conforméros de mínima energía de (*R*)-1-(9-fenantрил)etilamina (5.1, arriba) y sus espectros de IR y VCD experimentales y calculados para cada conforméro: (.....) conforméro 1, (---) conforméro 2, (· · · · ·) conforméro 3 (abajo izquierda) a 0.4 M (CDCl₃) y a diferentes concentraciones junto a los calculados por distribución de Boltzmann (abajo derecha), conforméro 1 (66%), conforméro 2 (31%), conforméro 3 (3%).⁵⁹

1.2.5. Métodos de RMN

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear es una de las técnicas más comunes para el análisis de compuestos quirales: determinación de la pureza óptica y asignación de la configuración absoluta.^{65,66} Actualmente, existen dos aproximaciones bien diferenciadas: a) los métodos que utilizan medios de alineamiento como entorno quiral que rompa la

⁶⁵ Seco, J.M; Quiñoá E; Rigüera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.

⁶⁶ Wenzel, T.J. *Discrimination of Chiral Compounds Using NMR Spectroscopy* Wiley-Interscience New Jersey **2007**.

equivalencia de dos enantiómeros por la distinta orientación de ambos en dicho medio y b) los métodos que utilizan un reactivo quiral ópticamente puro que forme un enlace, covalente o no, con los dos enantiómeros generando dos especies diastereoméricas no equivalentes desde el punto de vista de RMN. Entre los primeros cabe destacar los que se basan en la detección de núcleos de ^1H y ^2H de abundancia natural o en compuestos marcados, aunque también se han descrito métodos basados en la detección de ^{13}C ; y entre los segundos cabe destacar los que utilizan agentes solvatantes quirales, que forman enlaces no covalentes con el sustrato y los que utilizan agentes auxiliares quirales que forman un enlace covalente con el sustrato.

1.2.5.1. Medios de alineamiento

Lindon y Emsley comenzaron los estudios de análisis configuracional y conformacional de moléculas orgánicas en cristales líquidos utilizando acoplamiento dipolares residuales (RDC).⁶⁷ Más recientemente, la espectroscopia de RMN en medios de alineamiento ha sido utilizada para analizar y observar excesos enantioméricos de compuestos quirales.⁶⁸ Este método diferencia enantiómeros a través de las constantes cuadrupolares y constantes dipolares residuales (RDC).^{68c} Junto a los avances en espectroscopia de RMN, se han diseñado experimentos específicos para su utilización en cristales líquidos polipeptídicos como disolventes y la metodología ha evolucionado hacia la medida de RDCs en medios de alineamiento para determinar la configuración relativa de moléculas pequeñas.⁶⁹ La principal ventaja que presentan los cristales líquidos quirales polipeptídicos como medio de alineamiento es que tanto la molécula de interés como el polipéptido son solubles en disolventes orgánicos comunes de baja viscosidad.^{68c} El medio de alineamiento más habitual para el análisis de compuestos quirales es el cristal líquido formado por poli- γ -bencil-L-glutamato (PBLG) y representa una de las técnicas más versátiles para la determinación de la pureza enantiomérica por RMN y para medir los RDCs de moléculas orgánicas pequeñas enantioméricamente puras, enriquecidas o racémicas. Actualmente, no es posible determinar

⁶⁷ Emsley, W.; Lindon, J. *NMR Spectroscopy Using Liquid Crystals Solvents*. Oxford: Pergamon Press; **1975**.

⁶⁸ (a) Farjon, J.; Merlet, D.; Lesot, P.; Courtieu, J. *J. Magn. Res.* **2002**, *158*(1/2), 169. (b) Parenty, A.; Campagne, J.M.; Aroulanda, C.; Lesot, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1663. (c) Sarfati, M.; Lesot, P.; Merlet, D.; Courtieu, J. *Chem. Commun.* **2000**, *21*, 2069. (d) Canlet, C.; Merlet, D.; Lesot, P.; Meddour, A.; Lowenstein, A.; Courtieu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1911. (e) Jakubcova, M.; Meddour, A.; Pechine, J.M.; Baklouti, A.; Courtieu, J. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *86*, 149. (f) Meddour, A.; Berdague, P.; Hedli, A.; Courtieu, J.; Lesot, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4502. (g) Chevtchouk, T.; Ollivier, J.; Salaun, J.; Merlet, D.; Courtieu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*(7), 999. (h) Canet, J.L.; Canet, I.; Courtieu, J.; Da Silva, S.; Gelas, J.; Troin, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9035.

⁶⁹ (a) Thiele, C.M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403. (b) Thiele, C.M.; Berger, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705. (c) Verdier, L.; Sakhaii, P.; Zweckstetter, M.; Griesinger, C. *J. Magn. Res.* **2003**, *163*, 353.

la configuración absoluta mediante este tipo de procedimientos, aunque asoma como una técnica prometedora.

En lo referente a cristales líquidos quirales, a diferencia de otras técnicas que precisan de una interacción específica entre el sustrato y el reactivo quiral, los métodos con cristales líquidos sólo necesitan de un ordenamiento relativo de los enantiómeros respecto al campo magnético aplicado. El cristal líquido adopta una orientación determinada bajo un campo magnético y este ambiente ordenado da lugar a un diferente ordenamiento molecular de los enantiómeros, ofreciendo nuevas posibilidades para su análisis.

El distinto ordenamiento de un par de enantiómeros disueltos en un cristal líquido y un codisolvente respecto a un campo magnético conlleva diferencias en los desdoblamientos producidos por acoplamiento dipolares y cuadrupolares. Este desdoblamiento puede ser utilizado para determinar la pureza óptica. Además, como no es necesaria la existencia de interacciones específicas entre el cristal líquido y el sustrato, cualquier compuesto puede ser analizado, incluyendo hidrocarburos alifáticos.

En el ordenamiento en cristales líquidos la distancia al centro estereogénico no suele ser determinante, por lo que los núcleos en posiciones remotas pueden analizarse, a diferencia de los métodos que utilizan agentes derivatizantes y solvatantes, en los que las mayores diferencias suelen producirse en los núcleos próximos al centro estereogénico.

Los diferentes ordenamientos moleculares de los enantiómeros conducen a tres posibles métodos para distinguirlos. Uno de ellos es la medida de las diferencias de desplazamiento químico de señales particulares, de forma análoga a la utilización de agentes derivatizantes y solvatantes. Este método no es útil con cristales líquidos, ya que las diferencias entre enantiómeros suelen ser demasiado pequeñas.

El segundo se basa en las diferencias entre los acoplamiento dipolares de los núcleos de los enantiómeros. En un medio ordenado, un determinado acoplamiento, por ejemplo, el ^1H - ^{13}C para un determinado enlace CH es diferente para cada uno de los enantiómeros dado que poseen una orientación relativa al campo magnético diferente. En un espectro de RMN de ^{13}C acoplado a protón, la señal de ^{13}C aparecería como dos dobletes, ambos con el mismo desplazamiento químico [asumiendo que no existe anisotropía de desplazamiento químico (CSA)], pero con diferentes constantes de acoplamiento. La comparación del área de ambos dobletes proporciona la pureza óptica de la muestra.

El tercero y el más común de los métodos consiste en el registro del espectro de RMN de un núcleo cuadrupolar como deuterio. En fase isotrópica, el desdoblamiento cuadrupolar no se observa. En un cristal líquido, sí se observa el desdoblamiento cuadrupolar y la magnitud de

dicho desdoblamiento es diferente para cada uno de los enantiómeros por su diferente orientación relativa respecto al campo magnético. El desdoblamiento cuadrupolar para el caso de un núcleo concreto de deuterio produce que la señal aparezca como un doblete en un espectro desacoplado a ^1H . Por tanto, en el espectro de RMN de ^2H de un par de enantiómeros monodeuterados, aparecen dos dobletes, con el mismo desplazamiento químico en ausencia de anisotropía de desplazamiento químico (CSA), pero con diferente constante de acoplamiento cuadrupolar, tal y como se observa en la Figura 13. La diferencia entre las áreas de ambos dobletes se utiliza para determinar el exceso enantiomérico.⁷⁰

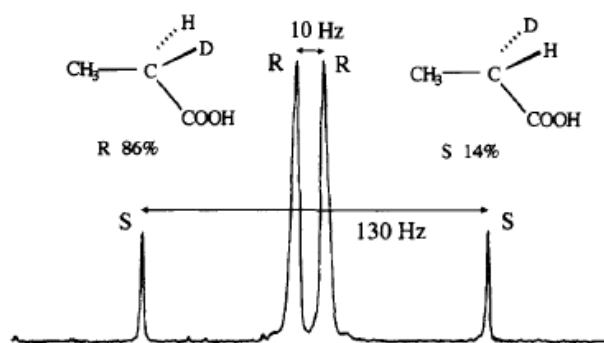


Figura 13. Espectro de RMN de ^2H desacoplado a ^1H de una mezcla enriquecida en enantiómero (*R*) de ácido 2-deuteropropiónico (72% ee) en PBLG/ CH_2Cl_2 a 300 K (38.37 MHz).⁷⁰

Se ha comparado la efectividad en la discriminación enantiomérica para los núcleos de ^1H , ^2H y ^{13}C de PBLG, poli- γ -etil-L-glutamato (PELG) y poli- ϵ -carbocencilo-L-lisina (PCBLL).⁷¹ Los tres fueron agentes de reconocimiento eficaces y no se encontró una diferencia significativa para recomendar alguno de ellos sobre los otros. PBLG ha sido el cristal líquido más utilizado en estudios quirales de RMN, aunque en algunas ocasiones PCBLL ha sido más efectivo.

1.2.5.1a. Compuestos marcados

Desde la publicación del primer trabajo sobre el uso de la espectroscopia de ^2H de sustratos en PBLG, se han explorado exhaustivamente las posibilidades de este sistema para discriminación quiral y determinación de la pureza óptica. Como se ha indicado en apartados anteriores, la principal característica de este sistema es que pueden ser analizados un gran número de clases de compuestos, ya que sólo se necesita que la ordenación de los

⁷⁰ Meddour, A.; Canet, I.; Loewenstein, A.; Péchiné, J.M.; Courtieu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652.

⁷¹ Aroulanda, C.; Sarfati, M.; Courtieu, J.; Lesot, P. *Enantiomer* **2001**, *6*, 281.

enantiómeros sea diferente en el cristal líquido. Las investigaciones iniciales se centraron en compuestos marcados con deuterio para proporcionar una sensibilidad adecuada y simplificar el espectro de ^2H en comparación con el observado a abundancia natural.

A menudo, la incorporación de deuterio al sustrato se consigue utilizando agentes marcadores de deuterio. Por ejemplo, aminoácidos⁷² o monoésteres de dimetilsuccinatos⁷³ fueron esterificados con metanol- d_4 utilizando esterasas o lipasas. El cloruro de acetilo- d_3 es un agente derivatizante efectivo para aminas primarias, secundarias y aminoácidos.⁷⁴ En el caso de los aminoácidos, es posible preparar los derivados $N\text{-CD}_3$ y $O\text{-CD}_3$ y obtener dos señales de deuterio. Otra estrategia efectiva para la obtención de derivados de aminas, aminoácidos y alcoholes consiste en la incorporación de un grupo benzoilo perdeuterado.⁷⁵

1.2.5.1b. Análisis de RMN de ^2H de abundancia natural

Los métodos que requieren la incorporación de deuterio pueden resultar poco prácticos o indeseables. Como alternativa, se puede utilizar la espectroscopia de RMN de ^2H de abundancia natural, aunque tiene dos limitaciones.

La primera consiste en la baja abundancia isotópica del núcleo de deuterio (^2H), por lo que son necesarios tiempos largos de análisis. La segunda es la limitación más significativa y se basa en la complejidad de los espectros de ^2H como consecuencia del desdoblamiento cuadrupolar. Como no es posible predecir la magnitud del desdoblamiento cuadrupolar de un núcleo determinado, la asignación de las señales del espectro de RMN de ^2H de abundancia natural puede resultar una tarea complicada. Afortunadamente, se han desarrollado estrategias que facilitan este trabajo.

Por ejemplo, el compuesto but-3-en-2-ol posee seis átomos de hidrógeno diferentes. Una mezcla de enantiómeros puede mostrar 12 dobletes en el espectro de RMN de ^2H en PBLG.⁷⁶ Una técnica de correlación bidimensional facilitó la asignación de las señales de deuterio, por lo que fue posible determinar qué señales permitían la discriminación enantiomérica por la diferencia de desdoblamiento cuadrupolar. Este método fue aplicado a los compuestos 1-feniletanol, 3-butin-2-ol, y alcohol bencílico monodeuterado.⁷⁷

⁷² Canet, I.; Meddour, A.; Courtieu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2155.

⁷³ Chevtchouk, T.; Ollivier, J.; Salaün, J.; Merlet, D.; Courtieu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 999.

⁷⁴ Canet, J.-L.; Canet, I.; Courtieu, J.; Da Silva, S.; Gelas, J.; Troin, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9035.

⁷⁵ Meddour, A.; Loewenstein, A.; Péchiné, J.; Courtieu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 485.

⁷⁶ Merlet, D.; Ancian, B.; Smadja, W.; Courtieu, J.; Lesot, P. *Chem. Commun.* **1998**, 2301.

⁷⁷ Lesot, P.; Merlet, D.; Loewenstein, A.; Courtieu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1871.

El desarrollo de la técnica de pulsos bidimensional Q-COSY ha facilitado la asignación de las señales de deuterio.⁷⁸ La validez del método Q-COSY se demostró con 1-pentanol perdeuterado y posteriormente se ha aplicado a la asignación de los espectros de RMN de ²H de abundancia natural de 1-pentín-3-ol y 3-butín-2-ol.

La utilidad del experimento Q-COSY para la asignación de los espectros de RMN de ²H de abundancia natural fue evaluado con una serie de alcanos quirales, como 3-metilhexano, 3-metilheptano y 3-metiloctano en PBLG-cloroformo⁷⁹ y otros hidrocarburos de distinta rigidez estructural.⁸⁰ Aunque la enantiodiferenciación es visible, de momento no es posible determinar la configuración absoluta sin evaluar el ordenamiento de los vectores internucleares para cada uno de los enantiómeros.

Más recientemente, se ha desarrollado un método empírico para la determinación de la configuración absoluta de epóxidos por RMN de deuterio de abundancia natural en PCBL-CHCl₃ utilizando las señales de tres deuterios no equivalentes.⁸¹ Las estructuras utilizadas en este estudio se muestran en la Figura 14 y las señales utilizadas corresponden a los deuterios de las posiciones 2, 3 y 4.

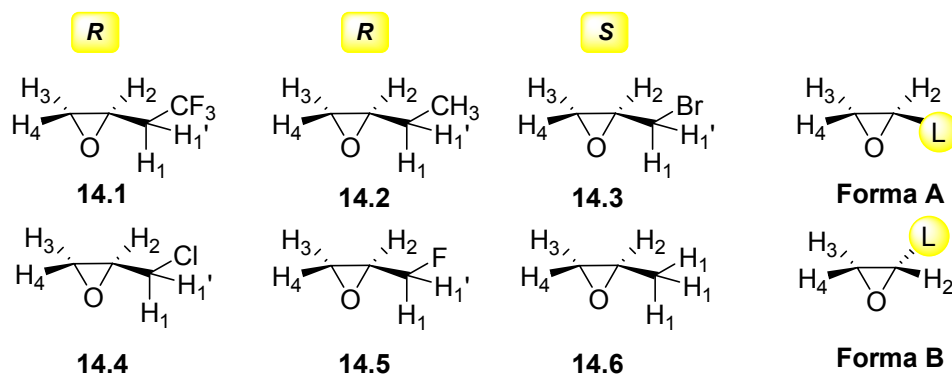


Figura 14. Estructuras de los epóxidos utilizados en este estudio y representación esquemática de las formas enantioméricas A y B.⁸¹

Tras el análisis de los espectros Q-COSY de estos compuestos racémicos y enriquecidos en alguno de los enantiómeros, se observó un patrón de comportamiento. La forma A⁸² (Figura 14) mostraba un desdoblamiento cuadrupolar mucho menor que la forma B para los núcleos de las posiciones 2 y 4, mientras sucede lo contrario para el núcleo en posición 3. Esta

⁷⁸ (a) Sarfati, M.; Lesot, P.; Merlet, D.; Courtieu, J. *Chem. Commun.* **2000**, 2069. (b) Merlet, D.; Ancian, B.; Courtieu, J.; Lesot, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5249.

⁷⁹ Sarfati, M.; Courtieu, J.; Lesot, P. *Chem. Commun.* **2000**, 1113.

⁸⁰ Lesot, P.; Sarfati, M.; Courtieu, J. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1724.

⁸¹ Ziani, L.; Lesot, P.; Meddour, A.; Courtieu, J. *Chem. Commun.* **2007**, 4737.

⁸² Esta notación se considera más adecuada en lo referente a la distribución espacial que las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

diferencia en desdoblamientos cuadrupolares constituye el primer método para asignar la configuración absoluta utilizando esta metodología.

1.2.5.1c. Análisis de RMN de ^{13}C

Los espectros de compuestos con muchos hidrógenos pueden ser complejos, y determinar los acoplamientos dipolares residuales ^{13}C - ^1H para cada enantiómero⁸³ puede resultar complicado. Para solucionar este problema, se ha descrito un procedimiento para facilitar la asignación de los espectros de ^{13}C acoplados a ^1H , ya que dicho proceso incluye un reenfoque selectivo que reduce el número de señales en el espectro. Los ejemplos que se describen a continuación muestran la aplicabilidad del método.

El estudio de una serie de alcoholes, ácidos carboxílicos, heterociclos y compuestos con quiralidad axial como 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno y *o*-metoxi-1,2-difenil-1,2-etanodiol en PBLG indicaron que una anisotropía de desplazamiento químico de 4-8 Hz era comúnmente observada en los espectros de ^{13}C acoplados a protón.⁸⁴ Se ha determinado la pureza óptica de una δ -lactona α,β -insaturada (**15.1**, Figura 15),⁸⁵ de los antifúngicos uniconazol (**15.2**) y diconazol (**15.3**),⁸⁶ de 1-deutero-(2',3',4',5',6'-pentadeuterofenil)fenilmetanol (**15.5**),⁸⁷ de óxidos monofosfina (**15.4**) y boranos quirales (**15.7**),⁸⁸ de sales de fosfonio acíclicas (**15.6**),⁸⁹ entre otros, mediante RMN de ^{13}C en cristales líquidos como medio de alineamiento.

⁸³ Farjon, J.; Baltaze, J.; Lesot, P.; Merlet, D.; Courtieu, J. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 594.

⁸⁴ Meddour, A.; Berdague, P.; Hedli, A.; Courtieu, J.; Lesot, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4502.

⁸⁵ Dirat, O.; Kouklovsky, C.; Langlois, Y.; Lesot, P.; Courtieu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3197.

⁸⁶ Sugiura, M.; Kimura, A.; Fujiwara, H. *Magn. Reson. Chem.* **2006**, *44*, 121.

⁸⁷ Lesot, P.; Lafon, O.; Courtieu, J.; Berdagué, P. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3741.

⁸⁸ Rivard, M.; Guillen, F.; Fiaud, J.; Aroulanda, C.; Lesot, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1141.

⁸⁹ Meddour, A.; Uziel, J.; Courtieu, J.; Juge, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1424.

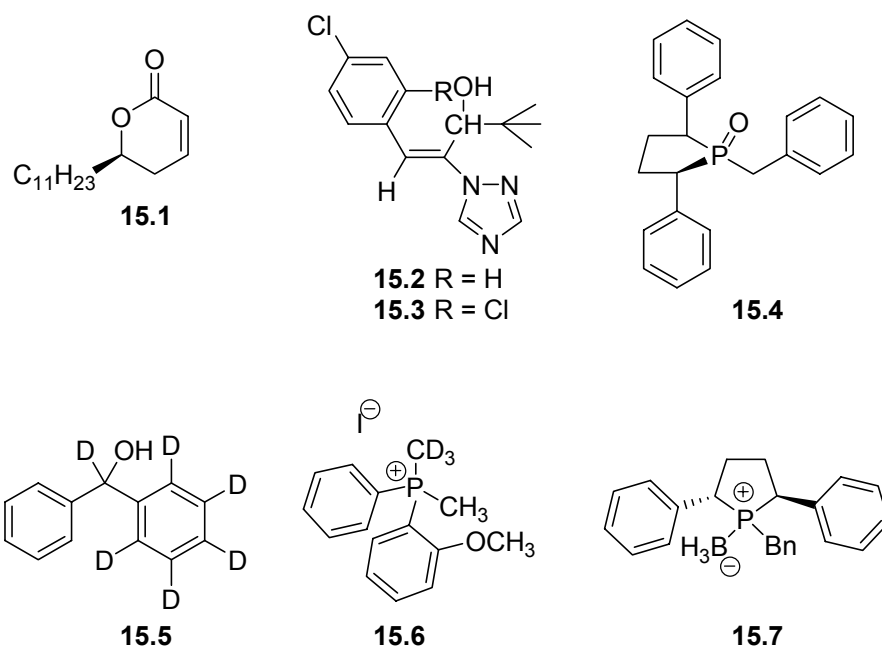


Figura 15. Estructuras de compuestos utilizadas en discriminación quiral mediante RMN de ^{13}C .

1.2.5.1d. Otros medios de alineamiento

Los estudios de reconocimiento quiral en RMN en estado sólido también dependen de las orientaciones de ambos enantiómeros en una matriz sólida⁹⁰ [basados en diferentes anisotropías de desplazamiento químico (CSA)]. Sin embargo, las técnicas en estado sólido han sido menos exploradas que las de cristales líquidos, así como aquellas que utilizan micelas,⁹¹ líquidos iónicos⁹² y polímeros para discriminación quiral por RMN. En el caso de una serie de carbamatos derivados de celulosa,⁹³ los estudios se han dirigido a caracterizar la naturaleza de las interacciones polímero-sustrato que determinan la pureza enantiomérica, donde se ha puesto de manifiesto la falta de equivalencia entre los espectros de RMN de los sustratos. La discriminación enantiomérica observada en estos estudios es modesta en comparación con otros agentes de discriminación quiral.

⁹⁰ (a) Nakamura, S.; Imashiro, F.; Takegoshi, K.; Terao, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8769. (b) Potrzebowski, M.J.; Assfeld, X.; Ganicz, K.; Olejniczak, S.; Cartier, A.; Gardiennet, C.; Tekely, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4223. (c) Potrzebowski, M.J.; Tadeusiak, E.; Misiura, K.; Ciesielski, W.; Bujacz, G.; Tekely, P. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5007. (d) Riedl, R.; Tappe, R.; Berkessel, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8994. (e) Antonsson, T.; Jacobsson, U.; Moberg, C.; Rákos, L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1191. (f) Ripmeester, J.A.; Burlinson, N.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3713.

⁹¹ Jursic, B.S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 963.

⁹² (a) Clavier, H.; Boulanger, L.; Audic, N.; Toupet, L.; Mauduit, M.; Guillemin, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1224. (b) Levillain, J.; Dubant, G.; Abrunhosa, I.; Gulea, M.; Gaumont, A. *Chem. Commun.* **2003**, 2914. (c) Ishida, Y.; Miyauchi, H.; Saigo, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2240. (d) Wasserscheid, P.; Bösmann, A.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2002**, 200.

⁹³ Yashima, E.; Yamada, M.; Okamoto, *Chem. Lett.* **1994**, 579.

En resumen, los medios de alineamiento quirales son útiles para la discriminación de enantiómeros por RMN, para lo que es necesario registrar espectros de una mezcla enantiomérica en cristal líquido, como PBLG. El distinto ordenamiento de ambos enantiómeros en el medio anisotrópico produce diferencias en los acoplamientos de las señales de cada uno de ellos, por lo que se puede conocer la pureza enantiomérica de la mezcla por integración de las señales.

La asignación de la estereoquímica relativa también es posible utilizando medios de alineamiento, aunque se necesitan realizar medidas de los acoplamientos dipolares residuales (RDC) en dos medios de alineamiento distintos. El proceso se explica con mayor detalle posteriormente. Las investigaciones en este campo se dirigen hacia la determinación de la configuración absoluta y constituye una técnica prometedora para dicho objetivo.

1.2.5.2. Métodos de RMN que utilizan Agentes Quirales: CDA y CSA

Por lo general, todos los métodos para la determinación de la configuración absoluta basados en espectroscopia de RMN de ^1H ,^{65,94} requieren de la transformación del sustrato quiral en dos especies diferentes que tengan espectros de RMN distintos. La estrategia consiste en utilizar un reactivo ópticamente puro para distinguir una pareja de enantiómeros a través de la formación de sistemas diastereoméricos no equivalentes. El reactivo ópticamente puro puede funcionar como agente derivatizante o solvatante (CDA y CSA respectivamente).

Los agentes solvatantes quirales (CSA) se asocian al sustrato a través de interacciones no covalentes. Estas pueden consistir en una combinación de interacciones dipolo-dipolo, par iónico e interacciones π - π . Debido a esto, la elección del disolvente es a menudo un parámetro crucial. Los efectos estéricos también son importantes en las propiedades de reconocimiento de muchos agentes quirales.

Generalmente, dichos agentes experimentan un intercambio rápido con los sustratos.⁶⁶ Bajo estas condiciones, el espectro de RMN muestra la media ponderada entre el sustrato libre y complejoado, por lo que aparece el doble de señales en el espectro debidas a los dos enantiómeros. Si el intercambio es lento, se produce la discriminación enantiomérica y es posible observar las señales debidas a los complejos formados por los isómeros (*R*)- y (*S*)- por separado, además de las debidas al sustrato libre.

Muchos agentes solvatantes quirales se utilizan para determinar excesos enantioméricos. Sin embargo, en ocasiones, la interacción es lo suficientemente específica para permitir la asignación de la configuración absoluta en base a las magnitudes relativas de desplazamiento químico en el espectro.

El reconocimiento quiral por CSA puede tener lugar a través de dos mecanismos diferentes: el primero de ellos se basa en las diferencias de desplazamiento químico que pueden existir cuando los complejos CSA-sustrato son diastereoisómeros. El segundo se basa en las diferencias entre las constantes de asociación CSA-sustrato de ambos enantiómeros. En muchos casos, ambos mecanismos contribuyen a la no-equivalencia observada en el espectro de RMN.

La discriminación enantiomérica normalmente depende de la concentración de CSA y de la temperatura de trabajo. El aumento de la concentración de CSA normalmente favorece la

⁹⁴ (a) Eliel, E.L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds* Wiley-Interscience, New York, **1994**. (b) Helmchen, G.; Hoffmann, R.W.; Mulzer, J.; Schaumann, E. *Methods in Organic Chemistry. Stereoselective Synthesis* Houben-Weyl, Vol. 1, Thieme Stuttgart New York, **1996**, pp. 253.

formación de los complejos diastereoméricos. Por otro lado, la disminución de la temperatura aumenta la constante de asociación del complejo CSA-sustrato, por lo que ambos mecanismos incrementan la discriminación.

Las principales limitaciones de este método se deben a las pequeñas diferencias de desplazamientos químicos observadas entre ambos enantiómeros. Además, en numerosas ocasiones es necesario estudiar los dos enantiómeros y no siempre se encuentran disponibles. Por estas razones, la utilidad del método queda prácticamente relegada a la determinación de la pureza enantiomérica.

Los métodos para la determinación de la configuración mediante agentes derivatizantes quirales (CDA) se basan en las diferencias que se observan en los espectros de RMN de dos especies diastereoisómeras formadas a través de un enlace covalente entre el sustrato con los dos enantiómeros de un CDA. Se logra así una mayor rigidez conformacional y diferencias más significativas en los espectros de RMN.

Los métodos disponibles suelen ser de aplicación general y se utilizan tanto para la determinación de la configuración como para la composición enantiomérica. Aunque en un primer momento pudiera pensarse que el principal inconveniente de estos métodos es la etapa de preparación de los derivados para su posterior análisis (síntesis y purificación), se han desarrollado métodos en los que estas etapas se han simplificado enormemente mediante el uso de reactivos auxiliares unidos a soportes poliméricos que permiten hacer todo el proceso directamente en el tubo de RMN, eliminando las etapas de purificación.⁹⁵

En general, la metodología empleada para determinar la configuración por RMN mediante el empleo de CDA se divide en dos grandes grupos:^{65,96}

a) Los métodos en que se comparan los espectros de RMN de dos derivados, partiendo del sustrato de configuración desconocida y de los dos enantiómeros de un reactivo auxiliar.

b) Los métodos en los que únicamente se analiza un derivado, que se genera a partir del sustrato y uno de los enantiómeros del reactivo auxiliar.

En el último caso es necesario comparar el espectro de RMN de este derivado obtenido a temperatura ambiente con:

⁹⁵ (a) Porto, S.; Seco, J.M.; Espinosa, J.F.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5714. (b) Porto, S.; Durán, J.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2979.

⁹⁶ Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2915.

1) El espectro de ese mismo derivado registrado a una temperatura más baja. Se analizan, en este caso, los efectos que produce el aumento de la población de las conformaciones más estables, como consecuencia de la disminución de la temperatura.

2) El espectro de ese mismo derivado después de haberse formado un complejo con una sal, por ejemplo, de bario. En este caso, el cambio conformacional que experimenta el derivado al formarse el complejo es el responsable de las diferencias que se observan en los espectros de RMN.

3) El espectro del sustrato sin derivatizar. En este caso, los hidrógenos de uno de los sustituyentes del carbono asimétrico deben presentar diferencias respecto a su derivado en los espectros de RMN.

1.2.5.2a. CDA y derivatización doble

En general, para determinar la configuración absoluta de un sustrato mediante estos métodos es necesario comparar los espectros de RMN de dos derivados diastereoméricos (ésteres, amidas, etc.) preparados a partir del sustrato de configuración desconocida [(?)-A] y los dos enantiómeros de un reactivo auxiliar^{65,66,97} [(R)-B y (S)-B, Figura 16].

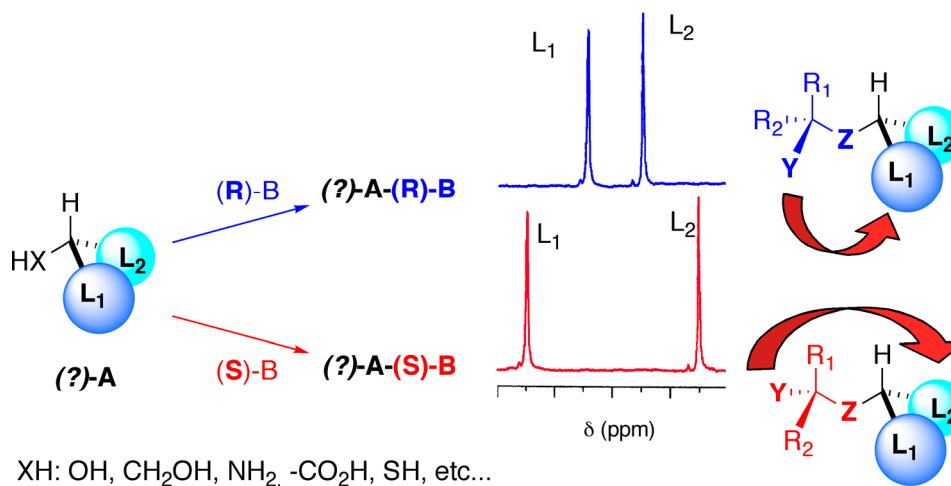


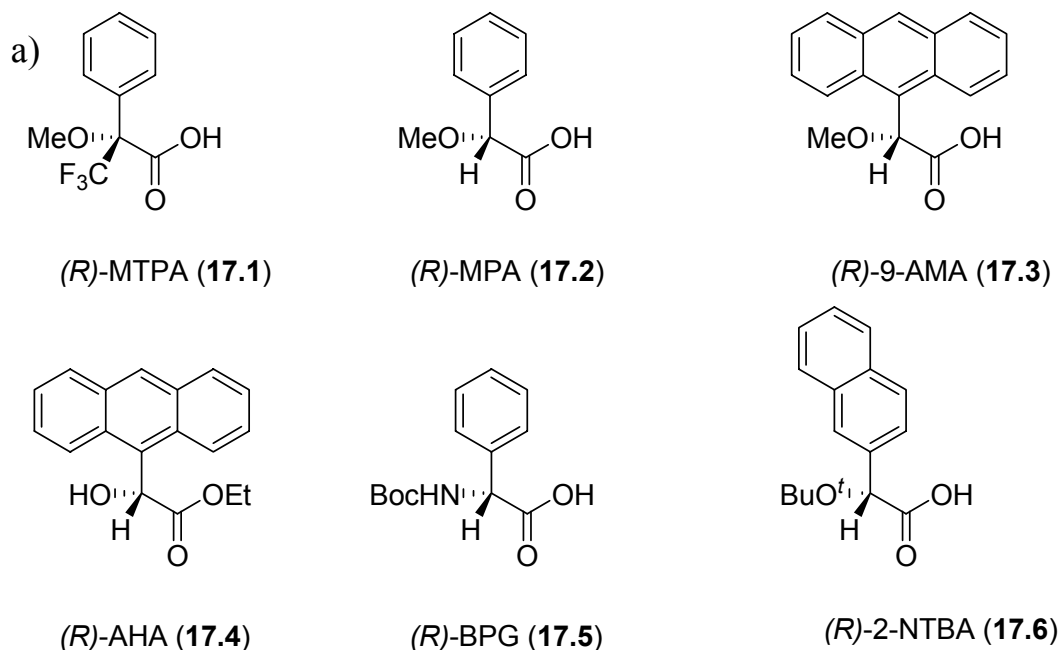
Figura 16. Esquema general para determinar la configuración absoluta de un sustrato.

Este reactivo auxiliar debe unirse al sustrato a través de un grupo funcional situado en el carbono asimétrico, cuya configuración se quiere determinar (por ejemplo, al hidroxilo de un alcohol secundario quiral) o a un grupo funcional muy próximo al mismo centro (por ejemplo, un alcohol primario quiral en posición β). Al comparar los espectros de ambos derivados es necesario que las señales correspondientes a uno de los sustituyentes del centro quiral (L_1/L_2) se vean afectadas fundamentalmente en un derivado [por ejemplo, L_1 en (?)-A-(R)-B, Figura 16] y las señales correspondientes al otro sustituyente se vean afectadas en el otro derivado [por ejemplo, L_2 en (?)-A-(S)-B, Figura 16]. En cada derivado se verán afectadas principalmente las señales del sustituyente que esté más próximo en el espacio a un grupo (Y) perteneciente al reactivo auxiliar (Figura 17b). Este grupo (Y) debe ser capaz de modificar los desplazamientos químicos de los sustituyentes al poseer un marcado carácter anisotrópico; por lo general, suele ser un carbonilo, o un sistema aromático (fenilo, antrilo, etc.).

⁹⁷ (a) Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143. (b) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370. (c) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

Por último, el que sólo se vea afectado principalmente un sustituyente en cada derivado se debe a que ambos derivados poseen conformaciones análogas, independientes de las características estructurales (grupos voluminosos, polares, etc.) de cada sustrato. Por lo tanto, la configuración del sustrato se establece relacionando la posición del grupo **Y** con la de los sustituyentes (L_1/L_2) cuyos desplazamiento químicos se modifican, en cada uno de los derivados [(?)-**A**-(**R**)-**B** y (?)-**A**-(**S**)-**B**].

Entre los reactivos más utilizados destacan el ácido metoxitri fluorometilfenilacético (MTPA, **17.1**), el ácido fenilmetoxiacético (MPA, **17.2**), el ácido 9-antrilmetoxiacético (9-AMA, **17.3**), 9-antrilhidroxacetato de etilo (9-AHA, **17.4**), la Boc-fenilglicina (BPG, **17.5**) y el ácido 2-naftil-2-*terc*-butoxiacético (2-NTBA, **17.6**) (Figura 17a). Todos estos reactivos poseen ciertas características estructurales comunes tales como un grupo (**Z**) que permite realizar el anclaje al sustrato (grupo ácido o un hidroxilo), un grupo polar (**R**₁) necesario para fijar una determinada conformación (OMe, BocNH, CF₃, O^tBu, etc.) y finalmente, el grupo (**Y**) con un marcado carácter anisotrópico (fenilo, antrilo, etc.) (Figura 17b).



b)

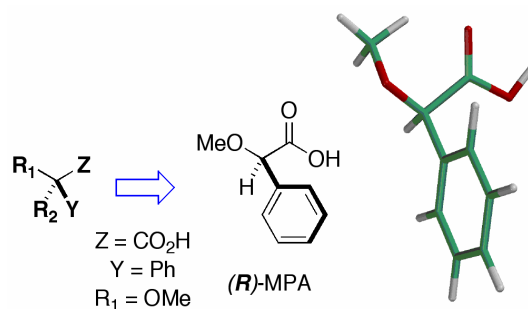


Figura 17. Principales ácidos arilmetoxiacéticos (AMAA), BPG y 2-NTBA.

A modo de ejemplo, se describirá a continuación el proceso para determinar la configuración de un alcohol secundario, pentan-2-ol, analizando en detalle las etapas clave (Figura 18).

El primer paso consiste en la transformación del sustrato quiral, el pentan-2-ol, por reacción con los dos enantiómeros de un CDA,⁶⁵ en este caso MPA, que presenta como grupo **Z** un ácido carboxílico, como grupo polar (**R**₁) un metoxilo y como grupo **Y** el fenilo (Figura 18b). El sustrato quiral [(?)**-A**] reacciona por separado con cada uno de los dos enantiómeros del auxiliar quiral [(*R*)- y (*S*)-MPA], y se comparan los espectros de RMN de los

diastereoisómeros resultantes [(?)*-A-(R)-MPA* y (?)*-A-(S)-MPA*], que son diferentes (Figura 18a).

Estas diferencias en los espectros de RMN no son aleatorias, sino que surgen como consecuencia de que los ésteres de MPA mantienen una conformación característica, independiente de su configuración y de las características estructurales del sustrato. Bajo estas condiciones, el fenilo es capaz de apantallar selectivamente a los sustituyentes del centro quiral del sustrato, uno en cada diastereoisómero (Figura 18a). De hecho, la capacidad para apantallar selectivamente a los sustituyentes del centro quiral es lo que nos permite asignar la configuración absoluta del sustrato.

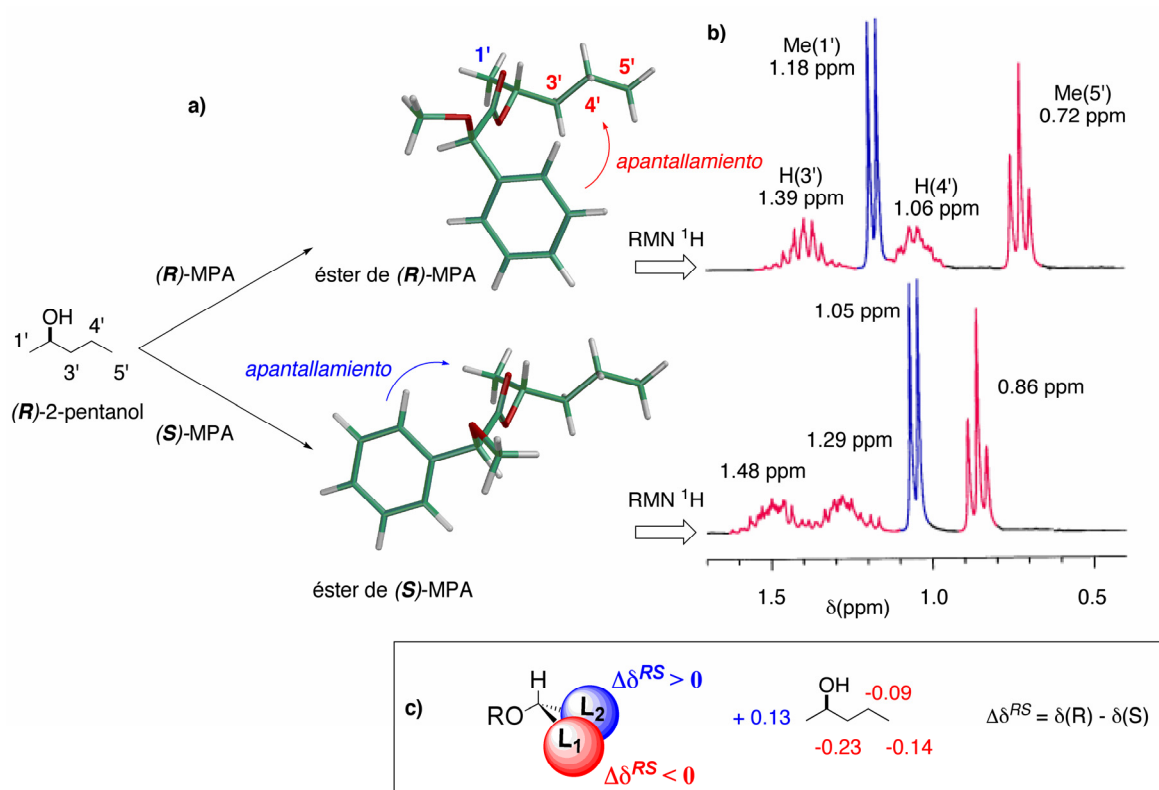


Figura 18. Pasos a seguir en la determinación de la configuración de un alcohol secundario analizando sus ésteres de MPA.

En este ejemplo, en el espectro del éster de (*R*)-MPA las señales del grupo propilo se encuentran apantalladas respecto a las señales del mismo grupo en el éster derivado de (*S*)-MPA (Figura 18b), esto es, las señales Me(5'), CH₂(4') y CH₂(3'). El desplazamiento a campo alto que sufren las señales del propilo se deben al efecto apantallante selectivo que provoca el fenilo en la conformación más estable y de mayor relevancia en RMN (Figura 18a).

Por el contrario, el metilo Me(1'), situado al otro lado del carbono estereogénico, se encuentra selectivamente apantallado en el derivado de (*S*)-MPA (1.05 ppm), mientras que en el derivado (*R*)- se encuentra menos afectado (1.18 ppm).

Las diferencias de desplazamientos químicos ($\Delta\delta^{RS}$) de los sustituyentes del centro asimétrico se obtienen restando para cada señal el desplazamiento químico obtenido en el éster de (*R*)-MPA (δ_R), menos el desplazamiento en el éster de (*S*)-MPA (δ_S), obteniendo la distribución de signos que se indica en la Figura 19c: valores negativos para el propilo, L₁, Me(5'), CH₂(4'') y CH₂(3'); y positivos para el Me(3'), L₂. Si la configuración fuese la contraria, los $\Delta\delta^{RS}$ de los hidrógenos anteriores presentarían también los signos contrarios y habría que intercambiar la posición de los sustituyentes L₁ y L₂ en la Figura 18c para asignar la configuración absoluta.

Una vez registrados los espectros de RMN y calculadas las diferencias de los desplazamientos químicos ($\Delta\delta^{RS}$) de los hidrógenos de los sustituyentes del centro quiral, se sitúan aquellos sustituyentes que presenten valores de $\Delta\delta^{RS}$ negativos en el lugar de L₁ y positivos en el lugar de L₂. Esta distribución de signos es característica para los ésteres de MPA de alcoholes secundarios, independientemente de su complejidad y variedad estructural, y constituye lo que se conoce como modelo de correlación “configuración-RMN”. Este modelo representa el confórmero más representativo desde el punto de vista de RMN y al que se llega a través de un minucioso análisis conformacional (cálculos de estructura, RMN a temperatura variable, CD, etc.) y del estudio de una serie de ejemplos de configuración absoluta conocida. Por supuesto, esta distribución de signos depende en cada caso del tipo de sustrato analizado (alcohol secundario, alcohol primario quiral en β , amina primaria quiral en α , ácido carboxílico, etc.) y del reactivo auxiliar (CDA) empleado.

Para poder asignar con total garantía la configuración de cualquier sustrato es necesario que la magnitud de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ sea lo suficientemente grande, siendo mejor cuanto mayor sea. No hay que olvidar, sin embargo, que son las distribuciones de signos de estos valores las que nos proporcionan la información de la configuración. En este sentido, es necesario que estas distribuciones sean perfectamente homogéneas: valores positivos para un sustituyente (L₂) y negativos para el otro (L₁). La falta de homogeneidad en las distribuciones indica que el método no puede aplicarse, en cuyo caso se recomienda utilizar un reactivo más eficaz o algún otro procedimiento.⁶⁵

La eficacia de los reactivos auxiliares se refleja por tanto en la magnitud de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ y dependerá de la capacidad que tenga el grupo anisotrópico para transmitir de forma

efectiva sus efectos apantallantes/desapantallantes a los sustituyentes del sustrato. Por lo tanto, se requiere de cierta rigidez conformacional en los derivados y un grupo anisotrópico adecuado.

En nuestro grupo de investigación se han desarrollado métodos que permiten determinar la configuración absoluta mediante la formación de dos derivados de compuestos tales como: alcoholes secundarios,⁹⁸ primarios quirales en β ,⁹⁹ ácidos carboxílicos quirales en α ,¹⁰⁰ aminas primarias quirales en α ,^{101,102} y tioles.¹⁰³ También se han estudiado compuestos polifuncionalizados, tales como 1,2-dioles¹⁰⁴ quirales en α y β , 1,2-dioles¹⁰⁵ quirales en posición β , 1,2,3-trioles¹⁰⁶ quirales en posiciones β y γ , 1,2-aminoalcoholes quirales en α y β ,¹⁰⁷ 1,2-aminoalcoholes quirales en α y 1,2-aminoalcoholes quirales en β ,¹⁰⁸ basados en estudios detallados de RMN y CD, y apoyados por cálculos teóricos de tipo semiempírico, *ab initio* y DFT. Cabe destacar que el estudio de sustratos polifuncionalizados suponen un caso de especial dificultad, en que los métodos diseñados proponen la introducción de auxiliares quirales en todos los grupos funcionales de forma simultánea. Como consecuencia, pueden producirse efectos cruzados debido a la presencia de varios sistemas aromáticos, resultando efectos apantallantes muy fuertes o cancelaciones de dichos efectos. Estos tipos de sustratos han sido estudiados en nuestro grupo de investigación y se describen de forma esquemática en la Tabla 3. En todos los casos, los derivados pueden prepararse mediante reacción en disolución o en fase sólida.

⁹⁸ (a) Latypov, Sh.K.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 504. (b) Latypov, Sh.K.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569. (c) Seco, J.M.; Latypov, Sh.K.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8541.

⁹⁹ (a) Freire, F.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Commun.* **2007**, 1456. (b) Ferreiro, M.J.; Latypov, Sh. K.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron:Asymmetry* **1996**, *7*, 2195.

¹⁰⁰ (a) Ferreiro, M. J.; Latypov, S. K.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1015. (b) Ferreiro, M. J.; Latypov, S. K.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2658.

¹⁰¹ Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4669.

¹⁰² (a) Latypov, Sh.K.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1538. (b) Trost, B.M.; Bunt, R.C.; Pulley, S.R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4202.

¹⁰³ Porto, S.; Seco, J.M.; Ortíz, A.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5015.

¹⁰⁴ Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3778.

¹⁰⁵ Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5509.

¹⁰⁶ Lallana, E.; Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4449.

¹⁰⁷ Leiro, V.; Freire, F.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Commun.* **2005**, 5554.

¹⁰⁸ Leiro, V.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2729.

Tabla 3.

Sustrato monofuncional	CDA	Distribución de signos ^a de $\Delta\delta^{RS}$	Sustrato difuncional	CDA	Distribución de signos de $\Delta\delta^{RS}$
	<u>MPA</u> , ^{97b-c} MTPA, ^{97a-c} 9- <u>AMA</u> , ^{98a-c} 2- <u>NMA</u> , ^{98a} 1- <u>NMA</u>			MPA ^{104,107}	
	<u>MPA</u> , ¹⁰² MTPA, ^{97c} <u>BPG</u> ¹⁰¹			MPA ¹⁰⁵	
	<u>9-AMA</u> ⁹⁹			MPA ¹⁰⁸	
	<u>9-AHA</u> ¹⁰⁰			MPA ¹⁰⁸	
	<u>MPA</u> , <u>2-NTBA</u> ¹⁰³			MPA ¹⁰⁶	
				MPA ¹⁰⁴	

^a La distribución de signos corresponde a la utilización del reactivo auxiliar subrayado en el caso de que haya varios, que además es el que ofrece los mayores valores del parámetro $\Delta\delta^{RS}$ (o $\Delta\delta^{SR}$).

1.2.5.2b. CDA y derivatización simple

Estos métodos se diferencian de los anteriores en que sólo es necesario preparar un derivado a partir del sustrato y uno de los enantiómeros del reactivo auxiliar. Por lo tanto, la principal ventaja radica en que se necesita únicamente la mitad de la cantidad de muestra que normalmente se emplea en los métodos que analizan dos derivados. Esto es importante sobre todo en aquellos casos en los que la principal limitación es la disponibilidad del sustrato. Evidentemente, otras ventajas inherentes a estos procedimientos son que sólo se necesita la mitad de reactivo, de tiempo y de coste.

Preparando un único derivado sólo se dispone de un espectro de RMN, así que el segundo espectro con el que poder hacer la comparación, se suele obtener provocando un cambio controlado en la composición del equilibrio conformacional, conduciendo a cambios en el espectro de RMN. Estos cambios proporcionarán información sobre la posición de los sustituyentes del centro quiral del sustrato, permitiendo así, determinar su localización espacial. Esto se consigue principalmente a través de dos mecanismos: el primero, la realización de un espectro a temperatura más baja que la habitual produce un aumento de la población del conformero más estable, lo que suele provocar unas diferencias de desplazamiento químico respecto al espectro de RMN a temperatura ambiente. El segundo, consiste en la complejación con una sal de bario que se compleja a los oxígenos del auxiliar produciendo el aumento del conformero que favorezca la complejación.

Otro método descrito, sensiblemente diferente de los anteriores consiste en la comparación de los espectros del sustrato sin derivatizar y el sustrato derivatizado con uno de los enantiómeros del auxiliar quiral. En este caso, uno de los sustituyentes del centro quiral se encontrará sensiblemente apantallado respecto al sustrato libre, mientras el otro sustituyente no se verá afectado.

En la Figura 19 pueden verse, a modo de ejemplo, los pasos necesarios para determinar la configuración absoluta de un alcohol utilizando uno de los tres métodos de los que disponemos en la actualidad: el primer paso consiste en la preparación de uno de los ésteres de MPA, en este caso el del (*R*)-MPA (Figura 19a). Se registra así un primer espectro de RMN (Figura 19b) en CD₃CN¹⁰⁹ y, tras la adición de una sal de Ba⁺² [Ba(ClO₄)₂],¹¹⁰ se realiza un segundo espectro.

¹⁰⁹ Se utiliza CD₃CN debido a que tanto el sustrato como la sal de bario son solubles en este disolvente.

¹¹⁰ García, R.; Seco, J. M.; Vázquez, S. A.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4579.

El catión bario se coordina con los oxígenos del metoxilo y carbonilo del MPA, provocando un aumento del número de moléculas que se encuentran en la conformación *sp* en el equilibrio. En consecuencia, aumenta la contribución de los efectos apantallantes/desapantallantes debidos a este conformero al valor del desplazamiento químico promedio. Cuando se registra el segundo espectro de RMN, se comprueba como las señales que están apantalladas en la conformación *sp* se apantallan aún más, desplazándose a campo alto el Me(5'), H(3') y H(4'). A su vez, las señales que no están apantalladas en la conformación *sp* se apantallan todavía menos, desplazándose a campo bajo, en este caso, el Me(1').

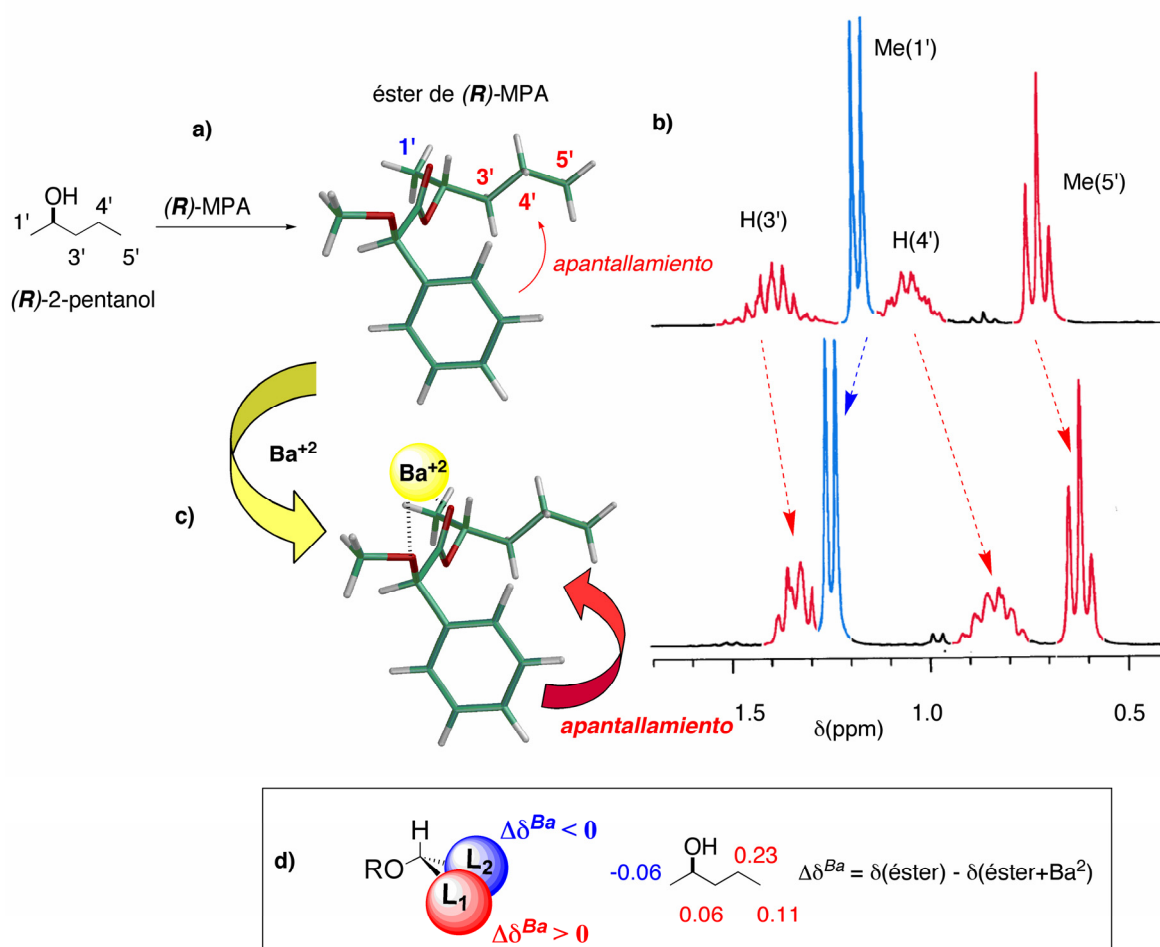


Figura 19.

Por lo tanto, las señales de aquellos hidrógenos que están del mismo lado del plano que el fenilo en el conformero *sp* se desplazan a campo alto [H(3'), H(4') y Me (5')], mientras que las que están del lado contrario [Me(1')], lo hacen a campo bajo. Este desplazamiento de las señales nos permite identificar la posición relativa de los hidrógenos con respecto al fenilo y, por lo tanto, determinar su posición espacial, es decir, la configuración absoluta.

Estos movimientos de señales en los espectros de RMN se pueden expresar de forma cuantitativa calculando las diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta^{\text{Ba}}$): se resta el desplazamiento químico de cada señal en el espectro del éster sin bario [$\delta(\text{éster})$] y la correspondiente al espectro del éster con bario [$\delta(\text{éster}+\text{bario})$]. Se obtiene así una distribución de signos, tal y como se indica en la Figura 19d, positivos para L_1 [H(3'), H(4') y Me (5')] y negativos para L_2 [Me(1')].

En resumen, para determinar la configuración absoluta de un alcohol secundario utilizando éste método,¹¹⁰ primero se prepara uno de los ésteres de MPA, el (*R*)- por ejemplo, se registra un primer espectro de RMN, se añade una sal de bario directamente al tubo de RMN y se registra un segundo espectro. Se calculan las diferencias de los desplazamientos químicos ($\Delta\delta^{\text{Ba}}$) de las señales de los hidrógenos de los sustituyentes unidos directamente al carbono asimétrico, y se sitúa a los sustituyentes con valor positivo de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ en la posición que ocupa L_1 y a los que tienen valor negativo de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ en la posición que ocupa L_2 en la Figura 19d.

De la misma manera que se utiliza el éster de (*R*)-MPA también se puede utilizar el del (*S*)-MPA. En este caso, se debe tener en cuenta que las distribuciones de signos de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ obtenidas para la misma configuración son las contrarias. En la Figura 20 se resumen los pasos a seguir para asignar la configuración absoluta de un alcohol secundario a partir de los valores experimentales de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ tanto en el caso de ésteres de (*R*)- como de (*S*)-MPA.

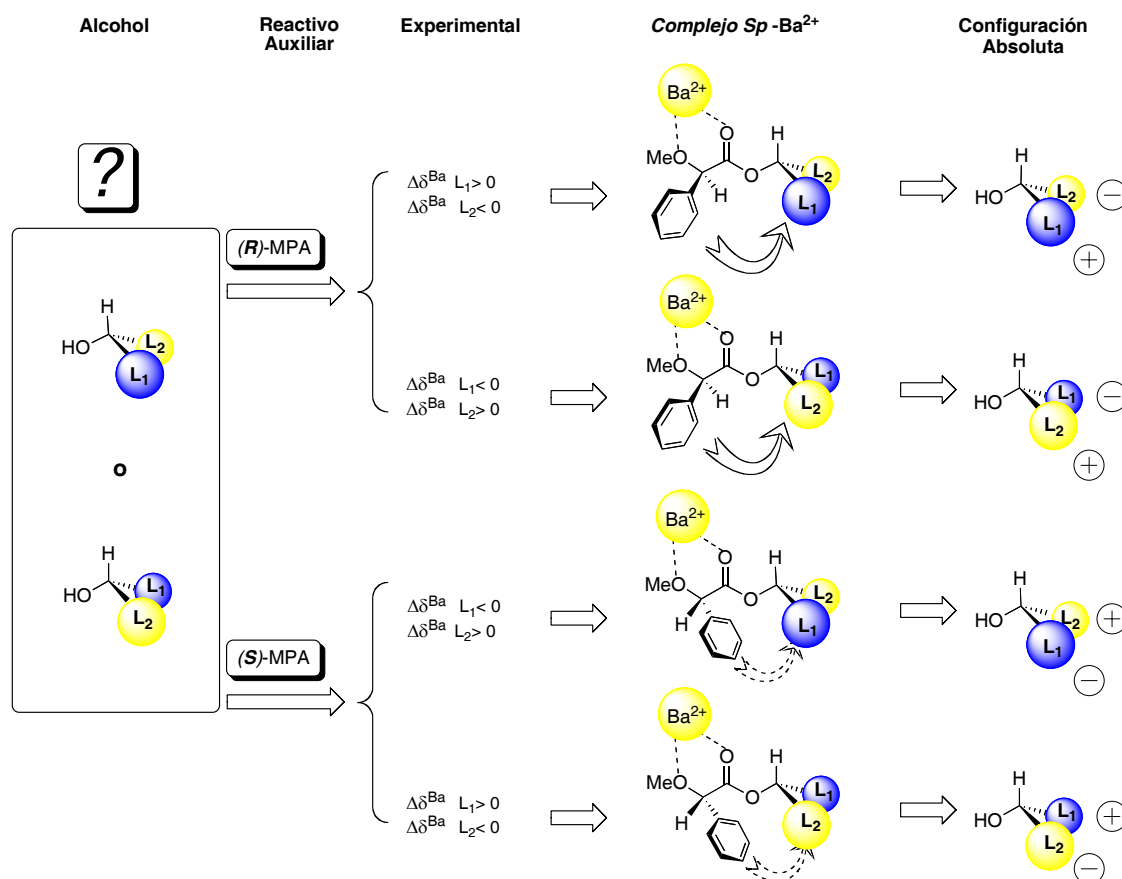


Figura 20. Diagrama con los pasos a seguir para deducir la configuración absoluta de alcoholes secundarios a partir de los signos experimentales de los $\Delta\delta^{Ba}$ de sus ésteres de (R)- y (S)-MPA.

Este método no sólo se aplica a los alcoholes secundarios, sino también a las aminas primarias¹¹¹ quirales en posición α . Cabe mencionar que en este caso, el conformero más estable de las amidas de MPA es el *ap*, sin embargo, tras la complejación con el catión bario, el conformero predominante es el *sp*.

Como se ha mencionado con anterioridad, la disminución de la temperatura a la que se registra el espectro de RMN da lugar a un aumento de la población del conformero más estable, el *sp*, en el caso de los ésteres de MPA. Por ello, se espera un mayor apantallamiento del sustituyente localizado del mismo lado que el fenilo en dicho conformero del éster de MPA y un desapantallamiento del sustituyente localizado en el lado contrario. Ello permite asignar la posición relativa de ambos sustituyentes y, por lo tanto, la configuración absoluta.¹¹²

¹¹¹ (a) García, R.; Seco, J. M.; Vázquez, S. A.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1119. (b) López, B.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9724.

¹¹² (a) Latypov, Sh. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 877. (b) Williamson, R. T.; Boulanger, A.; Vulpanovici, A.; Roberts, M. A.; Gerwick, W. H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7927.

La aplicación práctica de este procedimiento requiere la preparación de un único éster de MPA [con el (*R*)- o el (*S*)-MPA] y la comparación de espectros de RMN de ^1H tomados a dos temperaturas suficientemente distintas. Las diferencias en los desplazamientos químicos se expresan como $\Delta\delta^{T_1T_2}$ [desplazamiento químico a la temperatura más alta (T_1), menos el desplazamiento químico a la temperatura más baja (T_2)].

En el esquema de la Figura 21 se muestra como, a temperatura más baja, las señales correspondientes al sustituyente L_2 se mueven a campo bajo, debido a que este sustituyente es el que está apantallado en la conformación menos estable (*ap*) y su población disminuye al disminuir la temperatura. A su vez, las señales del sustituyente L_1 se desplazan a campo alto, porque este es el sustituyente que se está apantallado en la conformación más estable (*sp*) y su población aumenta con la reducción de la temperatura. De tal manera que el signo del parámetro $\Delta\delta^{T_1T_2}$ será positivo para L_1 (el grupo localizado del mismo lado que el fenilo en el conformero *sp*) y negativo para L_2 (el grupo localizado al otro lado), proporcionando, por tanto, información acerca de la configuración del alcohol.

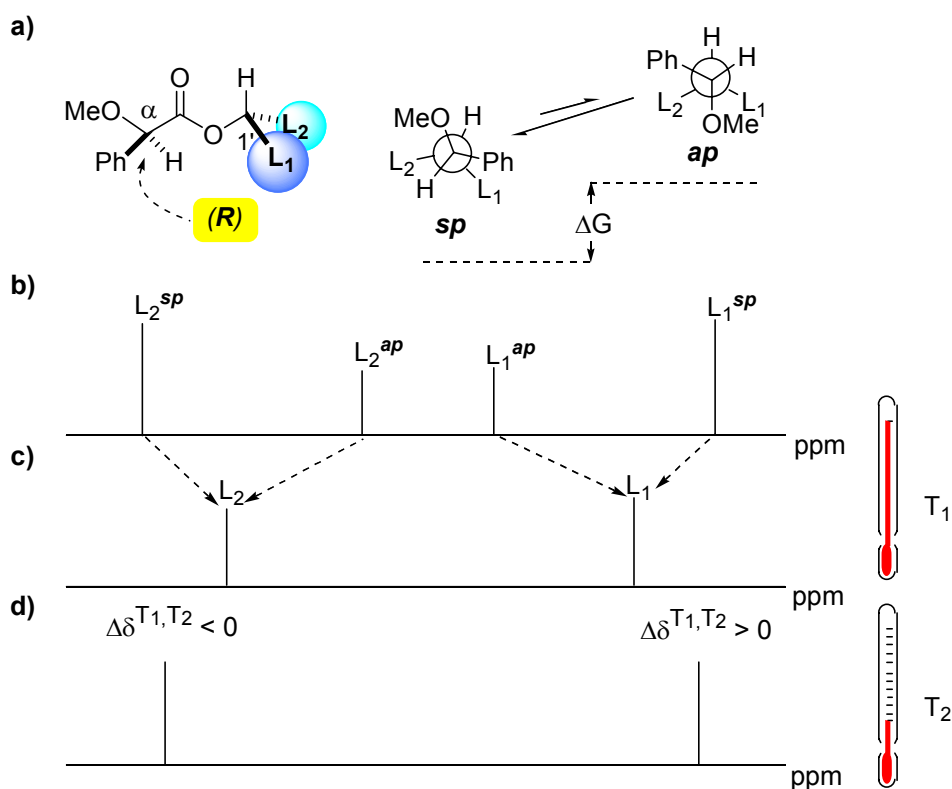


Figura 21. a) Estructuras de los conformeros *ap* y *sp* de un éster de (*R*)-MPA. b) Desplazamientos químicos de los sustituyentes L_1 y L_2 en los conformeros *ap* y *sp*. c) Simulación de los desplazamientos químicos de L_1 y L_2 a temperatura ambiente (T_1). d) Simulación de los desplazamientos químicos de L_1 y L_2 a baja temperatura (T_2).

Por ejemplo, en la Figura 22 se muestra el espectro del éster derivado de (*R*)-MPA de la dicetona de la D-glucosa a 303, 223 y 193 K. En ella se pueden ver los desplazamientos de los hidrógenos H(4'), H(5') y H(6') a campo alto, ya que están apantallados en el conformero *sp*, y los de los hidrógenos H(1') y H(2') a campo bajo, al no estar apantallados en el conformero más estable (*sp*).

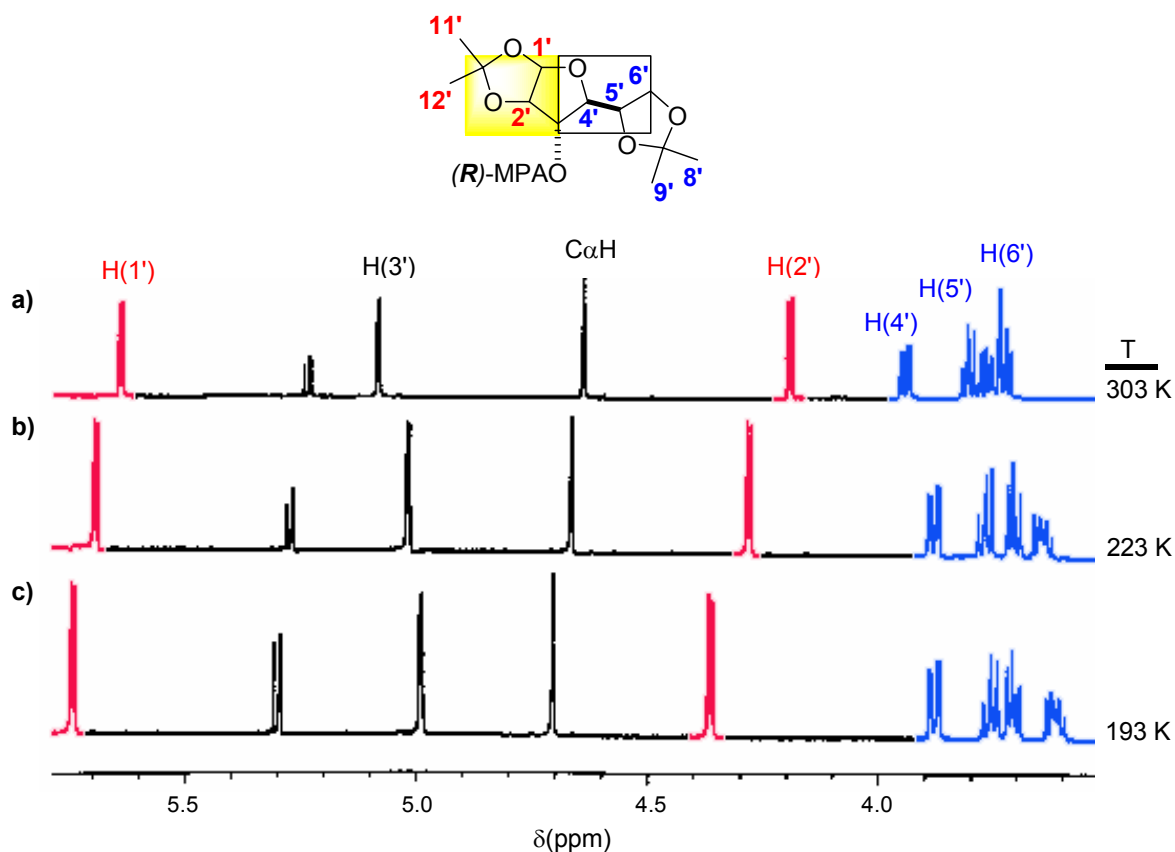


Figura 22. Selección del espectro del éster de (*R*)-MPA de la dicetona de la D-glucosa a a) 303, b) 223, y c) 193 K en $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$.

En la Figura 23, se resumen los pasos a seguir para asignar la configuración absoluta de un alcohol secundario de configuración desconocida, a partir de los signos experimentales de los $\Delta\delta^{\text{T1T2}}$ de sus ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA.

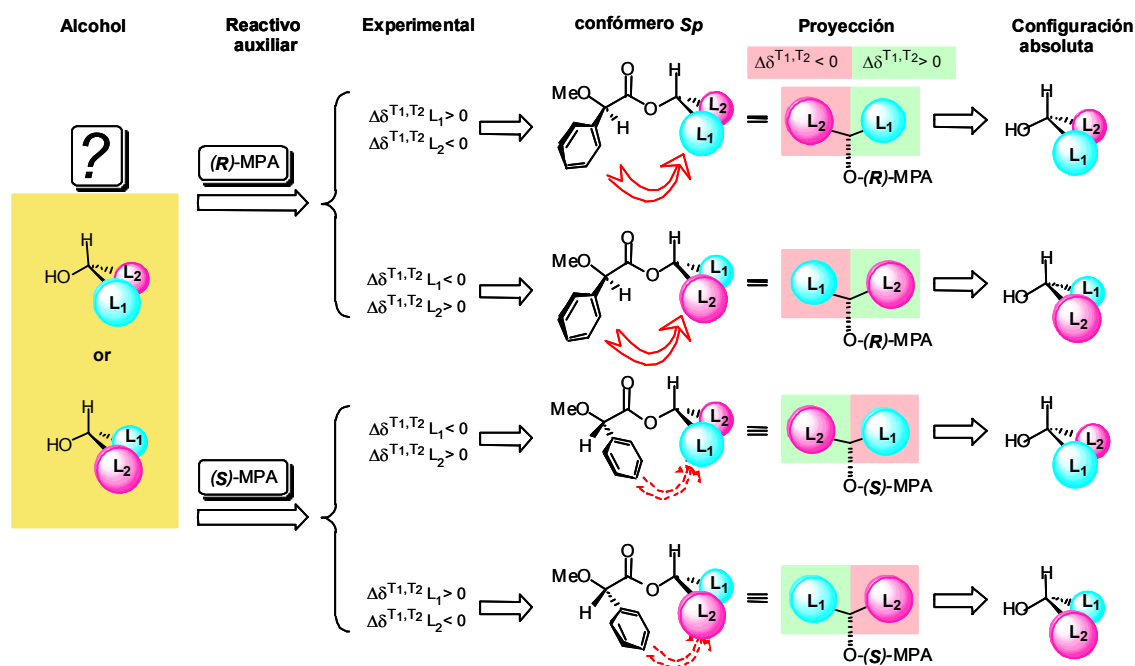


Figura 23. Diagrama con los pasos a seguir para deducir la configuración absoluta de alcoholes secundarios a partir de los signos experimentales de los $\Delta\delta^{T_1T_2}$ de sus ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA.

Se ha desarrollado un método para alcoholes secundarios, que consiste en la comparación del espectro del alcohol libre con el espectro de uno de los ésteres de 9-AMA (desplazamientos de esterificación).¹¹³ En este caso, lo que se observa es un apantallamiento muy intenso de las señales de los hidrógenos que están del mismo lado del plano que el antrilo en la conformación más poblada, la *sp*, cuando se los compara con los desplazamientos químicos de las señales de los hidrógenos que están del otro lado del plano. Este apantallamiento tan marcado se debe, por un lado, a que el equilibrio está altamente desplazado hacia la forma *sp* y, por otro, al efecto apantallante del antrilo, muchísimo más intenso que en el caso del fenilo del MPA.

Cuando se comparan los espectros resultantes, las señales de los sustituyentes L_1 y L_2 se pueden distinguir fácilmente porque los hidrógenos de uno de los sustituyentes, el que se sitúa bajo el cono apantallante del antrilo en el derivado de 9-AMA utilizado, se moverá a campo alto en el éster de 9-AMA, con respecto al alcohol libre. Por el contrario, los hidrógenos del otro sustituyente (no afectado por el cono apantallante del anillo) resonarán prácticamente al mismo campo en el éster de 9-AMA y en el alcohol libre.

Según sea la configuración absoluta del auxiliar quiral [(*R*)- o (*S*)-9-AMA] y la localización de su antrilo, podremos localizar los sustituyentes L_1/L_2 sobre el átomo de

¹¹³ Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 569.

carbono asimétrico. En la Figura 24 se muestra un ejemplo ilustrativo de los desplazamientos de esterificación observados en el metabolito marino **24.1**.

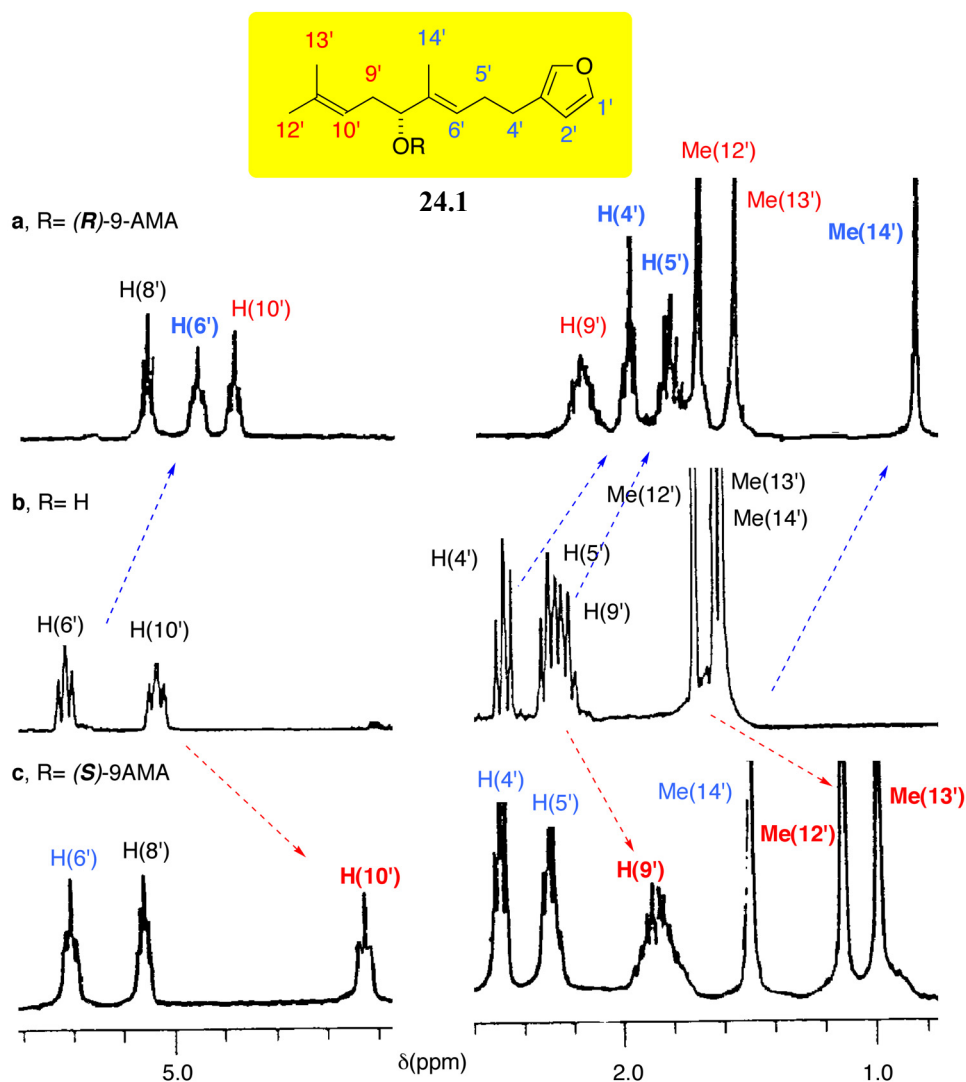


Figura 24. Parte del espectro de RMN de ^1H (300 MHz) de: (a) el éster de (*R*)-9-AMA del alcohol **24.1**; (b) el alcohol **24.1**; (c) el éster de (*S*)-9-AMA del alcohol **24.1**.

En el éster derivado de (*R*)-9-AMA (Figura 24a), los hidrógenos H(6'), H(5'), y H(4') están intensamente apantallados con respecto a los mismos hidrógenos en el alcohol libre (Figura 24b), mientras que H(9'), H(10') y Me(13') resuenan prácticamente al mismo desplazamiento químico en el éster y en el alcohol libre (lo opuesto se observa en el éster de (*S*)-9-AMA; Figura 24c). Estos desplazamientos se expresan cuantitativamente, para cada hidrógeno individual, como la diferencia entre el desplazamiento químico en el alcohol libre y

en el éster ($\Delta\delta^{AR}$ o $\Delta\delta^{AS}$, dependiendo del éster de 9-AMA examinado). En la Figura 25 se muestran los valores de $\Delta\delta^{AR}$ y $\Delta\delta^{AS}$ obtenidos para el compuesto **24.1**.

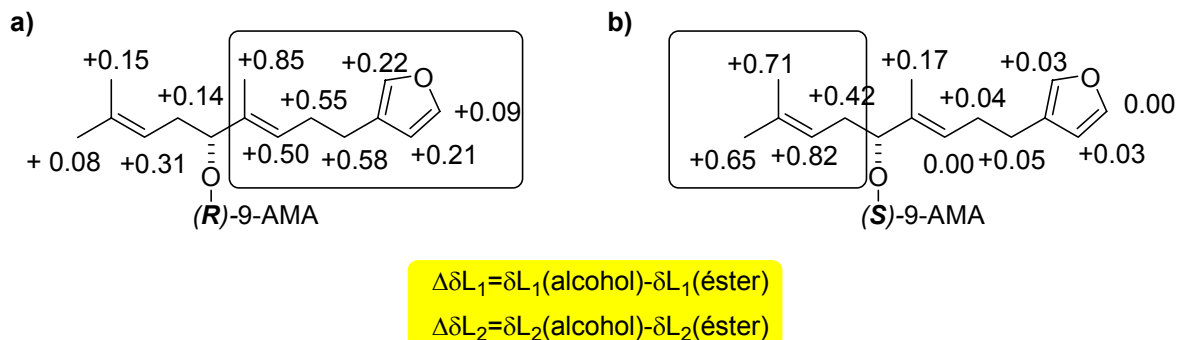


Figura 25. a) Desplazamientos de esterificación (valores de $\Delta\delta^{AR}$) medidos para el éster de (R)-9-AMA del alcohol **24.1**. b) *Idem* para el éster de (S)-9-AMA (valores de $\Delta\delta^{AS}$).

Muchos alcoholes lineales de configuración absoluta conocida han sido examinados con este método y los resultados corroboran la existencia de la correlación anteriormente mencionada entre la posición espacial de los sustituyentes L₁/L₂ del alcohol, la configuración del auxiliar, y los desplazamientos de RMN.

A continuación se muestra un resumen gráfico de los pasos a seguir para asignar la configuración absoluta de un alcohol secundario mediante este método (Figura 26).

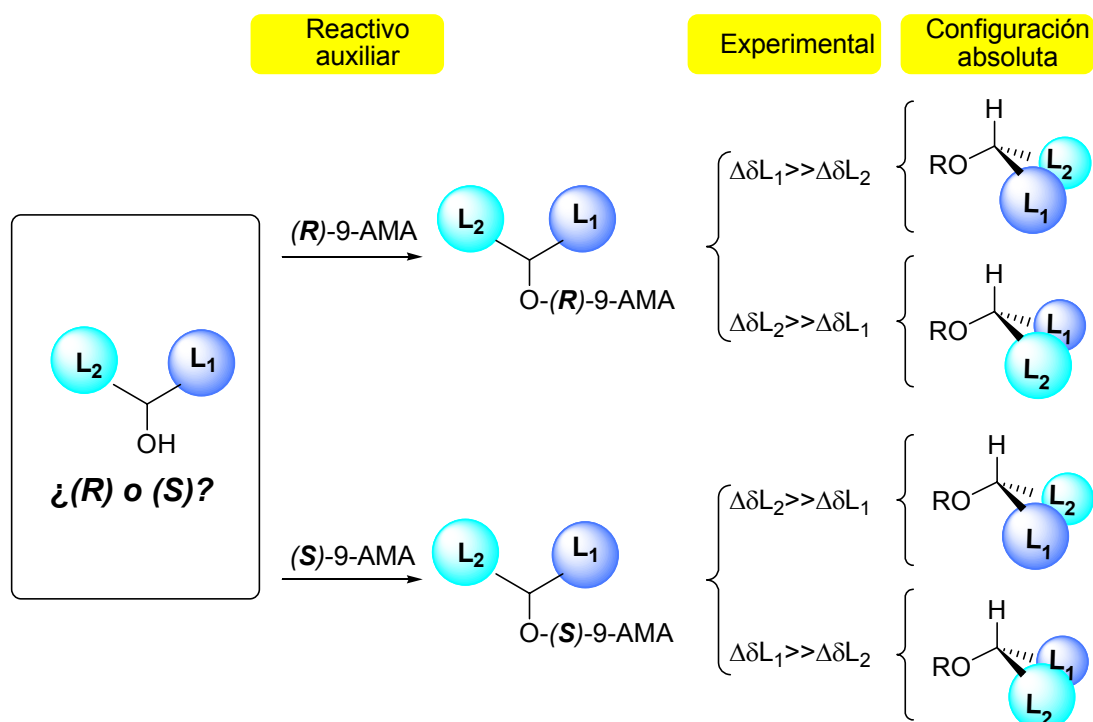


Figura 26. Diagrama para la asignación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios a partir de los valores de $\Delta\delta^{AR}$ o $\Delta\delta^{AS}$.







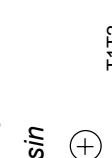


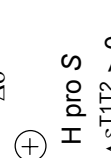


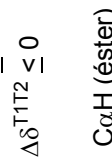
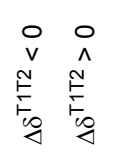
Se trata, en resumen, de un método de una simplicidad total que permite asignar la configuración de un alcohol secundario comparando el espectro del alcohol libre con el de uno de los ésteres de 9-AMA.

En nuestro grupo de investigación se han desarrollado métodos que permiten determinar la configuración absoluta mediante un único derivado de compuestos tales como: alcoholes secundarios,^{110,112a,113} aminas primarias quirales en α ,¹¹¹ y compuestos polifuncionalizados, tales como 1,2-dioles¹¹⁴ quirales en α y β , 1,2-dioles¹¹⁵ quirales en posición β , 1,2-aminoalcoholes quirales en α y 1,2-aminoalcoholes quirales en β .¹¹⁶ En la siguiente tabla (Tabla 4) se muestra un resumen de los principales métodos.

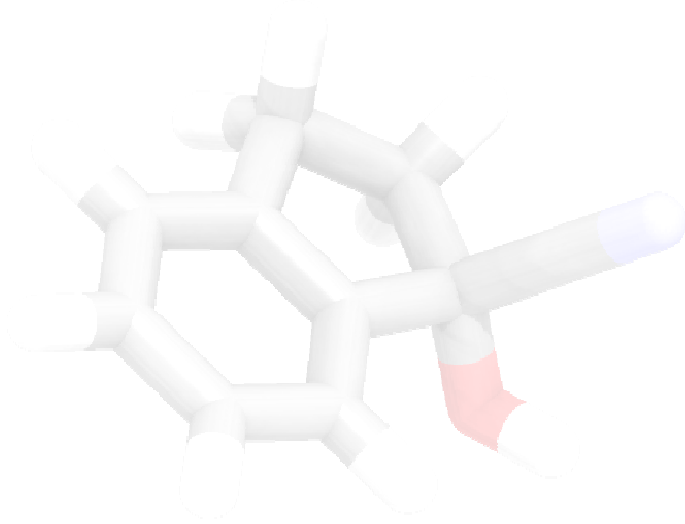
¹¹⁴ Freire, F.; Calderón, F.; Seco, J.M.; Fernández-Mayoralas, A.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2297.

¹¹⁵ Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4855.

¹¹⁶ Leiro, V.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2733.

Substrato	CDA	Método	Distribución ^a de signos
	MPA, ^{110,112a} 9-AMA ¹¹³	a) Baja temperatura, ^{112a} b) complejación con bario, ¹¹⁰ c) desplazamientos de esterificación ¹¹³	 
	MPA ¹¹¹	Complejación con bario	 $\Delta\delta_{Ba}$  $\Delta\delta_{Ba}$
	MPA ¹¹⁴	Baja temperatura	 <i>anti</i>  <i>sin</i> $\Delta\delta^{T1T2}$
	MPA ¹¹⁵	Baja temperatura	H pro R  $\Delta\delta^{T1T2} \leq 0$  $\Delta\delta^{T1T2} \geq 0$ H pro S $\Delta\delta^{T1T2} >> 0$ $\Delta\delta^{T1T2} \leq 0$
	MPA ¹¹⁶	Baja temperatura	C α H (amida) $\Delta\delta^{T1T2} > 0$ $\Delta\delta^{T1T2} < 0$ C α H (éster) $\Delta\delta^{T1T2} < 0$ $\Delta\delta^{T1T2} > 0$
	MPA ¹¹⁶	Baja temperatura	$\Delta\delta$ (C α H) $\Delta\delta_{298} < \Delta\delta_{213}$ $\Delta\delta$ (OMe) $\Delta\delta_{298} < \Delta\delta_{213}$ $\Delta\delta_{298} \geq \Delta\delta_{213}$ $\Delta\delta_{298} \geq \Delta\delta_{213}$

^a signos correspondientes a los derivados de (R)-MPA para las configuraciones posibles de los sustratos.

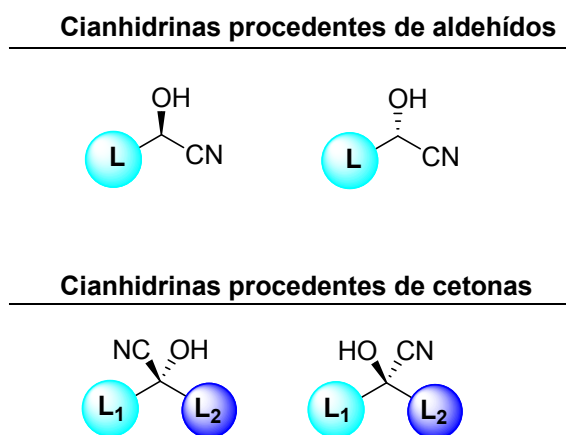


Capítulo 2: Objetivos y Metodología de Trabajo

2. Objetivos y metodología de trabajo

2.1 Objetivos

En la bibliografía no se han descrito métodos para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas por ningún procedimiento. Por ello, hemos centrado nuestro primer objetivo en el desarrollo de métodos que permitan asignar la configuración de este tipo de importantes productos naturales e intermedios sintéticos (Esquema 1). Hemos escogido como técnica la RMN, ya que es una herramienta muy importante en este campo y hoy en día, un gran número de laboratorios suelen tener espectrómetros de RMN a su disposición. Hemos decidido utilizar la aproximación de los agentes auxiliares quirales (CDA) aprovechando el grupo hidroxilo de estos compuestos como punto de anclaje, ya que existen muy buenos reactivos para este tipo de grupo funcional.



Esquema 1.

En segundo lugar, se ha planteado como objetivo la síntesis de una lactona flexible y su estudio por RMN a través de acoplamiento dipolares residuales (RDC). Para ello se han preparado dos medios de alineamiento distintos, que crean fases anisotrópicas necesarias para la medida experimental de dichos acoplamiento. La determinación de parámetros estructurales para moléculas flexibles utilizando RDC es relativamente sencillo, pero la información acerca de moléculas flexibles es más complicada debido a que los parámetros de RMN se promedian en las partes flexibles de la molécula.

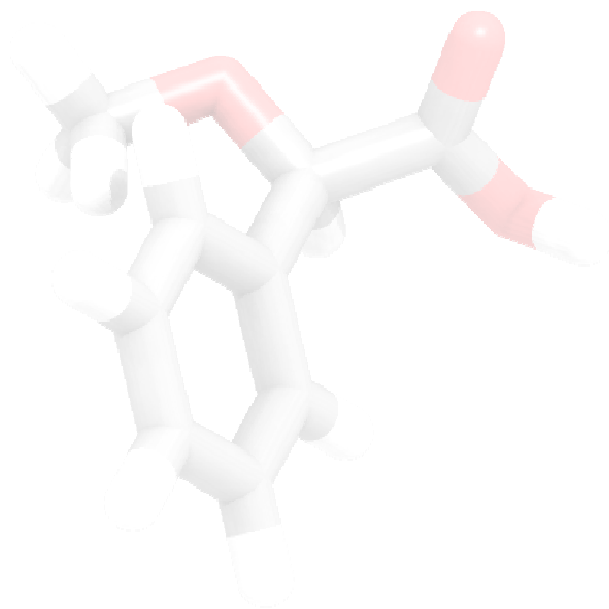
2.2 Metodología de trabajo

Para llevar a cabo nuestro primer objetivo, se ha establecido una metodología de trabajo que ha englobado varios pasos:

1. Elección del auxiliar quiral apropiado, de modo que se produzcan unas diferencias de desplazamiento químico adecuadas en las señales de cada sustituyente en los espectros de RMN de los diastereoisómeros generados.
2. Elección y preparación de una colección de cianhidrinas de configuración absoluta conocida, tanto derivadas de aldehídos como de cetonas proquirales, estructuralmente variadas para conseguir un procedimiento de aplicación general.
3. Preparación de los derivados (ésteres) de cianhidrinas con los auxiliares quirales elegidos en el primer paso.
4. Análisis de los espectros de RMN de dichos derivados para estudiar la participación del auxiliar y la correlación de las diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta^{RS}$) con la configuración absoluta del sustrato.
5. Análisis conformacional en disolución de los ésteres de cianhidrinas e identificación del conformero representativo desde el punto de vista de RMN. Para ello, se han realizado estudios de Dicroísmo Circular (CD), RMN a distintas temperaturas y cálculos de geometría [semiempíricos (AM1), teoría del funcional de la densidad (DFT, B3LYP)]. Todos estos estudios nos han permitido construir métodos de gran fiabilidad, conformacionalmente bien establecidos para la asignación de la configuración absoluta de estos compuestos.
6. Establecimiento del método para la determinación de la configuración absoluta. En este sentido, hemos decidido abordar dos posibilidades.
 - a) métodos para la asignación de la configuración absoluta de cianhidrinas mediante la preparación de los dos derivados de un auxiliar quiral, y
 - b) métodos que utilicen un único derivado mediante la comparación de dos espectros en los que se ha producido un cambio conformacional controlado en

uno de ellos. Se han llevado a cabo experimentos de RMN de complejación con metales, de disminución de la temperatura de la sonda y en diferentes disolventes.

Respecto a la segunda parte de este trabajo de Tesis, y tras la síntesis de una γ -butirolactona, se han preparado los medios de alineamiento, bicelas fosfolipídicas a dos concentraciones distintas y un gel de polidimetilsiloxano (PDMS) en D_2O y $CDCl_3$ respectivamente. Tras comprobar que existía desdoblamiento de la señal del deuterio en los espectros de RMN de 2H de las muestras de los medios de alineamiento solos, se introdujo la lactona en dichos medios y se midieron los acoplamientos en medios isotrópico y anisotrópico, por los que se determinaron los acoplamientos dipolares residuales.



Capítulo 3: Elección del Auxiliar Quiral

3. Elección del Auxiliar Quiral

Una vez planteados los objetivos, el primer paso de la metodología de trabajo consistió en la elección del auxiliar quiral apropiado para la formación de los derivados de cianhidrinas. Las cianhidrinas derivadas de aldehídos son, formalmente, alcoholes secundarios y las cianhidrinas de cetonas, alcoholes terciarios. Se han desarrollado con éxito varios procedimientos para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios con ácidos arilmetoxiacéticos (AMAA) como agentes derivatizantes quirales (CDA) mediante la formación de los correspondientes ésteres. Sin embargo, las cianhidrinas poseen un grupo de elevada polaridad,¹¹⁷ CN, que puede influir sensiblemente en el equilibrio conformacional de los ésteres generados. Debido a ello, también se han considerado para este estudio otros reactivos que han resuelto satisfactoriamente la problemática para sustratos con otros grupos funcionales. Las principales características de cada uno de los AMAA, de Boc-fenilglicina (BPG) y de los ácidos aril-*terc*-butoxiacéticos (ATBAA) se describen a continuación.

3.1 Ácido Metoxifenilacético (MPA)

El ácido α -metoxi- α -fenilacético (MPA; Figura 27), al igual que el MTPA, ha sido uno de los auxiliares quirales más utilizados en la determinación de la configuración absoluta por RMN de alcoholes secundarios.^{97c,118}

El procedimiento para la determinación de la configuración absoluta de un alcohol secundario con este reactivo ya se ha descrito anteriormente, por lo que a continuación se describirán únicamente los principales procesos conformacionales.

3.1.a Análisis conformacional de los ésteres de MPA

Sobre los ésteres de MPA se han realizado estudios^{98a} que engloban: a) cálculos teóricos [mecánica molecular (MM), semiempíricos (AM1) y *ab initio*], b) cálculos de la contribución del efecto apantallante del anillo aromático a los desplazamientos químicos, y c) RMN dinámica para elucidar las características conformacionales de sus derivados.

¹¹⁷ (a) Rogers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 457. (b) Cumper, C.W.N.; Dev, S. K.; Landor, S.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 537.

¹¹⁸ (a) Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4929. (b) Trost, B. M.; O'Krongly, D. O.; Belletire, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595.

Como resultado de estos estudios, se identificaron los conforméromos mayoritarios en el equilibrio, se determinan sus poblaciones y el papel del anillo aromático.^{97,119} Se encontró^{98a} que el equilibrio conformacional de los ésteres de MPA de los alcoholes secundarios estaban formados por dos conforméromos principales como resultado de la rotación alrededor del enlace C α -CO (Figura 27 y 28).

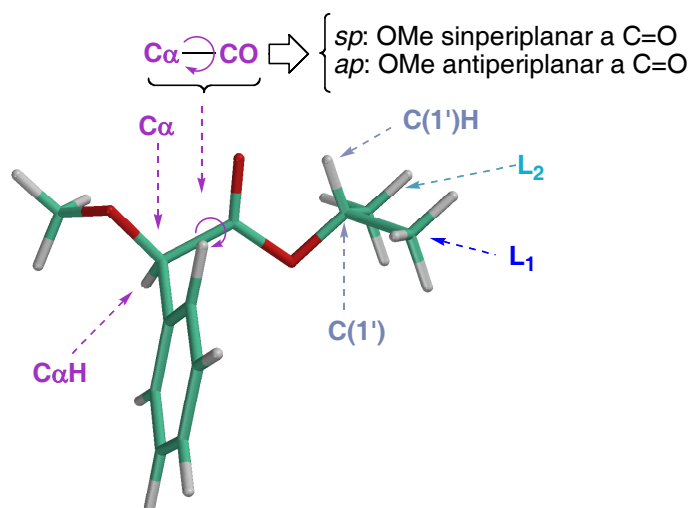


Figura 27. Conforméromos mayoritarios para los ésteres de MPA.

El más estable era el conforméromo sinperiplanar, *sp*, en el que el grupo metoxilo, el carbono $C\alpha$, y el grupo carbonilo del MPA están en el mismo plano que el hidrógeno $C(1')H$ del alcohol, con el grupo metoxilo y carbonilo en una disposición *sin*. En esta conformación, el anillo aromático es coplanar con el enlace $C\alpha$ -H, que es la mejor orientación para que el anillo aromático transmita de forma efectiva su efecto apantallante sobre los sustituyentes (L_1 o L_2) localizados de su mismo lado del plano (Figura 28).

¹¹⁹ (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732. (b) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.

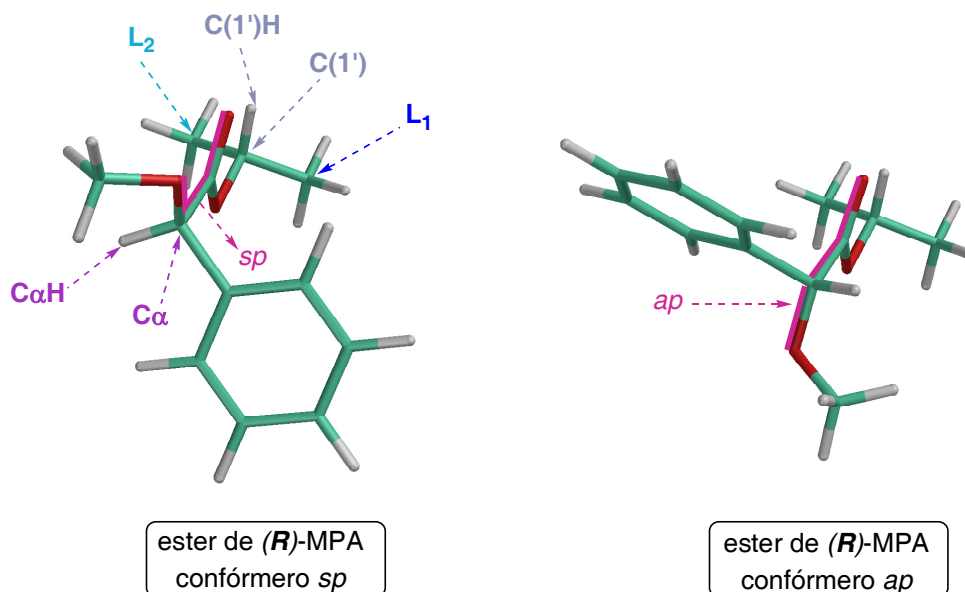


Figura 28. Conformeros *sp* y *ap* del éster de (*R*)-MPA del isopropanol.

El siguiente conformero en términos de energía es el conformero *antiperiplanar*, *ap*, que tiene el mismo reordenamiento coplanar de los grupos arriba mencionados, pero en este caso el grupo metoxilo y el carbonilo están en disposición *anti*. En esta disposición el grupo fenilo no puede transmitir su efecto apantallante a los sustituyentes L_1/L_2 tan eficazmente como en el caso discutido previamente (Figura 28). De esta forma, en el éster derivado de (*R*)-MPA, el sustituyente L_1 está apantallado por el fenilo en la conformación *sp* mientras el sustituyente L_2 no se ve afectado (Figura 29a). En contraste, el sustituyente L_2 estará ligeramente apantallado en el conformero *ap* mientras que L_1 no se ve afectado (Figura 29a). La situación opuesta ocurre en el éster derivado de (*S*)-MPA: el sustituyente L_2 se apantalla y el sustituyente L_1 no se ve afectado en el conformero *sp*, mientras que L_1 aparece ligeramente apantallado y L_2 no se ve afectado en el conformero *ap* (Figura 29b).

En conclusión, el grupo aromático del auxiliar quiral modifica los desplazamientos químicos de los sustituyentes L_1 y L_2 de una forma selectiva: en el éster de (*R*)-MPA, se espera un fuerte apantallamiento para el sustituyente L_1 , pero sólo en aquella porción de moléculas donde L_1 esté del mismo lado del plano que el fenilo (conformero *sp*). Por otro lado, en el éster de (*S*)-MPA, se espera que el sustituyente L_1 se encuentre ligeramente apantallado, pero sólo en aquellas moléculas que estén en la conformación *ap*.

Dado que el conformero *sp* es más abundante que el conformero *ap*, el sustituyente L_1 está más apantallado en el éster de (*R*)-MPA que en el de (*S*)-MPA. Un razonamiento similar

se puede llevar a cabo para L_2 , que está más apantallado en el éster de (*S*)-MPA que en el de (*R*)-MPA. Por tanto, las diferencias de desplazamientos químicos ($\Delta\delta^{RS}$) son positivas en un caso y negativas en el otro (Figura 29c). Si se considera la configuración opuesta para el alcohol (L_1 en lugar de L_2), se obtiene la distribución contraria de signos (Figura 29d), lo que demuestra que el signo de $\Delta\delta^{RS}$ es indicador de la distribución espacial de los sustituyentes:

$$\Delta\delta^{RS}_{L_1} = \delta_{L_1}(R) - \delta_{L_1}(S) < 0$$

$$\Delta\delta^{RS}_{L_2} = \delta_{L_2}(R) - \delta_{L_2}(S) > 0$$

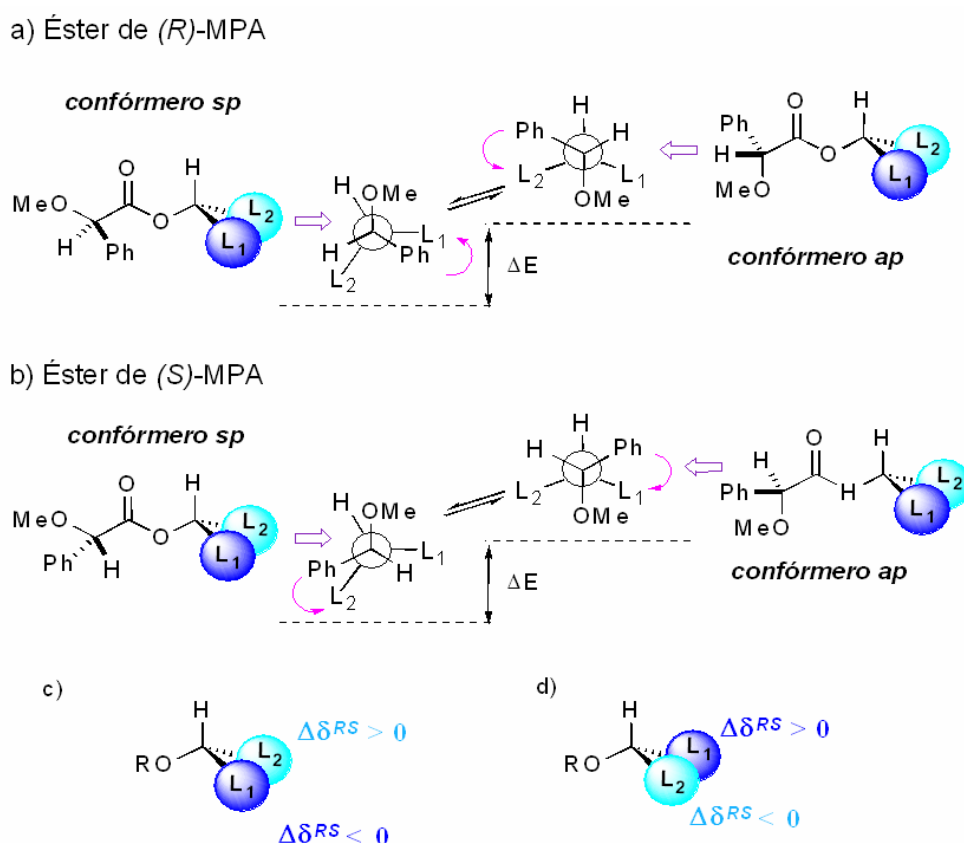


Figura 29. Equilibrios conformacionales en los ésteres de MPA.

Este equilibrio puede modificarse de forma controlada mediante la variación de la temperatura o la adición de sales de bario, proporcionando métodos para la asignación de la configuración absoluta utilizando un único enantiómero de auxiliar quiral, es decir, un único derivado del sustrato. Es de esperar que las cianhidrinas posean un comportamiento más similar a los alcoholes que a otros grupos funcionales, por lo que el MPA puede ser un buen reactivo para los objetivos planteados.

3.2 Ácido α -metoxi- α -trifluorometil- α -fenilacético. Reactivo de Mosher

El ácido α -metoxi- α -trifluorometil- α -fenilacético (MTPA) ha sido el agente quiral más utilizado para determinar la configuración absoluta de alcoholes secundarios por RMN desde que Mosher^{97ac,120} publicó su método en el año 1975.

Aunque se han propuesto métodos basados en RMN de ^{13}C , ^{19}F y ^1H , este último es el núcleo más común para la asignación de la configuración absoluta.¹²¹ El efecto anisotrópico que el MTPA ejerce sobre los sustituyentes (L_1/L_2) del alcohol permite correlacionar la posición espacial de L_1 y L_2 respecto al fenilo de la molécula de MTPA según los signos de $\Delta\delta^{SR}$ de los sustituyentes.¹²² Para ello, Mosher asume que la conformación más representativa es aquella en la que el $\text{C}(1')\text{H}$, el grupo carbonilo, y el grupo CF_3 están situados en el mismo plano (Figura 30a). Según esta disposición, los protones del sustituyente L_2 están apantallados por el fenilo en el éster derivado de (*R*)-MTPA (Figura 30a). Por otro lado, en el derivado de (*S*)-MTPA son los protones correspondientes a L_1 los que se apantallan (Figura 30b). Por tanto, se espera que el sustituyente L_1 se encuentre más apantallado en el éster de (*S*)-MTPA que en el de (*R*)-MTPA, mientras se espera que L_2 se encuentre más apantallado en el éster de (*R*)-MTPA que en el de (*S*)-MTPA.

Estos apantallamientos selectivos se expresan mediante el parámetro $\Delta\delta^{SR}$ que se define como la diferencia entre el desplazamiento químico de un determinado protón en el éster de (*S*)-MTPA y el desplazamiento químico de ese mismo protón en el éster derivado de (*R*)-MTPA. Todos los protones apantallados en el éster de (*S*)-MTPA presentarán signos negativos de $\Delta\delta^{SR}$ mientras que aquellos que están apantallados en el derivado de (*R*)-MTPA presentarán valores positivos de $\Delta\delta^{SR}$ (Figura 30c). Si la configuración del alcohol mostrado en la Figura 30c fuera la opuesta, entonces los signos de $\Delta\delta^{SR}L_1$ y $\Delta\delta^{SR}L_2$ también serían los contrarios (Figura 30d).

¹²⁰ (a) Raban, N.; Mislow, K. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4249. (b) Raban, N.; Mislow, K. *Topics in Stereochemistry*, Vol 2, p. 199-; Ed. N.L. Allinger and E. L. Eliel, Wiley Interscience, New York 1967. (c) Jacobus, J.; Raban, N.; Mislow, K. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1142.

¹²¹ (a) Kusumi, T.; Ohtani, I. "Determination of the Absolute Configuration of Biologically Active Compounds by the Modified Mosher's Method", in Cooper, R. Snyder, J. K. Ed., *The Biology-Chemistry Interface*, Marcel Dekker, Inc., New York, **1999**, pp103.(b) Pehk, T.; Lippmaa, E.; Loop, M.; Paju, A.; Borer, B. C.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1983**, *4*(7), 1572.

¹²² Se utiliza $\Delta\delta^{SR}$ en el caso de MTPA debido a que tiene configuración absoluta contraria a la mayoría de AMAA por la prioridad de los sustituyentes según la reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

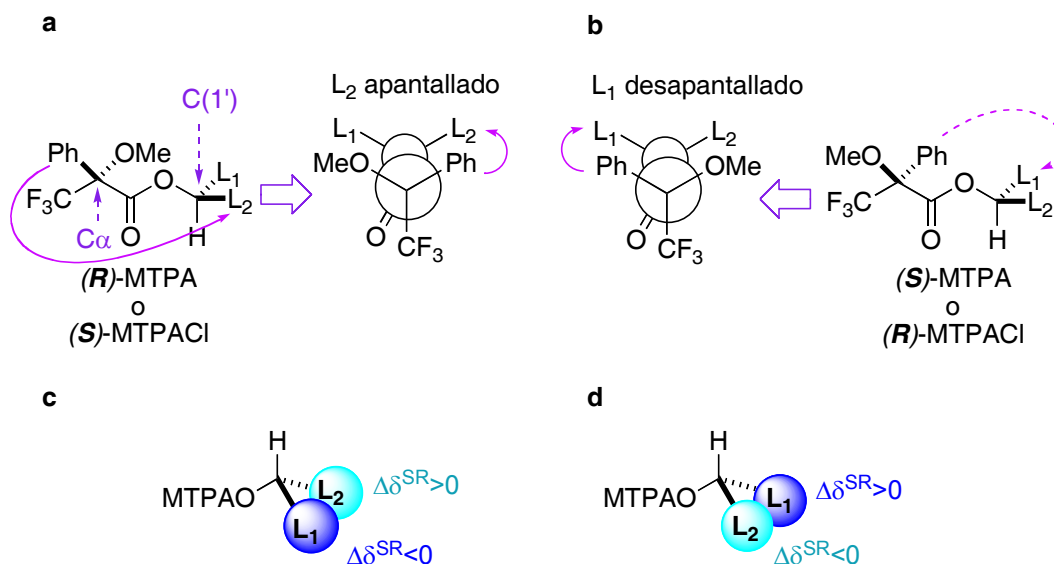


Figura 30. Modelos propuestos por Mosher (a, b) para la asignación de la configuración absoluta por RMN de ^1H y (c, d) signos esperados para los $\Delta\delta^{SR}$.

Sin embargo, el gran número de anomalías observadas en el uso del MTPA, sugirieron que el modelo empírico descrito por Mosher en el año 1973 no era totalmente representativo de la posición del anillo aromático con respecto a los sustituyentes, lo que implicó la necesidad de llevar a cabo un estudio de la composición conformacional y de la dirección exacta del efecto anisotrópico en los ésteres de MTPA.

Se llevaron a cabo estudios^{98b} que comprenden cálculos conformacionales (mecánica molecular, semiempíricos y *ab initio*) y de contribuciones apantallantes/desapantallantes (*shielding effects*) junto con experimentos de RMN a distintas temperaturas y RMN dinámica que permitieron determinar el comportamiento de los ésteres de MTPA y el modelo correcto que relaciona los espectros de RMN y la configuración absoluta.

Los resultados indican que la composición conformacional de los ésteres de MTPA es muy compleja (Figura 30). El principal proceso conformacional involucra rotaciones alrededor de los enlaces $\text{C}\alpha\text{-CO}$ y $\text{C}\alpha\text{-Ph}$ (Figura 31). El primero genera dos conformémeros: el conformémero *sp*, en el que el CF_3 está en disposición sinperiplanar con respecto al grupo carbonilo, y el conformémero *ap*, donde estos grupos están en disposición antiperiplanar. La rotación alrededor del enlace $\text{C}\alpha\text{-Ph}$ genera tres conformémeros que difieren en la orientación del anillo aromático (coplanar respecto los enlaces $\text{C}\alpha\text{-CO}$, $\text{C}\alpha\text{-CF}_3$, y $\text{C}\alpha\text{-OMe}$ respectivamente). La consideración de las energías relativas de estos tres conformémeros indican que sólo tres de las seis posibles formas son realmente representativas: *ap1*, *sp1* y *sp2*. El

orden de estabilidad es $ap1 > sp1 > sp2$, aunque las diferencias de energía son tan pequeñas (0.40 y 0.63 Kcal/mol, respectivamente) que presentan poblaciones similares y por tanto, en un espectro a temperatura ambiente habrá una contribución significativa de cada una de ellas.

Rotación $C\alpha$ -CO	Rotación $C\alpha$ -Ph ↓ Ph coplanar a	Confórmero	Carácter
CF_3 <i>sin</i> a CO sp	$C\alpha$ -OMe	sp1	apantallante
	$C\alpha$ -CO	sp2	desapantallante
	$C\alpha$ -CF ₃	sp3	
CF_3 <i>anti</i> a CO ap	$C\alpha$ -OMe	ap1	desapantallante
	$C\alpha$ -CO	ap2	
	$C\alpha$ -CF ₃	ap3	

Figura 31. Confórmeros generados en los ésteres de MTPA y características más significativas de cada uno de ellos.

El confórmero *ap1*, que tiene el grupo CF_3 antiperiplanar con respecto al grupo carbonilo, es ligeramente más estable; en este confórmero el anillo aromático produce un efecto desapantallante sobre los sustituyentes del alcohol. El siguiente confórmero, en términos de energía, es el *sp1*; donde el grupo CF_3 y el grupo carbonilo están en una disposición sinperiplanar, como en el modelo empírico de Mosher, y el anillo aromático produce un efecto apantallante sobre una parte del alcohol. El tercer confórmero, en términos

de energía, es el *sp2*, que tiene también una disposición sinperiplanar y que da como resultado un desapantallamiento sobre los sustituyentes del alcohol.

De acuerdo con esta composición, los desplazamientos químicos finales de los sustituyentes L_1 y L_2 en el espectro son el resultado de la acción combinada de estos tres conformeros promediada con sus poblaciones respectivas. Cada conformero contribuye con un efecto apantallante o desapantallante, llegándose a producir cancelaciones de los efectos, obteniéndose valores de $\Delta\delta^{SR}$ muy pequeños, tal y como se observa experimentalmente.

Por ejemplo, en el éster derivado de (*R*)-MTPA (Figura 32a), el sustituyente L_1 está desapantallado en el conformero *ap1*, mientras que el sustituyente L_2 está apantallando en el conformero *sp1* y desapantallado en el *sp2*. Por tanto, el efecto neto sobre el sustituyente L_2 va desde un valor cero a un ligero apantallamiento/ desapantallamiento dependiendo de las poblaciones relativas de los conformeros *sp1/sp2*.

Por otra parte, en un éster derivado de (*S*)-MTPA (Figura 32b), el sustituyente L_2 está desapantallado en el conformero *ap1*, mientras que L_1 está apantallado en el conformero *sp1* pero desapantallado en el conformero *sp2*. Como en el caso anterior, el resultado neto es una anulación total o parcial de los efectos, lo que origina que L_1 esté ligeramente apantallado/desapantallado o permanezca sin ser afectado por el anillo aromático del reactivo.

El resultado final para el sustituyente L_1 es que se desapantalla en el éster derivado de (*R*)-MTPA, y aparece ligeramente apantallado o no se ve afectado en el derivado de (*S*)-MTPA. El sustituyente L_2 , por otro lado, aparece desapantallado en el derivado de (*S*)-MTPA pero sólo ligeramente apantallado o no afectado en el derivado de (*R*)-MTPA. Se espera que para los protones del sustituyente L_1 los signos de $\Delta\delta^{SR}$ sean negativos, mientras que para L_2 sean positivos.

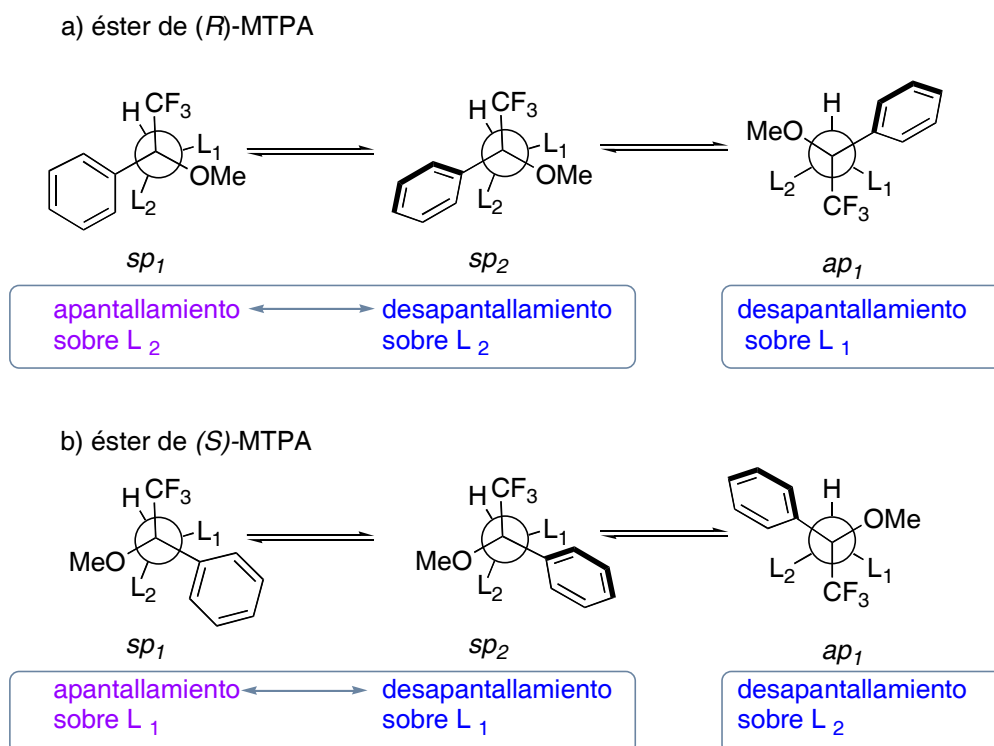
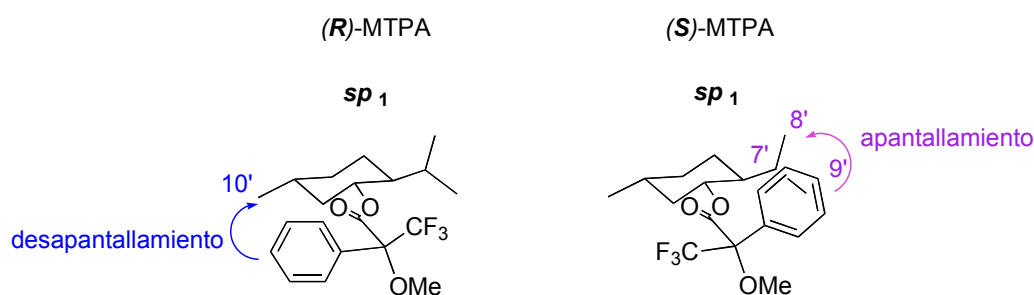


Figura 32. Efectos de apantallamiento/desapantallamiento en los tres conformeros más representativos de los ésteres de MTPA.

El soporte experimental para estas conclusiones se ha obtenido del estudio de la evolución de los espectros de RMN de los ésteres derivados de MTPA con la temperatura, mostrando a baja temperatura un desplazamiento del equilibrio hacia la forma *ap1*. Similarmente, se ha observado una buena concordancia entre los datos experimentales de desplazamientos químicos y los obtenidos del cálculo de los efectos apantallantes que el anillo aromático ejerce sobre los sustituyentes L_1 y L_2 . Tanto los cálculos como los datos experimentales demuestran que el efecto neto que ejerce el anillo aromático del MTPA sobre L_1 y L_2 es de desapantallamiento y no de apantallamiento, como se sugería en el modelo empírico propuesto por Mosher.^{97a-c}

Sobre estas bases, se formula un nuevo modelo simplificado que representa el comportamiento por RMN de los ésteres derivados de MTPA. En este modelo se toma como conformero mayoritario en el equilibrio aquel en que el grupo carbonilo, el átomo de hidrógeno sobre el átomo de carbono quiral [$CH(2')$] y el grupo CF_3 se encuentran en el mismo plano, y este último en *anti* con respecto al grupo carbonilo. De esta forma, el anillo aromático desapantalla a los sustituyentes que están del mismo lado del plano, L_1 en el éster derivado de (*R*)-MTPA y L_2 en el éster derivado de (*S*)-MTPA (Figura 33).

a) Modelo de Mosher



b) Modelo revisado

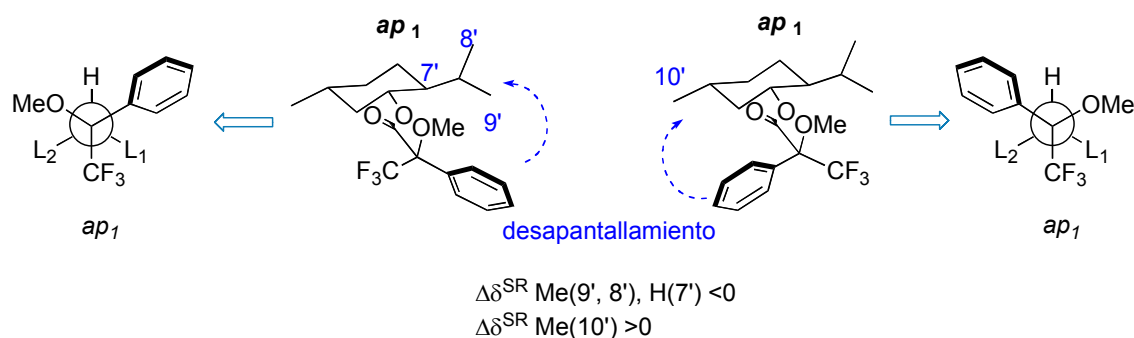


Figura 33. Modelo de Mosher^{97a} y modelo revisado^{98b} para la asignación de la configuración absoluta de ésteres de MTPA.

Los signos de $\Delta\delta^{SR}$ obtenidos mediante el modelo de Mosher y este último son coincidentes, aunque el segundo representa más fielmente la composición conformacional de los ésteres de MTPA y justifica que se obtengan valores de $\Delta\delta^{SR}$ muy pequeños en magnitud.

La existencia de tres conformeros mayoritarios en el equilibrio con energías muy similares y que contribuyen tanto con efectos apantallantes como desapantallantes a los desplazamientos químicos, nos explican las dos limitaciones más importantes en el uso de MTPA: a) los valores de $\Delta\delta^{SR}$ pequeños y b) la frecuencia a la que aparece una distribución no homogénea en los signos de los $\Delta\delta^{SR}$.

Además, pequeños cambios en el balance conformacional de alguno de los sustituyentes puede originar que ciertos protones pasen de un área apantallante a una desapantallante, incluso tomando siempre como conformero mayoritario el ap_1 .

To sum up, the use of MTPA to determine the absolute configuration of secondary alcohols is restricted to the limits imposed by the conformational equilibrium. The populations of three major conformers in the equilibrium are very similar, producing both

shielding and deshielding effects on the same substituent at a time. These features lead to small $\Delta\delta^{SR}$ values and anomalous sign distributions, proving that MTPA is not a suitable reagent to determine the absolute configuration of secondary alcohols. Similar results are expected for the conformational equilibrium of cyanohydrin esters, showing that MTPA is not considered useful for this kind of compounds.

3.3 Ácido 9-antrilmetoxiacético (9-AMA) y AMAA relacionados.

El descubrimiento del papel desempeñado por el anillo aromático en los desplazamientos químicos de RMN, ha inducido la búsqueda de reactivos más eficientes reemplazando el fenilo por otros sistemas aromáticos capaces de producir efectos apantallantes más intensos sobre los sustituyentes del sustrato.^{98a,123} Los sistemas más estudiados han sido los ácidos arilmetoxiacéticos (AMAA; Figura 34), que contienen anillos de naftilo y antrilo en lugar de fenilo. En general, todos estos compuestos producen efectos apantallantes más intensos que el MPA, y consecuentemente una mejor separación de las señales para cada uno de los diastereoisómeros. Este efecto es principalmente importante cuando se usa el 9-AMA: los valores de $\Delta\delta^{RS}$ son del orden de 3-4 veces mayores que los obtenidos con MPA.^{98a} Esta mayor separación de las señales se debe a tres factores principalmente: el intenso campo magnético originado por el anillo de antrilo, la mayor rigidez conformacional del 9-AMA, y finalmente a que el anillo de antrilo está particularmente bien orientado con respecto al sustrato.^{98a}

¹²³ (a) Seco, J.M.; Latypov, Sh. K.; Quiñoá E.; Riguera R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2921. (b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 569. (c) Kusumi, T.; Takahashi, H.; Fukushima, T.; Asakawa, Y.; Hashimoto, T.; Kan, Y.; Inouye, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4397. (d) Kusumi, T.; Takahashi, H.; Hashimoto, T.; Kan, Y.; Asakawa, Y. *Chem. Lett.* **1994**, 1093. (e) Kimura, M.; Kunoki, A.; Sugai, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1059. (f) Kouda, K.; Kusumi, T.; Ping, X.; Kan, Y.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4541.

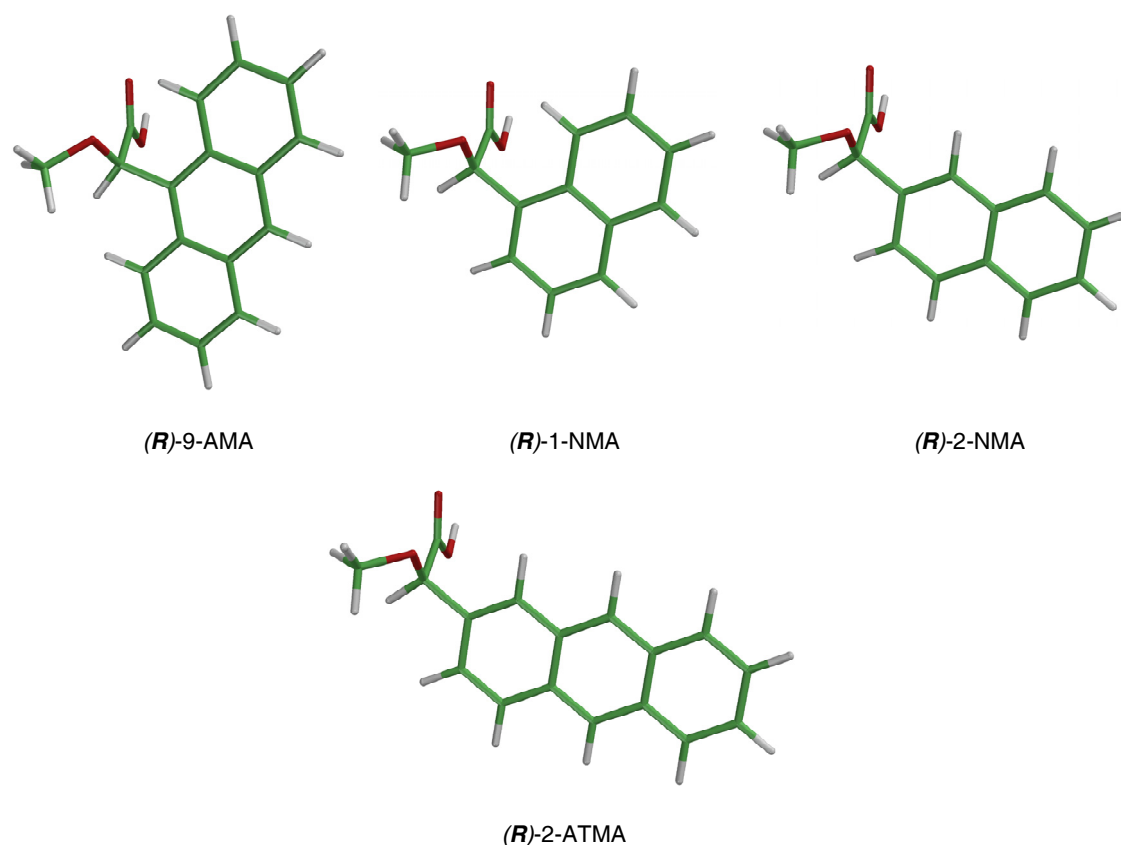


Figura 34. Estructura de los ácidos arilmetoxiacéticos (AMAA).

Estudios conformacionales^{98a} (teóricos y experimentales) basados en cálculos teóricos (mecánica molecular, semiempíricos, *ab initio* y de efectos apantallantes) y estudios de RMN (variación con la temperatura) sobre los auxiliares 9-AMA, 1-NMA, y 2-NMA (no se tiene esta información para el 2-ATMA)¹²⁴ han revelado, de forma similar a lo que sucede con el MPA, que el principal proceso conformacional es la rotación alrededor del enlace C α -CO, proceso que genera el mismo tipo de conformeros descritos para los ésteres de MPA: el conformero *sp* es el más estable, con el grupo MeO en *sin* al carbonilo, y el *ap*, el menos estable, donde el MeO está en *anti* con respecto al grupo carbonilo (Figura 35).

¹²⁴ Kouda, K.; Ooi, T.; Kaya, K.; Kusumi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6347.

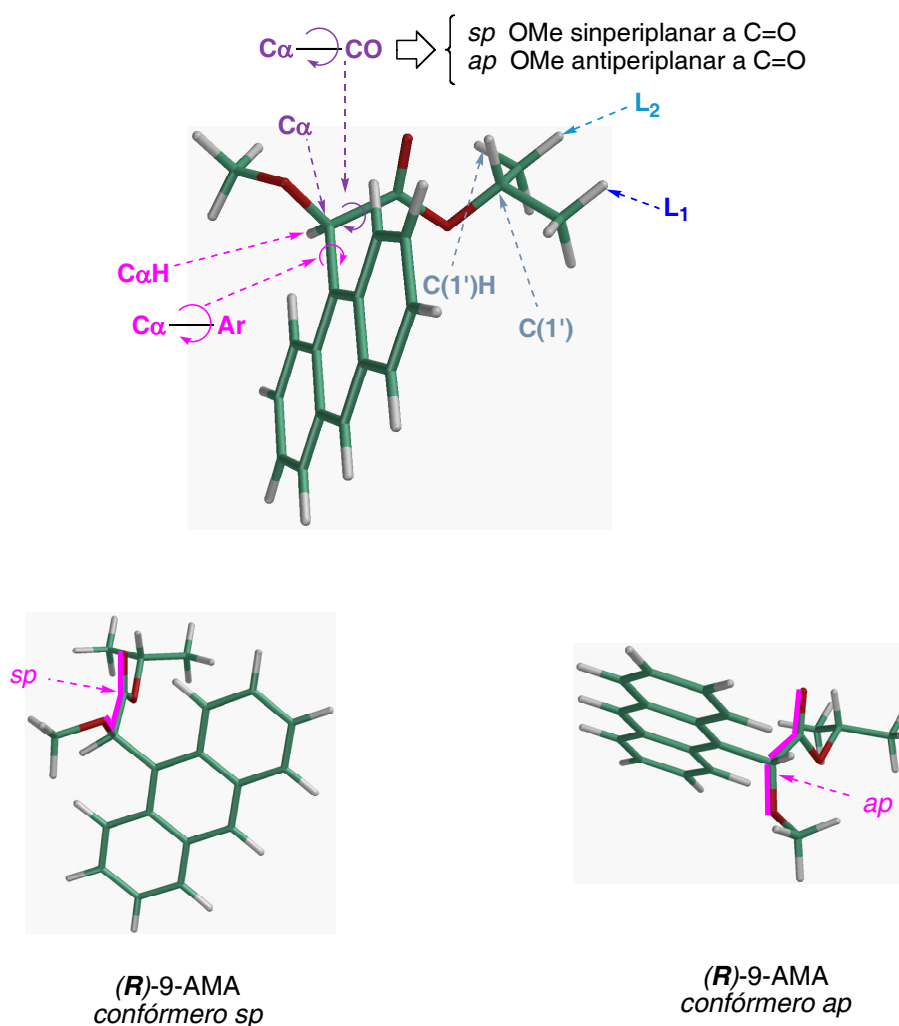


Figura 35. Procesos conformacionales predominantes en los ésteres de los AMAA. Conformeros predominantes en los ésteres de 9-AMA.

Por otro lado, en lo que se refiere a la rotación alrededor del enlace $C\alpha$ -Ar, los cálculos indican que el conformero más estable es el aquel donde el enlace $C\alpha$ -H es coplanar con el plano del anillo, como se muestra en la Figura 35. En aquellos reactivos donde la sustitución del anillo aromático es asimétrica (1-NMA, 2-NMA, y probablemente 2-ATMA), el anillo aromático está principalmente en *anti* con respecto al enlace $C\alpha$ -H (Figura 36).

Además, en el conformero más estable (*sp*), el enlace $C\alpha$ -Ar es casi perpendicular al enlace $C=O$. Esta disposición hace que la orientación del arilo sea particularmente efectiva, en términos de transmisión del efecto apantallante a los sustituyentes L_1/L_2 del alcohol.

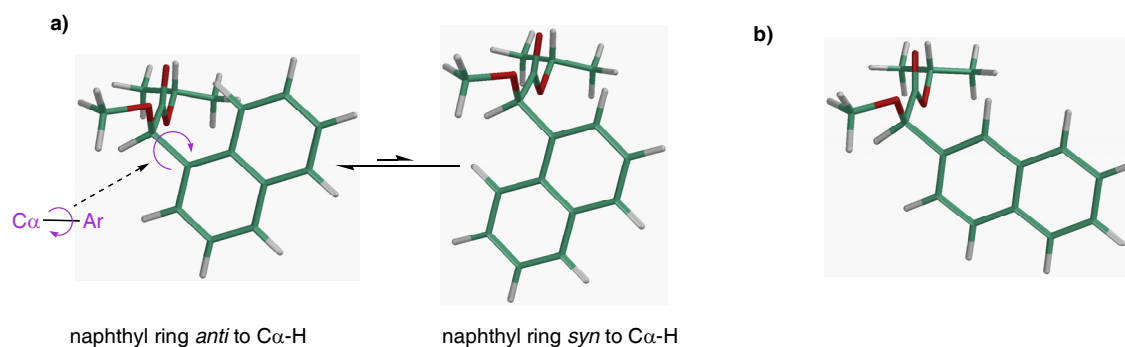


Figura 36. Confórmeros predominantes en la rotación alrededor del enlace C α -CO.

Desde el punto de vista conformacional, el equilibrio entre las conformaciones *sp* y *ap* está en todos los casos desplazado hacia el confórmero *sp* que es el más estable y el más representativo en los procesos de RMN. No obstante, las diferencias de energía⁶⁵ varían con la naturaleza del arilo y sigue el orden 9-AMA>1-NMA>2-NMA>MPA.

Por tanto, el sistema aromático juega un doble papel: al aumentar su tamaño, aumentan los efectos apantallantes y también aumenta la diferencia de energía entre los confórmeros *sp* y *ap*. Los efectos combinados de todos estos factores, hacen que el 9-AMA sea el reactivo más útil de todos ellos, produciendo unos valores de $\Delta\delta^{RS}$ mucho mayores que los originados con otros reactivos.

Por último, es necesario señalar que la posición donde esté sustituido el sistema es muy importante, ya que afecta a las barreras rotacionales de los enlaces C α -Ar y C α -CO. Por ejemplo, la barrera en el 1-NMA (Figura 36a) es mayor que en el 2-NMA (Figura 36b), y esto afecta a los resultados de RMN. Las mencionadas barreras rotacionales y las mayores diferencias de energías entre los confórmeros *sp* y *ap* con respecto al MPA producen que la población del confórmero más estable sea mucho mayor al aumentar el tamaño del anillo aromático. Este fenómeno es el responsable de que los cambios que se observan en los espectros de RMN de los derivados al disminuir la temperatura o al añadir una sal de bario (en el caso de alcoholes secundarios), sean de muy pequeña magnitud debido a que el confórmero más estable ya se encuentra muy poblado a temperatura ambiente y en ausencia de cationes metálicos. Por esta razón los cambios observados en los espectros de RMN de estos derivados pueden ser insignificantes.

AMAA derivatives with big aromatic systems (naphthyl, anthryl, etc.) cause stronger shielding effects than MPA. This fact, combined with a suitable conformational equilibrium which produces selective shielding effects on one substituent for each derivative (at least in the case of secondary alcohols) and with high energy gaps and barriers among conformers, turn AMAAs into potential chiral auxiliary reagents for the determination of cyanohydrin absolute configuration.

3.4. Boc-Fenilglicina (BPG)

La utilización de Boc-fenilglicina¹⁰¹ (BPG, Figura 37) como agente auxiliar permite generar mayores magnitudes de las diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta^{RS}$ o $\Delta\delta^{SR}$) de las que se obtienen con MTPA, MPA y otros AMAA para la determinación de la configuración absoluta de aminas primarias quirales en α .

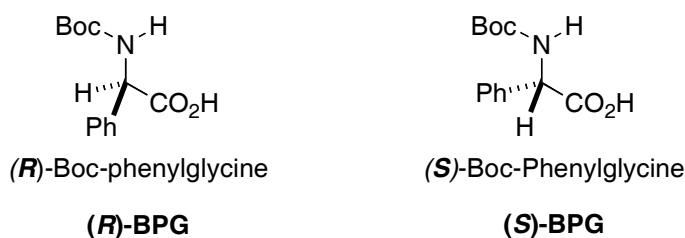


Figura 37. Estructuras de (*R*)- y (*S*)-Boc-fenilglicina.

Como es habitual, el método consiste en la formación de amidas con los dos enantiómeros de BPG y los espectros de RMN de ^1H de los diastereoisómeros generados se comparan midiendo las diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta^{RS}$) para los sustituyentes L_1 y L_2 . Los signos de $\Delta\delta^{RS}$ se correlacionan con la configuración absoluta de la amina según un modelo no empírico establecido mediante análisis computacionales de MM y semiempíricos, además de estudios experimentales de RMN exhaustivos.

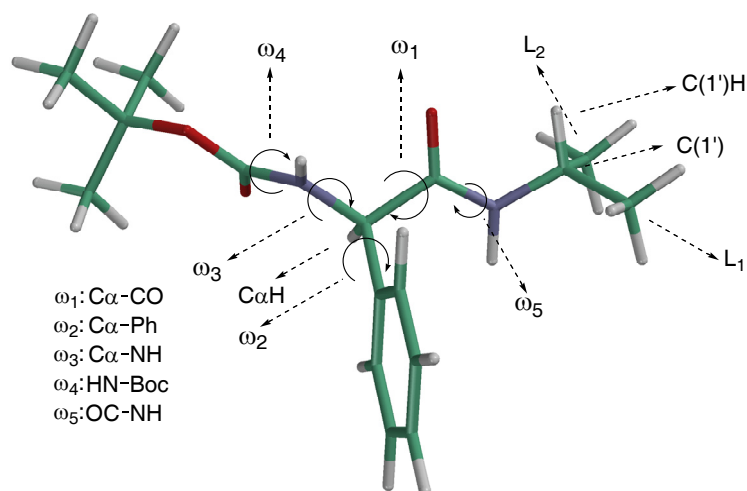


Figura 38. Generación de los conformeros de BPG.

Los principales procesos conformacionales se muestran en la Figura 38 y su estudio conduce a las siguientes conclusiones:

- El isómero Z respecto al enlace amida (CO-NH) es más estable que el isómero E.
- La rotación alrededor del enlace ω_1 (C α -CO) genera las conformaciones *sp* y *ap* (enlace C α -H y carbonilo dispuestos en sinperiplanar y antiperiplanar respectivamente)
- El grupo fenilo se sitúa coplanar al enlace C α -H por rotación del enlace ω_2 (C α -Ph).
- Los enlaces C α -H, N-H y C=O tienden a permanecer coplanares, los enlaces C α -H y N-H (ω_3) muestran preferencia por la disposición *anti* y el enlace N-H tiende a situarse en *anti* respecto al enlace C=O (ω_4).

Los estudios computacionales y de RMN muestran que el proceso conformacional más importante es el equilibrio entre los conformeros *sp* y *ap*, siendo este último el más estable. Los efectos del grupo fenilo son diferentes para cada conformero y para cada configuración del auxiliar quiral (Figura 39).

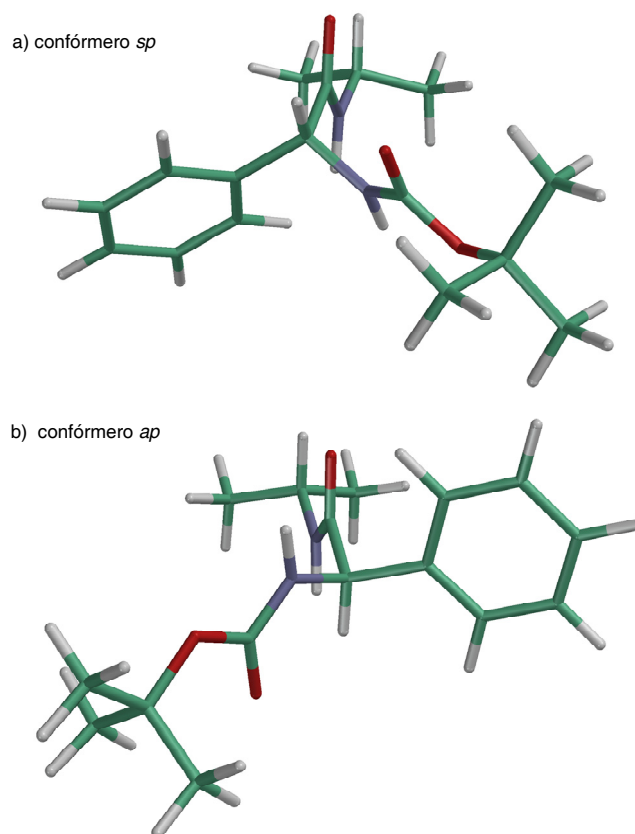


Figura 39. Principales conformeros de las amidas de BPG (a) conformero *sp* y (b) conformero *ap*.

Como el conformero *ap* es el mayoritario y además, el representativo desde el punto de vista de RMN, el modelo para correlacionar los signos de $\Delta\delta^{RS}$ con la configuración absoluta de aminas se puede simplificar, como se muestra en la Figura 40.

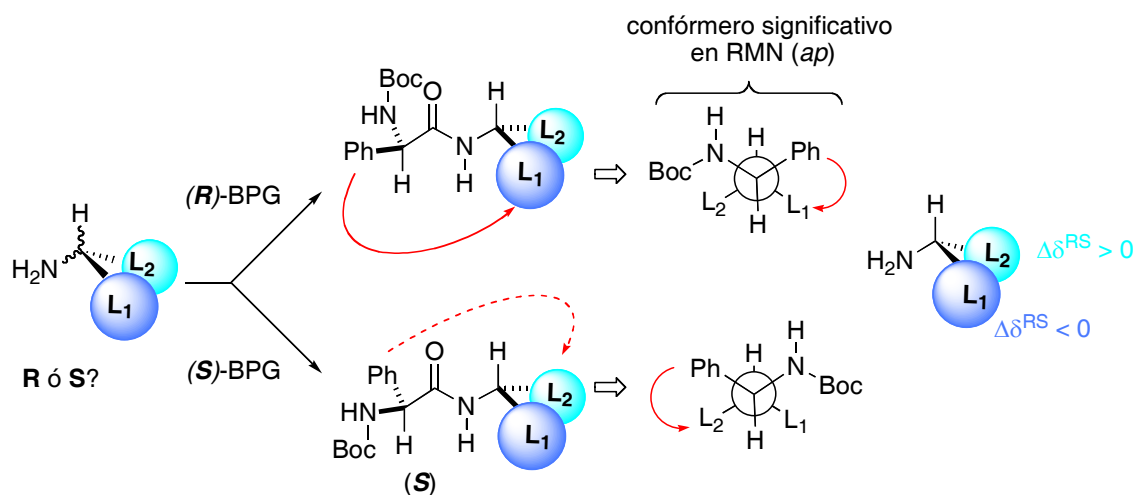


Figura 40. Modelo simplificado para la asignación de la configuración absoluta de las amidas de BPG.

La razón del éxito de BPG como agente quiral para la determinación de la configuración absoluta de aminas radica en la coexistencia de dos factores: la adecuada posición del grupo

fenilo en el conformero más estable para transmitir su efecto apantallante sobre los sustituyentes L_1/L_2 de la amina y las diferencias de energía entre los principales conformeros *ap/sp*. La buena orientación del grupo fenilo también se presenta en las amidas de MTPA,¹²⁵ sin embargo el efecto se ve atenuado por la existencia de un mayor número de conformeros en equilibrio. Las amidas de MPA también poseen un equilibrio conformacional adecuado, pero en este caso, la orientación del fenilo en el conformero más estable y representativo no es tan adecuada como en los casos anteriores.

BPG suitability as chiral reagent for the absolute configuration determination of cyanohydrins depends mainly on the conformational preference of the cyanohydrin moiety. Conformational features of this part of derivatives are expected to determine phenyl orientation regarding the cyanohydrin substituents, and therefore, final $\Delta\delta^{RS}$ values for both substituents.

3.5. Ácido 2-naftil-*terc*-butoxiacético (2-NTBA) y ácidos aril-*terc*-butoxiacéticos (ATBAA) relacionados

Con el objetivo de mejorar las diferencias de desplazamiento químico para la determinación de la configuración absoluta de tioles por RMN,¹⁰³ se desarrollaron una serie de ácidos aril-*terc*-butoxiacéticos con la expectativa de aumentar las diferencias de energía entre los conformeros *ap/sp*, ya que la sustitución del grupo fenilo por otros anillos aromáticos de mayor tamaño no ofrecieron el resultado esperado (Figura 41).

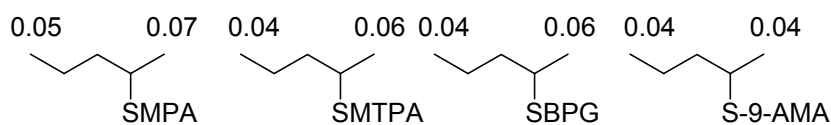


Figura 41. Valores absolutos de $\Delta\delta$ de los derivados de (\pm)-2-pentanotiol con (*R*)-MPA, (*R*)-MTPA, (*R*)-9-AMA y la (*R*)-BPG (CDCl_3).

La sustitución del metoxilo por otros grupos más voluminosos puede afectar no sólo al equilibrio conformacional en la parte correspondiente al auxiliar, sino también a la orientación del anillo debido a interacciones de tipo estérico.

¹²⁵ Seco, J.M.; Latypov, Sh.K.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7569.

En base a estas hipótesis se sintetizaron una serie de ácidos aril-*terc*-butoxiacéticos con anillos aromáticos de distinto tamaño (Figura 42). Se encontró que las diferencias de desplazamiento químico aumentan considerablemente respecto a los análogos AMAA.

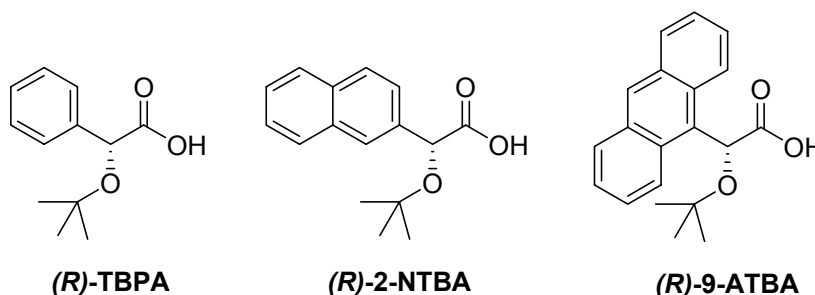


Figura 42. Estructuras de los ácidos aril-*terc*-butoxiacéticos (ATBAA).

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 *terc*-butoxilo, del grupo naftilo o a ambos. En la Figura 43 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 *terc*-butoxilo y ligeramente al cambio del anillo aromático por el 2-naftilo.

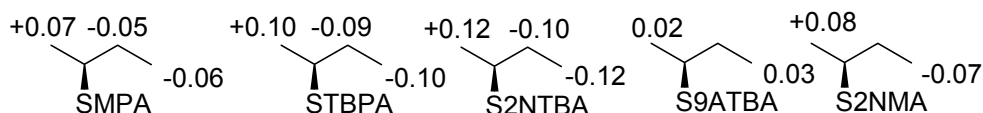


Figura 43. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ para los tioésteres diastereoisómeros del MPA, TBPA, 2-NTBA y 2-NMA del (*S*)-2-butanotiol y valores de $\Delta\delta$ de los derivados de (*R*)-9-ATBA del 2-butanotiol en valor absoluto (CDCl_3).

Para determinar cuáles son los conformeros más importantes implicados en el equilibrio conformacional de los tioésteres del 2-NTBA en disolución,¹⁰³ se realizaron cálculos teóricos DFT. 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* (Figura 44) difieren en la orientación del naftilo, que está en disposición *anti* para *ap1/sp1* y *sin* para *ap2/sp2* (referidos a la disposición relativa de H(2) aromático con respecto al enlace C α -H).

Las conformaciones más estables son la *ap1* y *ap2*, ambas 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. Esta gran diferencia de energía produce una elevada población de la forma *ap* en el equilibrio en los tioésteres del 2-NTBA.

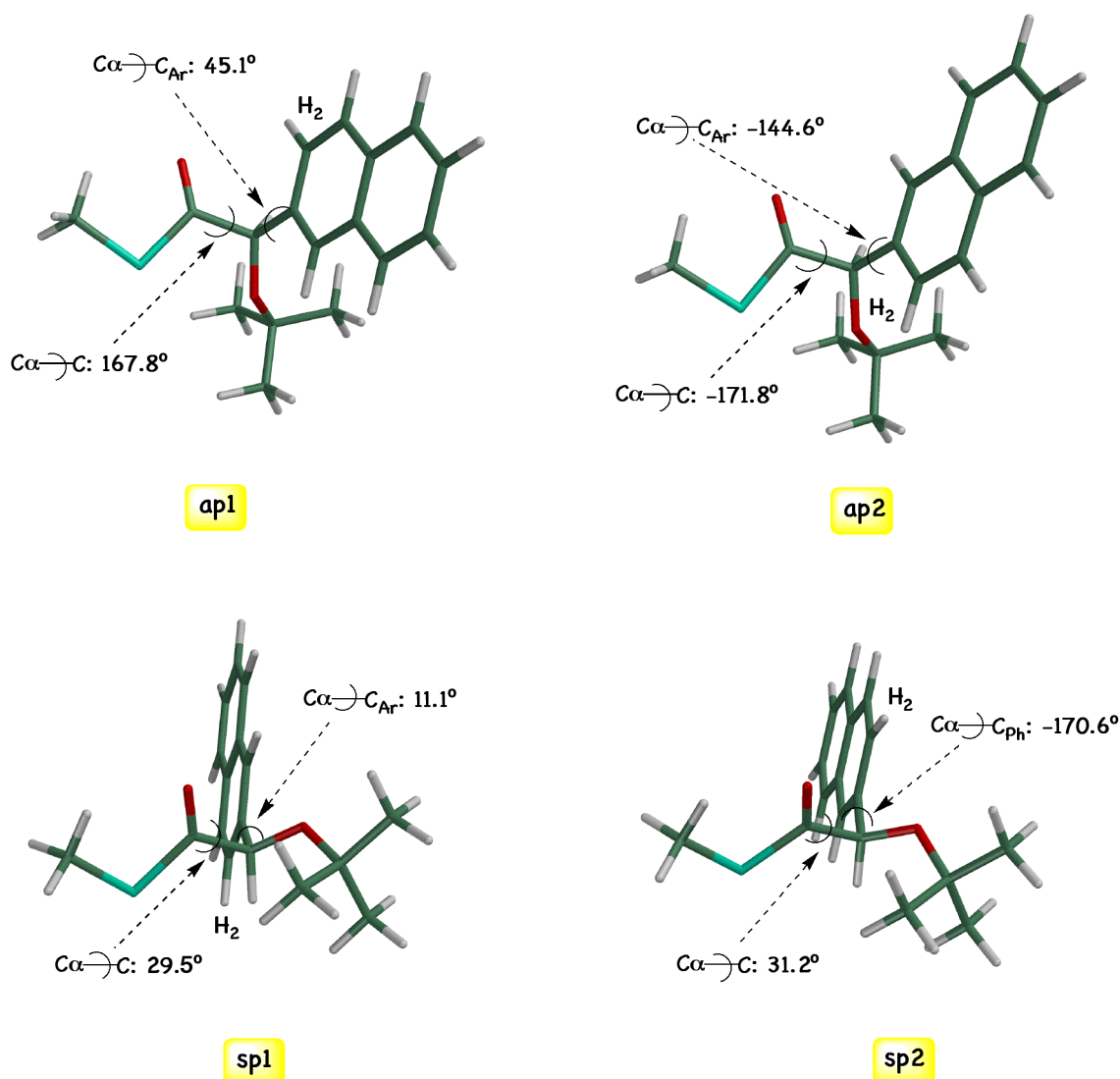


Figura 44. Conórmeros de mínima energía obtenidos a partir de cálculos DFT para el tioéster del (*R*)-2-NTBA del metanotiol.

En lo relativo a la rotación en torno al enlace S-C α , se obtuvieron tres conforméres relevantes de energías similares: la forma *sin*, en la que los enlaces CO-S y C α -H están a 0° y dos formas cisoides¹²⁶ (*c+*, *c-*), en las que los enlaces CO-S y C α -H están a +30° y -30° aproximadamente (Figura 45), independientemente de cuál sea la disposición del fragmento de MPA (*ap1*, *ap2* y *sp1*). En los principales conforméres del equilibrio, el grupo 2-naftilo apantalla al mismo sustituyentes para cada configuración del ácido, aunque no con la misma eficacia. Por tanto, en el tioéster de (*R*)-2-NTBA del (*S*)-2-butanotiol, el sustituyente etilo se encuentra apantallado por el naftilo, mientras en el tioéster del (*S*)-2-NTBA es el sustituyente metilo el que se encuentra apantallado, generando unas diferencias de desplazamiento químico $\Delta\delta^{RS}$ negativas para el etilo y positivas para el metilo. Si el butanotiol tuviese la estereoquímica opuesta, los signos de $\Delta\delta^{RS}$ serían los contrarios.

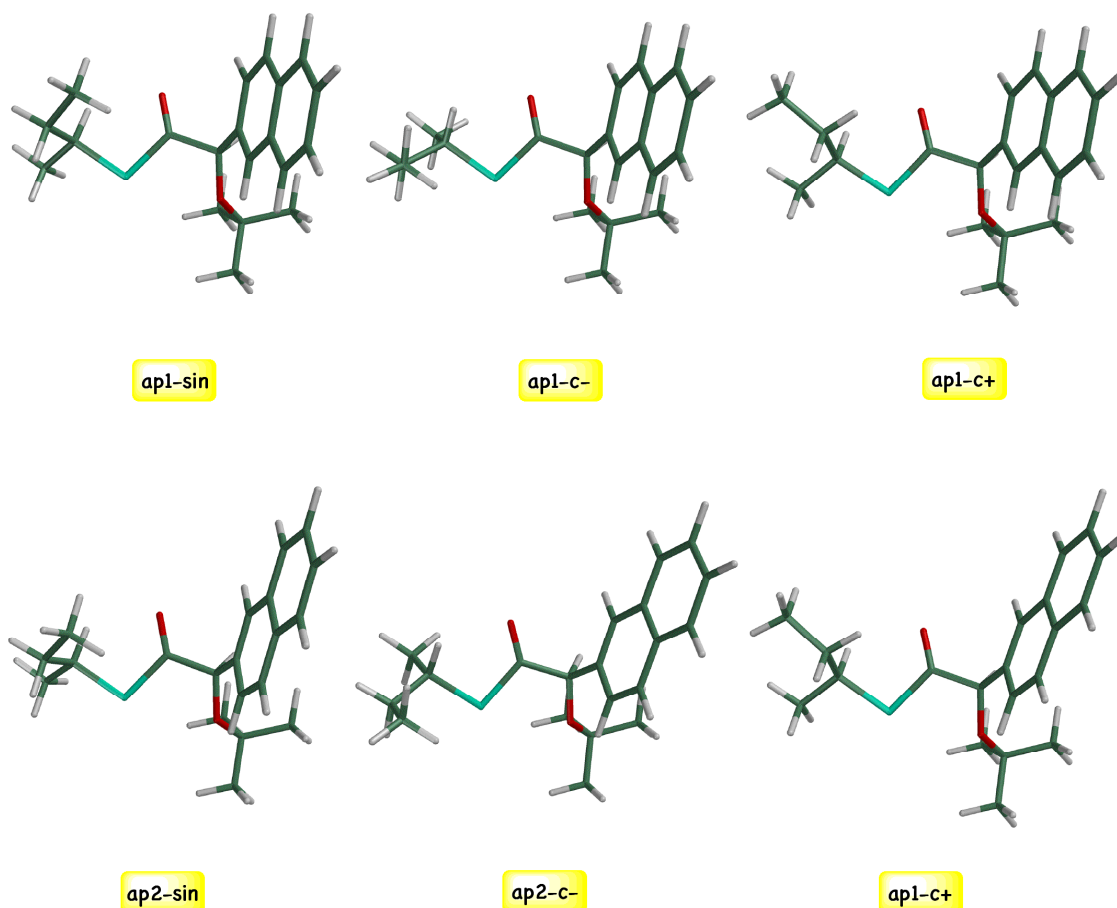


Figura 45. Conforméres de mínima energía obtenidos a partir de cálculos DFT para el tioéster del (*R*)-2-NTBA del (*S*)-2-butanotiol.

¹²⁶ West, R.; Michl, J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 821-823.

In conclusion, theoretical studies show that the increase of experimentally observed $\Delta\delta^{RS}$ values for 2-NTBA thioesters when compared to those of MPA is due to two combined factors: an increase of *ap* conformation populations (*ap1* and *ap2*) in the conformational equilibrium by the *O*^tBu group effect (increasing the energy difference between *ap/sp* conformers), together with the enlargement of the ring size.

3.6. Selección del auxiliar quiral: Aplicación a cianhidrinas

Con el fin de evaluar cuáles de los CDA descritos anteriormente son los más apropiados para llevar a cabo el objetivo de desarrollar métodos para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas, se han preparado los ésteres correspondientes con los ácidos que se acaban de describir. Se ha excluido el MTPA debido a las características conocidas de sus equilibrios conformacionales. Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos se muestran en la Figura 46.

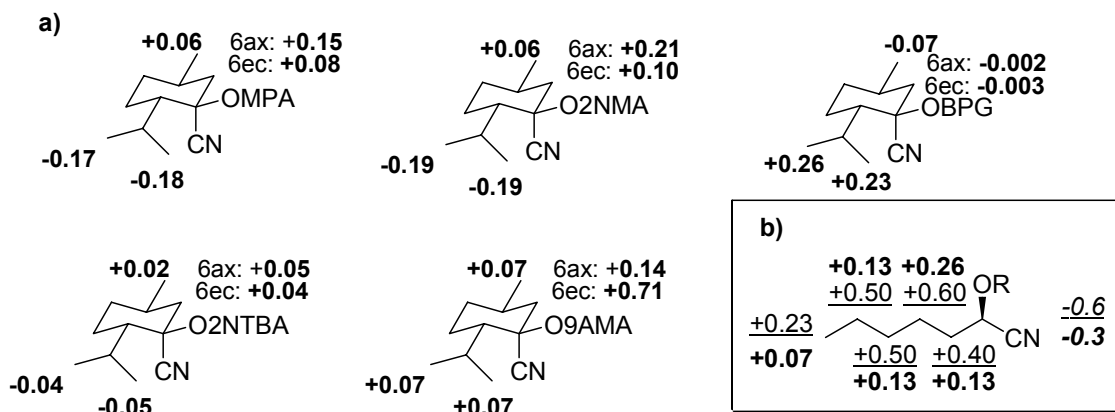


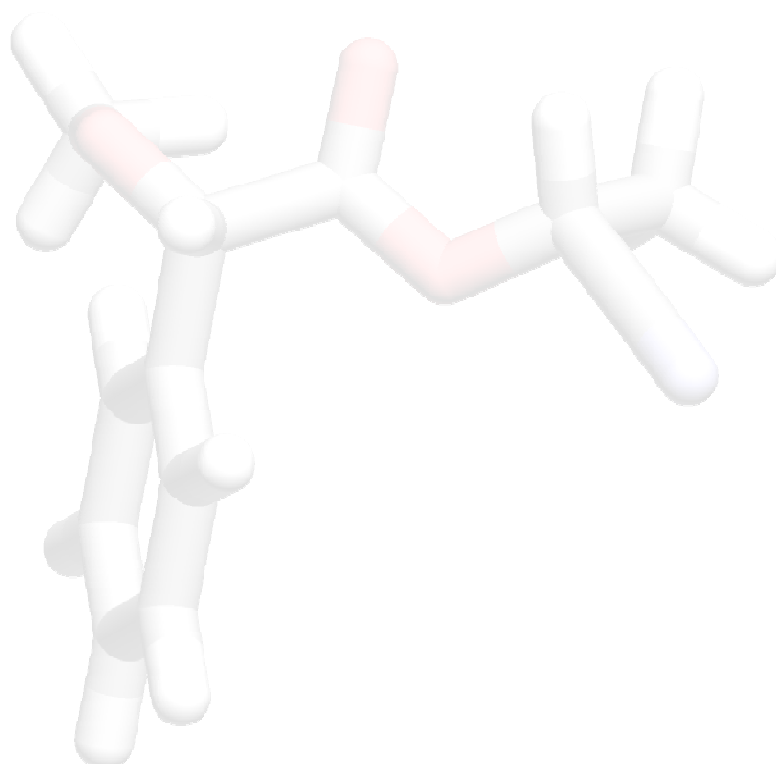
Figura 46. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de (a) la cianhidrina de configuración (*R*)- de (-)-mentona con diferentes auxiliares y (b) la cianhidrina de configuración (*R*)- de hexanal con MPA (negrita) y 9-AMA (subrayado). Los valores en cursiva corresponden a las señales de ^{13}C del grupo nitrilo.

Las mayores magnitudes de $\Delta\delta^{RS}$ se consiguen al utilizar MPA y 2-NMA como auxiliares para cianhidrinas procedentes de cetonas (Figura 46). Sin embargo, el 9-AMA, en contra de lo esperado, proporciona los mismos signos en ambos sustituyentes del carbono estereogénico. La BPG produce signos distintos de $\Delta\delta^{RS}$ para cada sustituyente, pero las magnitudes son muy diferentes en cada uno de ellos. Por un lado, se obtienen magnitudes mayores a 0.2 ppm y para el otro sustituyente, se obtienen magnitudes bastante menores (< 0.07 ppm máximo). En cuanto a las cianhidrinas derivadas de aldehídos, tanto el MPA como el 9-AMA producen diferencias adecuadas para la determinación de la configuración absoluta. Además, si el

equilibrio conformacional es adecuado, se puede investigar la viabilidad de proponer métodos para la determinación de la configuración absoluta de este tipo de compuestos utilizando un único derivado.

As it is inferred from the above reasons, MPA was chosen as suitable chiral auxiliary reagent to develop methods to determine the absolute configuration of cyanohydrins from ketones, as only one enantiomer of the 2-NMA precursor is commercially available.

Similarly, MPA and 9-AMA were chosen as suitable auxiliary reagents to determine the absolute configuration of cyanohydrins from aldehydes.



Capítulo 4: Determinación de la Configuración Absoluta de Cianhidrinas derivadas de Aldehídos: ésteres de MPA

4. Determinación de la Configuración Absoluta de Cianhidrinas derivadas de Aldehídos: ésteres de MPA

Aunque las cianhidrinas derivadas de aldehídos son formalmente alcoholes secundarios, la presencia del grupo nitrilo, de elevada polaridad,¹²⁷ geminal a un grupo hidroxilo, provoca que este tipo de compuestos bifuncionales no puedan ser evaluados como alcoholes secundarios a la hora de asignar su configuración absoluta por los métodos descritos para estos últimos sin, previamente, realizar estudios rigurosos.

Como se había comentado en capítulos anteriores, no se han descrito procedimientos generales para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas derivadas de aldehídos. Sin embargo, existe un precedente para la asignación de la estereoquímica absoluta de alcoholes secundarios con un sustituyente plano o lineal, como el nitrilo. El procedimiento, basado en la formación de hemiacetales diastereoisómeros y su análisis por RMN se describe a continuación.

4.1. Antecedentes. Lactoles de Noe

Los lactoles derivados del alcanfor, como *endo*-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ol, (+) y (-)-MBF-OH (**47.1**, Figura 47) y su dímero se han utilizado como CDA para alcoholes secundarios¹²⁸ en los que uno de los sustituyentes es plano o lineal (pl), como un nitrilo, etinilo, formilo, arilo, etc. El método consiste en la formación de un acetal con el alcohol que se pretende estudiar y cada uno de los enantiómeros de MBF-OH. La estereoquímica en el carbono 2 del hemiacetal no está fijada, por lo que se forman los dos acetales (Tipo A y Tipo B), aunque normalmente el anómero α (Tipo A) se obtiene de forma exclusiva con un alcohol enantioméricamente puro.

Los cuatro estereoisómeros posibles obtenidos a partir de un único enantiómero del hemiacetal y los dos enantiómeros del alcohol se representan en la Figura 47a. La asignación de la configuración, establecida de forma totalmente empírica, consiste en determinar las diferencias de desplazamiento químico ($\delta_{AB}-\delta_{AA}$) de los protones H(7a) y H(2) en la parte

¹²⁷ (a) Cumper, C. W. N.; Dev, S. K.; Landor, S. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 537. (b) Rogers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 457.

¹²⁸ (a) Noe, C.E.; Knollmuller, M.; Steinbauer, G.; Jangg, E.; Vollenkle, H. *Chem. Ber.* **1988**, 121, 1231. (b) Noe, C.E.; Knollmuller, M.; Oberhauser, B.; Steinbauer, G.; Wagner, W. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 729. (c) Noe, C.E. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 1591.

correspondiente al auxiliar y H-C* en la parte del alcohol. Como alternativa, también se pueden emplear las señales de carbono correspondientes. Los signos de las diferencias de desplazamiento químico se interpretan mediante las “reglas b-pl”, donde b representa el sustituyente voluminoso (bulky) y pl representa el sustituyente plano/lineal.

Por ejemplo, si se hace reaccionar un lactol de Tipo A con una mezcla enantiomérica de un alcohol de configuración mayoritaria desconocida, se obtienen dos derivados. A continuación, los diastereoisómeros obtenidos se designan arbitrariamente como A-A y A-B (Figura 47b), por ejemplo, el diastereoisómero mayoritario se designa como alcohol Tipo A y al minoritario, Tipo B. Si las diferencias $\Delta\delta = \delta H_{AB} - \delta H_{AA}$ siguen el mismo patrón que las mostradas en la Tabla 5, la configuración asignada arbitrariamente es la correcta, el derivado AA se forma a partir de un alcohol de Tipo A y el derivado AB se forma a partir de un alcohol de Tipo B. Si se obtienen los signos contrarios a los mostrados en la Tabla 5, las configuraciones opuestas son las correctas.

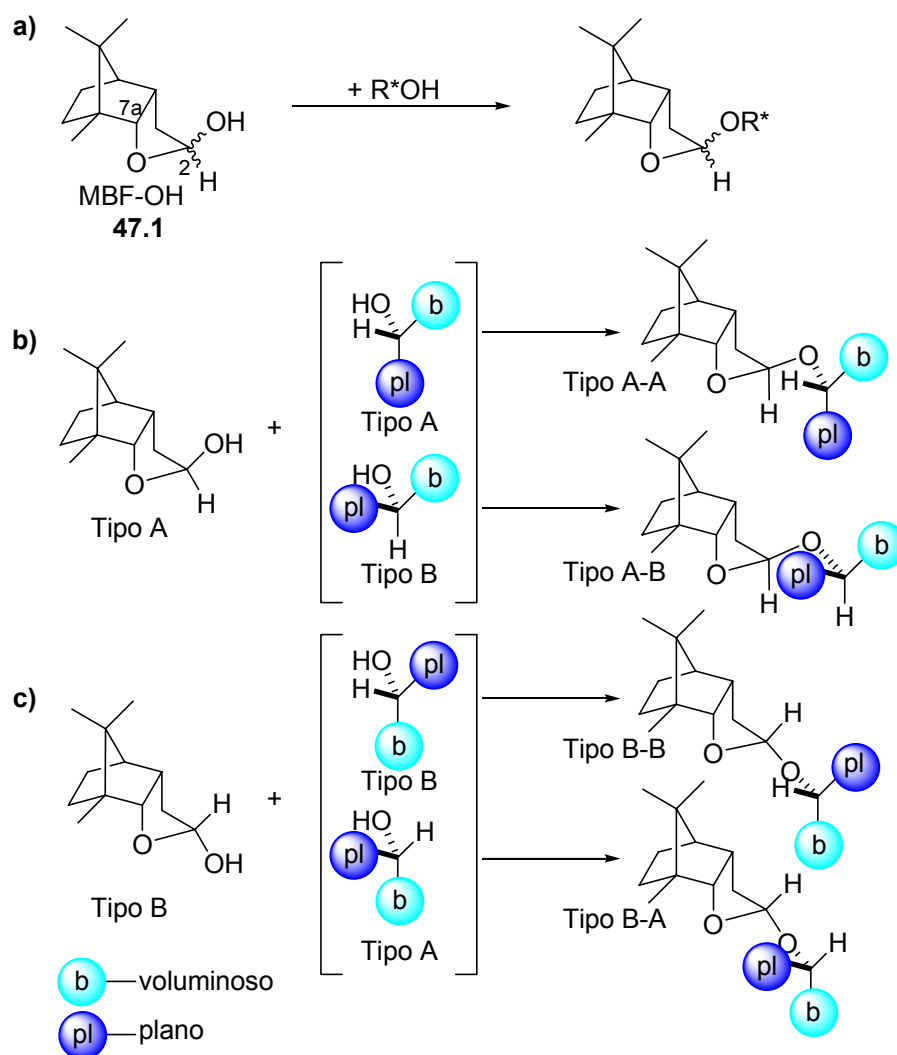


Figura 47. (a) Estructura del hemiacetal MBF-OH 47.1 y del acetal formado con un alcohol (b) diastereoisómeros posibles a partir de un hemiacetal Tipo A y (c) diastereoisómeros posibles a partir de un hemiacetal Tipo B.

Tabla 5. Reglas “b-pl” para la asignación de la configuración por el método de los lactoles de Noe.

pl	$\Delta\delta = \delta H_{AB} - \delta H_{AA}$		
	2-H	7a-H	C*-H
Arilo	>0	<0	<0
CN, CO, C≡C	<0	>0	<0

Los valores en signo y magnitud de $\Delta\delta$ de las señales más relevantes (^1H y ^{13}C) obtenidos para una serie de alcoholes de configuración absoluta conocida se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Selección de valores de desplazamientos químicos en RMN de ^1H y ^{13}C y sus diferencias para los derivados de Noe de alcoholes secundarios de configuración absoluta conocida.

Hidrógeno			Carbono					
b ^a	pl ^b		2H	7a-H	C*-H	C-2	C-7a	C*
CH ₃	CN	$\Delta\delta$	-0.13	0.23	-0.24	2.4	-0.2	1.5
C ₆ H ₅ ^c	CN	$\Delta\delta$	-0.36	0.28	-0.18	1.1	-0.2	0.5
CH ₃	C≡CH	$\Delta\delta$	-0.16	0.17	-0.06	1.1	0.0	-0.4
C ₆ H ₅ ^c	C≡CH	$\Delta\delta$	-0.59	0.18	-0.08	0.2	0.0	0.7
CH ₃	CH=O	$\Delta\delta$	-0.05	0.04	-0.23	0.8	0.3	1.7
C ₆ H ₅ ^c	CH=O	$\Delta\delta$	-0.20	0.30	-0.14	0.1	0.3	1.6
CH ₃	C ₆ H ₅ ^c	$\Delta\delta$	0.37	-0.37	-0.05	1.1	0.5	0.1
i-Pr	C ₆ H ₅ ^c	$\Delta\delta$	0.32	-0.69	-0.19	3.8	-0.2	2.6

^a b = voluminoso. ^b pl = plano, lineal. ^c En este caso ambos sustituyentes son planos/lineales, por lo que se considera que el grupo fenilo en posición β como grupo voluminoso.

Este método también es útil cuando el sustrato posee dos sustituyentes planos de distintos tamaños (Tabla 5), sin embargo, la información cuantitativa sobre el ee es difícil de obtener porque el reactivo MBF-OH muestra a menudo una importante selectividad enantiomérica.

Las diferencias de desplazamiento químico obtenidas por el método de los lactoles de Noe son lo suficientemente grandes para asignar la configuración absoluta con fiabilidad, pero la aplicación a un par de compuestos para cada sustituyente plano no son suficientes para establecer un método general debido a las limitaciones estructurales de los sustratos ensayados. Además, se trata de un procedimiento totalmente empírico, sin la existencia de otras evidencias experimentales o teóricas que lo sustenten.

4.2. Cianhidrinas derivadas de aldehídos

Con el objetivo de desarrollar un método que permita la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas derivadas de aldehídos de forma sencilla y fiable, se han seguido los siguientes pasos:

- a) se prepararon los correspondientes ésteres con los dos enantiómeros de auxiliares quirales adecuados, como MPA y 9-AMA;
- b) se analizaron los efectos apantallantes de los grupos arilo de los auxiliares sobre los distintos sustituyentes comparando sus espectros RMN, buscando una correlación entre la configuración absoluta y la distribución de signos de $\Delta\delta^{RS}$ y;
- c) se estudiaron los principales procesos conformacionales mediante RMN a distintas temperaturas, CD y cálculos de estructura, con el fin de establecer la identidad del conformero más representativo desde el punto de vista de RMN.
- d) Por último se analizó la posibilidad de formular modelos simplificados que sólo utilicen un enantiómero de auxiliar quiral.

En la Figura 48 se muestran de forma esquemática los pasos anteriores. Por lo general, esta es la metodología que suele seguirse cuando se aborda el diseño de reactivos y métodos para la asignación de la configuración absoluta de compuestos orgánicos.

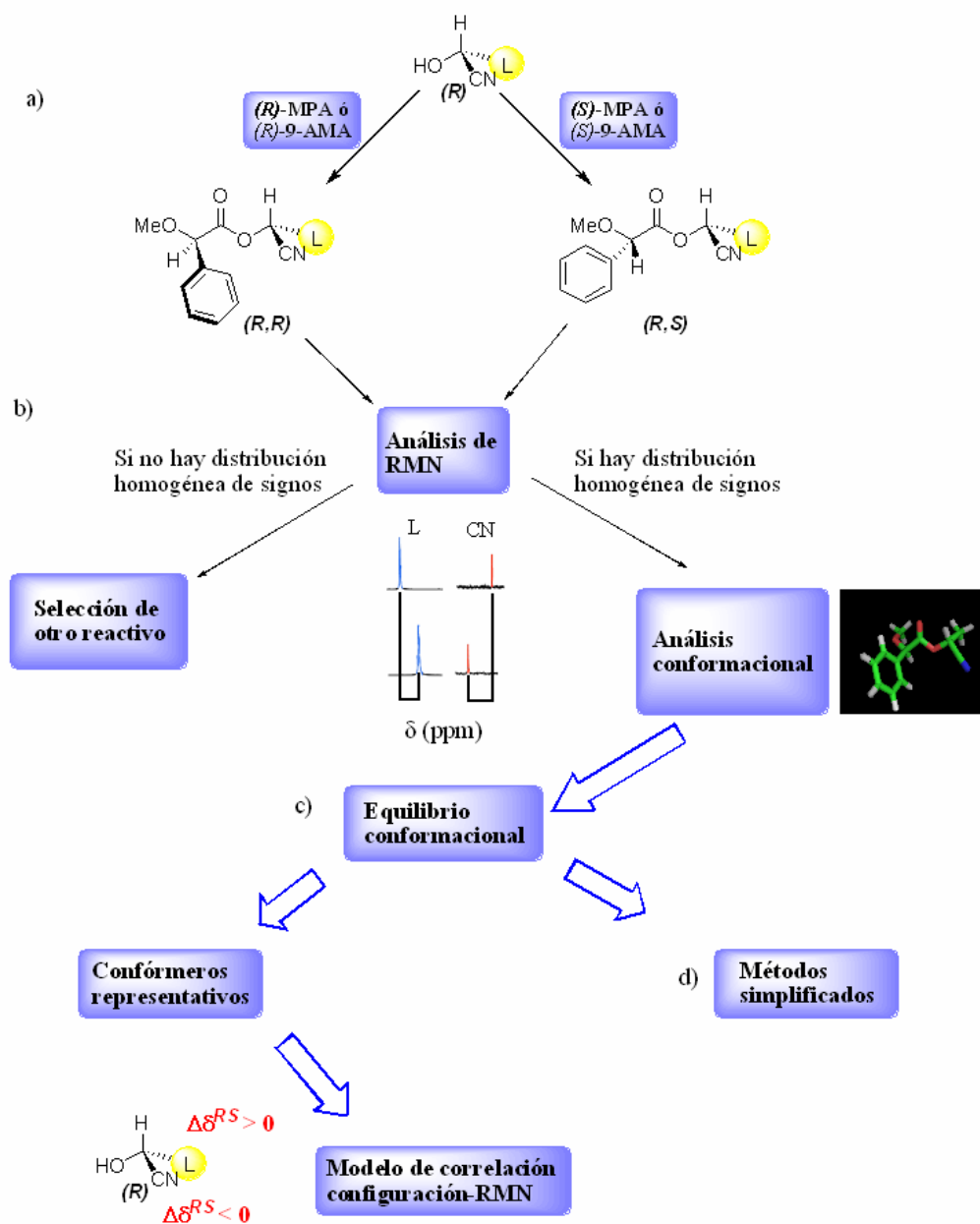


Figura 48. Estrategia para el desarrollo del método para la asignación de la configuración absoluta de cianhidrinas derivadas de aldehídos.

4.3. Estudio por RMN de los ésteres de MPA

Como se ha indicado anteriormente, el primer paso consiste en determinar de forma experimental si existe alguna distribución homogénea en los signos de $\Delta\delta^{RS}$. En primer lugar, veremos el comportamiento en disolución de los ésteres de MPA de una serie de cianhidrinas de configuraciones absolutas conocidas y estructuras variadas mediante el análisis de sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C . El carbono estereogénico de cualquier cianhidrina derivada de

aldehído posee tres sustituyentes comunes: un hidrógeno, un grupo nitrilo y un grupo hidroxilo. Por tanto, sólo un sustituyente varía de unos compuestos a otros, que se denominará L (Figura 49) a lo largo de este capítulo. A efectos prácticos hemos definido las dos posibles estereoquímicas como A y B¹²⁹ según la Figura 49.

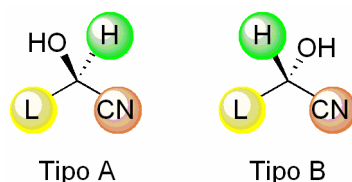


Figura 49. Configuraciones posibles de una cianhidrina derivada de aldehído.

En los espectros de RMN de ^1H de los derivados con (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxi-3-metilbutanonitrilo, de Tipo A (Figura 50), se observa que el sustituyente L (*iso*-propilo) se encuentra más apantallado en el derivado (*S*) que en el derivado de (*R*)-MPA, por lo que se obtienen unas diferencias de desplazamiento químico, $\Delta\delta^{RS}$ ($\delta^R - \delta^S$), positivas (Figura 50). En los casos de sustratos de configuración Tipo B, por ejemplo (*6R*)-1,2-3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-*galacto*-heptopiranoanonitrilo, el sustituyente L se encuentra apantallado en el derivado (*R*), por lo que las diferencias $\Delta\delta^{RS}$ obtenidas tienen signo negativo (Figura 51).

¹²⁹ Se ha considerado más apropiada esta nomenclatura para definir la distribución espacial de los sustituyentes que las reglas CIP.

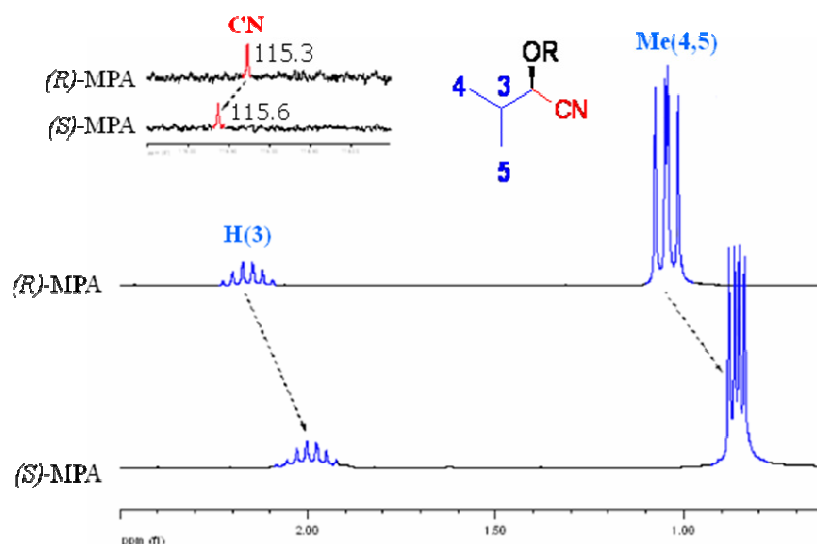


Figura 50. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los derivados de (*R*) y (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*R*) de isobutiraldehído (Tipo A).

Por lo general, todos los métodos de RMN para la determinación de la configuración consisten en la comparación de los signos de $\Delta\delta^{RS}$ de dos sustituyentes del carbono asimétrico. En este caso, además de utilizar los datos del grupo L, es posible utilizar los datos de $\Delta\delta^{RS}$ de ^{13}C correspondiente al grupo nitrilo. Experimentalmente, se ha comprobado que el nitrilo se encuentra más apantallado en el derivado (*R*) que en el derivado de (*S*)-MPA para un sustrato de configuración Tipo A, proporcionando un signo de $\Delta\delta^{RS}$ negativo (Figura 50). En el caso de cianhidrinas de Tipo B, los efectos apantallantes en ambos derivados y por tanto, el signo de $\Delta\delta^{RS}$ son los contrarios (Figura 51).

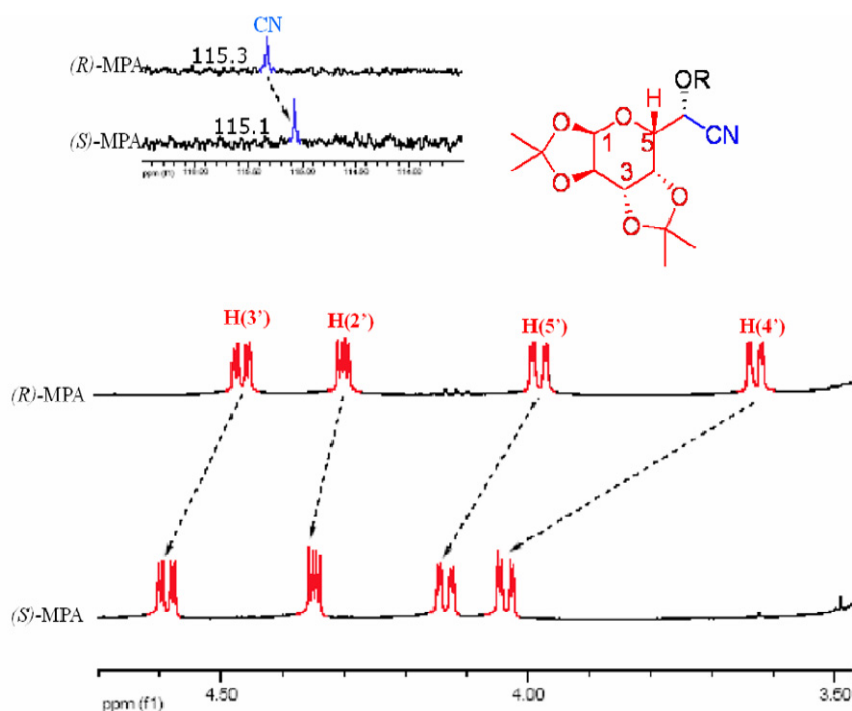


Figura 51. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina (*6R*)-1,2-3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galacto-heptopiranonitrilo (Tipo B).

Para comprobar que este comportamiento es de carácter general, se ha seleccionado un grupo de cianhidrinas de Tipo A estructuralmente variadas, preparado los correspondientes ésteres de MPA y comparado los espectros de RMN. Se encontró que todas ellas mostraron el mismo comportamiento desde el punto de vista de RMN. Las estructuras de estos compuestos y los valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos se muestran en la Figura 52.

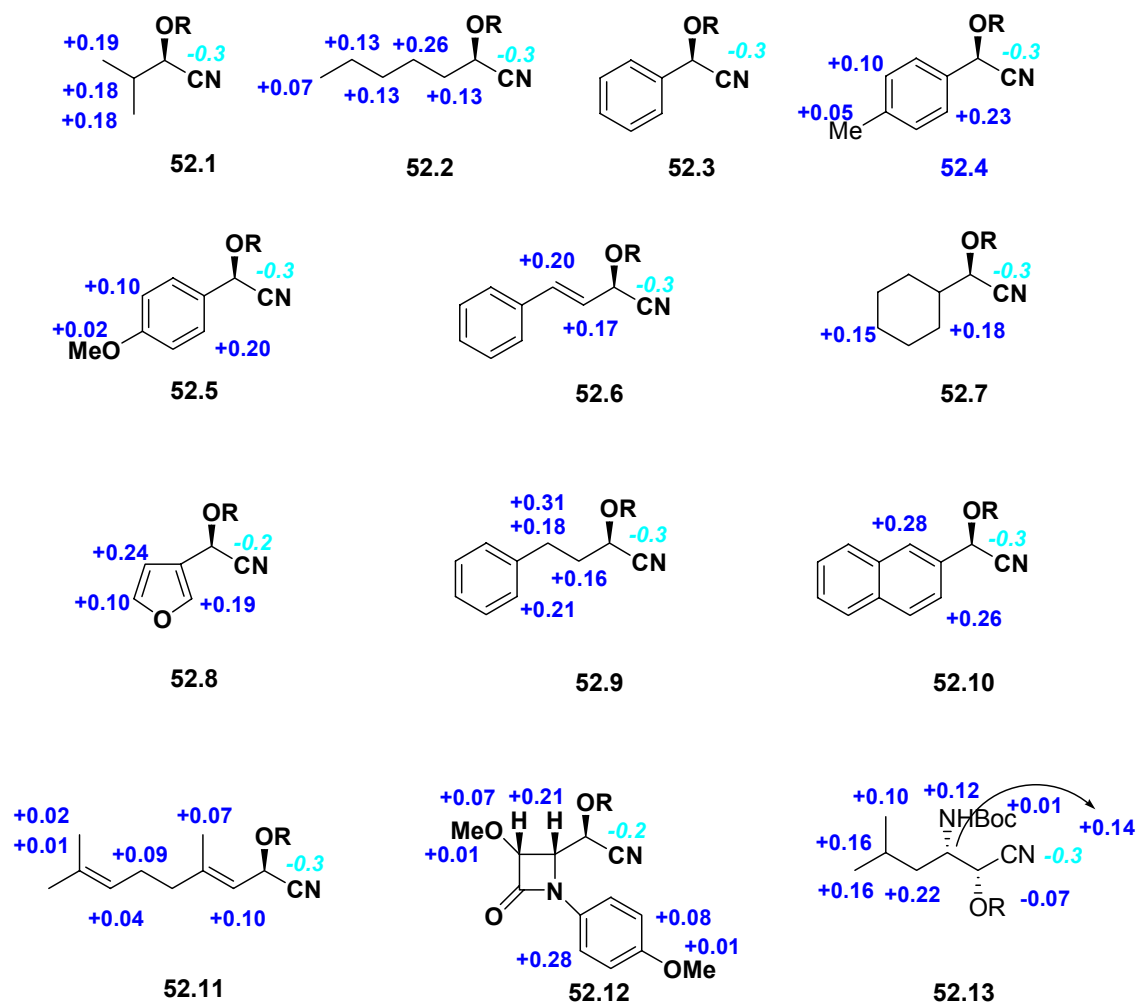


Figura 52. Estructuras de las cianhidrinas Tipo A estudiadas con MPA y valores de $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H (negrita) y ^{13}C (cursiva).

También se ha seleccionado un grupo de cianhidrinas de Tipo B, todas ellas de configuraciones absolutas conocidas, y se ha comprobado que en todos los casos también siguen la misma tendencia por RMN (Figura 53) que el derivado de galactosa mostrado en la Figura 51.

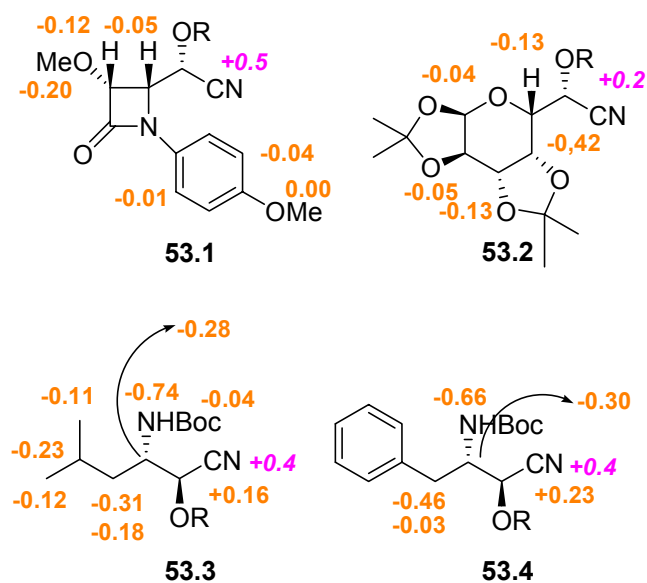


Figura 53. Estructuras de las cianhidrinas Tipo B estudiadas con MPA y valores de $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H (negrita) y ^{13}C (cursiva).

A la vista de los resultados experimentales, se puede formular un método empírico de correlación configuracional (Figura 54), que consta de los siguientes pasos: preparación de los derivados de MPA, comparación de los espectros de RMN y cálculo de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ del sustituyente L y del grupo CN. Si el signo de $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H para el sustituyente L es positivo y el signo de $\Delta\delta^{RS}$ de ^{13}C para el nitrilo es negativo, la configuración absoluta del sustrato es la representada en la Figura 54a. En caso contrario, es decir, $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H para el sustituyente L es negativo y $\Delta\delta^{RS}$ de ^{13}C para el nitrilo es positivo, la configuración es la que se muestra en la Figura 54b.

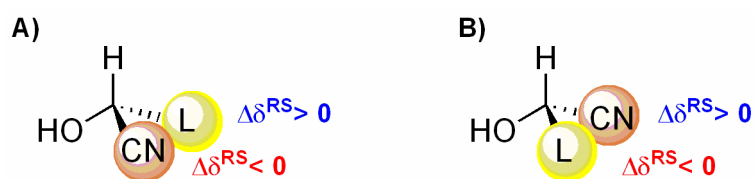


Figura 54. Distribuciones experimentales de signos de $\Delta\delta^{RS}$ de cianhidrinas derivadas de aldehídos con MPA.

Para establecer la validez y limitaciones de este método, se procedió a estudiar los fundamentos de esta distribución de signos mediante un análisis conformacional detallado, estudiando las rotaciones alrededor de los enlaces más importantes para deducir los principales conformeros en equilibrio, y lo más importante, el conformero más representativo desde el punto de vista de RMN.

4.4. Análisis conformacional

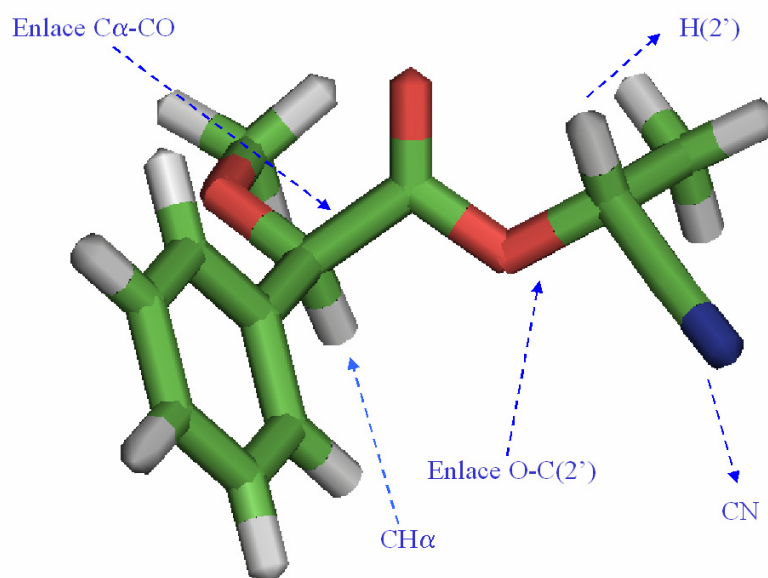


Figura 55. Principales enlaces estudiados de los ésteres de cianhidrinas.

Para realizar el análisis conformacional, se llevaron a cabo estudios de Dicroísmo Circular (CD), estudios de RMN dinámica (RMND) y cálculos de estructura semiempíricos y DFT (AM1 y B3LYP respectivamente). Dichos estudios se centraron principalmente en la rotación de dos enlaces: el enlace $C\alpha$ -CO de la parte correspondiente al MPA (Figura 55), que determina la dirección del efecto apantallante del fenilo; y el enlace O-C(2') de la parte correspondiente a la cianhidrina (Figura 55), que determina la preferencia espacial de los sustituyentes respecto al auxiliar. Con la ayuda de estos estudios se obtiene información sobre dos aspectos: el equilibrio conformacional y el conformero más representativo desde el punto de vista de RMN, responsable de las tendencias observadas en los signos de $\Delta\delta^{RS}$ y que se utilizará para formular el modelo de correlación configuracional.

Teniendo en cuenta las tendencias observadas en los espectros de RMN, se pueden proponer varios conformeros que expliquen ese comportamiento. Estos conformeros se muestran en la Figura 56. Como ya se ha comentado en capítulos anteriores, es conocido que los ésteres de los AMAAs poseen dos conformeros predominantes en equilibrio generados por la rotación alrededor del enlace $C\alpha$ -CO, de los cuales el más estable es el *sp*, en el que el carbonilo y el metoxilo se sitúan de forma coplanar y en disposición *sin* (Figura 56a-b) y el *ap*, donde el carbonilo y el metoxilo también se encuentran coplanares, pero en *anti* (Figura 56c-d). En base a estas conformaciones, para cada MPA se pueden proponer cuatro

conformeros en la parte correspondiente al sustrato que justifiquen que los sustituyentes estén apantallados/desapantallados en los espectros de RMN: dos *sp* y dos *ap*.

En los conformeros *sp-a* y *ap-s* del éster de (*R*)-MPA (Figura 56a y 56c), el fenilo apantalla al protón unido al centro quiral, mientras que en los conformeros *sp-g+* y *ap-g-* del mismo derivado (Figura 56b y 56d), es el grupo CN el que se encuentra bajo el efecto del fenilo. En el caso del éster de (*S*)-MPA, el sustituyente L es el que se encuentra apantallado en todos los conformeros (Figura 56e-h).

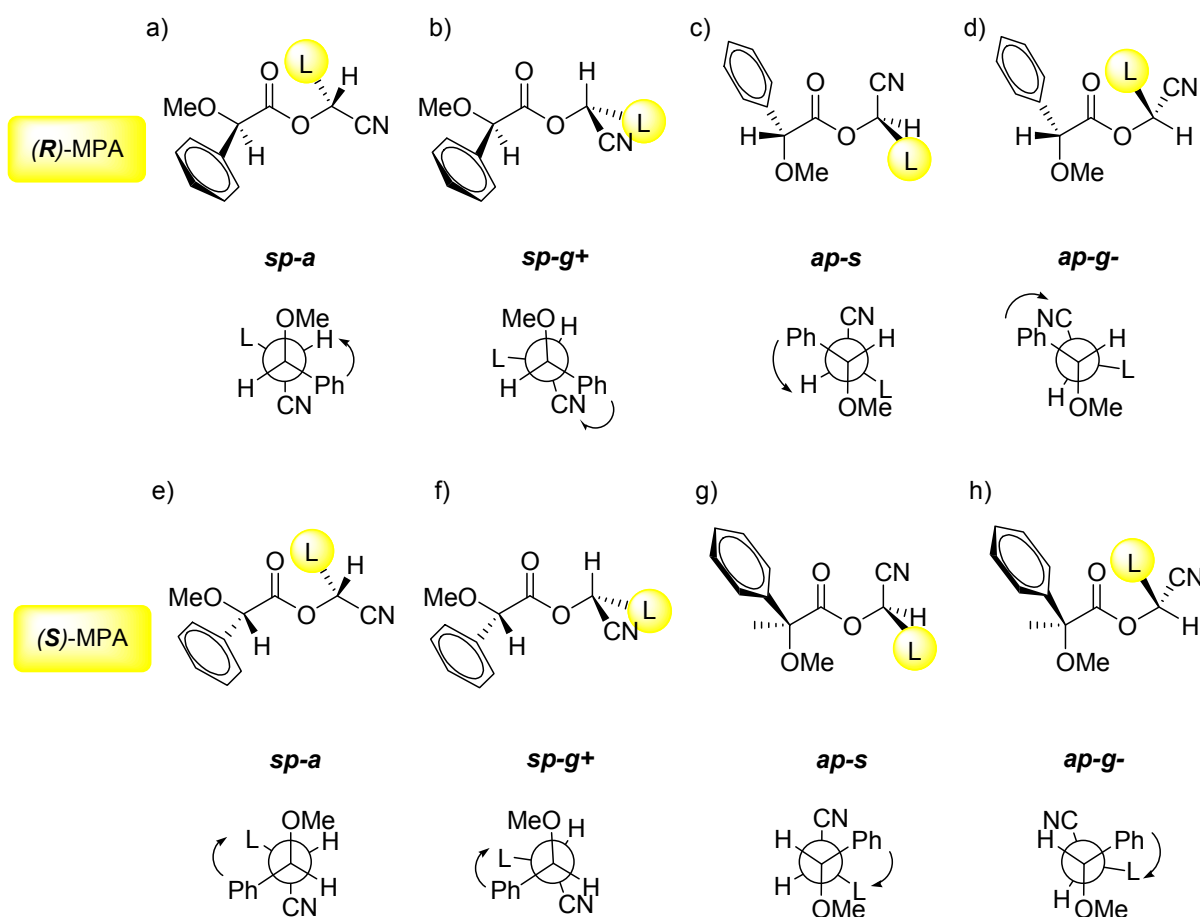


Figura 56. Posibles conformeros de los ésteres de (*R*)-MPA de cianhidrinas procedentes de aldehídos.

En principio, cualquiera de estos cuatro conformeros podría explicar las tendencias observadas en los signos de las tendencias observadas en los signos de $\Delta\delta^{RS}$ y, por lo tanto, podría ser el representativo desde el punto de vista de RMN. A continuación, se mostrarán los estudios que permitieron la identificación correcta del conformero más representativo desde el punto de RMN.

4.4.1. Estudios de Dicroísmo Circular (CD). Enlace C α -CO y O-C(2')

Para obtener información acerca de la preferencia conformacional sobre la rotación alrededor del enlace C α -CO del auxiliar se ha recurrido a la técnica de Dicroísmo Circular. De acuerdo con las reglas del octante recogidas en la bibliografía,¹³⁰ los efectos Cotton de cada conformero son los siguientes: en el caso del derivado de (*R*)-MPA, el conformero *sp* tiene un efecto Cotton negativo, mientras que el *ap* lo tiene positivo y en el caso de un derivado de (*S*)-MPA sucede lo contrario, el conformero *sp* tiene un efecto Cotton positivo y el *ap* negativo (Figura 57). En todos los casos el signo del efecto Cotton viene definido por el cuadrante que ocupa el fenilo.

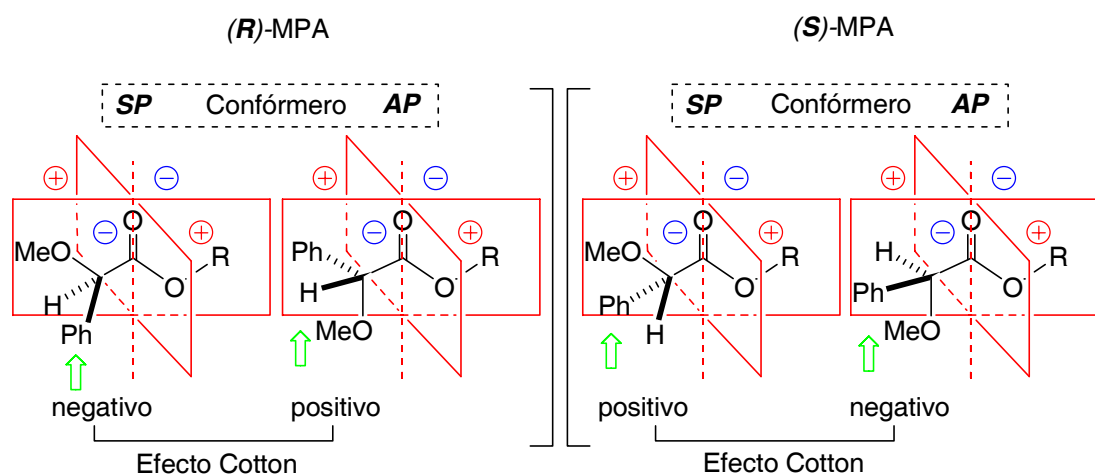


Figura 57. Efectos Cotton de los diferentes conformeros de los derivados de MPA y reglas del octante.

Dado que el espectro de CD de un derivado de MPA es la media ponderada de la contribución de cada conformero aislado ($\Delta\epsilon^{SP}$, $\Delta\epsilon^{AP}$) y las poblaciones respectivas en el equilibrio (p^{SP} , p^{AP}), tal y como refleja la ecuación [1], cada derivado de MPA tendrá un efecto Cotton del mismo signo que el conformero predominante en el equilibrio.

$$\Delta\epsilon = \Delta\epsilon^{SP} p^{SP} + \Delta\epsilon^{AP} p^{AP} \quad [1]$$

Cuando se registraron los espectros de CD de los ésteres de (*R*)-MPA y (*S*)-MPA de la cianhidrina de (*R*)-2-heptanonitrilo, se pudo observar un efecto Cotton a 222-224 nm,

¹³⁰ Barth, G.; Voelter, W.; Mosher, H. S.; Bunnenberg, E.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 875.

asociado a la transición $n-\pi$ del carbonilo. Experimentalmente, para los ésteres derivados de (*R*)-MPA el efecto Cotton es negativo mientras que para los ésteres derivados de (*S*)-MPA el efecto Cotton es positivo, por lo tanto, queda reflejada la preferencia del MPA por la conformación *sp* (Figura 58) alrededor del enlace $C\alpha-CO$.

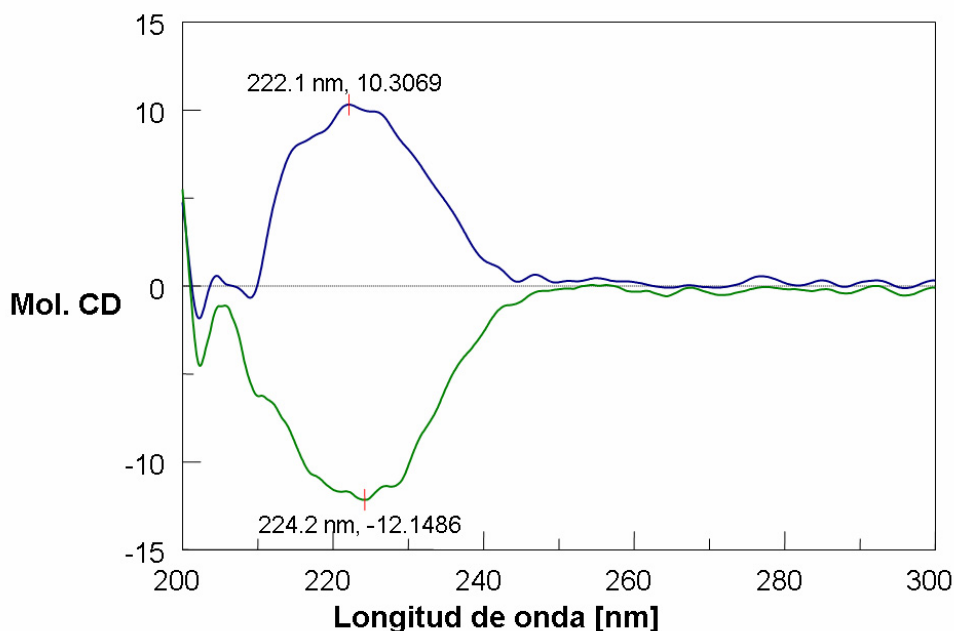


Figura 58. Espectros de CD de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA, en verde y azul respectivamente, de la cianhidrina de (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo (MeOH, $c = 10^{-5}$ M).

Por otro lado, la regla del octante también nos permite obtener información sobre la preferencia conformacional alrededor del enlace $O-C(2')$. Dado que en un éster, la parte correspondiente al alcohol posee una flexibilidad conformacional mucho mayor que la del ácido, el posible efecto Cotton es de menor intensidad.

Para determinar la preferencia conformacional del enlace $O-C(2')$, hemos registrado el espectro de CD del acetato de (*R*)-mandelonitrilo que hemos tomado como modelo. Dicho experimento permite obtener información sobre la disposición relativa del carbonilo y el fenilo (Figura 59a), aplicando la regla del octante.

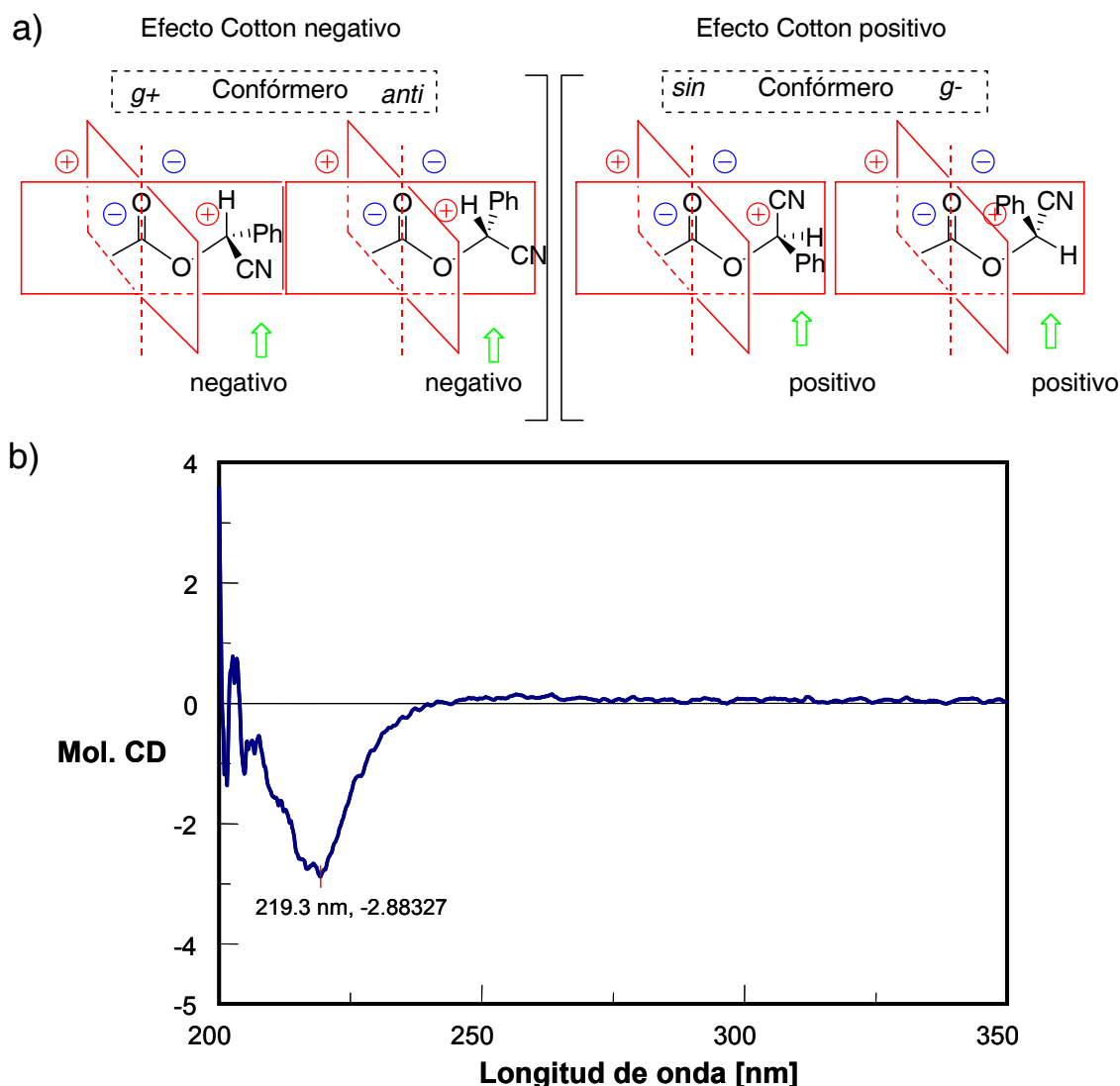


Figura 59. (a) Efectos Cotton de los posibles conformeros del acetato de (*R*)-mandelonitrilo y reglas del octante. (b) Espectro de CD del acetato de (*R*)-mandelonitrilo en MeOH, $c = 0.0001$ M.

Experimentalmente, en el espectro de CD se observa un efecto Cotton negativo a 219 nm (Figura 59b, que corresponde igualmente a la transición $n-\pi$ del carbonilo), lo que indica que el fenilo debe ocupar uno de los cuadrantes definidos por el signo negativo en la Figura 59a: *g+* o *a*.

Por tanto, según los resultados de CD, los posibles conformeros predominantes quedan reducidos a dos, el *sp-a* y el *sp-g+* (Figura 56a-b y 56e-f). Un equilibrio entre ambos conformeros explicaría perfectamente las distribuciones de signos de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos experimentalmente y que se muestran en las Figuras 52 y 53.

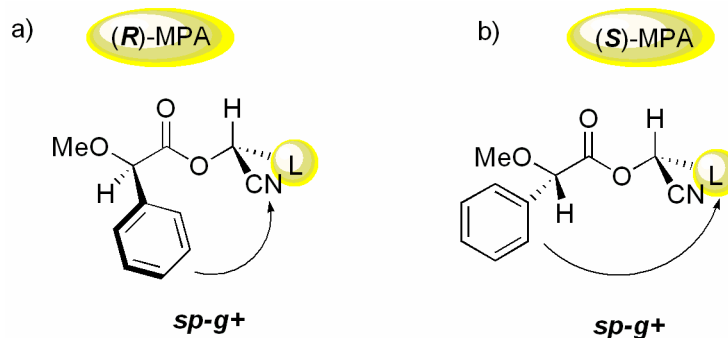


Figura 60. Conformeros representativos desde el punto de vista de RMN y efectos aromáticos apantallantes de los ésteres (a) de (*R*)-MPA y (b) de (*S*)-MPA de cianhidrinas.

Como conclusión tras el análisis de todos los $\Delta\delta^{RS}$ y los estudios de CD se asume como conformero representativo en RMN para este tipo de cianhidrinas el *sp-g+*, dado que el conformero *sp-a* no produciría diferencias importantes en los desplazamientos de ^{13}C del grupo CN. Así, en el derivado de (*R*)-MPA (Figura 60a), para una cianhidrina de la configuración absoluta que se muestra en la Figura 60, el fenilo ejerce un efecto anisotrópico apantallante sobre el grupo CN (Figura 60a), mientras que en el éster de (*S*)-MPA ese efecto anisotrópico lo sufre el sustituyente L (Figura 60b). Por tanto, los signos resultantes de $\Delta\delta^{RS}$ son positivos para L y negativos para el carbono del nitrilo. Obviamente, en caso de una cianhidrina de configuración contraria, los signos serán opuestos.

4.4.2. Cálculos de Energía

Con el objetivo de analizar con más detalle los posibles conformeros presentes en equilibrio e identificar el conformero más estable de forma más fiable, se realizaron cálculos de energía de tipo semiempírico (AM1) y DFT (B3LYP) en fase gas. Se eligió como cianhidrina modelo el (*R*)-2-hidroxiopropionitrilo (cianhidrina de acetaldehído) debido a su sencillez estructural. Como resultado, se obtuvieron tres conformeros de mínima energía para el enlace O-C(2'): *g+I*, *g+II* y *g-* para cada conformero entorno al enlace C α -CO, *ap* y *sp*. Los conformeros *g+I* y *g+II* se caracterizan porque el CN forma un ángulo positivo con el carbonilo y se diferencian en que el ángulo que forma H(2') con el carbonilo es positivo (*g+I*) o negativo (*g+II*) de aproximadamente $+25^\circ$ y -25° respectivamente, mientras el conformero *g-* forma un ángulo negativo con el carbonilo. Los conformeros *sp-a* y *ap-a*, en que el CN se sitúa en *antiperiplanar* al carbonilo, se transforman en *g+I* o *g+II* durante la minimización, tanto en AM1 como en B3LYP.

En el éster de (*R*)-MPA, el conformero de menor energía es el *sp-g+I*, en el que el CN se encuentra situado bajo el efecto apantallante del fenilo del MPA. Los siguientes conformeros en términos de energía son *ap-g+I* y *ap-g+II* por este orden. Los apantallamientos que ejerce el fenilo los sufren H(2°) y el metilo (L en el caso general), respectivamente (Figura 61). Los conformeros *g-* son los de energía más elevada, por lo que no tendrán una población importante en el equilibrio (Tabla 7).

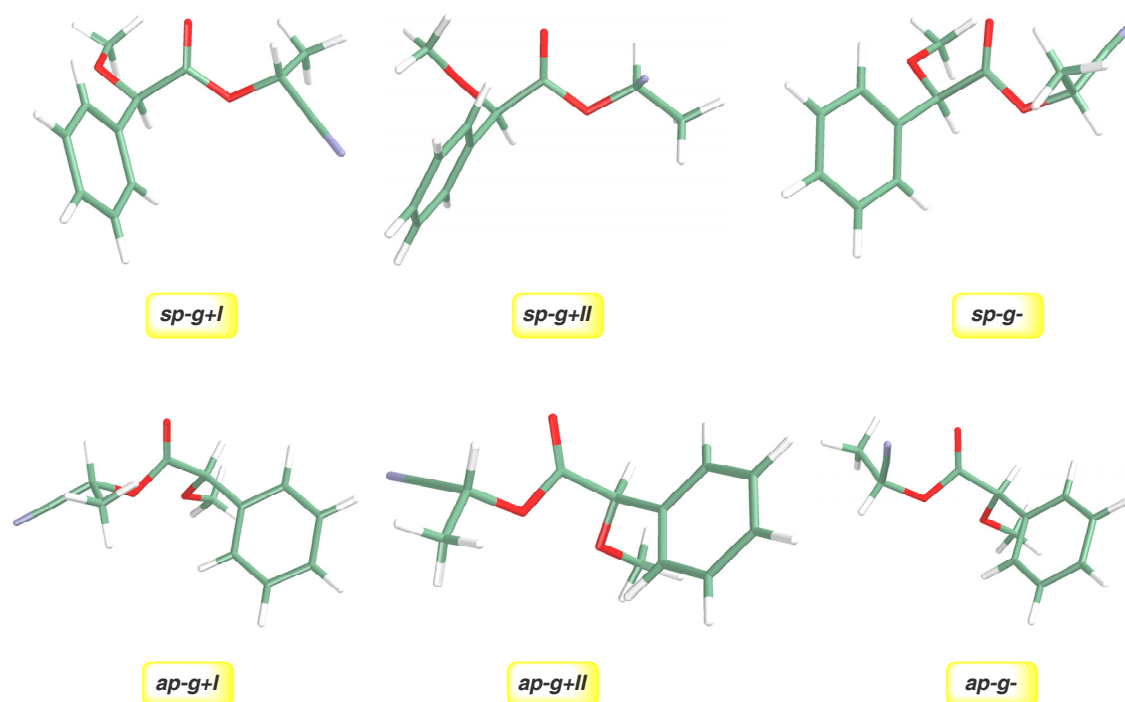


Figura 61. Principales conformeros del éster de (*R*)-MPA de (*R*)-2-hidroxiopropionitrilo.

Tabla 7. Energías relativas de los conformeros del éster de (*R*)- y (*S*)-MPA de (*R*)-2-hidroxiopropionitrilo en Kcal/mol (B3LYP/6-31+G(d) y AM1).

Conformero	(<i>R</i>)-MPA	(<i>S</i>)-MPA
<i>sp-g+ I</i>	0.00/*	0.00/*
<i>sp-g+ II</i>	1.85/0.00	0.04/0.00
<i>sp-g-</i>	2.09/1.42	3.14/1.74
<i>ap-g+ I</i>	0.56/*	0.71/*
<i>ap-g+ II</i>	0.67/1.16	0.89/0.77
<i>ap-g-</i>	2.95/2.82	2.82/1.16

* El conformero *g+I* se transforma en *g+II* durante la minimización.

En el caso del éster de (*S*)-MPA, nos encontramos con dos conforméromos *sp* (*g*+I y *g*+II) de energías muy parecidas (Tabla 7), en los que además, el fenilo del MPA apantalla selectivamente al mismo sustituyente, el metilo (L). Es decir, son prácticamente equivalentes desde el punto de vista de la RMN en ambos derivados. Por lo tanto, se considerarán como si fuesen el mismo conforméromo en las discusiones sucesivas. Los siguientes conforméromos en energía son los *ap* análogos a los anteriores, esto es, *ap-g*+I y *ap-g*+II, donde el fenilo apantalla al grupo CN, que también son equivalentes en RMN. De nuevo los conforméromos *g*- son los de menor importancia (Figura 62).

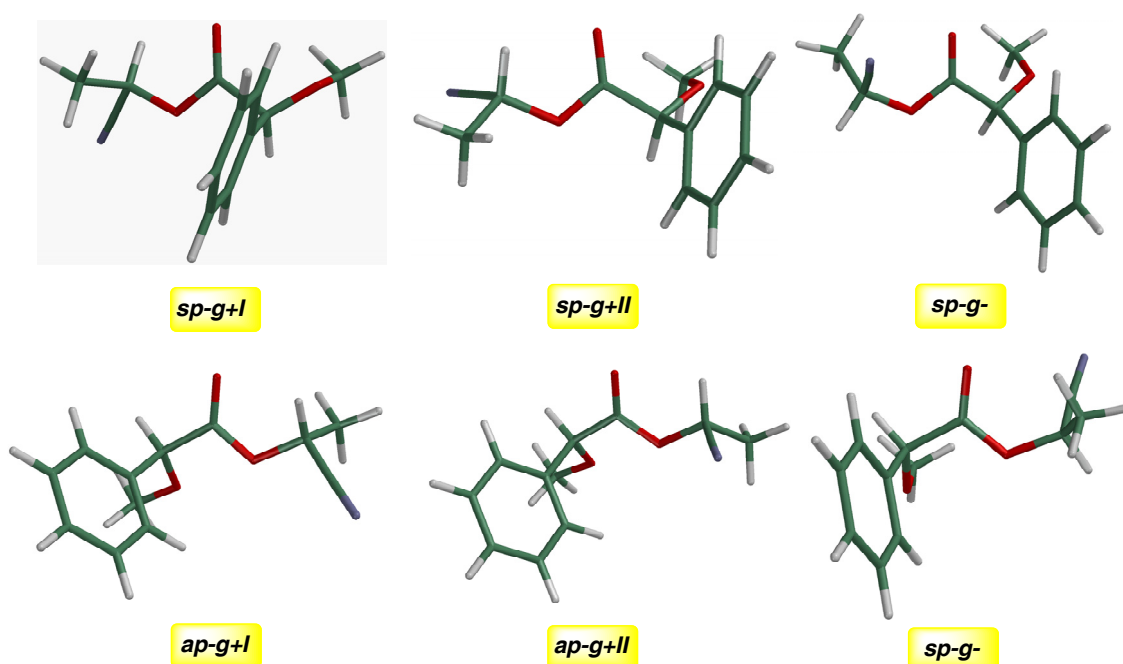


Figura 62. Conforméromos principales del éster de (*S*)-MPA de (*R*)-2-hidroxiopropionitrilo.

De estos estudios se extraen las siguientes conclusiones:

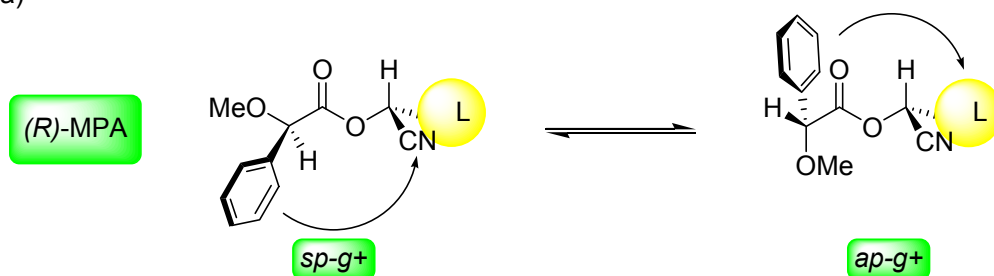
- El conforméromo *sp-g*+ (*sp-g*+I) es el más estable en ambos derivados, además del representativo desde el punto de vista de RMN.
- El éster de (*S*)-MPA [(*R*)-MPA en el caso de la cianhidrina enantiómera] posee una mayor contribución de conforméromos *sp* en equilibrio, lo que explica la mayor intensidad del efecto Cotton en los espectros de CD.

Por tanto, el equilibrio conformacional de los ésteres de MPA de cianhidrinas derivadas de aldehídos puede resumirse según las estructuras mostradas en la Figura 63. El conforméromo más estable y el más representativo desde el punto de vista de RMN es el *sp-g*+, en donde el

nitrilo se encuentra apantallado en el derivado de (*R*)-MPA, al que le sigue, en términos de energía, el conformero *ap-g+* (Figura 63a). Por otro lado, en el derivado de (*S*)-MPA, el sustituyente L es el que se encuentra apantallado por el fenilo en el conformero *sp-g+*. Estas situaciones producen que el nitrilo se encuentre más apantallado en el derivado de (*R*)-MPA que en el de (*S*)-MPA, por lo que el $\Delta\delta^{RS}$ observado para dicho grupo funcional posee signo negativo, si la configuración absoluta es la mostrada en la Figura 63. En cambio, el sustituyente L se encuentra más apantallado en derivado de (*S*)-MPA que en el de (*R*)-MPA, generando unos valores de $\Delta\delta^{RS}$ positivos. Si la configuración de la cianhidrina fuese la contraria a la mostrada en la Figura 63, los signos de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos para estos grupo (L y CN) también serían los contrarios.

Este equilibrio conformacional explica perfectamente las distribuciones de signos mostradas en las Figuras 52 y 53.

a)



b)

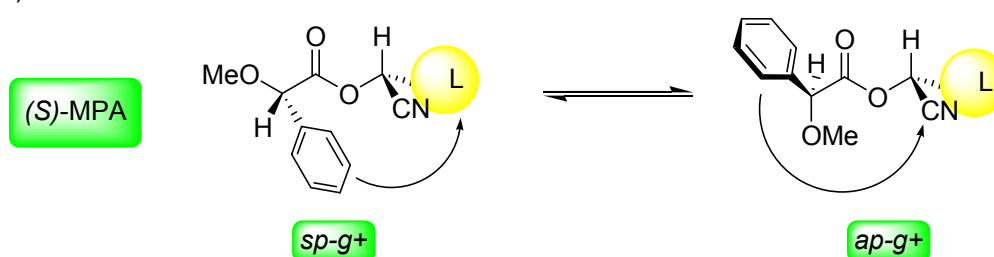


Figura 63. Equilibrio correspondiente a los ésteres de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de cianhidrinas derivadas de aldehídos.

Para comprobar la validez del equilibrio conformacional propuesto para los ésteres de MPA de cianhidrinas derivadas de aldehídos, se han realizado experimentos a diferentes temperaturas (RMND) y analizado la evolución de los desplazamientos químicos de las señales de los sustituyentes con la temperatura.

4.4.3. Estudios de RMN Dinámica: ^1H y ^{13}C

Los estudios de RMN a diferentes temperaturas deben mostrar movimientos de las señales asociados al incremento de la población del conformero más estable y a la disminución de la población de los menos estables, a medida que se disminuye la temperatura.

Al comparar los espectros del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo (que se ha tomado como modelo) a temperatura ambiente y a temperaturas menores, apenas se observan cambios en las señales de la cadena alifática del sustrato a medida que disminuye la temperatura (Figura 64).

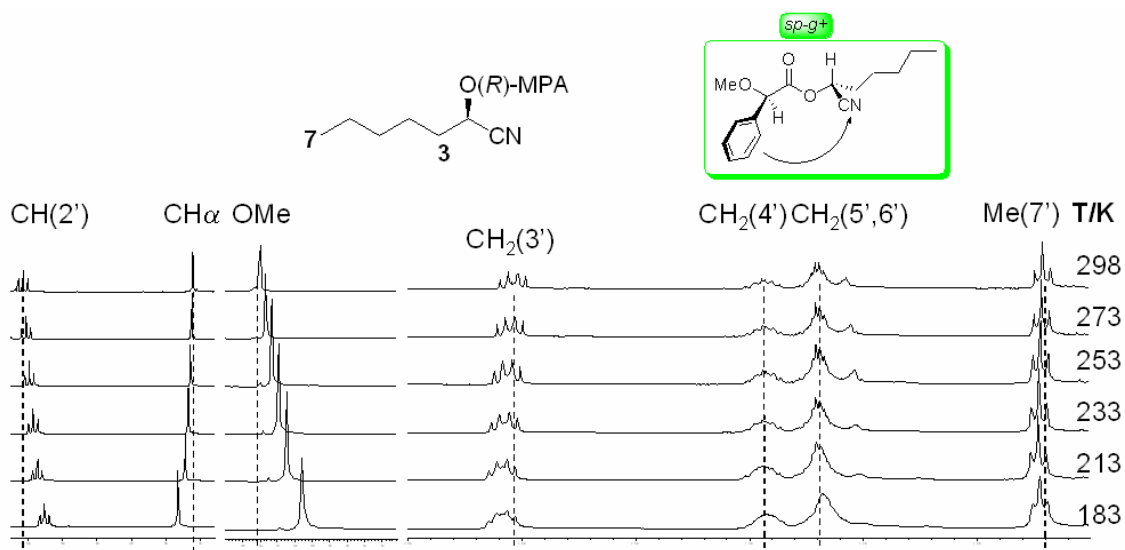


Figura 64. Espectros parciales de RMN de ^1H del éster de (*R*)-MPA de (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo a diferentes temperaturas (500 MHz, $\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1).

Las señales del metoxilo del MPA y del protón $\text{CH}(2')$ de la cianhidrina sufren un desplazamiento a campo alto (apantallamiento) al descender la temperatura (Figura 64), mientras que la señal del protón $\text{C}\alpha\text{H}$ del MPA se desplaza a campo bajo (desapantallamiento).

En los espectros del derivado de (*S*)-MPA se observan movimientos a campo alto (apantallamiento) de la parte alifática del sustrato al disminuir la temperatura, excepto para el caso del metileno vecinal al centro quiral, $\text{CH}_2(3')$, que apenas experimenta movimientos (Figura 65).

Las señales correspondientes al metoxilo, protón $\text{C}\alpha\text{H}$ del auxiliar y $\text{H}(2')$ siguen un comportamiento análogo al del derivado anterior (Figura 65) a medida que baja la temperatura.

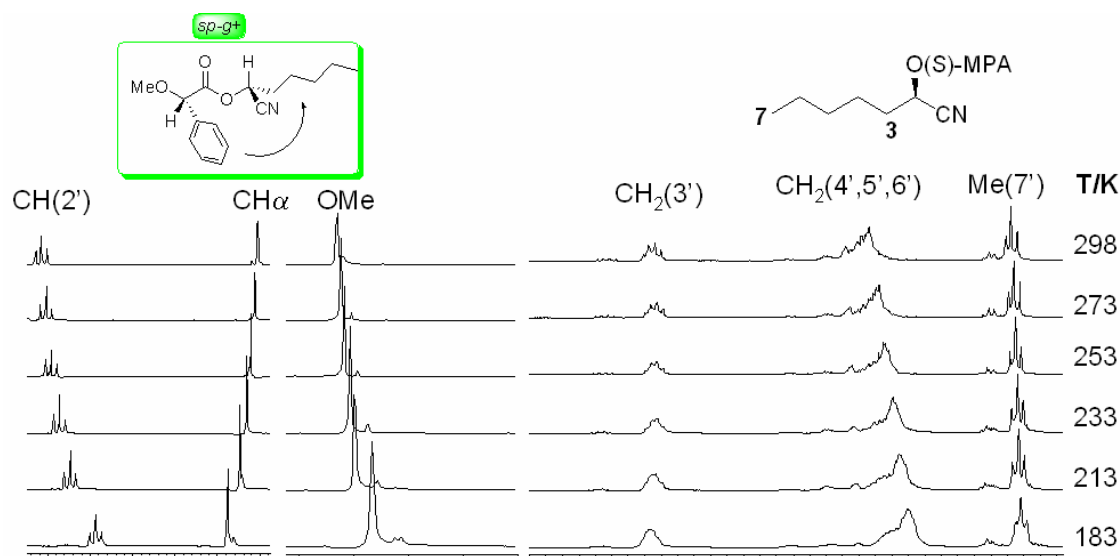


Figura 65. Espectros parciales de RMN de ^1H del éster de (*S*)-MPA de (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo a diferentes temperaturas (500 MHz, $\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1).

Teniendo en cuenta todas estas observaciones, se pueden obtener algunas conclusiones en relación al equilibrio conformacional al disminuir la temperatura:

1. El sustituyente L experimenta un débil desapantallamiento de sus señales en el derivado de (*R*)-MPA y un apantallamiento intenso en el derivado de (*S*)-MPA al disminuir la temperatura. Esto indica que en el derivado de (*R*)-MPA el efecto anisotrópico del fenilo disminuye (disminución del conformero *ap*), mientras que en el derivado de (*S*)-MPA, aumenta, de acuerdo con el incremento de población del conformero representativo *sp-g+*.
2. Los desplazamientos que sufren las señales del auxiliar, $\text{C}\alpha\text{H}$ y OMe indican un incremento de la población *sp* respecto al enlace $\text{C}\alpha\text{-CO}$.^{98a}
3. Los desplazamientos observados en la señal del protón $\text{CH}(2')$, así como los observados para el metileno vecinal [$\text{CH}_2(3')$] al carbono estereogénico, pueden estar relacionados con un efecto apantallante/desapantallante del carbonilo.

Las observaciones anteriores están de acuerdo con el equilibrio conformacional propuesto (Figura 63) y, sobre todo, con la identidad del conformero más representativo desde el punto de vista de RMN.

Por otro lado, nos ha parecido interesante analizar los posibles efectos transmitidos por el carbonilo al protón $\text{CH}(2')$ y al metileno vecinal [$\text{CH}_2(3')$], además de comprobar si, efectivamente, estos protones están influidos por el carbonilo. A tal efecto, se han realizado los espectros a diferentes temperaturas del acetato y los correspondientes derivados de los

ácidos **66.1** y **66.2** de (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo (Figura 66), donde desaparecen los efectos provocados por el fenilo.

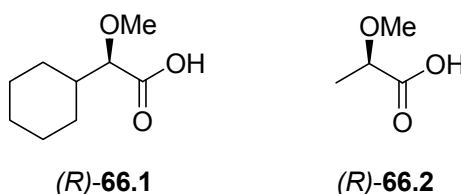


Figura 66. Estructuras de los ácidos (*R*)-O-metilhexahidromandélico [(*R*)-**66.1**] y (*R*)-2-metoxipropanoico [(*R*)-**66.2**].

Al comparar los espectros de RMN de ^1H de dicho compuesto a diferentes temperaturas, se puede percibir un desplazamiento a campo alto de la señal correspondiente al protón $\text{CH}(2')$ a medida que disminuye la temperatura (Figura 67), igual que sucedía con los derivados anteriores. Además, las señales del metileno $\text{CH}_2(3')$ experimentan un movimiento a campo bajo, mientras que el resto de señales de la cadena alifática permanecen inalteradas. Como se indicaba anteriormente, este comportamiento es debido al cono apantallante/desapantallante del grupo carbonilo del auxiliar.

Al analizar los espectros de RMN de los derivados de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo con los dos enantiómeros de los ácidos **66.1** y **66.2**, se encontró que el comportamiento de las señales al disminuir la temperatura es análogo al del acetato. Las señales de los protones $\text{C}\alpha\text{H}$ correspondientes a los ácidos, del metilo del auxiliar **66.2** y del metileno $\text{CH}_2(3')$, se desplazan a campo bajo al disminuir la temperatura, mientras el protón $\text{CH}(2')$ sufre un desplazamiento a campo alto. El resto de las señales del sustrato experimentan un pequeño apantallamiento, aunque los movimientos del sustituyente L son despreciables en comparación con los demás. El metoxilo, en ambos casos, se desplaza a campo alto, pero se mueve de nuevo a campo bajo a 213 y 183 K.

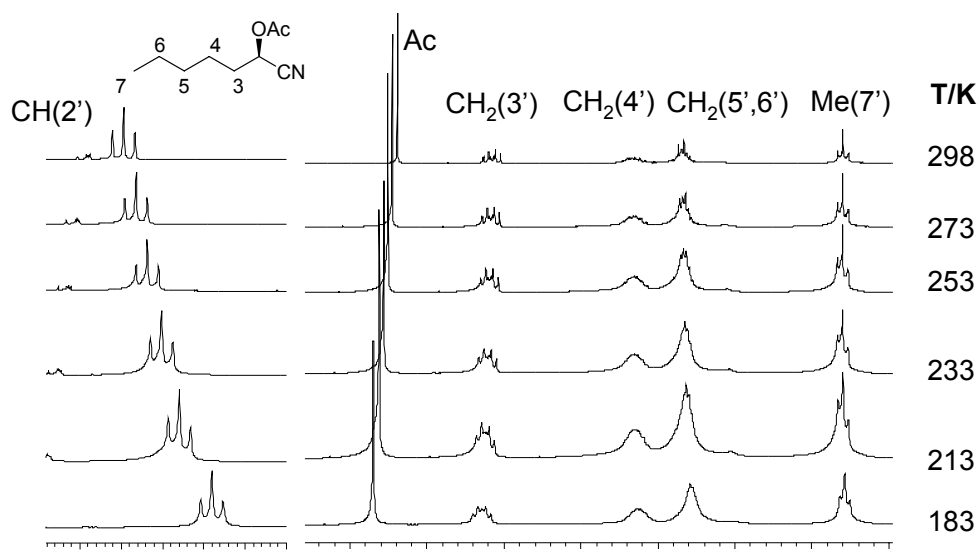


Figura 67. Espectros de RMN de ^1H del acetato de 2-hidroxiheptanonitrilo a diferentes temperaturas (500 MHz, $\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1).

Los efectos anisotrópicos del carbonilo del MPA se manifiestan tanto en los protones del propio auxiliar ($\text{C}\alpha\text{H}$ y OMe , principalmente), como en los de la cianhidrina. Así, el aumento de proporción del conformero *sp* queda reflejado en el desplazamiento a campo bajo del protón $\text{C}\alpha\text{H}$, donde dicho protón se encuentra bajo el efecto del cono desapantallante del carbonilo (Figura 68)^{98a}. Por otro lado, el metoxilo se desplaza a campo alto debido a que se encuentra bajo el cono apantallante en el mismo conformero *sp* (Figura 68).

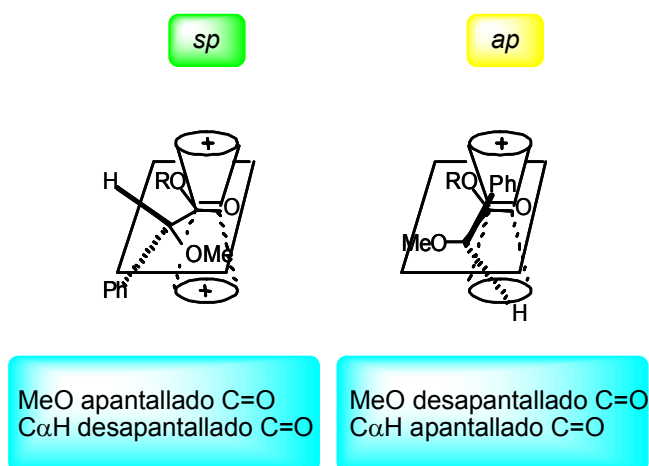


Figura 68. Efectos apantallantes/desapantallantes del carbonilo sobre el protón $\text{C}\alpha\text{H}$ y el MeO del MPA.

Se puede postular una situación similar para el caso de los protones de la cianhidrina (Figura 69). Para analizar los efectos apantallantes del carbonilo sobre los sustituyentes de la

cianhidrina se deben considerar los conformeros *sp-g+I* y *sp-g+II* por separado. Como se indicó anteriormente, los efectos anisotrópicos ejercidos por el fenilo del MPA apantallan a los mismos sustituyentes en ambos conformeros, por lo que se consideraron equivalentes desde el punto de vista de RMN. Sin embargo, para estudiar los efectos del carbonilo, estos deben analizarse por separado. En la Figura 69 se muestran los conos apantallantes/desapantallantes del carbonilo del MPA. Para una cianhidrina con la configuración que se muestra en la Figura 69, en ambos conformeros, el protón H(2') se encuentra bajo el cono apantallante del carbonilo (Figura 69a-b), mientras que los hidrógenos del sustituyente L más cercanos al carbono quiral se sitúan más próximos al cono apantallante en el conformero *sp-g+I* (el más estable), que en *sp-g+II*. Este fenómeno puede ser el responsable de que no se observen desapantallamientos de las señales del sustituyente L en el derivado de (*R*)-MPA con la disminución de la temperatura.

Sin embargo, los efectos del fenilo y del carbonilo deben considerarse en su conjunto. Por lo tanto, en el derivado de (*R*)-MPA, la señal del metileno CH₂(3') se desapantalla, bien por la disminución de la población de los conformeros *ap* o por el efecto del carbonilo; mientras los metilenos CH₂(4', 5' y 6') apenas experimentan cambios en su desplazamiento químico, presumiblemente por efecto del carbonilo, ya que estos núcleos poseen una gran libertad conformacional. Por último, el metilo Me(7') se desapantalla ligeramente por la disminución de la población de los conformeros *ap*. En cambio, en el derivado de (*S*)-MPA, el sustituyente L se encuentra apantallado por el fenilo del MPA, sin embargo, la señal del metileno CH₂(3') experimenta un ligero desapantallamiento, menor que en el derivado de (*R*)-MPA, lo que probablemente se debe a la acción combinada del apantallamiento por parte del fenilo y el desapantallamiento por parte del carbonilo. El resto de las señales del *n*-pentilo se apantallan por el efecto del fenilo, más intenso a esa distancia.

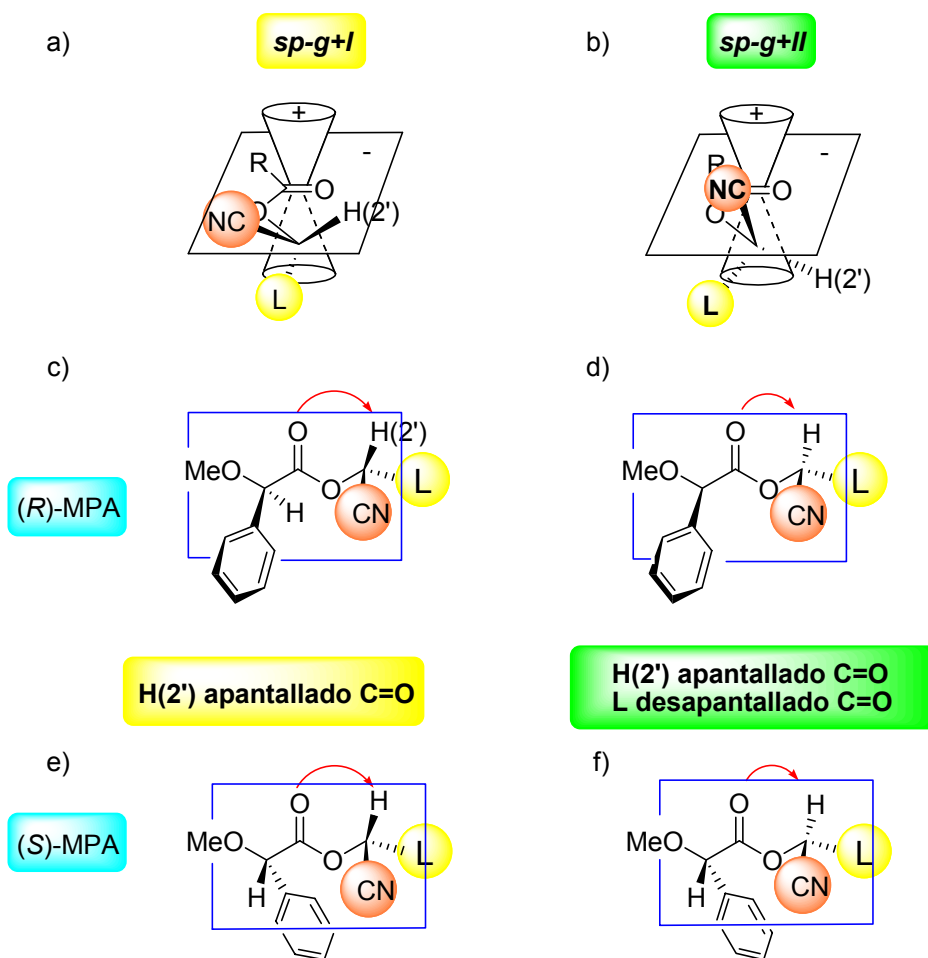


Figura 69. Efectos apantallantes/desapantallantes del carbonilo sobre los sustituyentes de la cianhidrina.

Para estudiar el comportamiento del nitrilo se ha recurrido al análisis de la evolución de los espectros de RMN de ^{13}C , considerando conjuntamente los efectos transmitidos por el fenilo y el carbonilo

Los efectos transmitidos por el carbonilo, en los dos derivados de MPA, y tanto en el conformero *sp-g+I* como el *sp-g+II* provocan un desapantallamiento del CN, aunque el conformero *sp-g+I* produce un mayor desapantallamiento.

En el derivado de (*R*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo, el nitrilo está apantallado por el fenilo del auxiliar, sobre todo en el conformero *sp-g+I*¹³¹ y desapantallado por el carbonilo, situado a menor distancia; mientras que en el derivado de (*S*)-MPA, el nitrilo no se encuentra afectado por el fenilo y está desapantallado por el carbonilo.

¹³¹ En el conformero *sp-g+II* el nitrilo se sitúa fuera del cono apantallante del fenilo (Fig. 69).

Por lo tanto, al disminuir la temperatura, en el caso del derivado de (*R*)-MPA el movimiento de la señal del CN dependerá del balance final entre el apantallamiento y desapantallamiento del fenilo y carbonilo, respectivamente, mientras que en el derivado del (*S*)-MPA al disminuir la temperatura, la señal del CN debería desapantallarse claramente.

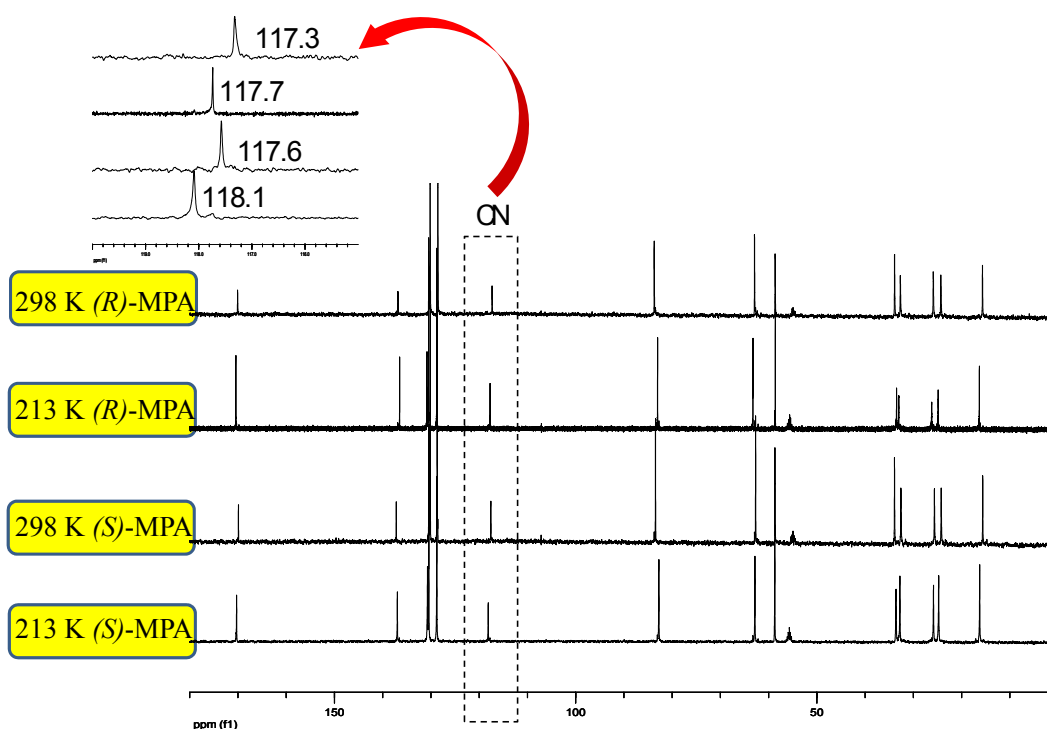


Figura 70. Espectros de RMN de ^{13}C de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo (125 MHz, $\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1).

Al realizar espectros de RMN de ^{13}C a temperatura ambiente y a una temperatura inferior (298 K y 213 K), se observó que en ambos derivados, la señal del nitrilo se desplaza a campo bajo (Figura 70), en mayor magnitud en el éster de (*S*)-MPA que en de (*R*)-MPA. Este fenómeno parece indicar que el conformero más estable es el *sp-g+I*, en que el nitrilo se encuentra apantallado por el fenilo y desapantallado por el carbonilo en el derivado de (*R*)-MPA, mientras que en el derivado de (*S*)-MPA, se encuentra desapantallado por el carbonilo. De ahí que debido a la contribución del fenilo en el derivado de (*R*)-MPA el CN se encuentre más apantallado en este derivado que en el de (*S*)-MPA.

Finalmente y para concluir este apartado, se compararán los resultados obtenidos experimentalmente para los derivados de MPA de esta cianhidrina [(*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo] con los ésteres de MPA de un alcohol secundario de igual estructura [(*R*)-heptan-2-ol, Figura 71]. Ello se hace debido a que los MPA ésteres de alcoholes secundarios poseen un equilibrio conformacional bien conocido.

Los ésteres de MPA de alcoholes secundarios muestran un incremento de población *sp* al disminuir la temperatura (ver Capítulo Introducción). Por lo tanto, la señal del sustituyente que se encuentra apantallado en el derivado de (*S*)-MPA [metilo en este caso] se apantalla aún más, al aumentar la población de este conformero más estable al disminuir la temperatura, mientras que las señales del otro sustituyente (*n*-pentilo) se desapantallan por la disminución de la población del conformero *ap* (Figura 71a). En el éster de (*R*)-MPA, las señales del metilo se desapantallan ligeramente al disminuir la temperatura (Figura 71b), mientras que el *n*-pentilo, se apantalla.

En lo que se refiere a las señales del MPA los movimientos observados reflejan claramente el aumento de población *sp*, el OMe se apantalla y H α se desapantalla.^{98a} La señal del CH(1') se mueve hacia campo alto.

Los movimientos observados en las señales de los derivados de MPA de esta cianhidrina [(*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo] son similares a los de este MPA éster, por lo que se deduce que el equilibrio conformacional de los ésteres de MPA de alcoholes secundarios y de cianhidrinas derivadas de aldehídos son similares.

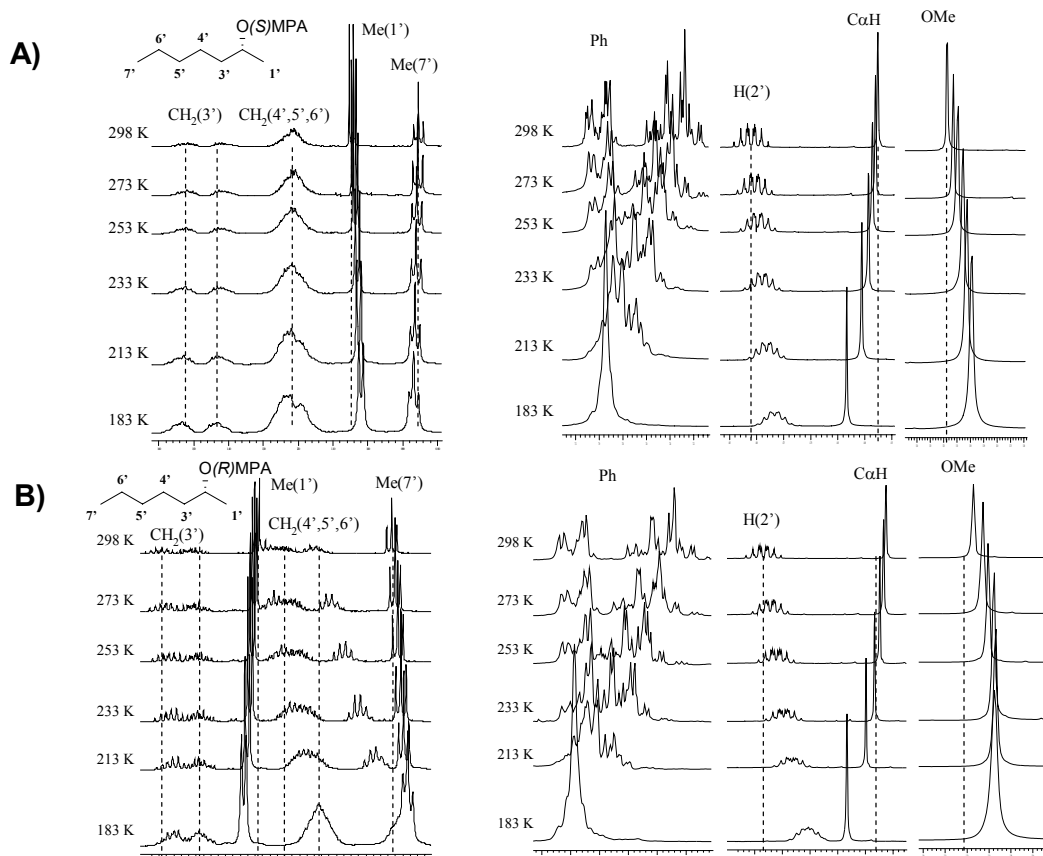


Figura 71. Espectros de RMN de ^1H a distintas temperaturas de los ésteres de (a) (R) -MPA y (b) (S) -MPA de (R) -heptan-2-ol (500 MHz, $\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1).

The most stable conformer in the MPA ester equilibrium concerning this kind of cyanohydrins is *sp-g+I*, in accordance with CD experiments, ^1H and ^{13}C NMR at room and low temperatures, and theoretical calculations previously discussed. Moreover, conformational equilibrium of these esters is similar to that of secondary alcohols, where *sp* is the representative conformer in accordance with NMR results. This conformer is characterized by a coplanarity situation between the carbonyl group and the $\text{C}\alpha'$ [$\text{CH}(1')$] proton, similar to the representative conformer for cyanohydrin MPA esters proposed.

4.5. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α

Merece la pena considerar aparte los comportamientos de ésteres de MPA de cianhidrinas sustituidas con un arilo en α , ya que los sistemas aromáticos pueden ejercer un efecto anisotrópico adicional sobre el protón $C\alpha H$ del MPA, que podría llegar a convertirse en una señal de diagnóstico adicional para asignar la configuración de este tipo de cianhidrinas.

Las cianhidrinas con sustituyentes arílicos poseen, en general, un comportamiento análogo al resto de los sustratos estudiados. Sin embargo, la presencia de un anillo aromático en su estructura ofrece nuevas posibilidades a la hora de estudiar el equilibrio conformacional. Recordemos que este está compuesto por los conformeros: $sp-g+I$ y $sp-g+II$ (equivalentes desde el punto de vista de RMN), y por los conformeros $ap-g+I$ y $ap-g+II$.

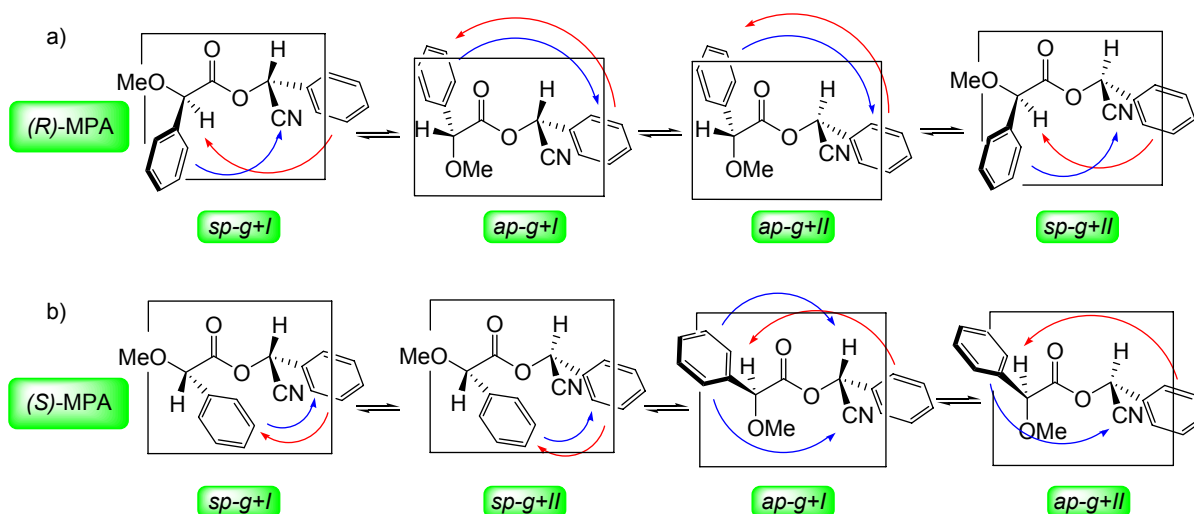


Figura 72. Equilibrio conformacional de los ésteres de (a) (R)-MPA y (b) (S)-MPA de (R)-mandelonitrilo.

En el conformero más estable del derivado de (R)-MPA, $sp-g+I$, el fenilo del MPA se encuentra apantallando al nitrilo de la cianhidrina, mientras el fenilo del sustrato ejerce un efecto apantallante sobre el protón $C\alpha H$ del MPA. Los siguientes conformeros en energía, $ap-g+I$ y $ap-g+II$, ambos fenilos se apantallan mutuamente, aunque en el segundo conformero, el protón $CH(2')$ puede verse afectado sobre todo, por el del MPA (Figura 72a).

En cuanto al derivado de (S)-MPA, los fenilos del MPA y de la cianhidrina se apantallan mutuamente en los dos conformeros más estables, $sp-g+I$ y $sp-g+II$. Les sigue en energía el

confórmero *ap-g+I*, en el que el fenilo de la cianhidrina produce un efecto apantallante sobre el protón C α H y el fenilo del MPA, sobre el H(2') y sobre el nitrilo. Por último, en el confórmero *ap-g+II* se produce un efecto apantallante sobre el nitrilo por parte del fenilo del MPA y sobre el protón C α H por parte del fenilo de la cianhidrina (Figura 72b).

Por lo tanto, y como cabía esperar:

a) El nitrilo está más apantallado en el derivado de (*R*)-MPA que en de (*S*)-MPA, debido a la importante contribución del confórmero *sp-g+I*. Por ello se obtienen unos valores de $\Delta\delta^{RS}$ negativos para los nitrilos de los sustratos de la configuración mostrada en la Figura 72, tal y como se refleja en la Figura 52.

b) Las señales del arilo de la cianhidrina se encuentran más apantalladas en el derivado (*S*)- que en el de (*R*)-MPA, produciendo unos valores de $\Delta\delta^{RS}$ positivos (Figura 52), lo que también puede suceder con las señales del fenilo del MPA, si la disposición del arilo de la cianhidrina es adecuada.

c) En lo relativo a H(2'), este protón se encuentra apantallado en el confórmero *ap-g+II* en el derivado de (*R*)-MPA y en el confórmero *ap-g+I* en el derivado de (*S*)-MPA, por lo que no está claro cuál será el resultado neto en cuanto al signo del parámetro $\Delta\delta^{RS}$.

d) El protón C α H del MPA debe estar más apantallado en el derivado (*R*)- que en el de (*S*)-MPA en estas cianhidrinas aromáticas, por lo que deben mostrar unos valores de $\Delta\delta^{RS}$ negativos, contrarios a los del grupo L (el arilo).

En la Tabla 8, se incluyen los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los protones unidos al carbono estereogénico [CH(2')] de la cianhidrina, junto con los del protón C α H del MPA para los compuestos representados en las Figuras 52 y 53, donde se observa que en los compuestos aromáticos, los signos de $\Delta\delta^{RS}$ de dicho protón son contrarios a los del sustituyente L por el efecto anisotrópico del arilo de la cianhidrina.

A la vista de los resultados mostrados en la Tabla 8, el protón del centro quiral del MPA parece sufrir los efectos anisotrópicos de los anillos aromáticos de los sustratos. Analizando los valores de $\Delta\delta^{RS}$, se puede apreciar que los efectos apantallantes sobre dicho protón en los ésteres de los compuestos **53.3**, **53.4** y **53.5** son de magnitudes similares, lo que cabría esperar para anillos estructuralmente muy parecidos, fenilo y fenilos *para*-sustituídos, mientras que si aumentamos el tamaño del sistema, por ejemplo 2-naftilo, como en el caso de la cianhidrina **53.10**, la magnitud de $\Delta\delta^{RS}$ del C α H del MPA aumenta. Sin embargo, en el caso de sistemas aromáticos menos efectivos, como el 3-furilo (**53.8**), dicha magnitud disminuye. En los casos en que los sistemas aromáticos de los sustratos están más alejados del centro quiral

(compuestos **53.6** y **53.9**), el efecto es poco importante cuando hay gran libertad conformacional, como en **53.9** (rotaciones de los metilenos), pero continúa siendo efectivo en sistemas más rígidos, como **53.6**.

En todos los casos, los signos $\Delta\delta^{RS}$ coinciden con las predicciones realizadas.

Tabla 8. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los protones C α H y H(2').

Compuesto	$\Delta\delta^{RS}$ CH(2')	$\Delta\delta^{RS}$ C α H
52.1	-0.021	+0.006
52.2	-0.040	+0.005
52.3	+0.002	-0.033
52.4	+0.015	-0.037
52.5	+0.007	-0.036
52.6	-0.016	-0.018
52.7	-0.030	+0.004
52.8	-0.002	-0.025
52.9	+0.032	-0.005
52.10	0.000	-0.047
52.11	+0.010	-0.006
52.12	-0.114	+0.028
52.13	-0.067	+0.004
53.1	-0.082	+0.167
53.2	+0.005	-0.027
53.3	+0.156	+0.024
53.4	+0.164	+0.037

Por último, hay que tener en cuenta todos los posibles efectos que sufren los hidrógenos que se acaban de comentar. El hidrógeno CH(2'), como ya se indicó anteriormente, puede estar afectado por el fenilo del MPA, por el carbonilo y por el arilo de la propia cianhidrina, si lo hubiese. De ahí que sea difícil predecir los signos de $\Delta\delta^{RS}$ para esta señal.

En lo que se refiere al protón C α H, tanto los desplazamientos químicos como sus $\Delta\delta^{RS}$ vienen dados por dos fenómenos: el efecto apantallante/desapantallante del carbonilo como consecuencia de la diferencia de población de los conformeros *sp* y *ap*, y de la influencia del sistema aromático de la cianhidrina en las cianhidrinas con sustituyentes aromáticos. De la combinación de ambos efectos dependerá el signo del valor de $\Delta\delta^{RS}$, y a la vista de los datos recogidos en la Tabla 8, parece prevalecer el efecto transmitido por el sistema aromático en las cianhidrinas con sustituyentes arílicos. Por lo tanto, los valores y signos de $\Delta\delta^{RS}$ permiten una correlación con la configuración absoluta de la cianhidrina.

También se ha llevado a cabo el correspondiente análisis de la evolución de los espectros de los derivados de MPA de estas cianhidrinas con la temperatura, para comprobar la veracidad de estas hipótesis y las posibles limitaciones en cuanto a la utilización del $\Delta\delta^{RS}$ de la señal del $C\alpha H$ del MPA para asignar la configuración de este tipo de cianhidrinas.

Al realizar espectros de RMN de 1H a distintas temperaturas del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-*p*-metilmandelonitrilo se comprobó que las señales del toliilo experimentaban un desplazamiento a campo bajo a medida que disminuye la temperatura (Figura 73), mientras el metoxilo del MPA se desplazaba a campo alto, situación análoga a la observada en los ésteres de MPA y relacionada con un aumento de población del conformero *sp*.^{98a}

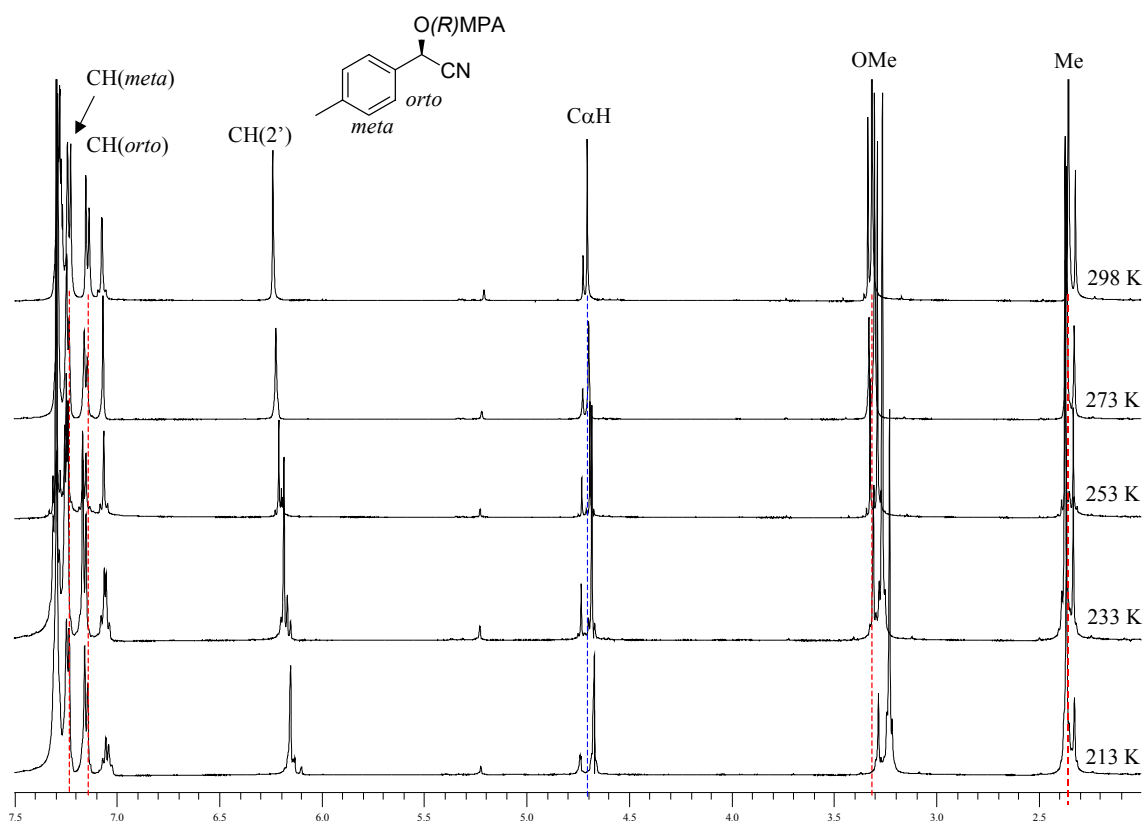


Figura 73. Espectros de RMN de 1H a distintas temperaturas del éster de (*R*)-MPA de (*R*)-*p*-metilmandelonitrilo a diferentes temperaturas (500 MHz, $CS_2:CD_2Cl_2$ 4:1).

En la Figura 73 se muestra que el protón $H(2')$ sufre un desplazamiento a campo alto, fenómeno común a los derivados ya comentados. En cuanto a la señal $C\alpha H$ del auxiliar, este se apantalla ligeramente. Esto se debe a la competencia entre el efecto apantallante provocado por el grupo toliilo y el desapantallante del carbonilo, lo que demuestra que este protón está realmente afectado por el arilo de la cianhidrina.

En cuanto al derivado de (*S*)-MPA de la misma cianhidrina, los espectros de RMN de ^1H de la Figura 74, muestran un apantallamiento de las señales del toliilo al disminuir la temperatura, relacionado con un aumento del efecto apantallante del auxiliar en el conformero *sp*. La señal del metilo del toliilo experimenta ligeramente un desplazamiento en ese mismo sentido, lo que parece indicar que el efecto anisotrópico sobre este es menos efectivo, lo que no es extraño, porque se encuentra más alejado del cono apantallante.

Igual que ocurría en el caso de su diastereómero, el protón H(2') experimenta un desplazamiento a campo alto a medida que bajamos la temperatura.

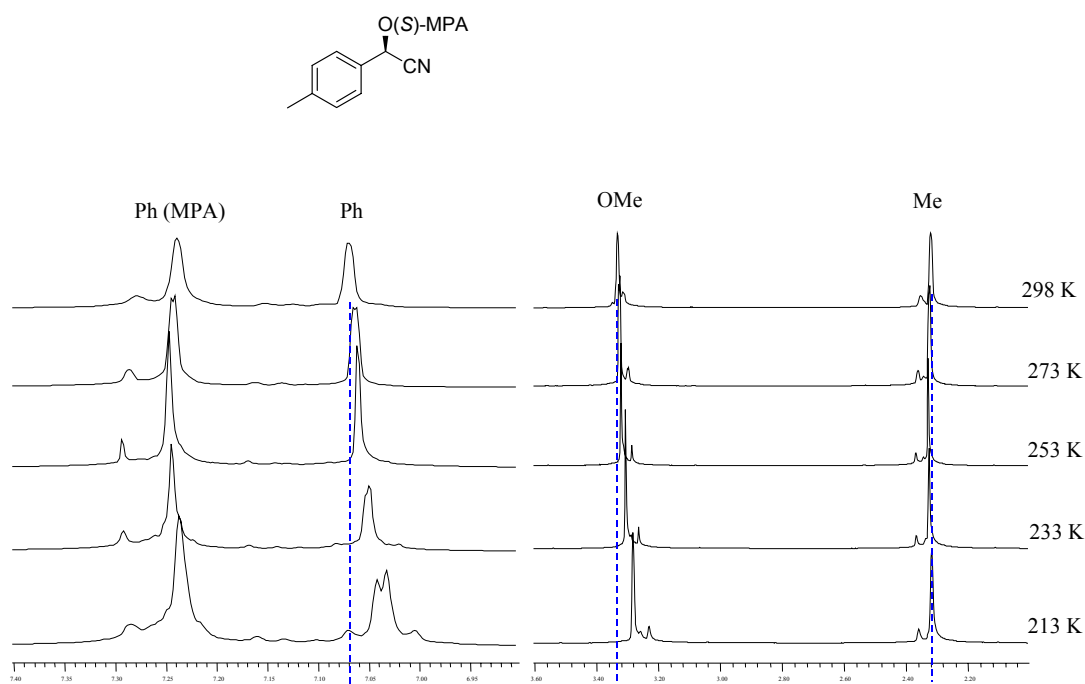


Figura 74. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (*S*)-MPA de (*R*)-*p*-metilmandelonitrilo a diferentes temperaturas (500 MHz, $\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1).

Aunque se han omitido en la Figura 74 para mayor claridad, el metoxilo del MPA sufre un apantallamiento y el hidrógeno $\text{C}\alpha\text{H}$ un desapantallamiento, ambos relacionados con el incremento de población del conformero *sp*. El movimiento que experimenta la señal del $\text{C}\alpha\text{H}$ demuestra que en este diastereómero ya no se encuentra bajo los efectos apantallantes del arilo. Por lo tanto, estos resultados están de acuerdo con las hipótesis formuladas anteriormente y la señal del $\text{C}\alpha\text{H}$ puede utilizarse como señal de diagnóstico en las cianhidrinas sustituidas con un arilo en α .

Por otro lado, los espectros RMN de ^{13}C de estos compuestos mostraron resultados parecidos a los experimentos correspondientes de los ésteres de la cianhidrina de (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo. En la Figura 75 se muestran las señales de ^{13}C de los nitrilos, donde se puede apreciar que los $\Delta\delta^{RS}$ de dichas señales aumentan ligeramente al disminuir la temperatura hasta 213 K, de acuerdo con el incremento de población del conformero *sp-g+I*.

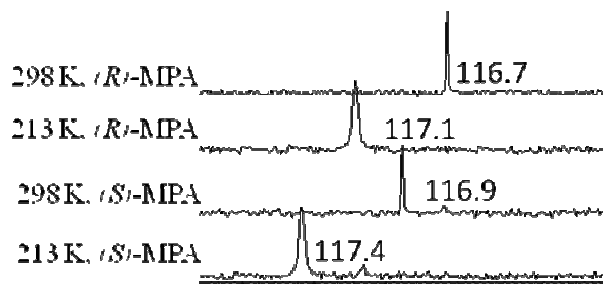


Figura 75. Señales de ^{13}C del nitrilo de los ésteres de MPA de (*R*)-4'-metilmandelonitrilo a 298 K y 213 K (125 MHz, $\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1).

Por último, los resultados en estado sólido son coincidentes con las observaciones realizadas en disolución. La estructura de Rayos X del éster de (*R*)-MPA de (*R*)-4'-metilmandelonitrilo muestra que H(2') encuentra desviado unos grados del plano ($\sim +25^\circ$) formado por los átomos $\text{C}\alpha\text{-CO-O-C}(2')$, coincidiendo con la estructura del conformero *sp-g+I*, por lo que se encuentra bajo el cono apantallante del carbonilo. En esta situación, el nitrilo se encuentra bajo los efectos apantallantes del fenilo del MPA, y el $\text{C}\alpha\text{H}$ del MPA se encuentra bajo la influencia del arilo de la cianhidrina (Figura 76).

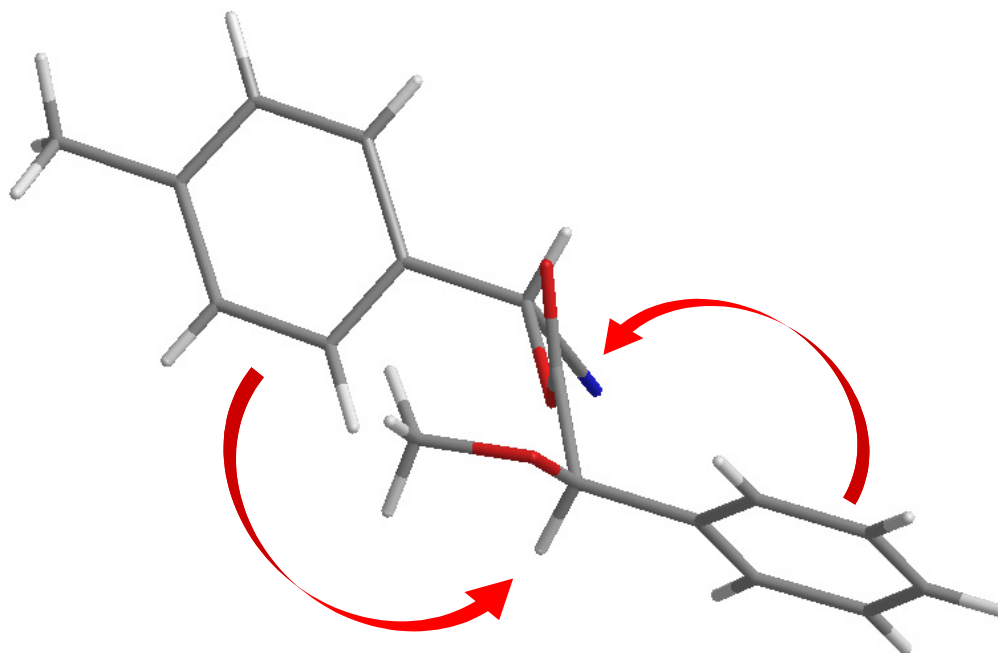


Figura 76. Estructura de Rayos X del éster de (*R*)-MPA de (*R*)-4'-metilmandelonitrilo.

4.6. Procedimiento para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas derivadas de aldehídos.

Una vez establecido el equilibrio conformacional y el conformero más representativo desde el punto de vista de RMN de los derivados de MPA, ya es posible establecer un método general y fiable para la determinación de la configuración de cianhidrinas derivadas de aldehídos. Por simplicidad, los conformeros *g*+I y *g*+II se representan como un único conformero *g*+ (Figura 77a,b), ya que los efectos apantallantes del fenilo son equivalentes en ambos casos.

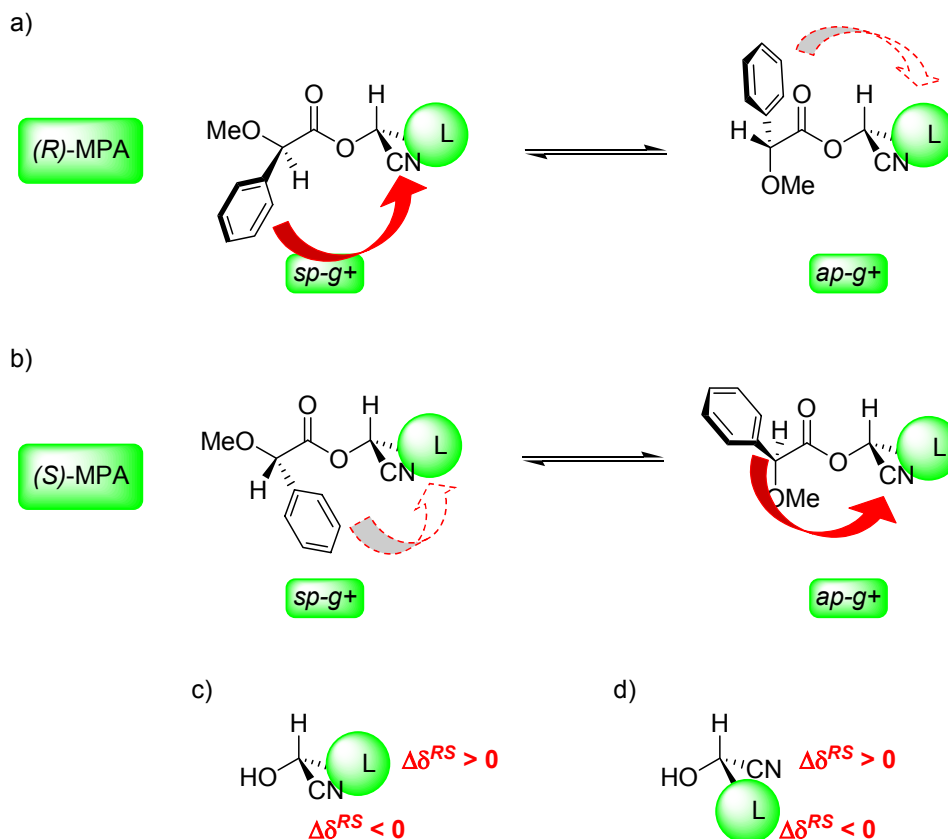


Figura 77. Principales conformeros en equilibrio de los ésteres de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de cianhidrinas; (c) distribución de signos para una cianhidrina Tipo A y (d) *idem* para una cianhidrina Tipo B.

En resumen, los pasos a seguir para la determinación de la configuración absoluta son los siguientes:

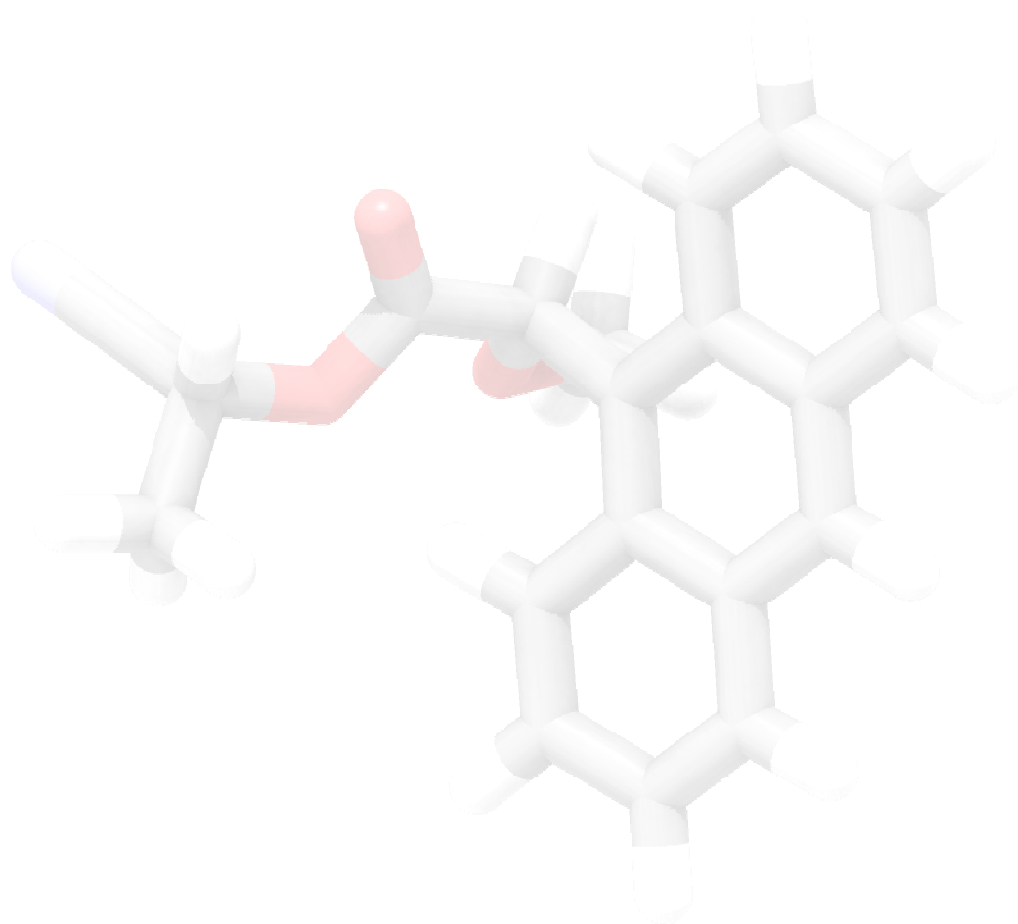
- Preparar los derivados de la cianhidrina de la que se pretende asignar la configuración absoluta con los dos enantiómeros de MPA.
- Registrar los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de ambos derivados diastereómeros.
- Calcular las diferencias de desplazamiento químico $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H para los hidrógenos del sustituyente L del sustrato (Figura 77c,d) y para el ^{13}C del nitrilo, que han de ser de signo contrario. En caso de cianhidrinas con sustituyentes aromáticos, es posible utilizar también la señal del protón $\text{C}\alpha\text{H}$ del MPA, que debe tener signo de $\Delta\delta^{RS}$ contrario al del sustituyente L.
- Asignar la configuración absoluta de la cianhidrina con la ayuda del modelo de correlación de la Figura 77, de tal manera que si el signo de $\Delta\delta^{RS}$ de L es positivo y el del CN negativo, la configuración del sustrato es la que se muestra en la Figura 77c. En caso contrario, la configuración se identifica con la de la Figura 77d. Si la cianhidrina es aromática, entonces también debe analizarse el signo del $\Delta\delta^{RS}$ para el

protón C α H del MPA, de tal manera que si el signo de $\Delta\delta^{RS}$ de C α H es negativo, el del grupo L es positivo y el del CN negativo, la configuración del sustrato es la que se muestra en la Figura 77c. En caso contrario, la configuración se identifica con la de la Figura 77d.

A method has been developed to determine the absolute configuration of cyanohydrins from aldehydes using MPA as auxiliary reagent by means of their ^1H and ^{13}C NMR spectra after a thorough conformational analysis comprising CD studies, variable temperature NMR, X ray diffraction, comparison with related compounds and other derivatives, all of them of known absolute configuration, besides structure calculations.

This method consists of the following steps:

- (1) Preparation of the corresponding (R)- and (S)-MPA derivatives.*
- (2) Recording of their ^1H and ^{13}C NMR spectra and calculation of the chemical shifts differences ($\Delta\delta^{RS}$) for L and CN.*
- (3) Assigning the absolute configuration of the cyanohydrin using the model included in this chapter.*



Capítulo 5: Determinación de la Configuración Absoluta de Cianhidrinas derivadas de Aldehídos: ésteres de 9-AMA

5. Determinación de la Configuración Absoluta de Cianhidrinas derivadas de Aldehídos: ésteres de 9-AMA

Los resultados obtenidos utilizando MPA como auxiliar para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas de aldehídos son completamente satisfactorios, lo que resulta especialmente interesante si se tiene en cuenta que se trata de un reactivo comercial. Sin embargo, el ácido 9-antrilmetoxiacético (9-AMA) ha demostrado ser un reactivo muy eficaz en otros casos, produciendo unos valores de $\Delta\delta^{RS}$ de gran magnitud. Esto es debido al mayor tamaño del sistema aromático, que produce un mayor efecto apantallante y una mayor diferencia de energía entre los principales conformeros, *sp* y *ap*. Dicho reactivo ha sido utilizado satisfactoriamente para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes primarios quirales¹⁰⁴ en α y secundarios^{103a-c} en general, incluidos dioles,¹³² en los que el antrilo provoca apantallamientos muy intensos. Por estas razones, se ha considerado la posibilidad de estudiar su aplicación como agente quiral para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas.

Para determinar si existe una tendencia en las distribuciones de signos de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ se han esterificado una serie de cianhidrinas de configuraciones absolutas conocidas con los dos enantiómeros de 9-AMA. Al igual que en el caso de los derivados de MPA, y por mayor comodidad, hemos optado por definir las dos posibles estereoquímicas de las cianhidrinas como tipo A y B.

5.1. Estudio por RMN de los ésteres de 9-AMA

Al analizar los espectros de RMN de ^1H de los correspondientes derivados de la cianhidrina de configuración (*R*) de cinamaldehído (Tipo A) se observa que en el derivado de (*S*)-9-AMA, las señales correspondientes a los protones del grupo L, H(3') y H(4'), están desplazadas a campo alto respecto al derivado de (*R*)-9-AMA (Figura 78). Por otro lado, la señal del grupo nitrilo está más apantallada en el derivado de (*R*) que en el de (*S*)-9-AMA, tal y como puede verse en los correspondientes espectros de RMN de ^{13}C . Por tanto, al calcular los valores de las diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta^{RS}$) se obtienen signos positivos para los protones H(3') y H(4') y negativo para el carbono del nitrilo.

¹³² Freire, F. *Determinación de la configuración absoluta de dioles y trioles mediante RMN*, Universidad de Santiago de Compostela, **2005**.

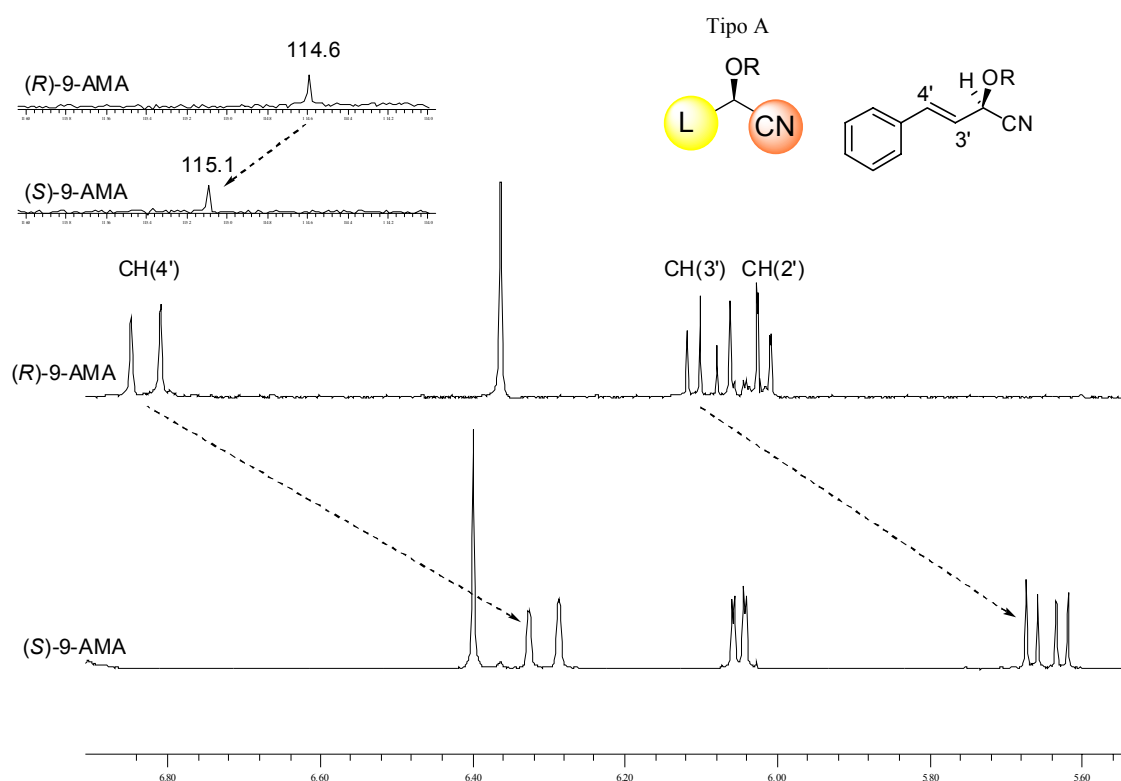


Figura 78. Espectros de RMN de ^1H de los ésteres de 9-AMA de la cianhidrina de configuración (*R*) de cinamaldehído (tipo A) y señales de ^{13}C de los nitrilos.

Al analizar los espectros de RMN de los derivados de 9-AMA de una cianhidrina con la distribución espacial de L y CN contrarias¹³³ (tipo B), por ejemplo, (6*R*)-1,2-3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galacto-heptopiranonitrilo, se observa el siguiente comportamiento: las señales correspondientes a los protones H(1'), H(2'), H(3'), H(4') y H(5') de la galactosa en el derivado de (*R*)-9-AMA se encuentran más apantalladas que en el derivado de (*S*)-9-AMA (Figura 79), mientras que la señal correspondiente al carbono del nitrilo está más apantallado en el éster de (*S*)- que en de (*R*)-9-AMA. Por lo tanto, las señales H(1'), H(2'), H(3'), H(4') y H(5') poseen un signo de $\Delta\delta^{RS}$ negativo y el CN, positivo.

¹³³ Aunque la configuración absoluta es la misma según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog debido a la diferente prioridad de los sustituyentes, la disposición espacial de estos en torno al centro quiral es diferente.

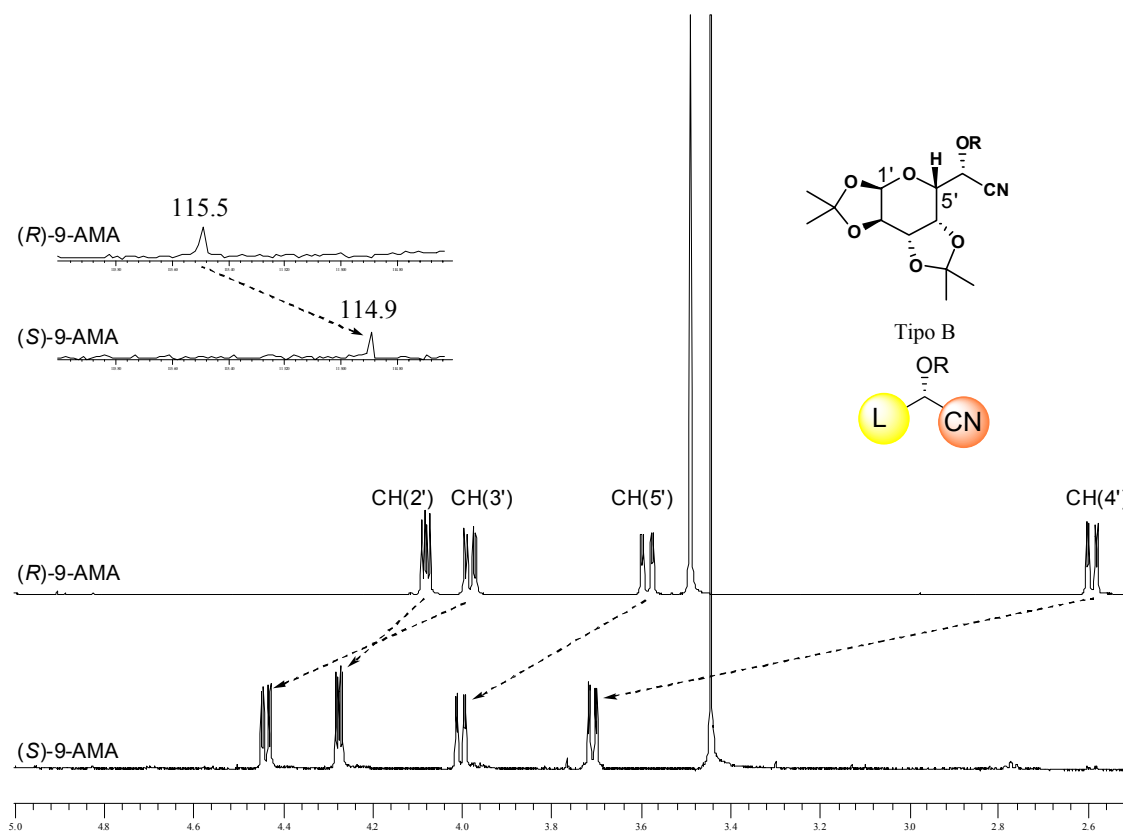


Figura 79. Espectros de RMN de los ésteres de 9-AMA de ¹H y ¹³C de (6*R*)-1,2-3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galacto-heptopirano-nitrilo (tipo B).

Las tendencias observadas en estos dos ejemplos se mantienen cuando se estudia toda una serie de cianhidrinas de configuraciones absolutas conocidas. Así, cuando se analiza experimentalmente toda la serie de cianhidrinas cuya configuración se corresponde con el tipo A, estas presentan signos de $\Delta\delta^{RS}$ positivos para los protones del sustituyente L y negativo para el carbono del CN (Figura 80). Por el contrario, en el caso de las cianhidrinas de configuración tipo B la tendencia observada experimentalmente es la contraria: signo de $\Delta\delta^{RS}$ negativo para los protones del sustituyente L y positivo para el carbono del CN (Figura 81).

Hay que citar, además, que tal y como se esperaba, los valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos para los derivados de 9-AMA son mucho mayores en magnitud que los obtenidos al utilizar MPA.

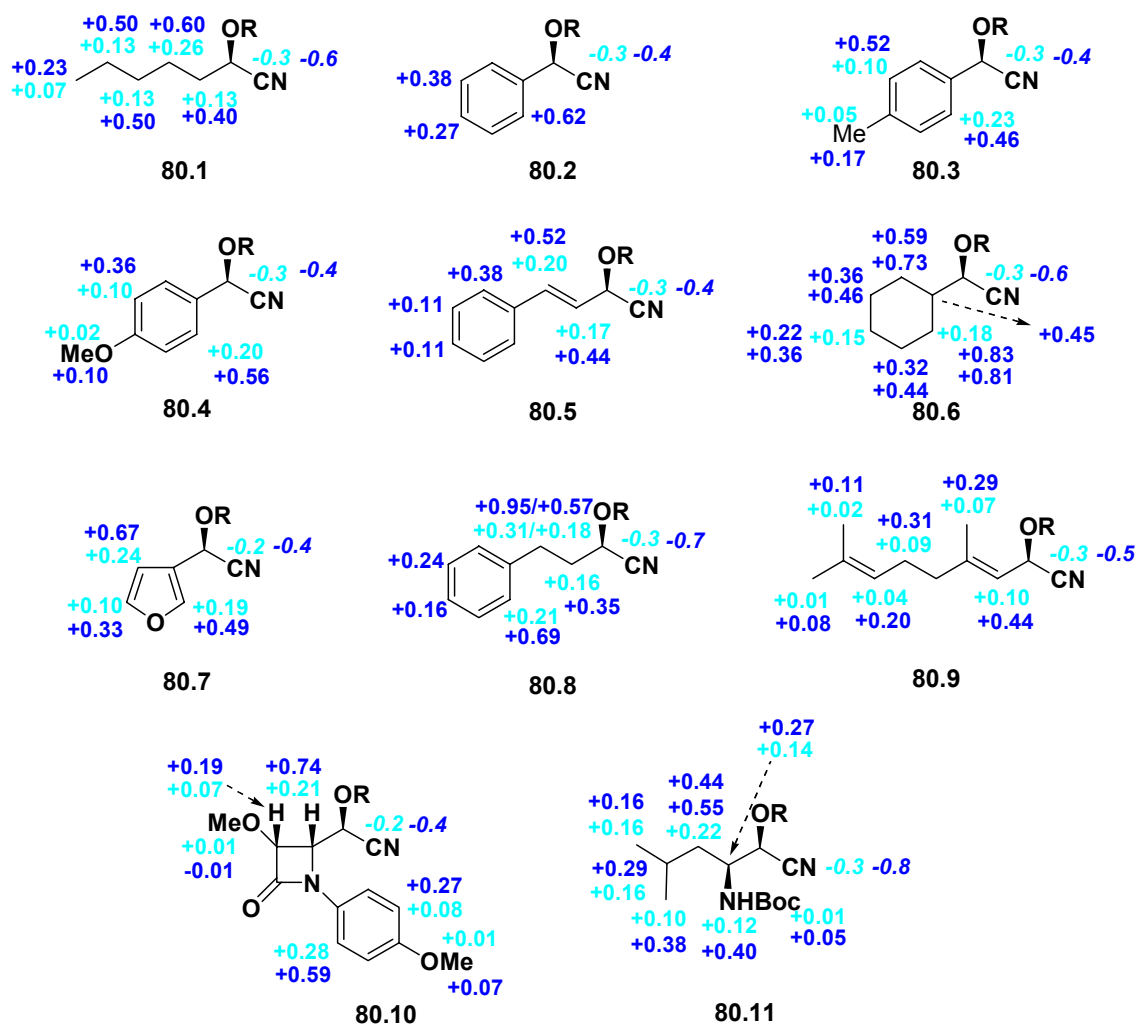


Figura 80. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ (ppm) de los ésteres de 9-AMA (azul) y MPA (turquesa) de las cianhidrinas de tipo A utilizadas en este estudio para las señales de ^1H y ^{13}C de los nitrilos (cursiva).

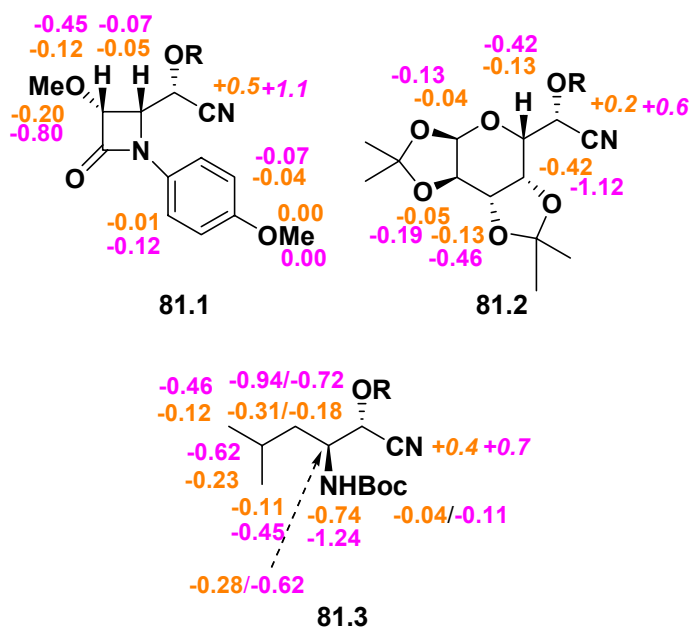


Figura 81. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ (ppm) de los ésteres de 9-AMA (morado) y MPA (naranja) de las cianhidrinas del tipo B utilizadas en este estudio para las señales de ^1H y ^{13}C de los nitrilos (cursiva).

A modo de comparación, en la Figura 82 se pueden observar los espectros de RMN de los derivados de 9-AMA y MPA de la cianhidrina (6*R*)-1,2-3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galacto-heptopirano-nitrilo. Como se puede comprobar, las diferencias observadas entre los espectros, en términos de $\Delta\delta^{RS}$ son mucho más intensas en los derivados de 9-AMA que en los de MPA.

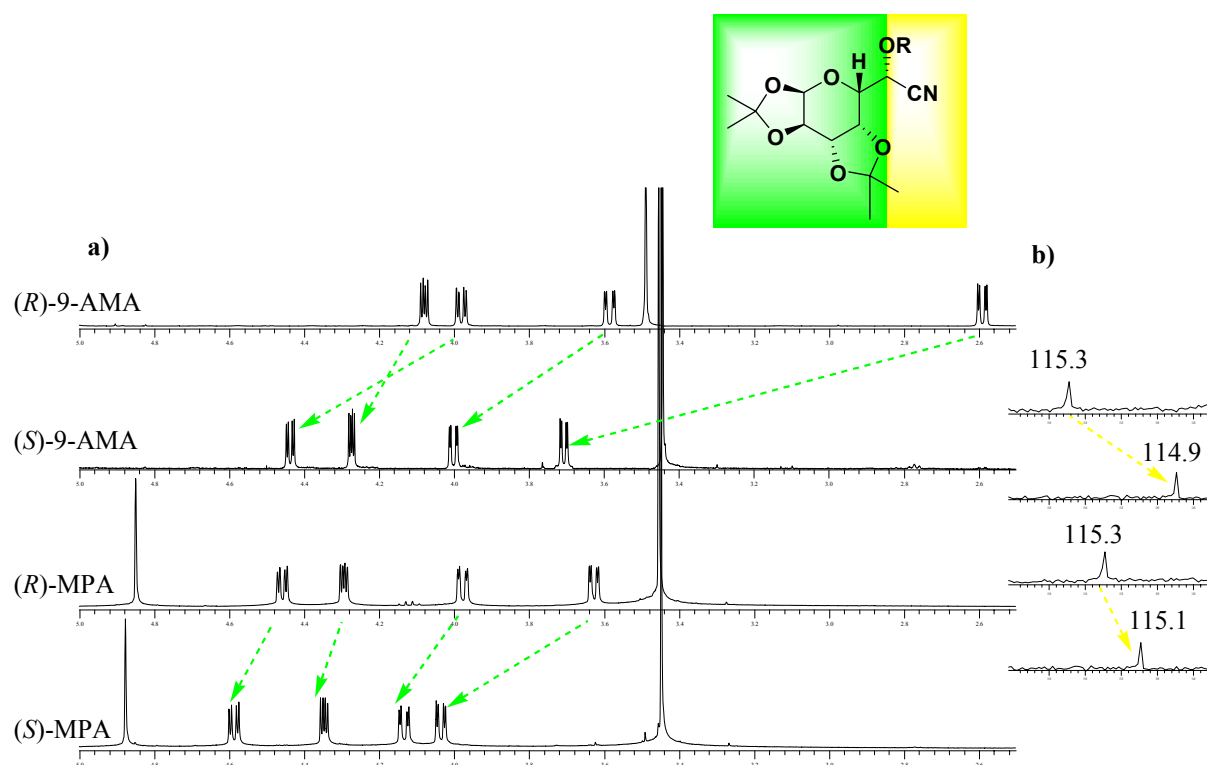


Figura 82. Comparación de los espectros de ¹H (a) y ¹³C (b) de los ésteres de MPA y 9-AMA de (6*R*)-1,2-3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galacto-heptopiranonitrilo.

Por otro lado, se ha comprobado experimentalmente que en todos los sustratos aromáticos, el arilo de la cianhidrina parece ejercer un efecto anisotrópico apantallante sobre el protón C α H del 9-AMA en uno de los derivados más que en el otro, proporcionando para este protón un valor de $\Delta\delta^{RS}$ cuyo signo puede correlacionarse con la configuración absoluta, como se verá posteriormente (Tabla 9) y como también se demostró en el caso de los derivados de MPA.

Tabla 9. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ (ppm) de la señal C α H de 9-AMA.

Compuesto	$\Delta\delta^{RS}$ (C α H)
80.2	-0.06
80.3	-0.06
80.4	-0.06
80.7	-0.04

A la vista de los resultados experimentales, ya podemos proponer un método empírico para la asignación de la configuración absoluta de cianhidras derivadas de aldehídos utilizando 9-AMA como auxiliar quiral, que constaría de los siguientes pasos: a) preparación de los dos derivados a partir de los dos enantiómeros de 9-AMA, b) registro de los correspondientes espectros de RMN (^1H y ^{13}C), c) cálculo de las diferencias de los desplazamientos químicos ($\Delta\delta^{RS}$) y por último, d) comparación de los signos obtenidos experimentalmente con los que se representa en la Figura 83.

De esta forma, si las diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta^{RS}$) para las señales de ^1H del grupo L son positivas y negativa para el carbono del nitrilo, la configuración de la cianhidrina es la mostrada en la Figura 83a. En caso contrario, si los signos de $\Delta\delta^{RS}$ para el grupo L son negativos y para el grupo CN positivo, el sustrato posee la configuración absoluta de la Figura 83b.

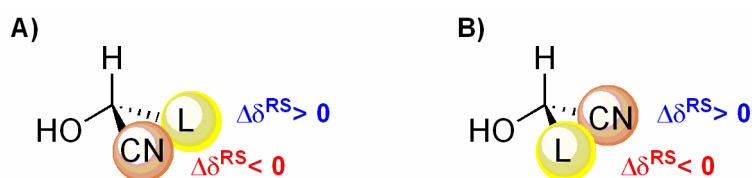


Figura 83. Modelo empírico de correlación configuracional de cianhidras mediante esterificación con los dos enantiómeros de 9-AMA.

5.2. Análisis conformacional

Para determinar la validez de este método, evaluar las posibles limitaciones e identificar el conformero más representativo desde el punto de vista de RMN, se llevó a cabo un análisis conformacional detallado. Se trata, en definitiva, de establecer el equilibrio conformacional que exhiben estos derivados, la identidad de los conformeros más representativos y el orden de estabildades.

Para ello se estudiaron principalmente las rotaciones alrededor de dos enlaces: el enlace $\text{C}\alpha\text{-CO}$ en la parte correspondiente al 9-AMA y el enlace $\text{O-C}(2')$ de la parte de la cianhidrina (Figura 84). Ambos enlaces son los que determinan qué átomos (o grupo de átomos) se encuentran bajo el efecto anisotrópico (apantallante/desapantallante) del antrilo del 9-AMA. Para ello, se realizaron estudios de Dicroísmo Circular (CD), estudios de RMN dinámica (RMND) y cálculos de estructura (semiempíricos y DFT).

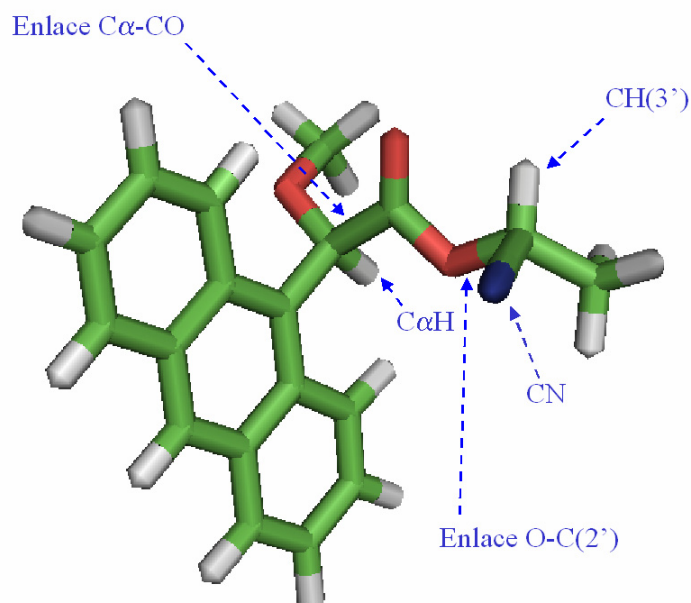


Figura 84. Principales enlaces estudiados de los ésteres de cianhidrinas con 9-AMA.

5.2.1. Experimentos de Dicroísmo Circular (CD)

Se han llevado a cabo experimentos de CD para averiguar la preferencia conformacional en lo referente a la rotación alrededor del enlace $C\alpha$ -CO de la parte correspondiente al 9-AMA.

En este caso no vamos a poder aplicar la regla del octante, sino que vamos a aplicar el método del excitón quiral,⁴⁶ ya que se produce un acoplamiento entre los momentos de transición eléctricos del antrilo y del carbonilo.

El fundamento de este método (método de excitón quiral) se basa en la interacción a través del espacio de los momentos de transición eléctrica entre dos cromóforos de gran poder de absorción (ϵ elevado) siempre que se encuentren próximos en el espacio y que constituyan 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.

Teniendo en cuenta las características de estos sistemas, los espectros de CD de los ésteres de 9-AMA muestran dos efectos Cotton de signos opuestos provocados por las direcciones de los momentos de transición eléctrica de los cromóforos, que interactúan en el estado excitado dando lugar a un desdoblamiento de dicho estado. La información estructural se obtiene por el signo de los efectos Cotton en los espectros de CD: si la quiralidad del momento de transición electrónico tiene sentido de giro contrario al giro de las agujas del reloj, antihorario, [caso del (*R*)-9-AMA en conformación *sp*, Figura 85a], el

espectro de CD muestra un primer efecto Cotton negativo (mayor longitud de onda) y un segundo efecto Cotton positivo (longitud de onda inferior). Cuando esto ocurre, se dice que el compuesto presenta un espectro de CD negativo y nos indica la orientación relativa de ambos cromóforos (antihoraria o ángulo negativo). En caso contrario, con una disposición horaria de ambos cromóforos, se obtendría un espectro de CD positivo (primer efecto Cotton positivo y segundo negativo).

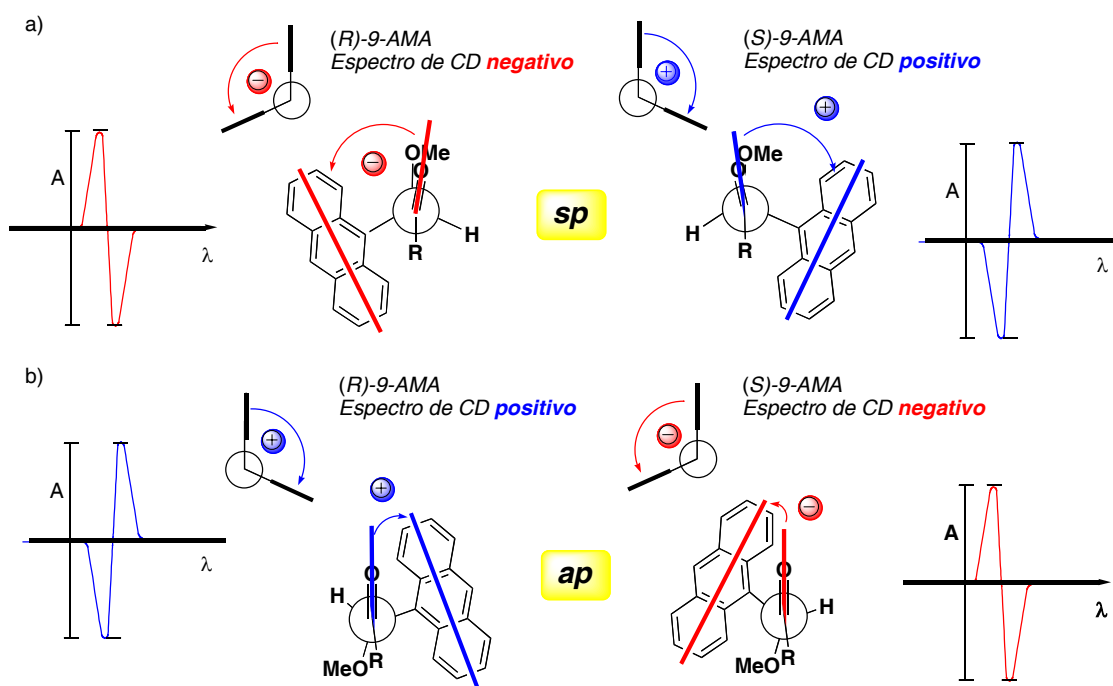


Figura 85. a) Signos esperados del efecto Cotton para un éster de *(R)*- y *(S)*-9-AMA en conformación *sp*. b) Signos esperados del efecto Cotton para el éster de *(R)*- y *(S)*-9-AMA en conformación *ap*.

Si se analiza la disposición espacial relativa de los dos cromóforos del 9-AMA (antraceno y carbonilo) en las dos posibles conformaciones (*sp/ap*), se comprueba experimentalmente que en el caso de la conformación *sp* del derivado de *(R)*-9-AMA el efecto Cotton es negativo mientras que en el conformero *ap* es positivo. Aplicando el mismo razonamiento a los derivados de *(S)*-9-AMA se obtienen los signos contrarios para ambos conformeros, positivo para el *sp* y negativo para el *ap* (Figura 85).

Experimentalmente, el espectro de CD del éster de *(R)*-9-AMA de la cianhidrina *(R)*-2-hidroxiheptanonitrilo (Figura 86) muestra un efecto Cotton negativo, lo que indica una población mayoritaria de conformero *sp* (Figura 85a). Mientras que el espectro de CD del

derivado de (*S*)-9-AMA muestra un efecto Cotton positivo, que conduce a la misma conclusión: la conformación predominante es *sp*.

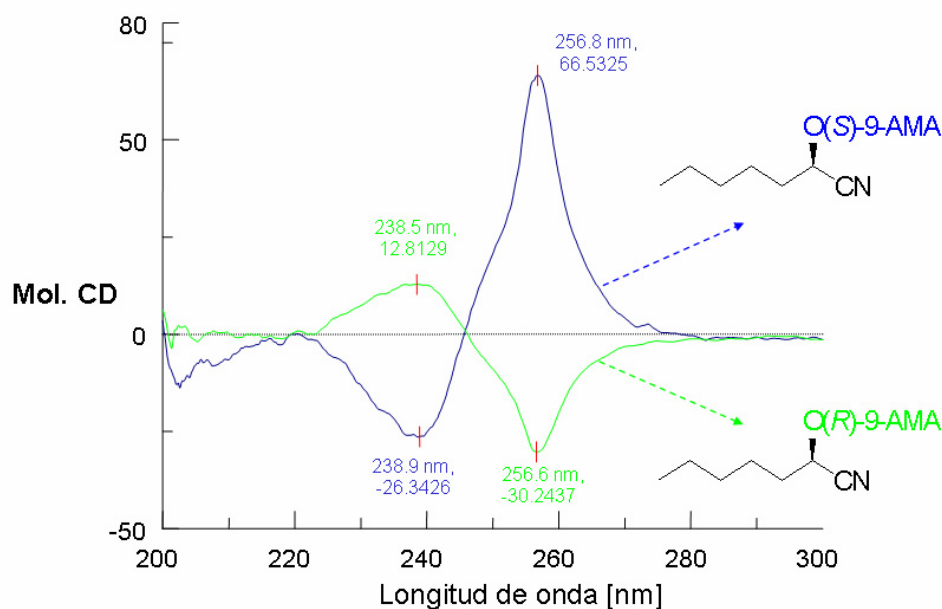


Figura 86. CD de los ésteres de (*R*) y (*S*)-9-AMA (verde y azul respectivamente) de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo [MeOH, $c = 1e-5$ M, 20 nm/min]

En lo referente a la rotación en torno al enlace O-C(2'), son posibles dos conformaciones: la *sp-g+I* y la *sp-g+II* (Figura 87). En cualquier caso, y dado que ambos conformeros son equivalentes desde el punto de vista de RMN en lo referente al apantallamiento/desapantallamiento ejercido sobre los sustituyentes del carbono asimétrico de la cianhidrina (L/CN, Figura 87), no entraremos en consideraciones sobre cuál de los dos conformeros es más estable.

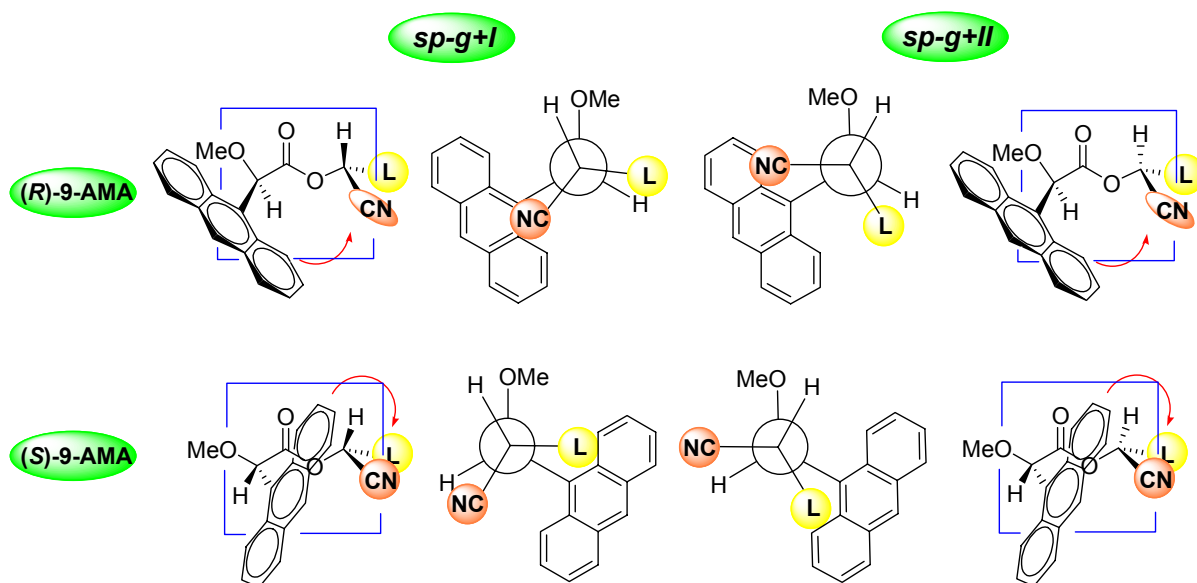


Figura 87. Principales conformeros y efectos apantallantes de los ésteres de 9-AMA de cianhidrinas.

5.2.2. Cálculos de Energía

Por último, se realizaron cálculos de energía de tipo semiempírico (AM1) y DFT (B3LYP) en fase gas, para determinar el orden de estabildades de los diferentes conformeros en el equilibrio. Se eligió de nuevo como cianhidrina modelo el (*R*)-2-hidroxiopropionitrilo (cianhidrina de acetaldehído) debido a su sencillez estructural. Como resultado, se obtuvieron tres conformeros de mínima energía para la rotación alrededor del enlace O-C(2'), análogos a los obtenidos para los ésteres de cianhidrinas de MPA: *g*+I, *g*+II y *g*-, y dos conformeros para la rotación alrededor del enlace C α -CO, *ap* y *sp* (seis conformeros en total).

Los conformeros *g*+I y *g*+II se caracterizan porque el CN forma un ángulo positivo con el carbonilo y se diferencian en que el ángulo que forma H(2') con el carbonilo es positivo (*g*+I) o negativo (*g*+II) de aproximadamente +25° y -25° respectivamente, mientras que en el conformero *g*- el nitrilo forma un ángulo negativo con el carbonilo.

Durante la minimización los conformeros *sp-a* y *ap-a*, en los que el nitrilo se sitúa en disposición *anti* al carbonilo, se transforman en los *g*+I o *g*+II correspondientes, tanto en AM1 como en B3LYP.

Una vez obtenidas las energías para estos conformeros, el orden de estabildades cambia con respecto a los derivados de MPA. Recordemos que el conformero más estable para los derivados de (*R*) y (*S*)-MPA era el *sp-g*+ I (Tabla 10), sin embargo, en el caso de los

derivados de 9-AMA, los confórmeros más estables dependen de la configuración del auxiliar: *sp-g+I* en el derivado (*R*) y *sp-g+II* en el derivado (*S*) (Tabla 10). De todas formas, debe tenerse en cuenta que los apantallamientos producidos por el antrilo en los confórmeros *sp-g+I* y *sp-g+II* son equivalentes, aunque el antrilo, debido a su tamaño, puede provocar apantallamientos de menor efectividad sobre otros sustituyentes (Figuras 88 y 89).

Tabla 10. Energías relativas de los confórmeros de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-9-AMA de (*R*)-2-hidroxiopropionitrilo en Kcal/mol [AM1 y B3LYP/6-31+G(d)].

Confórmero	(<i>R</i>)-9-AMA	(<i>S</i>)-9-AMA
<i>sp-g+I</i>	0.00/ ^a	0.64/ ^b
<i>sp-g+II</i>	0.45/0.15	0.00/0.00
<i>sp-g-</i>	2.46/0.92	3.72/1.84
<i>ap-g+I</i>	0.75/ ^a	1.76/1.23
<i>ap-g+II</i>	0.83/0.00	1.98/0.77
<i>ap-g-</i>	3.53/1.60	4.08/1.53

^a No hay convergencia en AM1 para los confórmeros *g+I*, se transforman en *g+II*.

^b Los confórmeros *sp-g+ I* no convergen en AM1, se transforman en *sp-g+II*.

De nuevo, los confórmeros *g-* no influyen significativamente en el equilibrio, ya que presentan diferencias de energía comprendidas entre 2.46 y 4.08 Kcal/mol con respecto al confórmero más estable.

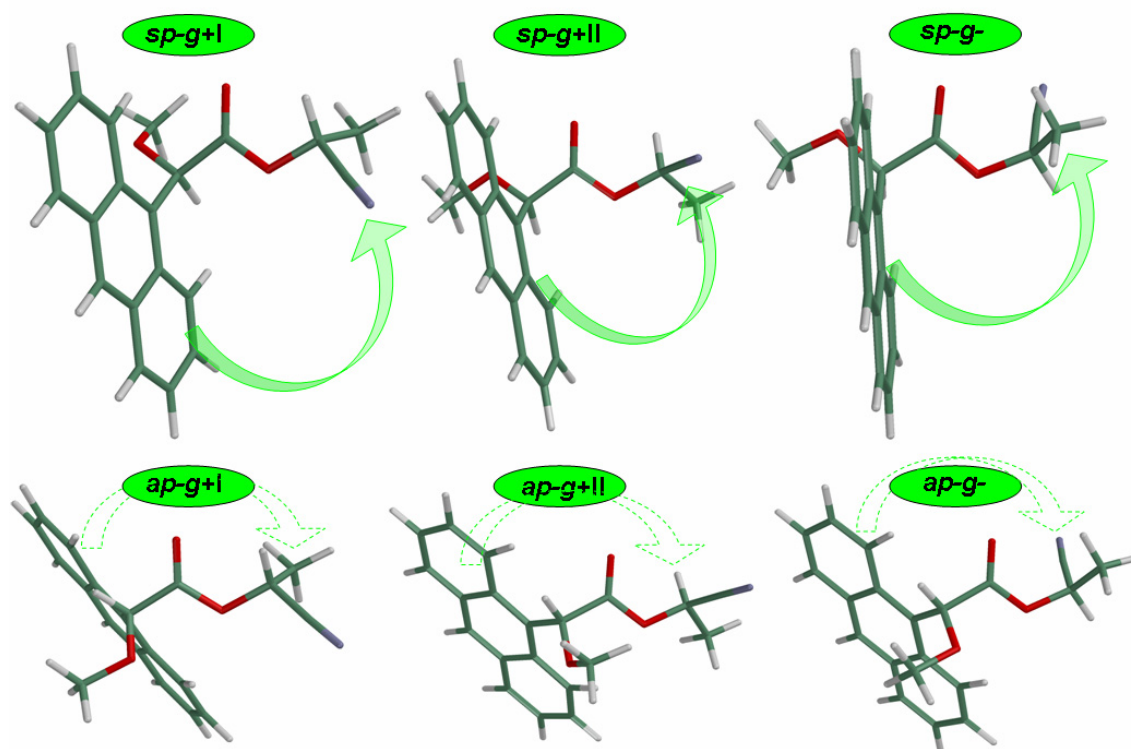


Figura 88. Conformeros de mínima energía del éster de (*R*)-9-AMA de (*R*)-2-hidroxipropionitrilo.

Estamos, por lo tanto, en disposición de formular el equilibrio conformacional que presentan los derivados de 9-AMA de cianhidrina derivadas de aldehídos. El conformero más estable en el equilibrio del éster de (*R*)-MPA es el *sp-g+I*, que produce un importante apantallamiento sobre el nitrilo de la cianhidrina, seguido del *sp-g+II*, donde el antrilo también apantalla a este grupo funcional, quizás de forma menos efectiva. Por último, consideraremos el conformero *ap-g+I*, donde el antrilo apantalla al metilo de la cianhidrina (sustituyente L, Figura 90a). En cuanto al derivado de (*S*)-9-AMA, el conformero más estable es el *sp-g+II*, seguido del *sp-g+I*. En ambos conformeros el antrilo apantalla al metilo de la cianhidrina (sustituyente L). El siguiente conformero energía es el *ap-g+I*, donde el antrilo ejerce su efecto apantallante sobre el nitrilo (Figura 90b).

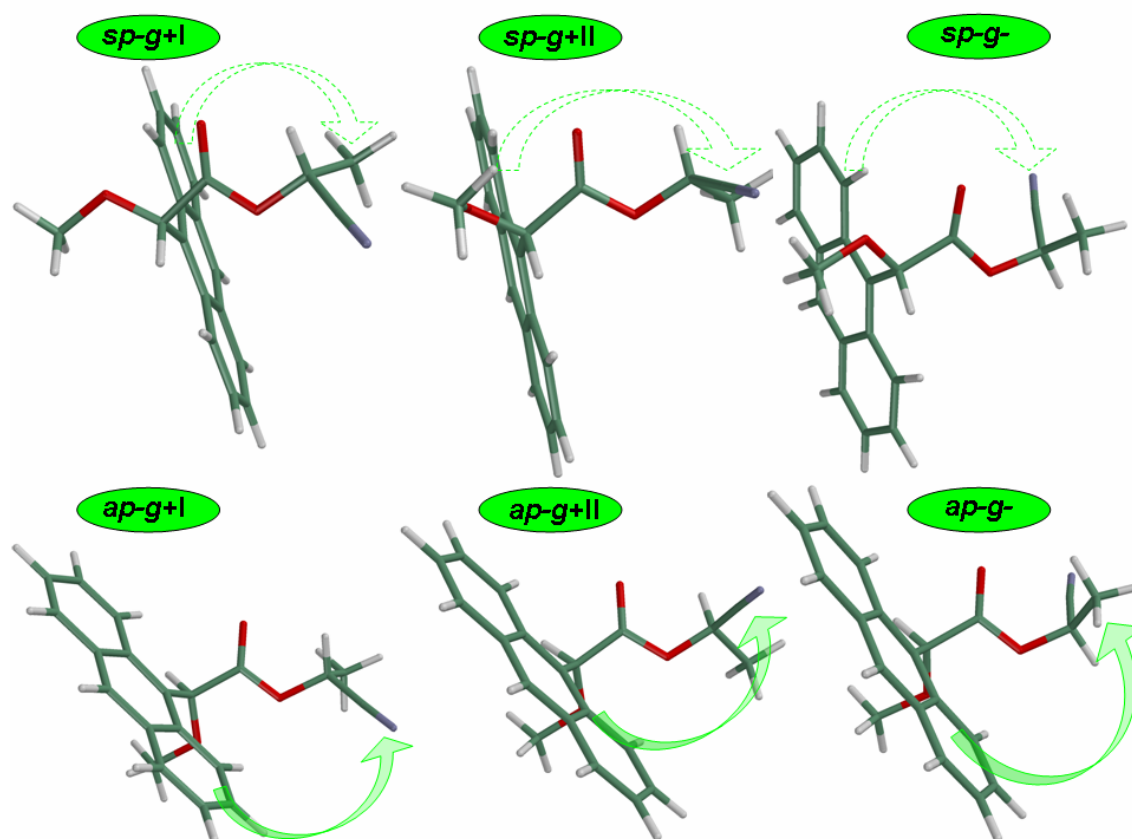


Figura 89. Confórmeros de mínima energía del éster de (*S*)-9-AMA de (*R*)-2-hidroxipropionitrilo.

En consecuencia, el nitrilo se encuentra más apantallado en el derivado de (*R*)-9-AMA que en el derivado (*S*)-, por lo que los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para cianhidrinas con la misma disposición espacial que (*R*)-2-hidroxipropanonitrilo (tipo A) son negativos. En cambio, las señales del sustituyente L en el espectro de RMN, se encuentran más apantalladas en el derivado de (*S*)-9-AMA que en el derivado (*R*)-, por lo que sus valores de $\Delta\delta^{RS}$ son positivos (Figura 90d) para una cianhidrina con la misma disposición espacial que (*R*)-2-hidroxipropanonitrilo (tipo A). En caso contrario (cianhidrina tipo B), los signos de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ tienen el signo contrario a los que acabamos de describir.

Debido a que los confórmeros *sp-g+I* y *sp-g+II* producen apantallamientos sobre los mismos sustituyentes, de forma análoga a los derivados de MPA, se puede proponer un confórmero representativo desde el punto de vista de RMN, *sp-g+*, en que el protón H(2') se sitúe coplanar al carbonilo, como promedio de estos dos confórmeros, simplificando así el equilibrio conformacional (Figura 90c).

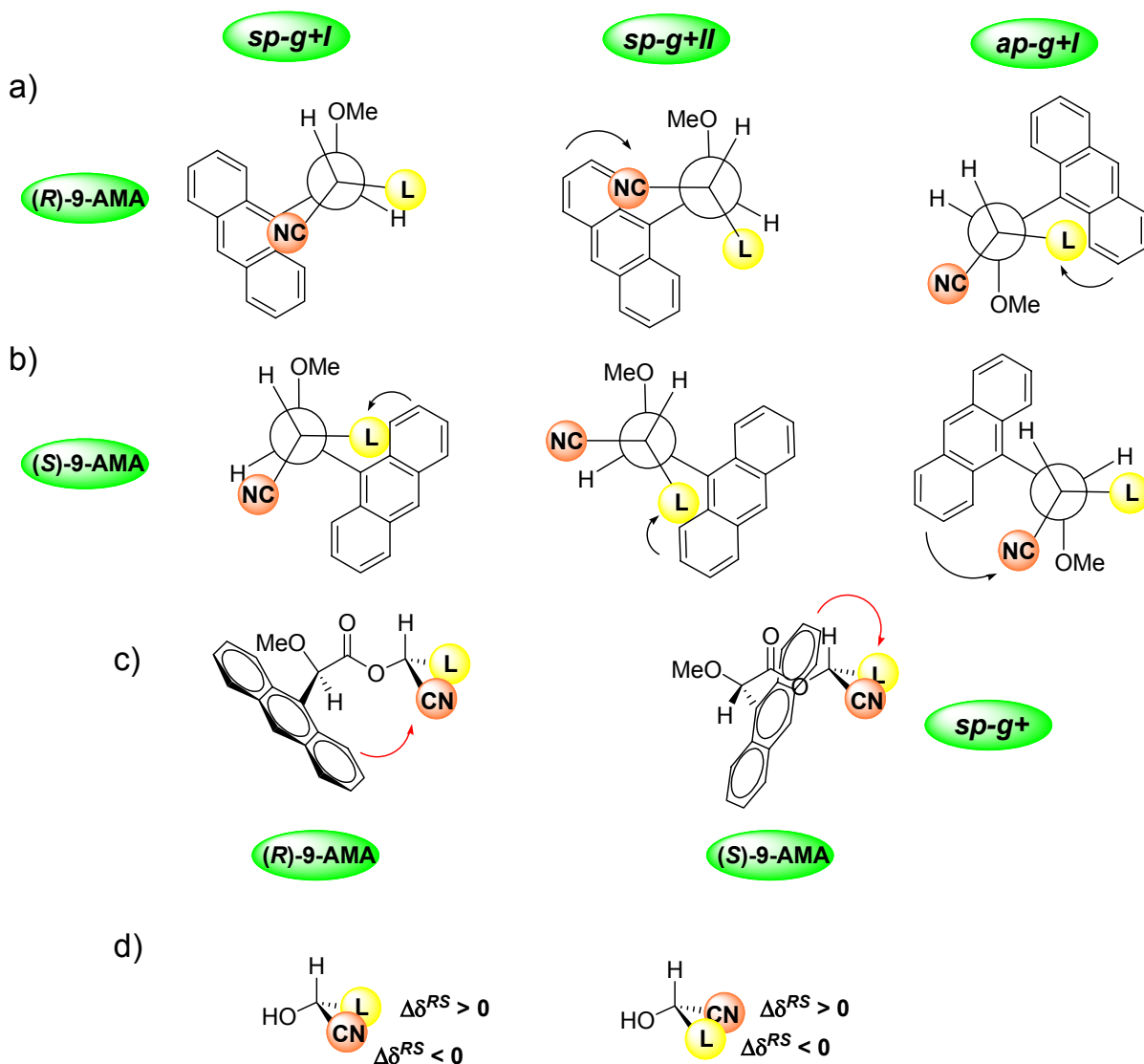


Figura 90. Principales conforméros en equilibrio de los ésteres de (a) *(R)*-9-AMA y (b) *(S)*-9-AMA. (c) Conforméros representativos desde el punto de vista de RMN y (d) distribuciones de signos de $\Delta\delta^{RS}$.

Por último, es necesario comentar que este equilibrio conformacional no sólo explica las tendencias observadas en los espectros de RMN (signos de $\Delta\delta^{RS}$), sino que también explica los resultados de los experimentos de CD (Figura 86), que mostraban que el efecto Cotton para el derivado de *(S)*-9-AMA era el doble de intenso que el de *(R)*-9-AMA. Esto se debe a que la diferencia de energía entre los conforméros *sp/ap* es distinta dependiendo de si se trata de *(R)*- o de *(S)*-9-AMA. Así, las diferencias de energía entre estos dos conforméros es de 1.76 kcal/mol en los derivados de *(S)*-9-AMA y de 0.75 kcal/mol en los derivados de *(R)*-9-AMA.

5.2.3. Estudios de RMN Dinámica: ^1H y ^{13}C

Como ya se ha visto en el caso de los derivados de MPA, el estudio de la evolución de los espectros de RMN con la temperatura proporciona información sobre la identidad de los conformeros presentes en el equilibrio conformacional y, por lo tanto, sobre la validez del análisis conformacional descrito anteriormente. La disminución de la temperatura conlleva un aumento de la población de los conformeros más estables y una mayor contribución de los efectos producidos en éstos a los espectros de RMN. Simultáneamente, se produce una disminución de la población de los conformeros menos estables y por tanto, la contribución de sus efectos es menor.

Para ello se han llevado a cabo estudios sobre la evolución con la temperatura de los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C de diferentes derivados de 9-AMA. De estos estudios se desprende, tal y como se verá a continuación, que el equilibrio en torno al enlace $\text{C}\alpha\text{-CO}$ del 9-AMA está bien definido y muestra un equilibrio entre las formas *sp* y *ap* con una preferencia clara por la conformación *sp*. Por otro lado, la rotación alrededor del enlace $\text{O-C}(2')$ muestra un equilibrio entre dos conformaciones *g+*, la I y la II, que se diferencian únicamente en que se produce una oscilación del ángulo formado por el enlace $\text{O-C}(2')$, de manera que en enlace $\text{C}(2')\text{-H}$ se desplaza aproximadamente 25° a la derecha y a la izquierda del carbonilo. En cualquier caso, adoptaremos como conformero representativo el *sp-g+*, que responde a una situación intermedia entre los dos anteriores.

En la Figura 91 se representan los espectros de RMN de ^1H del éster de (*R*)-9-AMA de (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo (que se ha tomado como compuesto modelo) a diferentes temperaturas (298-183 K). A medida que se disminuye la temperatura no se observan en los espectros movimientos significativos en lo referente a las señales de los protones de la región alifática. Sin embargo, en lo referente a las señales correspondientes a los protones del 9-AMA, al disminuir la temperatura, la señal del OMe se desplaza a campo alto y la del protón $\text{C}\alpha\text{H}$, a campo bajo, lo que indica un incremento de la población del conformero *sp*.^{98a} Teniendo en cuenta que no se producen movimientos significativos en la zona alifática de la cianhidrina, esto puede sugerir que, o bien el intercambio entre los conformeros producidos por el giro en torno a los enlaces $\text{C}(2')\text{-C}(3')$, $\text{C}(3')\text{-C}(4')$, $\text{C}(4')\text{-C}(5')$, $\text{C}(5')\text{-C}(6')$ y $\text{C}(6')\text{-C}(7')$ son rápidos a baja temperatura, o que los efectos transmitidos por el carbonilo contrarrestan los efectos desapantallantes provocados por la pérdida de población del conformero *ap-g+* en el caso del metileno $\text{CH}(3')$ y del metino $\text{CH}(2')$. La importancia de los

efectos del carbonilo se ha visto con anterioridad en el caso de los derivados de MPA, y puede apreciarse en este caso en el apantallamiento experimentado por el metileno $\text{CH}_2(3')$.

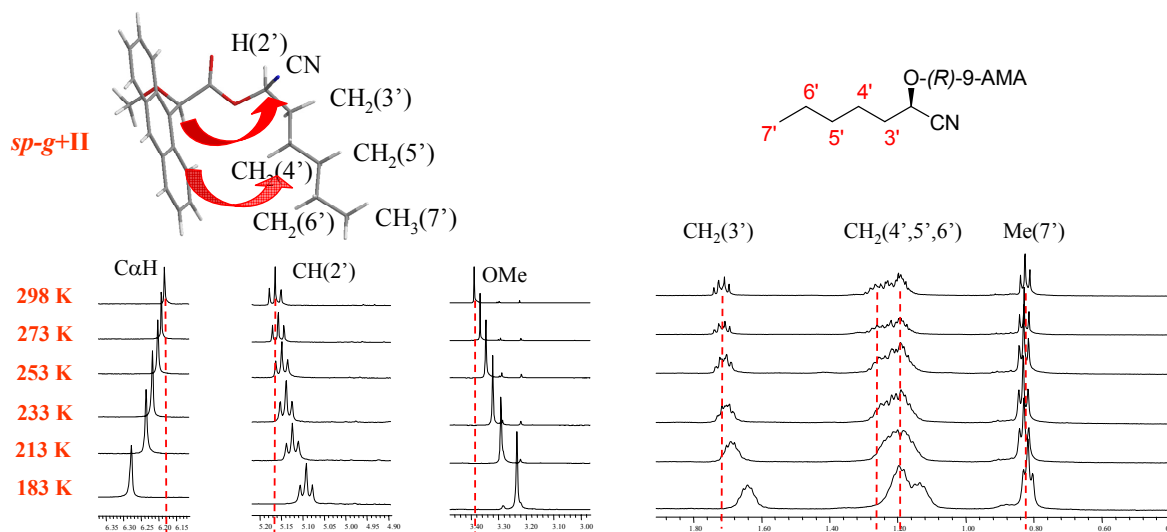


Figura 91. Espectro de RMN de ^1H a distintas temperaturas del éster de (*R*)-9-AMA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo ($\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1, 500 MHz).

Por otro lado, las señales de los protones del antrilo experimentan en general, un desapantallamiento al bajar la temperatura (Figura 92), y puede observarse el punto de coalescencia en torno a 213 K, a partir del cual se observa el desdoblamiento de señales. Se trata del proceso de rotación alrededor del enlace $\text{C}\alpha\text{-C}(9')$. Sin embargo, a esas temperaturas no se observan cambios significativos en los protones de la parte correspondiente a la cianhidrina, porque no están bajo la influencia del antraceno en este derivado.

El débil apantallamiento que sufren los metilenos $\text{CH}_2(4', 5', 6')$ podría estar relacionado con la elevada libertad conformacional del sustituyente *n*-pentilo que afecta sobre todo a los núcleos alejados del centro quiral (de mayor rigidez), y puede provocar que algunos de estos núcleos se encuentren bajo la influencia del antrilo (Figura 91), de gran efecto apantallante, sobre todo en el conformero *sp-g+II*, que también gana población, además del conformero más estable *sp-g+I* (el más estable).

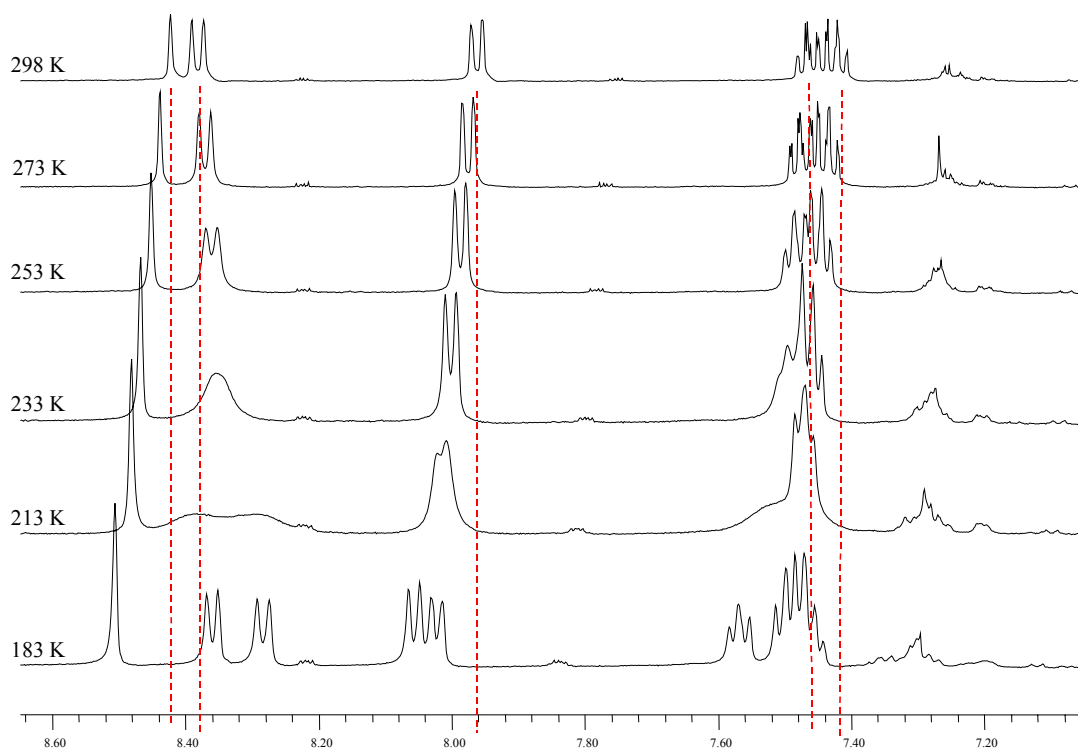


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H a distintas temperaturas del éster de (*R*)-9-AMA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo ($\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1, 500 MHz).

Al realizar los mismos experimentos con el compuesto el derivado de (*S*)-9AMA, únicamente es de destacar el gran apantallamiento experimentado por $\text{CH}_2(4')$ (posición β al centro quiral), mientras que el resto de los protones experimentan unos ligeros apantallamientos (Figura 93), probablemente debido al equilibrio rápido de la cadena de *n*-pentilo.

Cabe recordar que el conformero más estable del equilibrio de los ésteres de (*S*)-9-AMA es el *sp-g+II*, que produce que el efecto apantallante del antrilo no sea tan efectivo como en el conformero *sp-g+I* (Figura 93), ya que la cadena alifática de *n*-pentilo se acerca a la disposición *anti* al carbonilo.

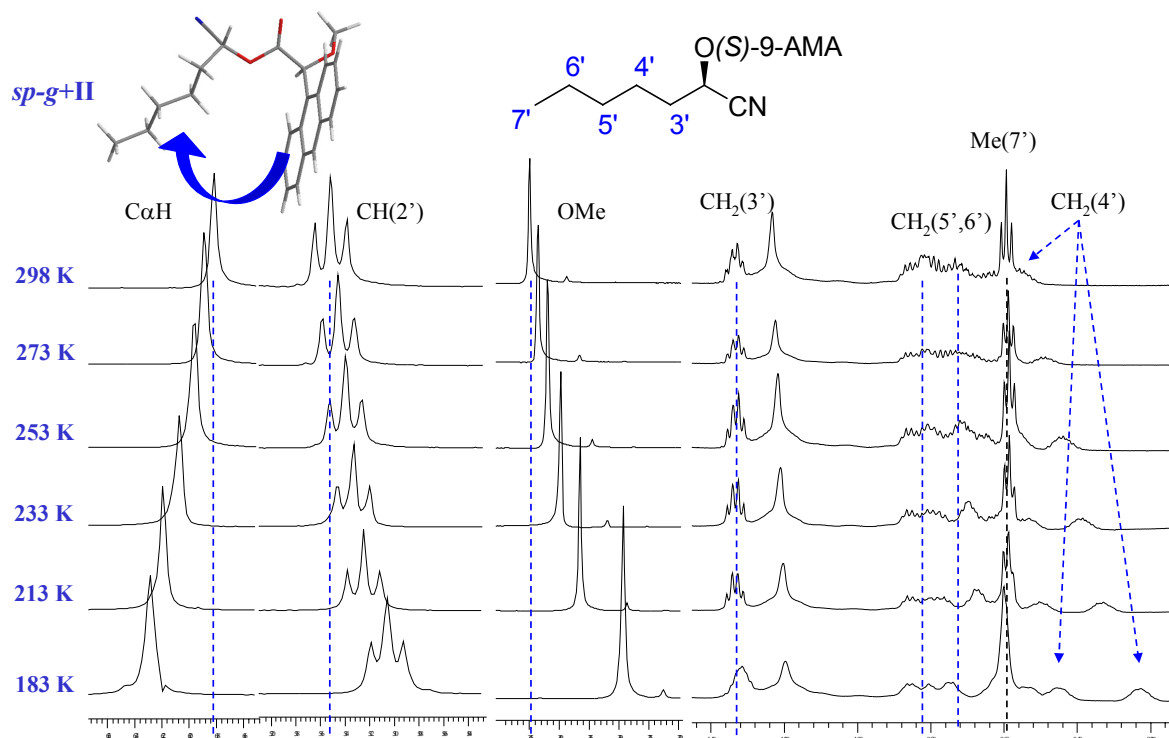


Figura 93. Espectro de RMN de ^1H a distintas temperaturas del éster de (*S*)-9-AMA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo ($\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1, 500 MHz).

Los desplazamientos experimentados por los protones $\text{CH}(2')$, $\text{C}\alpha\text{H}$ y OMe son análogos a los del derivado de (*R*)-9-AMA (Figura 93), e indican el aumento de la conformación sp^{98a} y $g+$ (I y II) respectivamente. Este cambio va acompañado de un gran apantallamiento de las señales correspondientes a la zona alifática de la cianhidrina, sobre todo en el caso del metileno $\text{CH}_2(4')$, que es el que muestra mayor sensibilidad al efecto apantallante del antrilo. El metileno $\text{CH}_2(3')$ se expone al efecto desapantallante del carbonilo y al efecto apantallante del antrilo, de forma que sus señales apenas muestran una evolución con la temperatura.

En las señales correspondientes al anillo aromático (Figura 94), se puede observar coalescencia a una temperatura entre 233 y 213 K, y desdoblamiento de señales al continuar descendiendo la temperatura, indicando la ralentización de los procesos conformacionales en torno a los enlace $\text{C}\alpha\text{-C}(9')$ del 9-AMA.

En conclusión, la evolución de las señales en los espectros de RMN al disminuir la temperatura está de acuerdo con el equilibrio conformacional propuesto anteriormente a partir de los resultados obtenidos de los cálculos teóricos y con los experimentos de CD. También concuerda con los valores de $\Delta\delta^{RS}$ observados para los derivados de 9-AMA de este tipo de cianhidrinas.

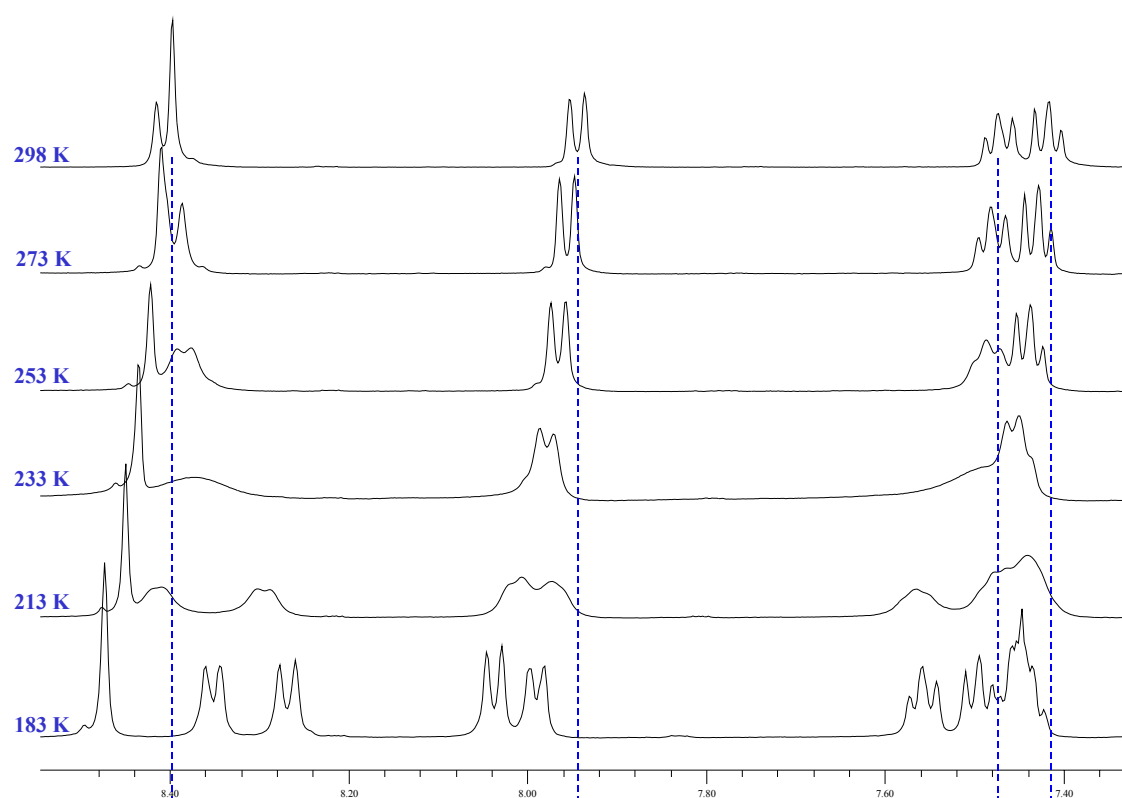


Figura 94. Espectro de RMN de ^1H a distintas temperaturas del éster de (*S*)-9-AMA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo ($\text{CS}_2\text{:CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1, 500 MHz).

Dado que en el caso de las cianhidrinas con sustituyentes aromáticos el efecto transmitido por el arilo del sustrato puede ejercer un efecto apantallante sobre el protón $\text{C}\alpha\text{H}$ del 9-AMA, cuyos valores y signos de $\Delta\delta^{RS}$ (Tabla 11), estos se pueden llegar a correlacionar con la configuración absoluta de la cianhidrina. Hemos considerado interesante analizar más en profundidad el caso de este tipo de cianhidrinas aromáticas. Por ello, se ha realizado el mismo estudio utilizando como sustrato modelo una cianhidrina de este tipo, en este caso el (*R*)-(4'-metil)mandelonitrilo. Se han preparado los correspondientes derivados de 9-AMA y analizado la evolución de los espectros con la temperatura. Los resultados obtenidos están de acuerdo con los descritos anteriormente para una cianhidrina alifática.

En los dos casos se ve el incremento experimentado por la conformación *sp* de la parte correspondiente al 9-AMA, que se refleja en el apantallamiento de la señal del OMe y el desapantallamiento de la señal del $\text{C}\alpha\text{H}$ del 9-AMA (-0.03 ppm), por lo que se concluye que el efecto del carbonilo sobre dicha señal es más importante que el efecto anisotrópico apantallante del arilo de la cianhidrina. Sin embargo, en la zona aromática de la cianhidrina, no se observan grandes cambios, sobre todo en el derivado de (*R*)-9-AMA, ya que esta

parte de la molécula está apantallada en el conformero *ap-g+I*, y este conformero pierde población al disminuir la temperatura (Figura 95).

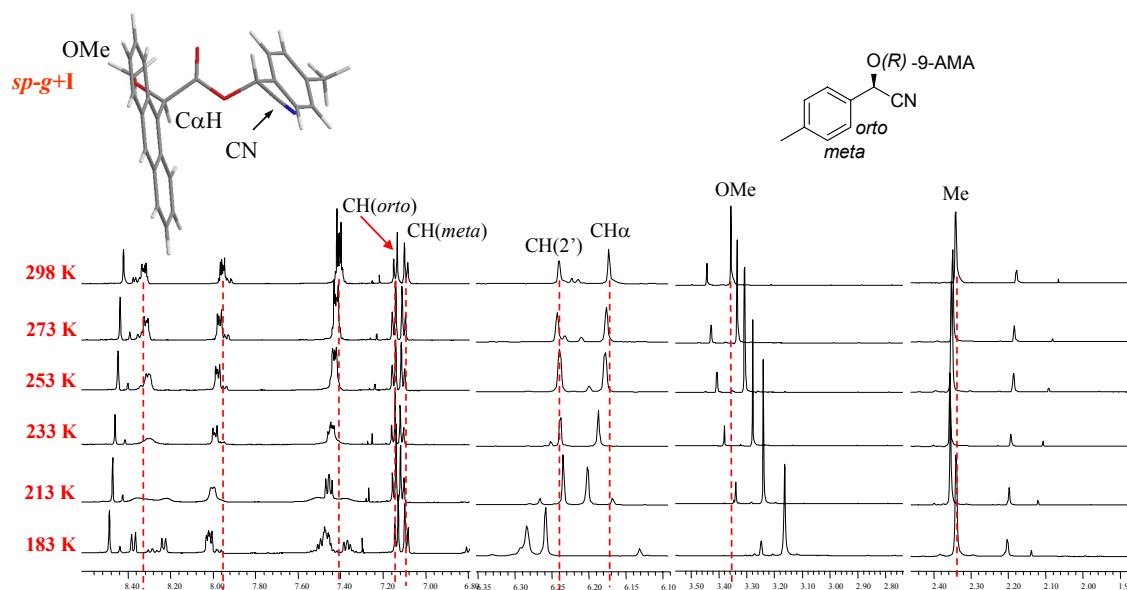


Figura 95. Espectro de RMN de ^1H a distintas temperaturas del éster de (*R*)-9-AMA de la cianhidrina (*R*)-(4'-metil)mandelonitrilo ($\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1, 500 MHz).

Los movimientos de la parte alifática de la cianhidrina en el derivado de (*S*)-9-AMA, se producen hacia campo alto (apantallamiento), pero en muy pequeña magnitud, a pesar de estar apantallados por el antrilo en el conformero más estable *sp-g+II*, que debería aumentar su población (Figura 96).

El gran tamaño del antrilo puede producir apantallamientos débiles sobre el sustituyente L en el conformero más estable, *sp-g+II*, ya que la disposición del arilo de la cianhidrina tiende hacia la disposición *anti* al carbonilo. Aun así, la preferencia por la conformación *sp-g+* sigue siendo clara, ya que el toliolo está más apantallado en el derivado de (*S*)-9-AMA que en el de (*R*)-9-AMA, a cualquier temperatura.

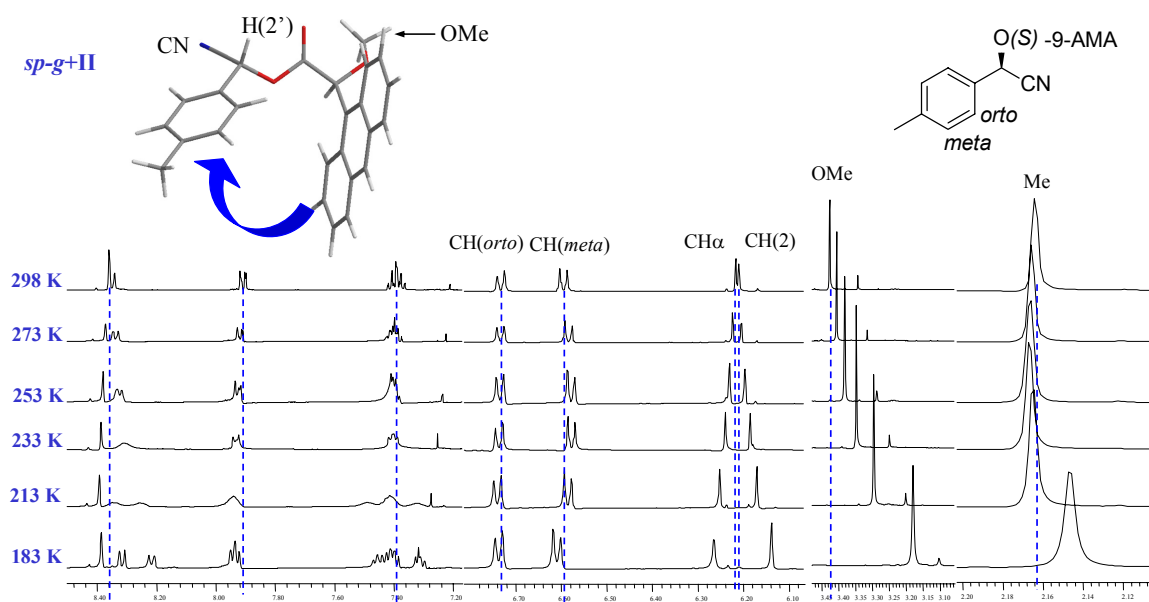


Figura 96. Espectro de RMN de ^1H a distintas temperaturas del éster de (*S*)-9-AMA de la cianhidrina (*R*)-(4'-metil)mandelonitrilo ($\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1, 500 MHz).

Los efectos del carbonilo siguen siendo significativos sobre todo en el protón $\text{CH}(2')$ del derivado de (*S*)-9-AMA (Figura 97) que se apantalla a medida que disminuye la temperatura, aunque en el derivado de (*R*)-9-AMA estos compiten con los efectos producidos por del arilo de la cianhidrina que empiezan a cobrar especial intensidad. Se comprueba que se transmiten de forma eficaz al $\text{C}\alpha\text{H}$ del 9-AMA, de forma más intensa en el derivado de (*R*)-9-AMA que en el de (*S*)-9-AMA, sin que el signo de $\Delta\delta^{RS}$ de este protón varíe al disminuir la temperatura.

Por último, para concluir con este análisis conformacional hemos considerado interesante estudiar la evolución de los espectros de RMN de ^{13}C con la temperatura y analizar el comportamiento del CN.

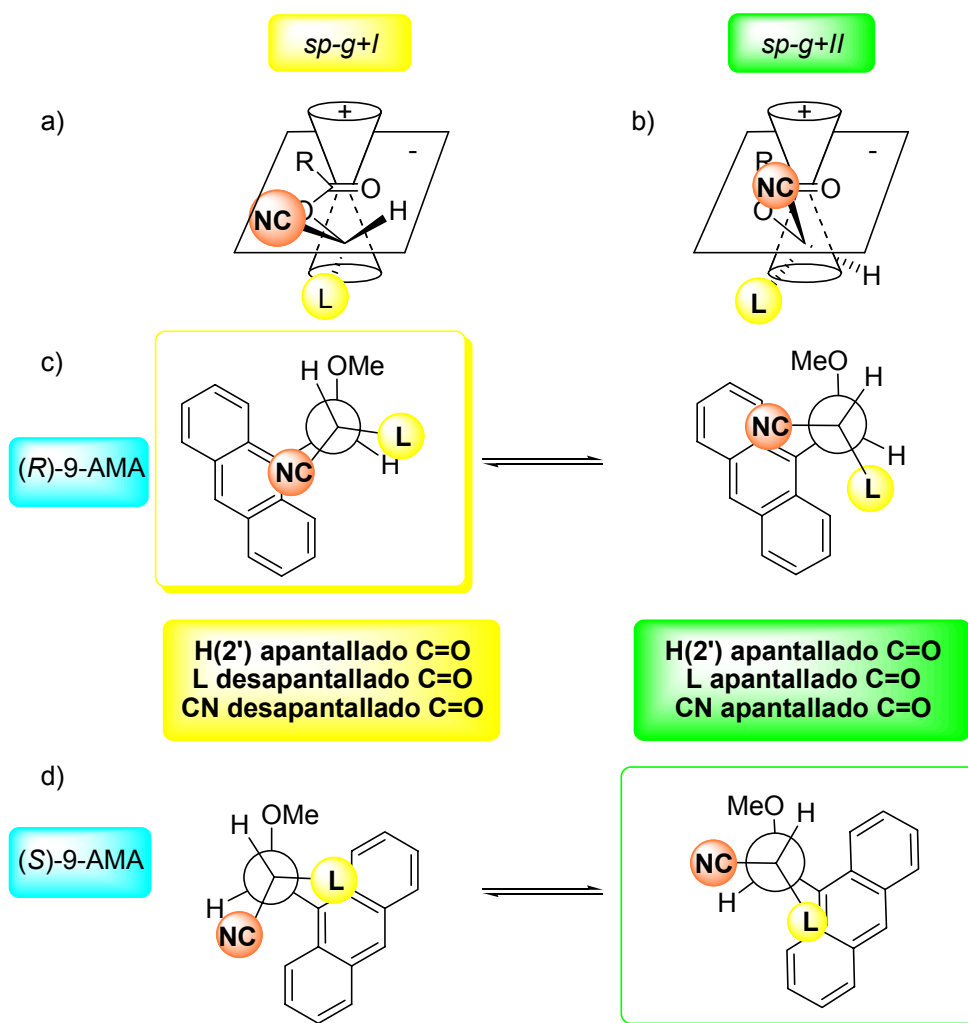


Figura 97. Conos apantallantes y desapantallantes del carbonilo en los conformeros (a) $sp-g+I$ y (b) $sp-g+II$ y sus efectos sobre los sustituyentes en los ésteres de (c) (R)-9-AMA y (d) (S)-9-AMA de cianhidras derivadas de aldehídos.

En la conformación representativa de los derivados de 9-AMA de las cianhidras, y para una cianhidrina de tipo A, el CN se apantalla en el conformero más estable ($sp-g+$) del derivado de (R)-9-AMA y en el menos estable del derivado de (S)-9-AMA ($ap-g+$). Al disminuir la temperatura debería observarse un apantallamiento progresivo en el derivado de (R)-9-AMA y un desapantallamiento en el derivado de (S)-9-AMA.

En la Figura 98 se representan las señales de los nitrilos en los espectros de RMN de ^{13}C a distintas temperaturas de los correspondientes derivados de 9-AMA de la cianhidrina (R)-2-hidroxiheptanonitrilo. Al contrario de lo que cabría esperar, experimentalmente se observa un desapantallamiento de esta señal en el derivado de (R)-, mientras que en el de (S)-9-AMA se observa un apantallamiento. Esto indica que el efecto anisotrópico transmitido por el carbonilo se vuelve muy importante al disminuir la temperatura, y además los efectos son contrarios para cada uno de los derivados. En el equilibrio del derivado de (R)-9-AMA, el

confórmero más estable es el *sp-g*+I, en el que el carbonilo ejerce un efecto desapantallante y el antrilo un efecto apantallante sobre el nitrilo, pero al disminuir la temperatura se pone de manifiesto el efecto del carbonilo. En el derivado de (*S*)-9-AMA, el confórmero más estable es el *sp-g*+II, donde el carbonilo ejerce un efecto apantallante sobre el nitrilo, mientras el antrilo no le afecta. El resultado al disminuir la temperatura es un apantallamiento de este grupo funcional.

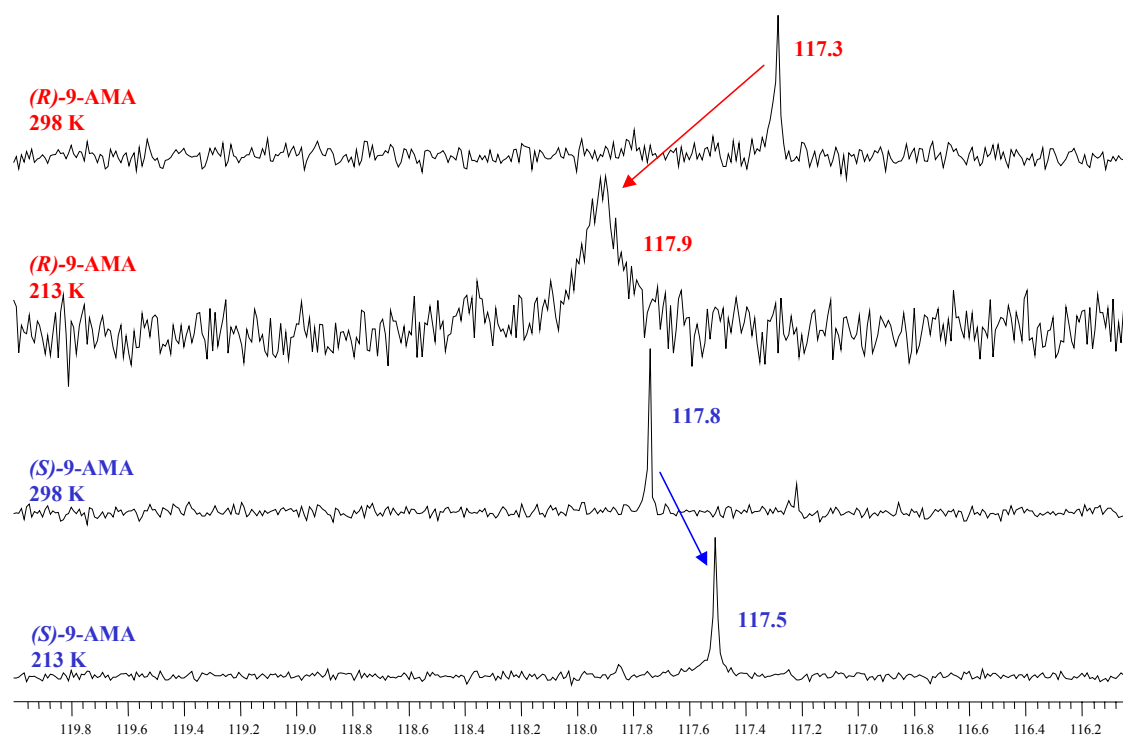


Figura 98. Regiones de los nitrilos de los espectros de RMN de ^{13}C de los ésteres de 9-AMA de (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo (125 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).¹³⁴

Como conclusión, de estos estudios de RMN a temperatura variable se desprende que el proceso conformacional en lo referente al enlace $\text{C}\alpha\text{-CO}$ del 9-AMA está bien definido y muestra un equilibrio entre las formas *sp* y *ap* con una preferencia clara por la conformación *sp*. La rotación alrededor del enlace $\text{O-C}(2')$ se establece entre dos conformaciones *g*+, la I y la II, que se diferencian en que el enlace $\text{C}(2')\text{-H}$ se desplaza aproximadamente 25° a la derecha e izquierda respecto del carbonilo. Este fenómeno es el responsable de efectos apantallantes y desapantallantes adicionales sobre los sustituyentes de la cianhidrina. En cualquier caso, y desde el punto de vista práctico, adoptaremos como confórmero

¹³⁴ Referenciados a la señal de CS_2 (194 ppm).

representativo el $sp-g^+$ que responde a una situación intermedia entre los dos anteriores. Así, para una cianhidrina del tipo A (Figura 99) en el derivado de (*R*)-9-AMA, en la conformación $sp-g^+$ el sustituyente L no está apantallado mientras que el CN sí, y en la conformación $ap-g^+$ es el sustituyente L el que está apantallado mientras que el CN no lo está (Figura 99a). En el derivado de (*S*)-9-AMA, en la conformación $sp-g^+$, el sustituyente L está apantallado, mientras que el CN no se ve afectado, y en la menos estable, $ap-g^+$, sucede lo contrario, el CN está apantallado, mientras que el sustituyente L no se ve afectado (Figura 99b). Puesto que las conformaciones $sp-g^+$ están más pobladas que las $ap-g^+$, el sustituyente CN estará más apantallado en el éster de (*R*)-9-AMA que en el de (*S*)-9-AMA y el sustituyente L estará más apantallado en el éster (*S*)-9-AMA que en el de (*R*)-9-AMA, por lo que los signos de $\Delta\delta^{RS}$ son negativo y positivos respectivamente. Si la cianhidrina es de tipo B, los signos de $\Delta\delta^{RS}$ para cada sustituyente son los contrarios (Figura 99c).

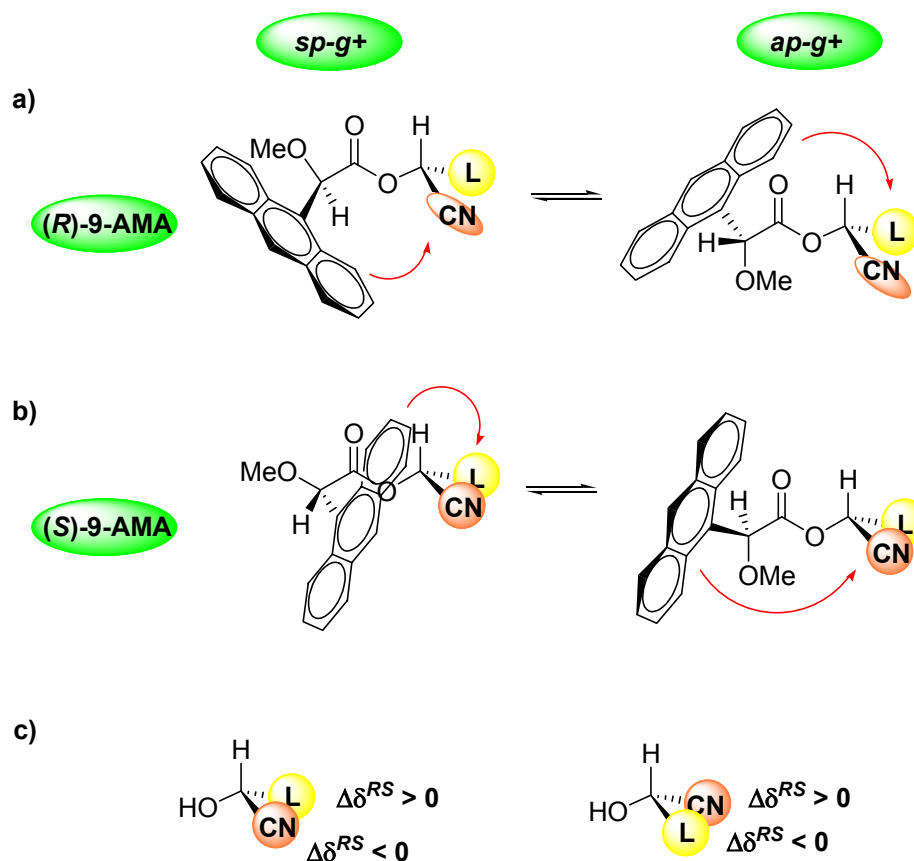


Figura 99. Equilibrio conformacional simplificado de los ésteres de (a) (*R*)- y (b) (*S*)-9-AMA de cianhidrinas y (c) distribuciones de signos de $\Delta\delta^{RS}$.

5.3. Procedimiento para la Determinación de la Configuración Absoluta

Se ha demostrado a lo largo de este estudio que existe una correlación entre la configuración absoluta de una cianhidrina de aldehído y las diferencias en los espectros de RMN de sus ésteres de 9-AMA, expresadas como $\Delta\delta^{RS}$. El signo de esta magnitud nos permite asignar la configuración absoluta de este tipo de compuestos aplicando el modelo de correlación configuracional representado en la Figura 100.

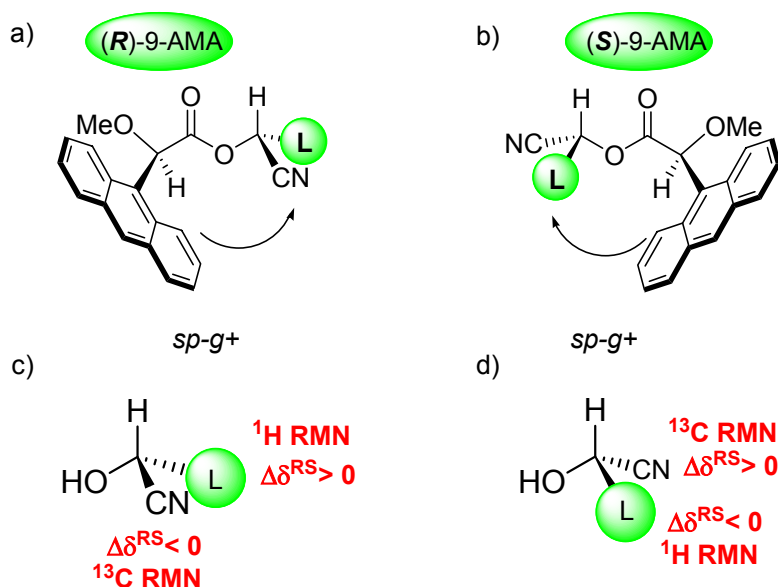


Figura 100. Confórmeros representativos desde el punto de vista de RMN de ésteres (a) de (*R*)-9-AMA, (b) de (*S*)-9-AMA de cianhidrinas procedentes de aldehídos. (c) Modelo de correlación configuracional para cianhidrinas esterificadas con 9-AMA. (d) *Idem* para la configuración contraria.

El procedimiento consiste en:

a) preparación de los derivados de (*R*)- y (*S*)-9-AMA de la cianhidrina de la que se quiere conocer la configuración absoluta,

b) registro de los espectros de RMN de 1H y ^{13}C de los derivados en $CDCl_3$ y comparación de los espectros obtenidos para calcular los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los protones del grupo L y del carbono del CN,

c) asignación de la configuración comparando los signos obtenidos con los que se muestran en la Figura 100. Así, si el grupo CN posee un $\Delta\delta^{RS}$ negativo y el grupo L un $\Delta\delta^{RS}$ positivo, la configuración de la cianhidrina es la que se indica en la Figura 100c. Si los signos

obtenidos son los contrarios (positivo para el CN y negativo para el grupo L), la configuración es la que se indica en la Figura 100d.

Tabla 11. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ (ppm) de $C\alpha H$ de los ésteres de 9-AMA de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α .

Compuesto	$\Delta\delta^{RS}$ $C\alpha H$ (9-AMA)
80.2	-0.06
80.3	-0.06
80.4	-0.06
80.7	-0.03

En el caso de que el sustrato tenga anillos aromáticos en su estructura, y dado que estos producen un efecto anisotrópico sobre el $C\alpha H$ del 9-AMA (Tabla 11), este protón se convierte en señal de diagnóstico y presentará un signo de $\Delta\delta^{RS}$ contrario al del grupo L (Figura 101).

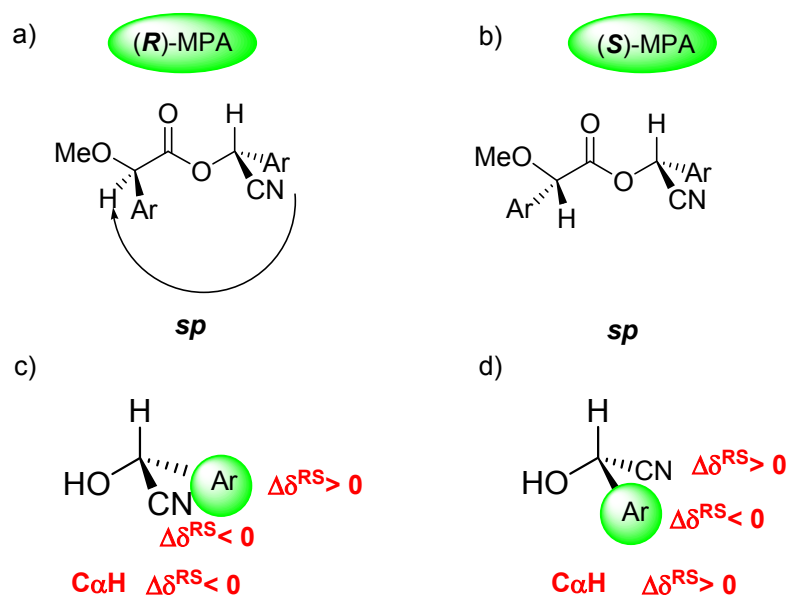


Figura 101. Modelo de correlación configuracional para cianhidrinas con sustituyentes aromáticos utilizando $C\alpha H$ como señal de diagnóstico.

El procedimiento experimental es el mismo que en el caso de las cianhidrinas alifáticas, y la configuración se asigna comparando los signos obtenidos para el CN, el grupo L y el $C\alpha H$ del 9-AMA con los que se muestran en la Figura 101. Así, si el grupo CN posee un $\Delta\delta^{RS}$ negativo, el $C\alpha H$ del 9-AMA un $\Delta\delta^{RS}$ negativo y el grupo L un $\Delta\delta^{RS}$ positivo, la configuración de la cianhidrina es la que se indica en la Figura 101c. Si los signos obtenidos

son los contrarios (positivo para el CN y el C α H, y negativo para el grupo L), la configuración es la que se indica en la Figura 101d.

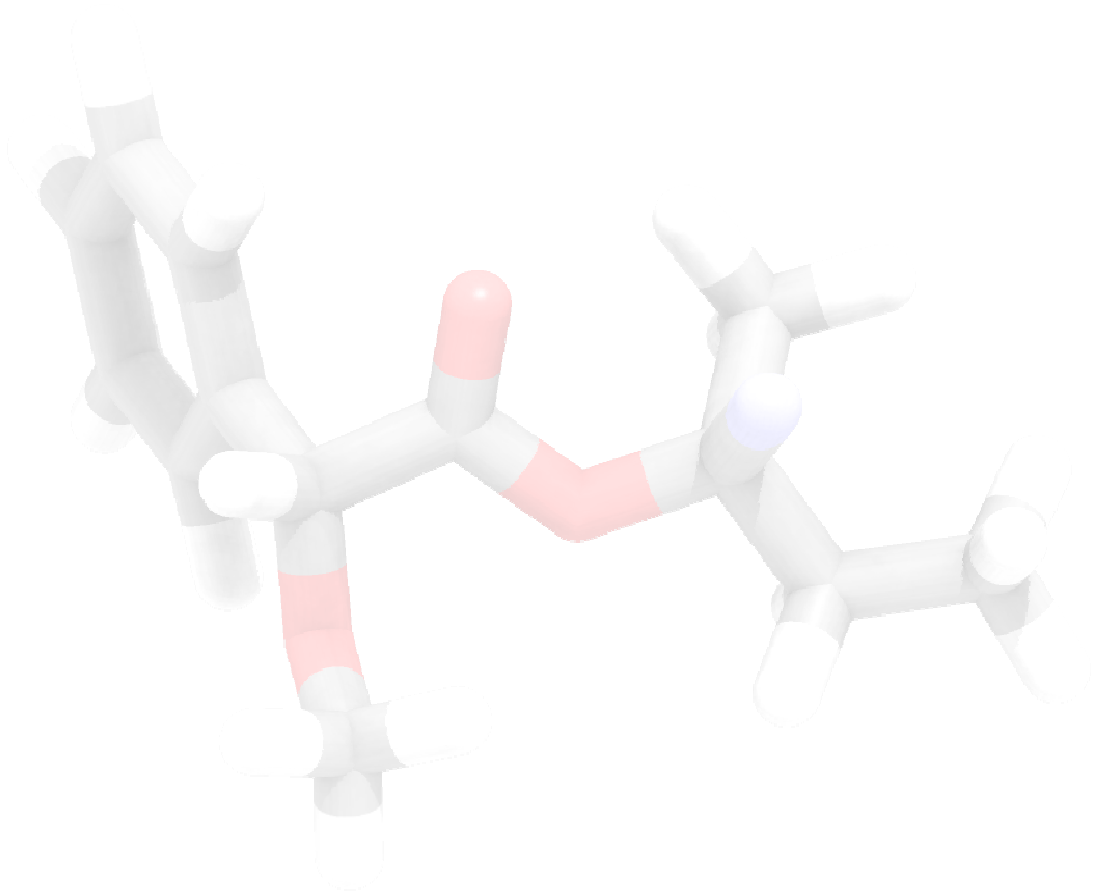
A method which allows to determine the absolute configuration of cyanohydrins from aldehydes was optimized through the comparison of ^1H and ^{13}C NMR spectra with the corresponding (R)- and (S)-9-AMA derivatives.

The method is based on the different anisotropic effect on substituents of the asymmetric carbon of the cyanohydrin. Thus, one substituent of the cyanohydrin is selectively shielded in one derivative, while in the other 9-AMA derivative, the other substituent is shielded.

The scope and limitations of this procedure have been established after a comprehensive study of a collection of cyanohydrins of known absolute configuration showing a wide structural variety, as well as theoretical calculations, variable temperature NMR, CD studies, etc. This contributes to the reliability of the above method allowing a safe assignment of the absolute configuration.

It is worth mentioning that the shielding effect caused by the aryl ring of the aromatic cyanohydrins on C α H of the auxiliary reagent, similar to that produced when using MPA, shows a $\Delta\delta^{\text{RS}}$ sign that can be used as diagnostic signal of absolute configuration.

The differences of chemical shifts ($\Delta\delta^{\text{RS}}$) are in all cases higher using 9-AMA than MPA, proving that this method represents an improvement compared to that based on MPA derivatives.



Capítulo 6: Determinación de la Configuración Absoluta de Cianhidrinas derivadas de Cetonas: Alcoholes Terciarios

6. Determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas de cetonas: Alcoholes terciarios

A pesar de que los métodos para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios por RMN han sido ampliamente desarrollados y se encuentran una gran cantidad de alternativas en bibliografía para algunos casos, no sucede lo mismo en el caso de alcoholes terciarios. Probablemente esto sea debido a los bajos rendimientos de las reacciones de formación de derivados y a unas características conformacionales complejas. Hasta el momento, los trabajos más destacables en este campo se centran en el caso de alcoholes terciarios que poseen un grupo metilo como uno de los sustituyentes.

6.1. Antecedentes. Alcoholes terciarios

En la bibliografía no se han descrito métodos para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas derivadas de cetonas, incluso los métodos para la asignación de la configuración absoluta de alcoholes terciarios son escasos. Las razones principales radican en el impedimento estérico de los grupos funcionales para la formación de derivados en elevados rendimientos y en que, habitualmente, las características conformacionales no son adecuadas. Actualmente, el número de sustratos estudiados es bajo y la variedad estructural, limitada. De hecho, cada método sólo es aplicable a un tipo de compuestos muy específico en cada caso. A continuación se describen algunos de estos métodos.

6.1.1. 2-NMA. Aplicación a alcoholes terciarios

Se trata de un procedimiento para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes terciarios derivados del geraniol con un sustituyente metilo en el centro quiral. Se prepararon los derivados de MTPA, MPA y 2-NMA, siendo este último auxiliar el que proporcionaba mayores diferencias de desplazamiento químico en RMN de ^1H y por tanto, el que se utilizó para el estudio de todos los derivados del geraniol preparados (Figura 102, 102.1 a 102.11).¹³⁵

En todos los casos, los derivados de 2-NMA muestran valores de $\Delta\delta$ ($\delta_R - \delta_S$) positivos para uno de los sustituyentes y negativos para el otro sustituyente, excepto para los protones

¹³⁵ Takahashi, H.; Kato, N.; Iwashima, M.; Iguchi, K. *Chem. Lett.* **1999**, 1181.

metilénicos en posición β al grupo hidroxilo (en ocasiones signos distintos para cada protón). Debido a que los valores de $\Delta\delta$ para los protones metílicos ($\text{Me}\beta$), también en posición β al hidroxilo, son de pequeña magnitud, los autores proponen que la conformación representativa para los ésteres de 2-NMA de este tipo de alcoholes es la representada en la Figura 103. Según esta hipótesis, los grupos $\text{Me}\beta$, carbonilo y OMe forman un plano, tal y como se muestra en la Figura 103a, de forma que el anillo aromático del 2-NMA ejerce un efecto apantallante sobre los protones representados como H_X , H_Y , H_Z en el derivado de (*R*)-2-NMA y sobre los protones H_A , H_B y H_C en el derivado de (*S*)-2-NMA. Los protones metilénicos en posición β al grupo hidroxilo no son útiles como señales diagnóstico por las razones indicadas anteriormente.

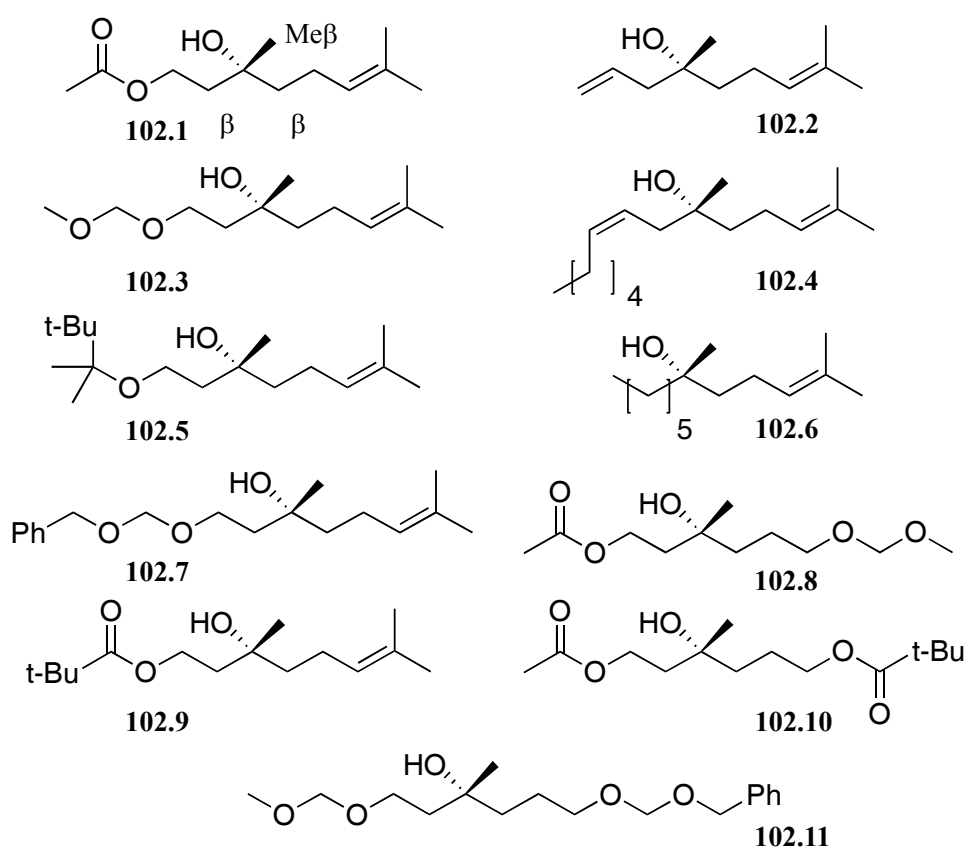


Figura 102. Estructuras de los alcoholes terciarios estudiados.

En base a la conformación representativa propuesta (Figura 103a), aquellas señales que proporcionan un signo de $\Delta\delta$ positivo se encuentran en el lado derecho del plano de la Figura 103a (H_A , H_B y H_C), mientras que los que poseen signo negativo se encuentran del lado izquierdo (H_X , H_Y , H_Z), tal y como se indica en la Figura 103b.

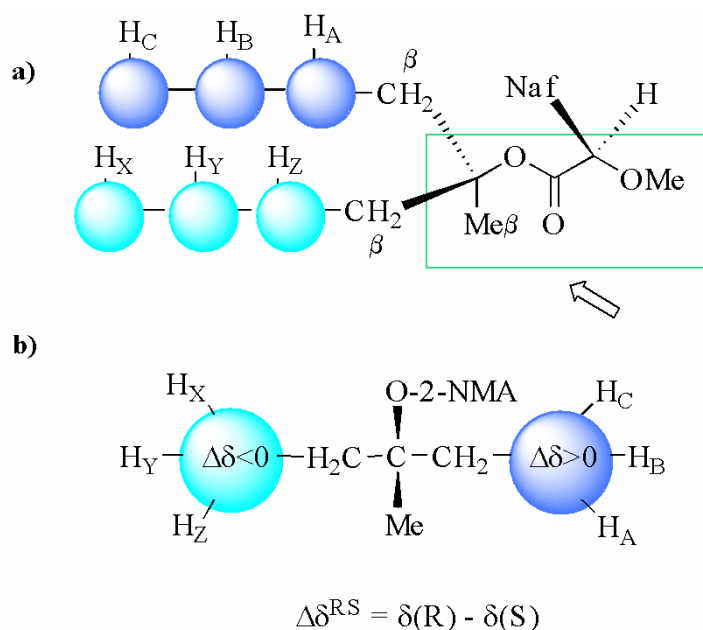


Figura 103. a) Conformación representativa de los ésteres de 2-NMA y b) Modelo para la asignación de la configuración absoluta.

6.1.2. El método del fucofuranósido

Se trata de un método que ya había sido desarrollado para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios¹³⁶ y se extendió a una serie de alcoholes terciarios cíclicos sustituidos con un grupo metilo y dos grupos metileno,¹³⁷ cuyas estructuras se muestran en la Figura 104.

¹³⁶ Kobayashi, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5973.

¹³⁷ Kobayashi, M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10987.

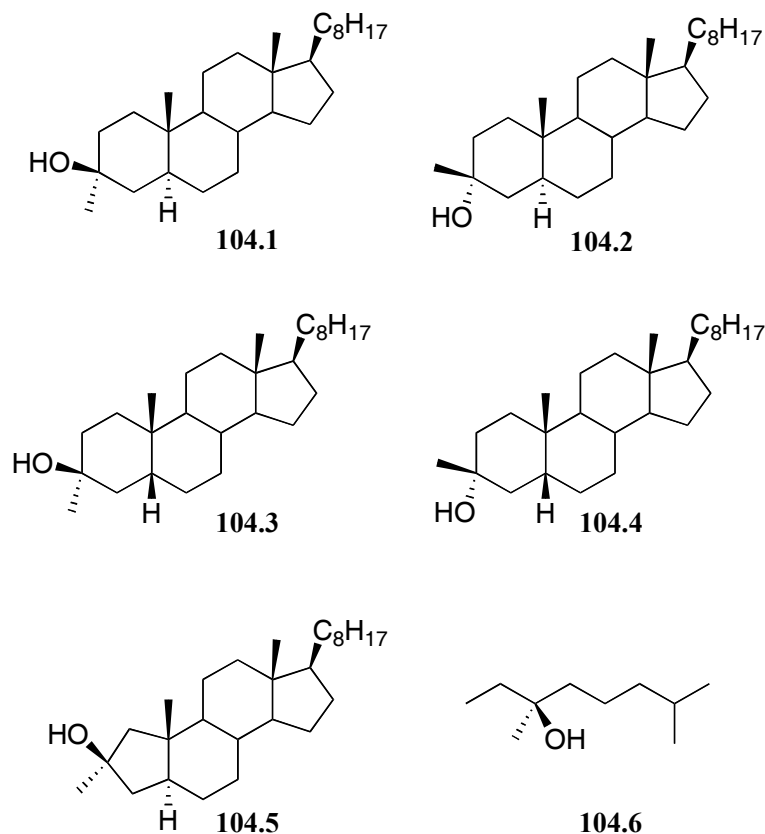


Figura 104. Estructuras de los alcoholes terciarios estudiados.

El método consiste en la preparación de dos derivados del sustrato como β -D y β -L-fucofuranósido. Los valores de $\Delta\delta$ ($\delta^L - \delta^D$) proceden de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de ambos derivados en piridina deuterada.

Según este método, se produce un efecto paramagnético de desapantallamiento desigual ejercido por moléculas de piridina que solvatan al derivado fucofuranósido quiral. En los análisis de RMN de ^{13}C se utilizan los desplazamientos de glicosidación de los carbonos α y β del aglicón, además del carbono anomérico, cuyos desplazamientos químicos son significativamente diferentes en ambos furanósidos.

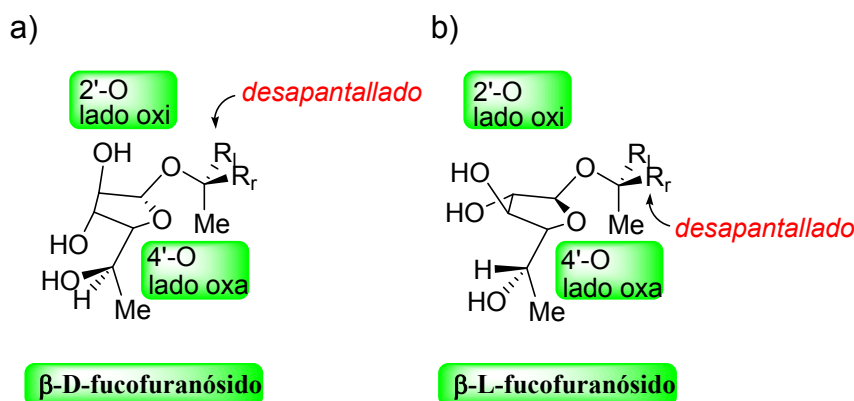


Figura 105. Estructuras de los (a) β -D-fucofuranósidos y (b)- β -L-fucofuranósidos de alcoholes terciarios.

La solvatación es mayor cerca del átomo de oxígeno 4'-O (lado oxa) que en 2'-OH (lado oxi), por lo que surge un desplazamiento inducido por piridina (desplazamiento-p), desapantallante. Como consecuencia, los protones del lado izquierdo (R_L) del isómero β -D y los del lado derecho (R_R) del isómero β -L están más desapantallados para una configuración determinada (Figura 105). Las hipótesis conformacionales se sostienen mediante experimentos NOE, por lo que se dedujo un modelo de correlación configuracional que se muestra en la Figura 106.

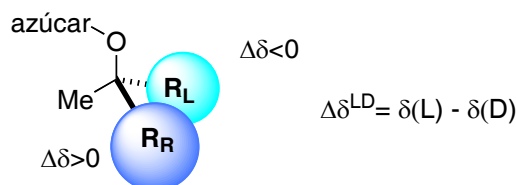


Figura 106. Modelo de correlación configuracional para los derivados fucofuranósidos.

Sin embargo, se observa que en algunos casos coexisten signos positivos y negativos en el mismo metileno, que constituyen las señales de diagnóstico más útiles de estos derivados en RMN de ^1H . Estos resultados representan la principal desventaja.

El método de RMN de ^{13}C se basa en el efecto desapantallante que produce el átomo de oxígeno 4'-O del azúcar sobre uno de los carbonos en β al hidroxilo en la parte del alcohol. La glicosidación produce un desplazamiento a campo alto de las señales de ^{13}C de los carbonos β del alcohol pero el 4'-O del grupo furanosil produce un desapantallamiento que cancela parcialmente el apantallamiento producido por glicosidación para el ^{13}C más cercano. Por tanto, en el caso de un alcohol de la misma configuración que el mostrado en la Figura 106, el átomo 4'-O desapantalla al carbono β de la izquierda en el isómero β -D y al carbono β

de la derecha en el isómero β -L, coincidiendo con el modelo de correlación configuracional en el caso de RMN de ^1H de la Figura 106. Los datos de $\Delta\delta_{\text{C}}$ ($\delta_{\text{C}}^{\text{L}} - \delta_{\text{C}}^{\text{D}}$) son coherentes en todos los compuestos de la Figura 104, excepto para el compuesto **104.5**. Un método análogo fue descrito para la asignación de *terc*, *sec*-1,2-glicoles¹³⁸ de estructuras similares a las indicadas.

In the light of the above arguments, previous literature lacks from methods used to determine the absolute configuration of cyanohydrins from ketones. Procedures for the assignment of the absolute configuration of quaternary stereocenters, especially tertiary alcohols, were not fully developed, as they exhibit some limitations concerning the sign distribution at both sides of the chiral center.

¹³⁸ Kobayashi, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1661.

6.2. Cianhidrinas derivadas de cetonas: Ésteres de MPA

Se ha elegido el ácido 2-fenil-2-metoxiacético como agente auxiliar para el desarrollo de un método para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas derivadas de cetonas, ya que presenta unas características conformacionales bien definidas y un comportamiento en RMN excelente, tal y como se ha demostrado en una amplia variedad de sustratos.

En una primera aproximación, se prepararon los derivados de MPA de una serie de cianhidrinas ópticamente activas y de configuraciones absolutas conocidas. A continuación se han comparado los espectros de RMN de ambos derivados. Tal y como se muestra en la Figura 107 para el caso de la cianhidrina (1*R*,5*S*,6*R*)-6-hidroxibiciclo[3.2.0]hept-2-eno-6-carbonitrilo, el metileno CH₂(4') se encuentran a campo más alto en el derivado (*R*)- que en el derivado de (*S*)-MPA, mientras que al metileno CH₂(7') le ocurre lo contrario, resuenan a campo más bajo en el derivado (*R*)- que en el derivado de (*S*)-MPA.

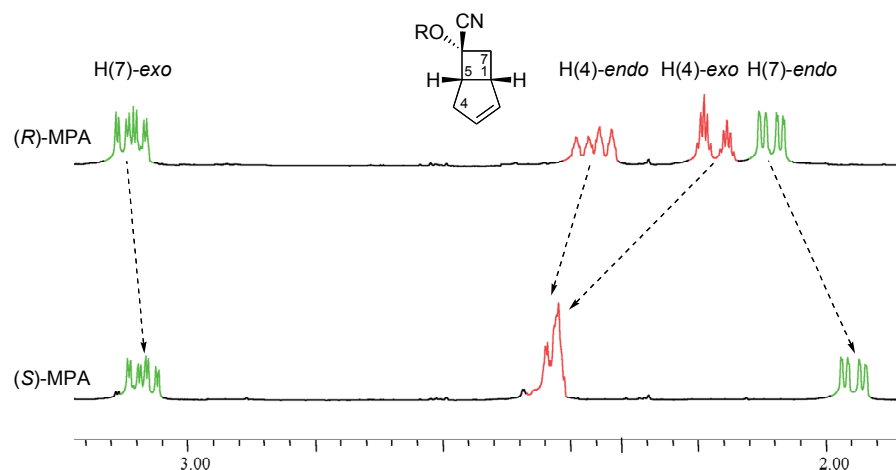


Figura 107. Espectro parcial de RMN de ¹H de los ésteres de (*R*)- and (*S*)-MPA de (1*R*,5*S*,6*R*)-6-hidroxibiciclo[3.2.0]hept-2-eno-6-carbonitrilo (CDCl₃, 500.13 MHz).

Por lo tanto, el metileno CH₂(4') está apantallado por el fenilo del MPA en el derivado de (*R*)-MPA, mientras que el metileno CH₂(7') lo está en el derivado (*S*)-MPA. Si se calculan los $\Delta\delta^{RS}$ obtenemos un valor negativo para el CH₂(4') y positivo para CH₂(7').

Al analizar los espectros de RMN de otro ejemplo, los derivados de MPA de la cianhidrina (2*S*,*E*)-2-hidroxi-2-metil-4-fenil-3-butenonitrilo, nos encontramos con que los metinos olefínicos CH(3') y CH(4') se encuentran más apantallados en el derivado de (*S*)-MPA, mientras que el grupo metilo se apantalla en el derivado (*R*)-, tal y como se puede

observar en la Figura 108. Si se calculan los $\Delta\delta^{RS}$ obtenemos un valor negativo para el metilo y positivos para CH(3') y CH(4').

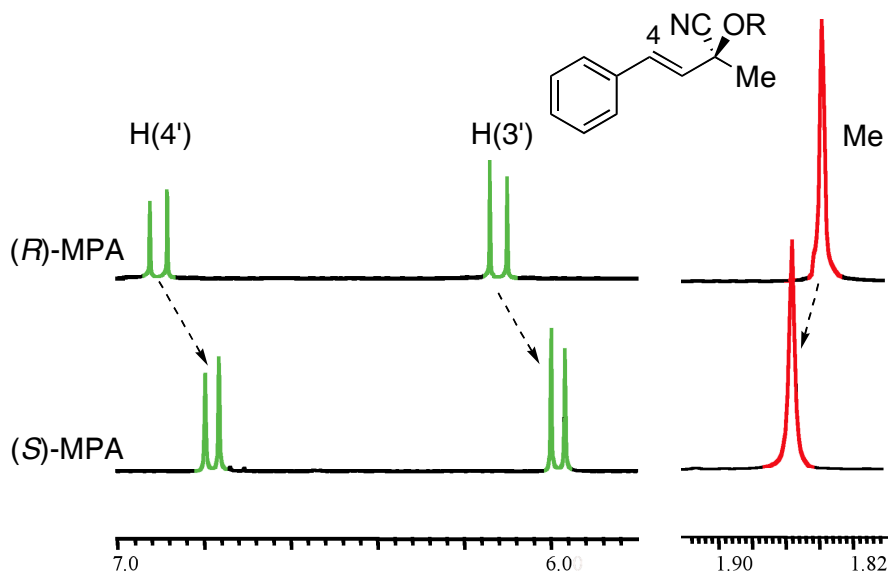


Figura 108. Espectro parcial de RMN de ^1H spectra de los ésteres de (*R*)- and (*S*)-MPA de (*2S,E*)-2-hidroxi-2-metil-4-fenil-3-butenonitrilo (CDCl_3 , 399.97 MHz).

Para comprobar que este comportamiento es general, se han preparado los derivados de MPA de toda una serie de cianhidrinas de configuraciones absolutas conocidas y de una amplia variedad estructural. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 109. En todos los casos se mantienen las mismas distribuciones de signos, salvo en tres de ellos (**109.6**, **109.14**, **109.15** y **109.16**), cuyos valores anómalos aparecen subrayados en la Figura 109 y que se discuten posteriormente.

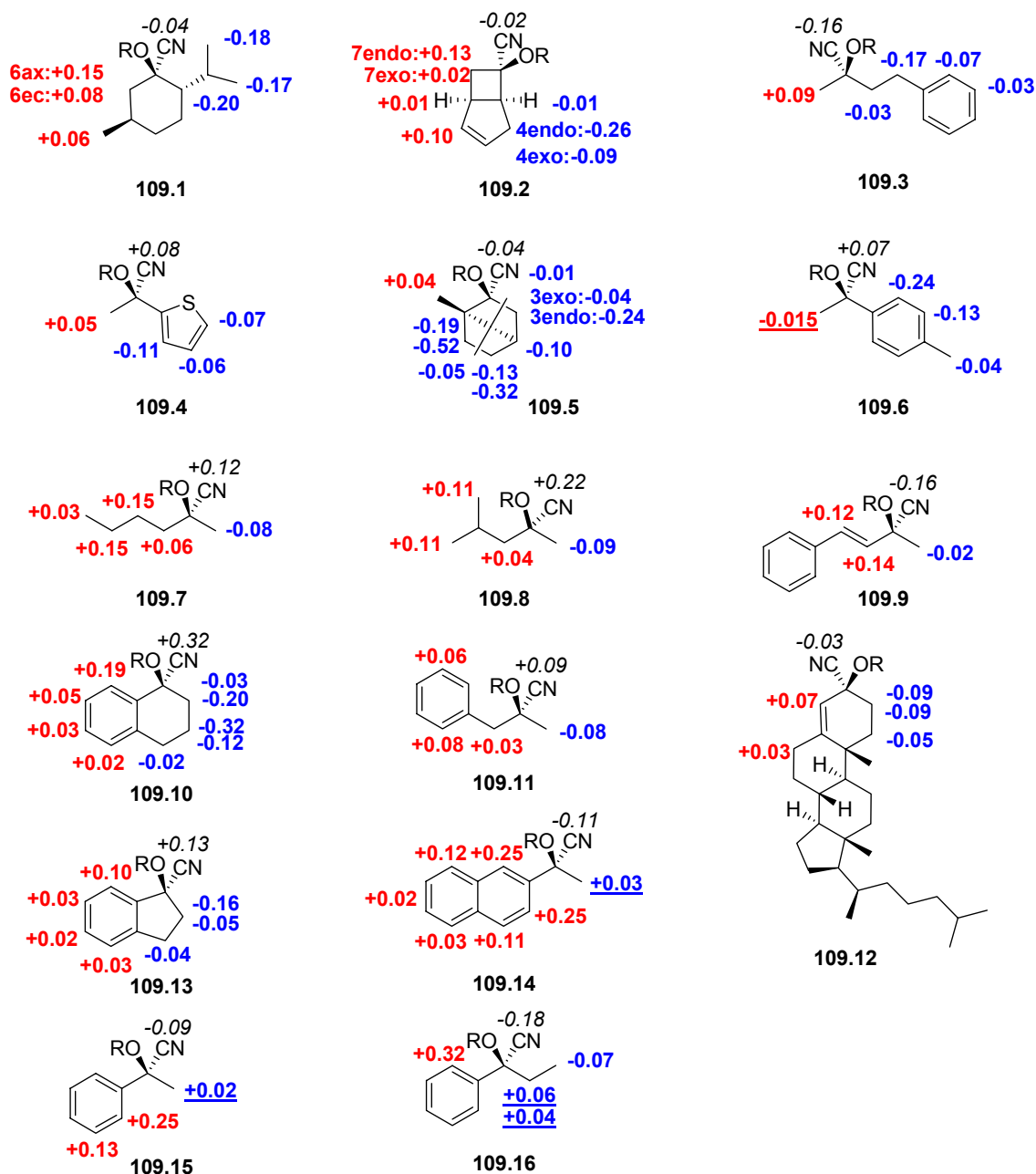


Figura 109. Selección de las cianhidrinas utilizadas en este estudio y valores de $\Delta\delta^{RS}$ de sus ésteres de MPA (CDCl_3 , los valores anómalos aparecen subrayados).

Una vez que se ha comprobado que existe una tendencia en las distribuciones de los valores y signos de $\Delta\delta^{RS}$ de los derivados de MPA, el siguiente paso es llevar a cabo un análisis conformacional detallado para establecer cuáles son los principales conformeros del equilibrio en disolución y la identidad del conformero responsable de las distribuciones de signos de $\Delta\delta^{RS}$.

6.3. Análisis conformacional

El análisis conformacional de los ésteres obtenidos se ha realizado atendiendo principalmente a las rotaciones alrededor de dos enlaces: el enlace $C\alpha$ -CO del auxiliar y el enlace O-C(2'), ω (Figura 110).

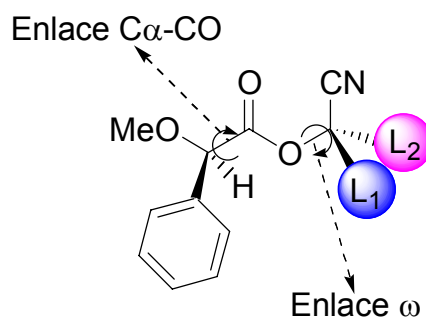


Figura 110. Principales enlaces estudiados en los ésteres de MPA de cianhidrinas derivadas de cetonas.

6.3.1. Estudios de Dicroísmo Circular

Los experimentos de Dicroísmo Circular (CD) proporcionan información acerca de la preferencia conformacional con respecto al enlace $C\alpha$ -CO de la parte correspondiente al ácido en los ésteres de MPA, de forma similar a los estudios realizados con cianhidrinas derivadas de aldehídos.

De acuerdo con lo comentado anteriormente, los efectos Cotton de cada conformero presentes en el equilibrio de los derivados de MPA son contrarios en cuanto a signo. Es decir, en el caso de un derivado de (*R*)-MPA, el conformero *sp* tiene un efecto Cotton negativo, mientras que el *ap* lo tiene positivo y en el caso de un derivado de (*S*)-MPA sucede lo contrario, el conformero *sp* tiene un efecto Cotton positivo y el *ap* negativo (Figura 111).

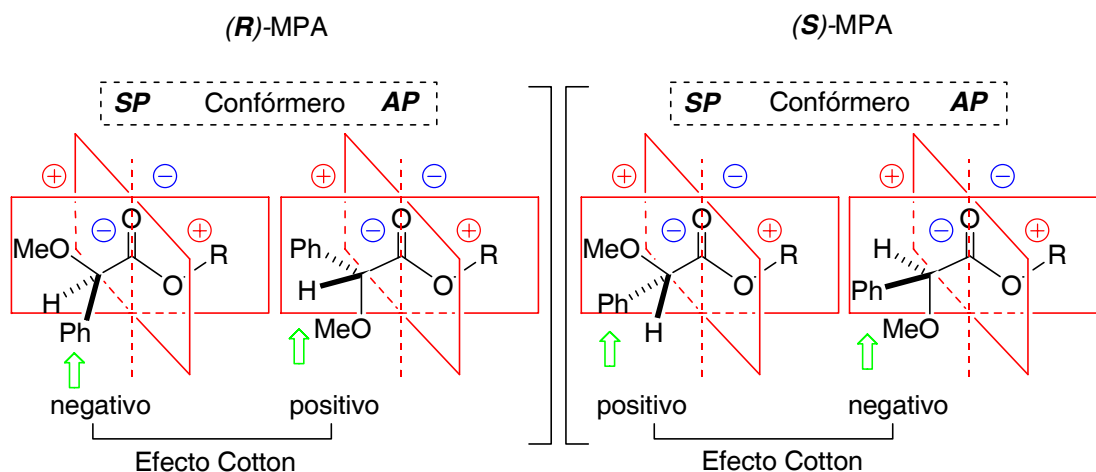


Figura 111. Efectos Cotton de los diferentes conformeros de los derivados de MPA y reglas del octante.¹³⁹

Al registrar los espectros de CD de los ésteres de (*R*)-MPA y (*S*)-MPA de la cianhidrina de hexanona de configuración (*S*)- se puede observar un efecto Cotton a 226-227 nm, asociado a la transición $n-\pi$ del carbonilo. Para los ésteres derivados de (*R*)-MPA el efecto Cotton es negativo mientras que para los ésteres derivados de (*S*)-MPA el efecto Cotton es positivo, reflejando de nuevo la preferencia del MPA por la conformación *sp* (Figura 112).

¹³⁹ El signo del efecto Cotton viene definido por el cuadrante que ocupa el fenilo.

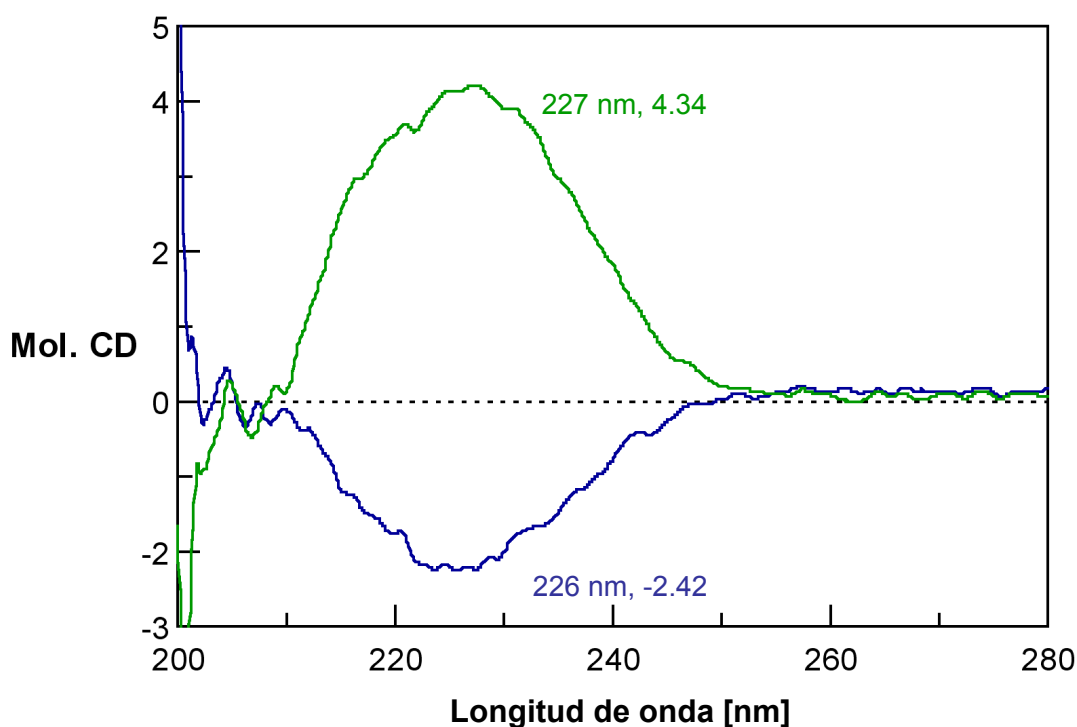


Figura 112. Espectros de CD de los ésteres de (*R*)-MPA (arriba) y de (*S*)-MPA (abajo) de (*S*)-2-hidroxi-2-metilhexanonitrilo (MeOH).

Con la información de la que se dispone en este momento, las distribuciones de signos de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos en los experimentos de RMN de ^1H a temperatura ambiente y las conclusiones obtenidas de los espectros de Dicroísmo Circular, se puede proponer un posible conformero representativo desde el punto de vista de RMN (Figura 113). Se trata del conformero *sp-s*, que se caracteriza por una disposición *sinperiplanar* del metoxilo y el carbonilo, por un lado, y del carbonilo y el nitrilo, por otro.

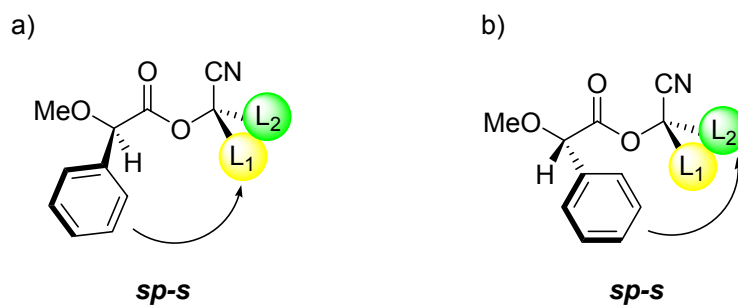


Figura 113. Conformeros representativos de los ésteres de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de cianhidrinas procedentes de cetonas proquirales.

Según este conformero, el fenilo del MPA apantalla a uno de los sustituyentes en el derivado de (*R*)-MPA, L_1 según la representación de la Figura 113a [metileno $\text{CH}_2(4')$ y Me en las cianhidrinas de las Figuras 107 y 108 respectivamente], mientras que en el derivado de (*S*)-MPA se encuentra apantallado el sustituyente L_2 según la Figura 113b [metileno $\text{CH}_2(7')$ y protones olefinicos en las cianhidrinas de las Figuras 107 y 108 respectivamente]. De esta forma, diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta^{RS}$) son negativas para el sustituyente L_1 y positivas para el sustituyente L_2 .

En la Figura 114 se muestran las distribuciones de signos de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidas para la cianhidrina (2*S*,*E*)-2-hidroxi-2-metil-4-fenil-3-butenonitrilo y la correspondiente generalización de las distribuciones de signos esperadas (Figura 114b).

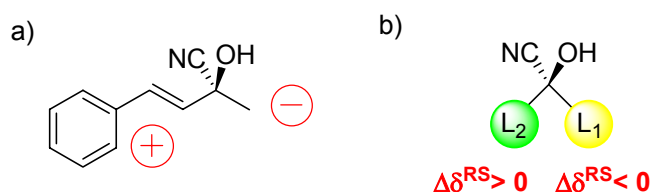


Figura 114. Distribución de signos de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos para la cianhidrina (2*S*,*E*)-2-hidroxi-2-metil-4-fenil-3-butenonitrilo (a) y modelo de correlación configuracional para asignar la configuración absoluta de cianhidrinas (b).

Por tanto, para determinar la configuración absoluta una vez calculados los valores de $\Delta\delta^{RS}$, sólo es necesario situar el sustituyente que tenga $\Delta\delta^{RS}$ negativos en el lugar de L_1 y el sustituyente con valores positivos en el lugar de L_2 (Figura 114b). A continuación se asignará la configuración siguiendo las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

Con el objeto de establecer con mayor seguridad la identidad de este conformero representativo desde el punto de vista de RMN y analizar cuáles pueden llegar a ser las limitaciones de este método para determinar la configuración por RMN se llevaron a cabo los estudios teóricos que se describen a continuación.

6.3.2. Cálculos de estructura

Continuando con el análisis conformacional, se han realizado cálculos de estructura de tipo semiempírico (AM1) y DFT (B3LYP), confiando en llegar a determinar el equilibrio conformacional de los ésteres obtenidos a partir de MPA y las cianhidrinas derivadas de cetonas. Para ello se han escogido los ésteres de MPA de la cianhidrina de 2-butanona de configuración (*R*) [(*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo] como compuestos modelo. Las estructuras se minimizaron mediante cálculos semiempíricos (AM1) y DFT en fase gas y en

disolución (PCM). Estos últimos incluyeron el híbrido B3LYP y la base de cálculo 6-31+G(d). Para evaluar el efecto de la solvatación con la misma base y funcional, se utilizó el modelo de polarización continua (PCM) con los parámetros de cloroformo.

Se obtuvieron tres conforméromos generados por la rotación del enlace O-C(2'): g^+ , g^- y a , en los que el ángulo diedro CO-C α -CN es de, aproximadamente, $+60^\circ$, -60° y 180° respectivamente (Figura 115). En cuanto a la parte del MPA, se generaron dos conforméromos, ya definidos anteriormente: el *sinperiplanar* (*sp*) y el *antiperiplanar* (*ap*). Las distintas energías obtenidas se muestran en las Tablas 12 y 13.

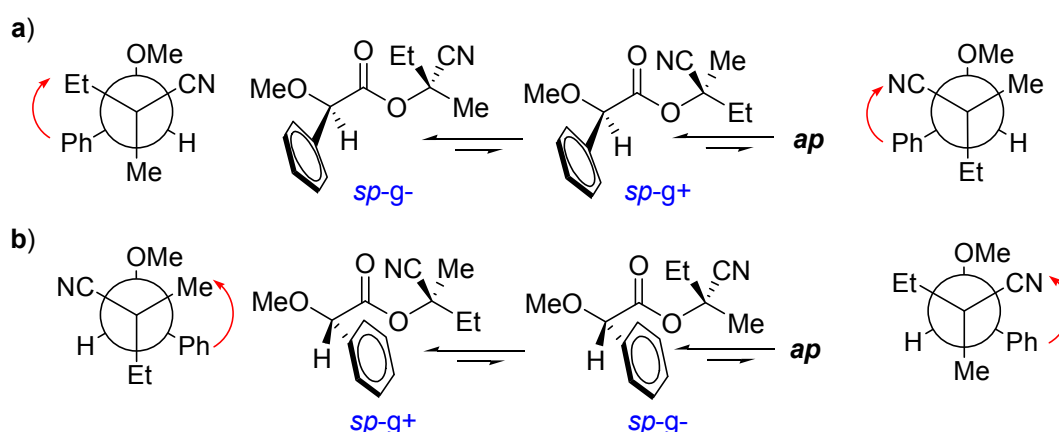


Figura 115. Principales conforméromos de los ésteres de MPA de cianhidrinas de cetonas.

A la vista de los resultados se deduce, en primer lugar, que los conforméromos *a*, en que el grupo CN se sitúa coplanar al carbonilo del auxiliar y en disposición *anti* son los de menor importancia en el equilibrio conformacional (Tablas 12 y 13), por lo que se obviarán al describir los principales procesos conformacionales.

Los conforméromos más importantes en la parte correspondiente a la cianhidrina son los g^+ y g^- y, en general, los conforméromos *sp* son más estables que los *ap*. (Tablas 12 y 13 y Figura 115). Todos los estudios DFT, tanto en fase gas como en disolución indican que el conforméromo más estable en el equilibrio del éster de (*R*)-MPA es el *sp-g-*. El conforméromo que le sigue en energía es el *sp-g+* (según los estudios en fase gas) o *ap-g-* (en el caso de disolución en cloroformo).

Tabla 12. Energías relativas (kcal/mol) obtenidas para los distintos conformeros del éster de (*R*)-MPA de (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo.

Conformero	AM1	B3LYP ^a (fase gas)	B3LYP ^a (PCM/CHCl ₃)
<i>sp-g</i> ⁺	0.00	0.07	0.18
<i>sp-g</i> ⁻	0.12	0.00	0.00
<i>sp-a</i>	0.62	0.77	1.18
<i>ap-g</i> ⁺	1.08	0.23	0.97
<i>ap-g</i> ⁻	1.52	0.92	0.03
<i>ap-a</i>	1.98	1.42	1.96

^abase de cálculo 6-31+G(d)**Tabla 13.** Energías relativas (kcal/mol) obtenidas para los distintos conformeros del éster de (*S*)-MPA de (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo.

Conformero	AM1	B3LYP ^a (fase gas)	B3LYP ^a (PCM/CHCl ₃)
<i>sp-g</i> ⁺	0.20	0.00	0.58
<i>sp-g</i> ⁻	0.59	1.18	0.00
<i>sp-a</i>	0.69	1.72	1.26
<i>ap-g</i> ⁺	0.46	1.01	1.06
<i>ap-g</i> ⁻	0.00	0.98	0.76
<i>ap-a</i>	0.85	1.99	2.16

^abase de cálculo 6-31+G(d)

En el caso de su diastereoisómero, el éster de (*S*)-MPA, hay diferencias significativas según el tipo de cálculo realizado. Según los cálculos PCM, el conformero más estable es el *sp-g*⁻ y le sigue en energía el conformero *sp-g*⁺ (0.58 kcal/mol, Tabla 13), mientras que en los cálculos en fase gas esa preferencia se invierte y el *sp-g*⁺ es más estable que el *sp-g*⁻.

6.3.2a. Análisis de los efectos apantallantes del fenilo

Teniendo en cuenta las energías relativas de estos conformeros, se pueden describir qué sustituyentes se encuentran apantallados por el fenilo del auxiliar en cada conformero y en cada derivado de MPA.

Según los cálculos de estructura, el conformero más estable del derivado de (*R*)-MPA es el *sp-g*⁻, que produce un apantallamiento selectivo del etilo de la cianhidrina por parte del fenilo del MPA (Figura 116). El siguiente conformero en términos de energía es el *sp-g*⁺ según los cálculos en fase gas y el *ap-g*⁻ según los cálculos en disolución. Ambos conformeros provocan que el grupo nitrilo se encuentre afectado por el efecto del fenilo del MPA (Figura 116). El resultado neto es un apantallamiento fuerte del etilo y del CN.

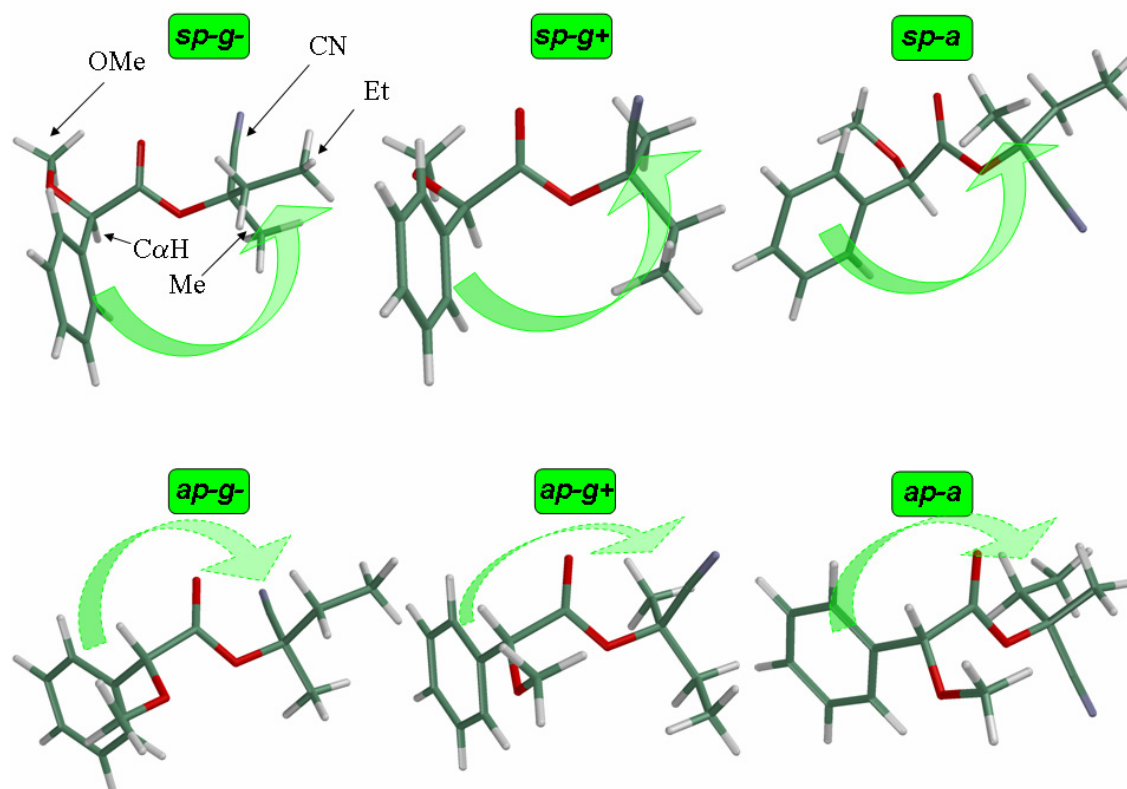


Figura 116. Conforméros de mínima energía del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo.

En el caso del éster de (*S*)-MPA el conforméromo más estable según los cálculos en fase gas es el *sp-g+*, en que el sustituyente metilo se encuentra apantallado por el fenilo del MPA y con una energía 0.98 kcal/mol superior le sigue el conforméromo *ap-g-*, donde el fenilo produce un apantallamiento del mismo sustituyente. Según los cálculos en disolución es el *sp-g-* el conforméromo más estable, donde se encuentra apantallado principalmente el nitrilo. Sin embargo, las energías relativas de los conforméromos *sp-g+* y *ap-g-* son menores en comparación con las obtenidas para otros conforméromos en fase gas (0.58 y 0.76 kcal/mol respectivamente, Tabla 13), que producen que los sustituyentes metilo y etilo respectivamente se encuentren bajo el efecto apantallante del fenilo del MPA (Figura 117). Por tanto, el resultado neto es un apantallamiento del metilo, del CN y ligeramente del etilo.

A partir del análisis de efectos apantallantes, cabe esperar la siguiente distribución de signos de $\Delta\delta^{RS}$: negativo para el metilo y positivo para el sustituyente etilo. Los efectos apantallantes sobre el grupo nitrilo son similares en ambos derivados, por lo que su signo de $\Delta\delta^{RS}$ de ^{13}C es impredecible, además de que se espera un valor de pequeña magnitud, por lo

que deja de ser una señal de interés para el diagnóstico de la configuración, a diferencia de lo que sucedía con las cianhidrinas derivadas de aldehídos.

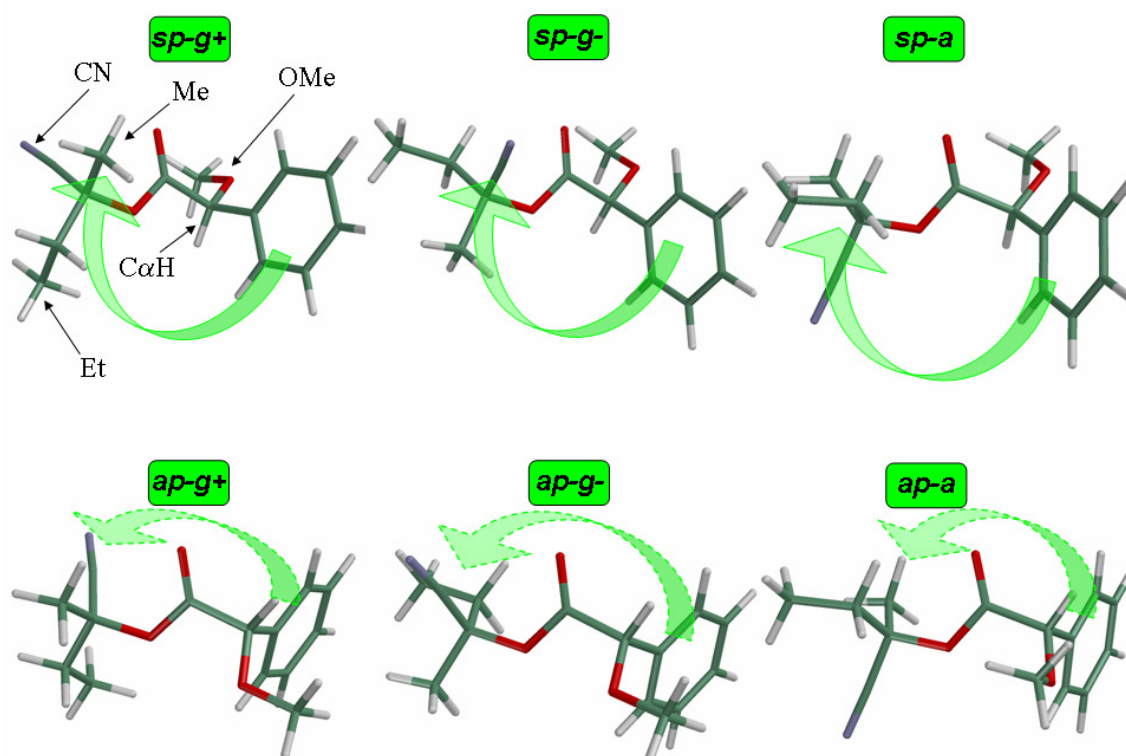


Figura 117. Conforméros de mínima energía del éster de (*S*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo.

A modo de simplificación, y desde un punto de vista práctico, se puede proponer un modelo de correlación entre el RMN y la configuración de la cianhidrina, utilizando como conformero representativo el que sitúa el metoxilo, el carbonilo y el nitrilo coplanares en disposición *sin* (Figura 118). Este conformero resulta de la combinación de los conforméros *sp-g+* y *sp-g-*, de forma que se mantienen los efectos apantallantes/desapantallantes sobre los sustituyentes. Es decir, en el éster de (*R*)-MPA de una cianhidrina de la configuración absoluta mostrada en la Figura 118a, el fenilo apantalla selectivamente a L_1 , mientras en el derivado de (*S*)-MPA, el apantallamiento lo sufre el sustituyente L_2 (Figura 118b). Ya sólo falta colocar en el lugar de L_1 al sustituyente que posea $\Delta\delta^{RS}$ negativos y en el lugar de L_2 al que posea $\Delta\delta^{RS}$ positivos.

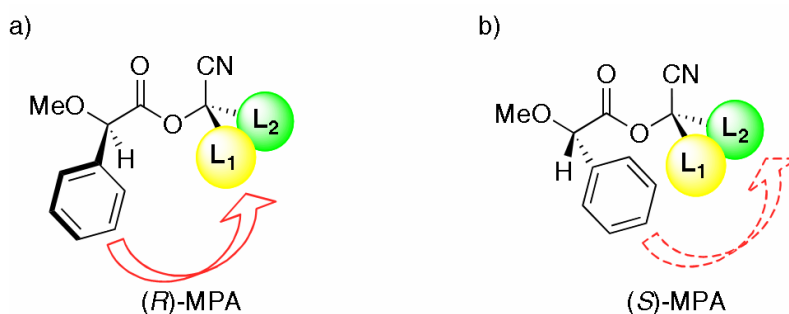


Figura 118. Modelo simplificado, conformeros representativos y efectos aromáticos apantallantes sobre los sustituyentes de los ésteres de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de una cianhidrina.

6.3.3. Estudios de RMN Dinámica

Se han realizado experimentos a diferentes temperaturas con el objetivo de comprobar las conclusiones extraídas de la interpretación de los cálculos teóricos, es decir, los conformeros predominantes en el equilibrio. Es de esperar que a medida que se disminuye la temperatura, las contribuciones a los espectros de RMN de los conformeros más estables se hagan más intensas y disminuyan las de los conformeros menos estables.

En la Figura 119 se muestra qué protones están apantallados en la conformación más estable y la variación con la temperatura de una selección de las señales del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina (1*R*,5*S*,6*R*)-6-hidroxiciclo[3.2.0]hept-2-eno-6-carbonitrilo, donde se puede observar un desplazamiento a campo alto de los protones del metileno CH₂(4'),¹⁴⁰ que están claramente apantallados en la conformación más estable y, como aumenta la población de esta al disminuir la temperatura, se apantallan más. Por otro lado, se observa un desplazamiento a campo bajo¹⁴¹ de los protones del metileno CH₂(7'), ya que estos están apantallados en la conformación menos estable, y su población disminuye al hacerlo la temperatura.

¹⁴⁰ Los valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ son +0.32 y +0.07, siendo T₁ 298 K y T₂ 183 K

¹⁴¹ Los valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ son -0.11 y -0.06, siendo T₁ 298 K y T₂ 183 K.

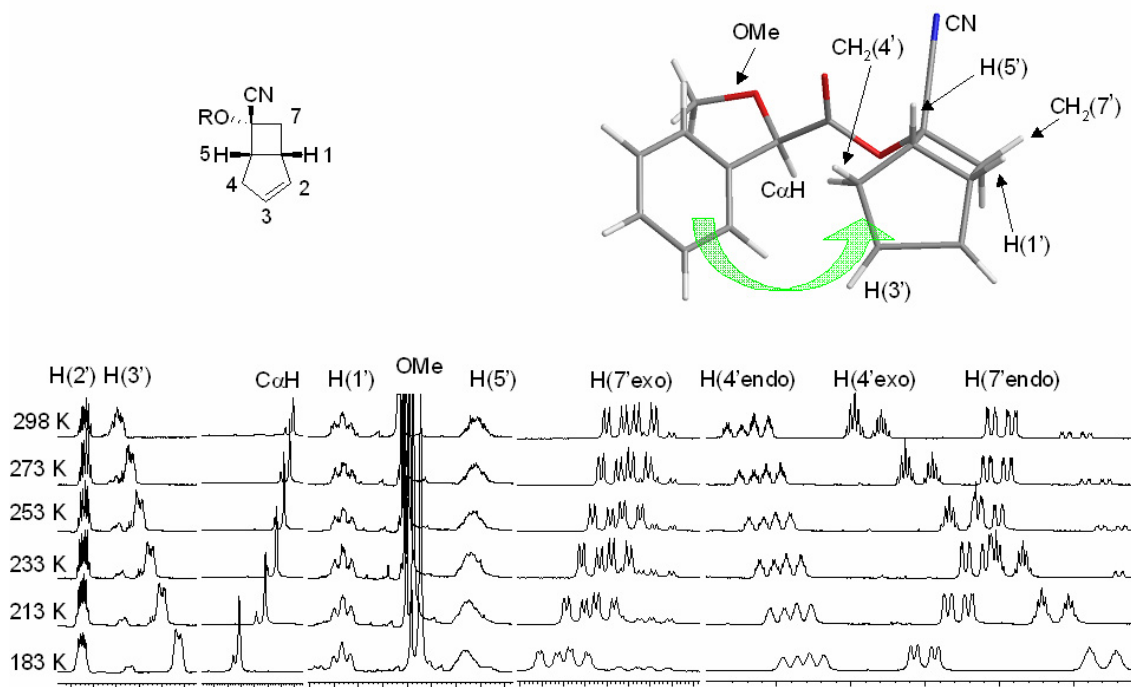


Figura 119. Espectros parciales de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (*R*)-MPA de (1*R*,5*S*,6*R*)-6-hidroxibiciclo[3.2.0]hept-2-eno-6-carbonitrilo ($\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1, 500 MHz).

Los desplazamientos de las señales correspondientes a los metinos $\text{CH}(1')$ y $\text{CH}(5')$ (0.00 y -0.02 respectivamente) son mucho más modestos, probablemente debido a la geometría de la molécula, que impide que el auxiliar ejerza un efecto anisotrópico efectivo sobre ellos. Además, las señales correspondientes a los metinos olefínicos $\text{CH}(2')$ y $\text{CH}(3')$ presentan comportamientos contrarios (-0.01 y +0.13 respectivamente), ya que es el $\text{CH}(3')$ el que se encuentra realmente afectado por el fenilo del MPA (Figura 119).

Las señales del metoxilo y del protón $\text{C}\alpha\text{H}$ del auxiliar, al disminuir la temperatura, experimentan un apantallamiento y un desapantallamiento respectivamente, tal y como se espera al aumentar la población del conformero *sp*.^{98a}

En lo que se refiere al derivado de (*S*)-MPA, se observan los comportamientos contrarios, pero con magnitudes de $\Delta\delta^{\text{T1T2}}$ distintas.¹⁴² El protón $\text{H}(7'\text{endo})$ se apantalla claramente en 0.15 ppm al estar apantallado en la conformación más estable a temperatura ambiente y aumentar su contribución al bajar la temperatura, mientras $\text{H}(7'\text{exo})$ no presenta movimiento al disminuir la temperatura. El metileno $\text{CH}_2(4')$ se desapantalla 0.06 ppm (Figura 120) debido a que está apantallado en la conformación menos estable y su población disminuye al disminuir la temperatura.

¹⁴² Si no se indica otra cosa, se considera $T_1 = 298 \text{ K}$ y $T_2 = 183 \text{ K}$.

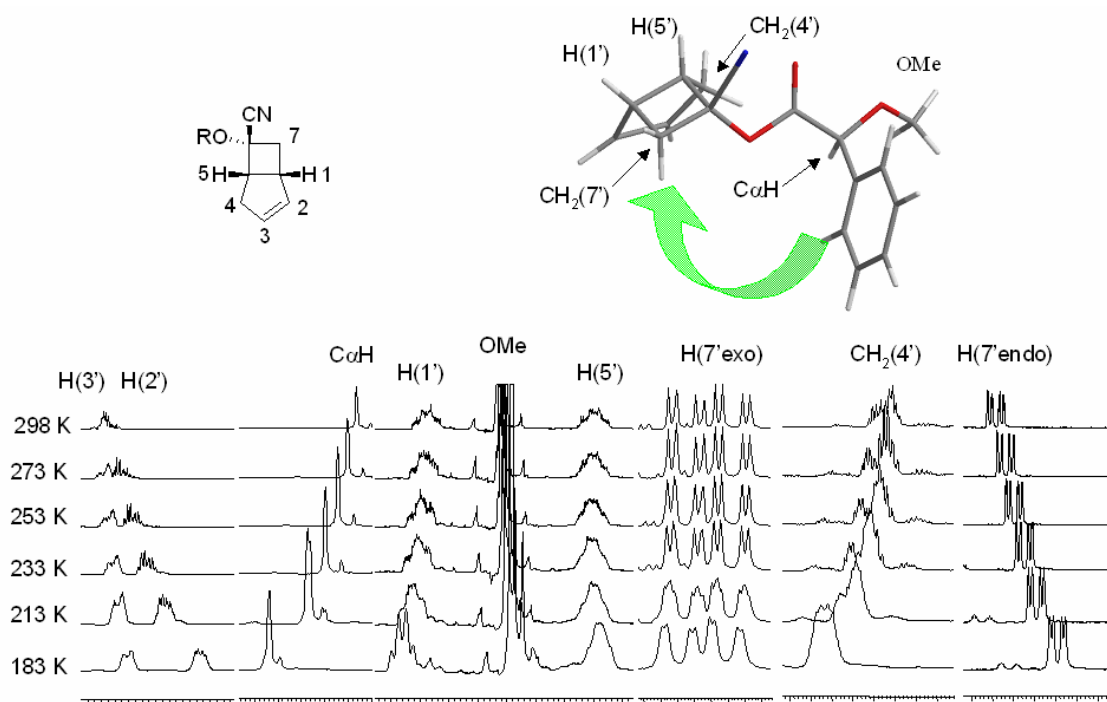


Figura 120. Espectros parciales de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (*S*)-MPA de (1*R*,5*S*,6*R*)-6-hidroxiciclo[3.2.0]hept-2-eno-6-carbonitrilo ($\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1, 500 MHz).

Como cabe esperar, los protones de los metinos $\text{CH}(1')$ y $\text{CH}(5')$ no experimentan desplazamientos al disminuir la temperatura (+0.006 y -0.04 ppm respectivamente), ya que se encuentran fuera de la zona apantallante del fenilo y en este caso, los protones olefínicos $\text{CH}(3')$ y $\text{CH}(4')$ experimentan ambos un desplazamiento a campo alto. Hay que tener en cuenta que estos protones se encuentran geoméricamente muy alejados del efecto apantallante del grupo fenilo del auxiliar.

En lo que se refiere a las señales de los protones del auxiliar se observa un comportamiento que está de acuerdo con un incremento de la población del conformero *sp*,^{98a} desapantallamiento de $\text{C}\alpha\text{H}$ y apantallamiento del OMe (Figura 120).

En la Figura 121 se muestran los experimentos a diferentes temperaturas de los ésteres de MPA de otra cianhidrina, (2*S*, *E*)-2-hidroxi-2-metil-4-fenil-3-butenonitrilo, en la que se puede observar un apantallamiento del metilo $\text{Me}(1')$ en el derivado de (*R*)-MPA y un desapantallamiento en el derivado (*S*)- a medida que se disminuye la temperatura, ya que precisamente esta señal está apantallada en la conformación más estable del derivado de (*R*)-MPA y en la menos estable del (*S*)-MPA. En lo referente al sustituyente que se encuentra al otro lado del centro quiral, los protones del doble enlace conjugado, $\text{CH}(3')$ y $\text{CH}(4')$ experimentan un apantallamiento en el éster de (*S*)-MPA ya que se encuentran apantallados en

la conformación más estable de este éster, y se desapantallan en el éster de (*R*)-MPA, ya que en este se encuentran apantallados en la conformación menos estable.

Por tanto, se concluye de los experimentos a temperatura variable que el equilibrio que se propone en la Figura 115 es correcto. De tal forma que la conformación más estable para la parte correspondiente al auxiliar es el conformero *sp*. En lo que se referente a la parte correspondiente al sustrato se puede tomar como conformación representativa la *sp-s* (Figura 118), que aunque se trate de una conformación simplificada válida para ambos derivados, explica perfectamente que el sustituyente apantallado en el derivado de (*R*)-MPA se apantalle todavía más al disminuir la temperatura y el que no se encuentra afectado, se desapantalle. El fenómeno análogo se observa en los derivados de (*S*)-MPA.

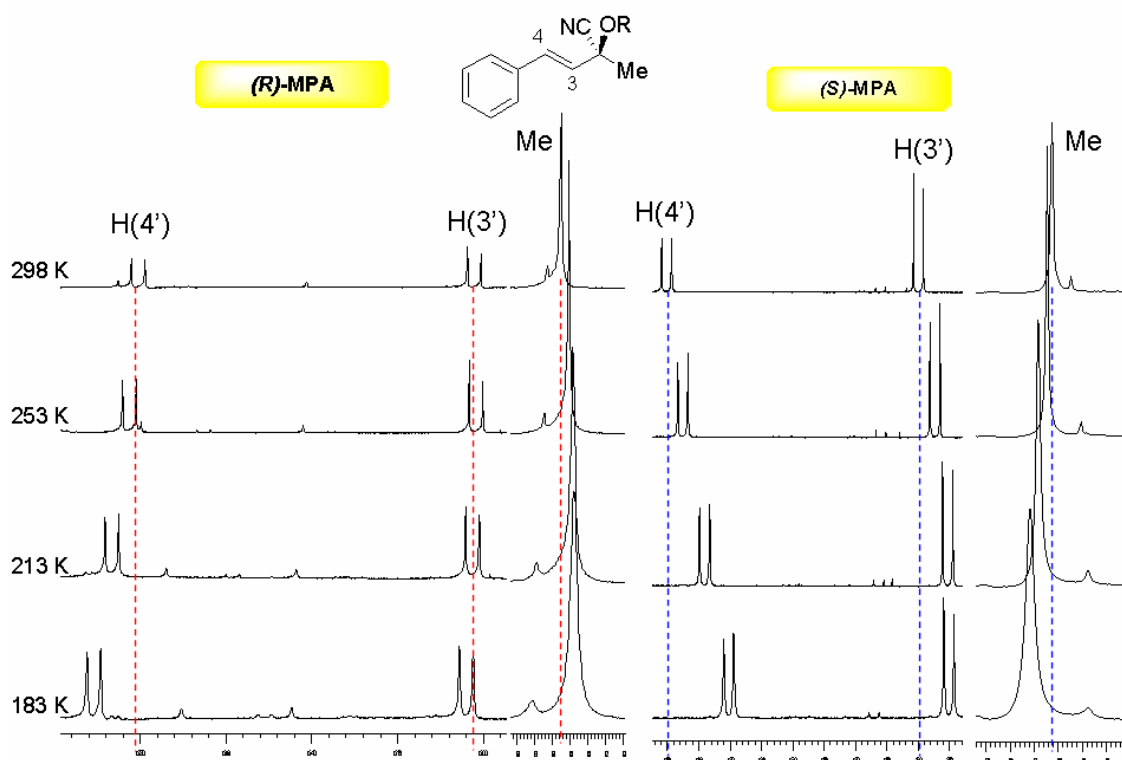


Figura 121. Espectros parciales de RMN de ^1H a distintas temperaturas de los ésteres de MPA de (*2S, E*)-2-hidroxi-2-metil-4-fenil-3-butenonitrilo ($\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1, 500 MHz).

6.4. Procedimiento para la Determinación de la Configuración Absoluta

De todos los experimentos descritos anteriormente (CD, cálculos teóricos, RMN a temperatura variable), se han extraído los equilibrios conformacionales y los conformeros representativos desde el punto de vista de RMN que explican los apantallamientos selectivos de cada uno de los sustituyentes en cada derivado. Por lo tanto, es posible establecer un método para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas derivadas de cetonas utilizando los correspondientes derivados de MPA. El método consta de los siguientes pasos:

- 1) Preparar los derivados de MPA de la cianhidrina de la que se pretende conocer su configuración absoluta (Figura 122a).
- 2) Registrar los espectros de RMN de ^1H de cada uno de los derivados
- 3) Calcular las diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta^{RS}$) de las señales de los sustituyentes (Figura 122b).
- 4) Situar los sustituyentes L_1 y L_2 en el lado correspondiente del centro quiral con ayuda del conformero representativo desde el punto de vista de RMN (Figura 122c), según los signos de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos (Figura 122d).
- 5) Asignar la configuración absoluta aplicando las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

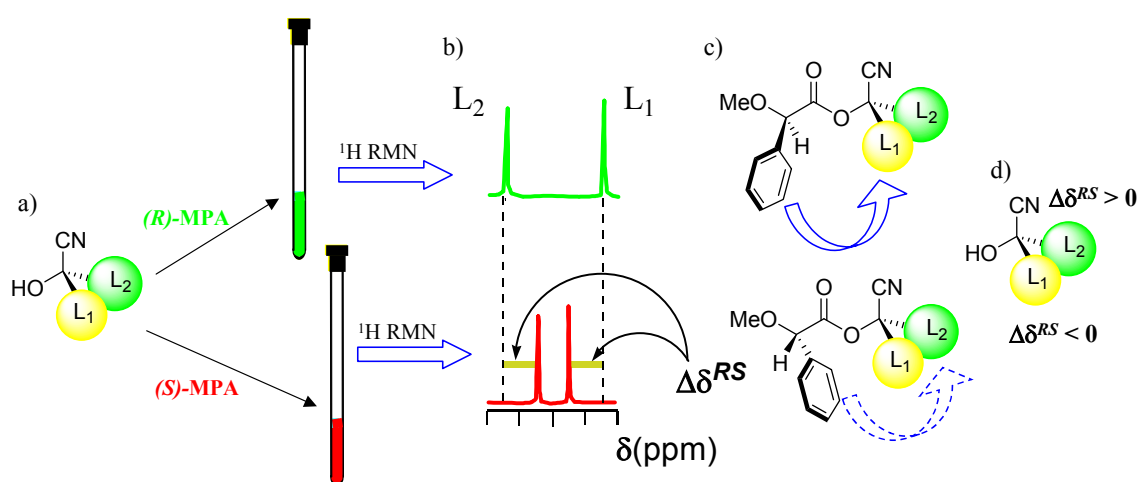


Figura 122. Pasos a seguir para la asignación de la configuración absoluta de cianhidrinas por RMN mediante sus derivados de MPA.

A method for determining the absolute configuration of cyanohydrins from prochiral ketones has been developed by means of double derivatization using MPA as derivatizing reagent. This procedure has been validated with structurally varied cyanohydrins, such as cyclic, acyclic, heterocyclic, aliphatic or aromatic cyanohydrins or presenting conjugated and non-conjugated double bonds. Even though this method can be suitable in some cases, it has some limitations.

6.5. Limitaciones del método

Recordemos que la Figura 109 evidenciaba valores anómalos en casos muy concretos. Como se puede observar en la Figura 123, las cianhidrinas con un sustituyente aromático en α **109.6**, **109.14**, **109.15** y **109.16** poseen algún $\Delta\delta^{RS}$ de pequeña magnitud y signo contrario al esperado en los hidrógenos metílicos o metilénicos alifáticos en posición β al hidroxilo, lo que hace que esta señal pierda su carácter como señal de diagnóstico.

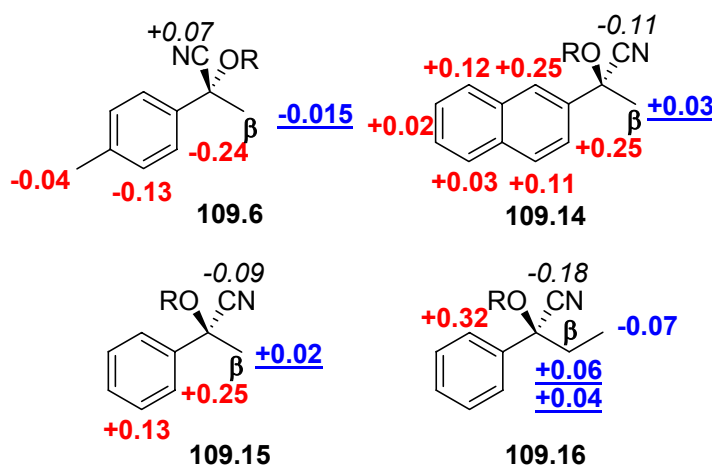


Figura 123. Estructuras de las cianhidrinas que muestran valores anómalos (subrayados) de $\Delta\delta^{RS}$. Los $\Delta\delta^{RS}$ de ^{13}C de los grupos nitrilo se muestran en cursiva (CDCl_3).

Afortunadamente, los sistemas aromáticos de estos compuestos pueden ejercer un efecto anisotrópico adicional sobre los núcleos de hidrógeno del agente auxiliar ($\text{C}\alpha\text{H}$), lo que resulta de gran utilidad, ya que permiten utilizar el valor de $\Delta\delta^{RS}$ de dicha señal para la asignación de la configuración absoluta junto a los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de las señales del anillo de la cianhidrina. Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para los protones $\text{C}\alpha\text{H}$ del MPA en los ésteres de este tipo de cianhidrinas se representan en Tabla 14.

Tabla 14. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ (ppm) de las señales de $\text{C}\alpha\text{H}$.

Cianhidrina	$\Delta\delta^{RS}$ ($\text{C}\alpha\text{H}$)
109.6	+0.01
109.14	-0.02
109.15	-0.005
109.16	-0.004

Por lo tanto, el método que debe aplicarse en el caso de las cianhidrinas con un sustituyente aromático en α que poseen este tipo de característica estructural concreta, sigue siendo el mismo que en los casos anteriores, pero debe tenerse en cuenta que el modelo de correlación de configuración en estos casos incluye el protón $C\alpha H$ del MPA y las distribuciones de signos son las que se indican en la Figura 124.

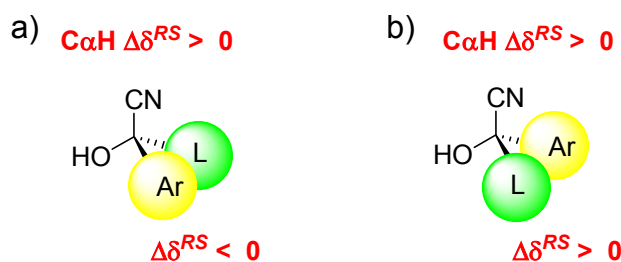


Figura 124. Signos de $\Delta\delta^{RS}$ que permiten la asignación de la configuración absoluta de cianhidrinas α -arilsustituidas.

6.6. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α

Hemos considerado oportuno estudiar con más detalle el caso de las cianhidrinas con sustituyentes aromáticos en α para tratar de justificar estos comportamientos anómalos, y hasta que punto se puede asignar su configuración con total garantía.

Como se puede observar en la Figura 123, las cianhidrinas lineales α -arilsustituidas presentan un comportamiento diferente al del resto de los sustratos estudiados (Figura 109), ya que ambos sustituyentes muestran el mismo signo de $\Delta\delta,^{RS}$ aunque con magnitudes muy diferentes.

Los espectros de RMN de los derivados de MPA de (*S*)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo (Figura 125) muestran las diferencias de desplazamiento químico para el naftilo que están de acuerdo con el modelo y su configuración, pero no para el metilo. Esto puede ser debido a características conformacionales diferentes o a efectos anisotrópicos adicionales que producidas por los anillos aromáticos de la cianhidrina. Para estudiar a fondo las razones de este comportamiento, se han llevado a cabo experimentos de RMN a distintas temperaturas, CD, difracción de rayos X y cálculos de estructura específicamente sobre este tipo de sustratos.

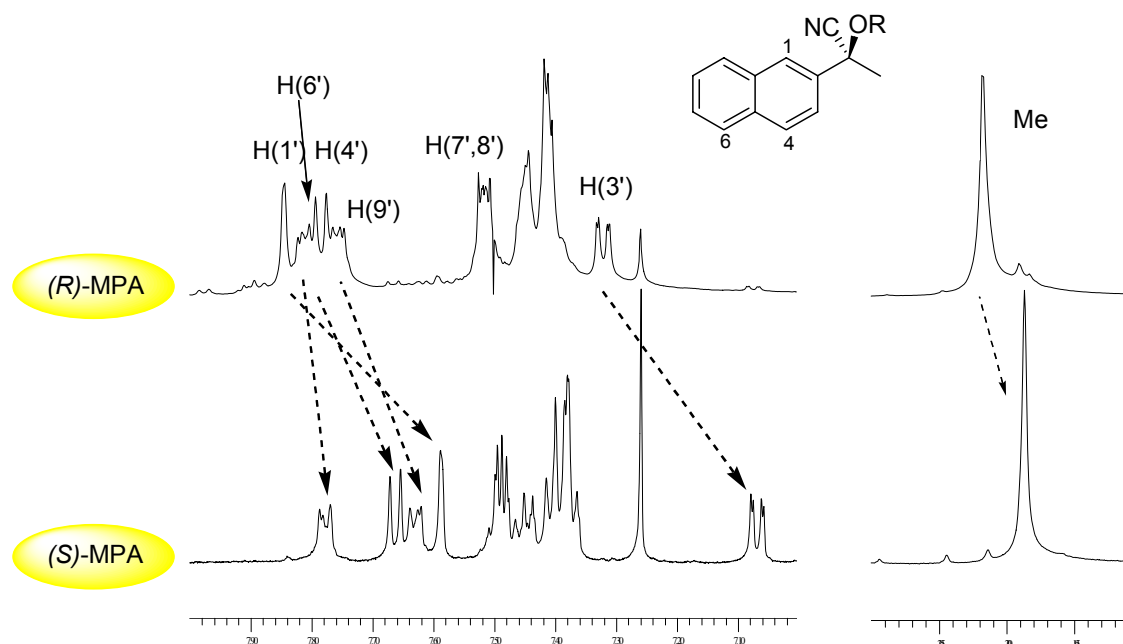


Figura 125. Espectros de RMN de ^1H de los ésteres de MPA de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo **109.14** (CDCl_3 , 500 MHz).

6.6.1. Estudios de Dicroísmo Circular (CD)

Se han realizado experimentos de Dicroísmo Circular para comprobar si existe un cambio de preferencia conformacional en el fragmento del auxiliar. En la Figura 126 se muestran los espectros de Dicroísmo Circular de los ésteres de MPA de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2-fenilpropanonitrilo (**109.15**), que muestran una preferencia por el conformero *sp*, incluso en mayor medida que los ésteres de MPA del (*R*)-feniletanol. Por tanto, se concluye que la preferencia conformacional del MPA no ha cambiado.

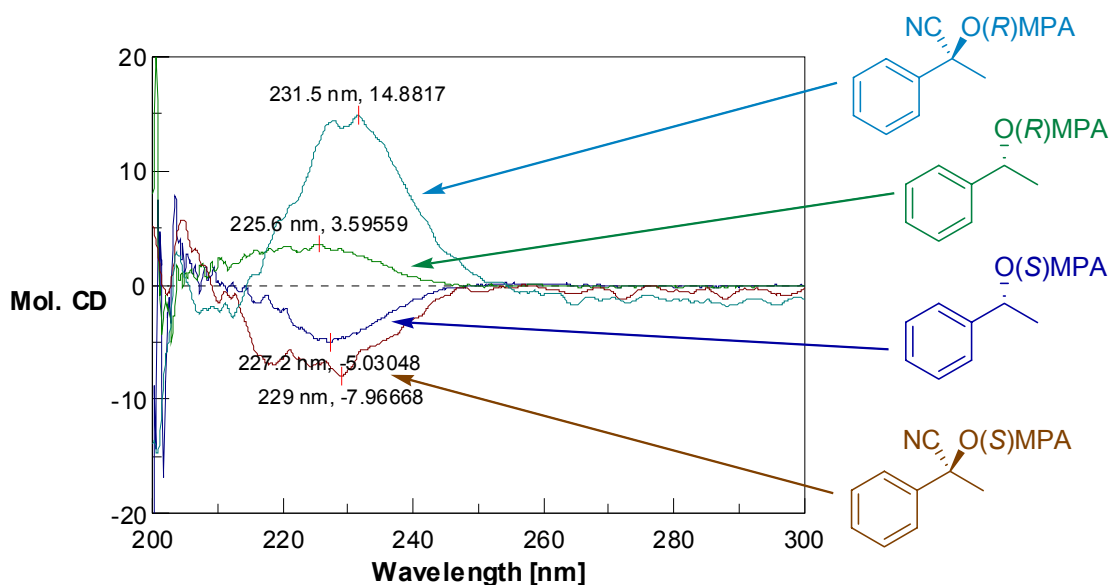


Figura 126. Espectros de CD de los ésteres de MPA de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2-fenilpropanonitrilo y (*R*)-feniletanol ($c = 1.10^{-5}$ M y 1.10^{-4} , MeOH, respectivamente).

6.6.2. Cálculos de Energía

Se han realizado cálculos de estructura utilizando los ésteres de MPA de la cianhidrina de acetofenona de configuración (*S*)- como compuesto modelo. De forma análoga a los casos anteriores, se realizaron cálculos de tipo semiempírico y DFT en fase gas y en disolución. Estos últimos incluyeron el híbrido B3LYP y la base de cálculo 6-31G(d). Para evaluar el efecto de la solvatación con la misma base y funcional, también se utilizó el modelo de polarización continua (PCM) con los parámetros de cloroformo.

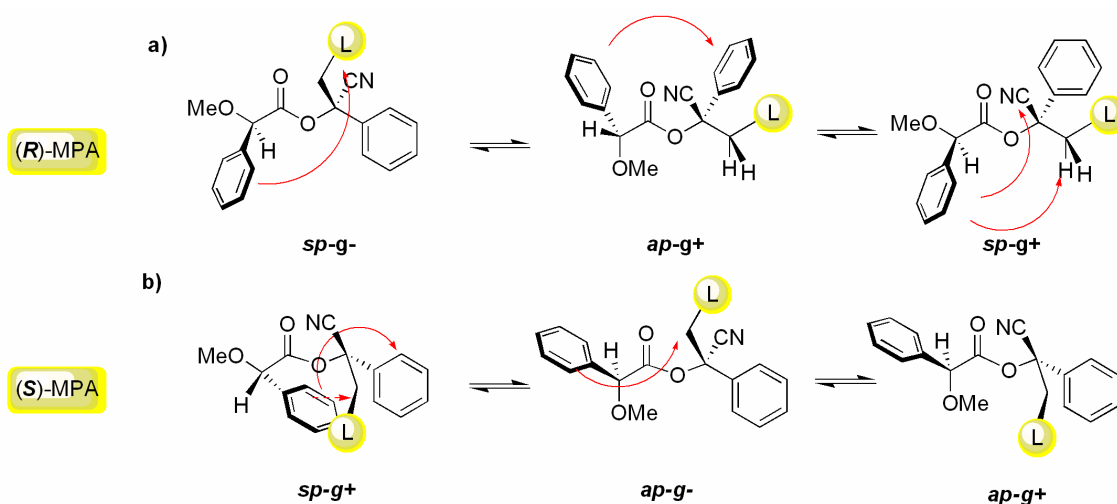


Figura 127. Principales conforméros de los ésteres de MPA de las cianhidras α -arilsustituidas en fase gas.

Según los cálculos en fase gas, el conformero más estable del derivado de (*R*)-MPA es el *sp-g-* (Figura 127a), seguido del *ap-g+* y del *sp-g+* (0.24 y 0.56 kcal/mol respectivamente, Tabla 15). En el caso del derivado de (*S*)-MPA el conformero más estable es el *sp-g+* (Figura 127b) y los siguientes conformeros en energía son el *sp-g-* y el *ap-g+* (0.24 y 0.55 kcal/mol respectivamente, Tabla 16)

Tabla 15. Energías relativas^a (kcal/mol) obtenidas para los distintos conformeros del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de acetofenona de configuración (*S*).

Conformero	B3LYP fase gas	PCM CHCl ₃
<i>sp-g+</i>	0.56	0.00
<i>sp-g-</i>	0.00	0.24
<i>sp-a</i>	1.58	1.61
<i>ap-g+</i>	0.24	0.55
<i>ap-g-</i>	1.22	0.94
<i>ap-a</i>	2.41	1.86

^abase de cálculo 6-31G(d)

Tabla 16. Energías relativas^a (kcal/mol) obtenidas para los distintos conformeros del éster de (*S*)-MPA de la cianhidrina de acetofenona de configuración (*S*).

Conformero	B3LYP fase gas	PCM CHCl ₃
<i>sp-g+</i>	0.00	0.00
<i>sp-g-</i>	1.48	0.87
<i>sp-a</i>	1.93	1.43
<i>ap-g+</i>	1.22	0.43
<i>ap-g-</i>	0.67	0.59
<i>ap-a</i>	2.48	2.31

^abase de cálculo 6-31G(d)

Cuando se analizan las conformaciones obtenidas se puede observar que el fenilo del MPA ejerce un efecto apantallante sobre el sustituyente L en el conformero más estable del éster de (*R*)-MPA, *sp-g-*, mientras que en los siguientes conformeros en energía, *ap-g+* y *sp-g+*, se encuentran apantallados fenilo de la cianhidrina y el CN (Figura 128a).

Por otro lado, en el conformero más estable del éster de (*S*)-MPA, *sp-g+*, el fenilo del MPA apantalla al fenilo de la cianhidrina. En los siguientes conformeros en energía, *ap-g-* y *ap-g+*, el sustituyente L y el CN son los que sufren el apantallamiento por parte del fenilo del MPA (Figura 128b).

Como resultado global, el grupo L se encuentra apantallado en el derivado de (*R*)-MPA, mientras el fenilo se encuentra apantallado en el siguiente conformero en energía. En cambio, en el derivado de (*S*)-MPA, el arilo se encuentra efectivamente apantallado en el conformero más estable, mientras el grupo L es el que está apantallado por el fenilo del MPA en el siguiente conformero en energía. Por tanto, el grupo L está más apantallado en el derivado de

(*R*)-MPA que en el de (*S*)-MPA, generando un signo de $\Delta\delta^{RS}$ negativo. Por otro lado, el grupo arilo está más apantallado en el derivado de (*S*)-MPA que en el derivado (*R*)-, generando un signo de $\Delta\delta^{RS}$ positivo. En principio, las magnitudes de $\Delta\delta^{RS}$ de ambos sustituyente deberían ser similares.

Sin embargo, hay que tener en cuenta otro proceso conformacional que puede afectar a los desplazamientos químicos de los protones β . Se trata de la rotación del anillo aromático de la propia cianhidrina (enlace $C\alpha-C_{Ph}$). Más concretamente, en los derivados y conformeros en los que ambos fenilos se encuentran del mismo lado del plano de la molécula, ambos fenilos adoptan una preferencia conformacional característica. El fenilo del MPA tiende a situarse perpendicular al eje de la molécula, mientras el fenilo de la cianhidrina tiende a situarse de forma coplanar, es decir, los dos anillos aromáticos tienden a situarse más perpendiculares entre si que paralelos. Esto hace que el fenilo de la cianhidrina provoque un efecto anisotrópico adicional sobre los protones cercanos al centro quiral, los protones β , tal y como ocurre en el conformero más estable del derivado de (*S*)-MPA. Por tanto, los protones β al hidroxilo pueden estar afectados por el arilo de la cianhidrina, mucho más cercano que el del MPA. Este proceso puede ser el responsable de los signos anómalos observados para estos hidrógenos (Figura 151), ya que resulta difícil predecir el signo de $\Delta\delta^{RS}$.

A continuación se van a analizar los datos de energía obtenidos de los estudios en disolución, concretamente en cloroformo, que constituye el disolvente en que se han realizado los espectros de RMN, que son significativamente diferentes de los estudios en fase gaseosa.

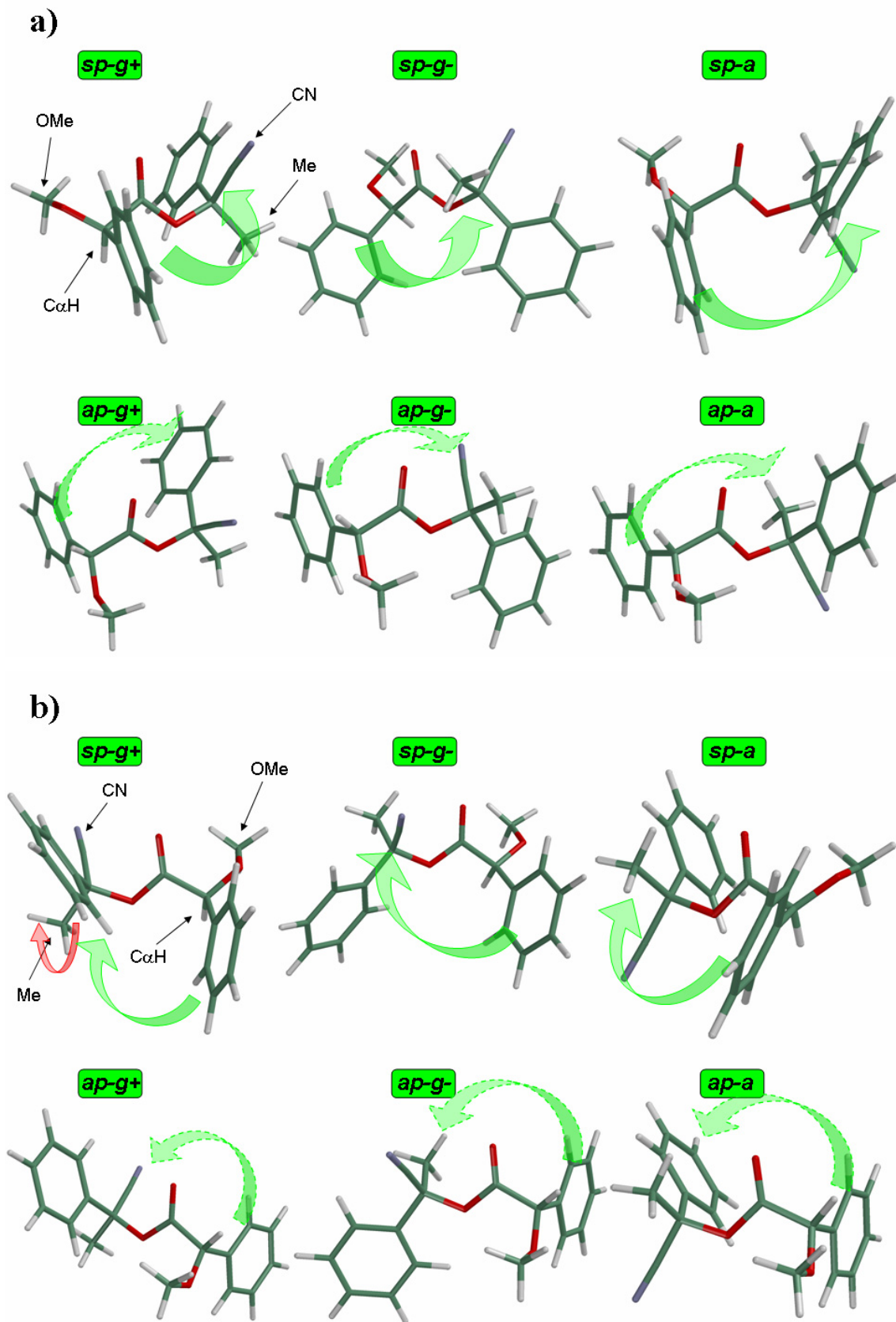


Figura 128. Principales conformeros de los ésteres de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de acetofenona.

En el caso del derivado de (*S*)-MPA, la única diferencia destacable es el intercambio en orden de energía de los conformeros *ap* (Tabla 16), es decir, el conformero *ap-g+* es más estable que el *ap-g-*. En el derivado (*R*)-, aunque los tres conformeros de menor energía son los mismos, se producen cambios en las energías relativas. El conformero más estable en disolución es el *sp-g+*, seguido por el *sp-g-* y por el *ap-g+* respectivamente (Tabla 15).

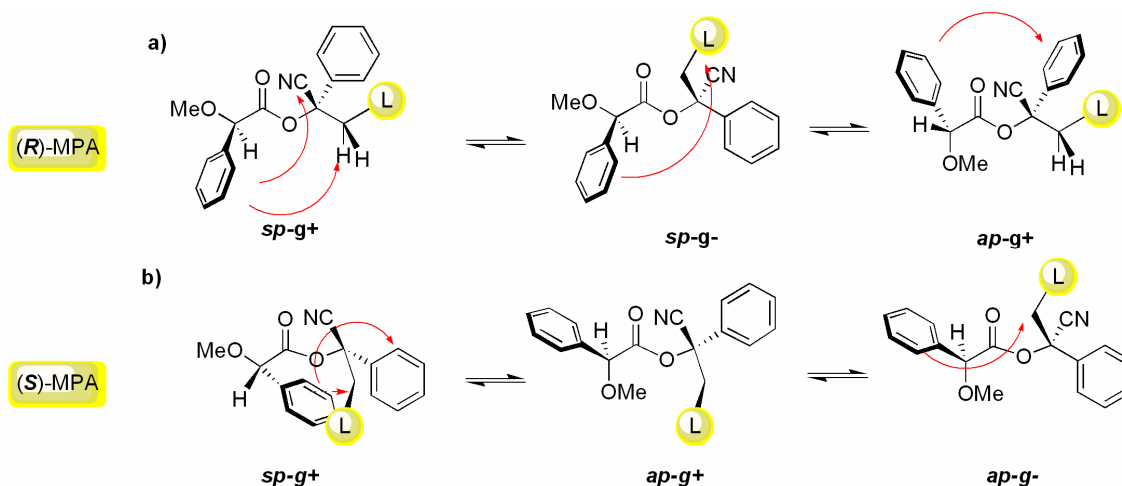


Figura 129. Principales conformeros de los ésteres de MPA de las cianhidrinas α -arilsustituidas en disolución (cloroformo).

En la Figura 129 se muestran las estructuras de los principales conformeros de ambos derivados. La diferencia más destacable respecto a los cálculos en fase gas reside en el hecho de que en disolución el conformero más estable es el *sp-g+* en ambos derivados. Por tanto, en el derivado de (*R*)-MPA el apantallamiento sobre el sustituyente L disminuye, mientras que en el derivado de (*S*)-MPA el fenilo de la cianhidrina continúa apantallado y también continúa existiendo el segundo proceso conformacional producido por la rotación restringida del enlace $C\alpha-C_{Ph}$, que produce un efecto anisotrópico adicional sobre los protones β (metilo o metileno) del grupo L. Estos nuevos órdenes de energía de los conformeros en disolución explican que los protones β del sustituyente L muestren unas diferencias de desplazamiento químico $\Delta\delta^{RS}$ de pequeña magnitud y signo contrario al esperado, por la disminución de la importancia relativa del conformero *sp-g-* del éster de (*R*)-MPA, en que el sustituyente L se encuentra apantallado.

6.6.3. Estructuras de Rayos X

Los análisis de Rayos X pueden proporcionar estructuras en estado sólido que apoyen las interpretaciones de los resultados de los cálculos teóricos anteriores.

El análisis de Rayos X de ambos ésteres de MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de β -acetonaftona, refleja una conformación en la que el grupo metilo se sitúa coplanar en posición *anti* al carbonilo en ambos derivados (Figura 130), reflejando la preferencia en estado sólido por el conformero *sp-g+* (Figura 130).

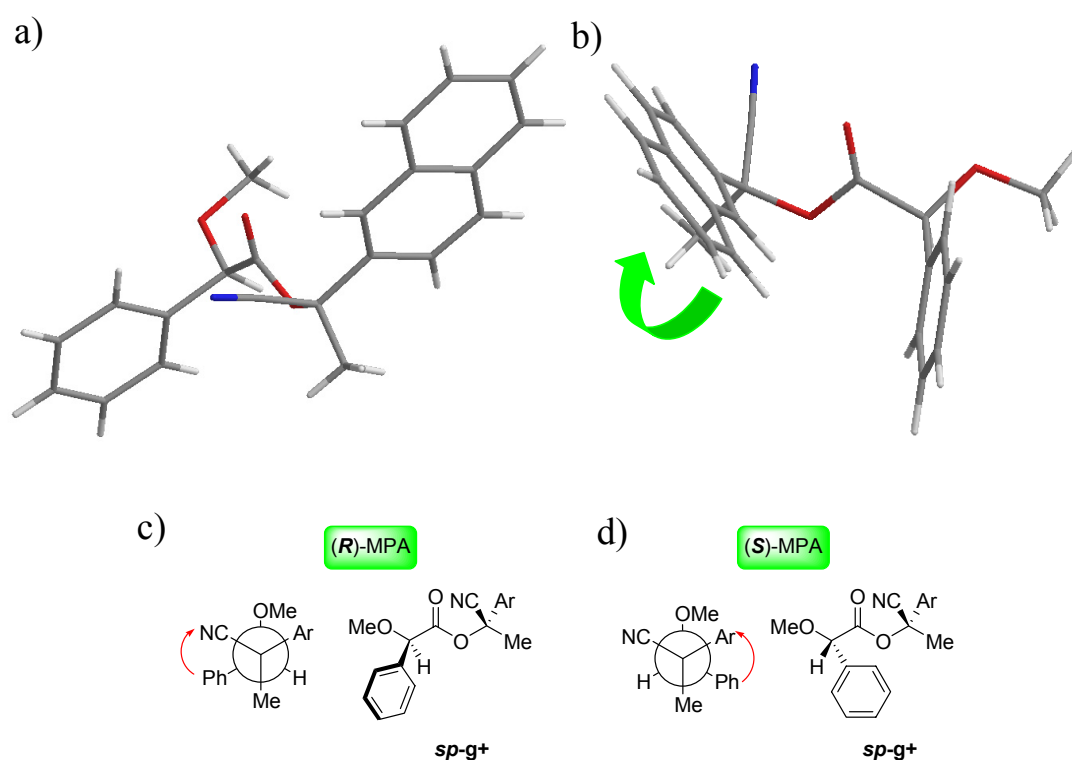


Figura 130. Estructura de Rayos X de (a) éster de (*R*)-MPA y (b) éster de (*S*)-MPA de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo. Efectos apantallantes producidos por el conformero *sp-g+* en los derivados de (c) (*R*)-MPA y (d) (*S*)-MPA.

En los conformeros *sp-g+*, el metilo se encuentra afectado por el fenilo del MPA de débilmente en los dos derivados por igual, lo que explica unas diferencias de desplazamiento químico $\Delta\delta^{RS}$ de pequeña magnitud y de signo impredecible.

Atendiendo con mayor detalle a la estructura de Rayos X del derivado de (*S*)-MPA (Figura 130b), se observa que los enlaces OMe-C α -CO-OC(1')-Me forman un plano y que el plano del fenilo del MPA se sitúa perpendicular a este plano. Sin embargo, el plano del antrilo

se encuentra inclinado, de forma que se encuentra a una distancia del fenilo favorable para establecer interacciones entre ambos de tipo CH- π *stacking*¹⁴³ (o π *stacking edge-to-face*).¹⁴⁴

Una de las consecuencias de esta interacción es que el propio naftilo del sustrato puede ejercer un efecto anisotrópico sobre el metilo en el derivado de (*S*)-MPA, mientras que en el derivado de (*R*)-MPA el naftilo se sitúa preferentemente perpendicular al plano que forman los enlaces OMe-C α -CO-OC(1')-Me, por lo que no produce ese efecto sobre el metilo. Este efecto, como se comentaba anteriormente, puede ser el responsable de los signos de $\Delta\delta^{RS}$ del metilo, del mismo signo que los correspondientes al naftilo (Figura 131).

Hay que destacar que los valores de $\Delta\delta^{RS}$ (Figuras 123 y 131) en cloroformo no son los mismos para todos los protones del antrilo, que únicamente puede explicarse si la orientación del antrilo respecto al fenilo del MPA coincide con la descrita anteriormente (Figura 131).

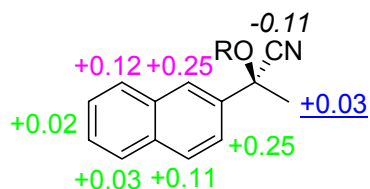


Figura 131. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo (**109.14**) en CDCl_3 .

Así, los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los protones H(3') y H(1') son los mayores, seguidos por H(9'), lo que parece indicar un mayor acercamiento de este lado del arilo [en el que se encuentran H(1') y H(9')] al fenilo del MPA provocando unos mayores apantallamientos, lo que está de acuerdo con la estructura de Rayos X del derivado de (*S*)-MPA. Obviamente, el efecto anisotrópico del fenilo del MPA se atenúa en el anillo más alejado del centro quiral del naftilo, ya que el cono apantallante del fenilo no es tan efectivo.

6.6.4. Cianhidrinas con sustituyentes aromáticos en α . π *stacking*

Este tipo de interacciones débiles tienen lugar entre anillos aromáticos, normalmente en situaciones en que uno es relativamente rico en electrones y el otro deficiente. Hay dos clases generales de π *stacking*: *face-to-face* y *edge-to-face* (Figura 132), aunque se conocen geometrías intermedias. Las interacciones *face-to-face* π -*stacking* son las responsables de la estructura laminar del grafito, e interacciones similares entre pares de bases ayudan a

¹⁴³ Steed, J.W.; Atwood, J.L. *Supramolecular Chemistry* John Wiley & Sons, Ltd. Chichester **2000**, pp.27.

¹⁴⁴ Hunter, C.A.; Sanders, J.K.M. *J.Am.Chem.Soc.* **1990**, *112*, 5525.

estabilizar la doble hélice del ADN. Las interacciones *edge-to-face* pueden considerarse como formas débiles de enlace de hidrógeno entre los átomos de hidrógeno de un anillo aromático ligeramente deficiente en electrones y la nube π de otro rico en electrones. Las interacciones *edge-to-face* son responsables del típico empaquetamiento en las estructuras cristalinas de muchos pequeños hidrocarburos aromáticos, incluyendo el benceno.

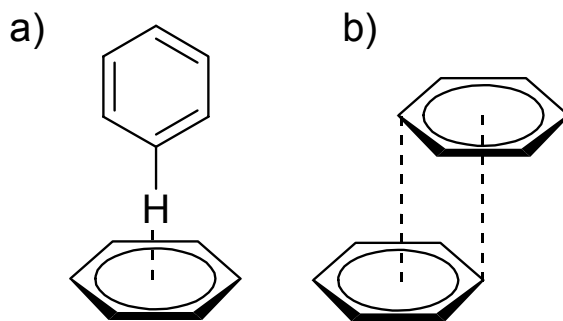


Figura 132. Tipos de interacciones π -stacking a) *edge-to-face* y b) *face-to-face*.

Hunter y Sanders¹⁰ han propuesto un modelo basado en la competencia de fuerzas electrostáticas y de Van der Waals para explicar la variedad de geometrías observadas y predecir cuantitativamente las energías de interacción. El modelo se basa en una interacción atractiva global de tipo Van der Waals, proporcional a la superficie de contacto de los dos sistemas π . Esta interacción atractiva domina la energía global de la interacción π - π , que puede ser entendida como una atracción entre la nube π negativamente cargada y un esqueleto- σ cargado positivamente adyacente.

Más recientemente, Hunter¹⁴⁵ ha estudiado el efecto de los sustituyentes en las interacciones aromáticas *edge-to-face*. El autor sostiene que sustituyentes atractores de electrones en el anillo *edge* favorecen la interacción porque aumentan la carga positiva de los hidrógenos aromáticos, incrementando la interacción electrostática con la nube π del anillo *face*. Por otra parte, sustituyentes dadores de electrones en el anillo *face* también favorecen la interacción por el aumento de la densidad electrónica en el anillo y consecuentemente, se incrementa la interacción electrostática con el otro anillo.

Los autores enfatizan la importancia de la interacción entre pares de átomos individuales, más que entre moléculas como un todo. Aunque esta propuesta ha tenido cierto éxito, hay todavía un gran debate sobre la naturaleza de las interacciones π - π . En particular,

¹⁴⁵ Carber, F.J.; Hunter, C.A.; Livingstone, D.J.; McCabe, J.F.; Sewrd, E.M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2847.

los trabajos de Wilcox sugieren que son más importantes las fuerzas de London que las interacciones electrostáticas.¹⁴⁶

6.6.5. Estudios de RMN Dinámica

También se han realizado experimentos de RMN de ^1H a diferentes temperaturas con el objetivo de estudiar la dinámica en disolución. En la Figura 133a se muestran los espectros de RMN de ^1H del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo a distintas temperaturas, donde se observa un aumento de población del conformero *sp* respecto a la rotación en torno al enlace $\text{C}\alpha\text{-CO}$ del auxiliar, tal y como se esperaba según los experimentos de CD y cálculos teóricos. La señal del metilo del sustrato se apantalla ligeramente al disminuir la temperatura hasta 253 K. En lo referente a las señales del naftilo, estas se desplazan a campo bajo, excepto la señal correspondiente a $\text{H}(3')$ que se desplaza a campo alto. El incremento de la población del conformero *sp-g+*, debería provocar un desapantallamiento del naftilo y del metilo, como consecuencia de la disminución de la población de los conformeros *ap-g+* y *sp-g-* respectivamente, aunque en general no se aprecian cambios significativos al disminuir la temperatura.

En el derivado de (*S*)-MPA, las señales del MPA también muestran un aumento de población del conformero *sp*, pero hay diferencias significativas entre los espectros a distintas temperaturas en cuanto a las señales del sustrato (Figura 133b). La señal de $\text{H}(3')$ se desplaza a campo alto en 0.36 ppm; $\text{H}(1')$ en 0.29 ppm; $\text{H}(4')$, 0.10 ppm al bajar la temperatura de 298 K a 183 K; $\text{H}(9')$, 0.11 ppm y $\text{H}(6')$, $\text{H}(7')$ y $\text{H}(8')$ no se mueven significativamente. De nuevo, los datos de ($\text{H}1'$) y ($\text{H}9'$) están de acuerdo con la estructura de rayos X de la Figura 153. El metilo también se apantalla en 0.03 ppm. Por otra parte, el valor de $\Delta\delta^{RS}$ del protón $\text{C}\alpha\text{H}$ a 183 K es de -0.09 ppm, un incremento significativo en comparación con el valor a temperatura ambiente en CDCl_3 de -0.02 ppm.

Estos resultados parecen indicar que en el caso de este tipo de cianhidrinas, tiende a aumentar la población del conformero *sp-g+* en ambos derivados, coincidiendo con las estructuras obtenidas por difracción de rayos X. Esto explica que el metilo se apantalle más en el derivado de (*S*)-MPA por la disminución de la población de otros conformeros, en donde el metilo está menos apantallado, a favor del conformero *sp-g+*, donde está apantallado por el antrilo de la cianhidrina y este último está fuertemente apantallado por el fenilo del MPA. En

¹⁴⁶ Kim, E.; Paliwal, S.; Wilcox, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11192.

cuanto al derivado de (*R*)-MPA, las señales del antrilo se desapantallan ligeramente por disminuir la población del conformero en que está ligeramente apantallado, mientras la señal del metilo se mueve levemente a campo alto al disminuir las poblaciones de los conformeros *ap*, ya que *sp-g+* y *sp-g-* son conformaciones apantallantes. Al bajar aún más la temperatura se desapantalla ligeramente porque el *sp-g-* es más apantallante para este grupo.

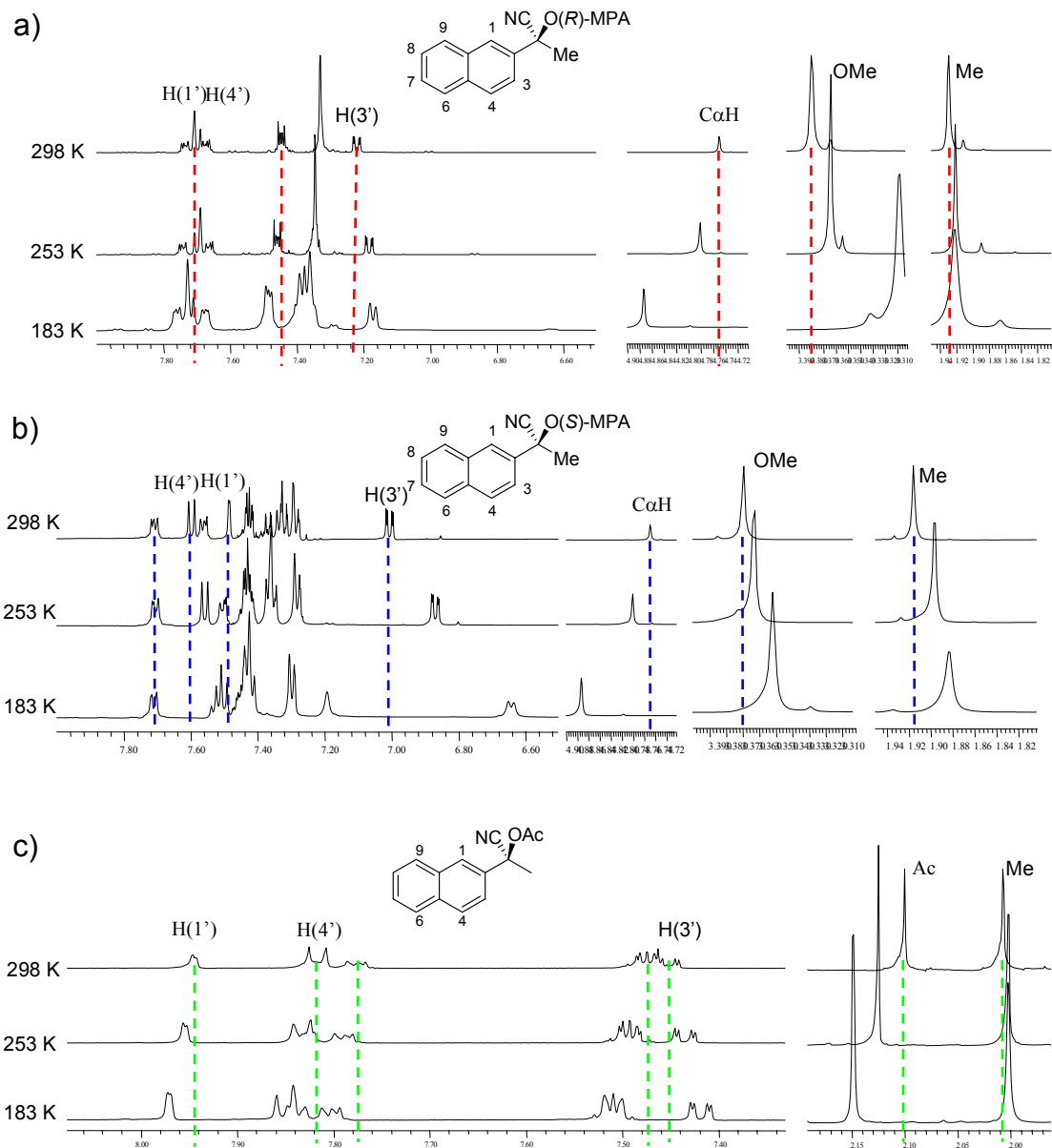


Figura 133. Espectros de RMN a diferentes temperaturas del (a) éster de (*R*)-MPA de (*S*)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo, (b) éster de (*S*)-MPA de (*S*)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo y (c) acetato de (*S*)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo (CS₂:CD₂Cl₂ 4:1, 500 MHz).

De modo complementario, se han comparado los espectros de RMN de ^1H de los ésteres de MPA de (*S*)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo a diferentes temperaturas con los espectros correspondientes del acetato de la misma cianhidrina (Figura 133c). Como se puede observar, los movimientos de las señales del sustrato, tanto la del metilo como las del naftilo, con la temperatura son similares a los que se producen en el derivado de (*R*)-MPA, ya que los hidrógenos del sustrato en este derivado no están afectados por el fenilo del MPA en el conformero más estable.

Por supuesto, se han realizado los mismos experimentos con los ésteres de MPA de las cianhidrinas **109.6**, **109.15** y **109.16**, que presentan comportamientos completamente análogos. Las señales aromáticas se desplazan ligeramente a campo bajo al disminuir la temperatura en uno de los derivados, mientras las de su diastereoisómero se desplazan significativamente a campo alto. Los metilos del lado opuesto al centro quiral se comportan de forma análoga a los mostrados en las Figuras 133a y 133b. En la Figura 134 se muestran los espectros a diferentes temperaturas correspondientes a los ésteres de MPA de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2-fenilbutanonitrilo, donde se puede observar el comportamiento de las señales del grupo etilo. Este grupo posee hidrógenos más alejados del arilo de la cianhidrina que no parecían estar afectados por este.

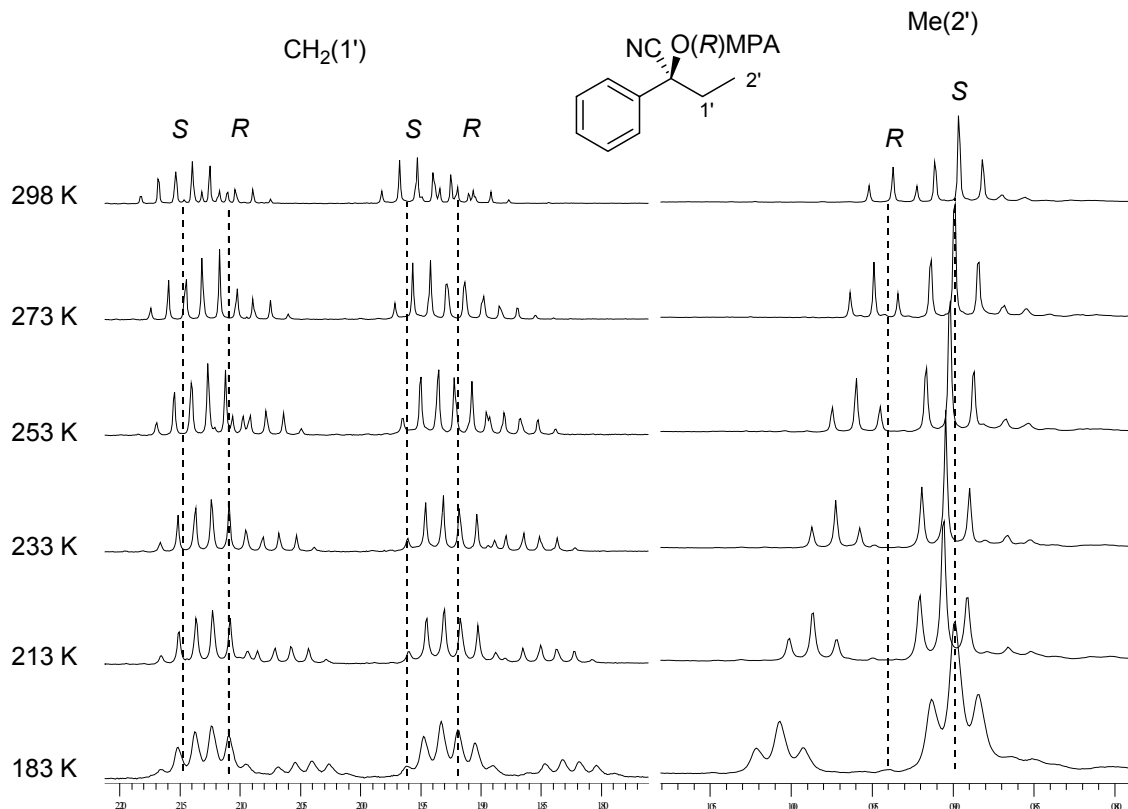


Figura 134. Espectros parciales de RMN de ^1H del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2-fenilbutanonitrilo (27% de configuración *R*) a diferentes temperaturas ($\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1, 500 MHz).

Los protones del metileno del sustrato de configuración (*R*) se apantallan mucho más que los correspondientes a la cianhidrina de configuración (*S*). En el caso de la señal del metilo del etilo, al disminuir la temperatura, se observa un desplazamiento a campo bajo en el sustrato de configuración (*R*)-, mientras en el de configuración (*S*) apenas se mueve.

Estas observaciones están de acuerdo con el equilibrio conformacional comentado anteriormente. En la cianhidrina configuración (*S*) las señales del metileno se apantallan ligeramente por la disminución de las poblaciones *ap*, mientras la señal correspondiente al metilo apenas se mueve al no notar mucho el efecto apantallante débil producido por el conformero *sp-g+* (al estar más alejado). Por otro lado, las señales de la cianhidrina de configuración (*R*), el metilo tampoco nota el efecto anterior y aumenta la población de los conformeros *sp-g-* y *sp-g+* con efecto desapantallante. Sin embargo, el metileno es más sensible al efecto apantallante débil del conformero *sp-g+*. Estos efectos se pueden encontrar resumidos en la Figura 135.

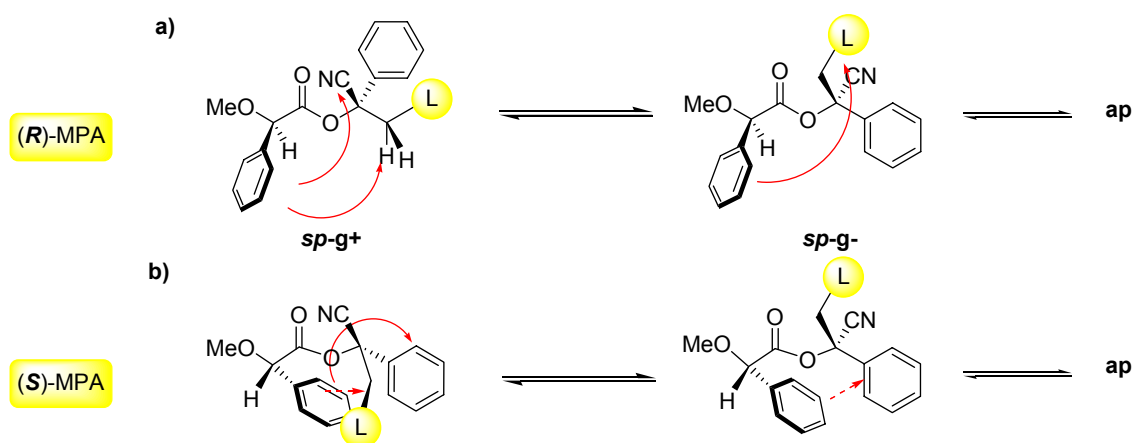


Figura 135. Efectos aromáticos apantallantes de los distintos conformeros para los ésteres de (a) (*R*)- y (b) (*S*)-MPA de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α .

También se pueden comparar los resultados a diferentes temperaturas de los derivados de cianhidrinas con el acetato de (*R*)-feniletanol (Figura 136). La señal correspondiente al metilo $\text{Me}(1')$ no presenta desplazamientos homogéneos al modificar la temperatura. En los espectros a diferentes temperaturas se produce una restricción del giro del enlace $\text{C}\alpha\text{-C}_{\text{Ph}}$ a medida que disminuye la temperatura, que resulta en un ensanchamiento de las señales del fenilo.

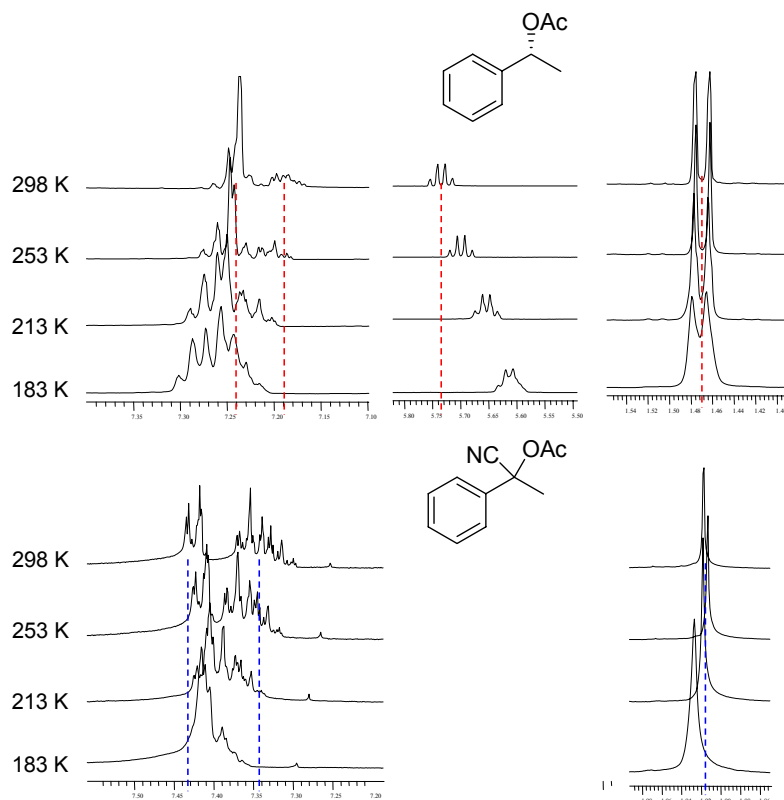


Figura 136. Espectros de RMN de ¹H del acetato de (*R*)-feniletanol y del acetato de la cianhidrina de acetofenona a diferentes temperaturas (CS₂:CD₂Cl₂ 4:1, 500 MHz).

Sin embargo, los espectros de RMN de ¹H a diferentes temperaturas del acetato de la cianhidrina de acetofenona (Figura 136) muestran un efecto distinto respecto a las señales del fenilo, ya que estas resuenan a frecuencias más parecidas al disminuir la temperatura. Por otro lado, la señal del metilo, aunque no de forma homogénea, se desapantalla al bajar la temperatura hasta 183 K. De todos estos datos se desprenden que las conformaciones adoptadas alrededor del enlace C α -C_{Ph} son diferentes en ambos compuestos.

*From the above tests, it can be concluded that the anomalies found in the MPA esters of α -arylcyanohydrins are mainly due to changes on the conformational preference when compared to the other cyanohydrin esters analysed. In those cases, the most stable conformer is *sp-g*⁺, characterized by an anti arrangement of both methyl (and ethyl) and carbonyl groups. As a result, methyl group is not efficiently affected by the MPA phenyl group in any MPA derivative and thus presenting a small $\Delta\delta^{RS}$ value.*

The additional anisotropic effect caused by the cyanohydrin aryl group, placed on the other side of the chiral center, needs to be also taken into account, as it can explain the methyl group $\Delta\delta^{RS}$ sign. However, the absolute configuration of these kinds of cyanohydrins can be assigned instead using aromatic and MPA $C\alpha H \Delta\delta^{RS}$.

6.7. Modificaciones en el equilibrio conformacional: Efectos de la polaridad del disolvente

La manipulación del equilibrio conformacional, mediante la adición de cationes metálicos o la disminución de la temperatura, se ha utilizado en muchos casos para desarrollar mejoras en los métodos, bien consiguiendo un aumento en la magnitud de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ o bien desarrollando procedimientos en los que únicamente es necesario el análisis de un único derivado. En este caso, hemos optado por analizar la influencia de la polaridad del disolvente, dado que la disminución o el aumento de esta puede favorecer el aumento de población de los conformeros de menor o mayor polaridad respectivamente, modificando sus energías relativas y los órdenes de estabilidad. Como consecuencia, se podrían aumentar los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de las señales de los sustituyentes e incluso obtener signos diferentes de este parámetro para los sustituyentes arilo y metilo de las cianhidrinas α -arilsustituidas, lo que permitiría utilizar todas las señales para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α , aportando mayores garantías.

6.7.1. Cálculos de estructura. Cianhidrinas alifáticas

En primer lugar, se realizaron estudios teóricos, cálculos de estructura, con el objetivo de evaluar la viabilidad de las hipótesis planteadas. Para ello se completaron los cálculos realizados de tipo semiempírico (AM1) y DFT [B3LYP/6-31+G(d)] en fase gas y en disolución en cloroformo mostrados anteriormente con otros cálculos DFT [B3LYP/6-31+G(d)] realizados en metanol como disolvente, utilizando el modelo de polarización continua (PCM) con los parámetros de metanol, de forma análoga a los realizados con los parámetros de cloroformo (Tablas 12, 13, 15 y 16).

Los datos de energía obtenidos utilizando el éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo como compuesto modelo se muestran en la Tabla 17.

En el caso de los derivados de (*R*)-MPA, el orden energético de los conformeros sigue siendo el mismo que en disolución de cloroformo, pero aumentan las diferencias de energía a medida que aumenta la polaridad del disolvente.

Tabla 17. Energías relativas^a (kcal/mol) obtenidas para los distintos conforméromos del éster de (*R*)-MPA de (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo.

Confórmero	AM1	B3LYP (fase gas)	B3LYP (PCM/CHCl₃)	B3LYP (PCM/MeOH)
<i>sp-g+</i>	0.00	0.07	0.18	0.35
<i>sp-g-</i>	0.12	0.00	0.00	0.00
<i>sp-a</i>	0.62	0.77	1.18	1.75
<i>ap-g+</i>	1.08	0.23	0.97	1.45
<i>ap-g-</i>	1.52	0.92	0.03	0.79
<i>ap-a</i>	1.98	1.42	1.96	2.66

^a Base de cálculo 6-31+G(d)

En el derivado de (*S*)-MPA, el orden de energías relativas cambia al pasar de fase gas a cloroformo, y coincide con el orden en metanol, y es el mismo que el del derivado de (*R*)-MPA en ambos disolventes (*sp-g+*, *sp-g-* y *ap-g-*, por este orden, Tabla 18). La diferencia de energías disminuye en este caso al aumentar la polaridad del disolvente.

Tabla 18. Energías relativas^a (kcal/mol) obtenidas para los distintos conforméromos del éster de (*S*)-MPA de (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo.

Confórmero	AM1	B3LYP (fase gas)	B3LYP (PCM/CHCl₃)	B3LYP (PCM/MeOH)
<i>sp-g+</i>	0.20	0.00	0.58	0.19
<i>sp-g-</i>	0.59	1.18	0.00	0.00
<i>sp-a</i>	0.69	1.72	1.26	1.57
<i>ap-g+</i>	0.46	1.01	1.06	1.40
<i>ap-g-</i>	0.00	0.98	0.76	0.84
<i>ap-a</i>	0.85	1.99	2.16	2.56

^a Base de cálculo 6-31+G(d)

Por lo tanto, los efectos apantallantes más importantes ejercidos por el fenilo de MPA sobre los sustituyentes en el derivado de (*R*)-MPA son los generados por los conforméromos *sp-g-* y *sp-g+*. Como consecuencia, el apantallamiento sufrido por el sustituyente etilo en este derivado se encuentra intensificado respecto a la disolución de cloroformo (Figura 137a) por la mayor estabilidad relativa del confórmero *sp-g-*, mientras en el confórmero *sp-g+* es el CN es el que se encuentra apantallado, al igual que sucede en el confórmero *ap-g-*.

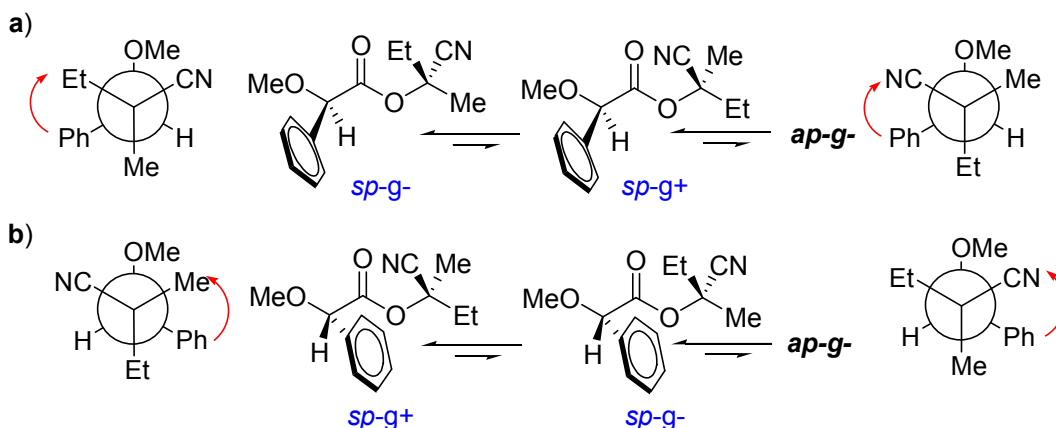


Figura 137. Equilibrio conformacional de los ésteres de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo en disolución de metanol.

En cuanto al derivado de (*S*)-MPA, el conformero *sp-g-* es el más estable, y es el que provoca que el fenilo del MPA apantalle al grupo nitrilo. Sin embargo, la energía relativa del siguiente conformero en energía, *sp-g+*, que produce el apantallamiento del sustituyente metilo, disminuye (0.19 kcal/mol), por lo que su importancia en el equilibrio conformacional aumenta respecto a la disolución de cloroformo. La energía relativa del conformero *ap-g-*, donde el fenilo apantalla al sustituyente etilo, disminuye respecto a la disolución en cloroformo.

Como resultado neto en las diferencias de desplazamiento químico, $\Delta\delta^{RS}$ se espera que las magnitudes de este parámetro para los dos sustituyentes aumenten al cambiar el disolvente por uno de mayor polaridad.

6.7.2. Cálculos de estructura. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α

Se han realizado los estudios teóricos correspondientes a cianhidrinas α -arilsustituidas utilizando como compuestos modelo los ésteres de MPA de la cianhidrina de acetofenona de configuración (*S*), de forma completamente análoga a los realizados con los ésteres de MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo, pero utilizando 6-31G(d) como base de cálculo.

Utilizando metanol como disolvente, las energías relativas de los conformeros más importantes que componen el equilibrio (Figura 138a) del éster de (*R*)-MPA aumentan, en general, siguiendo el mismo orden de energías que en disolución de cloroformo (Tabla 19).

Tabla 19. Energías relativas^a (kcal/mol) obtenidas para los distintos conforméromos del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de acetofenona de configuración (*S*).

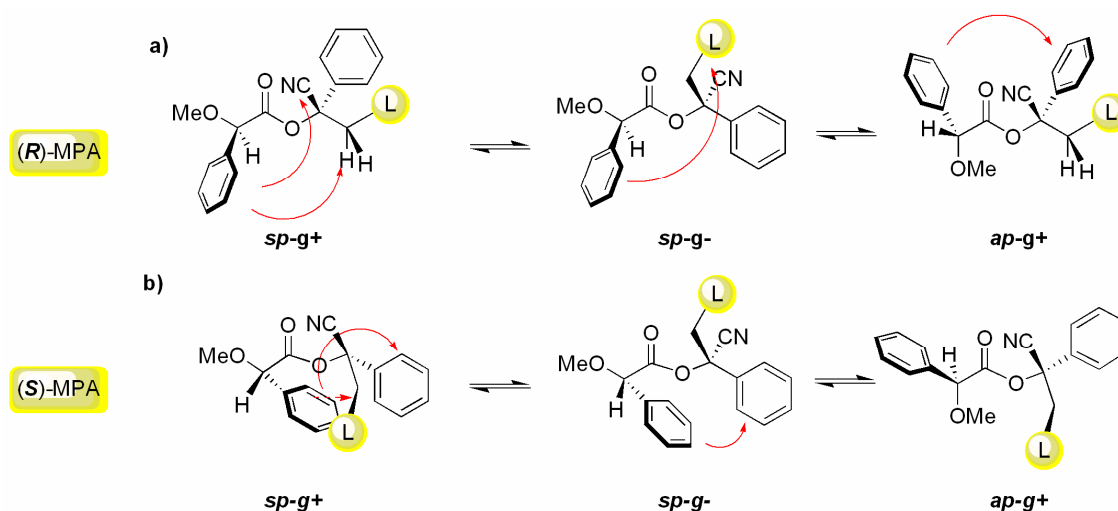
Confórmero	B3LYP fase gas	PCM CHCl ₃	PCM MeOH
<i>sp-g</i> ⁺	0.56	0.00	0.00
<i>sp-g</i> ⁻	0.00	0.24	0.83
<i>sp-a</i>	1.58	1.61	2.21
<i>ap-g</i> ⁺	0.24	0.55	1.51
<i>ap-g</i> ⁻	1.22	0.94	1.58
<i>ap-a</i>	2.41	1.86	2.82

^aBase de cálculo 6-31G(d)**Tabla 20.** Energías relativas^a (kcal/mol) obtenidas para los distintos conforméromos del éster de (*S*)-MPA de la cianhidrina de acetofenona de configuración (*S*).

Confórmero	B3LYP fase gas	PCM CHCl ₃	PCM MeOH
<i>sp-g</i> ⁺	0.00	0.00	0.00
<i>sp-g</i> ⁻	1.48	0.87	0.59
<i>sp-a</i>	1.93	1.43	1.65
<i>ap-g</i> ⁺	1.22	0.43	0.83
<i>ap-g</i> ⁻	0.67	0.59	1.24
<i>ap-a</i>	2.48	2.31	2.90

^aBase de cálculo 6-31G(d)

En el caso del derivado de (*S*)-MPA, el orden de energía cambia coincidiendo con el orden de energías relativas del derivado de (*R*)-MPA (*sp-g*⁺, *sp-g*⁻ y *ap-g*⁺, por este orden, Tabla 20). Sin embargo la diferencia de energía entre los conforméromos *sp-g*⁺ y *sp-g*⁻ disminuye (Figura 138b).

**Figura 138.** Principales conforméromos de los ésteres de MPA de las cianhidrinas α -arilsustituidas en disolución (metanol).

Esta situación provoca, por un lado, que el conformero *sp-g+* cobre mayor importancia en el equilibrio conformacional del éster de (*R*)-MPA respecto a la disolución de cloroformo, donde el CN se encuentra apantallado intensamente por el fenilo del MPA y el sustituyente L también se encuentra afectado, pero de forma débil (Figura 138a). Por otro lado, en el éster de (*S*)-MPA, el conformero *sp-g+* también es el más estable, y en éste el sustituyente arilo se encuentra apantallado (principalmente los protones β) debido a la restricción de giro del enlace $C\alpha-C_{Ph}$ de la cianhidrina, pero en disolución metanólica disminuye la energía relativa del conformero *sp-g-* (0.59 kcal/mol), donde el sustituyente fenilo de la cianhidrina se encuentra débilmente apantallado, lo que produce una disminución de los efectos apantallantes sobre el grupo L (protones β) en este derivado (Figura 138b).

Globalmente, se espera que aumente la magnitud de $\Delta\delta^{RS}$ el sustituyente arilo de la cianhidrina por dos razones: a) el aumento de la importancia relativa del conformero *sp-g+* del derivado de (*R*)-MPA, que produce la disminución del apantallamiento sobre este sustituyente en el derivado de (*R*)-MPA y b) en el derivado de (*S*)-MPA, los dos conformeros más importantes producen que el fenilo del MPA apantalle al sustituyente arilo de la cianhidrina.

En cuanto al sustituyente alifático, la modificación de la magnitud o signo de su $\Delta\delta^{RS}$ no está tan clara. En el derivado de (*R*)-MPA aumenta la energía relativa del conformero *sp-g-*, donde se apantalla fuertemente este sustituyente, pero el conformero *sp-g+*, donde también se encuentra apantallado este sustituyente de forma débil, es el más estable. En el derivado de (*S*)-MPA, los protones β de este sustituyente se encuentran apantallados por el fenilo de la cianhidrina, pero las energías relativas de otros conformeros en el equilibrio disminuyen, por lo que el efecto anterior puede verse disminuido. En general, se podría esperar una disminución de la magnitud de $\Delta\delta^{RS}$ de este sustituyente y quizás un cambio de signo de este parámetro, produciendo signos diferentes para ambos sustituyentes en este tipo de cianhidrinas, lo que produciría una asignación de la configuración con mayores garantías.

6.7.3. Estudios de RMN

Se han realizado espectros de RMN en disolventes deuterados de diferente polaridad con la finalidad de comprobar si hay cambios significativos en el equilibrio conformacional al modificar la polaridad de los disolventes y se cumplen las predicciones anteriores. Los conformeros de mayor polaridad pueden estar favorecidos en disolventes más polares y

pueden modificar el equilibrio conformacional de forma controlada, lo que puede conllevar ciertas ventajas, como el aumento de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ o proporcionar distintos signos de este parámetro en los casos de las cianhidrinas con un sustituyente aromático en α para los protones en β al hidroxilo, que muestran los signos anómalos comentados en secciones anteriores. En la Figura 139 se muestran los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los ésteres de MPA de las cianhidrinas de acetonaftona y (-)-mentona en diferentes disolventes de configuraciones (*S*)- y (*R*)- respectivamente.

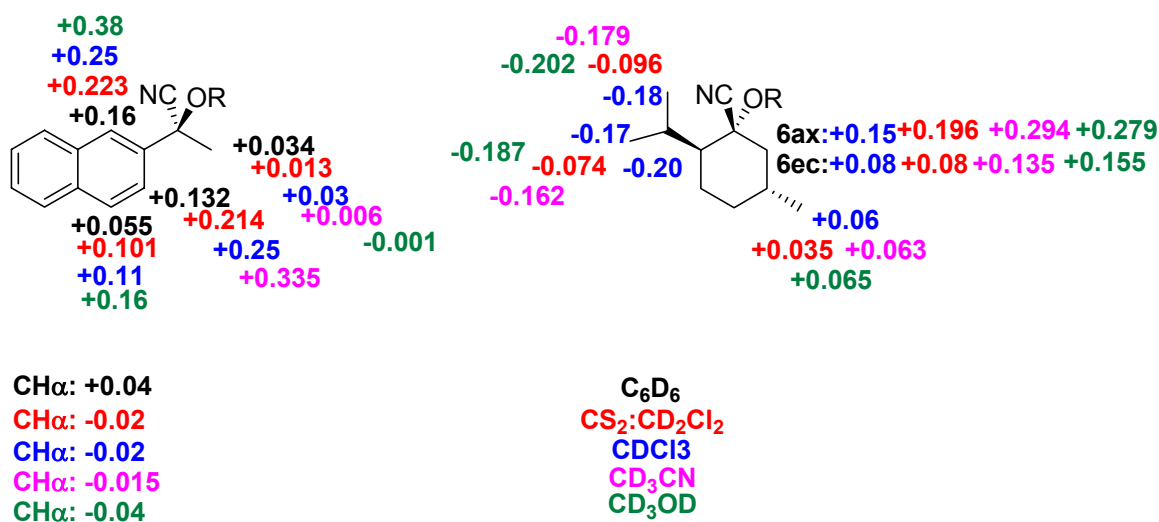


Figura 139. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los ésteres de MPA de las cianhidrinas de acetonaftona y (-)-mentona en diferentes disolventes de configuraciones (*S*)- y (*R*)- respectivamente.

Los datos de la Figura 139 reflejan que la magnitud de las diferencias $\Delta\delta^{RS}$ aumentan al incrementar la polaridad del disolvente en los ésteres de MPA de la cianhidrina de configuración (*R*)- de (-)-mentona. Los datos correspondientes a la señal del metilo Me(8') de dicho sustrato respecto a la polaridad de los diferentes disolventes se pueden visualizar en la representación de la Figura 140, lo que está de acuerdo con lo esperado según los resultados de los cálculos teóricos en disolución.

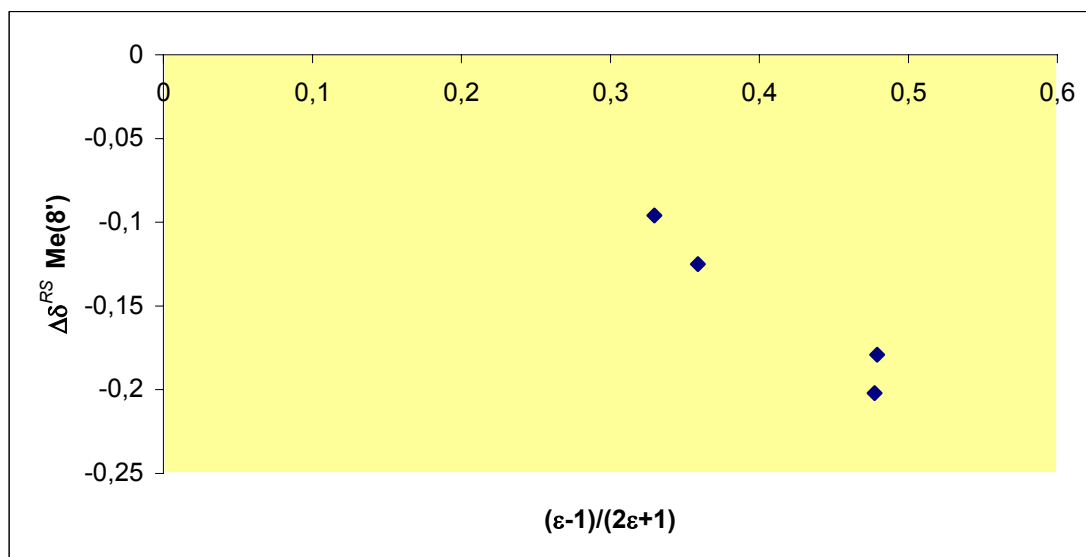


Figura 140. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de la señal del Me(δ') de los ésteres de MPA de la cianhidrina de (-)-mentona frente a la polaridad de los disolventes expresada como $(\epsilon-1)/(2\epsilon+1)$.

En el caso de la cianhidrina (*S*)- de acetonaftona aumentan las magnitudes de $\Delta\delta^{RS}$ del arilo, mientras disminuyen las del metilo, que incluso cambia de signo en disolución metanólica (Figura 139), adquiriendo distintos signos ambos sustituyentes. Estos resultados indican que el efecto que produce el arilo de la cianhidrina sobre los protones β del otro sustituyente se ve atenuado al aumentar la polaridad del disolvente.

6.7.4. Estudios de Dicroísmo Circular

Otra técnica con la que puede detectarse el incremento de las poblaciones de los conformeros *sp* y la disminución de los conformeros *ap* al aumentar la polaridad del disolvente es el Dicroísmo Circular. Recordemos que las energías relativas de los conformeros *ap* aumentan al cambiar el disolvente de cloroformo a metanol, mientras disminuían las de los conformeros *sp*. Los espectros de CD de los ésteres de MPA de (*S*)-2-hidroxi-2-metilhexanonitrilo de la Figura 112 se habían realizado en metanol debido a problemas relacionados con la absorbancia a determinadas longitudes de onda de los disolventes clorados. En la Figura 141 se muestran los espectros de CD de los ésteres de MPA de (*S*)-2-hidroxi-2,4-dimetilpentanonitrilo (**109.8**) en metanol y acetonitrilo. Se observa que en ambos casos la preferencia conformacional respecto al auxiliar es la misma, la *sp*. Sin embargo, las intensidades son mayores en las disoluciones metanólicas, lo que indica que la proporción de conformeros *sp* en el equilibrio de los ésteres en dicha disolución es mayor.

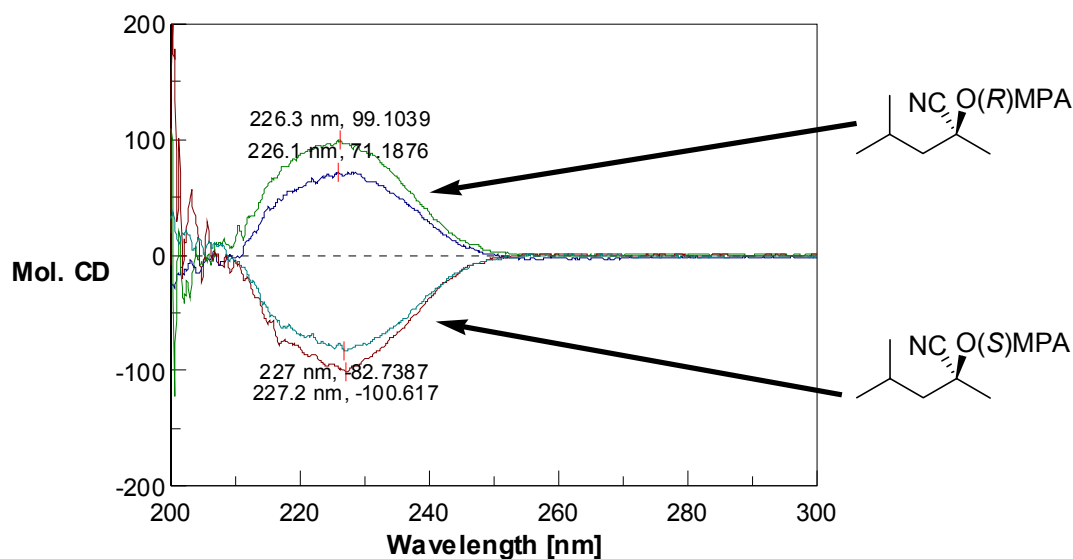


Figura 141. Espectros de CD de los ésteres de MPA de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2,4-dimetilpentanonitrilo en MeOH (verde y marrón) y acetonitrilo (azul claro y azul oscuro), $c = 1e-4$ M.

6.7.5. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de cianhidrinas en CD_3OD

Se ha estudiado toda una serie de cianhidrinas de configuraciones conocidas y en todos los casos se observaron comportamientos análogos a los descritos para los ésteres de MPA de las cianhidrinas de acetonaftona y (-)-mentona de configuraciones (*S*)- y (*R*)-. Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos en metanol- d_4 para los ésteres de MPA de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α se muestran en la Figura 142 y los valores correspondientes al resto de las cianhidrinas en la Figura 143.

Como se puede observar en la Figura 142, los valores absolutos de $\Delta\delta^{RS}$ de los protones β del sustituyente alifático disminuyen e incluso cambian de signo excepto para la cianhidrina de propiofenona, donde los valores de $\Delta\delta^{RS}$ del metileno se hacen cero. Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para el resto de las señales se ven incrementados, tal y como se esperaba según los cálculos teóricos en disolución.

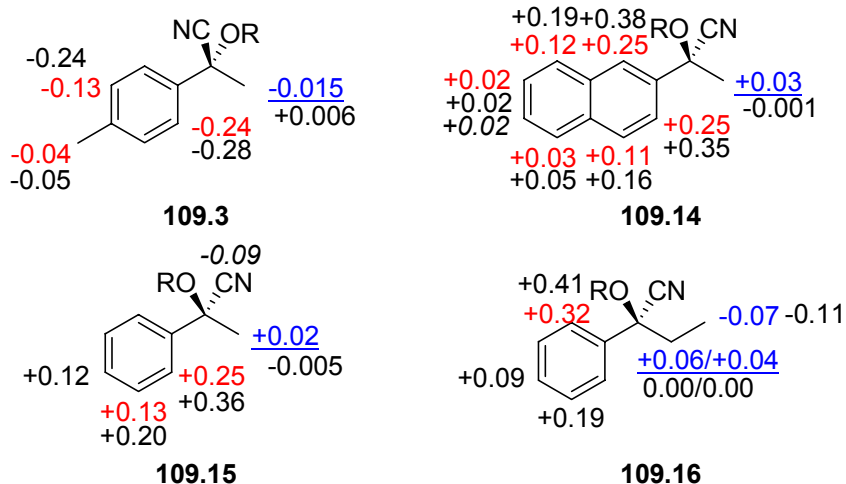


Figura 142. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de cianhidrinas α -arilsustituidas en CDCl_3 (rojo y azul) y en CD_3OD (negro).

Los ésteres de las demás cianhidrinas muestran valores de $\Delta\delta^{RS}$ de mayor magnitud en disolución de metanol que en disolución de cloroformo, tal y como se puede observar en la Figura 143, lo que pone de manifiesto que los disolventes polares son más adecuados a la hora de asignar la configuración absoluta. La realización de los espectros de RMN en estos disolventes produce que las magnitudes del parámetro $\Delta\delta^{RS}$ sean más grandes y por tanto, de mayor fiabilidad para el propósito de la determinación de la configuración absoluta de este tipo de compuestos. La cianhidrina de colesteno no ha podido estudiarse debido a su baja solubilidad en metanol.

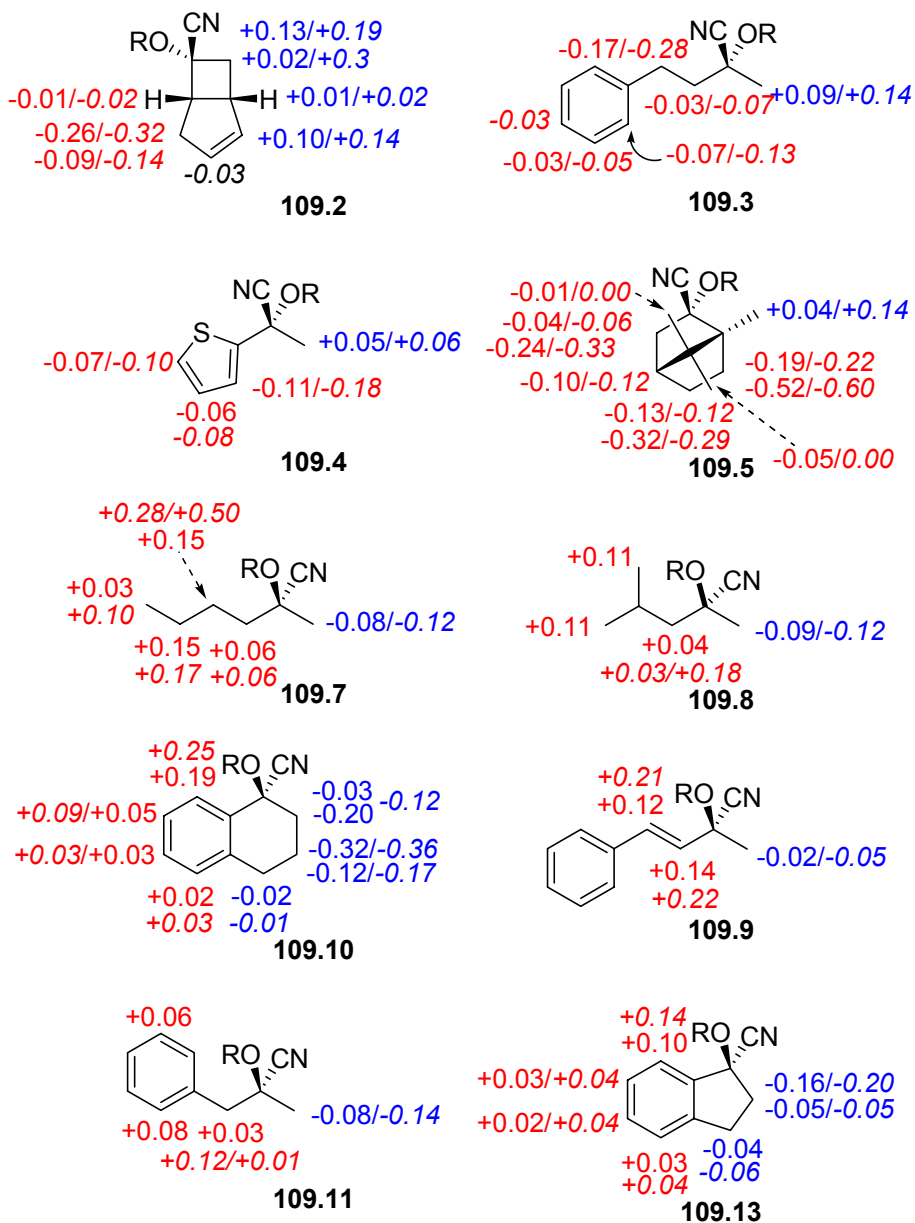


Figura 143. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de cianhidrinas en cloroformo-*d* y en metanol-*d*₄ (cursiva).

6.7.6. Estudios de RMN Dinámica

Análogamente a los resultados de CD, la espectroscopia de RMN a distintas temperaturas debería mostrar diferencias en disolventes más polares respecto a la mezcla disulfuro de carbono/diclorometano (4:1), lo que se discute a continuación.

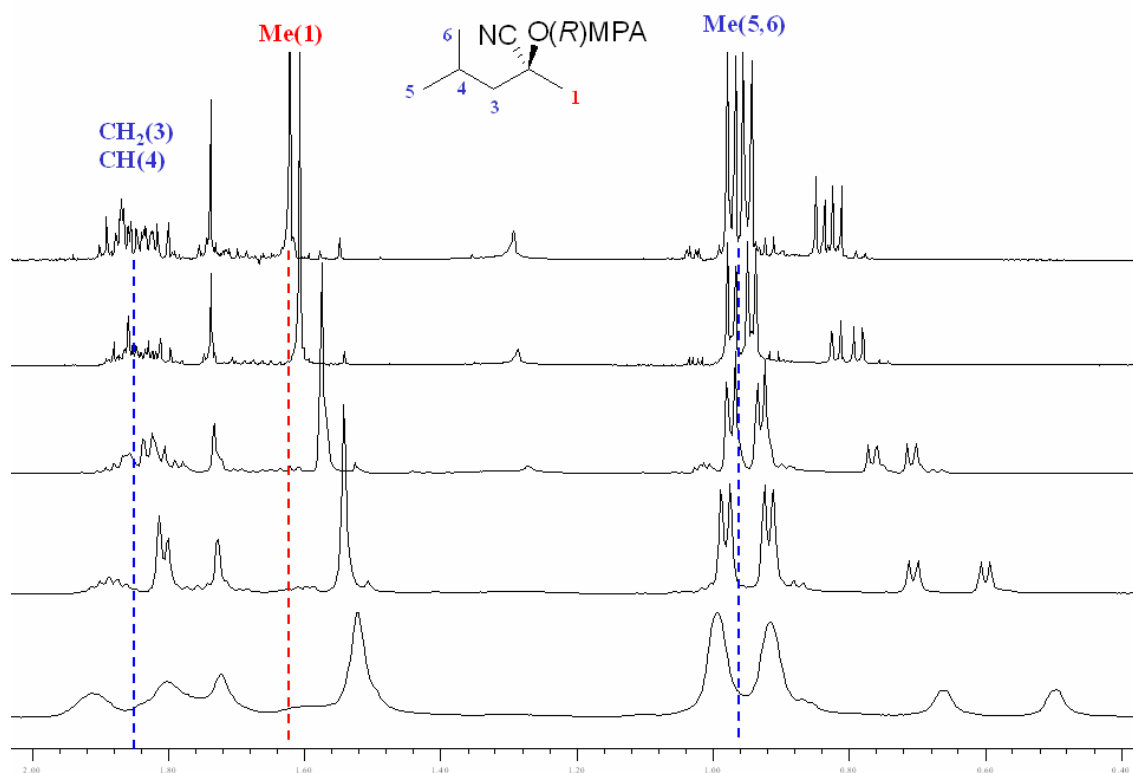


Figura 144. Espectros de RMN de ^1H del éster de (*R*)-MPA de (*S*)-y (*R*) 2-hidroxi-2,4-dimetilpentanonitrilo (3:1) a temperaturas entre 320 y 183 K (CD_3OD , 500 MHz).

Los espectros de RMN a distintas temperaturas en disolventes polares deben manifestar claramente la transición de las poblaciones hacia el conformero *sp-g-*. En la Figura 144 se representan los espectros de RMN en metanol- d_4 del éster de (*R*)-MPA de (*S*)-2-hidroxi-2,4-dimetilpentanonitrilo. Tal y como se puede apreciar, las señales de los metilos $\text{Me}(5',6')$, el metileno $\text{CH}_2(3')$ y el metino $\text{CH}(4')$ apenas se desplazan al disminuir la temperatura, mientras la señal del metilo $\text{Me}(1')$ se desplaza claramente a campo alto. Este hecho se debe al aumento de la población del conformero *sp-g-*, en el que $\text{Me}(1')$ se encuentra apantallado de forma más efectiva que en el conformero *sp-g+* y *ap-g-* (el siguiente conformero en energía). Sin embargo, en este conformero, el grupo isobutilo se encuentra ligeramente

apantallado, pero, como se observa, el movimiento de las señales depende de la situación de cada hidrógeno particular del grupo respecto al fenilo del MPA.

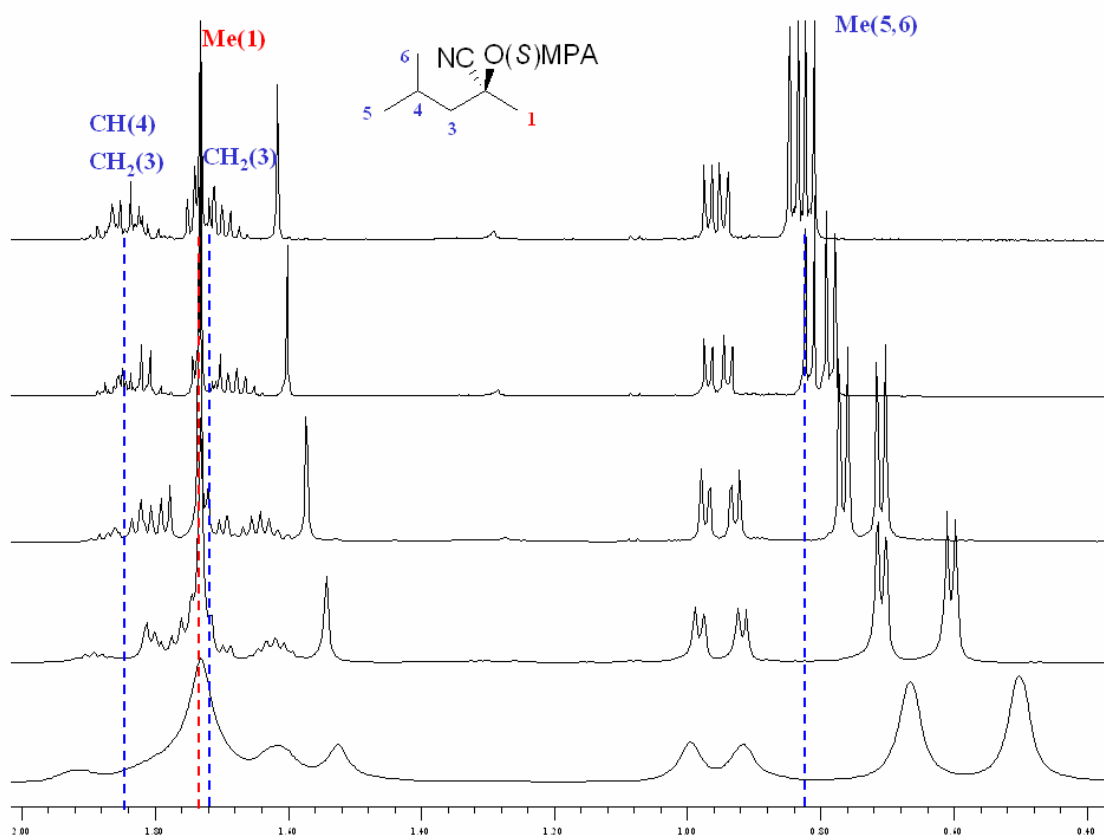


Figura 145. Espectros de RMN de ¹H del éster de (S)-MPA de (S)-y (R) -2-hidroxi-2,4-dimetilpentanonitrilo (3:1) a temperaturas entre 320 y 183 K (CD₃OD, 500 MHz).

En el caso de su diastereoisómero ocurre exactamente lo contrario (Figura 145). El grupo más apantallado en este derivado, el isobutilo, se desplaza a campo alto al disminuir la temperatura, mientras la señal del metilo Me(1') apenas se desplaza con la disminución de la temperatura (apantallamiento débil). En esta ocasión, el apantallamiento del *iso*-butilo se debe al aumento de la población de los conformeros *sp-g+*, en que el fenilo del MPA apantalla fuertemente a este sustituyente, y *sp-g-*, donde el apantallamiento es débil (Figura 146), ya que la diferencia de energía entre ambos es muy pequeña [0.19 kcal/mol en el éster de (S)-MPA de (S)-2-hidroxi-2-metilbutanonitrilo]. En ambos diastereoisómeros, se observa un aumento de conformero *sp* en los desplazamientos de las señales del auxiliar aunque no se muestren en las figuras.

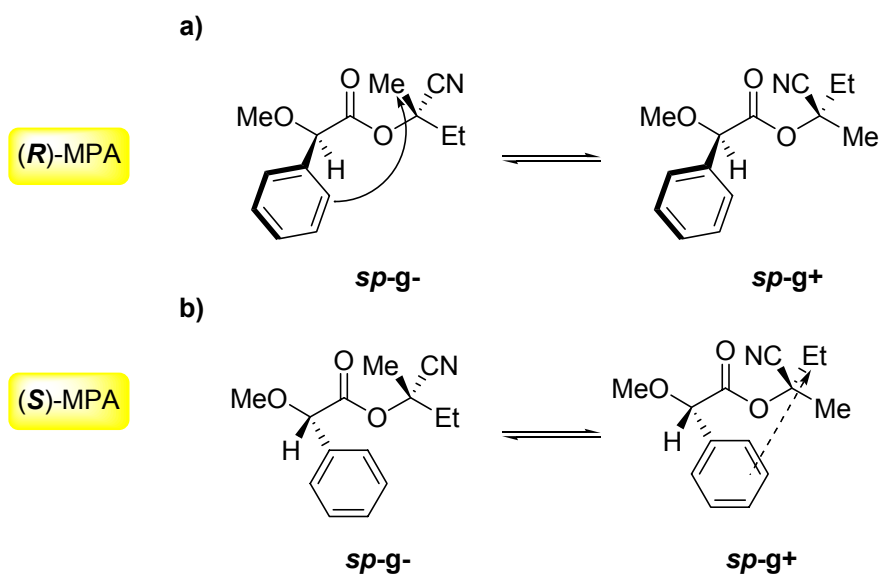


Figura 147. Principales conforméros de los ésteres de MPA de cianhidras de cetonas en disolución de metanol (B3LYP, PCM).

En conforméromo más estable de los equilibrios de los ésteres de MPA de cianhidras α -arilsustituidas es el *sp-g+* (Tablas 19 y 20), seguido del *sp-g-*. En sus correspondientes espectros a temperaturas más bajas, también debemos observar el aumento de la población de dichos conforméros. En la Figura 148 se muestran los espectros de RMN del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina (*S*)- de 2-acetonaftona a distintas temperaturas en metanol- d_4 . Atendiendo a las señales del naftilo, se observa que se desplazan a campo bajo al disminuir la temperatura, de acuerdo con un aumento de población del conforméromo *sp-g+*, ya que el naftilo no se encuentra afectado por el fenilo del MPA. Por otra parte, el metilo de la cianhidrina se apantalla débilmente por la mayor contribución de los conforméros *sp-g+* y *sp-g-* (por este orden), en los que está apantallado de forma débil y fuerte respectivamente.

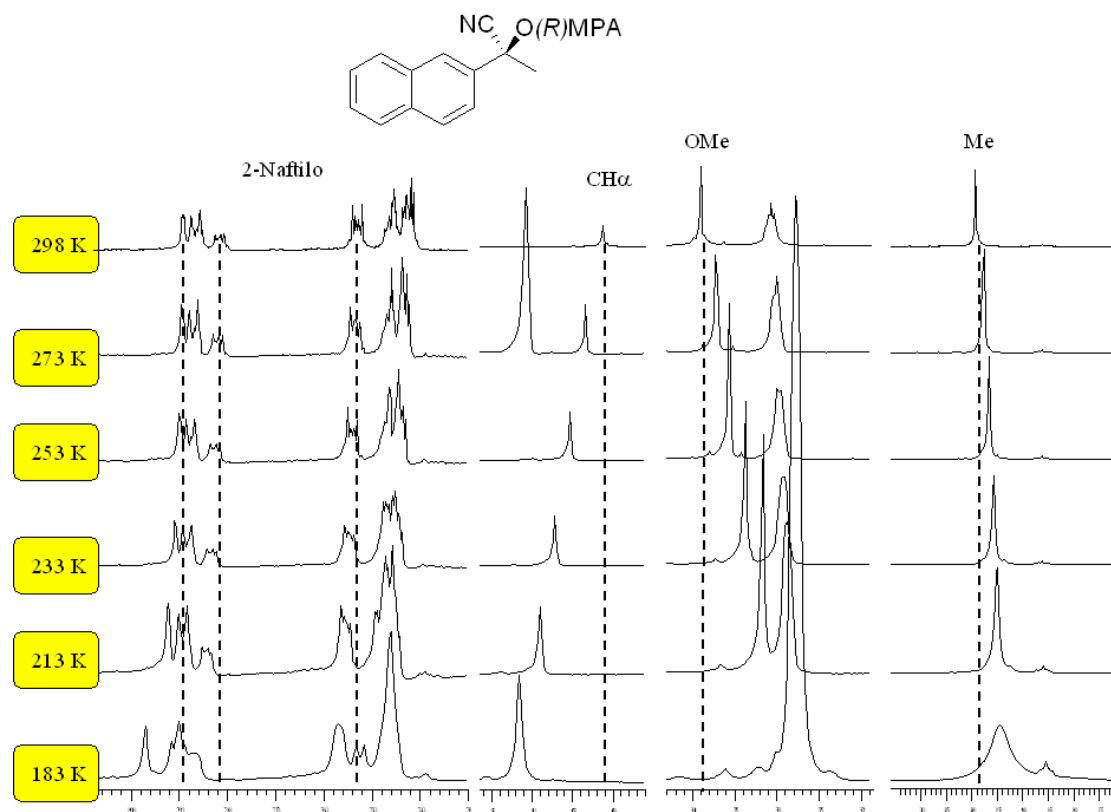


Figura 148. Espectros de RMN de ^1H del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de 2-acetonafona (CD_3OD , 500 MHz).

Las señales del naftilo correspondientes a su diastereoisómero se desplazan a campo alto a medida que disminuye la temperatura, de acuerdo con un aumento de población del conformero *sp-g+*, el más estable (Figura 149). El metilo también se desplaza a campo alto, en mayor magnitud que en el éster de (*R*)-MPA, debido al apantallamiento débil que sufre por parte del fenilo del MPA y al apantallamiento adicional producido por la restricción del giro del anillo de naftilo en el mismo conformero.

En conclusión, los experimentos de RMN a distintas temperaturas son concordantes con el análisis conformacional deducido de los cálculos de estructura en metanol. Los desplazamientos de las señales a medida que disminuye la temperatura indican un aumento de las poblaciones de los conformeros *sp* en la parte correspondiente al MPA, mientras que los desplazamientos sufridos por las señales de la cianhidrina indican un incremento de población del conformero *g+* (Figura 150).

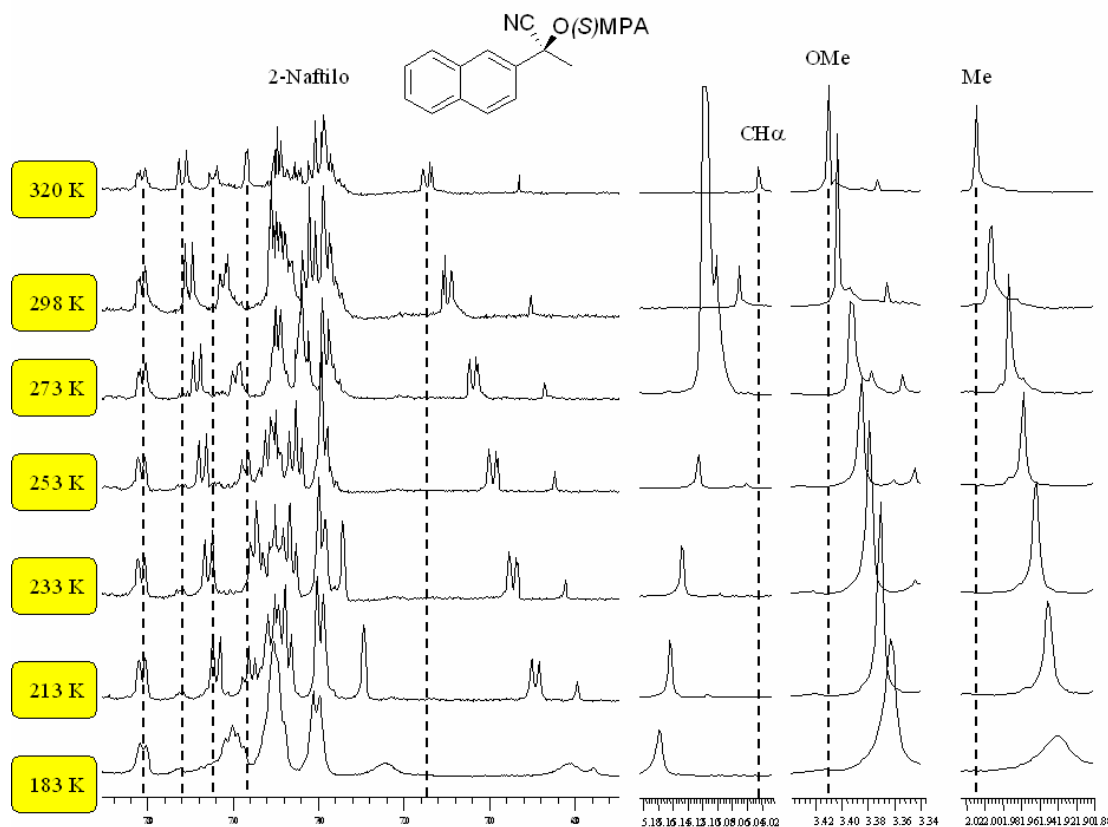


Figura 149. Espectros de RMN de ^1H del éster de (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de 2-acetonaftona (CD_3OD , 500 MHz).

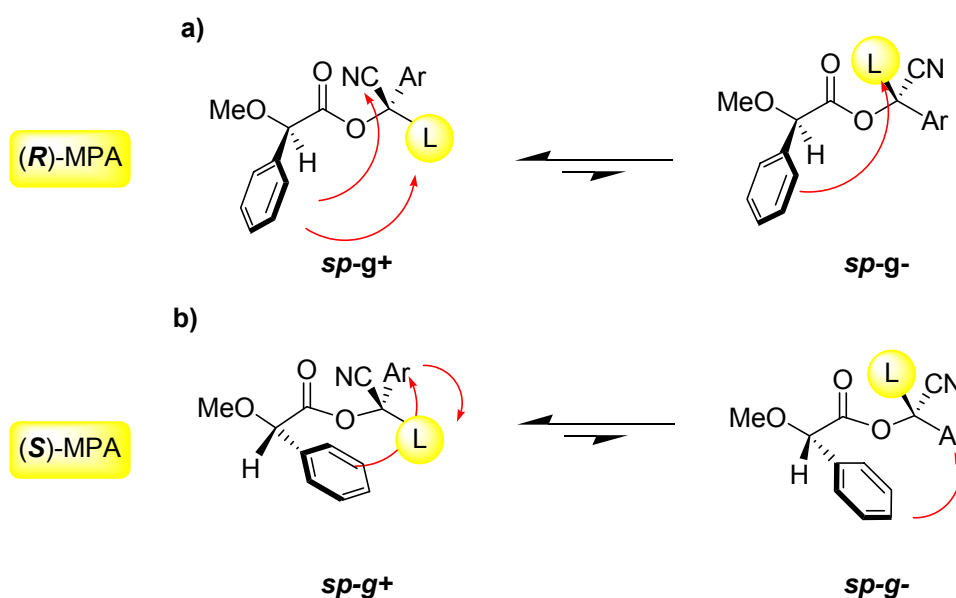


Figura 150. Principales conformeros de los derivados de MPA de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α en metanol.

Adicionalmente, observemos conjuntamente los espectros de RMN a 298 y a 320 K de los dos derivados de MPA de la cianhidrina de acetonaftona de configuración (*S*). Se puede observar en la Figura 151 las magnitudes de $\Delta\delta^{RS}$ de las señales del arilo disminuyen al elevar la temperatura hasta 320 K, como cabe esperar al aumentar la población de conformeros que producen que el naftilo se encuentre apantallado en el derivado de (*R*)-MPA y de conformeros en los que este mismo sustituyente no se encuentra apantallado en el éster de (*S*)-MPA.

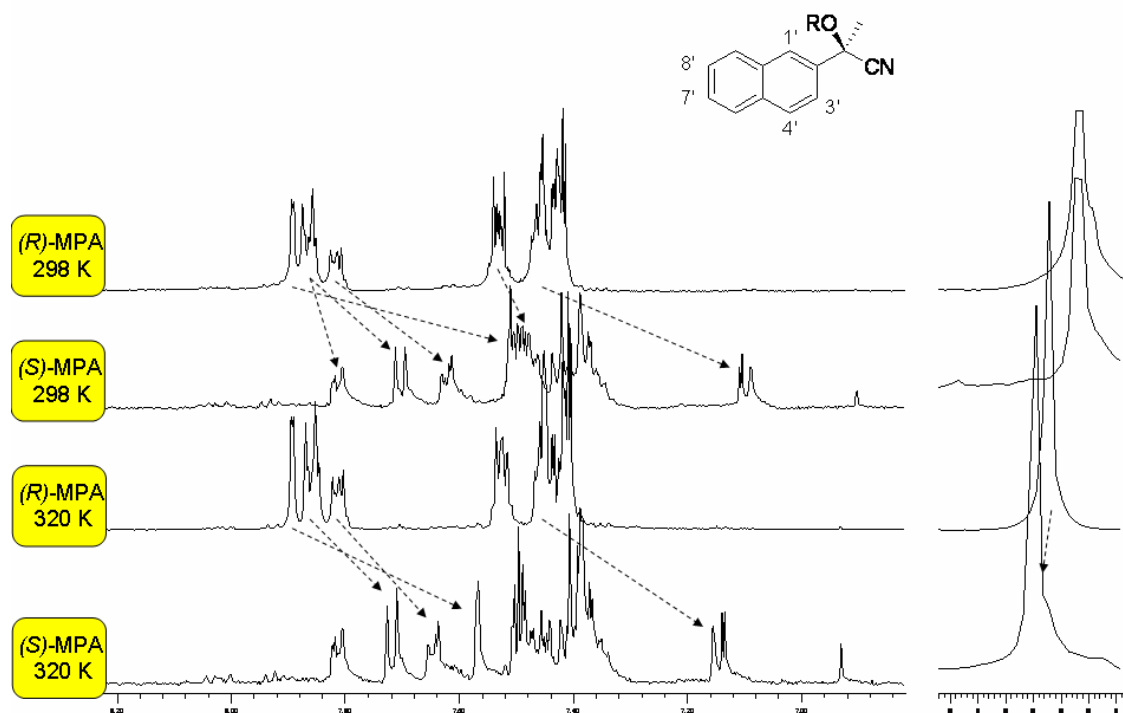


Figura 151. Espectros de RMN de ^1H de los ésteres de MPA de la cianhidrina de configuración (*S*)- de β -acetonaftona en CD_3OD a 298 K y a 320 K.

Por otro lado, la señal del sustituyente metilo aparece prácticamente al mismo desplazamiento químico en los espectros de RMN a 298 K, mientras la misma señal se encuentra más apantallada en el derivado (*R*)- que en el (*S*)-MPA a 320 K. El aumento de la temperatura produce que la población del conformero *sp-g-* aumente, en el que el metilo se encuentra apantallado de forma efectiva en el derivado de (*R*)-MPA (Figura 150a). En cambio, en el derivado de (*S*)-MPA (Figura 150b) se encuentran apantallados el nitrilo y el naftilo en el conformero *sp-g+*, aunque no de forma tan efectiva, por lo que los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de las señales del naftilo disminuyen un poco. En resumen, al comparar los espectros de los derivados a una temperatura de 320 K se observa una disminución de las magnitudes de $\Delta\delta^{RS}$ del sustituyente arilo y un aumento en valor absoluto del sustituyente alifático.

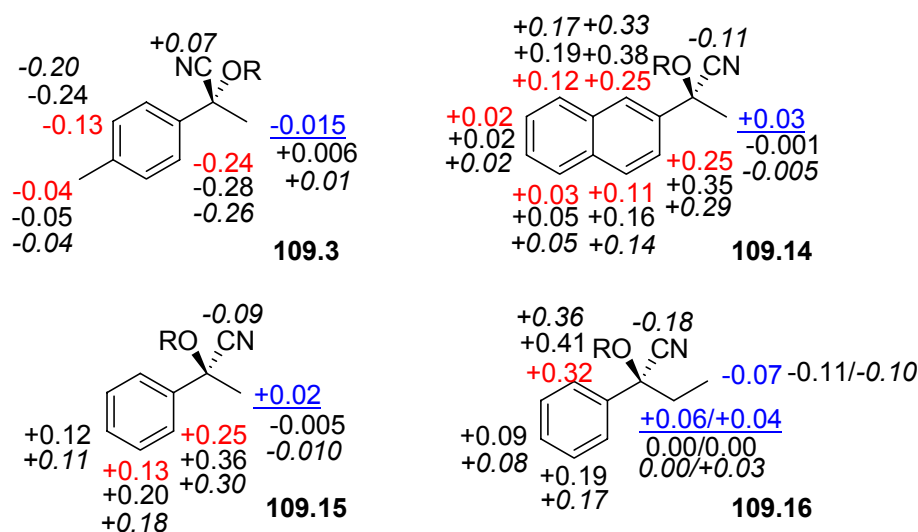


Figura 152. Estructuras de las cianhidras α -arilsustituidas junto a sus valores de $\Delta\delta^{RS}$ en CDCl_3 (rojo y azul), CD_3OD (negro) a 300 K (normal) y a 320 K (cursiva), 500 MHz.

Todas las cianhidras α -arilsustituidas se comportan del mismo modo en RMN a estas dos temperaturas en disolución de metanol. En la Figura 152 se muestran los valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos de los espectros de RMN en metanol- d_4 de este tipo de cianhidras y en la Tabla 21 se encuentran los valores de $\Delta\delta^{RS}$ correspondientes al sustituyente alifático a 298 y a 320 K.

Tabla 21. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de las señales de los metilos de las cianhidras con un sustituyente aromático en α (CD_3OD , 500 MHz).

Señal	$\Delta\delta^{RS}$ (298 K)	$\Delta\delta^{RS}$ (320 K)
Me 109.14	-0.001	-0.005
Me 109.15	-0.006	-0.010
Me 109.3	+0.002	+0.007
$\text{CH}_2(\text{Et})$	0.000	0.000
109.16	0.000	+0.03

A method to determine the absolute configuration of cyanohydrins from ketones based on their MPA derivatives has been developed. These derivatives have an appropriate conformational equilibrium in solution for this purpose, which can also be modified

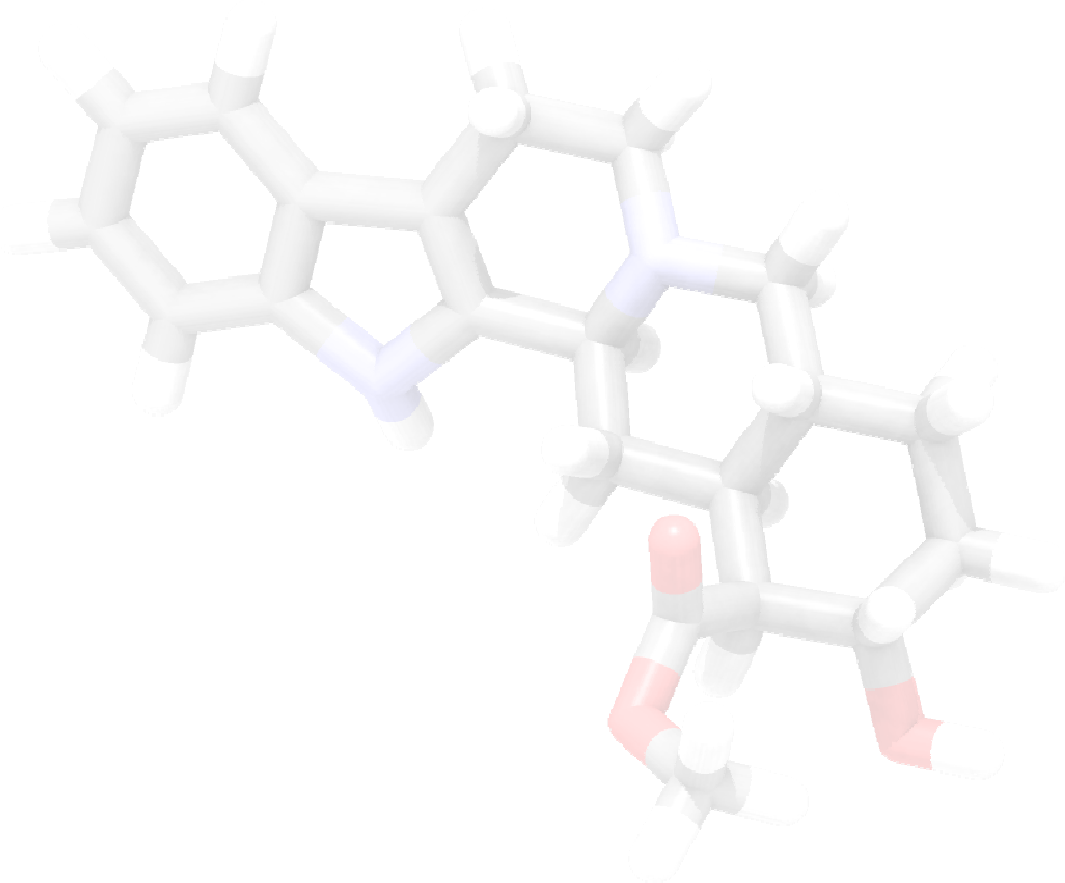
depending on the polarity of the solvent. High polarity solvents produce an increase of the $\Delta\delta^{\text{RS}}$ absolute values for each substituent, according to the tests conducted for a wide collection of structurally varied cyanohydrins of known absolute configuration, and thus establishing the applicability of the method.

The use of methanol- d_4 as solvent increases the population of the conformers responsible for the selective effective shielding on the cyanohydrin substituents, increasing the gaps of chemical shifts, $\Delta\delta^{\text{RS}}$ values, and allowing, in the case of α -arylcyanohydrins, the assignment of their absolute configuration using signals of both substituents. Due to these results, methanol- d_4 was the solvent of choice to perform ^1H NMR spectra.

In general, the change of solvent from chloroform- d to methanol- d_4 produces an increase of the sp conformer population in the auxiliary moiety. When decreasing the temperature using methanol- d_4 as solvent, a change in the population's average of $sp-g^-$ and $sp-g^+$ conformers is observed, according to previous theoretical calculations.

Variable temperature NMR experiments carried out for α -arylcyanohydrins using methanol- d_4 as solvent also showed a higher population of sp conformers in the MPA moiety. In this case, the non-arylic substituent is not shielded in the main conformer of the equilibrium ($sp-g^+$) of one derivative, while it is shielded in the second conformer in energy terms ($sp-g^-$). Therefore, increasing temperature is useful to modify this balance, increasing $\Delta\delta^{\text{RS}}$ values for the above derivative and decreasing the corresponding values for the aryl substituent.

Finally, controlled changes on conformational equilibrium of MPA derivatives of ketone cyanohydrins described above make possible to develop a method to assign the absolute configuration using only one derivative of MPA. These results are discussed later.



Capítulo 7: Estudio del Efecto Anisotrópico sobre Núcleos de Carbono: Posibles Aplicaciones de RMN de ^{13}C para la Determinación de la Configuración Absoluta

7. Estudio del Efecto Anisotrópico sobre núcleos de carbono: posibles aplicaciones de RMN de ^{13}C para la determinación de la configuración absoluta

7.1. Introducción

Anteriormente se han descrito los métodos que utilizan MPA y 9-AMA como auxiliares para determinar la configuración absoluta de cianhidrinas por RMN (Capítulos 4, 5 y 6). Las diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta^{RS}$) calculadas experimentalmente para los carbonos de los grupos CN se correlacionan perfectamente con la configuración absoluta de las cianhidrinas. Estas diferencias observadas en los desplazamientos químicos de estos carbonos se atribuyen al efecto apantallante producido selectivamente por el anillo aromático, fenilo en el caso de MPA y antrilo en el caso del 9-AMA, en uno de los dos derivados diastereoméricos. No existen en la bibliografía muchos casos^{65,147} en los que se utilicen las diferencias en los desplazamientos químicos de carbono para asignar la configuración absoluta, probablemente debido a que esas diferencias son pequeñas en cuanto a magnitud en comparación con la escala de desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C .

Hemos querido profundizar un poco más en este aspecto y estudiar en qué medida se transmite y distribuye este efecto apantallante sobre los carbonos, ya no sólo sobre este tipo de sustratos (cianhidrinas derivadas de aldehídos), sino de otros sustratos (cianhidrinas derivadas de cetonas, alcoholes secundarios), así como el papel que juega el tamaño del sistema aromático del auxiliar quiral.

7.2. Estudio del Efecto Anisotrópico sobre núcleos de carbono

Se han registrado los espectros de RMN de ^{13}C de los derivados de MPA y 9-AMA de todas las cianhidrinas derivadas de aldehídos utilizadas en los estudios anteriores (tipos A y B), y se han calculado las diferencias en los desplazamientos químicos ($\Delta\delta^{RS}$) de los carbonos de los correspondientes sustituyentes L. Experimentalmente, se ha podido comprobar que los signos de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ coinciden con los calculados para los protones unidos a dichos

¹⁴⁷ (a) Kobayashi, M. *Tetrahedron* **1998**, 10987. (b) Seo, S.; Tomita, Y.; Tori, K.; Yoshimura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2512. (c) Seo, S.; Tomita, Y.; Tori, K.; Yoshimura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3331. (d) Sullivan, G.R.; Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143. (c)

carbonos, y en todos los casos son contrarios a los observados para el carbono del CN, independientemente del tipo de cianhidrina, A o B. Es decir, los carbonos que se sitúan bajo el cono apantallante del anillo aromático en la conformación más estable del derivado del auxiliar (*R*)-(MPA/9-AMA) presentan un valor negativo de $\Delta\delta^{RS}$, mientras que los que lo hacen en el derivado del auxiliar (*S*)-(MPA/9-AMA) presentan un valor positivo de $\Delta\delta^{RS}$. Este hecho sugiere que el sistema aromático de estos auxiliares es capaz de transmitir a los carbonos su efecto apantallante de forma efectiva. Los resultados numéricos se muestran en las Figuras 153 y 154.

A la vista de los datos se pueden concluir lo siguiente: a) las magnitudes de $\Delta\delta^{RS}$ son mayores cuando la corriente del sistema aromático es más intensa, mayores para antrilo que para fenilo, b) la magnitud de $\Delta\delta^{RS}$ disminuye a medida que aumenta la distancia al auxiliar, c) en general, los valores son suficientemente grandes como para asignar la configuración absoluta de estos sustratos (sobre todo recurriendo a los carbonos más próximos al centro quiral).

Las anomalías detectadas se producen en la cianhidrina de citral **80.9**, en la que se observa que el dato correspondiente a C(4') rompe la distribución de signos, y en la cianhidrina derivada de galactosa **81.2**. Estos efectos aumentan con el tamaño del sistema aromático.

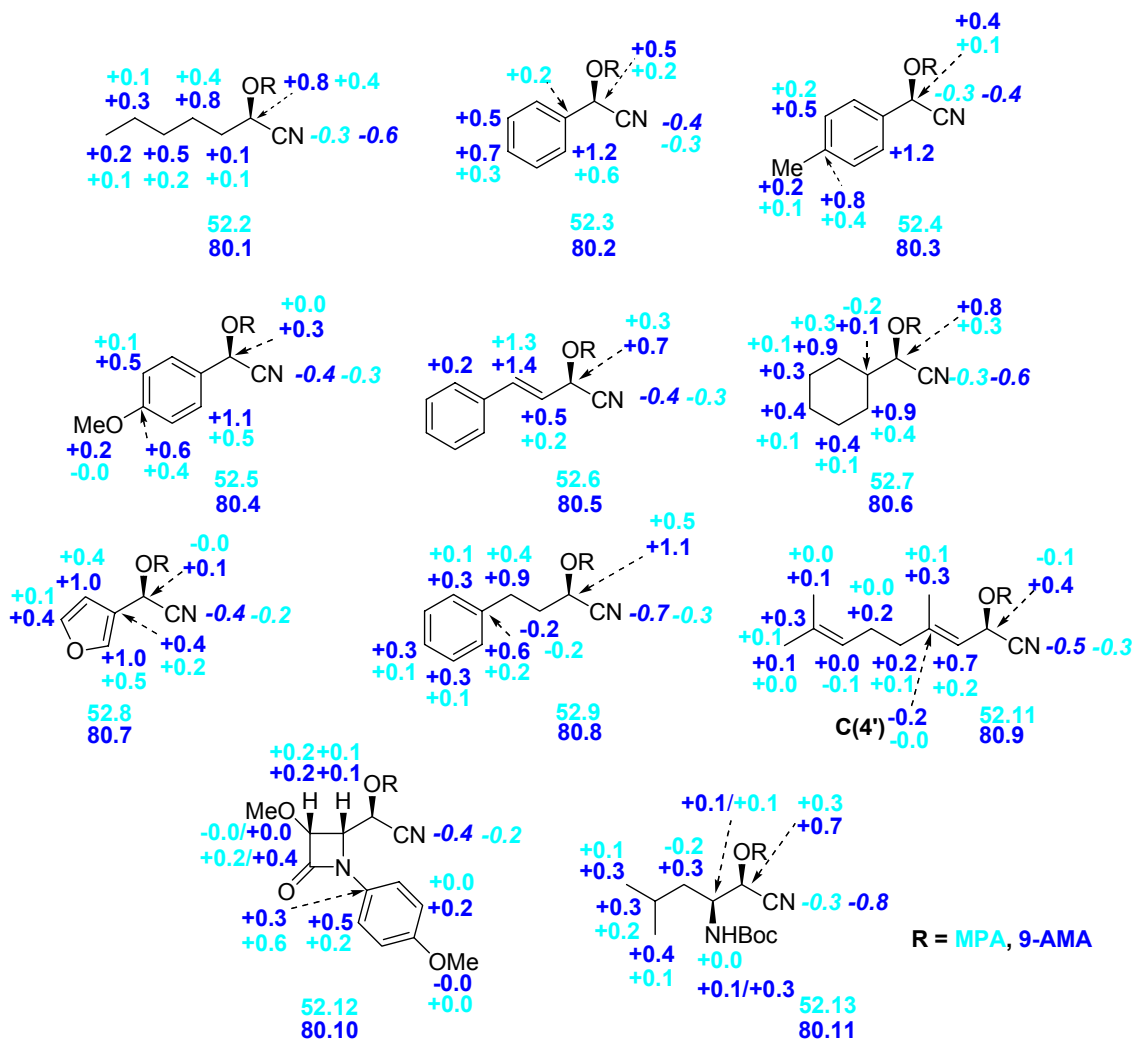


Figura 153. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de ^{13}C de los ésteres de 9-AMA (azul) y MPA (turquesa) de las cianhidrinas utilizadas en este estudio (Tipo A).

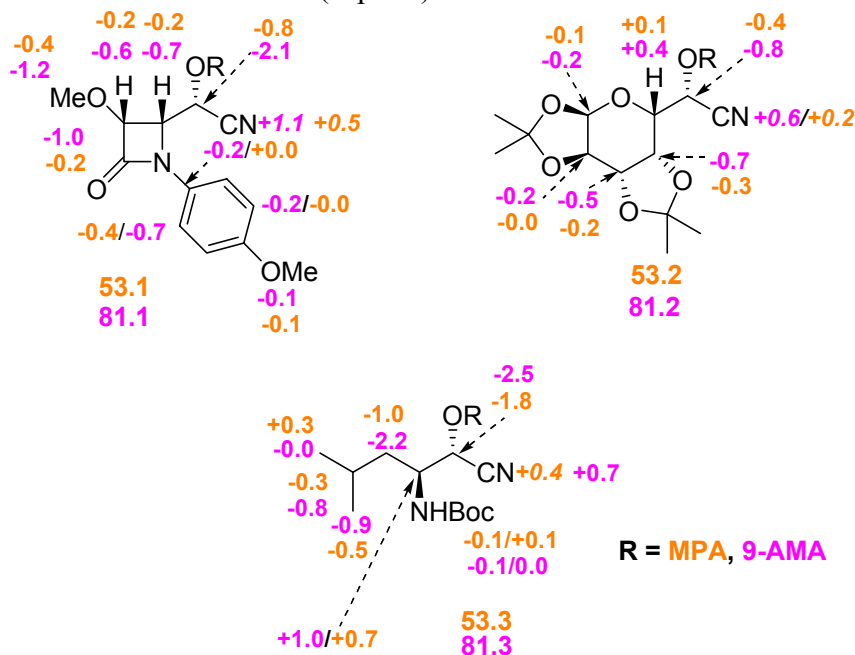


Figura 154. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de ^{13}C de los ésteres de 9-AMA (morado) y MPA (naranja) de las cianhidrinas utilizadas en este estudio (Tipo B).

Por lo tanto, se puede proponer un método que utilice como señales de diagnóstico los carbonos de todos los sustituyentes de las cianhidrinas. Las distribuciones de signos que deben observarse en función de la configuración son las que se muestran en la Figura 155.



Figura 155. Distribuciones de signos de $\Delta\delta^{RS}$ de ^{13}C para los derivados de MPA y 9-AMA de cianhidrinas derivadas de aldehídos.

De forma análoga, se han analizado los espectros de ^{13}C de los ésteres de MPA de cianhidrinas derivadas de cetonas. Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los sustituyentes L_1 y L_2 se muestran en la Figura 156a, donde se puede observar la existencia de una correlación con la configuración absoluta igual a la observada en ^1H , y con las mismas distribuciones de signos. Como se puede ver en la Figura 156a, las distribuciones de signos de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos son completamente homogéneas (Figura 156b), siendo los valores de mayor magnitud los de los carbonos situados en las posiciones más próximas al auxiliar (α ó β al centro quiral). La única anomalía se observa en la cianhidrina de 4-colesten-3-ona **109.12**, de nuevo sobre un carbono cuaternario con hibridación sp^2 no conjugado. Es de destacar que los valores inferiores a 0.1 ppm no deben ser considerados como señales de diagnóstico a la hora de determinar la configuración absoluta, debido al error experimental asociado.

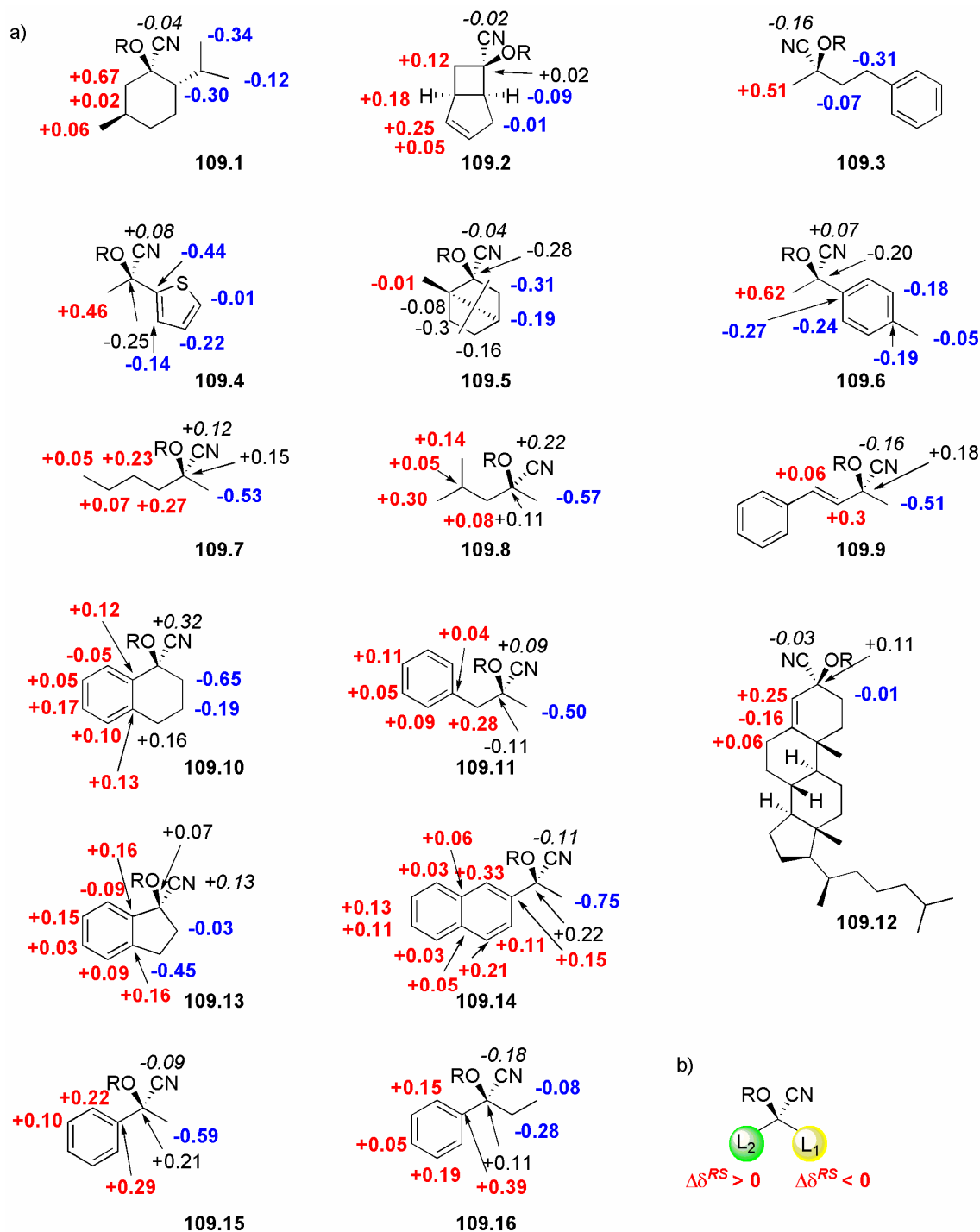


Figura 156. (a) Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los ésteres de MPA de cianhidrinas derivadas de cetonas y (b) distribuciones de signos de $\Delta\delta^{RS}$ de ^{13}C .

7.3. Estudio comparativo del efecto anisotrópico de los AMAA sobre núcleos de ^{13}C

Con el objetivo de estudiar mejor el fenómeno de transmisión de los efectos anisotrópicos de los sistemas aromáticos de estos auxiliares a los carbonos de los sustratos, tiene sentido

profundizar en su estudio tomando como sustrato modelo un alcohol secundario de configuración absoluta conocida, la corynanthine (Figura 157a, **157.1**) y como reactivos auxiliares, distintos AMAA (MPA, 2-NMA, 1-NMA y 9-AMA), cuyas estructuras se muestran en la Figura 157b.

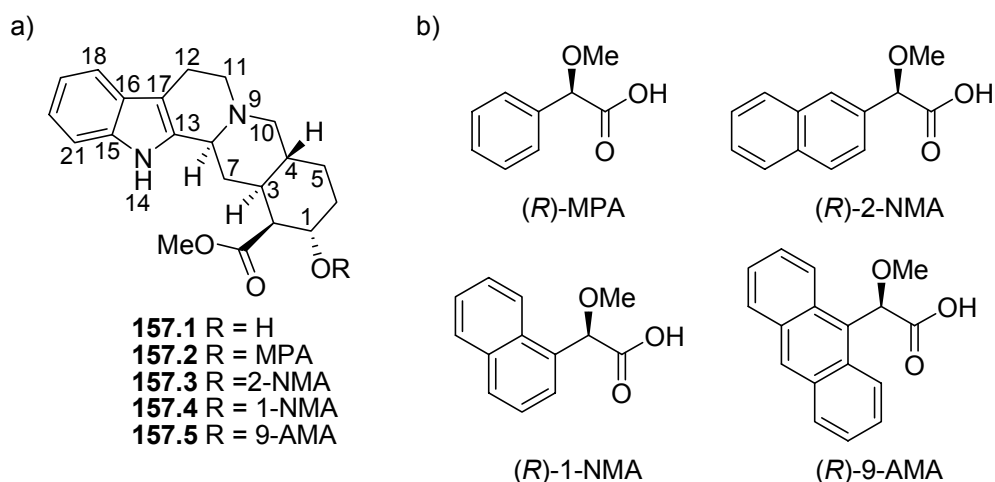


Figura 157. (a) Estructura de corynanthine y (b) estructura de los AMAA utilizados.

El desplazamiento químico depende de una constante de apantallamiento (σ_i) que, en un medio isotrópico, presenta tres contribuciones principales: los términos de apantallamiento diamagnético y paramagnético, y un tercer término que comprende la suma de las corrientes intra e interatómicas inducidas por otros átomos, incluidos los efectos anisotrópicos, de la temperatura y del disolvente.¹⁴⁸ El término diamagnético contribuye al desplazamiento químico de forma dominante si la distribución de carga electrónica tiene simetría esférica, como el caso del núcleo de ¹H. El término paramagnético puede considerarse como una corrección de la distribución no esférica de los electrones y domina la contribución al desplazamiento químico en el caso de núcleos distintos de ¹H. El tercer término describe el efecto de los átomos vecinos, grupos atómicos y moléculas, y contribuyen en pequeña medida al desplazamiento químico de ¹³C (alrededor del 10% del total), mucho menor que en el caso de ¹H. El estudio de estos efectos es imprescindible para la resolución de problemas estructurales y estereoquímicos.¹⁴⁸

Por lo tanto, la contribución de los efectos anisotrópicos apantallantes de los sistemas aromáticos de los reactivos auxiliares sobre los desplazamientos químicos de los núcleos de ¹³C se encuentran incluidos en el tercer término, comentado anteriormente. Para minimizar los

¹⁴⁸ Kalinovsky, H.-O.; Berger, S.; Braun, S. *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, John Wiley and Sons, Salisbury, 1986, pp. 92.

efectos de las variables que afectan a este tercer término, se escogió la molécula rígida corynanthine **157.1** y se esterificó con los ácidos quirales MPA, 2-NMA, 1-NMA y 9-AMA (**157.2**, **157.3**, **157.4**, **157.5** respectivamente), que sólo se diferencian en el tamaño o en la posición de sustitución del sistema aromático. Aunque los equilibrios conformacionales de los ésteres de estos reactivos son conocidos,⁶⁵ se han evaluado también los desplazamientos químicos de ^1H para comprobar si los efectos que se producen sobre ellos son similares.

Una vez preparados los correspondientes derivados y registrado sus espectros de RMN, se han calculado las diferencias de desplazamientos químicos para cada una de las señales de corynanthine. Todos los experimentos se han llevado a cabo en el mismo disolvente (CDCl_3) y a la misma temperatura (300 K). Se asume que el equilibrio conformacional entre cada pareja de derivados es lo suficientemente parecido como para despreciar los efectos conformacionales del auxiliar en el desplazamiento químico de ^{13}C .¹⁴⁹ En las Tablas 22-25 y en las Figuras 158-161 se pueden ver los datos correspondientes a los desplazamientos químicos y sus diferencias tanto en RMN de ^1H como de ^{13}C .

¹⁴⁹ De Kowalewski, D.G.; Kowalewski, V.J.; Contreras, R.H.; Diez, E.; Esteban, A.L. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 336.

Tabla 22. Desplazamientos químicos (δ en ppm) de los protones y carbonos de los ésteres de MPA de corynanthine y sus valores de $\Delta\delta^{RS}$ correspondientes (400 MHz para ^1H).

Señal	^1H (R)-MPA	^1H (S)-MPA	$\Delta\delta^{RS} \text{ } ^1\text{H}$	^{13}C (R)-MPA	^{13}C (S)-MPA	$\Delta\delta^{RS} \text{ } ^{13}\text{C}$
1	5.22	5.20	+0.02	70.8	70.5	+0.2
2	2.80	2.55	+0.25	47.8	47.1	+0.7
3	1.66	1.07	+0.60	37.8	37.3	+0.4
4	1.97	1.89	+0.08	34.5	34.5	+0.1
5	0.85	1.16	-0.31	24.0	24.3	-0.3
6	1.32	1.46	-0.14	25.5	25.6	-0.2
	2.07	2.20	-0.13			
7	1.66	1.79	-0.12	33.8	33.6	+0.2
	1.52	1.38	+0.14			
8	1.91	1.58	+0.33	60.3	60.0	+0.3
	3.27	2.99	+0.28			
10	2.91	2.90	+0.01	62.0	62.0	0.0
	1.97	1.90	+0.07			
11	3.07	3.03	+0.04	52.8	52.8	0.0
	2.60	2.55	+0.05			
12	2.72	2.70	+0.02	21.6	21.5	0.0
	2.98	2.97	+0.01			
13	-----	-----	-----	134.3	134.3	0.0
14	7.77	7.73	+0.04	-----	-----	---
15	-----	-----	-----	136.0	135.0	+1.0
16	-----	-----	-----	127.3	127.3	0.0
17	-----	-----	-----	108.2	108.0	+0.2
18	7.47	7.43	+0.04	118.2	118.1	+0.1
19	7.08	7.05	+0.04	119.5	119.4	0.0
20	7.14	7.11	+0.03	121.5	121.4	+0.1
21	7.31	7.28	+0.03	110.7	110.7	0.0
22	3.58	3.52	+0.07	51.6	51.5	+0.1
CO	-----	-----	-----	171.1	171.0	+0.1

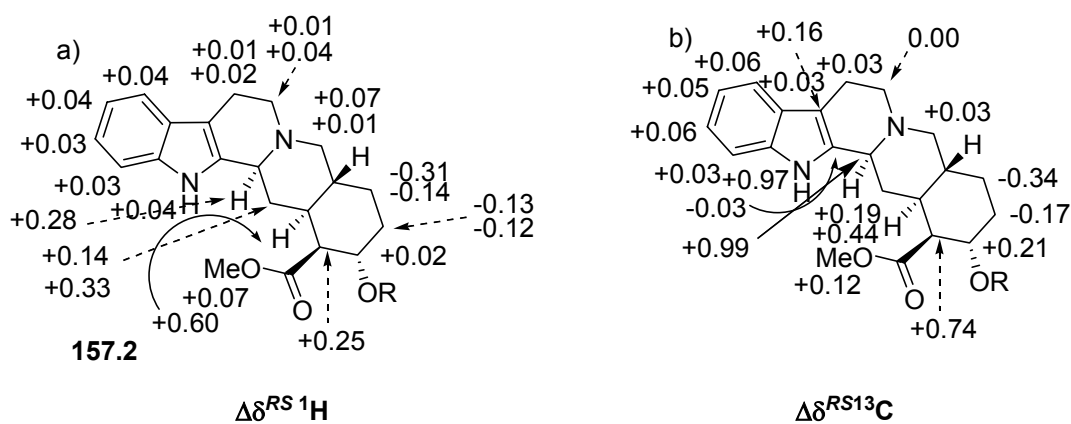


Figura 158. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos (a) para ^1H y (b) para ^{13}C en los ésteres de MPA de corynanthine.

Tabla 23. Desplazamientos químicos (δ en ppm) de los protones y carbonos de los ésteres de 2-NMA de corynanthine y sus valores de $\Delta\delta^{RS}$ correspondientes (400 MHz para ^1H).

Señal	^1H (R)-2-NMA	^1H (S)-2-NMA	$\Delta\delta^{RS} \text{ } ^1\text{H}$	^{13}C (R)-2-NMA	^{13}C (S)-2-NMA	$\Delta\delta^{RS} \text{ } ^{13}\text{C}$
1	5.21	5.20	+0.01	70.9	70.5	+0.4
2	2.72	2.35	+0.36	47.7	46.9	+0.8
3	1.50	0.57	+0.92	37.6	37.1	+0.5
4	1.87	1.73	+0.14	34.3	34.2	+0.1
5	0.75	1.12	-0.38	24.0	24.4	-0.4
6	1.26	1.42	-0.16	25.4	25.5	-0.2
	2.05	2.18	-0.13			
7	1.66	1.77	-0.10	33.6	33.4	+0.2
	1.44	0.98	+0.46			
8	1.73	1.12	+0.61	60.0	59.4	+0.6
	3.02	2.18	+0.84			
10	2.80	2.77	+0.03	61.6	61.7	0.0
	1.70	1.61	+0.09			
11	2.98	2.91	+0.07	52.6	52.5	+0.1
	2.51	2.33	+0.18			
12	2.70	2.63	+0.07	21.5	21.5	0.0
	2.93	2.85	+0.08			
13	-----	-----	-----	134.2	134.1	0.0
14	7.67	7.22	+0.46	-----	-----	-----
15	-----	-----	-----	135.9	135.8	+0.1
16	-----	-----	-----	127.3	127.3	0.0
17	-----	-----	-----	108.0	107.7	+0.3
18	7.45	7.42	+0.03	118.1	118.1	+0.1
19	7.08	7.07	+0.01	119.4	119.3	+0.1
20	7.14	7.14	-0.00	121.4	121.3	+0.1
21	7.30	7.29	+0.01	110.7	110.5	+0.2
22	3.56	3.50	+0.06	51.6	51.5	+0.1
CO	-----	-----	-----	171.0	170.9	+0.2

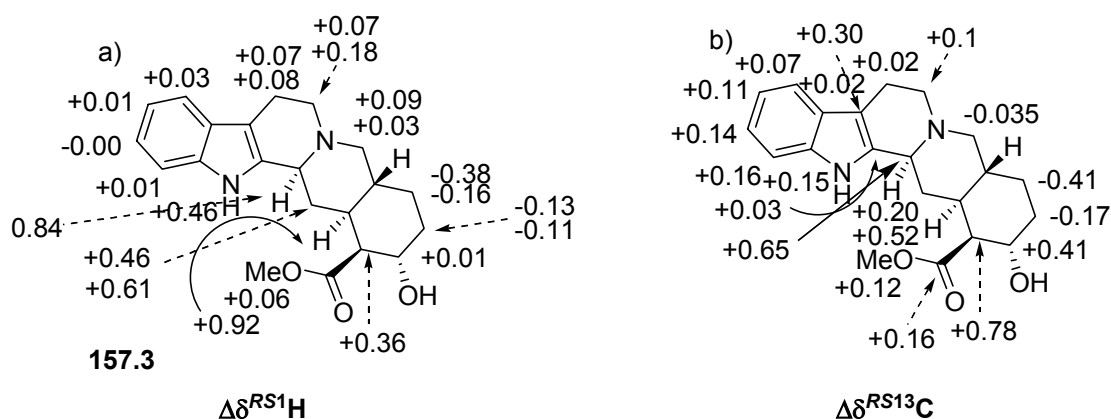

Figura 159. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos (a) para ^1H y (b) para ^{13}C en los ésteres de 2-NMA de corynanthine.

Tabla 24. Desplazamientos químicos (δ en ppm) de los protones y carbonos de los ésteres de 1-NMA de corynanthine y sus valores de $\Delta\delta^{RS}$ correspondientes (400 MHz para ^1H).

Señal	^1H (R)-1-NMA	^1H (S)-1-NMA	$\Delta\delta^{RS} \text{ } ^1\text{H}$	^{13}C (R)-1-NMA	^{13}C (S)-1-NMA	$\Delta\delta^{RS} \text{ } ^{13}\text{C}$
1	5.17	5.17	+0.00	71.0	70.4	+0.6
2	2.65	2.27	+0.38	47.7	46.5	+1.2
3	1.18	-0.07	+1.24	37.3	36.6	+0.7
4	1.72	1.60	+0.12	34.2	33.9	+0.3
5	0.06	0.78	-0.72	23.3	24.0	-0.7
6	0.95	1.25	-0.30	25.1	25.0	-0.3
	1.89	2.10	-0.20			
7	1.49	1.67	-0.18	33.6	32.9	+0.7
	1.39	0.87	+0.52			
8	1.69	1.06	+0.63	60.0	59.5	+0.9
	3.00	2.38	+0.63			
10	2.65	2.65	+0.00	61.6	61.4	+0.2
	1.43	1.29	+0.14			
11	2.50	2.40	+0.10	52.8	52.7	+0.1
	2.96	2.91	+0.05			
12	2.93	2.91	+0.02	21.6	21.4	+0.1
	2.70	2.65	+0.05			
13	----	----	-----	134.0	134.0	0.0
14	7.74	-----	-----	-----	-----	-----
15	----	----	-----	135.9	135.8	+0.1
16	----	----	-----	127.3	127.2	+0.1
17	----	----	-----	108.1	107.7	+0.4
18	7.55	7.44	+0.10	118.1	118.0	+0.1
19	7.08	7.08	0.00	119.4	118.3	+1.1
20	7.14	7.14	-0.01	121.4	121.1	+0.3
21	7.31	7.33	+0.02	110.7	110.7	0.0
22	3.54	3.47	+0.07	51.6	51.3	+0.2
CO	----	----	-----	171.0	170.8	+0.2

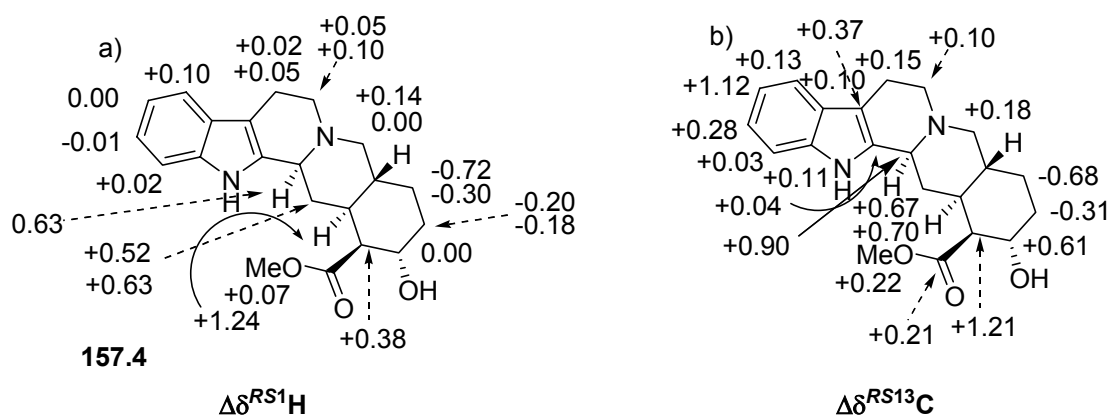
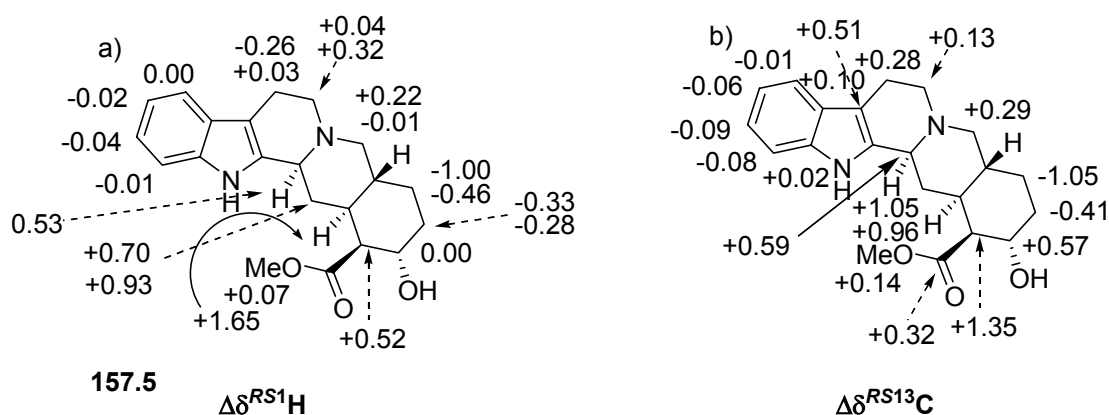


Figura 160. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos (a) para ^1H y (b) para ^{13}C en los ésteres de 1-NMA de corynanthine.

Tabla 25. Desplazamientos químicos (δ en ppm) de los protones y carbonos de los ésteres de 9-AMA de corynanthine y sus valores de $\Delta\delta^{RS}$ correspondientes (400 MHz para ^1H).

Señal	^1H (R)-9-AMA	^1H (S)-9-AMA	$\Delta\delta^{RS} \text{ } ^1\text{H}$	^{13}C (R)-9-AMA	^{13}C (S)-9-AMA	$\Delta\delta^{RS} \text{ } ^{13}\text{C}$
1	5.15	5.15	+0.00	70.8	70.3	+0.6
2	2.62	2.11	+0.52	47.7	46.4	+1.4
3	0.92	-0.73	+1.65	37.2	36.2	+1.0
4	1.54	1.46	+0.08	33.8	33.3	+0.5
5	-0.78	0.22	-1.00	22.6	23.7	-1.0
6	0.55	1.01	-0.46	24.8	25.2	-0.4
	1.68	1.96	-0.28			
7	1.23	1.56	-0.33	33.5	32.5	+1.0
	1.33	0.40	+0.93			
	1.64	0.95	+0.69			
8	2.75	2.22	+0.53	60.0	59.4	+0.6
10	2.43	2.44	-0.01	61.4	61.1	+0.3
	0.98	0.76	+0.22			
11	2.66	2.34	+0.32	52.7	52.6	+0.1
	2.90	2.86	+0.04			
12	2.89	2.86	+0.03	21.5	21.2	+0.3
	2.41	2.67	-0.26			
13	-----	-----	-----	134.4	133.8	-0.6
14	7.73	-----	-----	-----	-----	-----
15	-----	-----	-----	135.9	135.9	0.0
16	-----	-----	-----	127.3	127.2	+0.1
17	-----	-----	-----	108.0	107.7	+0.5
18	7.44	7.44	+0.00	118.1	118.1	0.0
19	7.08	7.09	-0.02	119.4	119.5	-0.1
20	7.13	7.17	-0.04	121.4	121.4	-0.1
21	7.29	7.38	-0.09	110.7	110.7	-0.1
22	3.50	3.43	+0.07	51.5	51.4	+0.1
CO	-----	-----	-----	170.9	170.6	+0.3


Figura 161. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos (a) para ^1H y (b) para ^{13}C en los ésteres de 9-AMA de corynanthine.

A la vista de los resultados obtenidos experimentalmente, las zonas de influencia de los distintos sistemas aromáticos están definidas simétricamente respecto al esqueleto de ciclohexilo al que se encuentra unido el hidroxilo, tal y como se muestra en la Figura 162 y que determina la distribución de signos de $\Delta\delta^{RS}$ de tal manera que aquel sustituyente apantallado en la conformación *sp* del éster derivado del (*R*)-AMAA presenta un valor de $\Delta\delta^{RS}$ negativo, mientras que el sustituyente apantallado en la conformación *sp* del derivado de (*S*)-AMAA tiene un valor positivo, independientemente de que se trate de un protón o un carbono.

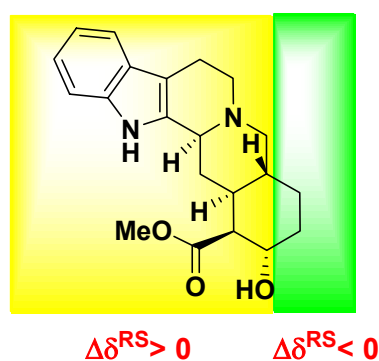


Figura 162. Zonas de influencia de los sistemas aromáticos de los auxiliares quirales en corynanthine.

Como se puede comprobar, hay diferencias significativas en cuanto a las magnitudes de los valores de $\Delta\delta^{RS}$: a) para cada derivado, las magnitudes dependen de la distancia al auxiliar, y b) entre distintos reactivos, las magnitudes dependen del tamaño del anillo aromático.

En la Figura 163 se muestran los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H (cursiva) y ^{13}C (negrita) sobre la estructura espacial del éster de (*S*)-MPA de corynanthine. Se ha elegido este derivado para visualizar el efecto del sistema aromático sobre el sustituyente de mayor tamaño. Las estructuras correspondientes a los derivados de (*S*)-2-NMA, (*S*)-1-NMA y (*S*)-9-AMA se representan junto con los correspondientes valores de $\Delta\delta^{RS}$ en las Figuras 164, 165 y 166 respectivamente.

Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ ponen de manifiesto que la zona de mayor influencia del efecto anisotrópico se produce sobre los núcleos de hidrógeno que se encuentran a una distancia de dos enlaces C-C respecto al carbono estereogénico y de uno o dos enlaces C-C en el caso de como de ^{13}C .

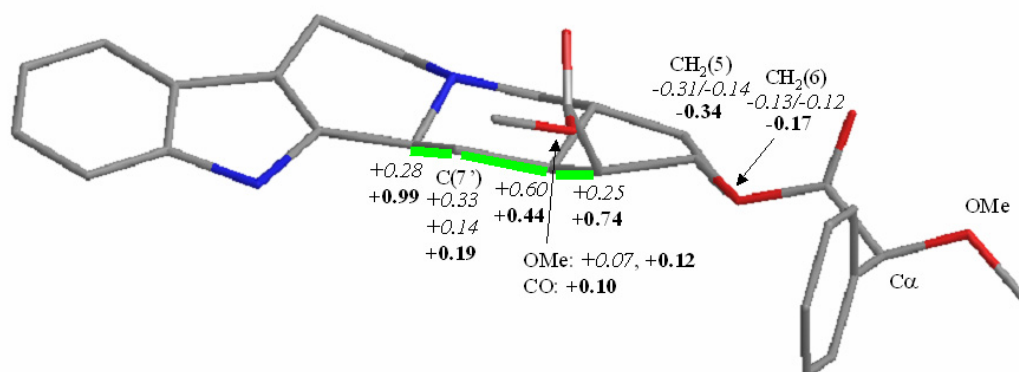


Figura 163. Estructura del derivado de (*S*)-MPA de corynanthine en su conformación más estable (*sp*) y valores de $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H (cursiva) y ^{13}C (negrita, se representa en verde la zona apantallada en este derivado).

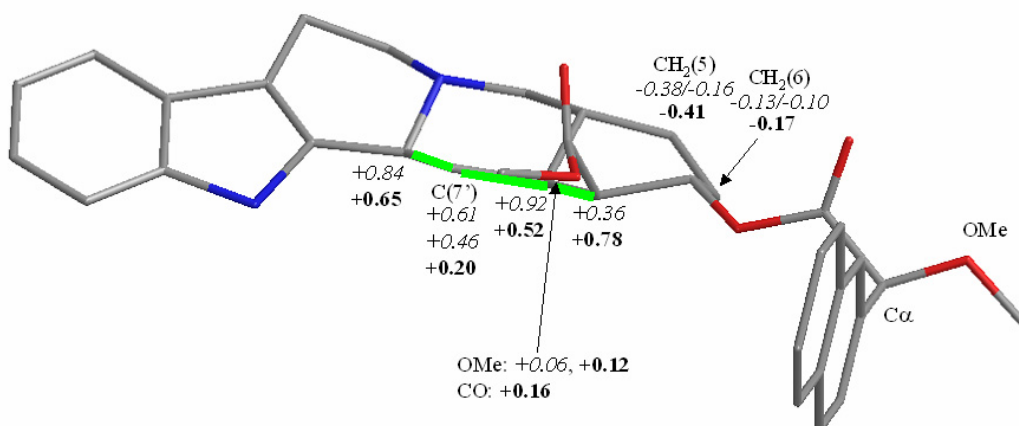


Figura 164. Estructura del derivado de (*S*)-2-NMA de corynanthine en su conformación más estable (*sp*) y valores de $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H (cursiva) y ^{13}C (negrita, se representa en verde la zona apantallada en este derivado).

Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los derivados de 2-NMA (Figura 164) aumentan ligeramente en magnitud respecto a los valores de los derivados de MPA (Figura 163), tal y como se espera, aunque los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de C(7') son menores de los esperado, en comparación con los carbonos vecinos. Esto probablemente sea debido a que la disposición de este carbono respecto al fenilo o al naftilo en ambos derivados no es adecuada en la disposición silla para recibir el efecto anisotrópico apantallante del sistema aromático.

Al utilizar los reactivos auxiliares 1-NMA y 9-AMA, los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H y ^{13}C aumentan, sobre todo en el último caso. El 1-NMA (Figura 165) presenta una disposición de su sistema aromático más eficaz que su isómero 2-NMA, ya que es capaz de apantallar a $\text{C}(7')$ de forma similar a $\text{C}(3')$. La misma tendencia se observa para los derivados de 9-AMA (Figura 166).

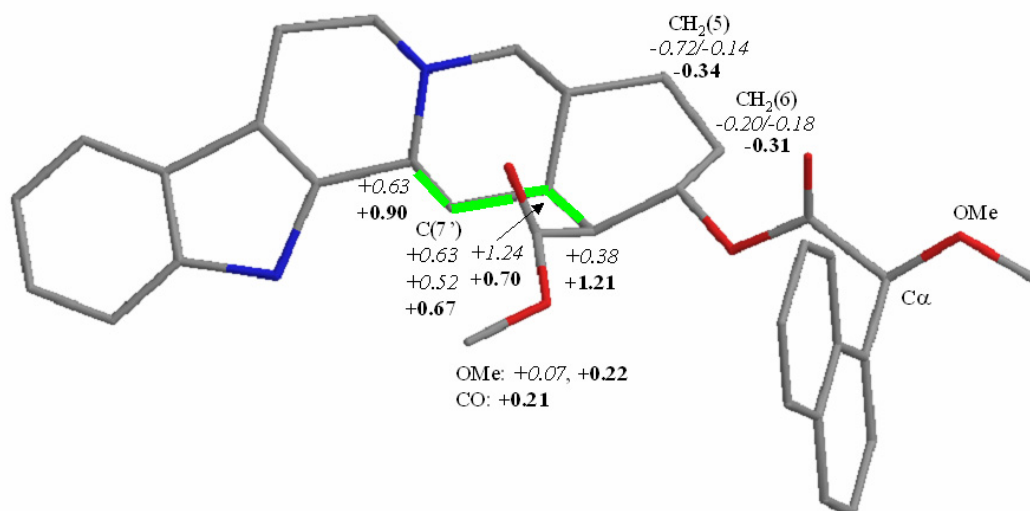


Figura 165. Estructura del derivado de (*S*)-1-NMA de corynanthine en su conformación más estable (*sp*) y valores de $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H (cursiva) y ^{13}C (negrita, se representa en verde la zona apantallada en este derivado).

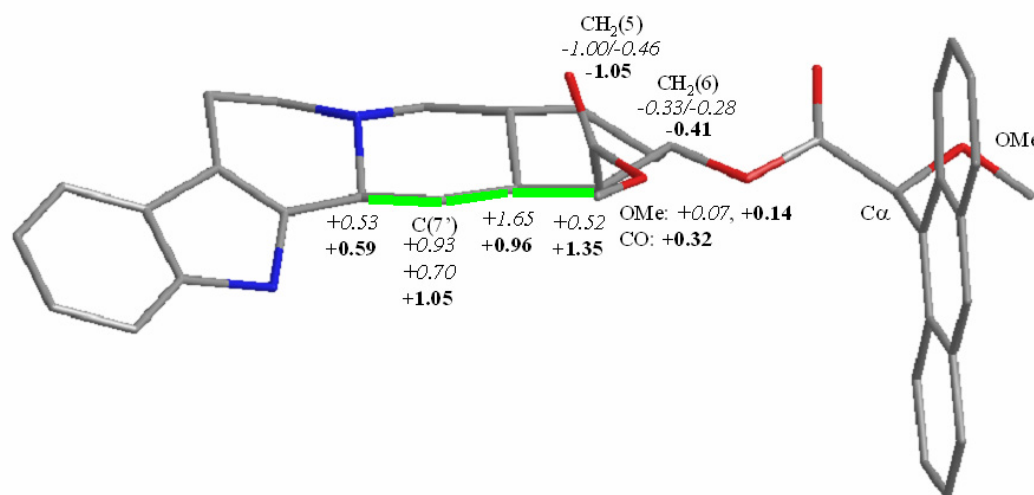


Figura 166. Estructura del derivado de (*S*)-9-AMA de corynanthine en su conformación más estable (*sp*) y valores de $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H (cursiva) y ^{13}C (negrita, se representa en verde la zona apantallada en este derivado).

Sin embargo, hay que destacar los efectos que se producen sobre el éster metílico de corynanthine. Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ tanto para ^1H como para ^{13}C , en los derivados de MPA (Figura 163) y 2-NMA (Figura 164) presentan valores de pequeña magnitud, por lo que no parece que este grupo funcional se encuentre en una disposición adecuada para recibir el efecto apantallante de los sistemas aromáticos. Por otro lado, en los derivados de 1-NMA (Figura 165) y, sobre todo, en los de 9-AMA (Figura 166), los valores de $\Delta\delta^{RS}$ del carbono del carbonilo aumentan ligeramente, pero no los del OMe. Esto parece indicar que la transmisión del efecto aromático apantallante sobre este tipo de grupos polares es de menor eficacia (como también sucede en los carbonos del doble enlace de la cianhidrina **80.9** y **109.12**, además del compuesto **81.2**, Figura 153). Estos valores anómalos, que se producen en regiones cercanas a los sistemas aromáticos, sugieren que la causa puede estar en perturbaciones de las corrientes electrónicas (distribuciones de carga) de los enlaces en los que participan heteroátomos y los dobles enlaces C=C, lo que no sucede en sistemas más deslocalizados, como en los compuestos aromáticos **80.2**, **80.3**, **80.4**, **80.7**, **80.8** y en el conjugado **80.5**.

En la Figura 167 se muestran gráficamente los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H (Figura 167a-b) y de ^{13}C (Figura 167c-d) de los derivados de corynanthine, donde se observan las tendencias indicadas anteriormente. Si comparamos las magnitudes de las diferencias de $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H y ^{13}C de los derivados de MPA y 9-AMA de corynanthine (Figura 167e) de la zona correspondiente a valores negativos [C(6'-5')], la zona de máxima influencia se sitúa prácticamente a la misma distancia en ambos casos, a dos enlaces C-C de distancia del centro quiral (Figura 167).

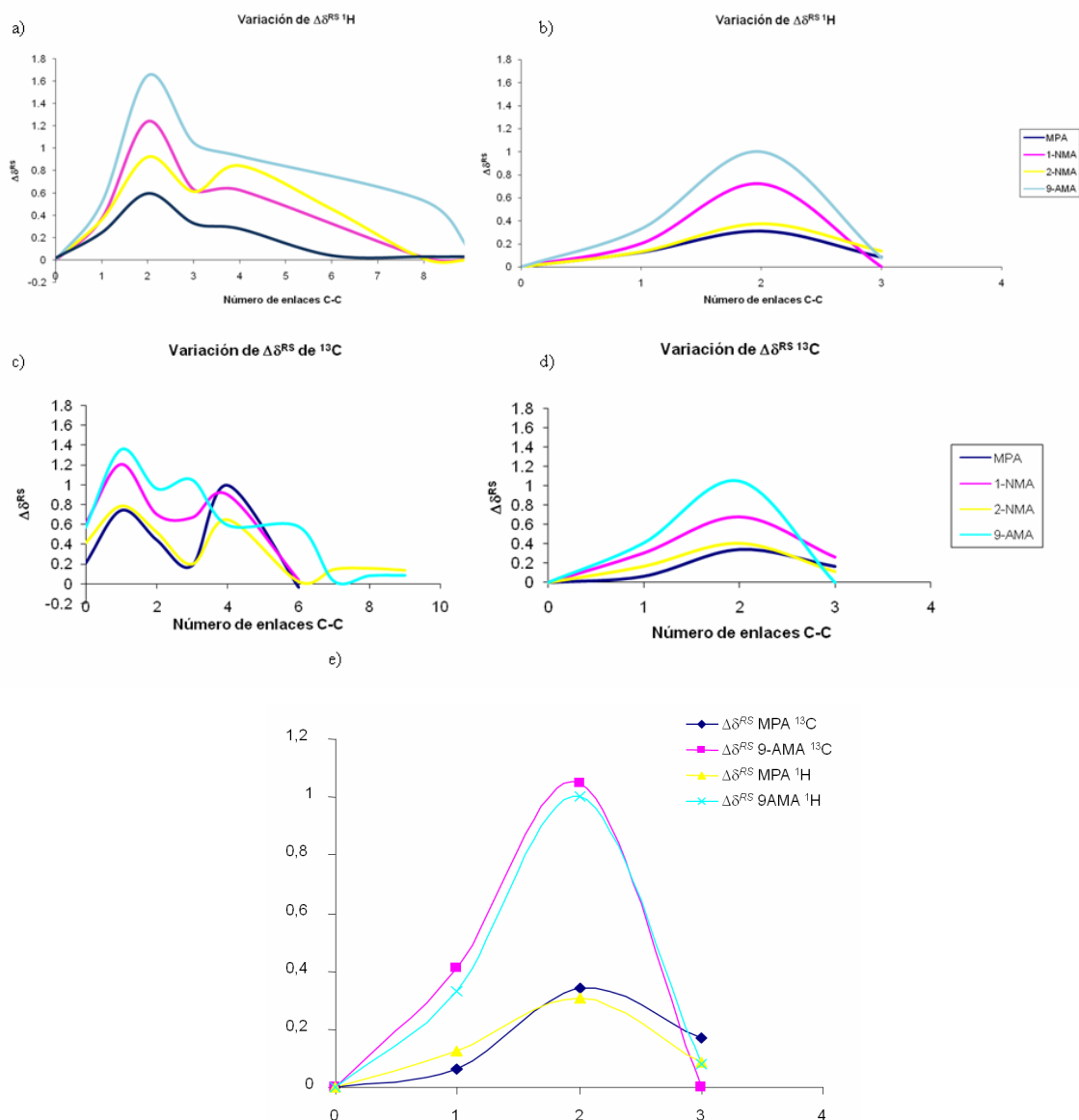


Figura 167. Variación de $\Delta\delta^{RS}$ con la posición (expresada como enlaces C-C)¹⁵⁰ de ^1H los ésteres de MPA, 1-NMA, 2-NMA y 9-AMA de corynanthine de las regiones (a) con valores positivos y (b) con valores negativos y de ^{13}C de los mismos derivados de las regiones (c) con valores positivos y (d) con valores negativos. Superposición de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de ^1H y ^{13}C de los derivados de MPA y 9-AMA de corynanthine (zona con valores de $\Delta\delta^{RS}$ negativos).

Como conclusión, puede decirse que las diferencias obtenidas en los desplazamientos químicos de los carbonos pueden utilizarse como diagnóstico a la hora de asignar la configuración absoluta de aquellos sustratos preparados a partir de los AMAA, y que los datos más significativos son los que se sitúan a dos enlaces C-C aproximadamente del carbono asimétrico.

¹⁵⁰ Las magnitudes de $\Delta\delta^{RS}$ dependen de la distancia al sistema aromático y el ángulo que forman. Por simplicidad en la comparación, se ha considerado el número de enlaces C-C respecto al centro quiral más apropiado que otro tipo de representación.

Para tratar de delimitar con más exactitud cuál es la zona de máxima expresión del efecto apantallante, vamos a estudiar el caso de una cianhidrina alifática lineal, de 7 carbonos y que carece de grupos funcionales adicionales. Así, se han preparado los derivados de MPA, 9-AMA y de los ácidos O-metilhexahidromandélico y 2-metoxi-3-metilbutírico (que no poseen un grupo arilo que proporcione efecto anisotrópico) y de la cianhidrina de configuración (*R*)-de hexanal [(*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo] y se han calculado los $\Delta\delta^{RS}$ (Figura 168).

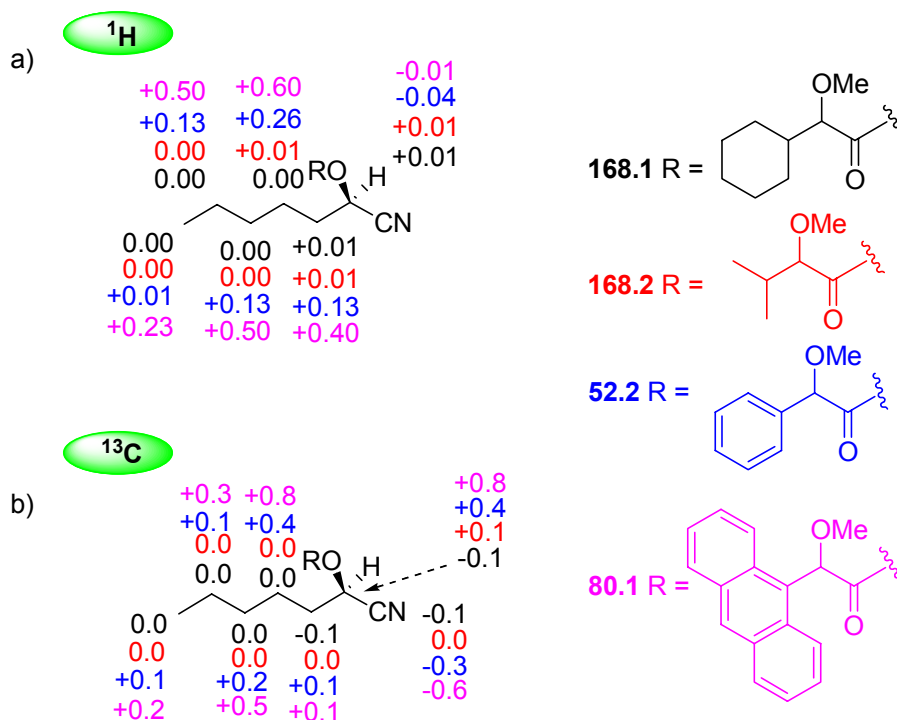


Figura 168. $\Delta\delta^{RS}$ de (a) ¹H y (b) ¹³C de los derivados de MPA (**52.2**), 9-AMA (**80.1**), O-metilhexahidromandélico (**168.1**) y 2-metoxi-3-metilbutírico (**168.2**) de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxi-heptanonitrilo.

Como se puede observar en la Figura 168a, en lo referente a los valores y signos de $\Delta\delta^{RS}$ de ¹H, hay que señalar que las magnitudes que se obtienen con los derivados que no poseen anillos aromáticos (**168.1** y **168.2**) son muy pequeñas y no permiten asignar la configuración absoluta, como era de esperar. En lo que respecta a los datos obtenidos para los ésteres de MPA y 9-AMA, las magnitudes de $\Delta\delta^{RS}$ de ¹H se incrementan al aumentar el tamaño del arilo, de acuerdo con lo descrito anteriormente para los derivados de corynanthine. Sin embargo, a diferencia de este alcohol secundario, la cadena lineal permite observar un máximo de magnitud de $\Delta\delta^{RS}$ en el metileno que se encuentra a dos enlaces C-C de distancia del centro quiral. Dichas magnitudes van disminuyendo a medida que nos alejamos del carbono estereogénico.

Al realizar un análisis análogo en caso de los carbonos, se puede advertir que los derivados de O-metilhexahidromandélico (**168.1**) poseen signo negativo de $\Delta\delta^{RS}$ de ^{13}C en todos los casos y de muy pequeña magnitud. Esto último también es aplicable en los derivados de 2-metoxi-3-metilbutírico (**168.2**), aunque los signos coincidan con los obtenidos con auxiliares que generan efecto anisotrópico. En los derivados de MPA vemos que los $\Delta\delta^{RS}$ de ^{13}C poseen signos diferentes para la cadena lineal y para el carbono del nitrilo respectivamente, con magnitudes que ya superan los 0.1 ppm y que aumentan al sustituir el fenilo por 9-antrilo.

Por tanto, se puede proponer un método para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas utilizando 9-AMA como auxiliar quiral. Este método se describe a continuación.

7.4. Asignación de la configuración absoluta de cianhidrinas de aldehídos mediante RMN de ^{13}C : MPA y 9-AMA

Se ha demostrado a lo largo de este estudio que existe una correlación entre la configuración absoluta de una cianhidrina de aldehído y las diferencias en los espectros de RMN de ^{13}C de sus ésteres de 9-AMA y MPA, expresadas como $\Delta\delta^{RS}$. El signo de esta magnitud nos permite asignar la configuración absoluta de este tipo de compuestos aplicando el modelo de correlación configuracional y las distribuciones de signos representadas en la Figura 169c-d. Aunque ambos reactivos proporcionan distribuciones de signos de las magnitudes de $\Delta\delta^{RS}$ homogéneas y características para cada configuración, recomendamos el uso de 9-AMA, por ser con este reactivo con el que se obtienen mejores valores de $\Delta\delta^{RS}$.

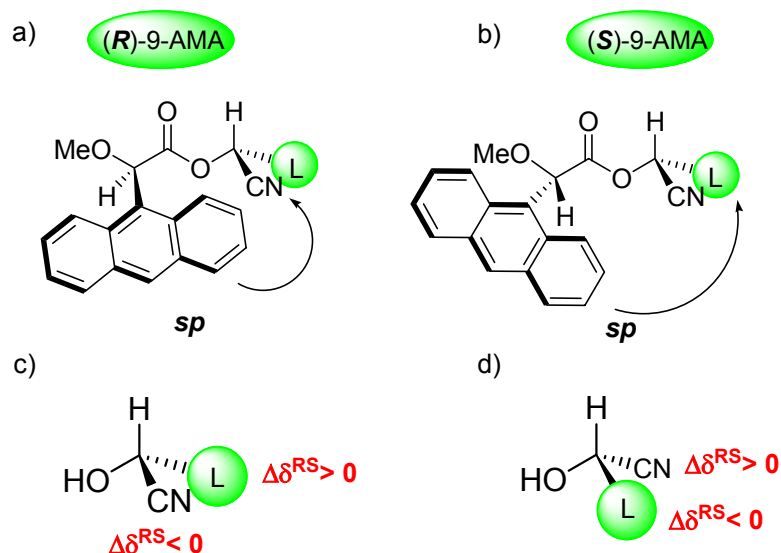


Figura 169. Confórmeros representativos desde el punto de vista de RMN de ésteres (a) de (*R*)-9-AMA, (b) de (*S*)-9-AMA de cianhidrinas procedentes de aldehídos (c) Modelo de correlación configuracional para cianhidrinas esterificadas con 9-AMA. (d) *Idem* para la configuración contraria.

El procedimiento consiste en:

a) Preparación de los derivados de (*R*)- y (*S*)-9-AMA [o (*R*)- y (*S*)-MPA] de la cianhidrina de la que se quiere conocer la configuración absoluta.

b) Registro de los espectros de RMN de ^{13}C de los derivados en CDCl_3 y comparación de los espectros obtenidos para calcular los valores de $\Delta\delta^{RS}$ de los carbonos del grupo L y del CN.

c) La configuración se asigna comparando los signos obtenidos con los que se muestran en la Figura 169. Si el grupo CN posee un $\Delta\delta^{RS}$ negativo y el grupo L un $\Delta\delta^{RS}$ positivo, la configuración de la cianhidrina es la que se indica en la Figura 169c, y si los signos obtenidos son los contrarios (positivo para el CN y negativo para el grupo L), la configuración es la que se indica en la Figura 169d.

7.5. Asignación de la configuración absoluta de cianhidrinas de cetonas mediante RMN de ^{13}C : MPA

En este caso, para asignar la configuración absoluta de cianhidrinas derivadas de cetonas mediante sus ésteres de MPA y utilizando los correspondientes espectros de RMN de ^{13}C de los sustituyentes, se deben calcular, en primer lugar, los valores de $\Delta\delta^{RS}$ para cada uno de los sustituyentes. A continuación, de acuerdo con los confórmeros representativos desde el punto

de vista de RMN (Figura 170a-b), se sitúa en el lugar de L_1 el sustituyente que presente signos de $\Delta\delta^{RS}$ negativos y en lugar de L_2 , el que presente signos de $\Delta\delta^{RS}$ positivos según la representación de la Figura 170c. Para finalizar, se asigna la configuración absoluta mediante las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

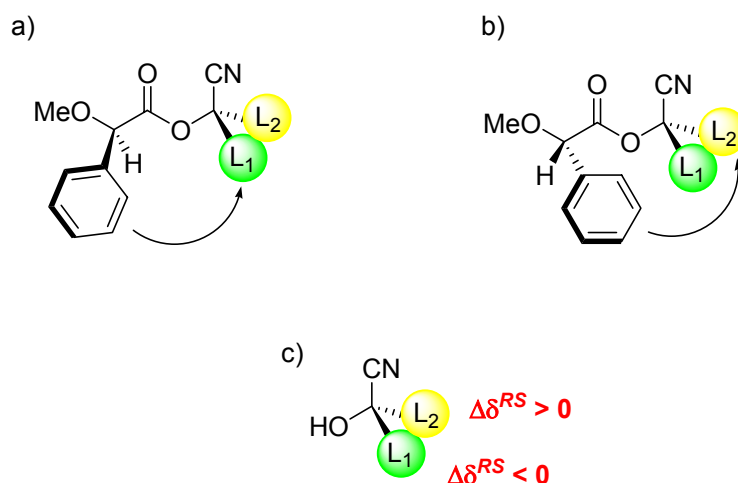
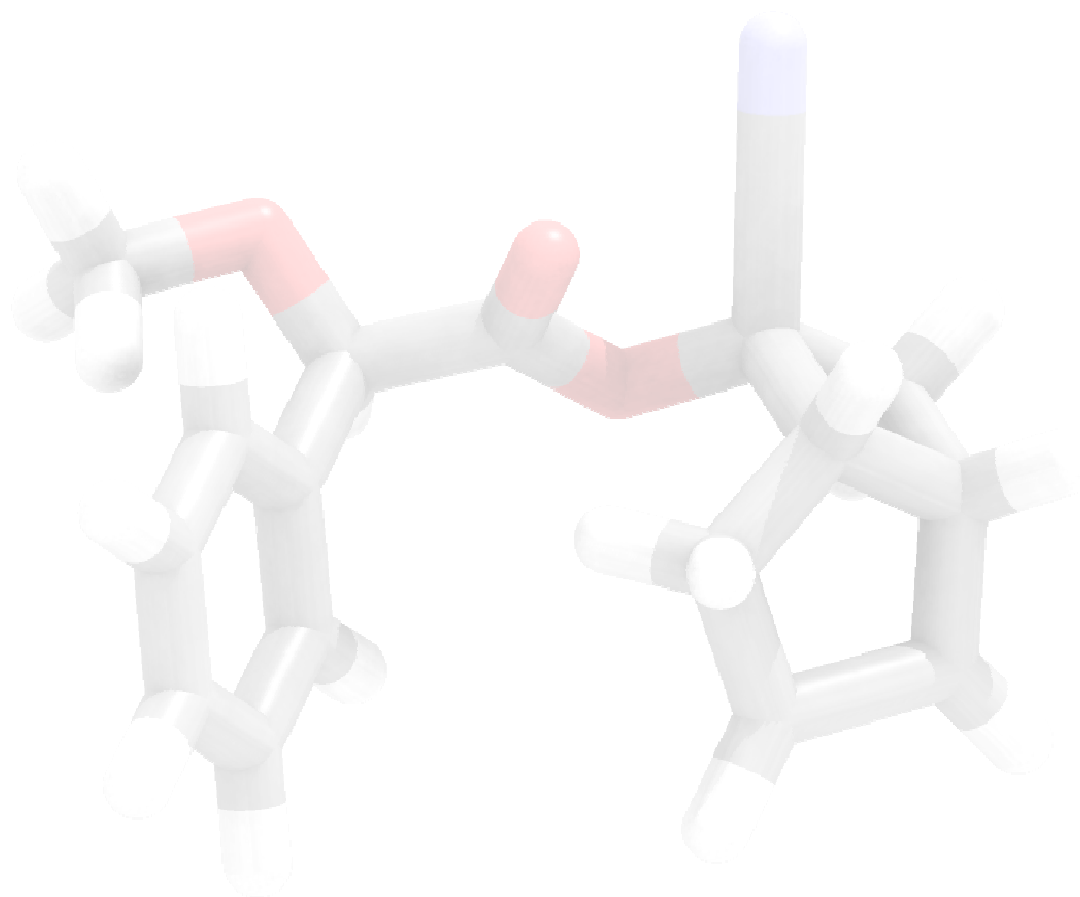


Figura 170. Confórmeros representativos desde el punto de vista de RMN de los ésteres de (a) (R) -MPA y (b) (S) -MPA de cianhidrinas derivadas de cetonas y (c) distribución de signos de $\Delta\delta^{RS}$ de ^{13}C .

$\Delta\delta^{RS}$ values of the ^{13}C signals can be used as alternative diagnostic signals (besides ^1H signals) for cyanohydrins from aldehydes, by means of their MPA or 9-AMA derivatives, and for cyanohydrins from ketones, by means of their MPA derivatives. The procedure is similar to that described previously using ^1H nuclei signals and it is especially useful when the available ^1H signals are limited or when there is an overlapping that makes assignments difficult.



Capítulo 8: Determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas de aldehídos y cetonas mediante la utilización de un único enantiómero de auxiliar quiral

8. Determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas de aldehídos y cetonas mediante la utilización de un único enantiómero de auxiliar quiral

Los métodos que permiten la asignación de la configuración absoluta de ciertos sustratos mediante la utilización de un único enantiómero del auxiliar quiral presentan la ventaja de que sólo se necesita llevar a cabo una reacción de derivatización, con el consiguiente ahorro de sustrato. En ocasiones, la disponibilidad una insuficiente cantidad de éste constituye una limitación. Por esta razón, se ha intentado el desarrollo de este tipo de métodos para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas, tanto derivadas de aldehídos como de cetonas.

Tal y como se ha comentado en el Capítulo 1, la preparación de un único derivado del sustrato conduce, en principio, a un único espectro de RMN. El segundo espectro con el que realizar la comparación necesaria se obtiene tras producir un cambio controlado en el equilibrio conformacional. Estos cambios proporcionarán información sobre la posición de los sustituyentes del centro quiral, permitiendo así, determinar su localización espacial. Actualmente, los métodos de este tipo desarrollados en nuestro grupo de investigación consisten en la comparación de dos espectros de RMN a distintas temperaturas y en la comparación de espectros antes y después de la formación de un complejo metálico.

8.1. Cianhidrinas derivadas de aldehídos

A continuación se muestran los estudios realizados para formular métodos de este tipo para las cianhidrinas derivadas de aldehídos. En ambos casos se ha recurrido al análisis de uno de los derivados de MPA sometido a experimentos de RMN en disolventes de diferente polaridad, a complejación con metales y a diferentes temperaturas.

8.1.1. Efecto de la polaridad de los disolventes

La polaridad de los disolventes utilizados puede afectar al equilibrio conformacional, ya que favorecen confórmeros de polaridad similar a la suya. Como consecuencia, las poblaciones de dichos confórmeros en un determinado medio pueden modularse.

Se han realizado espectros de RMN en distintos disolventes para estudiar la variación de los desplazamientos químicos con su polaridad. De forma análoga a los experimentos

realizados con los ésteres de MPA de cianhidrinas derivadas de cetonas (Capítulo 6), disolventes de mayor o menor polaridad que cloroformo-*d* podrían ser más adecuados para la realización de los espectros de RMN (Figura 171).

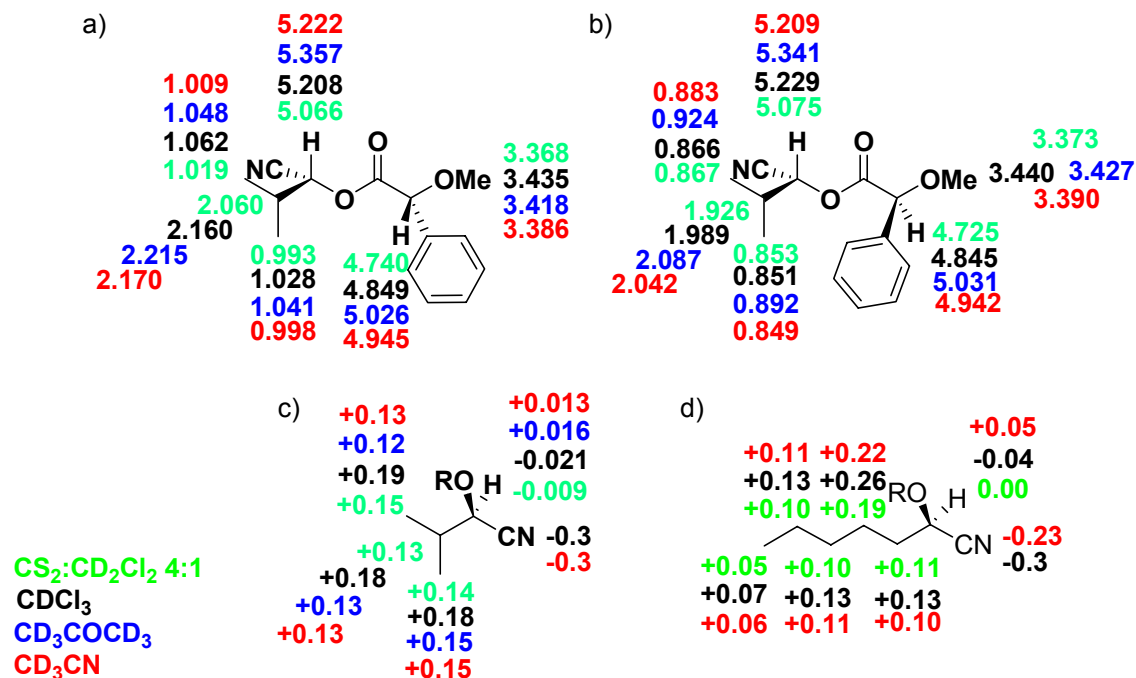


Figura 171. Desplazamientos químicos (en ppm) en diferentes disolventes de los protones de los ésteres de (a) *(R)*-MPA y (b) *(S)*-MPA de la cianhidrina *(R)*- de isobutiraldehído, (c) valores de $\Delta\delta^{RS}$ en distintos disolventes de ^1H y ^{13}C del nitrilo y (d) *idem* para la cianhidrina *(R)*- de capronaldehído (hexanal).

De los valores de $\Delta\delta^{RS}$ calculados para los distintos disolventes (Figura 171c), no se observan grandes cambios, ni siquiera un aumento o disminución progresivos al aumentar la polaridad del disolvente. Los mejores resultados se consiguen realizando los experimentos en CDCl_3 como disolvente. Estos datos parecen indicar que el conformero o conformeros principales poseen una polaridad intermedia.

8.1.2. Complejación con metales

Como ya se indicó anteriormente, otra manera de modificar el equilibrio es mediante la formación de complejos. A continuación se describen los resultados obtenidos en este sentido.

En las Figuras 172 y 173 se muestran los espectros de RMN de ^1H en CD_3CN , antes y después de la adición de perclorato de bario, de los ésteres de *(R)*- y *(S)*-MPA de la cianhidrina *(R)*-2-hidroxiheptanonitrilo, que se ha tomado como modelo. Tras la adición de la sal de bario a saturación al derivado de *(R)*-MPA (Figura 172), se observa que las señales del

MPA (C α H y OMe) experimentan desplazamientos que se identifican con un incremento de población del conformero *sp*, análogos a los que surgían al disminuir la temperatura.^{98a} En cuanto a las señales del sustrato, H(2') se desapantalla y las demás apenas muestran cambios. En el caso del éster de (*S*)-MPA (Figura 173), las señales del auxiliar (C α H y OMe) y H(2') sufren desplazamientos análogos a los del derivado (*R*-), mientras que las señales correspondientes al *n*-pentilo de la cianhidrina se desplazan a campo alto (se apantallan).

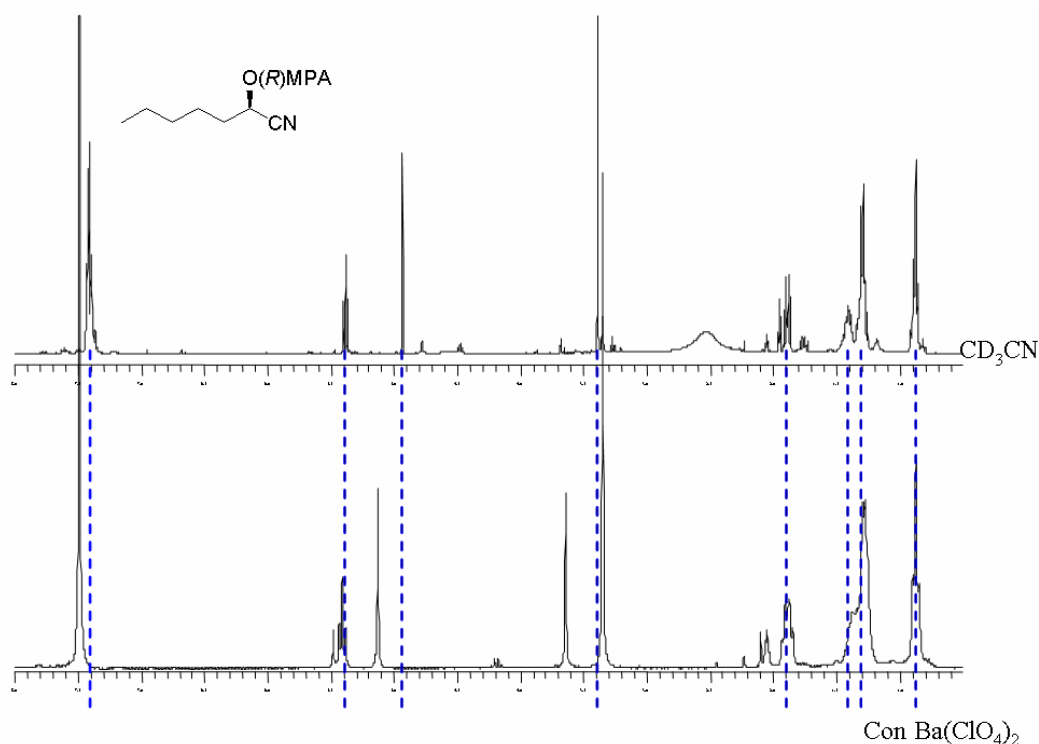


Figura 172. Espectros de RMN de ^1H de los ésteres de (*R*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo “con” (inferior) y “sin” (superior) $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ (CD_3CN , 300 MHz).

Tal y como se indicaba en el Capítulo 1, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado un método que permite asignar la configuración de alcoholes secundarios utilizando un único enantiómero del MPA, formando complejos con una sal de bario. La formación de estos complejos produce un cambio en la población de conformeros en el equilibrio de forma similar a la disminución de la temperatura. Para el caso de alcoholes secundarios, el conformero más estable es el *sp*, en equilibrio principalmente con el *ap*. Tras la adición de sales de bario, se forma un complejo entre el catión bario y el carbonilo y el metoxilo del MPA, mientras el disolvente acetonitrilo ocupa las restantes posiciones de coordinación. Esto produce un incremento de conformero *sp* “coordinado” en el equilibrio. Como consecuencia de este aumento de población del conformero *sp*, se observa un incremento de la contribución de sus efectos al espectro de RMN: las señales que están

apantalladas en *sp*, se apantallan aún más, y las que están apantalladas por la población del conformero *ap*, menos estable, se desapantallan. Estos desplazamientos se miden calculando las diferencias entre los espectros “con” y “sin” perclorato de bario utilizando el parámetro¹⁵¹ $\Delta\delta^{\text{Ba}}$.

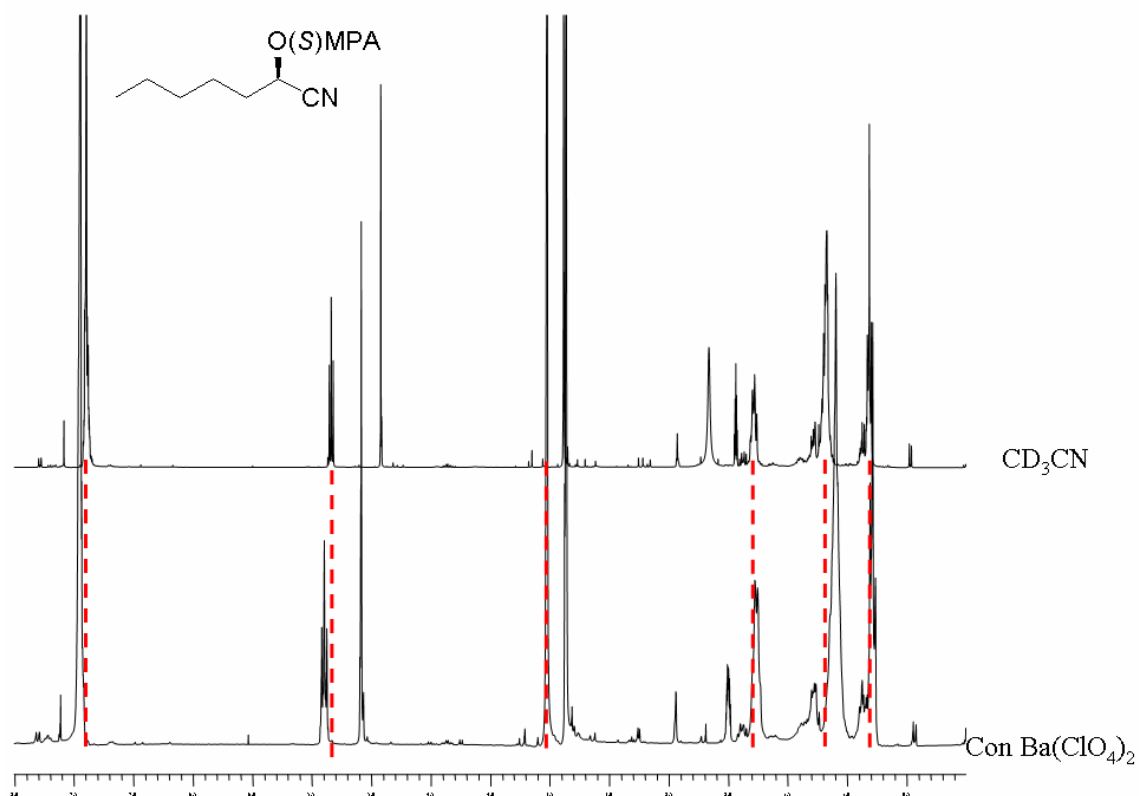


Figura 173. Espectros de RMN de ^1H de los ésteres de (*S*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo “con” (inferior) y “sin” (superior) $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ (CD_3CN , 300 MHz).

¹⁵¹ $\Delta\delta^{\text{Ba}} = \delta_{\text{éster}} - \delta_{\text{éster+Ba}}$ y $\Delta\delta^{\text{RSBa}} = \delta_{\text{R}}^{\text{Ba}} - \delta_{\text{S}}^{\text{Ba}}$.

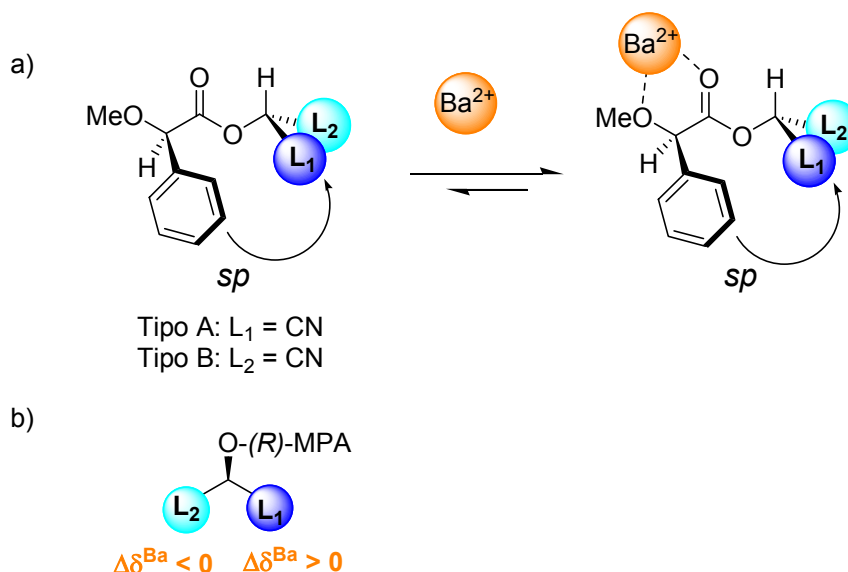


Figura 174. (a) Posibles equilibrios de los ésteres de (*R*)-MPA de cianhidrinas derivadas de aldehídos y (b) distribuciones de signos como resultado de los mismos.

En nuestro caso, los datos de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ para las señales de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo “con” y “sin” $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ se muestran en la Tabla 26, junto con los valores de $\Delta\delta^{\text{RSBa}}$. A la vista de los datos se pueden extraer las siguientes conclusiones:

a) Los desplazamientos obtenidos ($\Delta\delta^{\text{Ba}}$) para el derivado de (*S*)- son mucho mayores que para el derivado de (*R*)-MPA.

b) Los signos de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ para los protones del sustituyente L coinciden en ambos derivados, cuando deberían ser negativos en el derivado de (*R*)-MPA y positivos en el de (*S*)-MPA.

c) Las magnitudes de $\Delta\delta^{\text{RSBa}}$ son similares a las de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ de RMN de ^1H en cuanto a signo y magnitud.

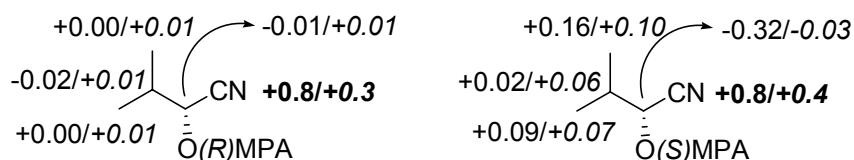
d) Los valores de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ para el grupo nitrilo son de mismo signo, cuando deberían tener signos opuestos. Sin embargo, el valor de $\Delta\delta^{\text{RSBa}}$ es aproximadamente el doble que la magnitud de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ en CDCl_3 (de 0.3 ppm) y con el signo esperado. Esto último se puede deber a que el CN también forme complejo con el bario.

Tabla 26. Valores de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ y $\Delta\delta^{\text{RSBa}}$ de ^1H y de ^{13}C en el caso del nitrilo para los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo.

	(<i>R</i>)-MPA	(<i>S</i>)-MPA		
	$\Delta\delta^{\text{Ba}}$	$\Delta\delta^{\text{Ba}}$	$\Delta\delta^{\text{RSBa}}$	$\Delta\delta^{\text{RS}}$
7	+0.00	+0.04	+0.09	+0.07
5 y 6	+0.01	+0.08	+0.19	+0.13
4	+0.02	+0.08	+0.26	+0.26
3	-0.01	+0.03	+0.10	+0.13
2	-0.06	-0.05	+0.02	-0.04
OMe	+0.03	+0.03	-0.01	+0.04
CH α	-0.21	-0.15	+0.05	-0.03
CN	+0.9	+0.5	-0.6	-0.3

Los desplazamientos de las señales del MPA indican, que como en el caso de alcoholes secundarios, el auxiliar funciona como ligando bidentado a través del carbonilo y del metoxilo [se produce un desplazamiento del CO en RMN de ^{13}C de 2.9 y 1.9 ppm en los derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA respectivamente hacia campo bajo]. Sin embargo, los desplazamientos de ^{13}C del nitrilo también parecen indicar una complejación con dicho grupo, aunque más débil. Esto no resulta extraño si se tiene en cuenta que el disolvente ocupa las vacantes de coordinación a través del mismo grupo. Esta complejación adicional puede modificar la geometría de la molécula y por tanto, los signos de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ no se distribuyen de forma homogénea.

Con los ésteres de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxi-3-metilbutanonitrilo se compararon los efectos sobre las señales en RMN de dos sales de bario distintas: perclorato y hexafluoroacetilacetato. Se pensó que la presencia del hexafluoroacetilacetato podría “suavizar” la complejación con el nitrilo, ya que es conocida la preferencia del catión bario por el oxígeno.^{110,111} Desafortunadamente, los resultados obtenidos no fueron los esperados (Figura 175).

**Figura 175.** Valores de $\Delta\delta^{\text{RSBa}}$ tras la adición de perclorato de bario (normal) y hexafluoroacetilacetato (cursiva) de los ésteres de MPA de (*R*)-2-hidroxi-3-metilbutanonitrilo (**52.1**).

Aunque no se produce la alternancia de signos esperada, que sería lo ideal, los datos mostrados de los ésteres de MPA de las cianhidrinas (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo y (*R*)-2-

hidroxi-3-metilbutanonitrilo evidencian que el sustituyente L en uno de los derivados desplaza sus señales mucho más que en el otro tras la adición de perclorato de bario (del orden de cuatro veces más aproximadamente). Estos resultados podrían permitir en futuros estudios el desarrollo de un método para la determinación de la configuración absoluta.

Además de bario, se han utilizado sales de otros elementos. La posible coordinación de un catión metálico con el nitrilo y el carbonilo puede conducir a favorecer conformaciones adecuadas para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas utilizando las señales de RMN de ^1H . Por ello, se ha probado a adicionar ZnCl_2 al éster de (*S*)-MPA de 4'-metilmandelonitrilo en CDCl_3 . En este caso se observa un desapantallamiento generalizado de todas las señales, excepto del protón $\text{C}\alpha\text{H}$ del MPA, de cuya señal no se observa movimiento. En las señales de su diastereoisómero se observan movimientos análogos.

Cuando se probó en su lugar la sal de $\text{Zn}(\text{acac})_2$, se obtuvieron resultados análogos. Con $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en acetona- d_6 y acetonitrilo- d_3 , no se encontraron movimientos de señales que resultasen de utilidad práctica. Tras la adición de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en CDCl_3 a los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA, los espectros de RMN de ^1H no muestran cambios relevantes en las señales de dichos ésteres.

NMR spectra after adding a barium salt suggest the possibility to obtain controlled conformational changes that allow assigning the absolute configuration of this kind of cyanohydrins by means of reaction with one MPA enantiomer. Nevertheless, further investigation needs to be carried out in both cases.

8.1.3. Baja temperatura

Los métodos de comparación de espectros de RMN a distintas temperaturas se basan en la modificación de las poblaciones de los principales conformeros en el equilibrio. Al disminuir la temperatura, se incrementa la población del conformero más estable, y por lo tanto, aumenta su contribución al espectro de RMN. Simultáneamente, disminuye la población del menos estable, con lo que también se disminuye su contribución al espectro de RMN. Por lo tanto, al disminuir la temperatura en la sonda de RMN, las señales experimentarán un cambio en sus desplazamientos químicos de acuerdo con la redistribución

de poblaciones. Por lo general, uno de los sustituyentes del carbono asimétrico se desplaza a campo alto mientras que el otro sustituyente se desplaza a campo bajo.

Los ésteres de MPA y 9-AMA de cianhidrinas derivadas de aldehídos presentan problemas a la hora de plantear un método de este tipo, ya que las únicas señales que se pueden utilizar para asignar la configuración absoluta son las correspondientes al sustituyente L.

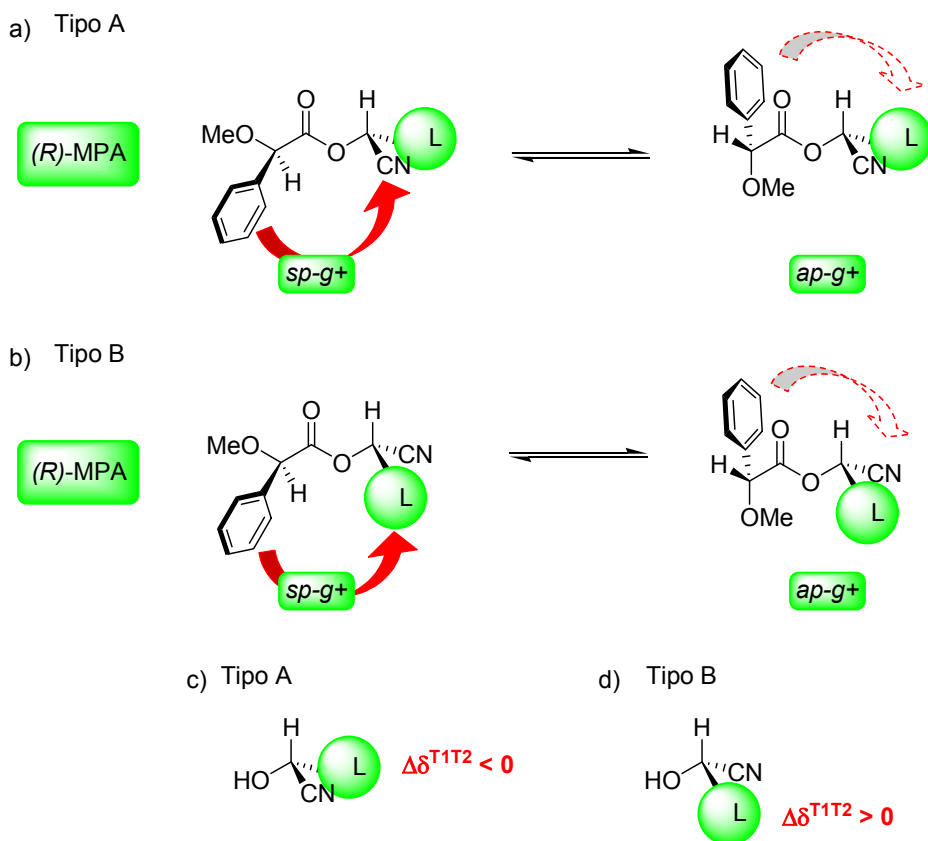


Figura 176. Principales conformeros en equilibrio de los ésteres de (*R*)-MPA de (a) una cianhidrina Tipo A y (b) una cianhidrina Tipo B (c) distribución de signos¹⁵² para una cianhidrina Tipo A con (*R*)-MPA. (d) *Idem* para una cianhidrina Tipo B.¹⁵³

El conformero más estable de los ésteres de MPA de cianhidrinas derivadas de aldehídos es el *sp-g+*, seguido del *ap-g+* (Figura 176 y Tabla 27). Al disminuir la temperatura debe observarse el aumento de población del conformero *sp* y la disminución de población del conformero *ap*. Para una cianhidrina de tipo A, con la configuración que se indica en la Figura 176a, en el derivado de (*R*)-MPA debe observarse un ligero desapantallamiento de las señales correspondiente al grupo L ($\Delta\delta^{T1T2} < 0$), ya que este grupo está apantallado en la conformación menos estable (la *ap-g+*) y su población disminuye al hacerlo la temperatura.

¹⁵² $\Delta\delta^{T1T2} = \delta^{T1} - \delta^{T2}$

¹⁵³ Si se utiliza el éster de (*S*)-MPA los signos de $\Delta\delta^{T1T2}$ serían los contrarios.

Para una cianhidrina Tipo B, esterificada con (*R*)-MPA, debe ocurrir lo contrario ($\Delta\delta^{T_1T_2} > 0$), ya que el sustituyente L se encuentra apantallado en el conformero más estable, *sp-g+*, que aumenta su población al disminuir la temperatura y por tanto, se intensifica el apantallamiento (Figura 176b). Debe tenerse en cuenta que los desapantallamientos producidos al disminuir la temperatura suelen ser pequeños en cuanto a magnitud si se los compara con los apantallamientos. Si además, el intercambio de conformeros alrededor de los enlaces del sustituyente L son rápidos a baja temperatura, estos desapantallamientos podrían ser débiles. Y por otro lado, hay que tener en cuenta que los protones en β al hidroxilo están afectados además por el carbonilo, lo que puede afectar a los desplazamientos de las señales de este sustituyente L.

Tabla 27. Energías relativas de los conformeros de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de (*R*)-2-hidroxiopropanonitrilo en kcal/mol (DFT/B3LYP/6-31G(d) y AM1).

Conformero	(<i>R</i>)-MPA	(<i>S</i>)-MPA
<i>sp-g+</i> I	0.00/*	0.00/*
<i>sp-g+</i> II	1.85/0.00	0.04/0.00
<i>sp-g-</i>	2.09/1.42	3.14/1.74
<i>ap-g+</i> I	0.56/*	0.71/*
<i>ap-g+</i> II	0.67/1.16	0.89/0.77
<i>ap-g-</i>	2.95/2.82	2.82/1.16

* El conformero *g+*I se transforma en *g+*II durante la minimización (AM1).

Tras registrar los espectros de RMN a distintas temperaturas del éster de (*R*)-MPA de (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo, tomado como modelo, se observó que las señales del sustituyente L apenas experimentaban desplazamientos al modificar la temperatura, excepto las correspondientes al metileno $\text{CH}_2(3')$, que se desapantallaban por efecto del carbonilo (Figura 177). En cuanto al derivado de (*S*)-MPA, las señales del sustituyente L se apantallan al disminuir la temperatura, excepto la del metileno $\text{CH}_2(3')$, que no modifica su desplazamiento químico, ya que en este caso los efectos producidos por el fenilo y carbonilo son opuestos.

Al calcular las diferencias de desplazamiento químico a dos temperaturas, $\Delta\delta^{T_1T_2}$, donde T_1 es la temperatura más alta (por ejemplo, 298 K) y T_2 es la temperatura más baja (por ejemplo, 183 K), resultan prácticamente cero o ligeramente negativas para las señales del sustituyente L en el derivado de (*R*)-MPA, mientras en el caso del derivado de (*S*)-MPA el parámetro $\Delta\delta^{T_1T_2}$ es de mayor magnitud y con signo positivo (Figura 177).

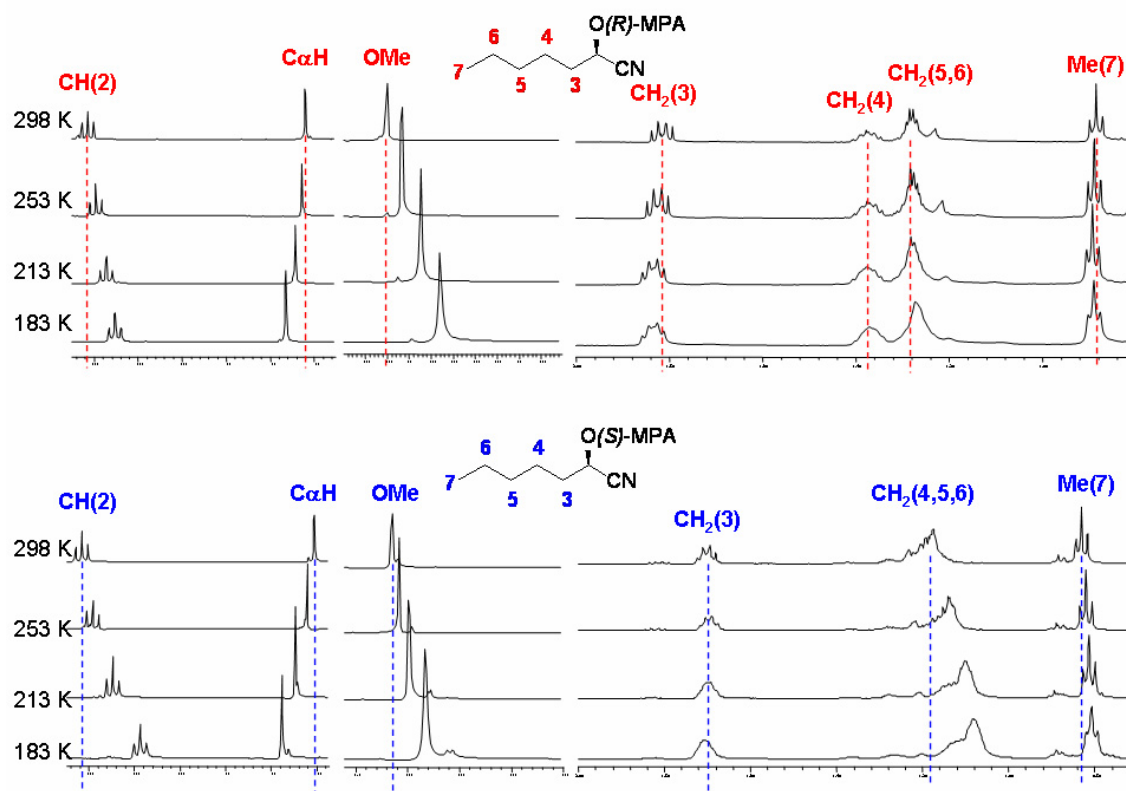


Figura 177. Espectros de RMN a distintas temperaturas de los ésteres de MPA de la cianhidrina (*R*)-2-hidroxiheptanonitrilo (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1)

Cuando se registraron los espectros de RMN a distintas temperaturas de los ésteres de MPA de otras cianhidrinas derivadas de aldehídos se observaron comportamientos diferentes a los anteriores. Los desplazamientos observados de las señales correspondientes al sustituyente L no muestran una correlación con la configuración absoluta que aporte la fiabilidad requerida para establecer un método para su asignación mediante la preparación de un único derivado MPA por comparación de dos espectros a distintas temperaturas. Únicamente si L es un hidrocarburo alifático, el comportamiento es análogo al ejemplo comentado anteriormente y es posible asignar su configuración absoluta por este procedimiento según las distribuciones de signos que se muestran en la Figura 178. Por el contrario, si L es un sustituyente más complejo, la disposición de este sustituyente respecto al fenilo del MPA es crítica, ya que condiciona cuáles son las señales que están más afectadas por el fenilo, sobre todo si se trata de estructuras cíclicas o contienen heteroátomos u otros centros quirales en su estructura.

Los ésteres de 9-AMA, además de presentar las limitaciones anteriores, suelen presentar desplazamientos de las señales de pequeña magnitud. Esto es debido a que el equilibrio

conformacional habitualmente está muy desplazado hacia el conformero más estable, por lo que los efectos al disminuir la temperatura son mínimos.^{65,98a}

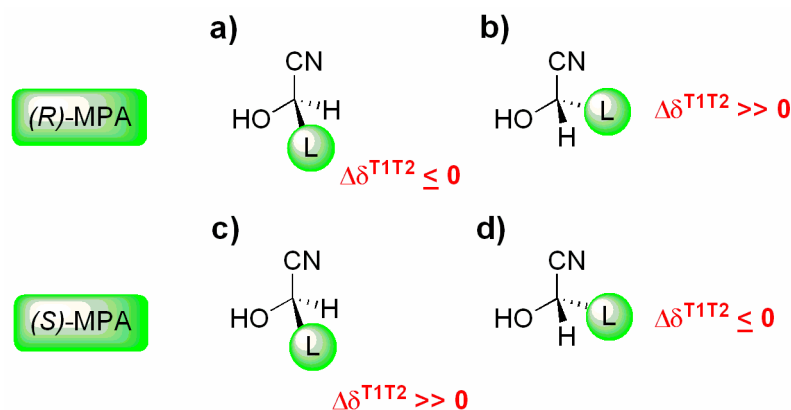


Figura 178. Distribución de signos de $\Delta\delta^{T1T2}$ para las señales del sustituyente L de los ésteres de (R)- y (S)-MPA de cianhidras derivadas de aldehídos.

Sin embargo, si L es un grupo arilo, este es capaz de inducir un efecto apantallante sobre el hidrógeno $C\alpha H$ del MPA en la conformación más estable, *sp-g+* (Figura 179), que debería aumentar su población al disminuir la temperatura, y por tanto, mostrar un desplazamiento a campo alto de la señal de dicho hidrógeno en uno de los derivados, pero no en el otro. Además, las señales del arilo (L en este caso) también deben mostrar comportamientos análogos a los ésteres de la cianhidrina (R)-2-hidroxiheptanonitrilo, aunque en este caso, el carbonilo del MPA no afecta a los protones del arilo.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que el protón $C\alpha H$ se encuentra afectado por dos efectos contrarios al disminuir la temperatura. Por un lado, el incremento de la población del conformero *sp* produce que la señal de este protón se desapantalle y por otro lado, en uno de los derivados el fenilo del MPA apantalla a este protón en el conformero más estable *sp-g+*. Comprobamos experimentalmente a continuación el resultado de la combinación de ambos efectos.

Efectivamente, al registrar los espectros de los ésteres de MPA de la cianhidrina (R)-*p*-metilmandelonitrilo a distintas temperaturas (Figura 180) se observó, además de un desplazamiento a campo bajo de las señales del toliolo, el desplazamiento a campo alto de la señal $C\alpha H$. El resto de las señales del MPA se desplazan de acuerdo con un incremento de población de conformero *sp*. Las señales del éster de (S)-MPA presentan desplazamientos diferentes. Las señales del arilo se mueven hacia campo alto y la señal del $C\alpha H$ hacia campo bajo, lo que indica un aumento de la población de conformero *sp*, de la parte del auxiliar y *g+*

de la parte de la cianhidrina. La señal del metilo presenta un pequeño movimiento a campo bajo, lo que probablemente indica que el fenilo del MPA no es capaz de apantallarlo de forma efectiva. Por tanto, los resultados experimentales avalan las hipótesis anteriores.

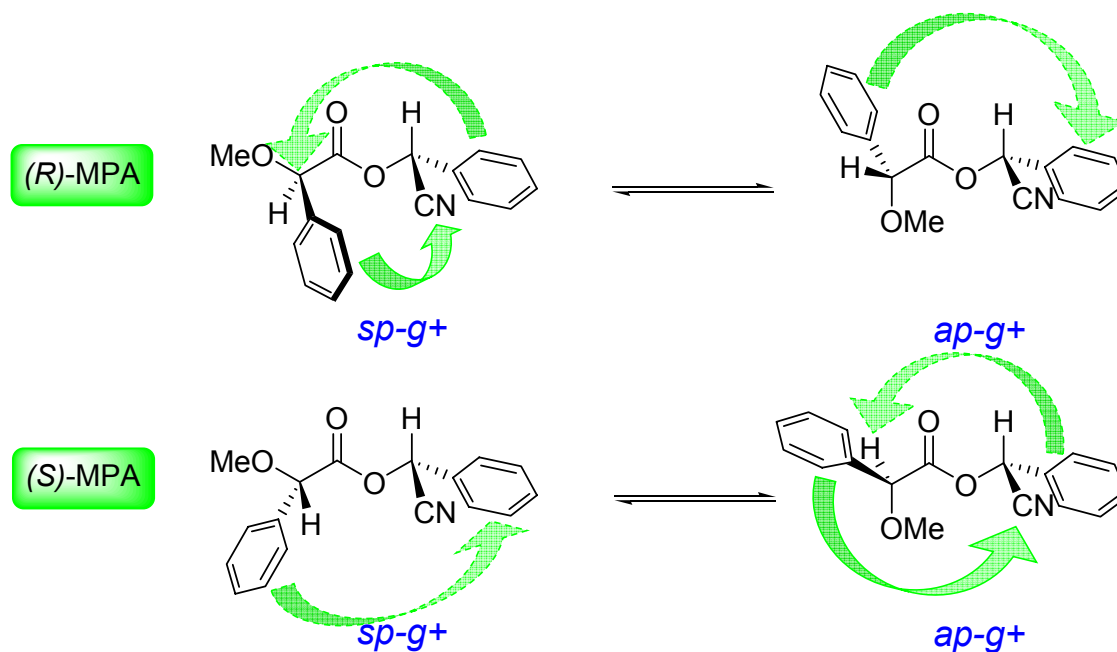


Figura 179. Confórmeros y principales efectos apantallantes de los ésteres de MPA de cianhidrinas derivadas de aldehídos aromáticos.

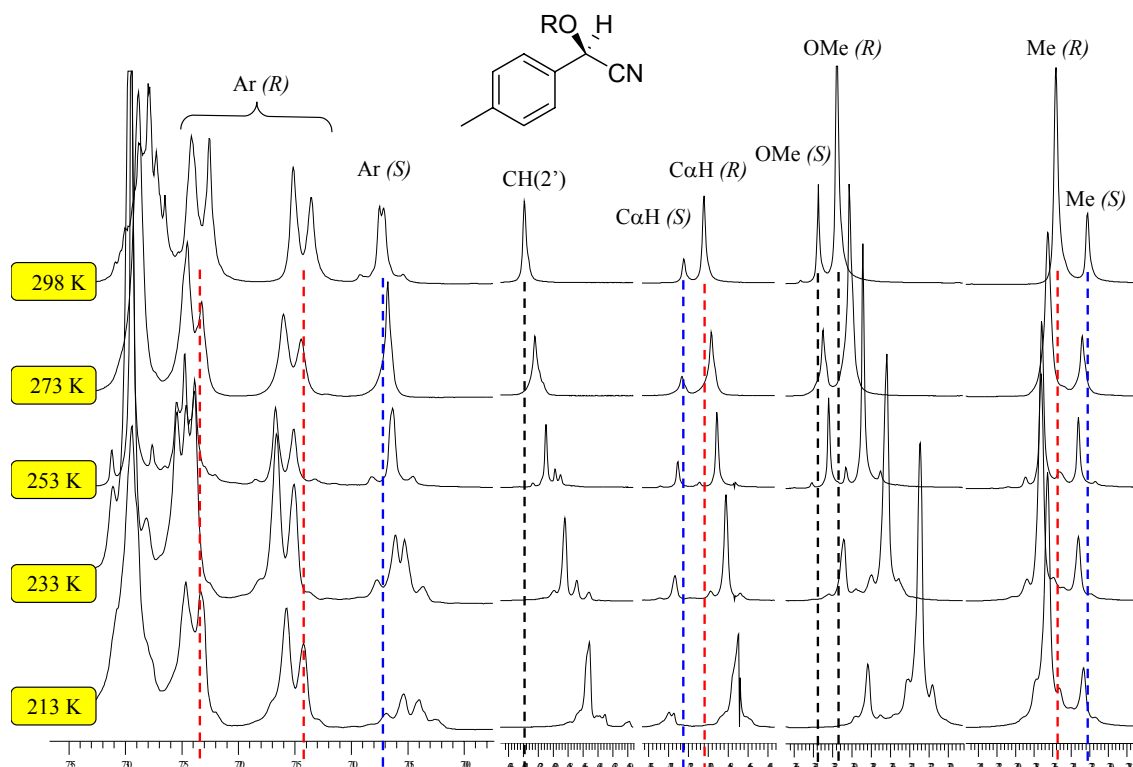


Figura 180. Espectros de RMN a distintas temperaturas de los ésteres de MPA de *(R)*-y *(S)*-*p*-metilmandelonitrilo en relación 3:1 respectivamente (500 MHz, CS₂:CD₂Cl₂ 4:1).

Así, el método para la determinación de la configuración absoluta utilizado un único derivado de MPA para este tipo de cianhidrinas presenta la ventaja de utilizar la señal del protón C α H además de las del arilo. El método consiste en la comparación de dos espectros de RMN a temperaturas lo suficientemente distintas y calcular el parámetro $\Delta\delta^{T1T2}$ para las señales del sustituyente arilo y C α H. A continuación, si se ha elegido preparar el derivado de *(R)*-MPA y se observa que las señales del arilo se desapantallan, mostrando unos signos de $\Delta\delta^{T1T2}$ negativos y la señal de C α H se apantalla, mostrando un signo de $\Delta\delta^{T1T2}$ positivo, la configuración absoluta del sustrato es la mostrada en la Figura 181a. En caso contrario, si se obtienen unos valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ positivos para el arilo y negativo para C α H, la configuración absoluta es la mostrada en la Figura 181b. Si se elige preparar el derivado de *(S)*-MPA y se obtienen unos valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ positivos para el arilo y positivo para C α H, la configuración absoluta es la que se muestra en la Figura 181c, mientras que si se obtienen unas de signo contrario para el arilo y C α H respectivamente, la configuración absoluta es la mostrada en la Figura 181d.

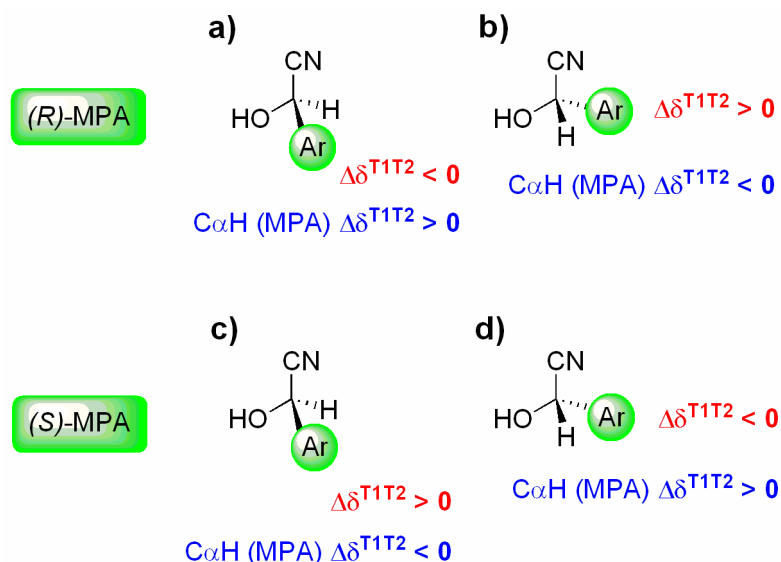


Figura 181. Distribución de signos de $\Delta\delta^{T1T2}$ para los ésteres de MPA de cianhidrinas derivadas de aldehídos aromáticos.

La validez de este método se ha comprobado con el análisis de una serie de cianhidrinas de configuraciones conocidas, cuyas estructuras se muestran en la Figura 182.

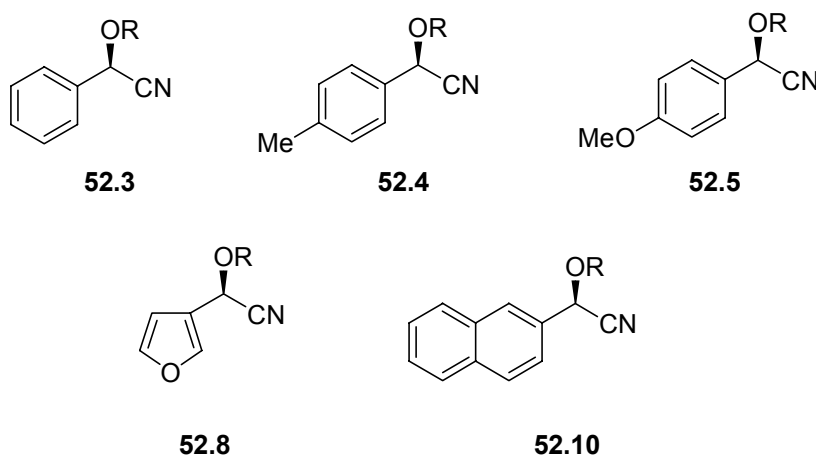
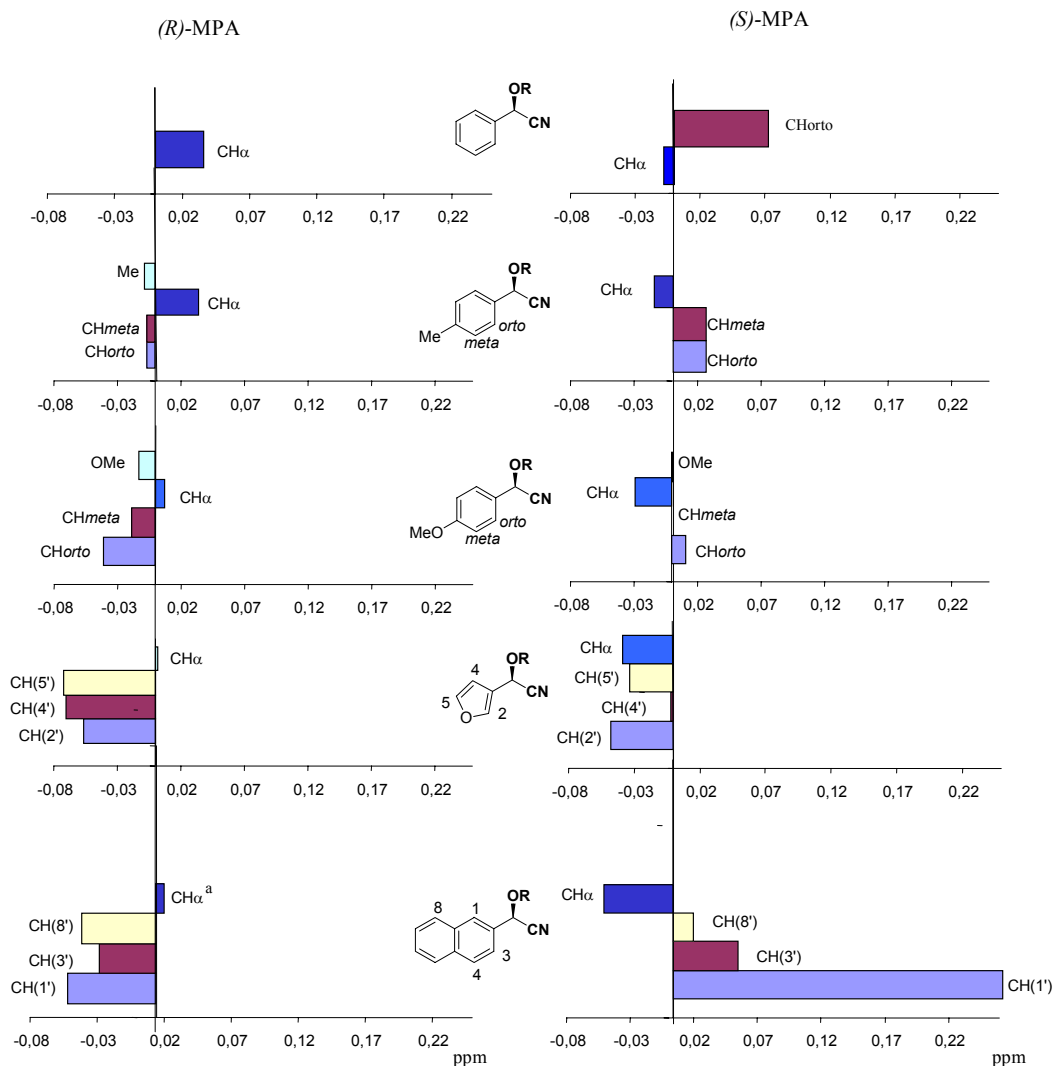


Figura 182. Estructuras de las cianhidrinas utilizadas.

Las diferencias de desplazamiento químico obtenidas ($\Delta\delta,^{T1T2}$ 298-213 K) para las señales de los sustituyentes arilo y del protón $C\alpha H$ para cada derivado de MPA se representan a continuación (Figura 183). El único comportamiento anómalo se ha registrado para el éster de (*S*)-MPA de la cianhidrina de 3-furfural (**52.8**), que presenta valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ anómalos para el furilo.



^a En este caso $T_2 = 233$ K porque a 213 K predomina el efecto desapantallante del carbonilo por el aumento de población sp .

Figura 183. Valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de cianhidrinas derivadas de aldehídos (500 MHz, $CS_2:CD_2Cl_2$ 4:1, $T_1 = 298$ y $T_2 = 213$ K).

A method to determine the absolute configuration of cyanohydrins from aromatic aldehydes has been developed using one MPA derivative as auxiliary reagent. Such method consists of the comparison of NMR spectra at temperatures different enough and the calculation of the differences of chemical shifts ($\Delta\delta^{T_1T_2}$) for the substituent L signals and the MPA CaH proton, being its $\Delta\delta^{T_1T_2}$ sign opposite to that corresponding to the L substituent (aryl). The absolute configuration is assigned according to the sign distributions showed in Figure 181. When L is an aliphatic hydrocarbon, then it is also possible to assign the absolute

configuration following this procedure, using the same $\Delta\delta^{1T2}$ sign distribution for the signals corresponding to *L* substituent.

8.2. Cianhidrinas derivadas de cetonas

De forma análoga a los experimentos descritos con los ésteres de MPA de cianhidrinas derivadas de aldehídos, con las cianhidrinas de cetonas se han realizado estudios de RMN de complejación con metales (bario), efectos de disolventes de distinta polaridad y experimentos a distintas temperaturas, cuyos resultados se describen a continuación. Los estudios realizados con cianhidrinas con un sustituyente aromático en α se describen por separado debido a las diferencias en sus equilibrios conformacionales.

8.2.1. Complejación con metales

Como ya se ha mencionado anteriormente, en nuestro grupo de investigación se han desarrollado métodos para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes y aminas utilizando un único enantiómero de auxiliar quiral. Uno de estos métodos consiste en la adición de perclorato de bario a un éster o amida de MPA disuelto en CD_3CN y comparación de los espectros de RMN de ^1H antes y después de la adición de la sal de bario. Se comprobó que la sal de bario modifica el equilibrio conformacional por complejación con el carbonilo y el metoxilo del MPA, favoreciendo el conformero *sp* (Figura 184).

Los equilibrios conformacionales de los ésteres de MPA de cianhidrinas derivadas de cetonas se ha mostrado en secciones anteriores. Los principales conformeros en equilibrio de los derivados de (*R*)-MPA son el *sp-g-* y el *ap-g-*. En el conformero *sp-g-* el sustituyente L_1 se encuentra apantallado por el fenilo del MPA, mientras que en el conformero *ap-g-* ninguno de los sustituyentes, L_1 y L_2 , se encuentra afectado. Tras la adición de perclorato de bario, el conformero *sp* (en este caso *sp-g-* es el más estable) debería incrementar su población (Figura 184a), por lo que el sustituyente L_1 debería apantallarse todavía más, lo que se traduciría en unos valores¹⁵⁴ de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ positivos. El sustituyente L_2 podría desapantallarse por la disminución del conformero *ap-g+*, de poca importancia en el equilibrio, por lo que sus valores de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ podrían ser de pequeña magnitud y negativos. En cambio, el equilibrio de los derivados de

¹⁵⁴ $\Delta\delta^{\text{Ba}} = \delta(\text{CD}_3\text{CN}) - \delta \text{Ba}$

(*S*)-MPA está formado principalmente por dos confórmeros *sp*: el *sp-g-*, donde el fenilo del MPA no apantalla a ninguno de los sustituyentes L_1/L_2 , y el *sp-g+*, donde el fenilo apantalla al sustituyente L_2 . Les sigue en energía el confórmero *ap-g-*, en el que el sustituyente L_1 se encuentra apantallado por el fenilo del MPA. Al adicionar una sal de bario, se esperaría que los confórmeros *sp* incrementen su población (Figura 184b), apantallándose el sustituyente L_2 , y por tanto, generarían unos valores de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ positivos. Esta redistribución de poblaciones ocasionaría la disminución de población de los confórmeros *ap*, por lo que el sustituyente L_1 debería desapantallarse, produciendo unos valores de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ negativos.

Por cuestiones de simetría, el comportamiento que muestre el derivado de (*S*)-MPA de la cianhidrina anterior debe ser el mismo del derivado de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración contraria a la mostrada en la Figura 184. Por lo tanto, si los movimientos de las señales se corresponden con los predichos, podría asignarse la configuración de la cianhidrina utilizando un único derivado de MPA.

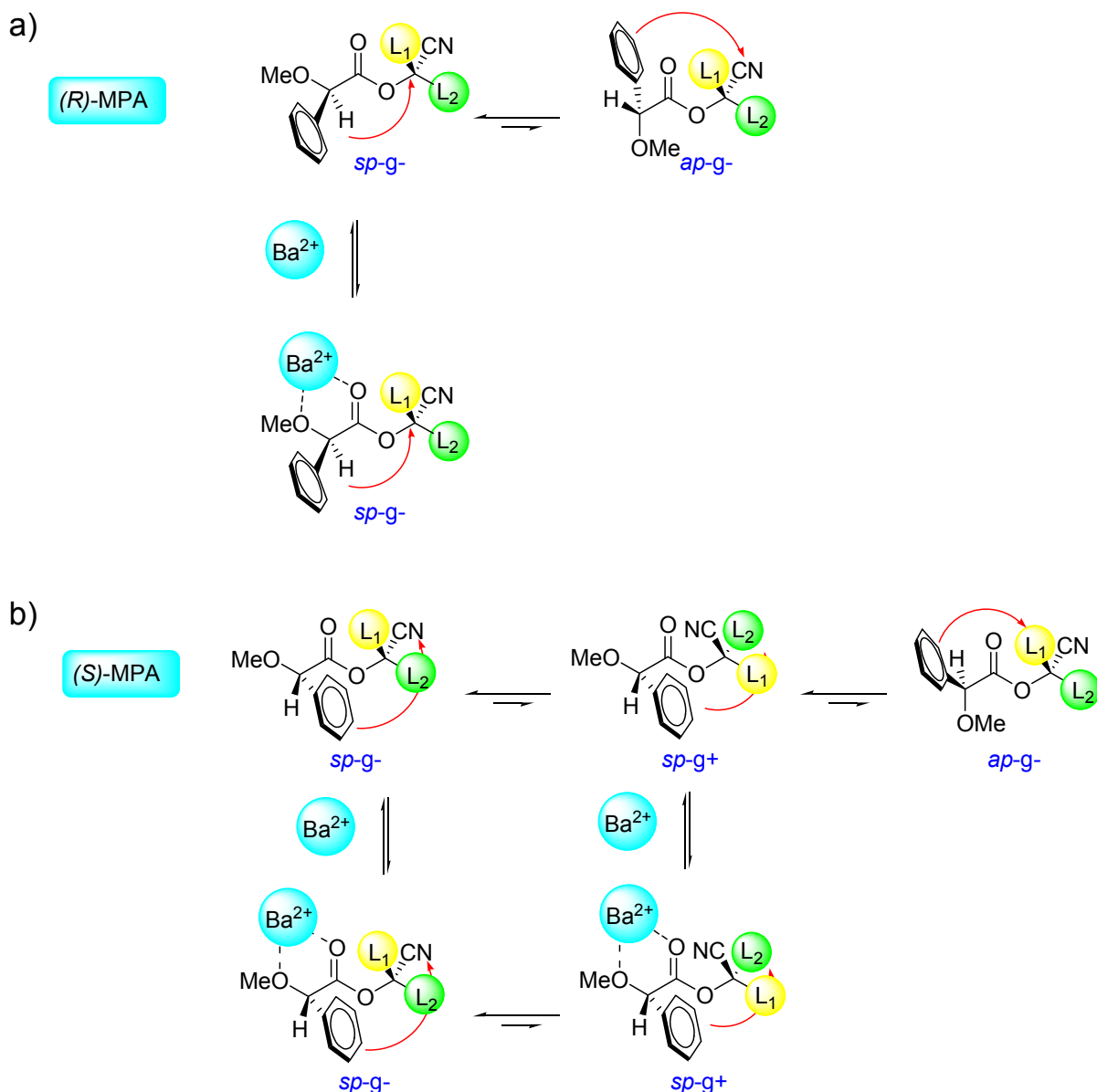


Figura 184. Equilibrios de formación del complejo "bario-MPA(éster)" de (a) (R)-MPA y (b) (S)-MPA de cianhidrinas.

En la Figura 185 se muestran los espectros de RMN de 1H del éster de (R)-MPA de la cianhidrina de (-)-mentona en acetonitrilo antes y después de la adición de perclorato de bario hasta saturación, donde se puede apreciar el desapantallamiento de las señales de los protones $CH_2(6')$ y el metilo $Me(10')$ tras añadir la sal ($\Delta\delta^{Ba} < 0$), mientras que las señales de los metilos $Me(8')$ y $Me(9')$ se apantallan ($\Delta\delta^{Ba} > 0$). Por tanto, las señales que están apantalladas en el conformero *sp-g-* se apantallan más y las que no están afectadas por el fenilo del auxiliar en este conformero, se desapantallan al añadir la sal de bario.

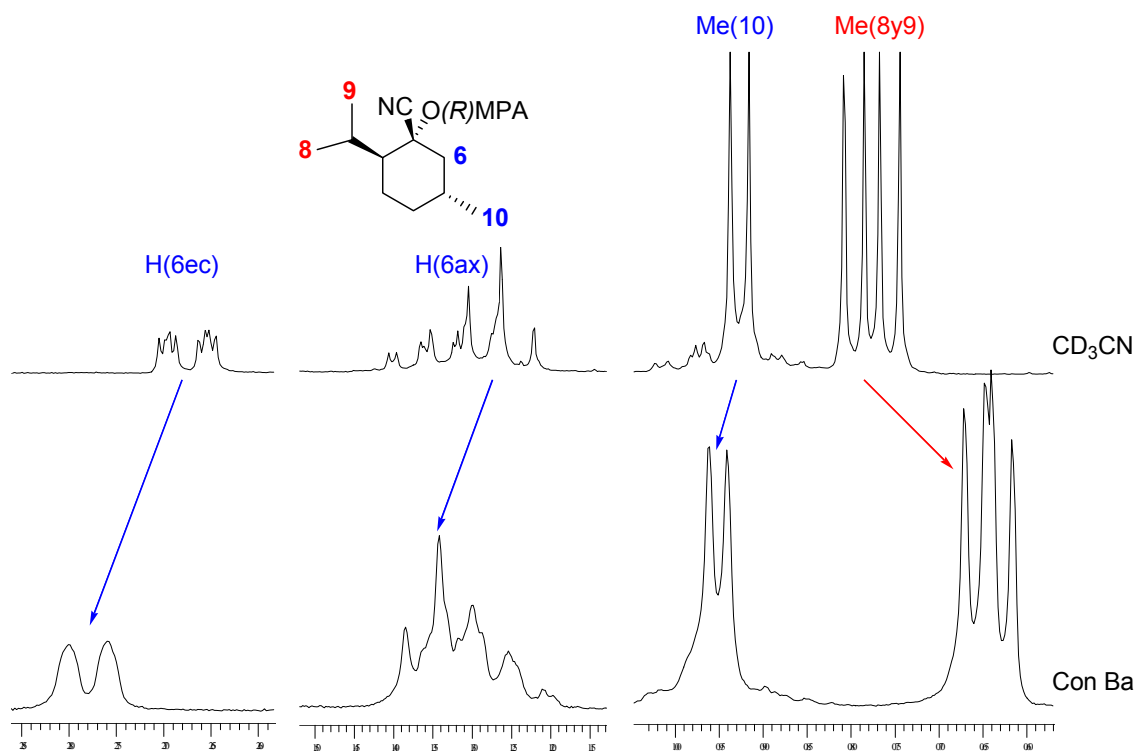


Figura 185. Espectros parciales de RMN de ¹H del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*R*) de (-)-mentona en CD₃CN con y sin perclorato de bario a saturación (300 MHz).

Sin embargo, el derivado de (*S*)-MPA no posee un comportamiento análogo. Se observa que la señal del protón H(6') ecuatorial y el metilo Me(10') se apantallan ($\Delta\delta^{\text{Ba}} > 0$) al añadir perclorato de bario (Figura 186), como cabe esperar, pero la señal del protón H(6') axial se desapantalla ($\Delta\delta^{\text{Ba}} < 0$) y las de los metilos Me(8') y Me(9') se apantallan ($\Delta\delta^{\text{Ba}} > 0$).

Las señales del auxiliar se comportan de la misma forma, cualitativamente, que lo que sucede al disminuir la temperatura. Las señales del protón C α H se desapantallan tras añadir perclorato de bario ($\Delta\delta^{\text{Ba}} = -0.25$ y -0.26 ppm en el derivado (*R*) y en el (*S*) respectivamente) y las correspondientes al metoxilo ($\Delta\delta^{\text{Ba}} = +0.04$ ppm para ambos derivados) se desplazan a campo alto, lo que indica de nuevo un aumento de la población del conformero *sp*.

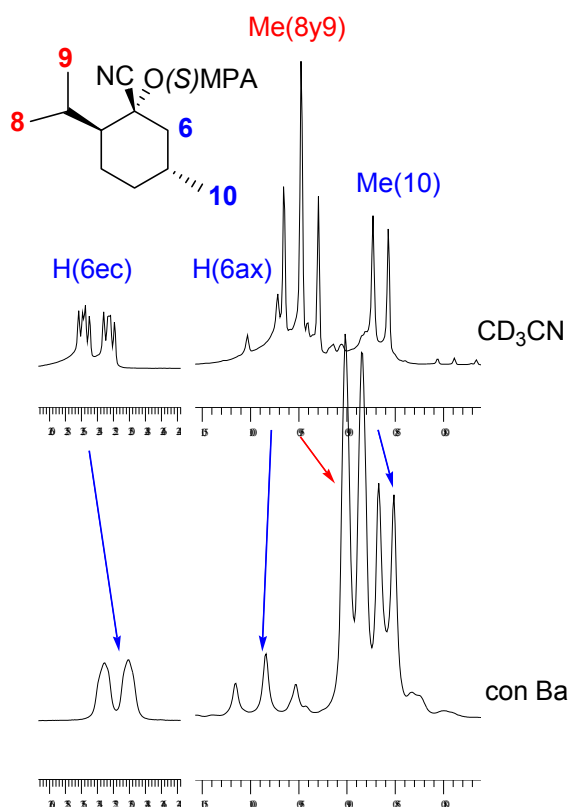


Figura 186. Espectros parciales de RMN de ^1H del éster de (S) -MPA de la cianhidrina de configuración R de $(-)$ -mentona en CD_3CN con y sin perclorato de bario a saturación (400 MHz).

Para investigar qué sucede se realizaron en primer lugar experimentos de RMN de ^{13}C de los derivados anteriores en CD_3CN con y sin perclorato de bario. Tal y como se observa en la Figura 187, las señales de los nitrilos en los derivados de MPA se encuentran solapadas con la del acetonitrilo, por lo que no se conoce su desplazamiento químico exacto. Sin embargo, se pueden observar esas señales tras la adición de perclorato de bario a saturación, que experimentan un apantallamiento de aproximadamente 1 ppm, lo que indica que puede existir coordinación entre el grupo nitrilo y el catión bario. Esta coordinación puede ser responsable de cambios en la conformación de los ésteres de MPA de estas cianhidrinas, en los que los efectos apantallantes/desapantallantes resultantes impidan utilizar este método para la asignación de la configuración absoluta.

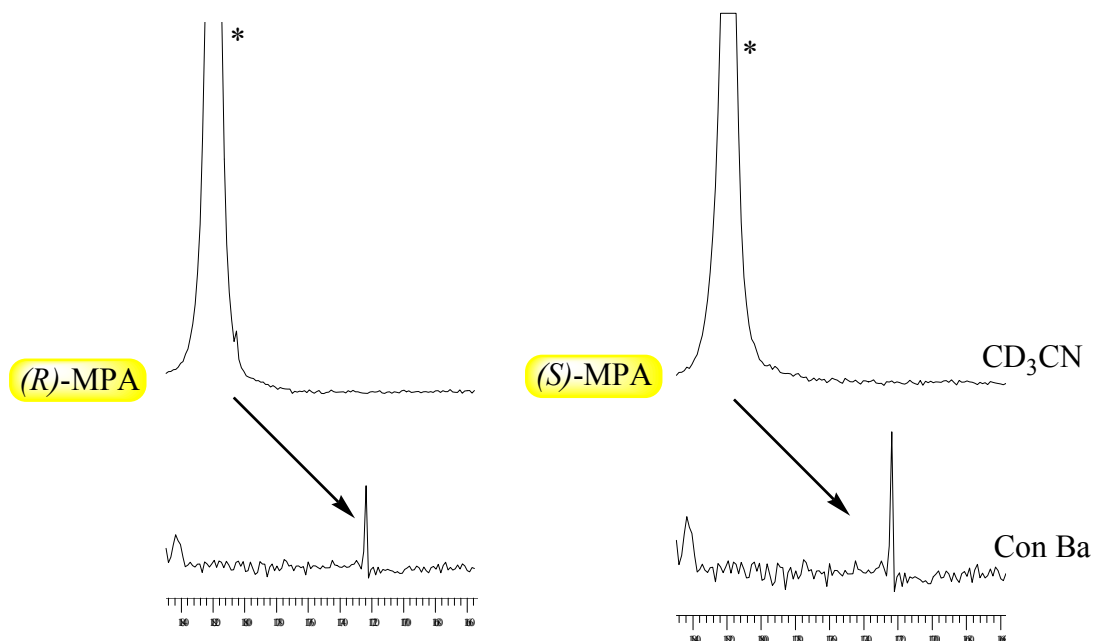


Figura 187. Espectros parciales de RMN de ^{13}C de los ésteres de MPA de la cianhidrina de configuración *R* de (-)-mentona en CD_3CN con y sin perclorato de bario a saturación (100.58 MHz).

*The comparison of NMR spectra before and after adding a barium salt did not allowed to develop a method to assign the absolute configuration of cyanohydrins from ketones by means of using one chiral auxiliary derivative (MPA). Although the increase of the *sp* conformer population in the auxiliary moiety could be observed after adding barium perchlorate, nitrile group coordinates to the barium cation as well, causing not controlled geometry changes in the cyanohydrin moiety and thus preventing from developing a method to assign its absolute configuration.*

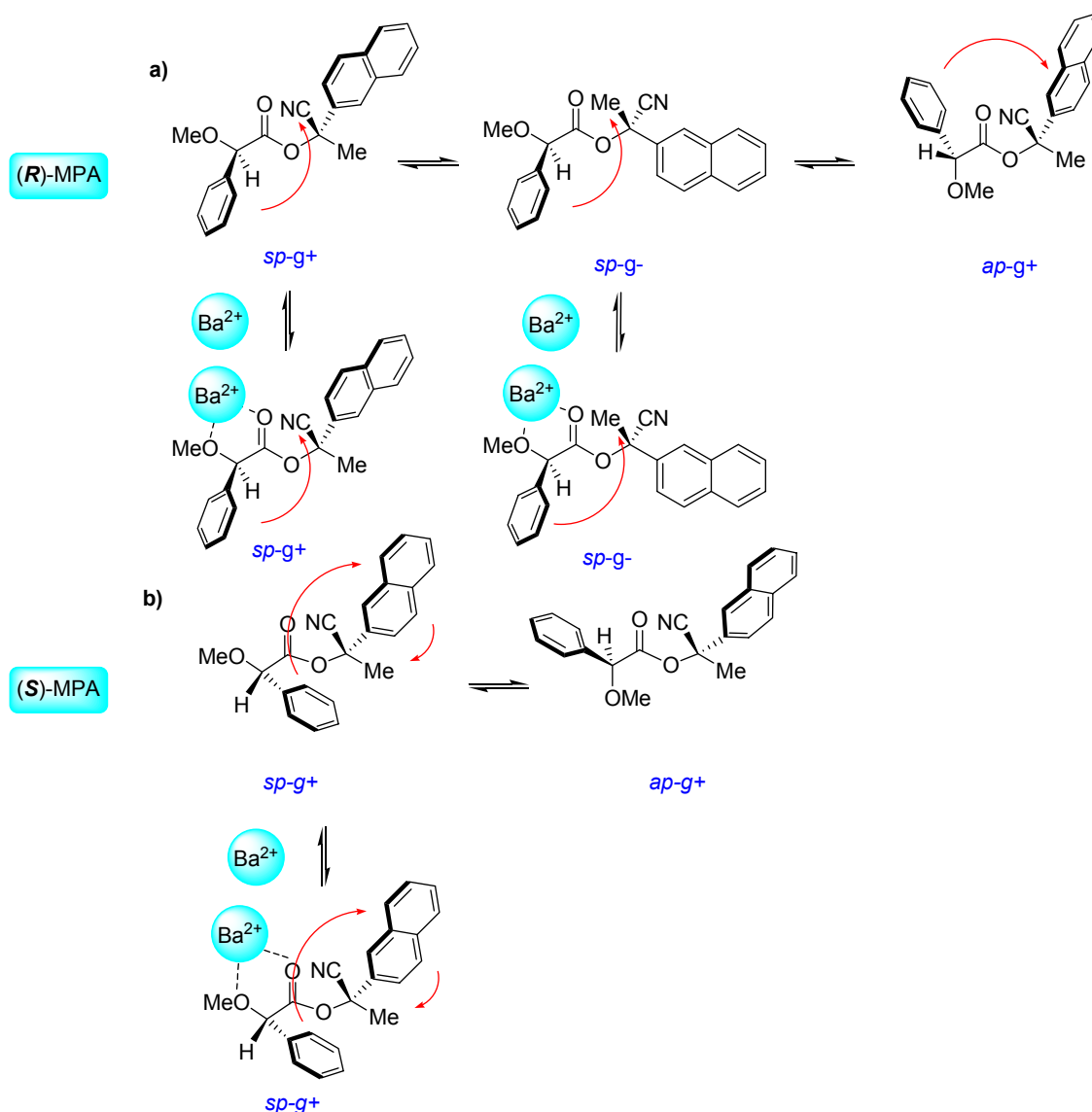
8.2.1a. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α 

Figura 188. Equilibrios de formación del complejo "bario-MPA (éster)" de (a) (R)-MPA y (b) (S)-MPA de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α .

Debido a las posibles diferencias conformacional respecto a las cianhidrinas anteriores, se han analizado experimentos de complejación con bario por separado para este tipo de cianhidrinas. Recordemos que el equilibrio conformacional de los ésteres de (R)-MPA aplicado a la cianhidrina (S) de 2-acetonaftona estaba formado principalmente por los conformeros *sp-g+*, en el que el fenilo del MPA no apantalla ni al 2-naftilo ni al metilo; *sp-g-*, en el que el fenilo apantalla al metilo; y el *ap-g+*, en el que el naftilo de la cianhidrina se encuentra apantallado (Figura 188a). Al añadir perclorato de bario debería aumentar la población de los conformeros *sp*, por lo que el metilo debería apantallarse, produciendo unos

valores de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ positivos, mientras el fenilo de la cianhidrina debería desapantallarse por la disminución de la población del conformero *ap-g+*, proporcionando unos valores de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ negativos. En el caso del éster de (*S*)-MPA, los principales conformeros en equilibrio son el *sp-g+*, en donde el naftilo se encuentra apantallado por el del MPA y el *ap-g+*, en el que el fenilo del MPA no ejerce efectos apantallantes sobre los sustituyentes (Figura 188b). Por lo tanto, se espera que tras añadir perclorato de bario, las señales del fenilo de la cianhidrina se apantallen todavía más, produciendo unos valores de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ positivos. La señal del metilo puede estar sometida a los efectos apantallantes o desapantallantes del arilo de la cianhidrina, por lo que resulta difícil predecir el resultado.

Al registrar los espectros de RMN en acetonitrilo-*d*₃ antes y después de añadir perclorato de bario a los ésteres de MPA de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α se observó que el comportamiento de las señales del MPA evidenciaba la preferencia conformacional de los complejos, a favor del conformero *sp*, tal como se muestra en la Figura 189. Se puede apreciar un leve apantallamiento del metilo del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo después de añadirle la sal de bario, mientras que las señales del 2-naftilo se desapantallan. En el derivado de (*S*)-MPA no ocurre lo mismo, el metilo se desapantalla, pero no todas las señales del naftilo se apantallan.

En consecuencia, se deduce que, efectivamente la sal de bario produce el incremento de los dos conformeros *sp* del derivado de (*R*)-MPA, ya que las señales del naftilo se desapantallan, produciendo unos valores de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ negativos, por la disminución de la población del conformero *ap-g+*; mientras que la señal del metilo se apantalla por el aumento de población del conformero *sp-g-*, mostrando un valor de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ positivo, aunque de pequeña magnitud.

Tras añadir perclorato de bario al derivado de (*S*)-MPA, las señales del naftilo más cercanas al centro quiral [H(1') y H(3')] se apantallan como consecuencia del incremento de la población del conformeros *sp-g+*, produciendo unos valores de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ positivos para estos protones, pero negativos para el resto de las señales. Este comportamiento y el del metilo, que se desapantalla, parecen indicar que algo ha cambiado en la disposición relativa del naftilo respecto al fenilo del MPA. La señal del metilo se desapantalla, haciendo desaparecer ese efecto apantallante adicional producido por la restricción del giro del enlace C α -C_{Ph} del arilo de la cianhidrina, produciendo un valor de $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ negativo para el metilo (Figura 189). Los resultados observados para los ésteres de MPA de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α mostraron comportamientos similares, por lo que se concluye que la adición de sales de

bario no es un buen método para la asignación de la configuración absoluta utilizando un único derivado de MPA.

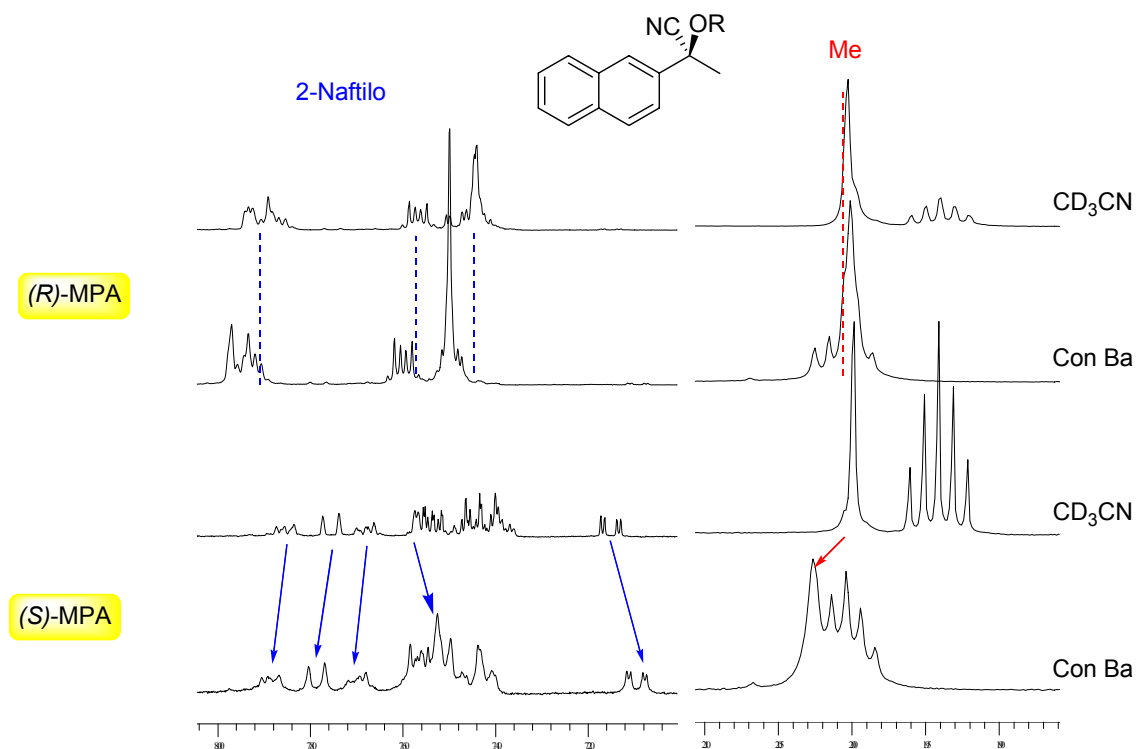


Figura 189. Espectros parciales de RMN de ^1H de los ésteres de MPA de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo con y sin perclorato de bario a saturación (CD_3CN , 250 MHz).

Sin embargo, los experimentos de complejación con cationes de bario presentan ciertas ventajas en este tipo de compuestos. En todos los casos estudiados se producen diferencias importantes en los metilos de los sustratos tras la adición de perclorato de bario, por lo que los valores de $\Delta\delta^{RS}$ aumentan para todas las señales y se obtienen signos contrarios a ambos lados del carbono estereogénico (Figura 189). Esto es importante si recordamos que los ésteres de MPA de este tipo de cianhidrinas ofrecen la misma distribución de signos para los dos sustituyentes, como se muestra en la Tabla 28.

Tabla 28. Valores¹⁵⁵ de $\Delta\delta^{RS}$ de los grupos alifáticos de las cianhidrinas con un sustituyente aromático en α en CD_3CN y tras la adición de $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ a saturación.

Me	$\Delta\delta^{RS}$	$\Delta\delta^{RSBa}$
109.14	+0.004	-0.025
109.15	-0.004	-0.047
109.6	+0.002	+0.035
109.16(Et) ¹⁵⁶	+0.023	-0.009
		+0.001

Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ en acetonitrilo para la parte alifática difieren en cuanto al signo de unos sustratos a otros de la misma configuración debido a la polaridad del disolvente, tal como se discutió en el Capítulo 6, y resultan de poca utilidad a la hora de asignar la configuración absoluta. Sin embargo, tras la adición de perclorato de bario, los valores de $\Delta\delta^{RS}$ ($\Delta\delta^{RSBa}$) correspondientes al arilo aumentan; pero además, se obtienen valores de $\Delta\delta^{RS}$ ($\Delta\delta^{RSBa}$) para las señales del metilo (o etilo, en su caso) de signo contrario a la parte arílica del sustrato, y de gran magnitud. Por tanto, las distribuciones de signos de $\Delta\delta^{RSBa}$ ahora son homogéneas y permiten asignar la configuración absoluta utilizando todas las señales del sustrato (Figura 190a). La única excepción se encuentra para el metileno en β de la cianhidrina de configuración (*S*) de propiofenona, que se encuentra afectado por el carbonilo. La configuración absoluta se asigna tras calcular las diferencias de desplazamiento químico de las señales de los espectros de RMN de ambos derivados en presencia de perclorato de bario, $\Delta\delta^{RSBa}$. Si se obtienen signos positivos de este parámetro para el sustituyente L y negativos para el sustituyente arilo, la configuración absoluta es la mostrada en la Figura 190b. Si se obtienen signos contrarios a los anteriores, la configuración absoluta de la cianhidrina es la que se muestra en la Figura 190c.

¹⁵⁵ Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ se calcularon en CD_3CN .

¹⁵⁶ Los datos se refieren al metileno del grupo etilo de esta cianhidrina.

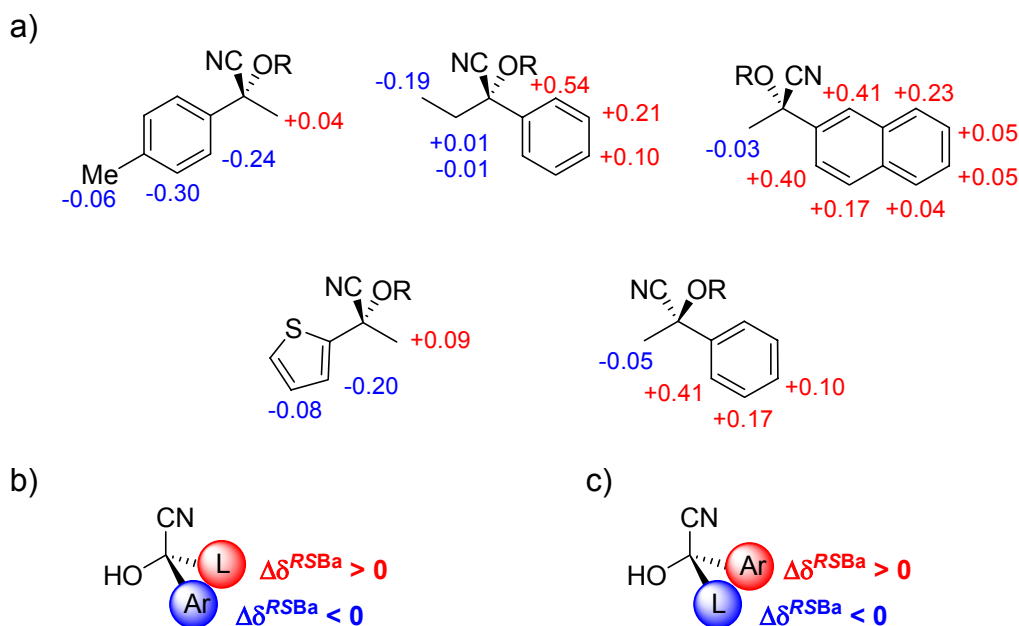


Figura 190. (a) Valores de signos de $\Delta\delta^{RSBa}$ para cianhidrinas α -arilsustituídas, (b) y (c) distribuciones de signos para la asignación de la configuración absoluta.

The metallic complex formation with cyanohydrin MPA esters did not allowed to develop a method to determine the absolute configuration by means of a single derivative. Due to the coordination between the nitrile group and the barium cation, geometric features of complexes are not suitable for that purpose. However, after adding barium perchlorate, $\Delta\delta^{RS}$ ($\Delta\delta^{RSBa}$) values increased. This parameter is especially useful for the absolute configuration determination of α -aryl cyanohydrins as homogeneous distributions of $\Delta\delta^{RSBa}$ signs are obtained after forming barium complexes. Consequently, increased and opposite sign $\Delta\delta^{RSBa}$ values are obtain for each substituent, representing an alternative method to that based on the comparison of spectra in high polarity solvent described in Chapter 6.

8.2.2. Experimentos de RMN en distintos disolventes

En el Capítulo 6 se discutió el aumento de las magnitudes de $\Delta\delta^{RS}$ al aumentar la polaridad del disolvente. Los análisis conformacionales en disolución (PCM en cloroformo y en metanol) concluyeron que el aumento de la polaridad del disolvente favorecía el aumento de población de los conformeros más polares (*sp-g-* y *sp-g+*) en el equilibrio (Tabla 29). Más concretamente, en el éster de (*R*)-MPA, el conformero *sp-g-* es el más estable, en el cual el fenilo del MPA apantalla de forma efectiva al sustituyente L_2 (Figura 191a). El siguiente conformero en energía es el *sp-g+*, que no produce apantallamiento efectivo sobre ninguno de los sustituyentes. Los cálculos en metanol ponen de manifiesto un incremento de la diferencia de energía entre los conformeros *sp-ap* respecto a los calculados en cloroformo, y también entre los conformeros *sp-g-*, *sp-g+* y *sp-a*.

Tabla 29. Energías relativas^a (kcal/mol) obtenidas para los distintos conformeros del éster de (*R*) y (*S*)-MPA de (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo junto a sus momentos dipolares (debyes).

Conformero	<i>(R)</i> -MPA			<i>(S)</i> -MPA		
	B3LYP (CHCl ₃)	B3LYP (MeOH)	μ/D	B3LYP (CHCl ₃)	B3LYP (MeOH)	μ/D
<i>sp-g+</i>	0.18	0.35	7.36	0.58	0.19	8.70
<i>sp-g-</i>	0.00	0.00	6.66	0.00	0.00	7.26
<i>sp-a</i>	1.18	1.75	1.90	1.26	1.57	1.79
<i>ap-g+</i>	0.97	1.45	5.35	1.06	1.40	6.07
<i>ap-g-</i>	0.03	0.79	5.96	0.76	0.84	5.31
<i>ap-a</i>	1.96	2.66	3.34	2.16	2.56	3.40

^a Base de cálculo 6-31+G(d)

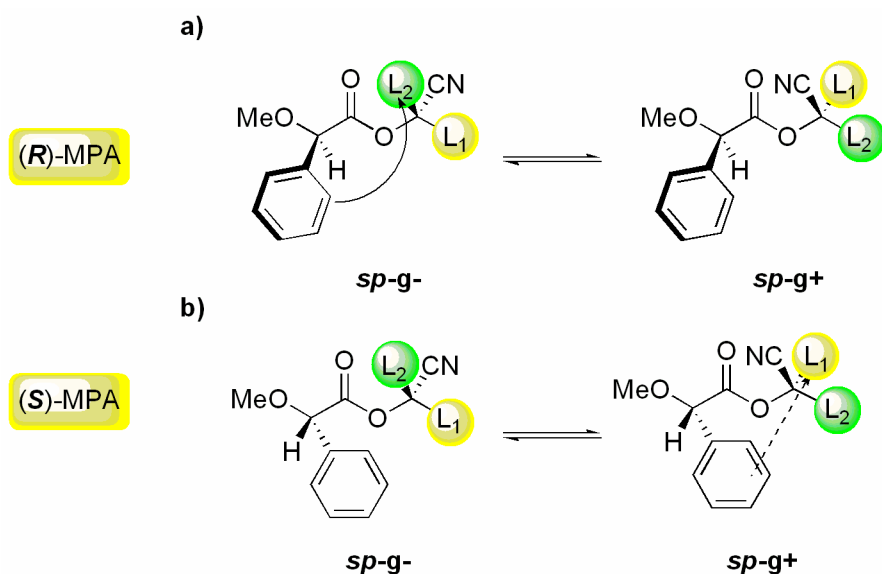


Figura 191. Principales conformeros de los ésteres de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de cianhidrinas de cetonas en disolución de metanol.

El análisis conformacional del éster de (*S*)-MPA indica que los principales conformeros son análogos a los de su diastereoisómero (Tabla 29). En este caso, el conformero *sp-g-* no produce apantallamiento efectivo sobre ninguno de los sustituyentes de la cianhidrina, mientras el conformero *sp-g+* produce que el sustituyente L_1 se encuentre apantallado efectivamente (Figura 191b). Los cálculos de estructura concluyen que la diferencia de energía entre los conformeros anteriores disminuye respecto a las energías obtenidas en disolución de cloroformo, mientras las energías relativas del resto de los conformeros implicados en el equilibrio aumentan respecto a los obtenidos para la disolución en cloroformo.

Según los equilibrios conformacionales en cloroformo y en metanol para ambos derivados, podría esperarse una serie de cambios en los desplazamientos químicos de los derivados de MPA de cianhidrinas. Por un lado, en el derivado de (*R*)-MPA, la diferencia de energía entre el conformero más estable, *sp-g-* (en el que se encuentra apantallado el sustituyente L_2) y el conformero *sp-g+* (en donde ni L_1 ni L_2 se encuentran apantallados) aumenta al cambiar el disolvente de cloroformo a metanol. Por tanto, el sustituyente L_2 debe estar más apantallado en disolución de metanol que en disolución de cloroformo, produciendo unas diferencias de desplazamiento químico $\Delta\delta^{C/M}$ ($\delta^{CDCl_3} - \delta^{CD_3OD}$) positivas, mientras el sustituyente L_1 probablemente se desapantalle por el aumento de las energías relativas de los demás conformeros respecto al más estable, *sp-g-*, produciendo unos valores de $\Delta\delta^{C/M}$ negativos. Por otro lado, en el derivado de (*S*)-MPA, la diferencia de energía entre el conformero más estable, *sp-g-* (en donde ni L_1 ni L_2 están apantallados) y el conformero *sp-*

$g+$ (en donde el sustituyente L_1 se encuentra apantallado) disminuyen. Como consecuencia, el sustituyente L_1 debe encontrarse más apantallado en disolución de metanol que en disolución de cloroformo, lo que debe producir unos signos de $\Delta\delta^{C/M}$ positivos para dicho sustituyente, mientras L_2 podría desapantallarse por la disminución de la energía relativa del resto de los conformeros en equilibrio.

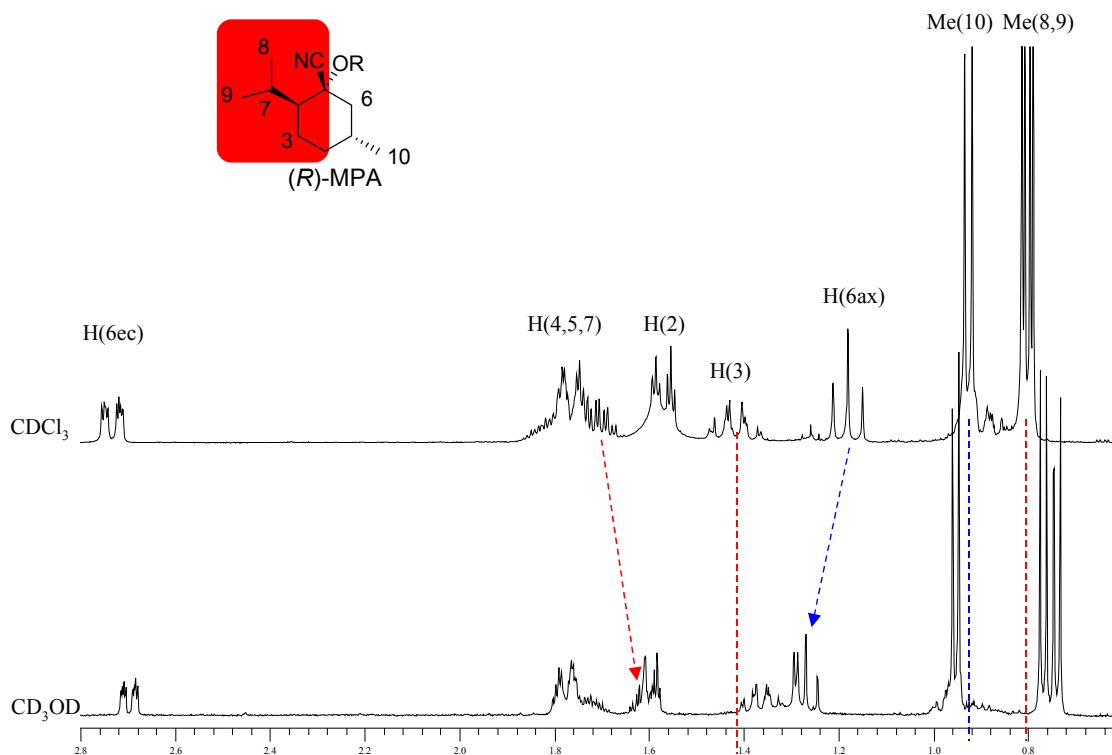


Figura 192. Espectros de RMN de ^1H del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de (-)-mentona en CDCl_3 y CD_3OD (500 MHz).¹⁵⁷

En base a estas observaciones, se compararon los espectros de RMN de ^1H en cloroformo- d y metanol- d_4 de cada derivado de las cianhidrinas estudiadas. En la Figura 192 se muestran los espectros del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de (-)-mentona, donde se observa que las señales de los metilos $\text{Me}(8')$ y $\text{Me}(9')$ se apantallan ($\Delta\delta^{C/M} > 0$) en el espectro realizado en metanol- d_4 respecto al realizado en cloroformo- d , mientras las señales del $\text{Me}(10')$ y el protón $\text{H}(6')$ se desapantallan ($\Delta\delta^{C/M} < 0$). Estos desplazamientos están de acuerdo con las hipótesis anteriores.

¹⁵⁷ Los recuadros en las Figuras indican la parte de la molécula que debe apantallarse.

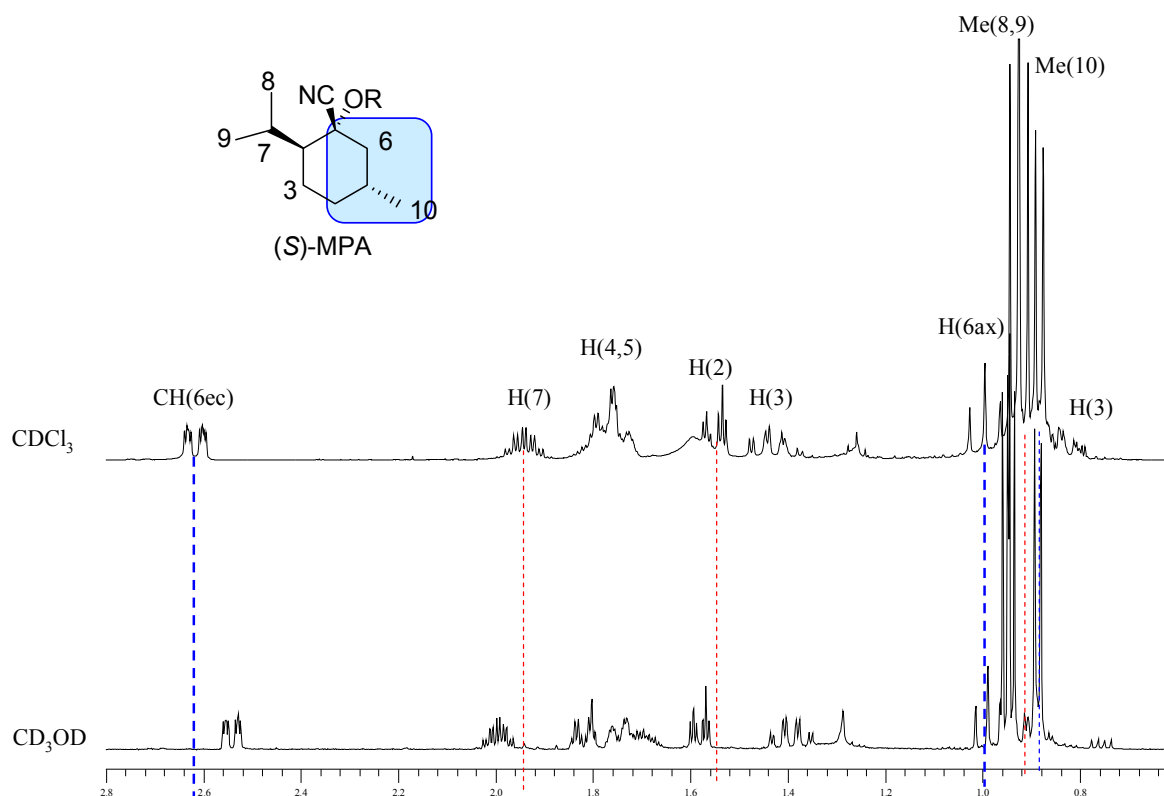


Figura 193. Espectros de RMN de ^1H del éster de (*S*)-MPA de la cianhidrina de (-)-mentona en CDCl_3 y CD_3OD (500 MHz).

Los experimentos análogos realizados con el éster de (*S*)-MPA (Figura 193) muestran que las señales de los metilos $\text{Me}(8')$ y $\text{Me}(9')$ y los protones $\text{H}(2')$ y $\text{H}(7')$ se desapantallan ($\Delta\delta^{\text{C/M}} < 0$) al cambiar cloroformo por metanol, mientras la señal del metilo $\text{Me}(10')$ y el protón $\text{H}(6')$ ecuatorial se apantallan ($\Delta\delta^{\text{C/M}} > 0$), lo que también está de acuerdo con las indicaciones anteriores. Hay que tener en cuenta que las señales de los hidrógenos del MPA también muestran desplazamientos con el cambio de disolvente, desapantallamiento de $\text{C}\alpha\text{H}$ y apantallamiento de OMe , que indican y apoyan el aumento de población de los conformeros *sp* al aumentar la polaridad del disolvente.

Por cuestiones de simetría el comportamiento del éster de (*S*)-MPA de esta cianhidrina es el mismo que cabe esperar para el éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración contraria. Dado que las tendencias en ambos casos son opuestas, se puede proponer un método para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas derivadas de cetonas mediante la preparación de un único derivado de MPA comparando dos espectros de RMN en dos disolventes de distinta polaridad, por ejemplo cloroformo-*d* y metanol-*d*₄, pero

en realidad se pueden utilizar otros disolventes deuterados disponibles en el laboratorio en los que los ésteres sean solubles. El método consiste en preparar uno de los derivados de MPA [el (*R*)- ó el (*S*)-]. A continuación se calculan las diferencias de desplazamiento químico, $\Delta\delta^{C/M}$ restando el desplazamiento químico de cada señal de la cianhidrina en el disolvente de menor polaridad (CDCl_3) menos el desplazamiento químico en el disolvente de mayor polaridad (CD_3OD). Si se elige preparar el derivado de (*R*)-MPA, el sustituyente que presente signos de $\Delta\delta^{C/M}$ positivos debe situarse en el lugar de L_2 y el que presente signos de $\Delta\delta^{C/M}$ negativos en el lugar de L_1 (Figura 194a). En cambio, si se elige preparar el derivado de (*S*)-MPA, los sustituyentes deben colocarse de modo opuesto, es decir, el sustituyente que presente signos positivos de $\Delta\delta^{C/M}$ se sitúa en el lugar de L_1 y el sustituyente que presente signos positivos de $\Delta\delta^{C/M}$ se sitúa en el lugar de L_2 según la Figura 194b.



Figura 194. Distribuciones de signos de $\Delta\delta^{C/M}$ de cianhidrinas derivadas de cetonas.

Los valores de $\Delta\delta^{C/M}$ obtenidos para una serie de cianhidrinas de configuraciones conocidas se muestran en la Figura 195.

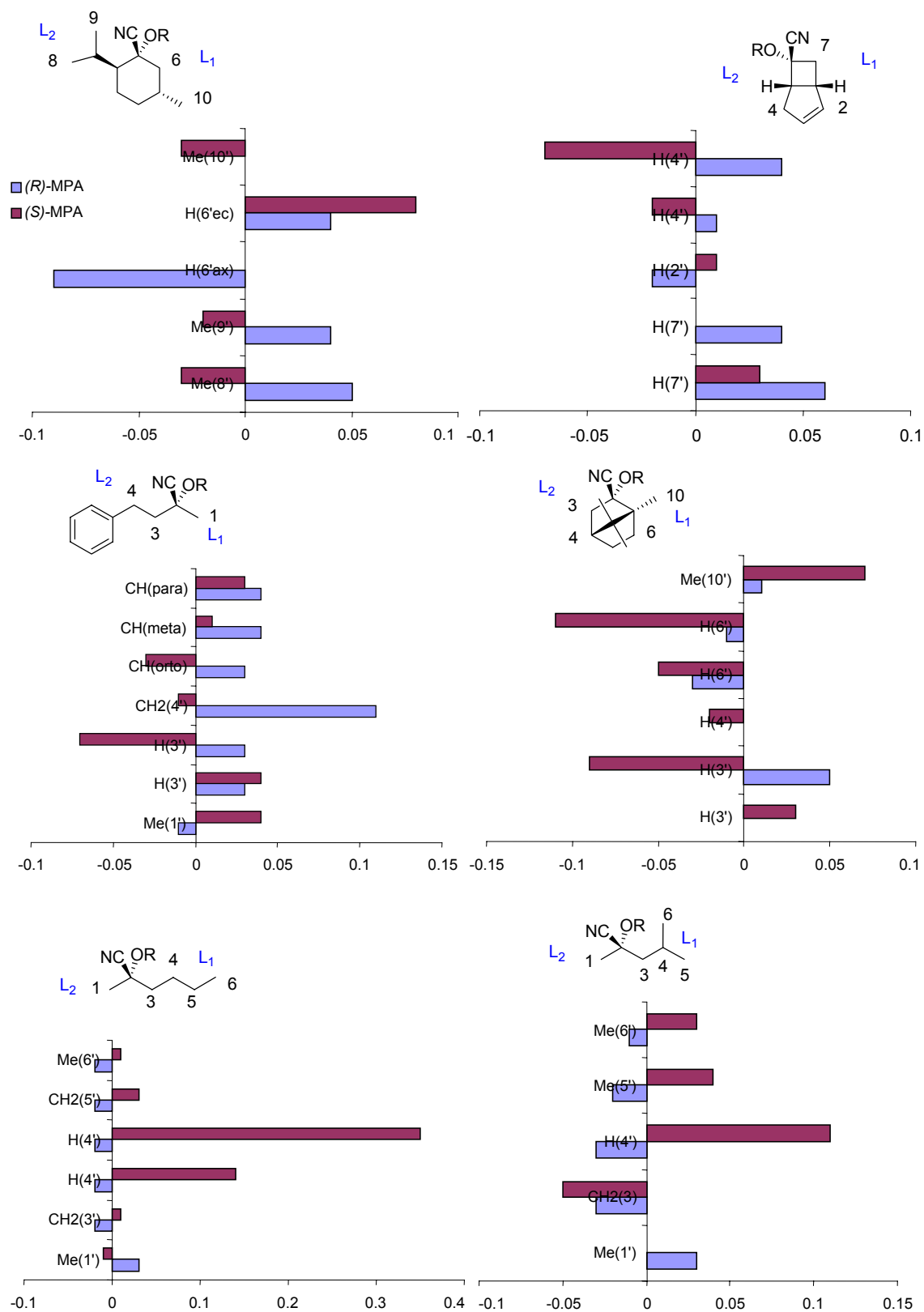


Figura 195. Valores de $\Delta\delta^{C/M}$ de los ésteres de (R)- y (S)-MPA de cianhidrinas derivadas de cetonas.

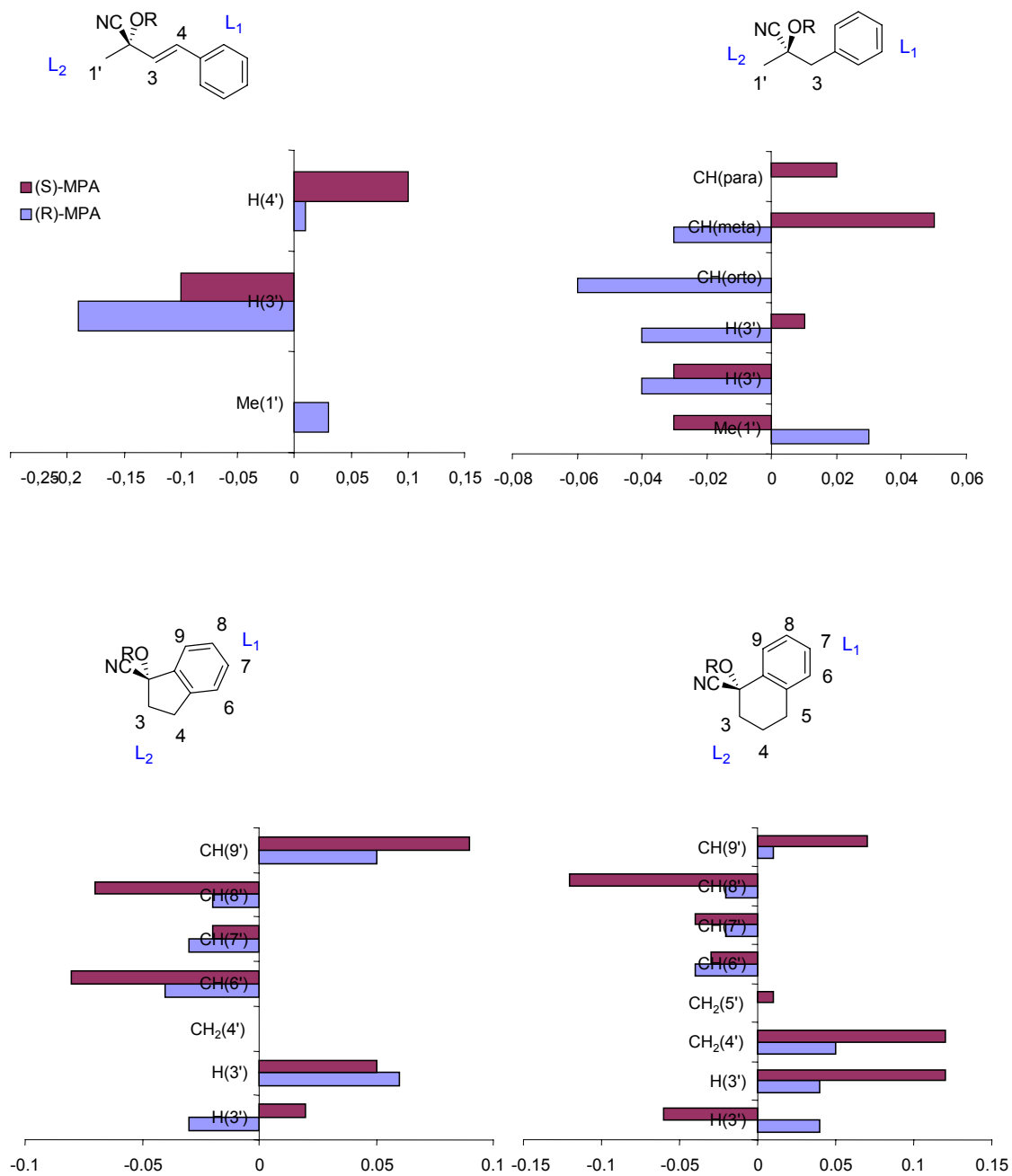


Figura 195. Valores de $\Delta\delta^{C/M}$ de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de cianhidrinas derivadas de cetonas (*continuación*).

Analizando los datos para los derivados de (*R*)-MPA (Figura 195) se puede destacar que:

- Las señales de L₂ se apantallan en los derivados de (*R*)-MPA, tal y como se espera.

- b) En algunos compuestos rígidos en que L₂ posee un metileno en posición β al hidroxilo (**109.5**, **109.13**), uno de esos protones no se mueve o se desapantalla ligeramente al cambiar el disolvente de cloroformo a metanol.
- c) En los derivados en que las señales de L₁ se desapantallan, alguno de los protones de L₁ se apantalla en magnitud no superior a 0.01 ppm. En los compuestos de mayor rigidez en general (**109.2**, **109.13**), se puede observar que algún protón se apantalla en mayor magnitud que la anterior, constituyendo los ejemplos más críticos.

En cuanto al comportamiento de los ésteres de (*S*)-MPA, no poseen un comportamiento análogo. En las gráficas anteriores se observa que, en general L₁ se apantalla, como cabe esperar, excepto en los compuestos más rígidos, que presentan mayores anomalías. Los metilenos en posición β al hidroxilo también proporcionan, en algunos casos, signos anómalos debido a efectos del carbonilo, como en otras ocasiones.

Estos resultados implican la necesidad de recurrir de nuevo al equilibrio conformacional. El confórmero más importante, que produce que el sustituyente L₂ se encuentre apantallado, es el *ap-g-*. La energía relativa del confórmero *ap-g-* en disolución de cloroformo es de 0.76 kcal/mol (Tabla 29), mientras que en disolución metanólica es de 0.84 kcal/mol [para el éster de (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo]. La diferencia no es tan drástica como en el caso de los correspondientes equilibrios del éster de (*R*)-MPA, por lo que se espera que el sustituyente L₂ no se desapantalle tanto. Tal y como se puede observar en las gráficas anteriores, algunas señales de este sustituyente se desapantallan y otras no, o se apantallan ligeramente. Además, los apantallamientos sobre L₁ también se ven atenuados debido a que el confórmero más estable en el equilibrio no produce ni que L₁ ni que L₂ se encuentren apantallados por el fenilo del MPA.

Estos fenómenos complican enormemente el planteamiento de un método para la asignación de la configuración absoluta. Sin embargo, se puede evaluar experimentalmente la validez del método propuesto anteriormente analizando las distribuciones de signos. Si son homogéneas, el método puede aplicarse (Figura 196), pero en caso contrario, si no se obtienen distribuciones homogéneas de signos, el método no debe aplicarse. En este caso debe prepararse el otro derivado y utilizar el método correspondiente por comparación de los espectros de dos derivados de MPA o el método de comparación de espectros a dos temperaturas distintas, que se describe posteriormente en este capítulo.

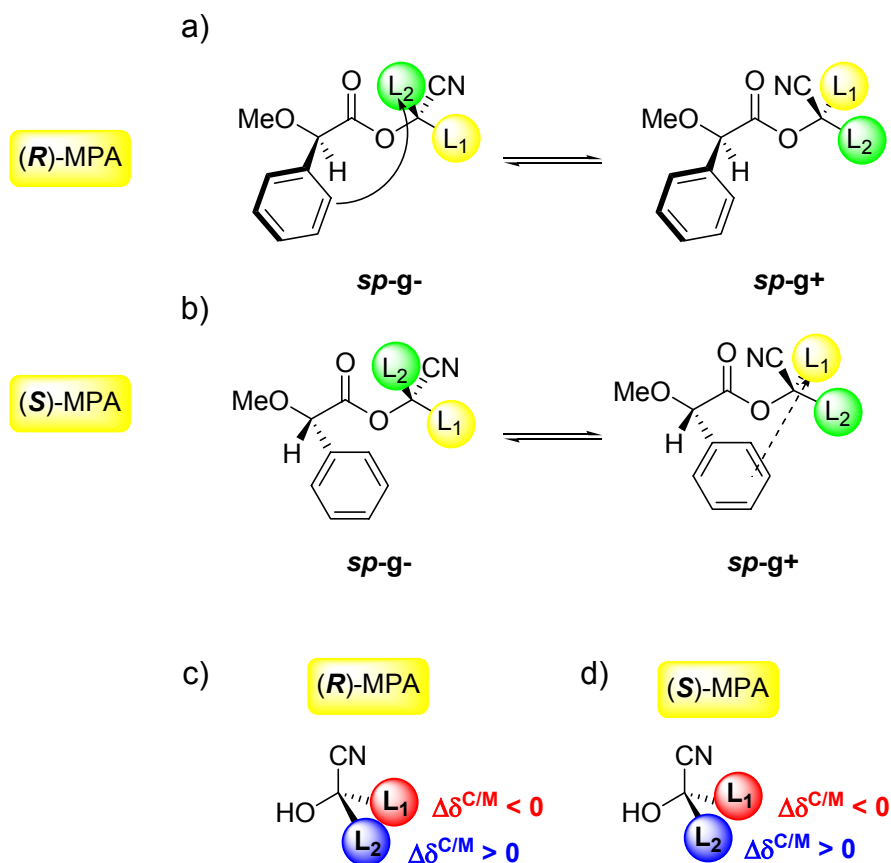


Figura 196. Principales conforméromos del equilibrio de los ésteres de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de cianhidrinas derivadas de cetonas en metanol. (c) y (d) Distribuciones de signos para la asignación de la configuración.

Features of the conformational equilibria of cyanohydrin MPA esters allow, in some cases, to assign their absolute configuration using one derivative of chiral auxiliary reagent by comparison of two NMR spectra in two solvents of different polarities, i.e. chloroform and methanol. This can be done in a more convenient and faster manner than other described methods.

Cyanohydrin MPA ester conformers that cause the strongest shielding effects increase their population in high polarity solvents, producing differences in comparison with medium polarity solvents, laying the foundations of the method described above.

Although the method is specially fast and convenient, its limitations should be taken into account: $\Delta\delta^{C/M}$ sign and value distribution must be homogeneous to guarantee a correct and reliable assignment. Otherwise the results must be regarded as approximate and consequently the configuration needs to be determined or confirmed by other described methods.

8.2.2a. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α

Los ésteres de MPA de las cianhidrinas con un sustituyente aromático en α poseen un comportamiento distinto, ya que los conformeros más estables en disolución son diferentes, tal y como se discutió en el Capítulo 6.

Según los equilibrios conformacionales para los ésteres de MPA de este tipo de cianhidrinas, el conformero más estable del equilibrio del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina (*S*) de acetofenona es el *sp-g+* (Tabla 30), donde el fenilo no apantalla a ningún sustituyente (Figura 197ab). El segundo conformero en energía es el *sp-g-*, donde el fenilo del MPA apantalla al sustituyente L. Al cambiar el disolvente de cloroformo a metanol, la diferencia de energías entre ambos conformeros aumenta. Por lo tanto, se espera que L se desapantalle ligeramente al cambiar el disolvente de cloroformo a metanol ($\Delta\delta^{C/M} < 0$).

En cuanto al arilo, el conformero en el que se encuentra apantallado es el *ap-g+*, cuya energía relativa aumenta (de 0.94 a 1.58 kcal/mol) al pasar de disolución de cloroformo a disolución metanólica. Se espera, en consecuencia, que las señales del arilo se desapantallen al cambiar el disolvente ($\Delta\delta^{C/M} < 0$).

Tabla 30. Energías relativas^a obtenidas para los distintos conformeros del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de acetofenona de configuración (*S*) junto a sus momentos dipolares (debyes).

Conformero	<i>(R)</i> -MPA			<i>(S)</i> -MPA		
	PCM CHCl ₃	PCM MeOH	μ/D	PCM CHCl ₃	PCM MeOH	μ/D
<i>sp-g+</i>	0.00	0.00	6.71	0.00	0.00	6.05
<i>sp-g-</i>	0.24	0.83	6.42	0.87	0.59	6.99
<i>sp-a</i>	1.61	2.21	2.26	1.43	1.65	2.61
<i>ap-g+</i>	0.55	1.51	5.00	0.43	0.83	5.69
<i>ap-g-</i>	0.94	1.58	5.78	0.59	1.24	5.15
<i>ap-a</i>	1.86	2.82	4.12	2.31	2.90	3.92

^aBase de cálculo 6-31G(d)

En el caso del derivado de (*S*)-MPA, se producen cambios en el orden de estabildades, coincidiendo con el orden obtenido para el derivado (*R*)-. El arilo (apantallado en el *sp-g+*, el más estable), debe apantallarse más porque la diferencia de energía entre el *sp-g+* (Figura 197cd) y el siguiente en energía, *sp-g-* en metanol, aumenta (Tabla 30). Por tanto, su contribución al equilibrio aumenta un poco y se producen valores de $\Delta\delta^{C/M}$ positivos. El comportamiento de L es más difícil de predecir. Por un lado, el conformero *ap-g-*, en el que L se encuentra apantallado por el fenilo, aumenta su diferencia de energía respecto al más

estable (de 0.59 a 1.24 kcal/mol) al cambiar de cloroformo a metanol, por lo que debería desapantallarse al cambiar de disolvente. Por otro lado, el efecto apantallante del arilo de la cianhidrina debido a la restricción del giro del enlace $C\alpha-C_{Ph}$, que tiene lugar en el conformero más estable, $sp-g+$, debería producir un apantallamiento de estas señales. Por tanto, habrá que observar qué fenómeno es el más importante.

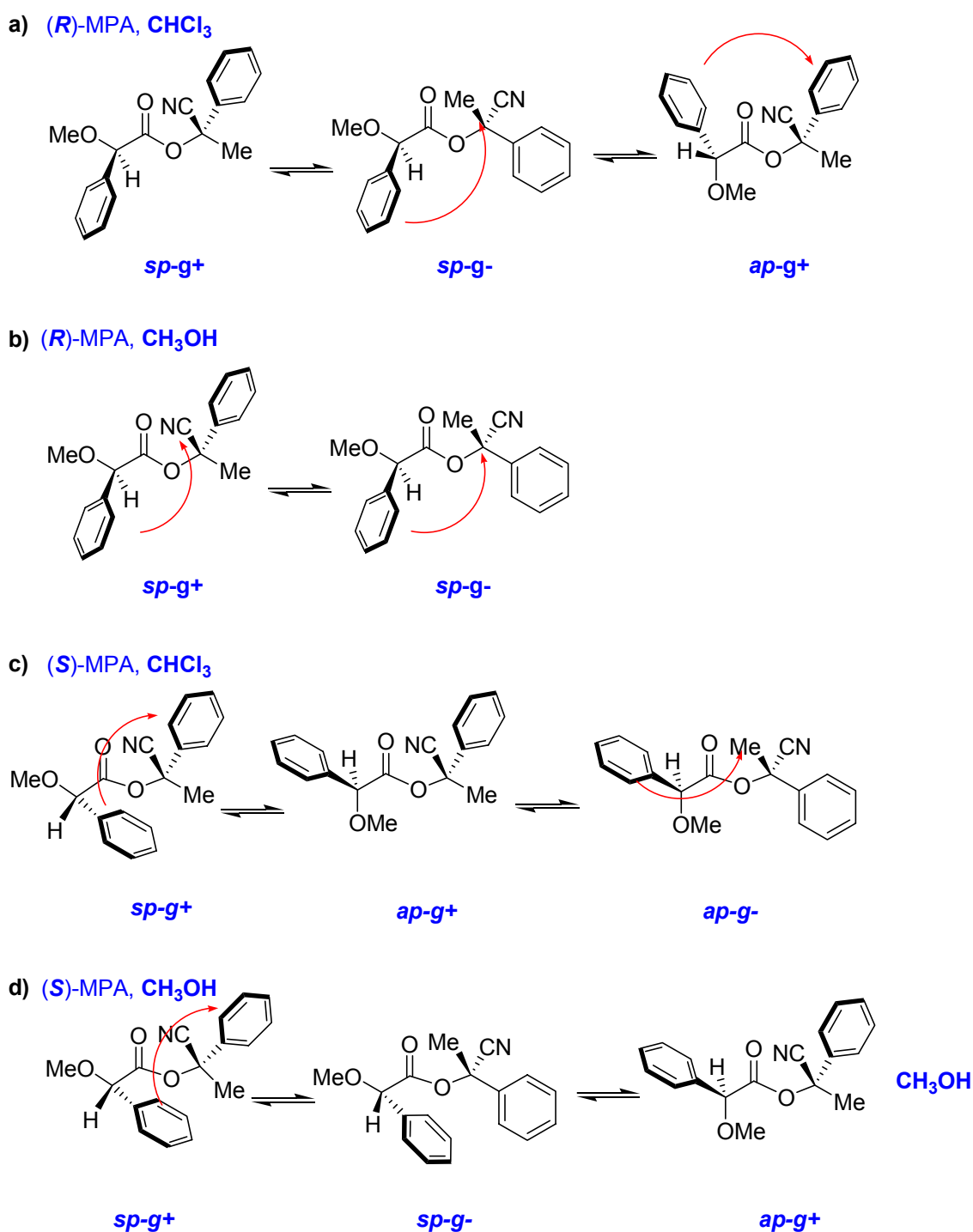


Figura 197. Principales conformeros de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α en disolución de cloroformo y metanol [B3LYP(PCM)].

Veamos qué sucede al comparar los espectros de los ésteres de este tipo de compuestos en distintos disolventes. En la Figura 198 se representan los espectros de RMN de ^1H de los ésteres de MPA de (*S*)-2-hidroxi-2-fenilpropanonitrilo en cloroformo-*d* y metanol-*d*₄, donde se observa el aumento de confórmeros *sp* en la parte correspondiente al MPA, que se pone de manifiesto por el desapantallamiento de la señal de C α H y el apantallamiento de la señal del OMe. En el derivado de (*R*)-MPA, las señales del fenilo se encuentran desapantalladas en el espectro en metanol-*d*₄ respecto al espectro realizado en cloroformo-*d*, lo que está de acuerdo con el aumento de población del confórmero *sp-g*⁺, confórmero en que el grupo arilo no está apantallado por el fenilo del MPA. Respecto a la señal del metilo, se observa que esta se apantalla por al cambiar el disolvente de cloroformo-*d* a metanol-*d*₄, fenómeno que no se esperaba en un principio.

En el derivado de (*S*)-MPA (Figura 198b) se observa que el metilo Me(1') se desapantalla ligeramente y las señales del fenilo se apantallan, sobre todo los protones en posición orto, en el espectro en metanol-*d*₄ respecto a la disolución de cloroformo-*d*, de acuerdo con lo esperado. Estos datos revelan que lo que se observa en disolución a temperatura ambiente es, sobre todo, la mayor contribución de los confórmeros *sp-g*⁺ y *sp-g*⁻, que puede ser el responsable del apantallamiento del metilo Me(1') en el derivado de (*R*)-MPA.

En primer lugar, fijémonos en los valores de $\Delta\delta^{\text{C/M}}$ obtenidos de los espectros de RMN en ambos disolventes de los derivados de (*R*)-MPA de las cianhidrinas de configuración (*S*) (**109.14**, **109.15** y **109.16**). Se puede observar que las señales del arilo se desapantallan y las del sustituyente L se apantallan, aunque en principio se espera que se desapantallen también, como en el caso de la cianhidrina (*S*)- de 2-acetonaftona.

El mismo comportamiento se observa en los ésteres de (*S*)-MPA de las cianhidrinas de configuración contraria. Los resultados indican la mayor contribución de los confórmeros *sp-g*⁺ (ningún sustituyente apantallado) y *sp-g*⁻ (L apantallado).

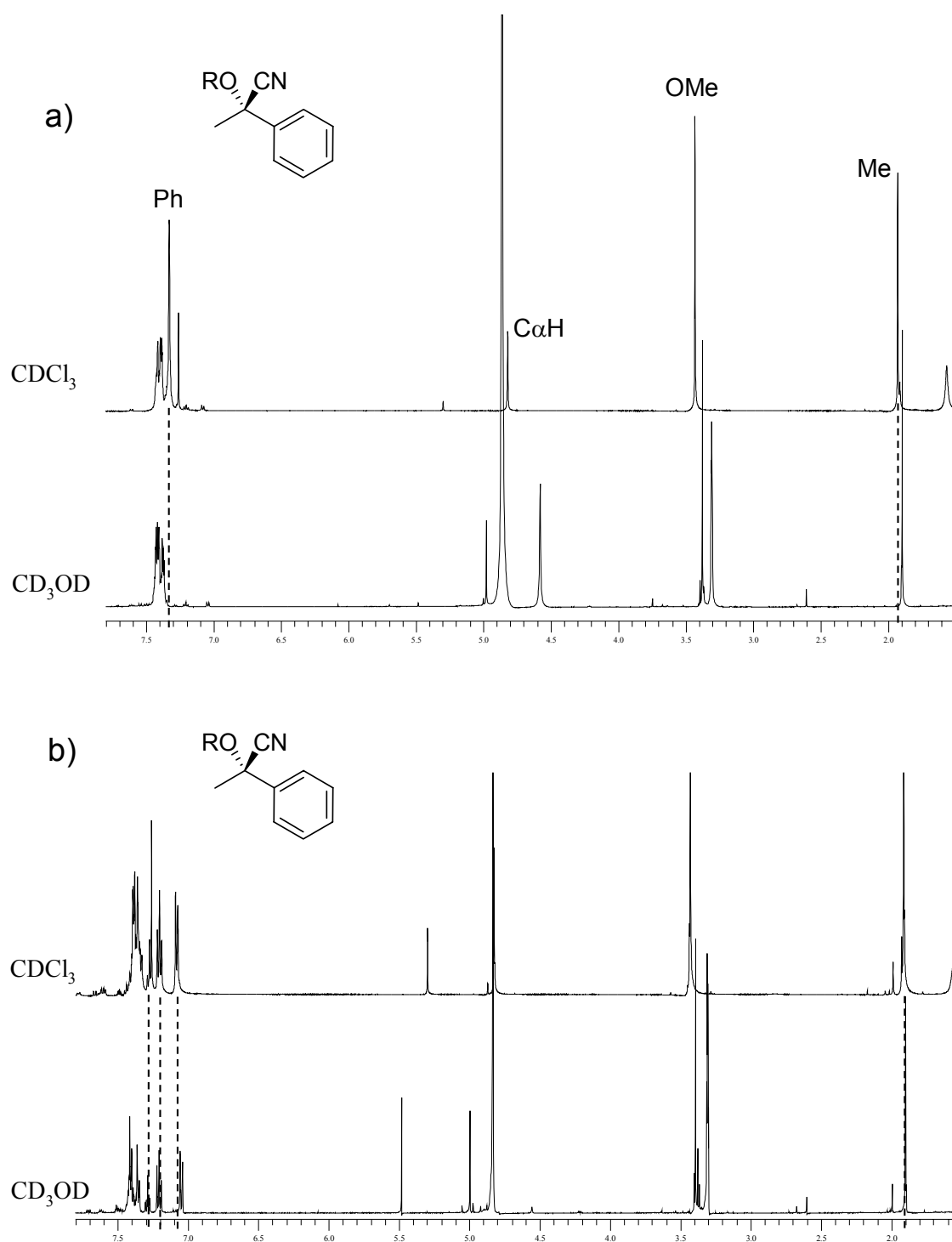


Figura 198. Espectros de RMN de ^1H de los ésteres de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de (*S*)-2-hidroxi-2-fenilpropanonitrilo en cloroformo-*d* y metanol-*d*₄ (500 MHz).

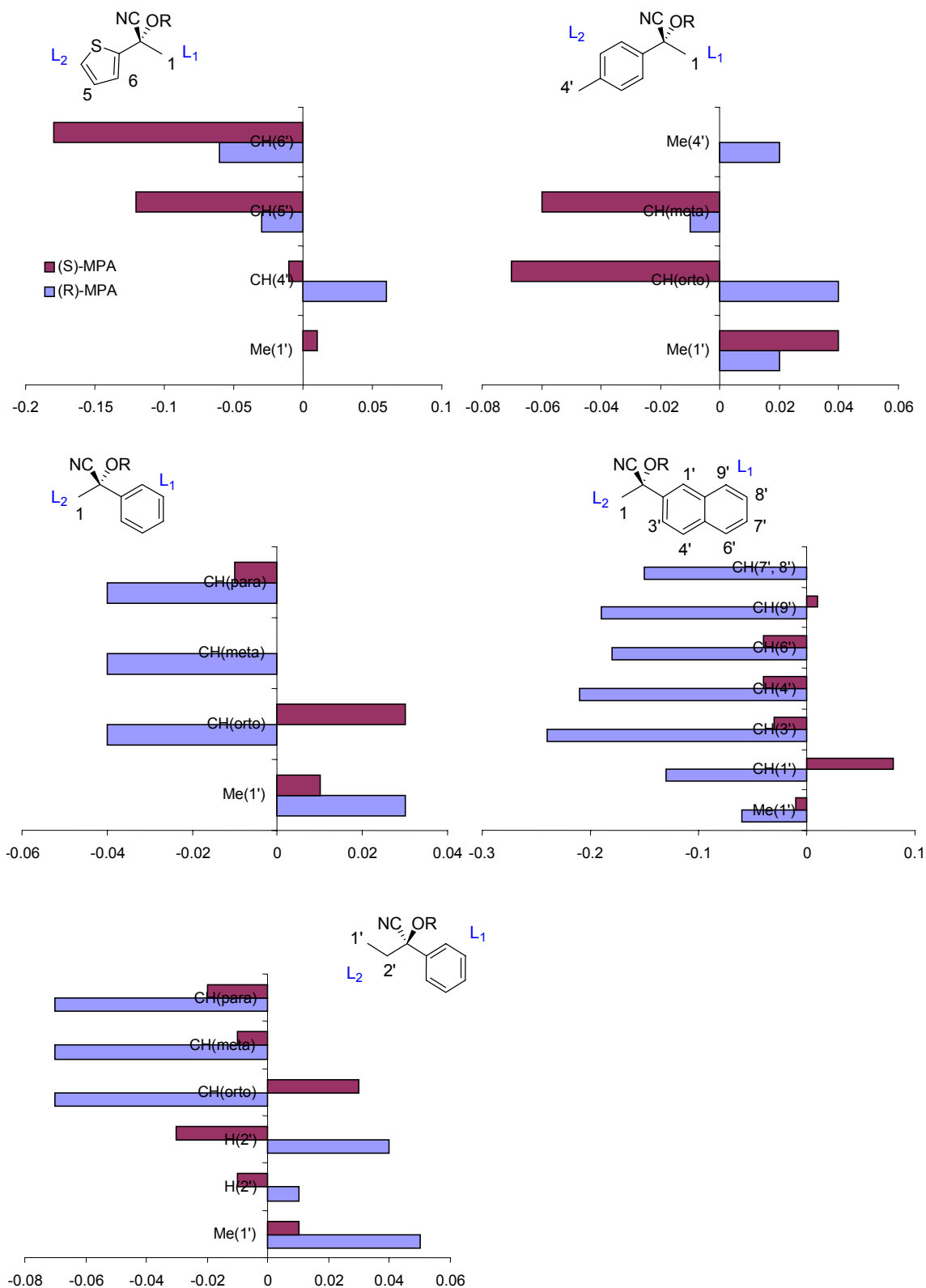


Figura 199. Valores de $\Delta\delta^{C/M}$ de los ésteres de MPA de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α .

En los ésteres de (S)-MPA de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α de la misma configuración que (S)-2-hidroxi-2-fenilpropanonitrilo, se observa que la señal del

metilo se apantalla o se desapantalla en pequeña magnitud (0.01 ppm). En el caso de la cianhidrina de propiofenona, el metilo se apantalla en 0.01 ppm, mientras el metileno se desapantalla. En cuanto a las señales de los arilos, que deberían apantallarse, se aprecia que solamente los protones más influidos por el fenilo del MPA lo hacen, los protones en posición *orto* (fenilos) y los protones H(1') y H(9') del 2-naftilo.

Estos resultados son análogos a los que se muestran para los derivados de (*R*)-MPA de las cianhidrinas de configuración contraria: el metilo de la cianhidrina de acetiltiofeno no se mueve, y sólo H(4') se apantalla. En el caso de la cianhidrina de (4'-metil)acetofenona, el metilo Me(1') se apantalla en 0.02 ppm, junto con el metilo Me(4') y los protones en posición *orto* (Figura 199).

A partir de estos datos, se puede proponer un método para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α a través de un derivado de MPA por comparación de dos espectros de RMN en dos disolventes de polaridad suficientemente distinta, por ejemplo cloroformo-*d* y metanol-*d*₄. Si se elige el derivado de (*R*)-MPA y las señales del arilo se desapantallan al cambiar el disolvente por uno de mayor polaridad, produciendo unos valores de $\Delta\delta^{C/M}$ negativos y por otro lado, las señales del sustituyente alifático se apantallan, produciendo unos valores de $\Delta\delta^{C/M}$ positivos, la configuración absoluta es la que se muestra en la Figura 200a. En caso contrario, si no se aprecian movimientos de las señales del sustrato o se apantallan en pequeña magnitud, la configuración absoluta es la mostrada en la Figura 200b. Si se elige preparar el derivado de (*S*)-MPA, la configuración absoluta es la contraria que si se utiliza el derivado anterior, tal y como se representa en las Figuras 200c y 200d.

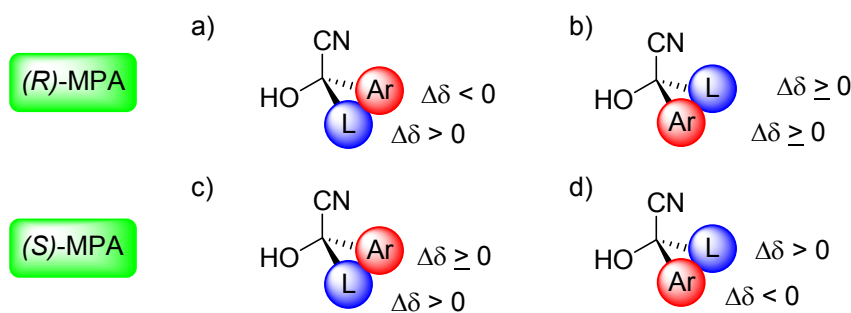


Figura 200. Distribución de signos de $\Delta\delta^{C/M}$ para la asignación de la configuración absoluta de cianhidrinas con un sustituyente aromático en α .

¹H NMR experiments conducted in different solvents allow establishing a procedure to determine the absolute configuration of ketone cyanohydrins by means of the preparation of a single MPA derivative.

In the case of α -arilsubstitued cyanohydrins, NMR spectra are recorded for one MPA derivative in two solvents of different enough polarity, for instance, chloroform-d and methanol-d₄. Relative energy changes of the main conformers in equilibrium allow the deshielding effects, but also the resulting shielding effects over cyanohydrin substituents that can be used to assign, in some cases, the absolute configuration.

This is an alternative method to that based on the preparation of both MPA derivatives, though its main limitation is the assessment of shielding effects, which often have small values to avoid assignment mistakes.

8.2.3. Cianhidrinas derivadas de cetonas: Experimentos de RMN a temperatura variable

Para desarrollar un procedimiento que permita la asignación de la configuración absoluta de cianhidrinas de cetonas mediante la utilización de un único enantiómero del auxiliar quiral (MPA) por la comparación de espectros a distintas temperaturas, es necesario analizar cuáles son los efectos producidos en el equilibrio conformacional (Figura 201) al disminuir la temperatura y su traducción en los espectros de RMN. Debido a las diferencias de comportamiento encontradas entre las cianhidrinas alifáticas y las cianhidrinas con un sustituyente aromático en α , se estudiarán por separado. Comenzaremos así por las primeras.

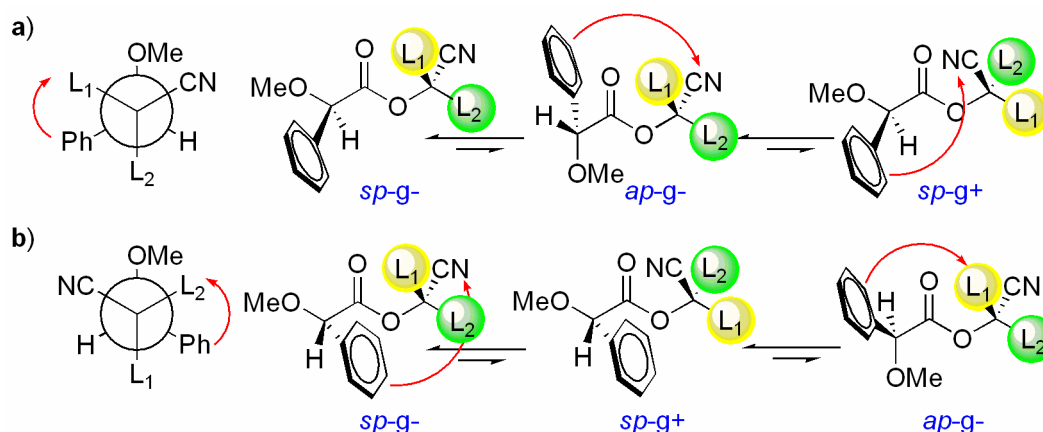


Figura 201. Equilibrio conformacional de los ésteres de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de cianhidrinas de cetonas [B3LYP (PCM, CHCl₃)].

Según el equilibrio que se muestra en la Figura 201, la disminución de la temperatura debería conducir hacia un aumento de población del conformero *sp-g-* para el derivado de (*R*)-MPA. En el caso del derivado de (*S*)-MPA, se espera un incremento de población del conformero más estable, *sp-g-*. Acompañando a este proceso, también se espera un incremento de población del segundo conformero más estable, el *sp-g+*. Ambos son los conformeros más estables según los estudios teóricos en fase gas y en disolución de cloroformo (Tabla 31). En cualquier caso, se espera un incremento de la población de ambos en su conjunto. Como consecuencia de esta redistribución de poblaciones deben observarse los siguientes cambios en los espectros de RMN:

a) En el derivado de (*R*)-MPA,¹⁵⁸ debe observarse que las señales del sustituyente apantallado en el conformero *sp-g-* (L₁) se apantallan todavía más debido al aumento de población de este conformero en el equilibrio (Figura 201a). Mientras, el sustituyente L₂ debe desapantallarse ligeramente o permanecer inalterado debido a la disminución de la población del conformero *ap-g+* (recordemos que su contribución al equilibrio es menor 0.97 kcal/mol, Tabla 31).

b) En el derivado de (*S*)-MPA,¹⁵⁹ debe observarse un mayor apantallamiento de las señales del sustituyente L₂ debido en gran medida al aumento de población del conformero *sp-g+* y en menor medida al aumento de la población del *sp-g-* (Figura 201b), que es el más estable, pero contribuye menos al apantallamiento del sustituyente L₂. Por otro lado, se espera

¹⁵⁸ Por cuestiones de simetría, este comportamiento también se espera para los derivados de (*S*)-MPA de cianhidrinas de configuración contraria.

¹⁵⁹ Por cuestiones de simetría, este comportamiento también se espera para los derivados de (*R*)-MPA de cianhidrinas de configuración contraria.

observar un desapantallamiento de las señales de L₁ debido a la disminución de la población del conformero *ap-g-*, en el que está apantallado este sustituyente (Tabla 31).

Tabla 31. Energías relativas (kcal/mol) obtenidas para los distintos conformeros de los ésteres de MPA de (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo.

Conformero	<i>(R)</i> -MPA			<i>(S)</i> -MPA		
	AM1	B3LYP (fase gas)	B3LYP (PCM/CHCl ₃)	AM1	B3LYP (fase gas)	B3LYP (PCM/CHCl ₃)
<i>sp-g+</i>	0.00	0.07	0.18	0.20	0.00	0.58
<i>sp-g-</i>	0.12	0.00	0.00	0.59	1.18	0.00
<i>sp-a</i>	0.62	0.77	1.18	0.69	1.72	1.26
<i>ap-g+</i>	1.08	0.23	0.97	0.46	1.01	1.06
<i>ap-g-</i>	1.52	0.92	0.03	0.00	0.98	0.76
<i>ap-a</i>	1.98	1.42	1.96	0.85	1.99	2.16

Para comprobar la veracidad de estas hipótesis hemos escogido los derivados de MPA de la cianhidrina de (-)-mentona como compuesto modelo.

En el derivado de (*R*)-MPA (Figura 202), se observa que las señales de los metilos Me(8'), Me(9') y los protones H(7') y H(2') se apantallan a medida que disminuye la temperatura, reflejando el aumento de población del conformero *sp-g-*, donde están apantallados estos protones. Simultáneamente, las señales del metilo Me(10'), el metileno CH₂(6') y H(5') se desapantallan, reflejando la menor contribución de los conformeros que ejercen un apantallamiento sobre estos protones. Estos movimientos de las señales se expresan como diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta^{T_1T_2}$), obtenidas al restarle al desplazamiento químico de una señal a una temperatura (T₁, por ejemplo 298 K) el desplazamiento químico de la misma señal a una temperatura más baja (T₂, por ejemplo 183 K).¹⁶⁰ Los valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ para el éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de (-)-mentona se muestran en la Tabla 32, y son positivos para el Me(8'), Me(9') y los protones H(7') y H(2'), y negativos para el Me(10'), el CH₂(6') y H(5').

¹⁶⁰ $\Delta\delta^{T_1T_2} = \delta(T_1) - \delta(T_2)$, por tanto las señales que se desapantallan al disminuir la temperatura poseen signo de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ negativo y las que se apantallan, positivo.

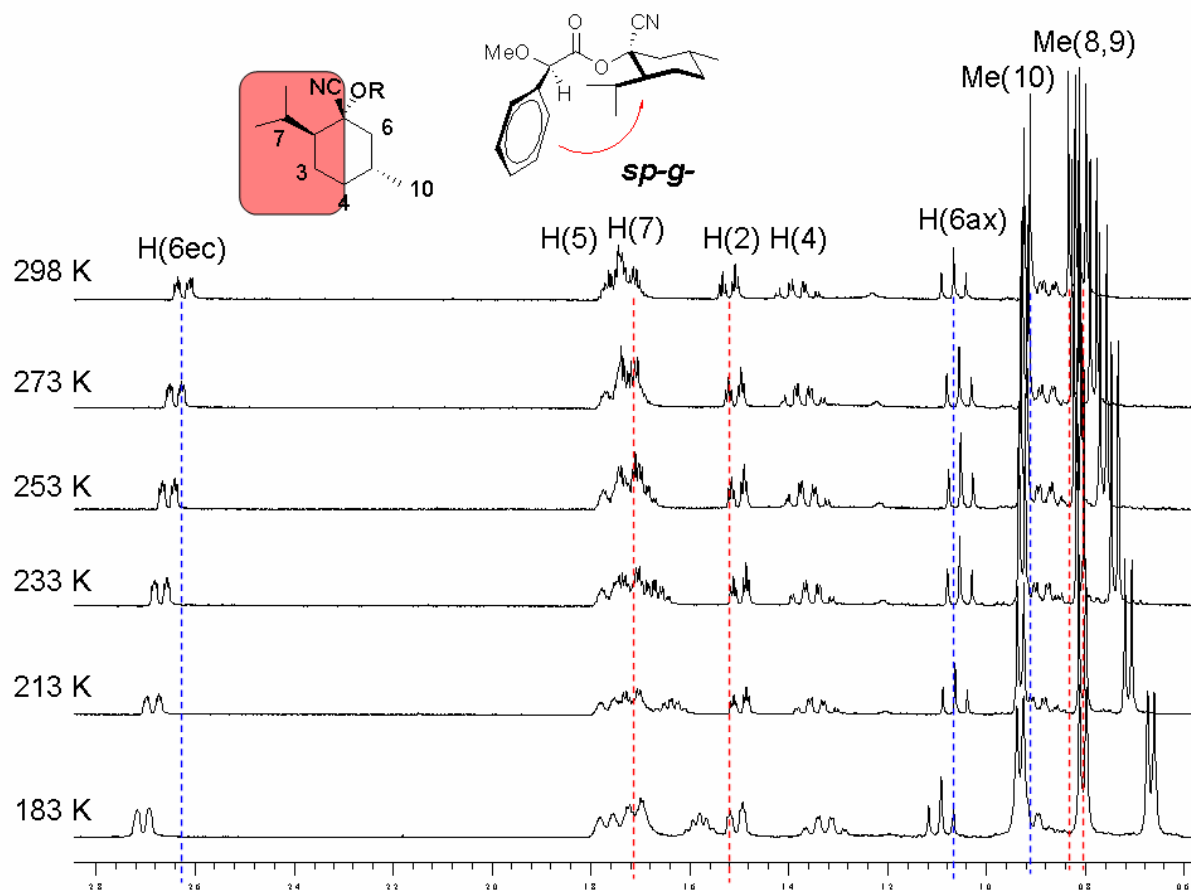
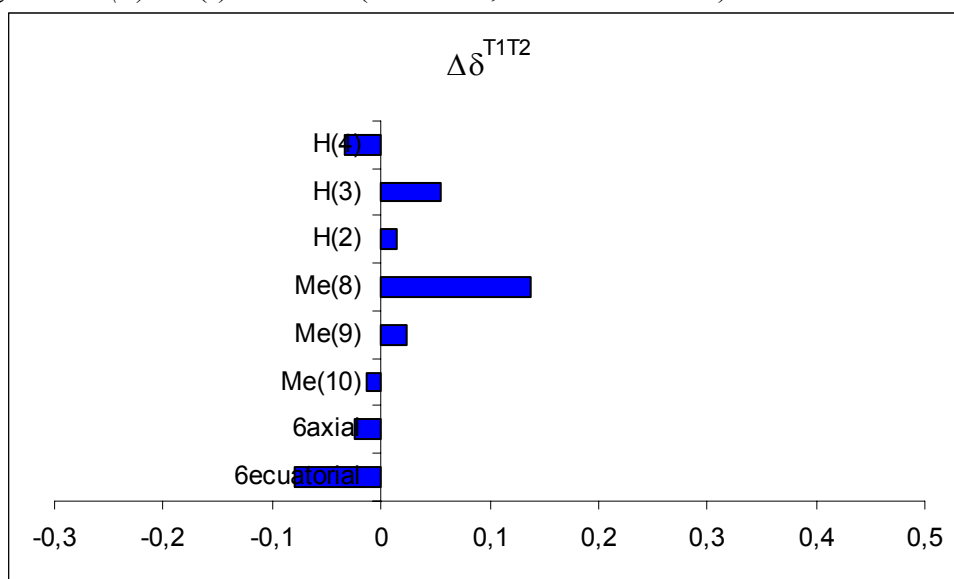


Figura 202. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*R*) de (-)-mentona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).¹⁶¹

Tabla 32. Valores de $\Delta\delta^{\text{T1T2}}$ ($T_1 = 298\text{ K}$, $T_2 = 183\text{ K}$) del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*R*) de (-)-mentona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



¹⁶¹ La zona sombreada indica el sustituyente apantallado por el fenilo del MPA.

Análogos experimentos con el éster de (*S*)-MPA de la misma cianhidrina muestran que las señales Me(10'), H(6'axial), H(6'ecuatorial) y H(5') se apantallan a medida que disminuye la temperatura, mientras que las señales de los metilos Me(8'), Me(9') y del protón H(7') se desapantallan (Figura 203). Estos movimientos reflejan el desplazamiento del equilibrio hacia los conformero *sp-g+*. En este conformero es posible que algunos de los protones del sustituyente L₁ se sitúen coplanares al carbonilo y estén bajo la influencia del fenilo, como en el caso del protón H(2'), que se desplaza hacia campo alto, mientras que al resto de los protones del mismo sustituyente no les ocurre lo mismo; es decir, no se encuentran afectados por el fenilo (como por ejemplo el isopropilo), y se desapantallan (Figura 203).

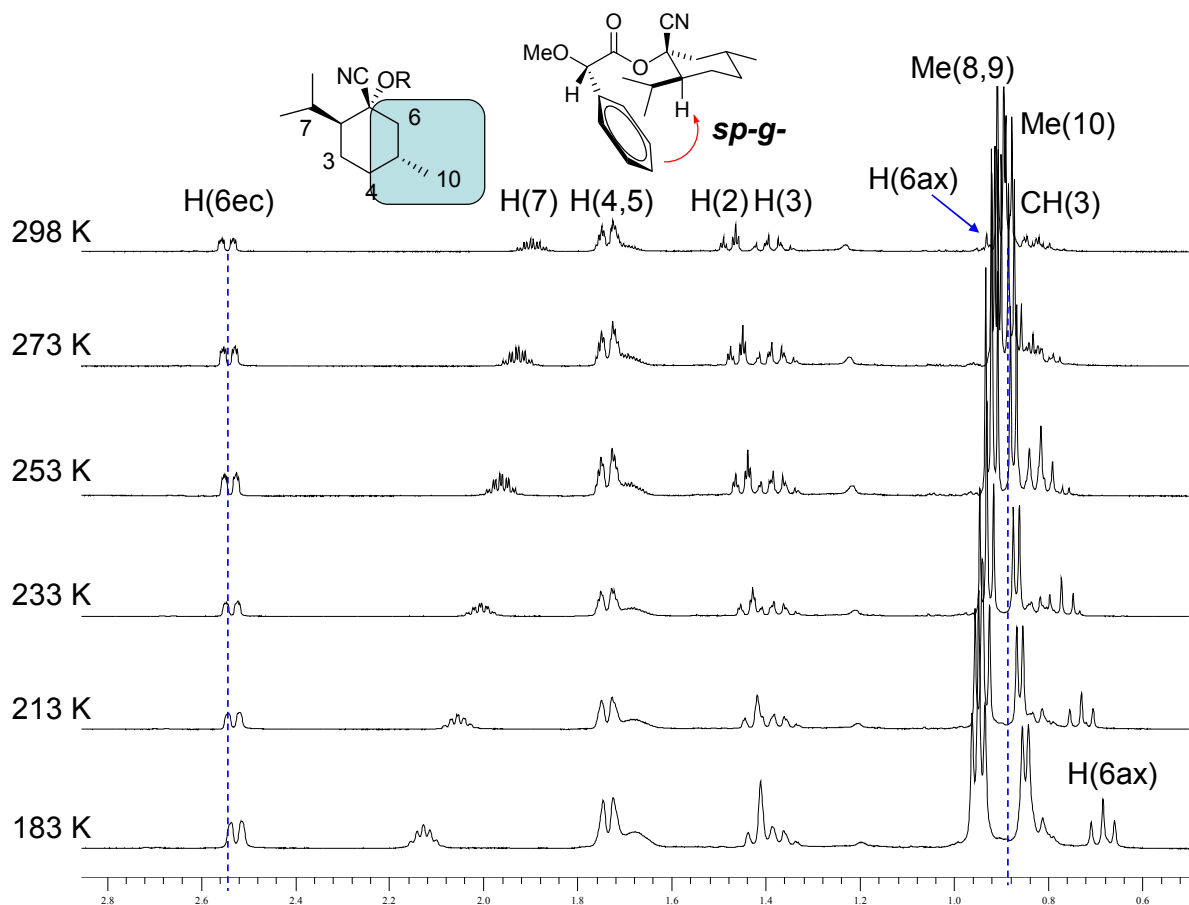
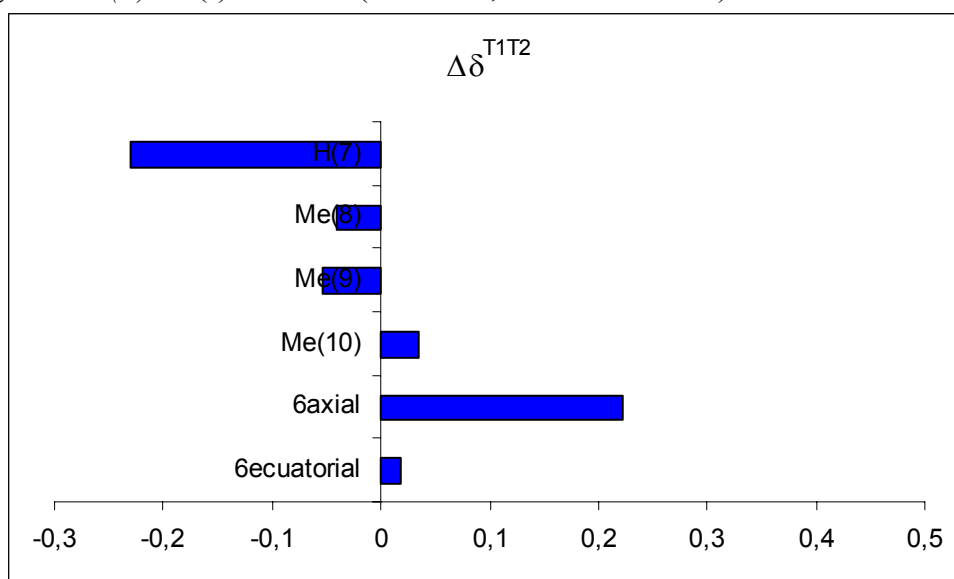


Figura 203. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*R*) de (-)-mentona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

Los valores de $\Delta\delta^{\text{T1T2}}$ correspondientes a las señales del éster de (*S*)-MPA de la cianhidrina de (-)-mentona se encuentran representados en la Tabla 33.

Tabla 33. Valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ ($T_1 = 298\text{ K}$, $T_2 = 183\text{ K}$) del éster de (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*R*) de (-)-mentona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



Por lo tanto, se comprueba la validez de las hipótesis anteriores, y a la vista de los resultados, es posible formular un método para la asignación de la configuración absoluta de este tipo de cianhidrinas mediante el análisis de un único derivado de MPA, comparando su espectro de RMN a distintas temperaturas. Así, tras calcular las diferencias de desplazamientos químicos ($\Delta\delta^{T_1T_2}$) de las señales de cada sustituyente, L_1 y L_2 , la configuración absoluta se asigna según las distribuciones de signos mostradas en la Figura 204. Esto es, si se elige preparar el derivado de (*R*)-MPA, el sustituyente que presente unos valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ negativos, se coloca en el lugar de L_2 en la Figura 204a y el que presente valores positivos, en el lugar de L_1 . Por el contrario, si se ha elegido preparar el derivado de (*S*)-MPA, el sustituyente con valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ negativos se coloca en el lugar de L_1 y el que presente valores positivos, en el lugar de L_2 según la representación de la Figura 204b.

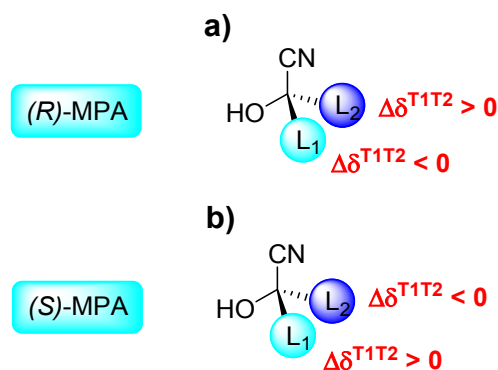


Figura 204. Distribuciones de signos de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ para los ésteres de (a) (*R*) y (b) (*S*)-MPA de cianhidrinas derivadas de cetonas.

Para comprobar la generalidad de este método se han analizado toda una serie de cianhidrinas de configuraciones absoluta conocidas y con una amplia variedad estructural. En las Figuras y Tablas siguientes se muestran los espectros a distintas temperaturas de los ésteres de MPA de las cianhidrinas estudiadas y los $\Delta\delta^{T1T2}$ calculados respectivamente, comenzando por las que poseen estructuras cíclicas.

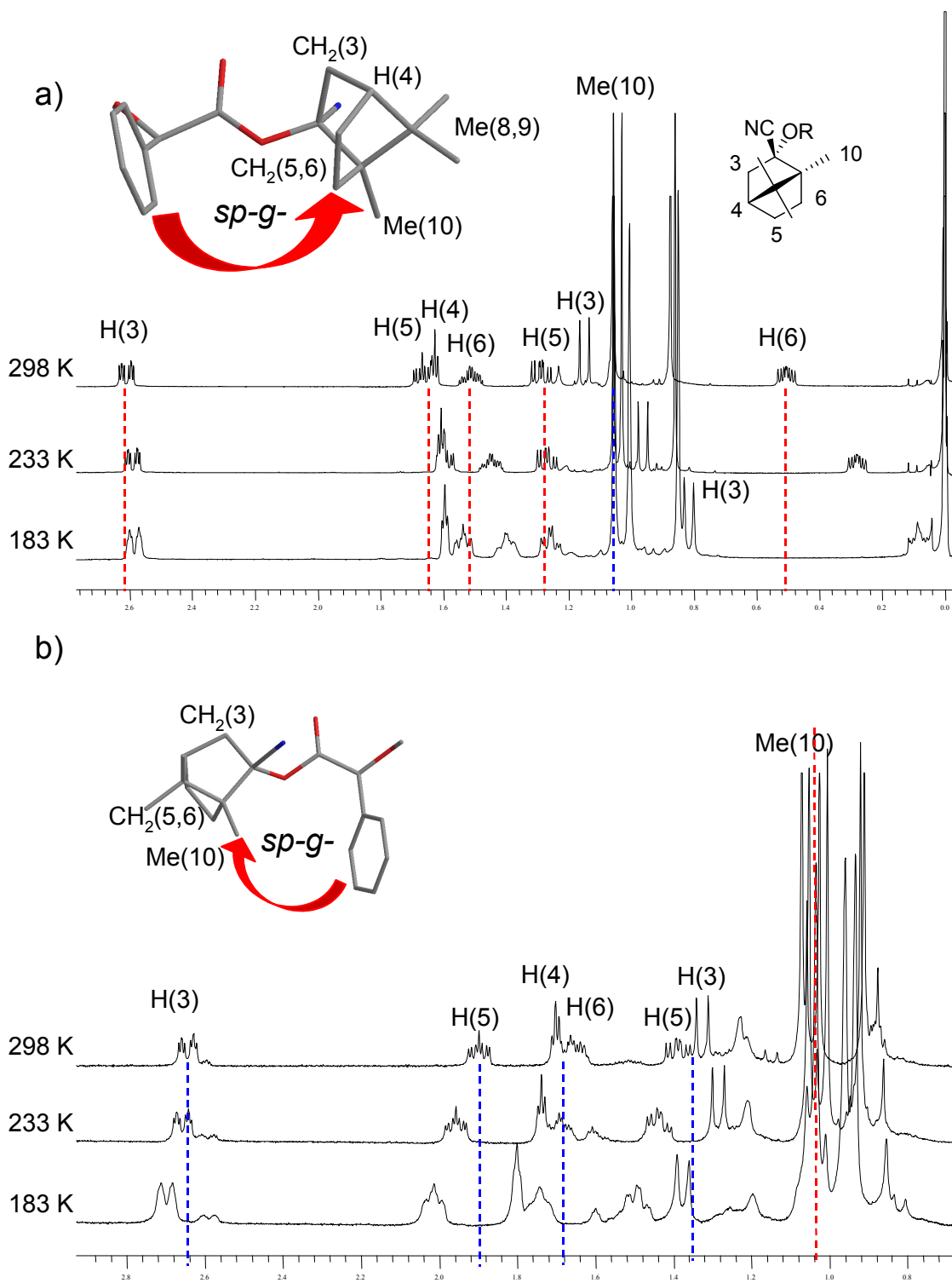


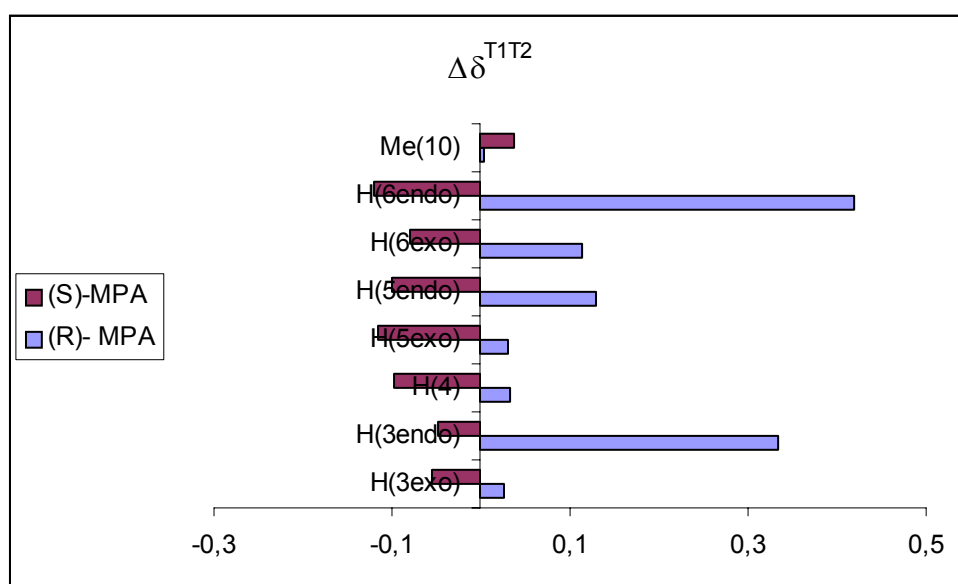
Figura 205. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (a) (R) -MPA y (b) (S) -MPA de la cianhidrina de configuración (R) de (+)-alcanfor (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

En la Figura 205 se muestran los espectros a distintas temperaturas de los ésteres de MPA de la cianhidrina de configuración (R) de (+)-alcanfor. Los signos de $\Delta\delta^{RS}$ de este compuesto, que se muestran en el capítulo anterior, presentaban signos distintos para el metilo

Me(10') y para el resto de los protones de la cianhidrina. Es decir, Me(10') se comporta como L₁, se apantalla en el éster de (*S*)-MPA y el resto del ciclo como L₂, que se apantalla en el éster de (*R*)-MPA. Al disminuir la temperatura, el comportamiento continúa siendo análogo a lo observado a temperatura ambiente en los dos diastereoisómeros. Al disminuir la temperatura, el derivado de (*R*)-MPA muestra que todas las señales, excepto el metilo Me(10'), se encuentran afectadas por el fenilo, tal y como parece indicar la representación tridimensional de la Figura 205a, por lo que se apantallan con la disminución de la temperatura ($\Delta\delta^{T1T2} > 0$). En el derivado de (*S*)-MPA, solamente la señal del metilo Me(10') se apantalla con la disminución de la temperatura, (confórmero *sp-g*-), en el que sólo se sitúa este grupo bajo la influencia del anillo aromático del MPA (Figura 205b).

Los metilos Me(8') y Me(9') no se encuentran bajo los efectos anisotrópicos apantallantes del fenilo del MPA en ninguno de los dos derivados, por lo que no se muestran en la Tabla 34, junto a los demás valores de $\Delta\delta^{T1T2}$.

Tabla 34. Valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ ($T_1 = 298$ K, $T_2 = 183$ K) de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*R*) de (+)-alcanfor (500 MHz, CS₂: CD₂Cl₂ 4:1).



Otro ejemplo es el de (1*R*,5*S*,6*R*)-6-hidroxibiciclo[3.2.0]hept-2-eno-6-carbonitrilo (**109.2**), cuyos ésteres de MPA se muestran en la Figura 206, donde se observa que en el derivado de (*R*)-MPA las señales más afectadas por el fenilo del MPA y que se apantallan claramente al disminuir la temperatura (Figura 206a), son las correspondientes al metileno CH₂(4') y al metino CH(3'), produciendo unos valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ positivos, mientras las

señales del metileno CH₂(7') se desapantallan al disminuir la temperatura ($\Delta\delta^{T1T2} < 0$). Los protones H(1') y H(5') quedan fuera de la influencia del fenilo en los dos derivados (Figura 206 y Tabla 35).

En el derivado de (*S*)-MPA, el metileno CH(7') es el más afectado por el fenilo del auxiliar, por lo que se observa un apantallamiento de estas señales, sobre todo de H(7'endo), además del protón H(2'), generando unos valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ positivos (Figura 206b y Tabla 35). Como era de esperar, las señales del metileno CH₂(4') se desapantallan ($\Delta\delta^{T1T2} < 0$).

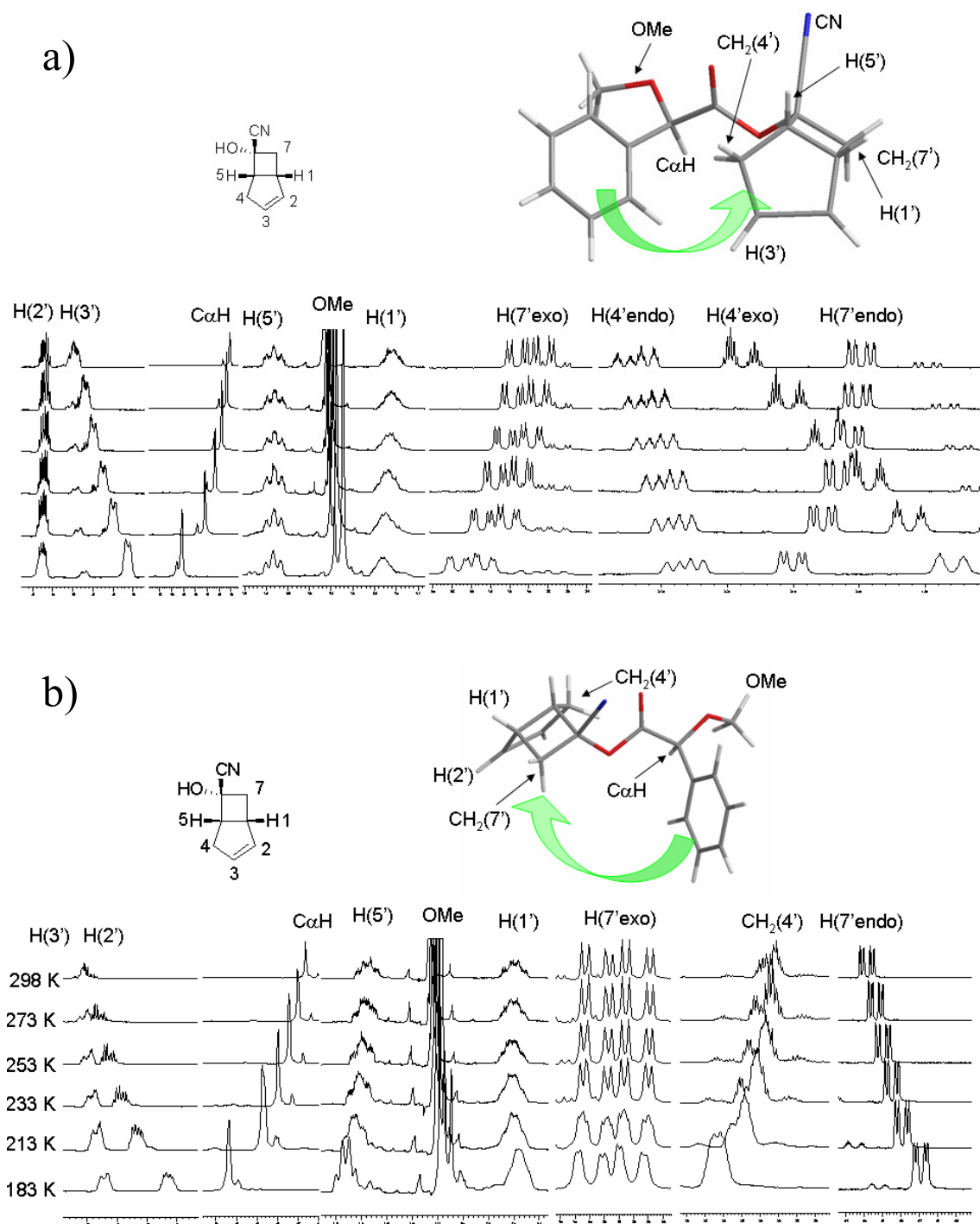
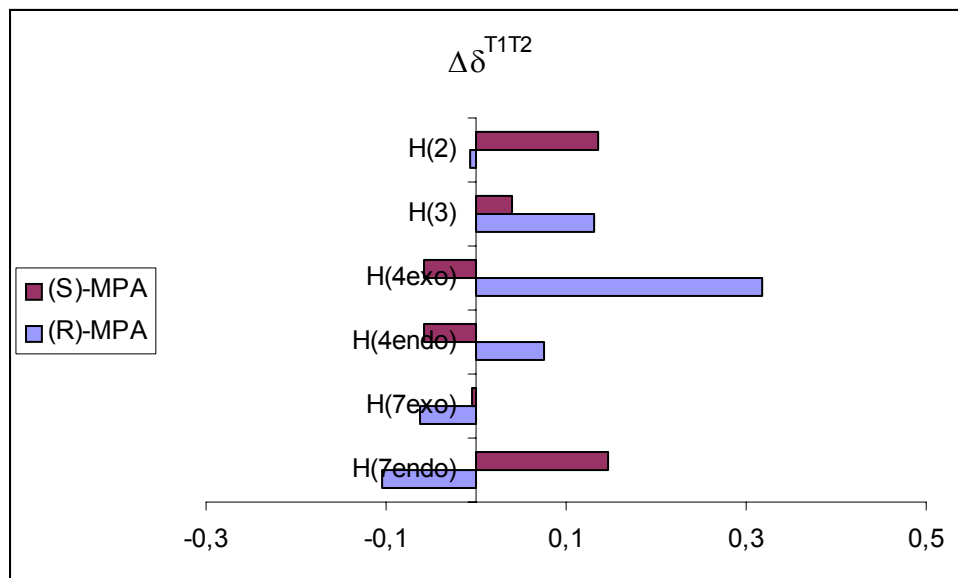


Figura 206. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas de los ésteres de (a) (*R*)-y (b) (*S*)-MPA de (1*R*,5*S*,6*R*)-6-hidroxibiciclo[3.2.0]hept-2-eno-6-carbonitrilo ($\text{CS}_2\text{:CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1, 500 MHz).

Tabla 35. Valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ ($T_1 = 298$ K, $T_2 = 183$ K) de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de (1*R*,5*S*,6*R*)-6-hidroxibiciclo[3.2.0]hept-2-eno-6-carbonitrilo (500 MHz, CS₂: CD₂Cl₂ 4:1).



Los ésteres de MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de 4-colesten-3-ona (**109.12**), el siguiente ejemplo, muestran resultados similares a los anteriores, aunque los desapantallamientos producidos en el metino CH(4') y el metileno CH₂(6') del derivado de (*R*)-MPA son, en general, muy débiles en magnitud y los apantallamientos en los protones del metileno CH₂(2') son de distinta magnitud para cada uno de los protones por la disposición relativa al fenilo del MPA (Figura 207a).

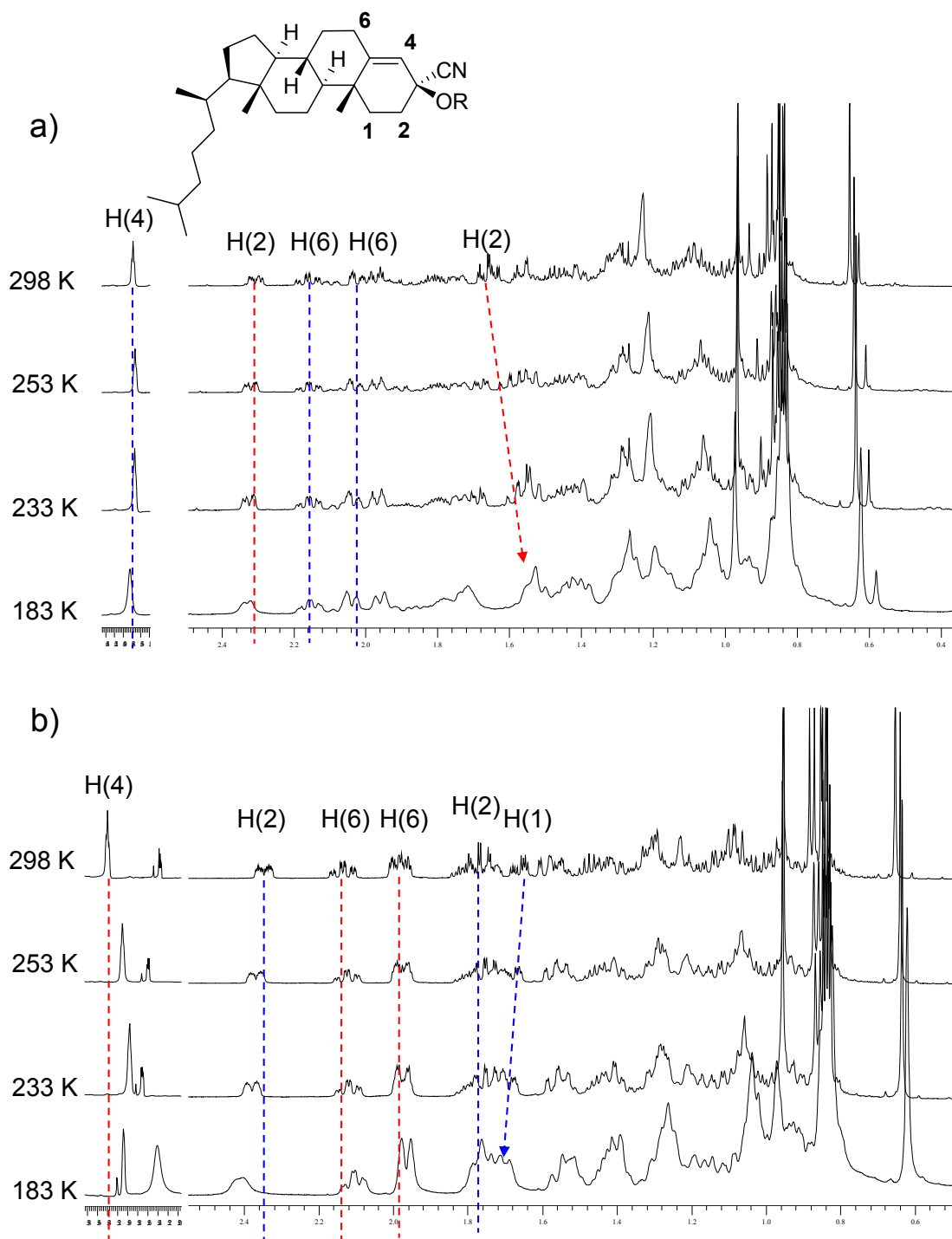
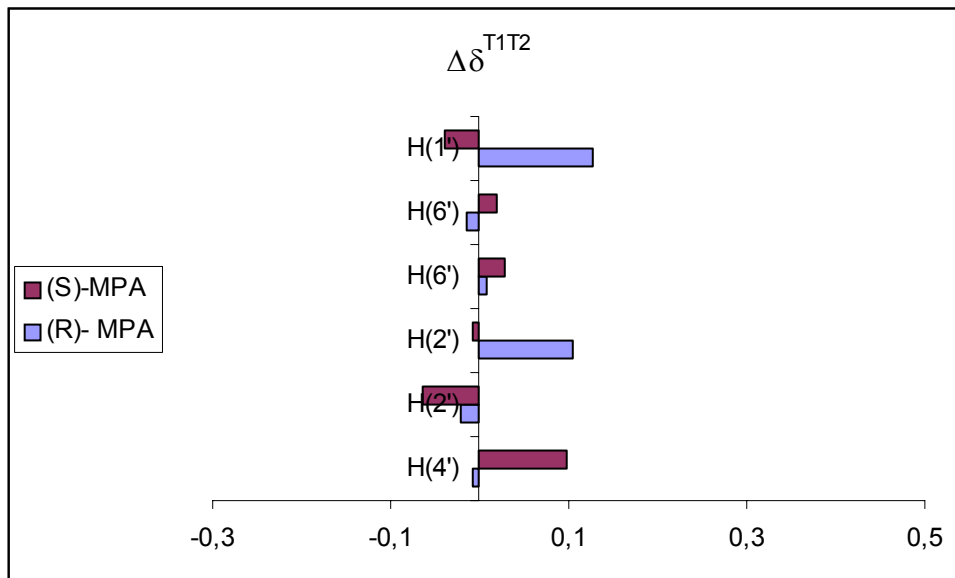


Figura 207. Espectros de RMN de ¹H a diferentes temperaturas del éster de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de 4-colesten-3-ona (500 MHz, CS₂: CD₂Cl₂ 4:1).

Los espectros del derivado de (*S*)-MPA (Figura 207b) muestran los desapantallamientos de los metilenos H(2') y H(1'), generando unos valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ negativos (Tabla 36),

mientras las señales del metino CH(4') y del metileno CH₂(6') se apantallan al disminuir la temperatura ($\Delta\delta^{T1T2} > 0$).

Tabla 36. Valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ ($T_1 = 298$ K, $T_2 = 183$ K) del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración *S* de 4-colesten-2-ona (500 MHz, CS₂: CD₂Cl₂ 4:1).



En lo referente a las cianhidrinas cíclicas, el método funciona en todos los casos estudiados. Se debe tener un especial cuidado a la hora de seleccionar cuáles son los protones que están afectados por el fenilo del MPA en cada derivado. Para ello es necesario inspeccionar con cuidado las estructuras, utilizando los modelos correspondientes a los conformeros *sp-g-* y si resulta necesario, también los conformeros *sp-g+*.

Otro caso distinto es el de las cianhidrinas lineales, en las que se deben tomar los datos de los metilenos en posición β al hidroxilo con cautela, ya que además de los efectos producidos por el anillo aromático, también cobran importancia los producidos por el carbonilo, que pueden afectar seriamente a los movimientos de las señales y por tanto, a los signos de $\Delta\delta^{T1T2}$. Las Figuras 208 y 209 muestran los espectros de RMN de los ésteres de MPA de las cianhidrinas (*S*)-2-hidroxi-2-metilheptanonitrilo y (*S*)-2-hidroxi-2,4-dimetilpentanonitrilo respectivamente, donde se puede apreciar que los desplazamientos de las señales del metileno al disminuir la temperatura no presentan el comportamiento esperado según el equilibrio conformacional comentado anteriormente. La impredecibilidad del comportamiento de estas señales con la temperatura se debe al efecto del carbonilo y provoca que cada protón del metileno sufra efectos diferentes o iguales dependiendo de la disposición

de cada uno respecto al carbonilo, por lo que no deben ser utilizados como señales de diagnóstico.

Sin embargo, el resto de los protones muestran un comportamiento de acuerdo con lo predicho anteriormente. Así, en los espectros a distintas temperaturas de los derivados de (*R*)-MPA, las señales de Me(6') y los metilenos CH₂(4' y 5') de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2-metilheptanonitrilo (Figura 208a) y las correspondientes al Me(5') y el metino CH(4') de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2,4-dimetilpentanonitrilo (Figura 209a) se desapantallan ($\Delta\delta^{T1T2} < 0$), de acuerdo con el equilibrio conformacional propuesto, mientras los metilos Me(1') de ambas cianhidrinas se apantallan con la disminución de la temperatura ($\Delta\delta^{T1T2} > 0$).

En lo relativo al derivado de (*S*)-MPA, las señales de Me(6') y los metilenos CH₂(4' y 5') de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2-metilheptanonitrilo (Figura 208b) y las correspondientes al Me(5' y 6') y el metino CH(4') de la cianhidrina (*S*)-2-hidroxi-2,4-dimetilpentanonitrilo (Figura 209b) se apantallan al disminuir la temperatura, produciendo valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ positivos, mientras los metilos Me(1') de los dos sustratos se desapantallan al disminuir la temperatura y por tanto, los signos de $\Delta\delta^{T1T2}$ son negativos (Tablas 37 y 38).

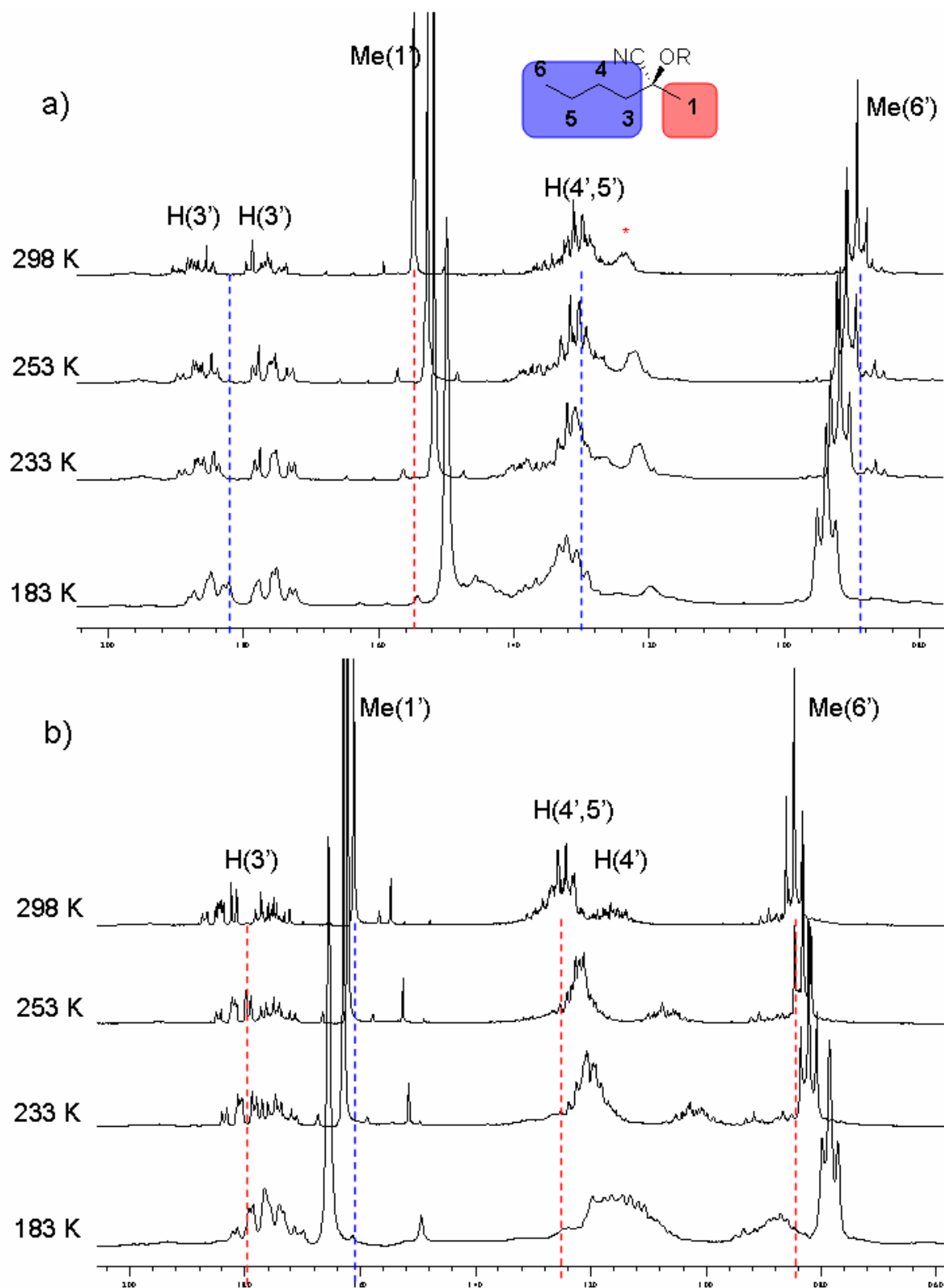
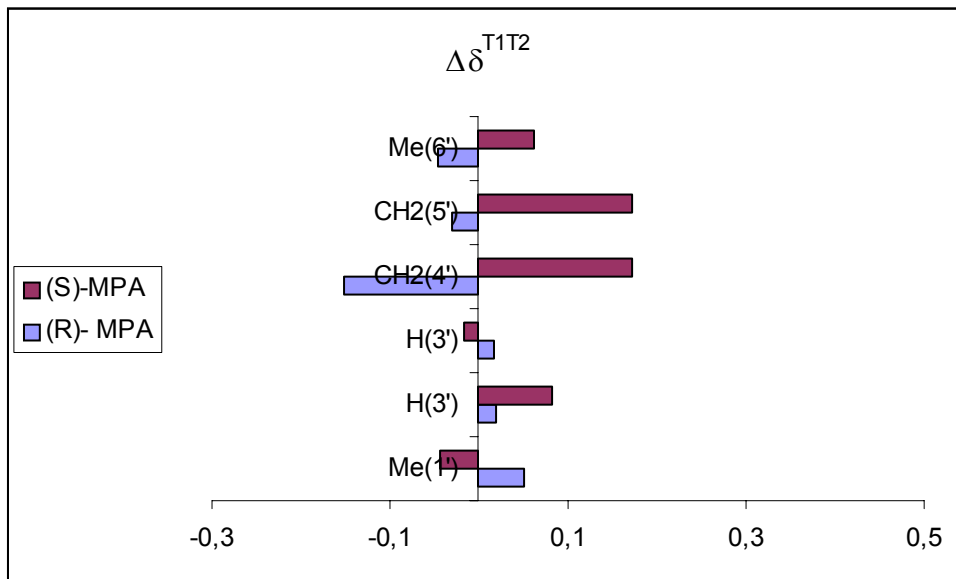


Figura 208. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de 2-hexanona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

Tabla 37. Valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ ($T_1 = 298$ K, $T_2 = 183$ K) de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de 2-hexanona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



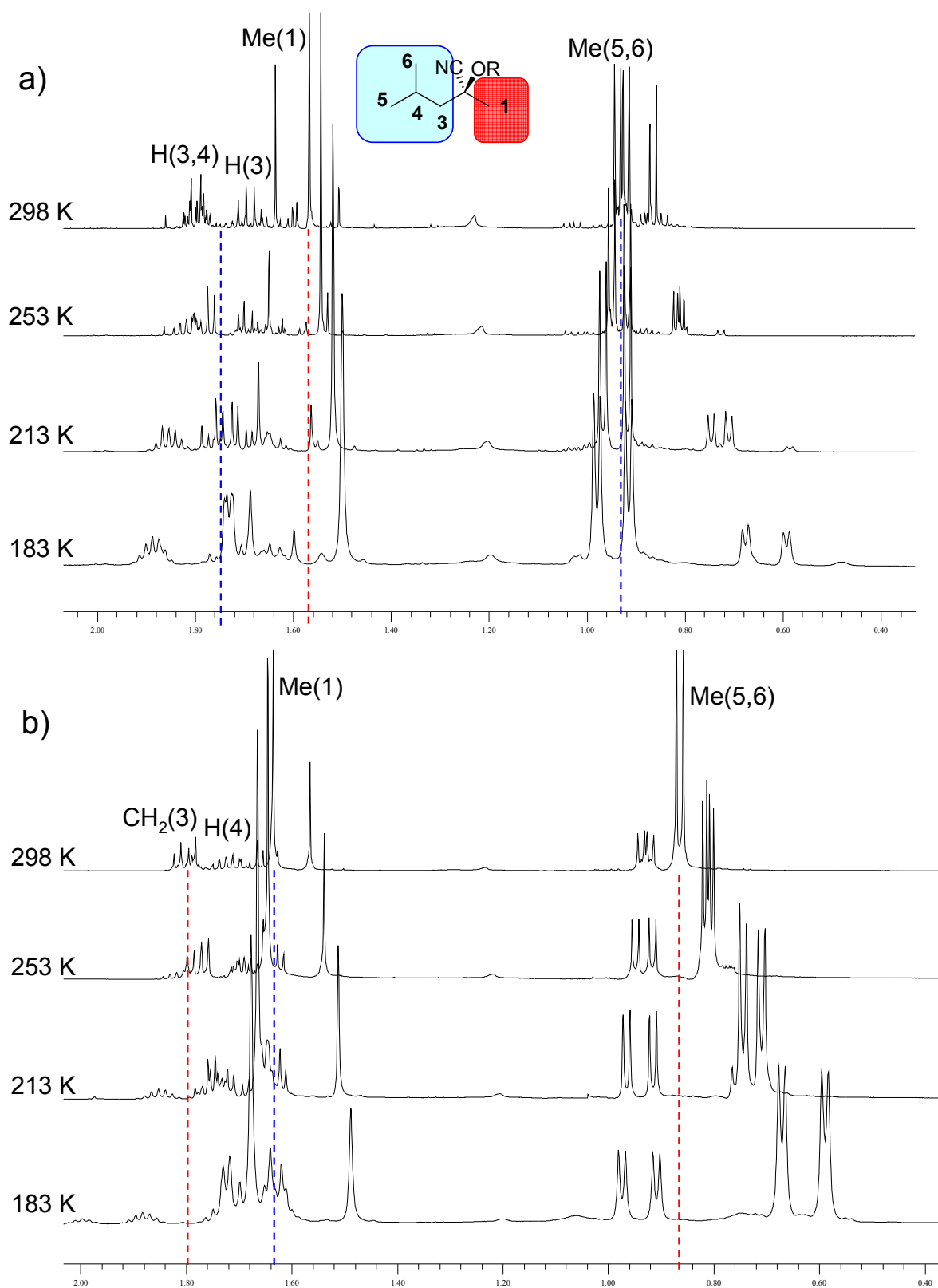
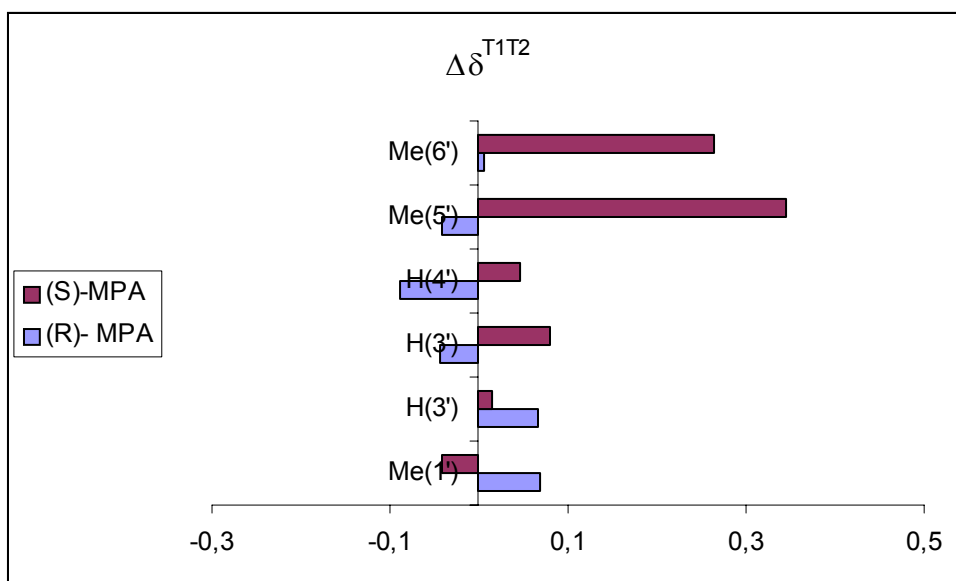


Figura 209. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de 4-metil-2-butanona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

Tabla 38. Valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ ($T_1 = 298$ K, $T_2 = 183$ K) de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de 4-metil-2-butanona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



Como se ha podido comprobar, en los casos anteriores el método funciona correctamente, teniendo en cuenta únicamente que los protones H(3') deben descartarse como señales de diagnóstico. Otro caso lo forman las cianhidrinas de 4-fenilbutan-2-ona, bencilacetona y *trans*-bencilidenacetona, que se encuentran estructuralmente entre cianhidrinas alifáticas y α -arilsustituídas. Poseen un fenilo en su estructura, pero más alejado del centro quiral. Se muestra a continuación el comportamiento de sus ésteres de MPA con la disminución de la temperatura (Figuras 210, 211 y 212).

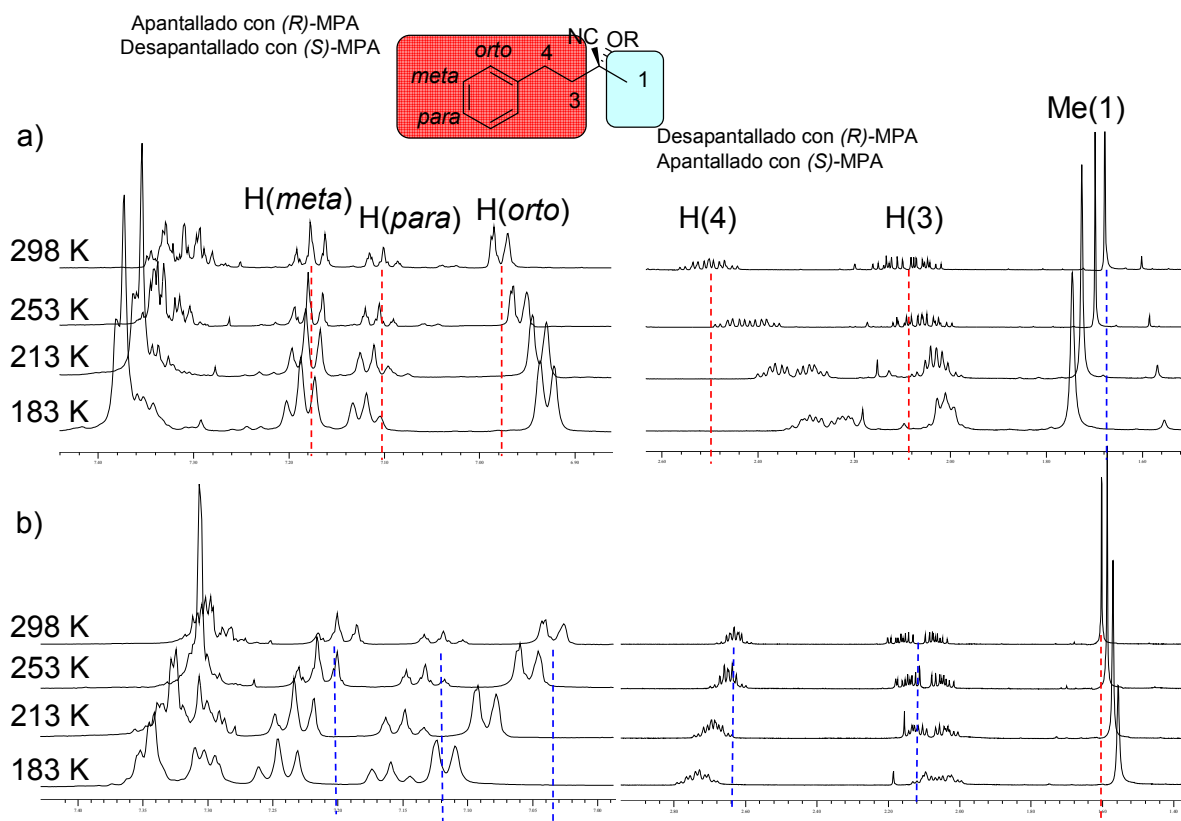


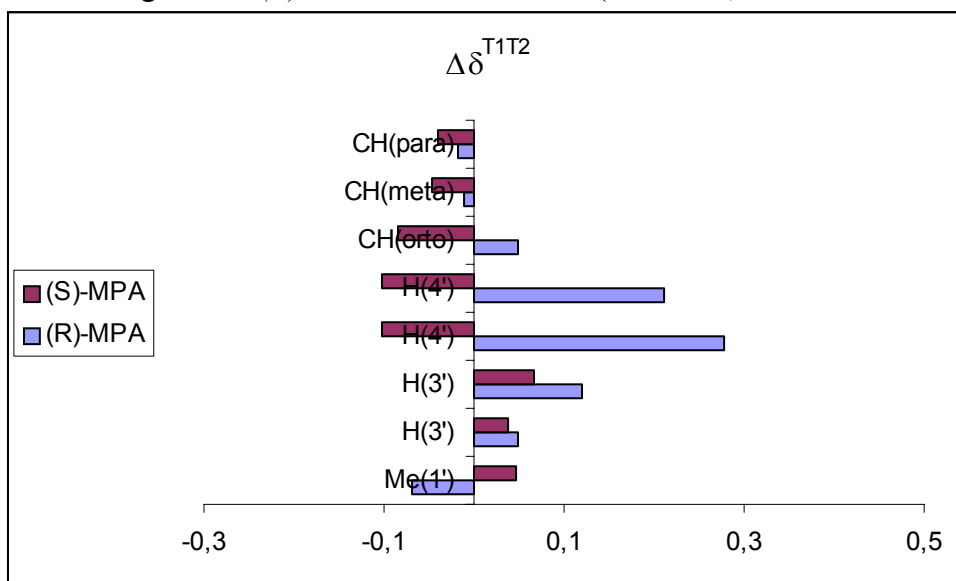
Figura 210. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*R*) de 4-fenilbutan-2-ona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

Como se puede observar en la Figura 210a, los protones aromáticos en posición *orto* y los metilenos $\text{CH}_2(2'$ y $3')$ se apantallan por el aumento de población del conformero más estable y generando valores de $\Delta\delta^{\text{TIT}2}$ positivos, mientras el metilo $\text{Me}(1')$ se desapantalla ($\Delta\delta^{\text{TIT}2} < 0$, Tabla 39). La única anomalía la constituyen los protones aromáticos en posiciones *meta* y *para*, que se comportan de manera inesperada, deberían apantallarse al disminuir la temperatura como las demás señales del sustituyente. Sin embargo, se desapantallan una pequeña magnitud en comparación con los movimientos del resto de las señales de la molécula, lo que probablemente sea debido a que el efecto anisotrópico del fenilo del MPA se ha debilitado a esa distancia.

Por otro lado, en el derivado de (*S*)-MPA (Figura 210b), se observa que la señal del metilo $\text{Me}(1')$ se apantalla con la disminución de la temperatura ($\Delta\delta^{\text{TIT}2} > 0$, Tabla 39), mientras las señales del metileno $\text{CH}_2(4')$ y las de todos los protones aromáticos se desapantallan ($\Delta\delta^{\text{TIT}2} < 0$, Tabla 39), de acuerdo con el equilibrio conformacional. Sin embargo, las señales del metileno $\text{CH}_2(3')$, se apantallan al disminuir la temperatura cuando

se espera que suceda lo contrario. Recordemos que estas señales en posición β al hidroxilo pueden estar bajo la influencia del carbonilo, lo que complica la predicción del signo de $\Delta\delta^{T1T2}$ de estas señales. Por lo tanto, se debe tener un cuidado especial con este tipo de protones en el caso de cianhidrinas lineales, como se ha visto anteriormente en otros ejemplos.

Tabla 39. Valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ ($T_1 = 298$ K, $T_2 = 183$ K) de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*R*) de 4-fenilbutan-2-ona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



Los ésteres de MPA de la cianhidrina (*S*)- de *trans*-bencilidenacetona (Figura 211) presentan comportamientos similares a los del ejemplo anterior. En el derivado de (*R*)-MPA, la señal del metilo $Me(1')$ se apantalla con la disminución de la temperatura ($\Delta\delta^{T1T2} > 0$, Tabla 40), mientras las señales de $H(3')$, $H(4')$ y los protones aromáticos se desapantallan ($\Delta\delta^{T1T2} < 0$, Tabla 40), de acuerdo con el equilibrio conformacional.

En cuanto al derivado de (*S*)-MPA (Figura 211b), los espectros de RMN muestran un apantallamiento de las señales de los protones $H(3')$, $H(4')$ y los protones aromáticos en posición *orto*, produciendo valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ positivos, mientras el metilo $Me(1')$ se desapantalla ($\Delta\delta^{T1T2} < 0$) al disminuir la temperatura. Sin embargo, los protones aromáticos en posiciones *meta* y *para* también se desapantallan ligeramente, al contrario de lo esperado. Esto parece indicar que la distancia respecto al fenilo del MPA condiciona los desplazamientos de estas señales.

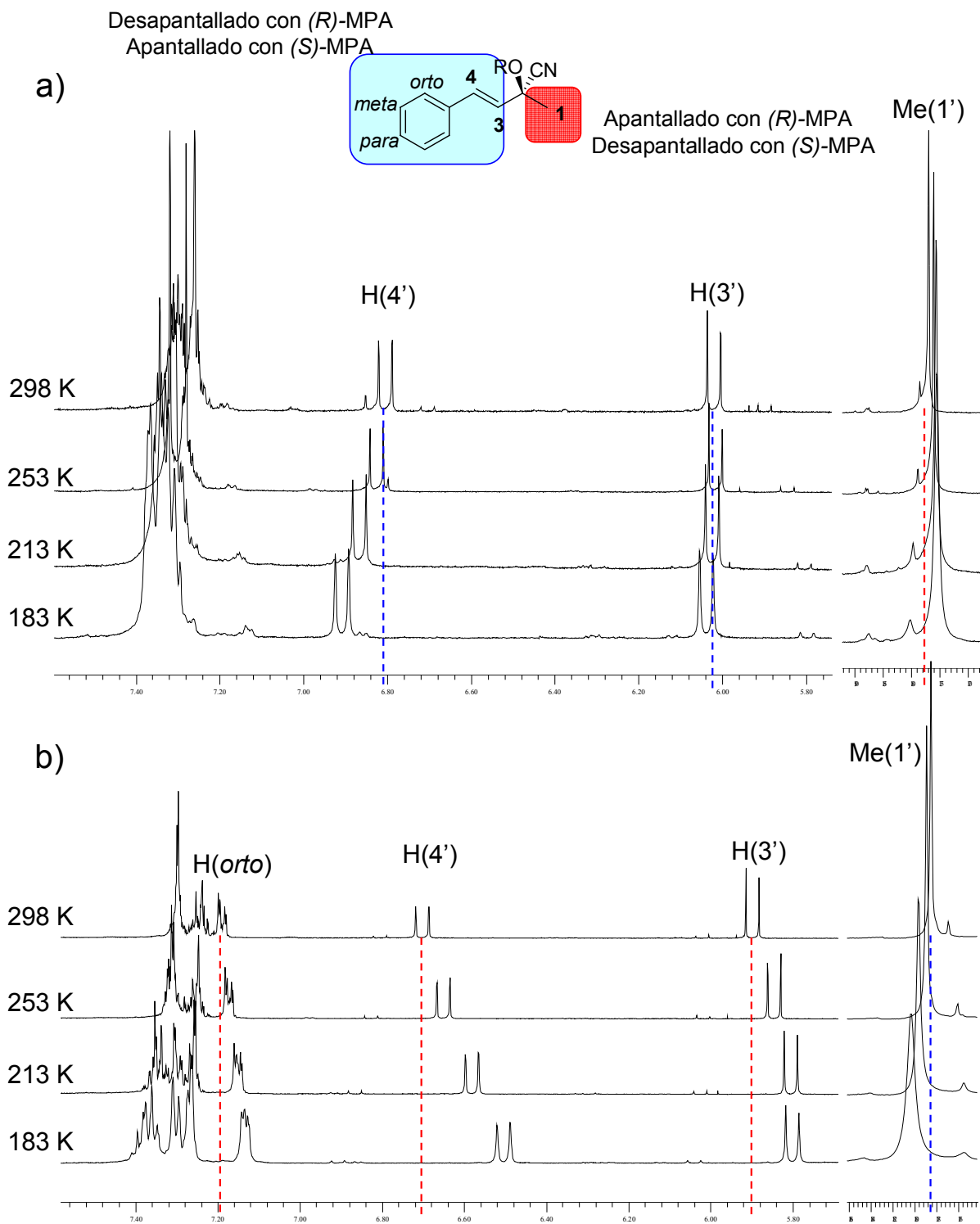
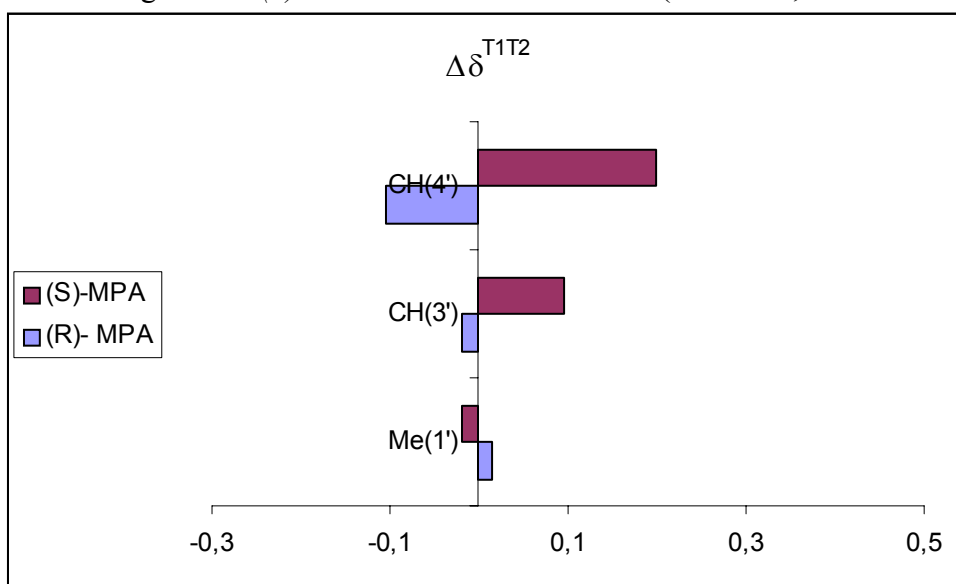


Figura 211. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de *trans*-benzilidenacetona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

Tabla 40. Valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ ($T_1 = 298$ K, $T_2 = 183$ K) de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de *trans*-bencilidenacetona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



Otro ejemplo similar a los dos últimos comentados, son los derivados de la cianhidrina de configuración (*S*) de bencilacetona (Figura 212). En el derivado de (*R*)-MPA, el metilo Me(1') se apantalla ligeramente, por lo que se obtienen signos de $\Delta\delta^{T1T2}$ positivos, mientras las señales del otro sustituyente se desapantallan ($\Delta\delta^{T1T2} < 0$, Tabla 41), de acuerdo con lo esperado. Sin embargo, el metileno muestra unos desplazamientos anómalos de sus señales, de los que es responsable el efecto anisotrópico del carbonilo, como se ha observado en otros ejemplos anteriormente (Figura 212a).

En cuanto a los derivados de (*S*)-MPA, la cianhidrina de bencilacetona muestra un apantallamiento de todas las señales del fenilo, además de las señales del metileno ($\Delta\delta^{T1T2} > 0$, Tabla 41), que también se apantallan, aunque bajo los efectos del carbonilo (Figura 212b) o por la proximidad del fenilo, o ambos. La diferencia con los ejemplos anteriores radica en que la distancia del fenilo de la cianhidrina al centro quiral y, por tanto al MPA, es menor en este caso, lo que evidencia que esa distancia es importante para que los protones *meta* y *para* de los fenilos de los sustratos se apantallen bajo el efecto anisotrópico del MPA.

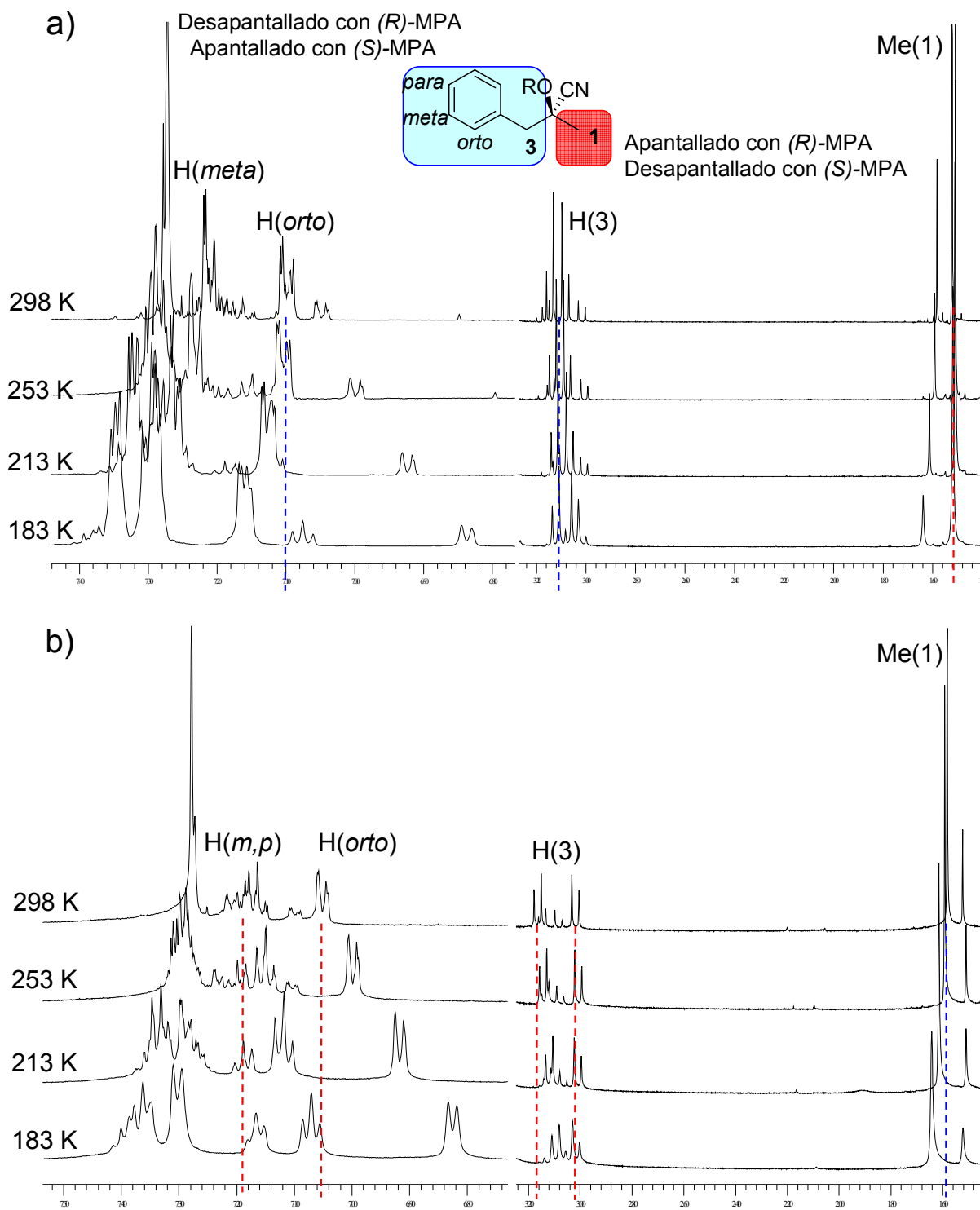
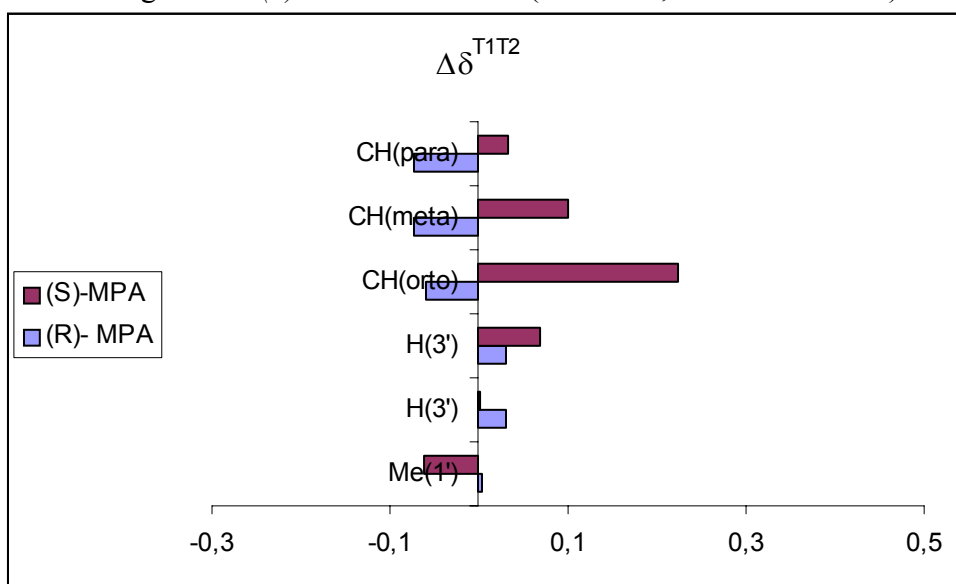


Figura 212. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de bencilacetona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

Tabla 41. Valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ ($T_1 = 298$ K, $T_2 = 183$ K) de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de bencilcetona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

Otros casos son los ésteres de MPA de las cianhidrinas de α -tetralona y 1-indanona, cianhidrinas cíclicas con un sustituyente aromático en α , cuyos espectros de RMN a distintas temperaturas se muestran en las Figuras 213 y 214. En el derivado de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*)- de α -tetralona, se observa que los protones de los metilenos $CH_2(3', 4'$ y $5')$ se apantallan a medida que disminuye la temperatura (Figura 213a) y producen unos valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ positivos, tal y como se espera, mientras los protones aromáticos $H(7')$, $H(8')$, $H(9')$ y $H(10')$ se desapantallan ($\Delta\delta^{T_1T_2} < 0$, Tabla 42). Estos resultados son completamente análogos a los mostrados para el derivado de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*)- de 1-indanona (Figura 214a y Tabla 43).

El derivado de (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*)- de α -tetralona (Figura 213b) muestra que los protones de los metilenos $CH_2(3', 4'$ y $5')$ se desapantallan con la disminución de la temperatura ($\Delta\delta^{T_1T_2} < 0$, Tabla 42), mientras el protón $H(10')$, probablemente el más cercano al fenilo del MPA, se apantalla ($\Delta\delta^{T_1T_2} > 0$, Tabla 42). El derivado de (*S*)-MPA de la cianhidrina (*S*) de 1-indanona (Figura 214b) muestra resultados análogos: los protones de los metilenos $CH_2(3'$ y $4')$ se desapantallan ($\Delta\delta^{T_1T_2} < 0$, Tabla 43), mientras el protón aromático $H(9')$ se apantalla ($\Delta\delta^{T_1T_2} > 0$), que también es el más cercano al fenilo del MPA. Sin embargo, $H(7')$ se desapantalla.

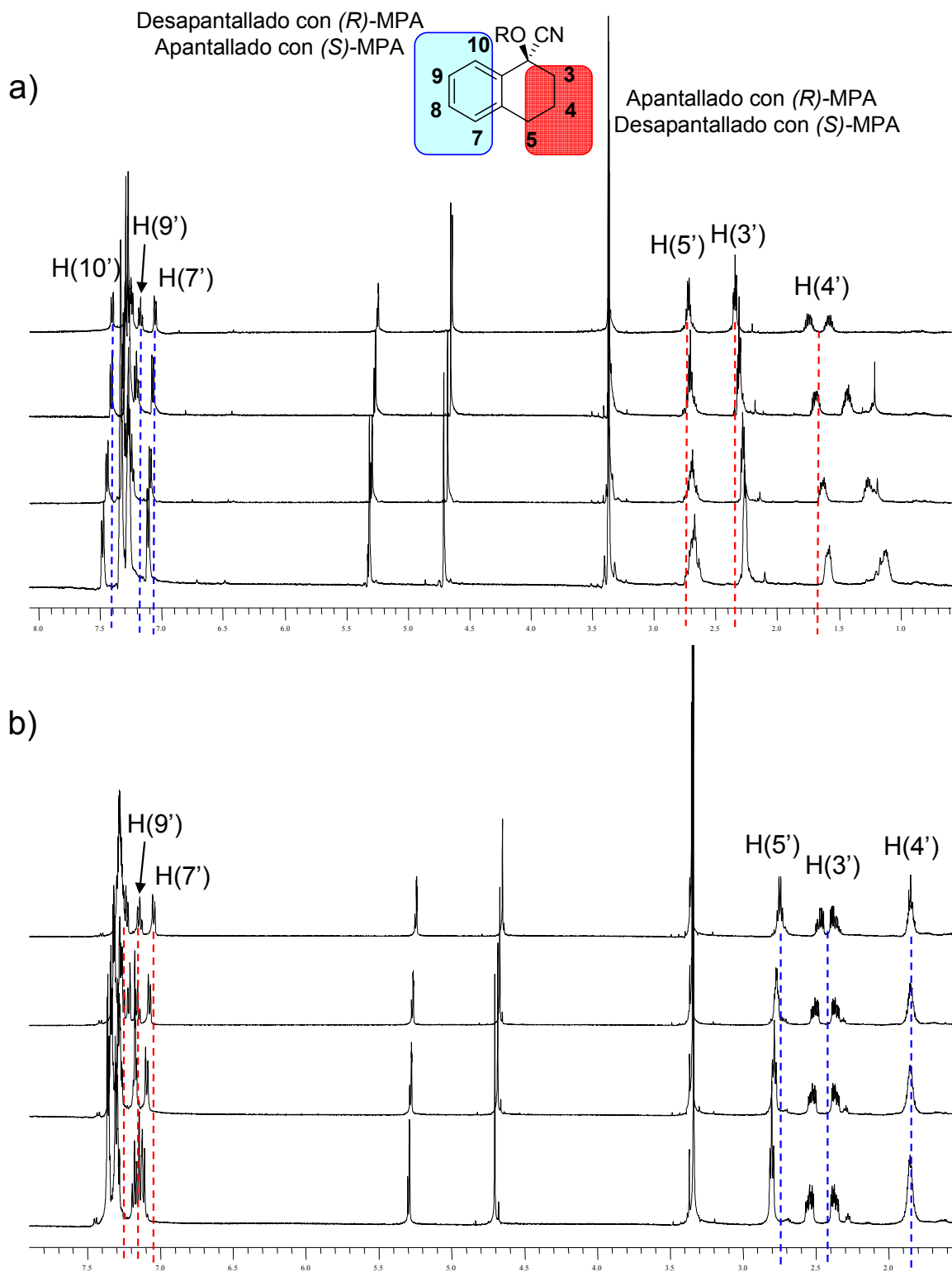
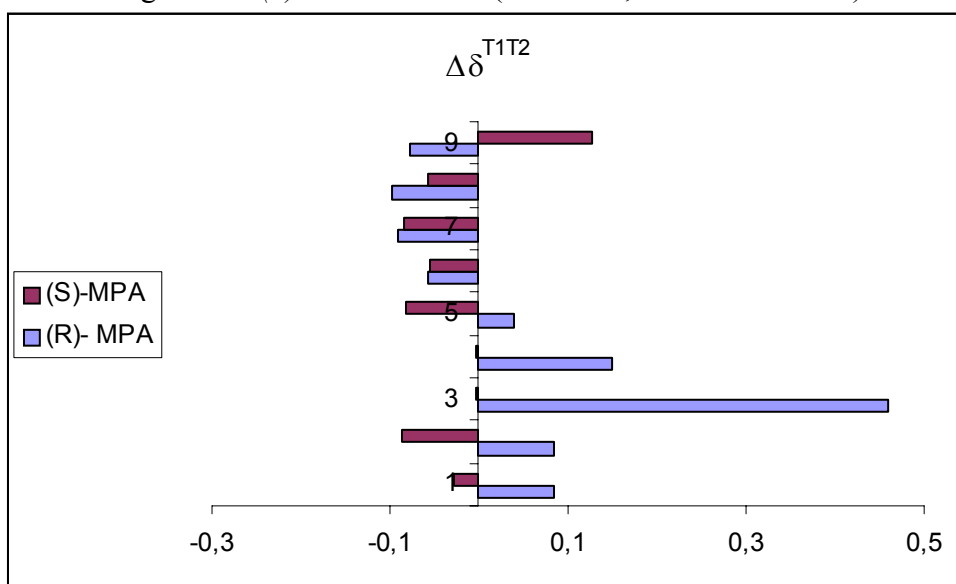


Figura 213. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (a) (R)-MPA y (b) (S)-MPA de la cianhidrina de configuración (S) de α -tetralona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

Tabla 42. Valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ ($T_1 = 298$ K, $T_2 = 183$ K) de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de α -tetralona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



La razón de estos desapantallamientos anómalos debe buscarse en el conformero más estable del equilibrio, *sp-g*-, donde el fenilo del MPA apantalla de forma efectiva a L_1 en el derivado de (*R*)-MPA (Figura 214a), pero en el derivado de (*S*)-MPA, L_2 no se encuentra apantallado de forma efectiva. Este sustituyente se sitúa coplanar al carbonilo y sólo algunos protones de L_2 se ven afectados por el fenilo del MPA, tal y como se aprecia en la Figura 214b.

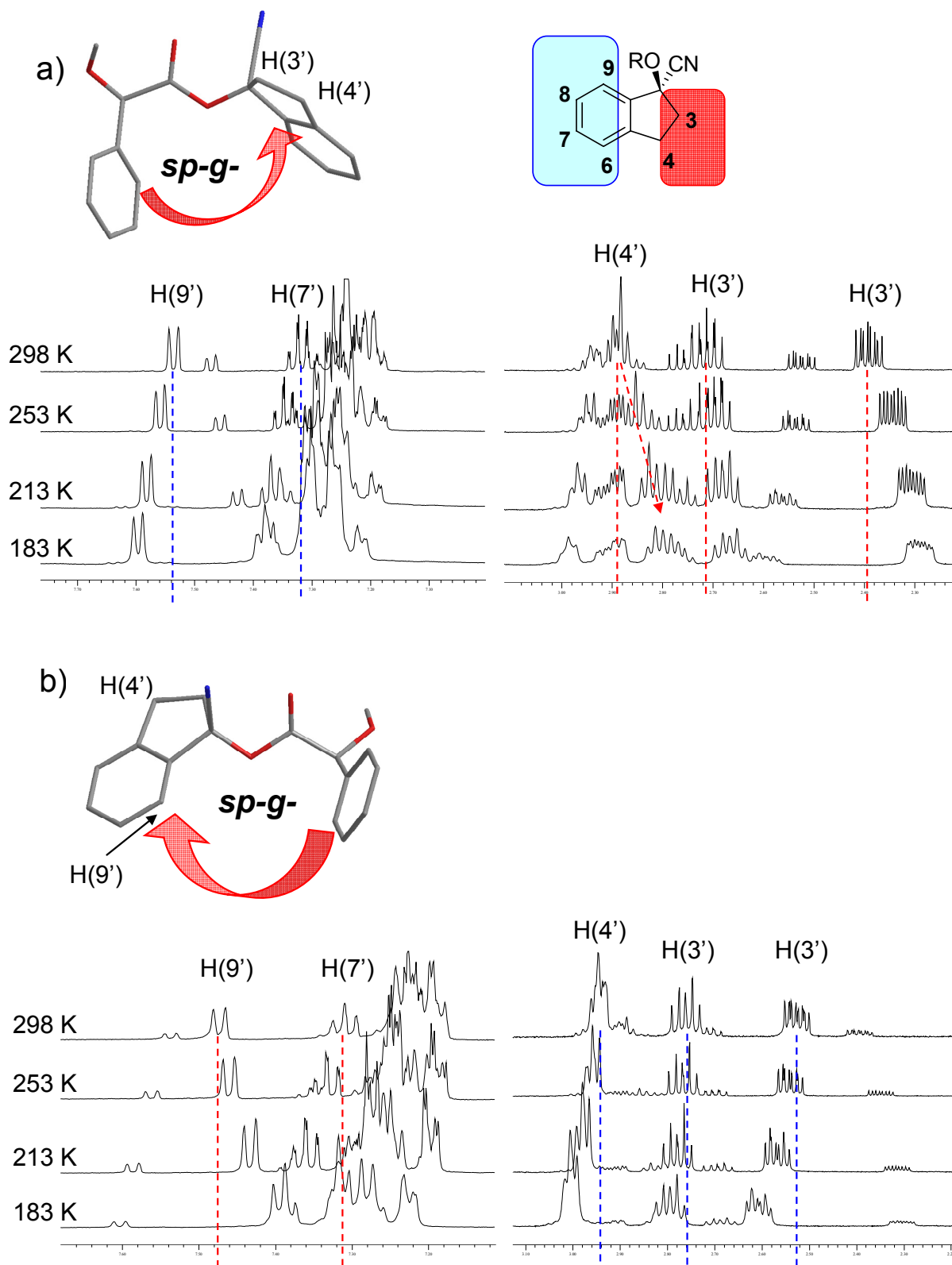
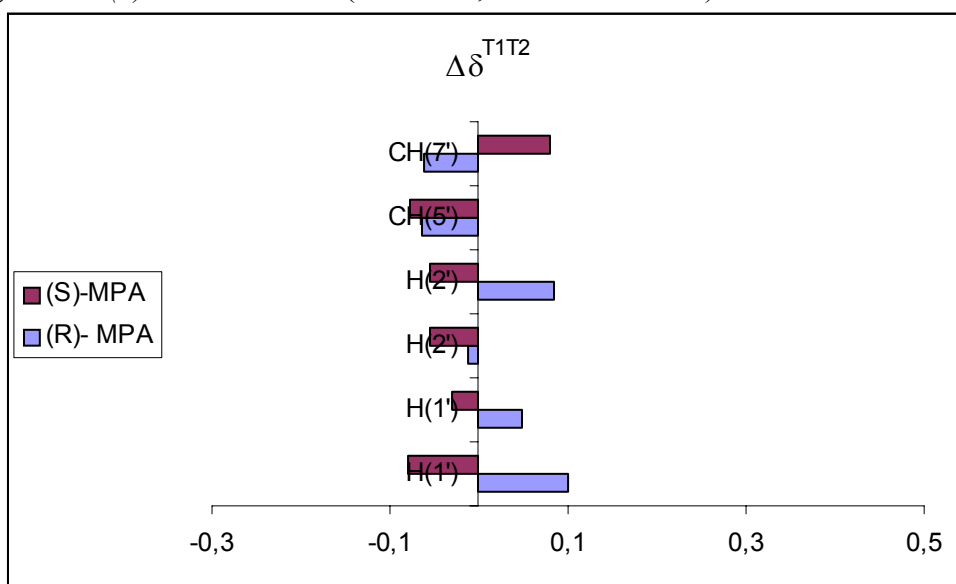


Figura 214. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (a) *(R)*-MPA y (b) *(S)*-MPA de la cianhidrina de configuración *(S)* de 1-indanona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

Tabla 43. Valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ ($T_1 = 298\text{ K}$, $T_2 = 183\text{ K}$) del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de 1-indanona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



A la vista de estos resultados, es posible proponer un método simplificado para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas mediante la utilización de un único derivado de MPA. El método consiste en realizar dos espectros de RMN a dos temperaturas diferentes y calcular las diferencias de desplazamiento químico $\Delta\delta^{T_1T_2}$, siendo T_1 la temperatura más alta y T_2 la más baja.

Si se elige preparar el derivado de (*R*)-MPA (Figura 215a), una vez calculados los valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ debe situarse en el lugar de L_1 el sustituyente que presente signos positivos, según la Figura 215b, y en el lugar de L_2 , el sustituyente con valores negativos.

Si, por el contrario, se elige preparar el derivado de (*S*)-MPA (Figura 215c), tras calcular los valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ se debe situar en el lugar de L_1 el sustituyente que presente signos negativos y en el lugar de L_2 el sustituyente que presente signos positivos (Figura 215d).

Se recomienda construir modelos o simulaciones de los conformeros más estables en el caso de cianhidrinas cíclicas para visualizar correctamente los protones que se encuentran apantallados de forma efectiva por el fenilo del MPA, ya que la representación en el plano puede conducir a errores. Además, se debe tener en cuenta que los hidrógenos en posición β al hidroxilo se encuentran afectados por el carbonilo y determinados protones de los anillos aromáticos muy alejados del centro quiral, especialmente los de posiciones *meta* y *para*, no resultan muy fiables como señales de diagnóstico a la hora de llevar a cabo la asignación de la configuración absoluta.

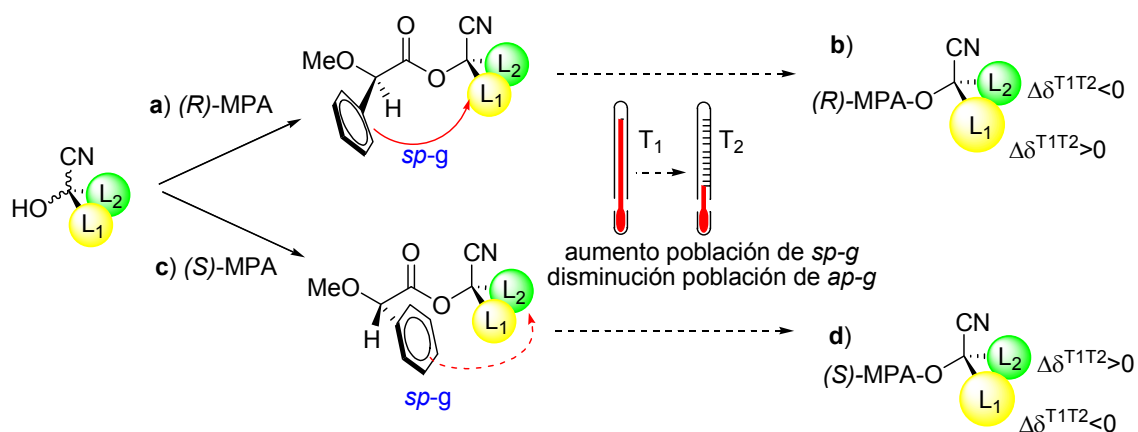


Figura 215. Pasos a seguir para la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas derivadas de cetonas utilizando un único derivado de MPA a dos temperaturas distintas.

From preceding data, determining the absolute configuration of cyanohydrins using a single MPA derivative by means of comparison of two spectra at different temperatures has been proved to be possible. The procedure is summarized in Figure 215, and consists of the preparation of one cyanohydrin MPA derivative of which its absolute configuration is intended to determine and then recording two 1H NMR spectra at different enough temperatures. It is worth mentioning that this method offers the best results compared to other discussed methods (solvents and complexation) for the assignment of the absolute configuration of this kind of substrates by 1H NMR of a single derivative purpose.

8.2.3a. Cianhidrinas con un sustituyente aromático en α

Las cianhidrinas con un sustituyente aromático en α presentan un efecto anisotrópico adicional producido por la restricción del giro del enlace C-Ar de la propia cianhidrina sobre los protones en β al carbono estereogénico. En relación a este punto, los fenómenos más destacables son los relativos a las cianhidrinas de acetiltiofeno (**109.4**), de (4'-metil)-2-fenilacetona (**109.6**), de 2-acetonaftona (**109.14**), de acetofenona (**109.15**) y propiofenona (**109.16**). Recordemos que los cálculos de estructura indican que el conformero *sp-g-* es el más estable en fase gas en el caso del éster de (*R*)-MPA de acetofenona, mientras el *sp-g+* es el más estable en disolución de cloroformo. El conformero más estable para el derivado de (*S*)-MPA es el *sp-g+* en ambos casos (Tabla 44).

Tabla 44. Energías relativas^a obtenidas para los distintos conformeros de los ésteres de (*R*) y (*S*)-MPA de la cianhidrina de acetofenona de configuración (*S*).

Conformero	<i>(R)</i> -MPA		<i>(S)</i> -MPA	
	B3LYP fase gas	PCM CHCl ₃	B3LYP fase gas	PCM CHCl ₃
Spg+	0.56	0.00	0.00	0.00
Spg-	0.00	0.24	1.48	0.87
Spa	1.58	1.61	1.93	1.43
Apg+	0.24	0.55	1.22	0.43
Apg-	1.22	0.94	0.67	0.59
Apa	2.41	1.86	2.48	2.31

^aBase de cálculo 6-31G(d)

Por tanto, es de esperar que, en el caso del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de acetofenona al disminuir la temperatura se incremente la población en el equilibrio del conformero *sp-g+*, donde no se encuentra apantallado ni el metilo ni el fenilo de la cianhidrina (Figura 216a), aunque el conformero *sp-g-* puede ser importante, ya que en este el metilo se encuentra apantallado. En el caso del derivado de (*S*)-MPA cabe esperar un aumento de la población del conformero *sp-g+* (Figura 216b), en el que el fenilo se encuentra apantallado y además, el giro alrededor del enlace C α -C_{Ph} se encuentra restringido, produciendo un efecto apantallante sobre el metilo de la acetofenona.

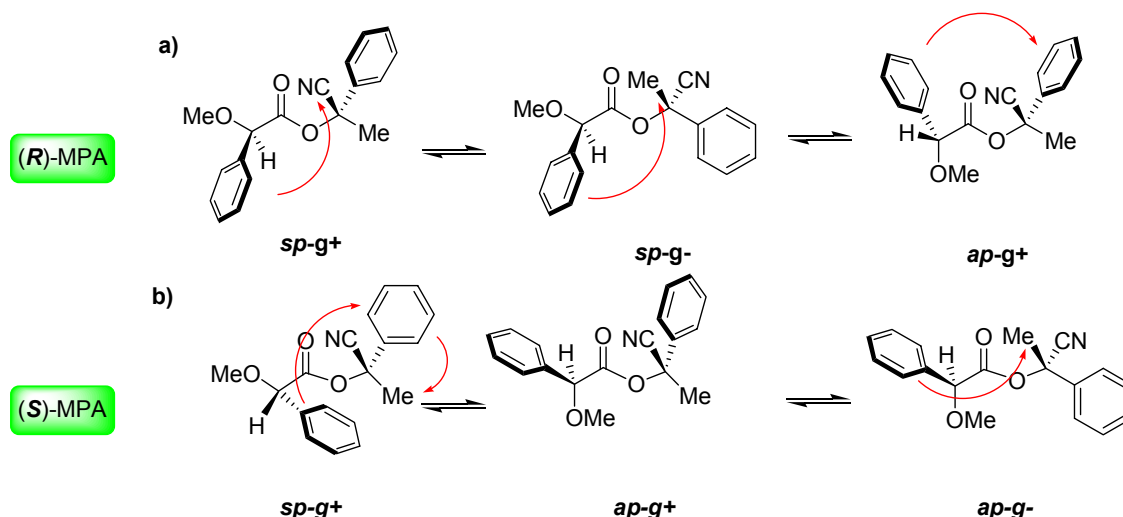


Figura 216. Principales conformeros de los ésteres de MPA de las cianhidrina con un sustituyente aromático en α en disolución (B3LYP/PCM cloroformo).

En conclusión, en el derivado de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de acetofenona se espera que las señales de ambos sustituyentes (arilo y metilo) se desapantallen al disminuir la temperatura, por la disminución de la población de los conformeros *ap-g+* y *sp-g-*, por lo que los valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ deben tener signo negativo.¹⁶² En cambio, en el derivado de (*S*)-MPA de la misma cianhidrina, ambos sustituyentes deberían apantallarse por el incremento de la población del conformero *sp-g+*. El arilo se encuentra apantallado por el fenilo del MPA en ese conformero y el metilo (o los protones en β al hidroxilo) se encuentra apantallado por el fenilo de la cianhidrina debido a la restricción del giro del enlace $C\alpha-C_{Ph}$, por lo que se esperan magnitudes de $\Delta\delta^{T1T2}$ de gran magnitud y signo positivo.¹⁶³

En la Figura 217a se muestran los espectros de RMN a distintas temperaturas del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de acetofenona, que se ha escogido como modelo, donde se observa que todas las señales del sustrato se desapantallan al disminuir la temperatura hasta 183 K. En el caso de su diastereoisómero, el derivado de (*S*)-MPA, todas las señales del sustrato se apantallan al disminuir la temperatura (Figura 217b), y como se esperaba, en mayor magnitud que los desapantallamientos del derivado de (*R*)-MPA.

¹⁶² Por cuestiones de simetría, este comportamiento también se espera para los derivados de (*S*)-MPA de cianhidrina de configuración contraria.

¹⁶³ Por cuestiones de simetría, este comportamiento también se espera para los derivados de (*R*)-MPA de cianhidrina de configuración contraria.

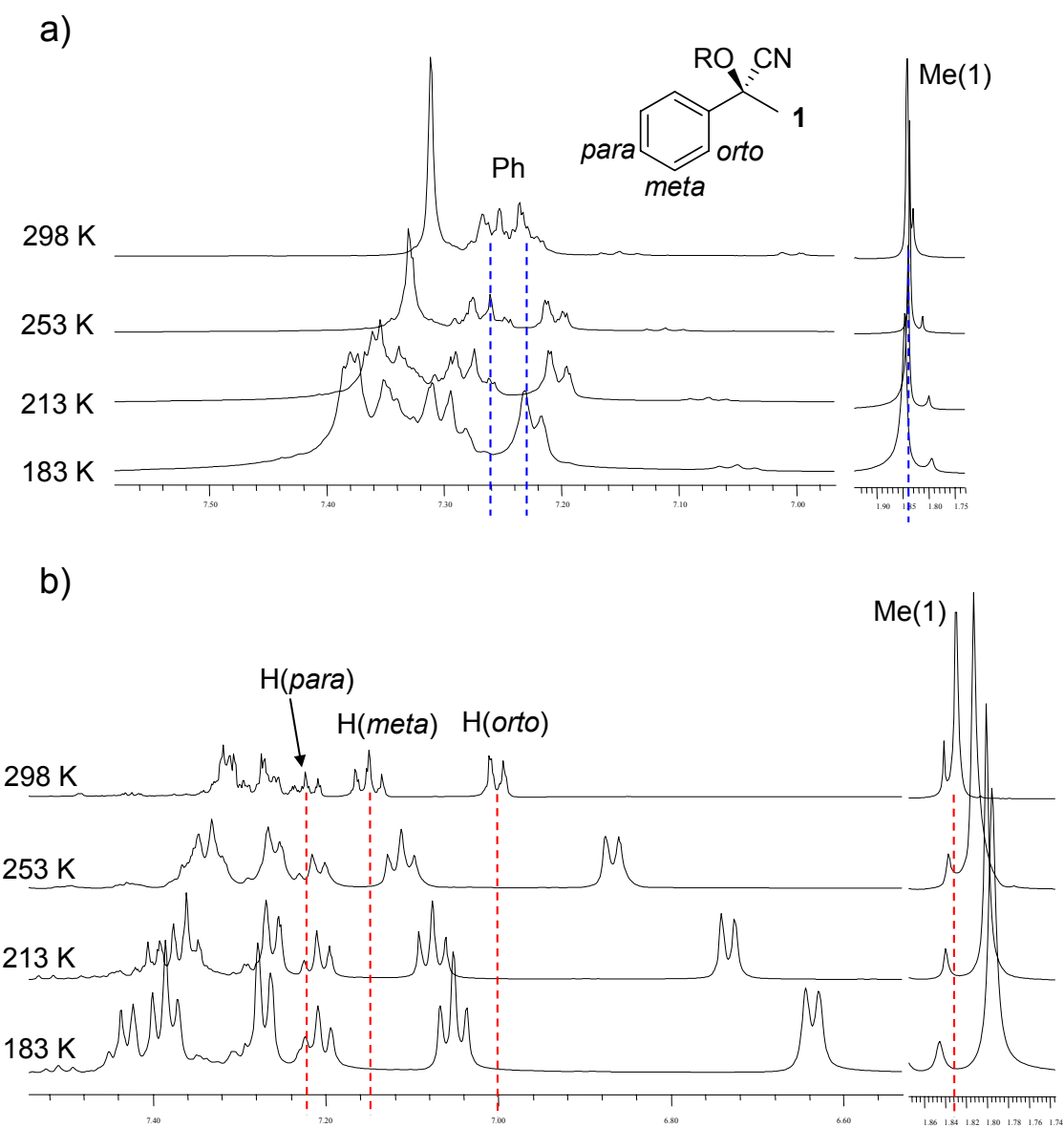
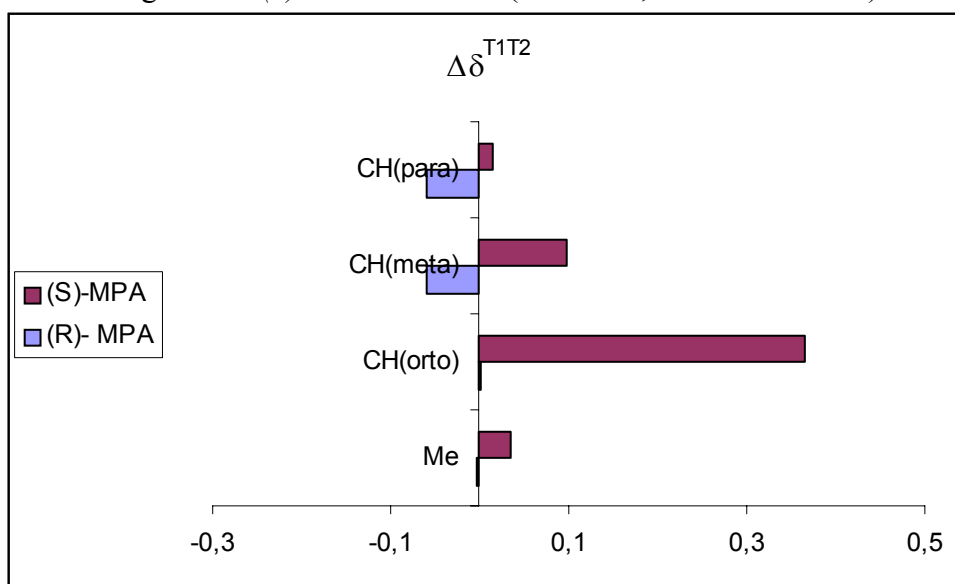


Figura 217. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de acetofenona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

Los signos de $\Delta\delta^{\text{T1T2}}$ para las señales del sustrato correspondientes al derivado de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de acetofenona son negativos, mientras que los signos de este parámetro en el caso del derivado de (*S*)-MPA son positivos y de mayor magnitud, de acuerdo con el incremento de población del conformero *sp-g+* al disminuir la temperatura en ambos casos. Todos los valores de $\Delta\delta^{\text{T1T2}}$ obtenidos para los ésteres de la cianhidrina (*S*)- de acetofenona se muestran en la Tabla 45.

Tabla 45. Valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ ($T_1 = 298\text{ K}$, $T_2 = 183\text{ K}$) de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de acetofenona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



Por tanto, se puede proponer un método para la determinación de la configuración absoluta de este tipo de cianhidrinas utilizando un único derivado de auxiliar quiral. De modo que, si tras calcular las diferencias de desplazamiento químico a distintas temperaturas para el derivado de (*R*)-MPA, por ejemplo, los valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ son negativos, la configuración absoluta de la cianhidrina es la mostrada en la Figura 218a. Si se observan signos de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ positivos para ambos sustituyentes y de mayor magnitud que los anteriores, la configuración absoluta de la cianhidrina es la contraria, la que se muestra en la Figura 218b. Por otro lado, si se elige preparar el derivado de (*S*)-MPA y se obtienen valores positivos de gran magnitud, nos encontramos frente a la configuración absoluta de la Figura 218c, mientras que si obtenemos valores de pequeña magnitud y signo negativo, la configuración absoluta del sustrato es la de la Figura 218d.

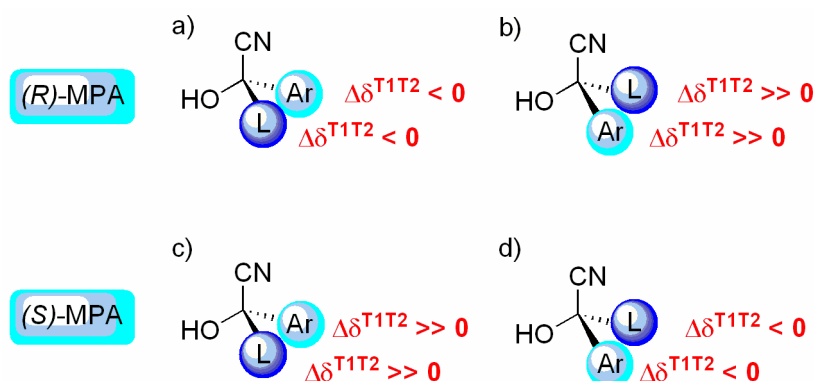


Figura 218. Distribución de signos de $\Delta\delta^{T1T2}$ para los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA cianhidrinas derivadas de cetonas con un sustituyente aromático en α .

Los ésteres de MPA de las cianhidrinas derivadas de aldehídos aromáticos permitían utilizar la señal del $C\alpha H$ como diagnóstico. Sin embargo, en los ésteres de MPA de las cianhidrinas derivadas de cetonas no se observa apantallamiento del protón $C\alpha H$ en ninguno de los derivados, aunque el desapantallamiento de este protón en el derivado de (*R*)-MPA de acetofenona -en cuyo confórmero *sp-g+* el protón $C\alpha H$ debe estar apantallado por el fenilo de la cianhidrina- es mucho menor que en el caso del derivado de (*S*)-MPA, en que dicho protón no debe estar afectado. Por tanto, se concluye que en el caso de este tipo de cianhidrinas, la conformación del arilo no es la adecuada para ejercer un efecto apantallante adecuado sobre el protón $C\alpha H$ del MPA y competir con el efecto desapantallante del carbonilo, por lo que no se recomienda utilizar esta señal como diagnóstico.

En la Figura 219 se muestra otro ejemplo, los espectros a distintas temperaturas de los ésteres de MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de acetonaftona. Esta cianhidrina posee un grupo arilo de mayor tamaño que el fenilo del MPA, por lo que se observan diferencias en el movimiento de las señales del naftilo. En el derivado de (*R*)-MPA, las señales del naftilo, en general, se desapantallan al disminuir la temperatura, excepto $H(3')$ y el metilo $Me(1)$ que apenas se mueve (Tabla 46). En el derivado de (*S*)-MPA, se apantallan las señales de la cianhidrina en mayor magnitud que los desapantallamientos del derivado anterior, tal y como se espera, pero los protones más alejados de la influencia del fenilo $H(6')$, $H(7')$ y $H(8')$ o no se mueven o lo hacen en pequeña magnitud (Tabla 46).

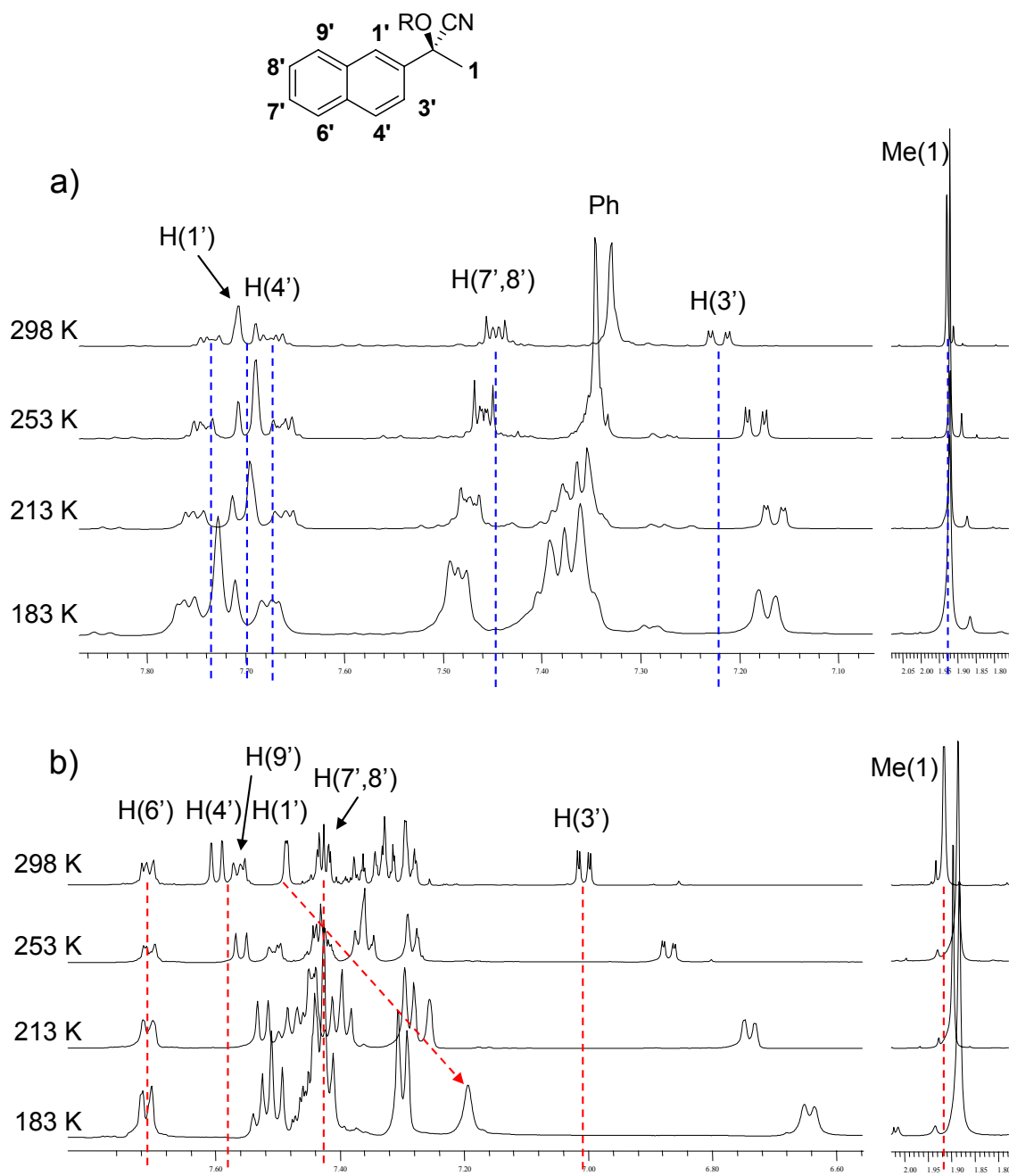
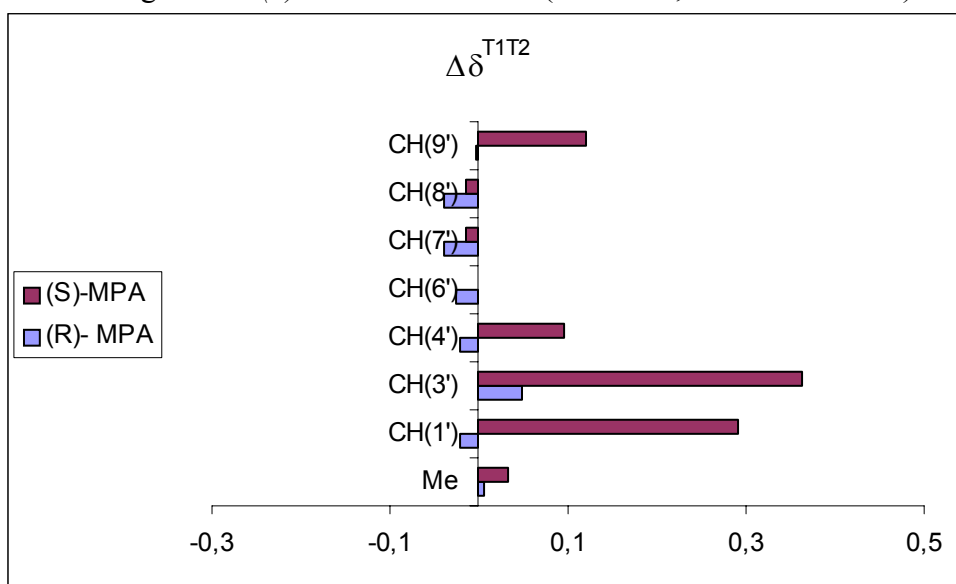


Figura 219. Espectros de RMN de ¹H a diferentes temperaturas del éster de (a) (*R*)-MPA y (b) (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de 2-acetonaftona (500 MHz, CS₂: CD₂Cl₂ 4:1).

Tabla 46. Valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ ($T_1 = 298\text{ K}$, $T_2 = 183\text{ K}$) de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de 2-acetonaftona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



Un caso especial son los espectros a distintas temperaturas de una mezcla enantiomérica de la cianhidrina de propiofenona enriquecida en enantiómero (*S*) y derivatizada con (*R*)-MPA muestran que la señal del Me(1) de la cianhidrina (*S*) apenas se mueve al disminuir la temperatura (Figura 220), lo que está de acuerdo con el incremento de población del conformero *sp-g+*, en que ningún sustituyente se encuentra apantallado, el metileno $\text{CH}_2(2)$ apenas se mueve por la misma razón y los protones del fenilo se desapantallan claramente (Tabla 47).

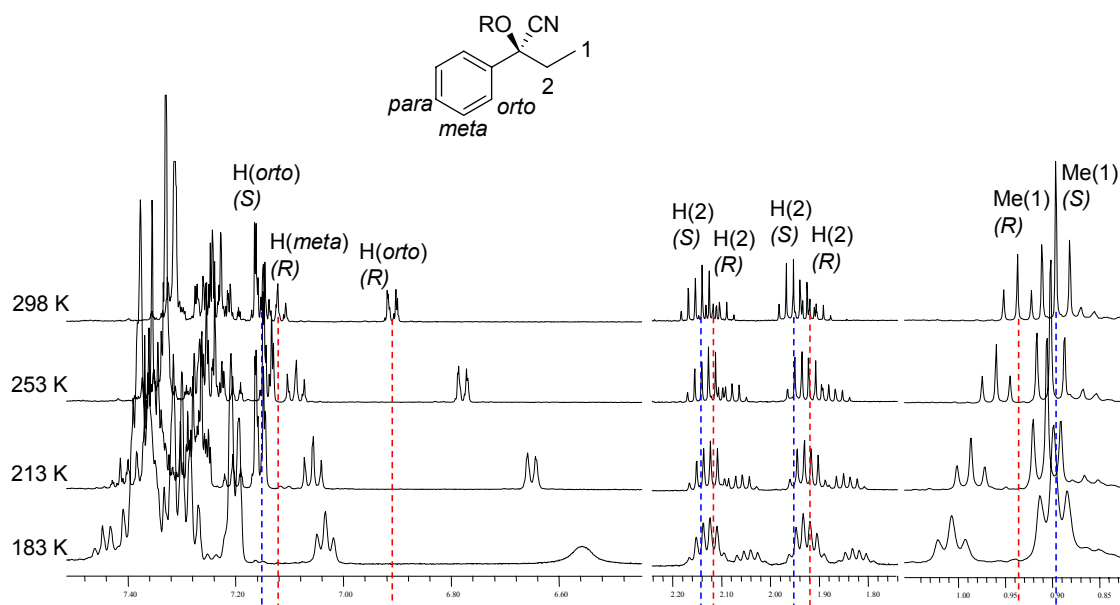
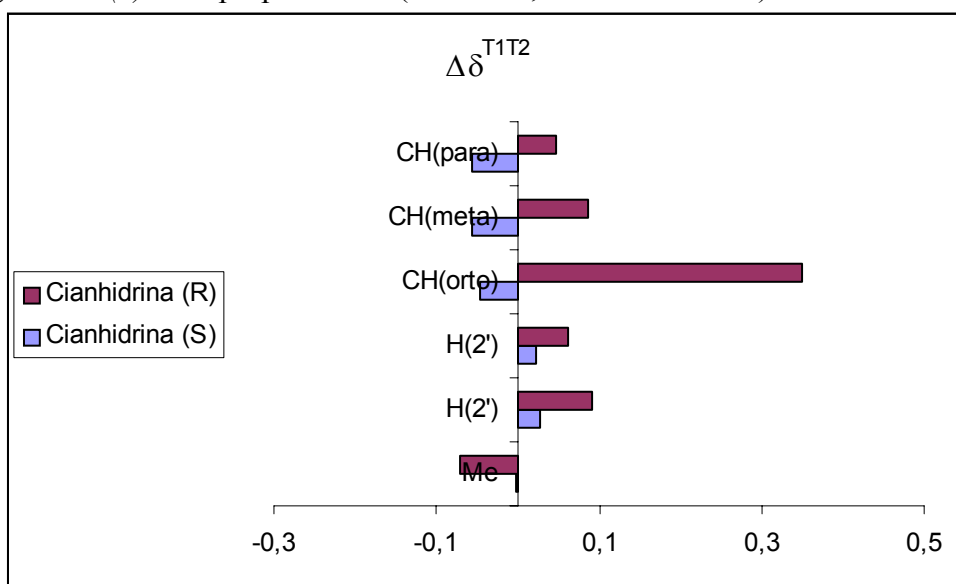


Figura 220. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (*R*)-MPA de una mezcla enriquecida en enantiómero (*S*) (azul) de propiofenona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

En cambio, las señales de la cianhidrina de configuración (*R*) se desplazan en mayor magnitud, de acuerdo con lo esperado. La señal del metilo Me(1) se desapantalla claramente, ya que no se encuentra bajo la influencia de ninguno de los fenilos (ni de la cianhidrina ni del MPA) de la cianhidrina en el conformero *sp-g+*. Las señales del metileno se apantallan debido a la restricción del giro alrededor del enlace $\text{C}\alpha\text{-C}_{\text{Ph}}$ de la cianhidrina, que produce la existencia de un efecto anisotrópico adicional, ya comentado anteriormente. Las señales del fenilo se apantallan en gran magnitud por el efecto anisotrópico del fenilo del MPA en el conformero *sp-g+* (Tabla 47).

Tabla 47. Valores de $\Delta\delta^{T_1T_2}$ ($T_1 = 298$ K, $T_2 = 183$ K) del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*S*) de 3-propiofenona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



Los ésteres de MPA de la cianhidrina de configuración (*R*) de 4'-metilacetofenona (Figura 221 y Tabla 48) se comporta de forma análoga a los correspondientes ésteres de MPA de la cianhidrina de acetofenona de configuración (*S*). Los metilos Me(1) y Me(4') y las señales de los protones aromáticos se apantallan ($\Delta\delta^{T_1T_2} > 0$) en el derivado de (*R*)-MPA, mientras en el derivado de (*S*)-MPA, se desapantallan ($\Delta\delta^{T_1T_2} < 0$), excepto los protones en posición *orto*, que a 183 K no se desplazan respecto al espectro realizado a temperatura ambiente.

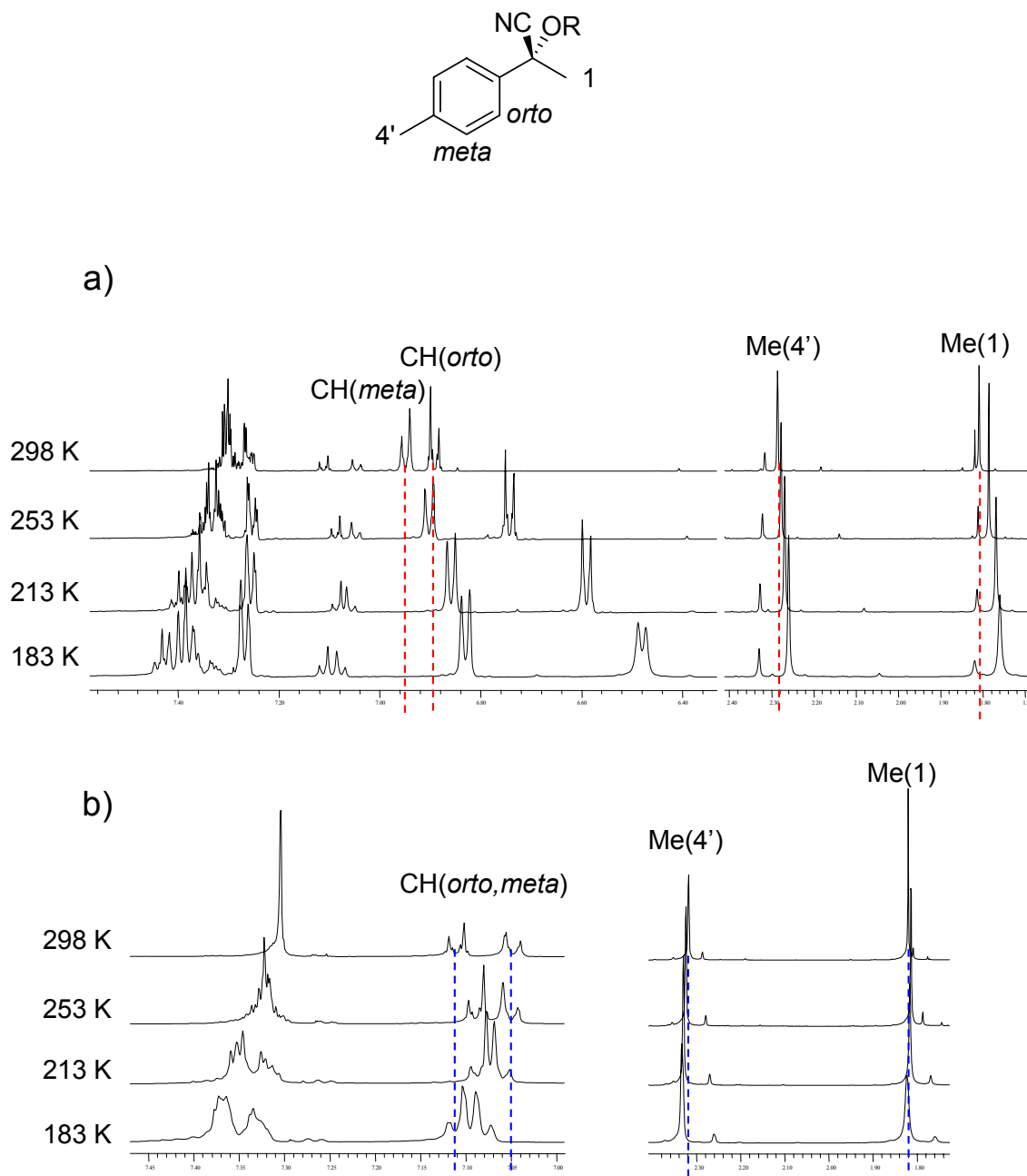
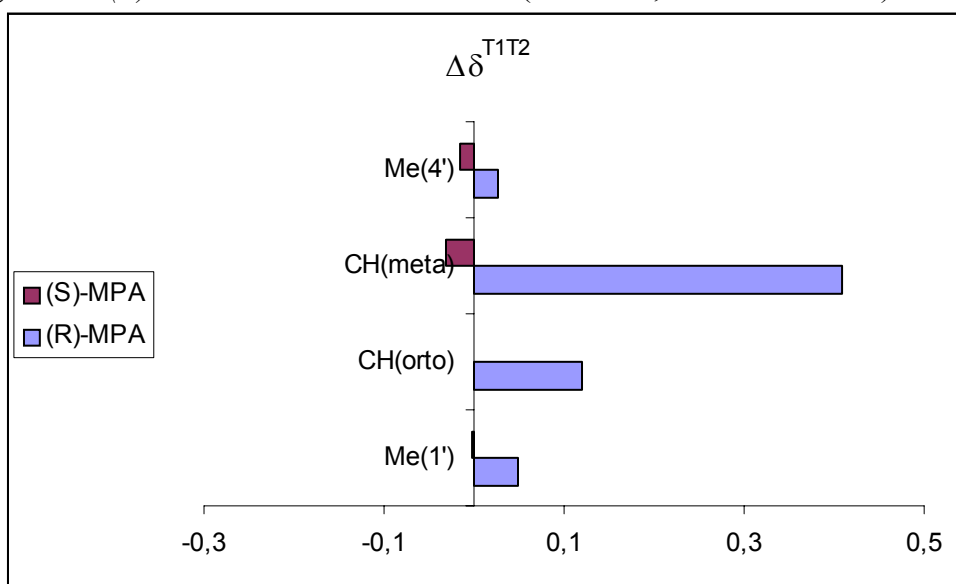


Figura 221. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (a) *(R)*-MPA y (b) *(S)*-MPA de la cianhidrina de configuración *(R)* de 4'-metilfenilacetofenona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

Tabla 48. Valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ ($T_1 = 298$ K, $T_2 = 183$ K) del éster de (*R*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*R*) de 4'-metilfenilacetofenona (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



Las señales de los ésteres de MPA de la cianhidrina de acetiltiofeno (Figura 221) presentan unos desplazamientos con la disminución de la temperatura análogos a los de las cianhidrinas con un sustituyente aromático en α que se acaban de describir, aunque con un efecto anisotrópico más débil, por lo que este proceso conformacional característico de estos sustratos no se manifiesta hasta la disminución de la temperatura. Los espectros de RMN correspondientes muestran que también en este caso el conformero más estable es el *sp-g+*, con un comportamiento completamente análogo a este tipo de cianhidrinas (Figura 222 y Tabla 49). Por lo tanto, los espectros del derivado de (*R*)-MPA muestran un apantallamiento de todas las señales del sustrato ($\Delta\delta^{T1T2} > 0$), Me(1) por el efecto del arilo y las señales del tiofeno por efecto del fenilo del MPA. El derivado de (*S*)-MPA, en cambio, muestra un desapantallamiento de las señales del tiofeno ($\Delta\delta^{T1T2} > 0$) y un desapantallamiento más débil de la señal de Me(1).

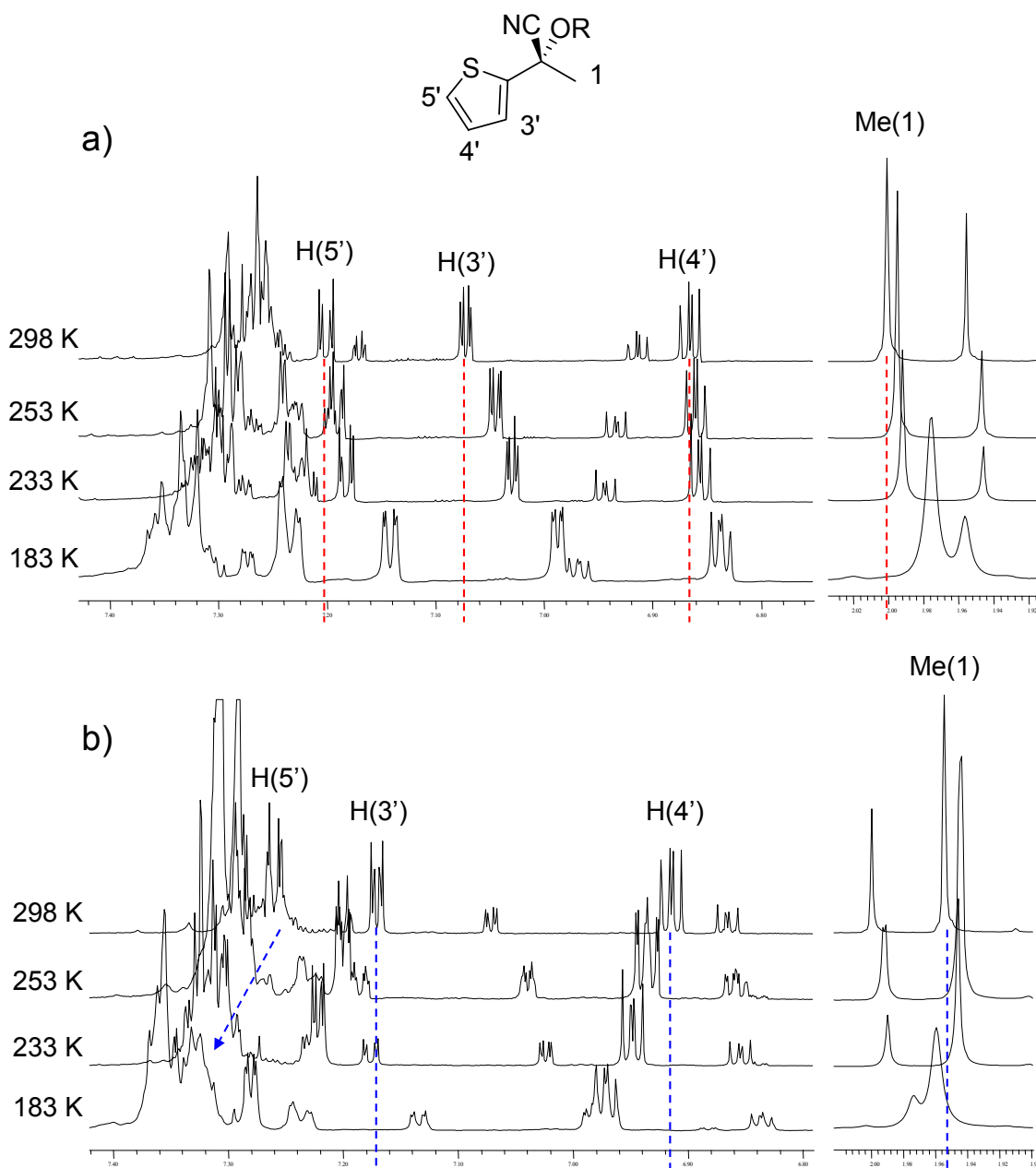
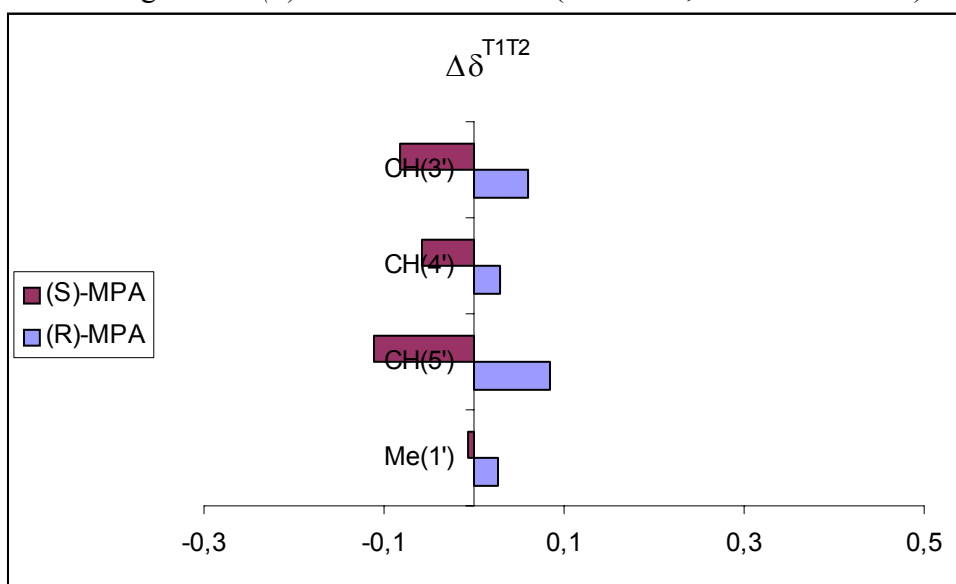


Figura 222. Espectros de RMN de ^1H a diferentes temperaturas del éster de (a) *(R)*-MPA y (b) *(S)*-MPA de la cianhidrina de configuración *(S)* de 2'-acetiltiofeno¹⁶⁴ (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).

¹⁶⁴ La configuración absoluta de esta cianhidrina es diferente de la anterior por la diferente prelación de los sustituyentes, aunque sus disposiciones espaciales son análogas.

Tabla 49. Valores de $\Delta\delta^{T1T2}$ ($T_1 = 298$ K, $T_2 = 183$ K) de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la cianhidrina de configuración (*R*) de 2'-acetiltiofeno (500 MHz, CS_2 : CD_2Cl_2 4:1).



Por tanto, en el caso de una cianhidrina α -arilsustituída de este tipo, con protones en posiciones β y γ al hidroxilo, se puede asignar su configuración absoluta mediante la preparación de un único derivado de MPA, comparando dos espectros de RMN a temperaturas lo suficientemente diferentes. Asumiendo que el conformero más estable es el *sp-g+*, si se obtienen signos positivos de $\Delta\delta^{T1T2}$ para el arilo y los protones β y negativos para los protones γ , todos ellos de pequeña magnitud, la configuración absoluta de la cianhidrina es la mostrada en la Figura 223a, en el caso de que se elija preparar el derivado de (*R*)-MPA. Si se obtienen signos positivos para el arilo y los protones β y negativos para los protones γ , de gran magnitud todos ellos, la configuración absoluta es la que se muestra en la Figura 223b. Si, por el contrario, se elige preparar el derivado de (*S*)-MPA, las configuraciones absolutas se asignan al contrario, tal y como se representa en las Figuras 223c y 223d.

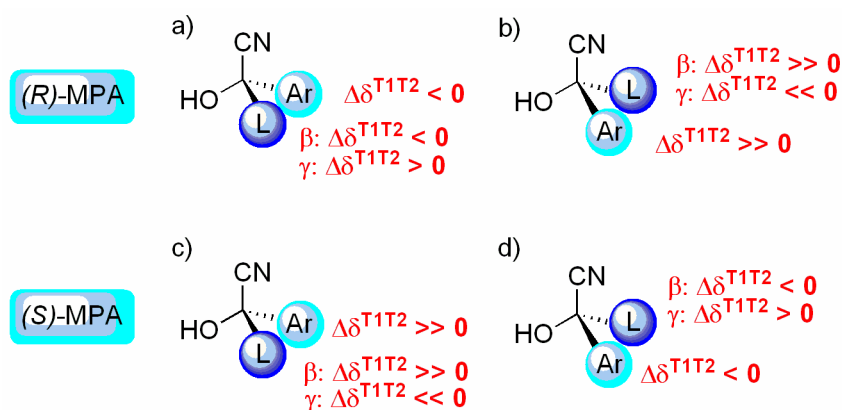
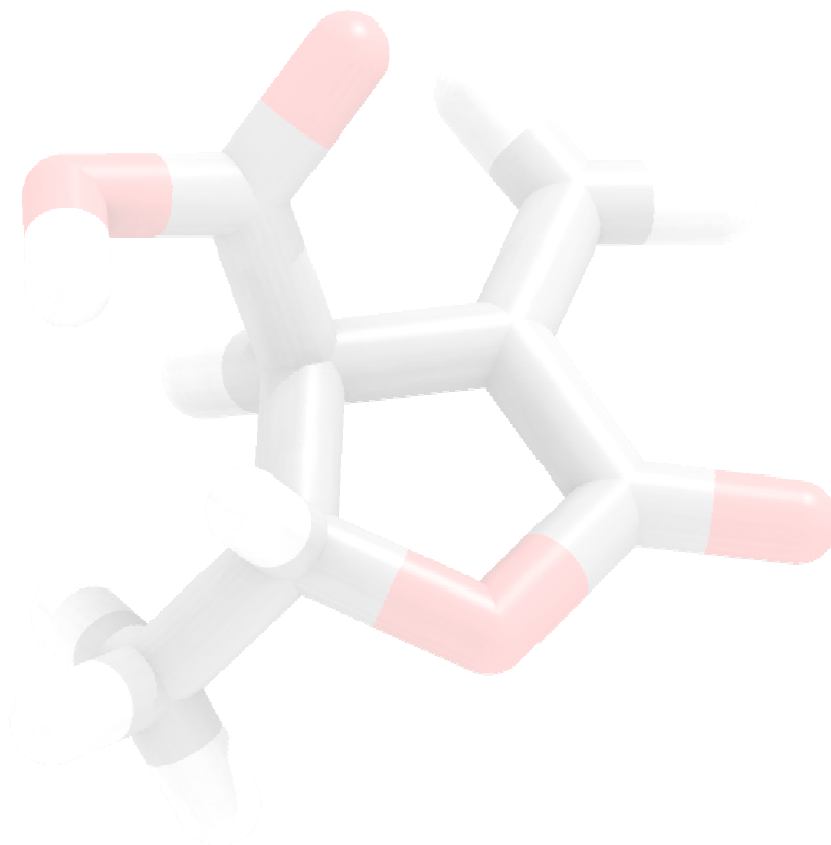


Figura 223. Distribución de signos de $\Delta\delta^{T1T2}$ para los ésteres de (R)- y (S)-MPA cianhidrinas derivadas de cetonas con un sustituyente aromático en α .

Therefore, a procedure to assign the absolute configuration of cyanohydrins from ketones using a single derivative of chiral auxiliary reagent has been developed. Such method consists of the preparation of one MPA derivative of a cyanohydrin of which its absolute configuration is intended to determine and then recording their 1H NMR spectra at two different enough temperatures. Substrate signal chemical shifts at lower temperature compared to chemical shifts at room temperature allow to assign the absolute configuration on the basis of their conformational equilibria according to the model shown in Figure 223.



Capítulo 9: Estudio de una lactona flexible mediante Constantes Dipolares Residuales (RDC)

9. Estudio de una lactona flexible mediante Constantes Dipolares Residuales (RDC)¹⁶⁵

9.1. Introducción

Al contrario de lo que sucede en la RMN de sólidos, donde las interacciones intra- e intermoleculares normalmente dominan los espectros, en medios de alineamiento sólo se observan las interacciones anisotrópicas intramoleculares. El término genérico “medio de alineamiento” se utiliza para todos los sistemas que inducen un ordenamiento parcial, como cristales líquidos o geles poliméricos estirados (*stretched polymer gels*).

Una molécula en un medio de alineamiento adopta una orientación preferida respecto a un campo magnético, por tanto, se encuentra en un medio anisotrópico. Se puede considerar que una muestra alineada se encuentra en una posición intermedia entre el estado sólido y el estado líquido, en el cual todas las interacciones anisotrópicas se promedian a cero debido al movimiento isotrópico de las moléculas en el disolvente.

Al introducir una molécula en un medio anisotrópico, pueden observarse mediante RMN las cuatro interacciones anisotrópicas [anisotropía de desplazamiento químico (CSA), acoplamiento dipolar, J anisotrópica y acoplamiento cuadrupolar]. Los acoplamientos dipolares y cuadrupolares se manifiestan en espectroscopia de RMN en disolución isotrópica como fenómenos de relajación. Dentro de los fenómenos de relajación dipolar, se encuentra el efecto nuclear Overhauser (NOE)¹⁶⁶ o a la relajación a través de correlación cruzada,¹⁶⁷ conteniendo la primera información de distancia y la segunda información angular.

De las interacciones anisotrópicas, el acoplamiento dipolar es el más utilizado para la obtención de información estructural. Los medios que inducen un alineamiento parcial han permitido reducir los acoplamientos dipolares de varios kilohercios a unos pocos hercios, generando lo que se conoce como acoplamiento dipolar residual (RDC), que favorece el acceso a la información contenida en este parámetro. Esta es la razón por la que es tan importante el control del grado de ordenamiento de los medios de alineamiento.

¹⁶⁵ El trabajo que se presenta en este capítulo se ha realizado íntegramente en los laboratorios del Clemens Shöpf Institut für Organische Chemie und Biochemie de la Technische Universität de Darmstadt (Alemania) bajo la supervisión de Christina M. Thiele.

¹⁶⁶ Neuhaus, D.; Williamson, M.P. *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis* **2000**, 2ª ed., Wiley-VCH, New York, pp. 391.

¹⁶⁷ Reif, B.; Hennig, M.; Griesinger, C. *Science* **1997**, *276*, 1230.

El desarrollo de los medios de alineamiento y los métodos de RMN de adquisición y tratamiento de datos, aplicados a macromoléculas biológicas, generó un gran impacto como fuente de información en lo relativo a la estructura espacial y la dinámica de proteínas y oligosacáridos en los últimos años.¹⁶⁸ Sin embargo, el desarrollo de aplicaciones a moléculas orgánicas, insolubles en medios acuosos, han comenzado más recientemente.¹⁶⁹ Esto sucede, en parte, debido a que tanto la adquisición como el tratamiento de datos son diferentes en el caso de moléculas orgánicas pequeñas y en el caso de biomacromoléculas, normalmente isotópicamente marcadas.

9.2. Acoplamiento Dipolares Residuales (RDC)

Los RDC surgen en sistemas moleculares que poseen un par de núcleos magnéticos cercanos en el espacio y que se encuentran parcialmente ordenados en un campo magnético. La interacción directa dipolo-dipolo, D_{IS} para dos espines aislados I y S se define según la ecuación [2]:

$$D_{IS} = \frac{\mu_0 \gamma_I \gamma_S \hbar}{8 \cdot \pi^2} \cdot \left\langle \frac{3 \cos^2 \Theta_{IS} - 1}{2} \frac{1}{r_{IS}^3} \right\rangle \quad [2]$$

μ_0 es la permeabilidad del vacío, γ_I y γ_S son las relaciones giromagnéticas de los dos espines I y S, Θ_{IS} es el ángulo formado entre el vector internuclear y la dirección del campo magnético, los símbolos $\langle \rangle$ indican el promedio en el tiempo de todas las orientaciones que muestra el vector internuclear y r_{IS} es la distancia que los separa, es decir, la longitud del vector internuclear. Si I y S están directamente enlazados (p. ej. ^1H y ^{13}C o ^1H y ^{15}N), esta distancia es la longitud del enlace (Figura 224).

¹⁶⁸ (a) Meier, S.; Blackledge, M.; Grzesiek, S. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 052204. (b) Bouvignies, G.; Markwick, P.R.L.; Blackledge, M. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 1901. (c) Tolman, J.R.; Ruan, K. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1720. (d) Blackledge, M. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2005**, *46*, 23. (e) Prestegard, J.H.; Bougault, C.M.; Kishore, A.I. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3519.

¹⁶⁹ (a) Thiele, C.M. *Concepts Magn. Reson. A* **2007**, *30*, 65. (b) Gschwind, R.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4666. (c) Yan, J.; Zartler, E.R. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 53. (d) Thiele, C.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5673.

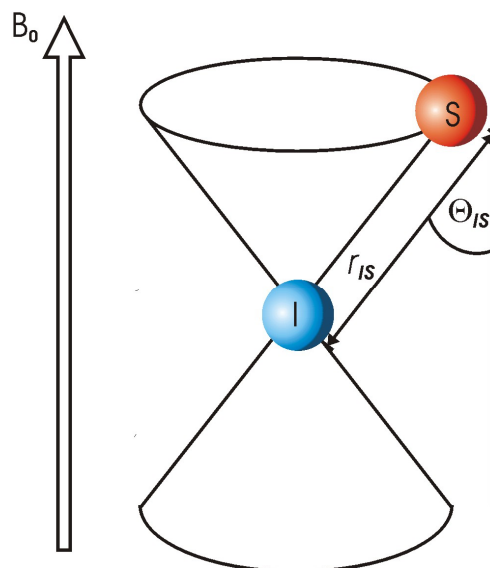


Figura 224. Representación de las posibles orientaciones del vector que conecta los espines I y S.^{169a}

La ecuación [2] es válida en el límite del acoplamiento débil. Por tanto, sólo si se observa un acoplamiento débil, los acoplamientos homonucleares y los heteronucleares a larga distancia también pueden ser utilizados.^{169a}

La rigidez molecular y conformacional proporciona una sencilla interpretación de los RDCs, ya que se asume que todas las partes de la molécula se mueven como una única entidad, por lo que el promedio (entre corchetes en la ecuación [2]) sólo proporciona un factor de escalado de la interacción dipolar, por ser idéntico en toda la molécula.

Si existe un equilibrio conformacional, se debe utilizar la distancia efectiva r_{eff} entre los dos núcleos acoplados a larga distancia. Un problema asociado a la flexibilidad conformacional es el promedio de las posibles orientaciones del vector internuclear. Por tanto, además del promedio debido al movimiento completo de toda la molécula, se debe tener en cuenta el promedio de distancias y ángulos debidos al equilibrio conformacional.

De la ecuación [2] se deduce que los acoplamientos dipolares residuales contienen información angular y de distancia. Si r_{IS} es conocido (por ejemplo, la distancia de enlace C-H), la magnitud de la interacción dipolar sólo depende del ángulo Θ_{IS} entre el vector internuclear y el campo magnético. Debido a la naturaleza simétrica de \cos^2 , se obtiene un único valor de RDC para dos posibles conos de orientación del vector internuclear (Figura 224). Por ejemplo, la magnitud de los RDC permite distinguir todos los protones axiales de los ecuatoriales en anillos de seis miembros en base a la presunción de que todos los enlaces axiales son paralelos. Si dichos enlaces son paralelos, en un sistema ordenado, todos forman el mismo ángulo con el campo magnético. Por lo tanto, la magnitud de RDC observada debe

ser la misma para todos los enlaces axiales. Los protones ecuatoriales no muestran esta característica, los RDC obtenidos son de magnitudes diferentes, ya que no son paralelos y también son diferentes de los RDC obtenidos para los protones axiales.¹⁷⁰

Al obtener más de cinco RDC independientes, estos pueden ser utilizados para conseguir la orientación del sistema de coordenadas molecular respecto al campo magnético o a un eje de coordenadas arbitrario (laboratory frame), lo que conduce a la matriz de alineamiento **A**, de segundo rango, simétrica y sin traza. Con cinco RDC independientes la matriz se resuelve, pero cualquier estructura proporciona un ajuste excelente, lo que no conduce a la obtención de información estructural. Con más de cinco, la matriz está más condicionada y se pueden probar diferentes estructuras (por ejemplo, pares de diastereoisómeros o diferentes conformeros). El mejor ajuste, evaluado por la desviación cuadrática media (RMSD), viene dado por la estructura que mejor coincida con los datos de RDC. Si más de una estructura de prueba lleva a un buen ajuste, habrá que utilizar más RDC o un nuevo medio de alineamiento, que produzca una orientación diferente para eliminar ambigüedades.

Una opción alternativa consiste en la utilización del tensor de alineamiento **A** para predecir la orientación de otros vectores internucleares a partir de una estructura propuesta, esto es, predecir la magnitud de otros acoplamiento dipolares residuales tras la determinación previa de la matriz **A** mediante un grupo de RDC mínimo.

Ambos métodos pueden utilizarse para asignar protones diastereotópicos¹⁷¹ o determinar la configuración relativa de estereocentros.^{168d,172}

9.3. RDC *versus* NOE

La estrategia clásica en RMN para determinar la estructura o la estereoquímica relativa de moléculas orgánicas pequeñas consistía en utilizar una combinación de efecto nuclear overhauser (NOE),¹⁶⁶ detectables entre protones separados hasta 5 Å y restricciones angulares, obtenidos a través de las constantes de acoplamiento escalares *J* (que requieren una parametrización) o de la relajación a través de correlación cruzada.¹⁶⁷

¹⁷⁰ Yan, J.; Kline, A.D.; Mo, H.; Shapiro, M.J.; Zartler, E.R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1786.

¹⁷¹ (a) Freudenberger, J.C.; Knör, S.; Kobzar, K.; Heckmann, D.; Paululat, T.; Kessler, H.; Luy, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 423. (b) Thiele, C.M.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403. (c) Thiele, C.M.; Berger, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705. (d) Verdier, L.; Sakhaii, P.; Zweckstetter, M.; Griesinger, C. *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 353.

¹⁷² (a) Thiele, C.M.; Marx, A.; Berger, R.; Fischer, J.; Biel, M.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455. (b) Freudenberger, J.C.; Spitteller, P.; Bauer, R.; Kessler, H.; Luy, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14690. (c) Aroulanda, C.; Boucard, V.; Guibé, F.; Courtieu, J.; Merlet, D. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4536.

Los contactos NOE ^1H - ^1H son útiles para el estudio de moléculas pequeñas, aunque presentan ventajas e inconvenientes, como:

- a) Los acoplamientos escalares ^1H - ^1H son fáciles de medir y contienen elevada información sobre las orientaciones atómicas y la estimación de los ángulos diedros.
- b) Los NOE heteronucleares normalmente requieren marcaje isotópico, lo que puede resultar sintéticamente complicado en este tipo de moléculas.
- c) Los acoplamientos heteronucleares a larga distancia también son útiles para determinaciones estructurales, pero los datos son más difíciles de obtener.

Hay varias razones por las que estos métodos no aportan resultados satisfactorios en determinadas ocasiones. La primera es debida a que el equilibrio conformacional puede promediar los parámetros observados, por lo que las posibles estructuras conformacionales podrían conducir a distancias similares o ángulos que produzcan la misma constante de acoplamiento. Por otro lado, si se pretende obtener información acerca de la configuración relativa, los centros estereogénicos pueden estar altamente sustituidos o en posiciones remotas (inconvenientes para la determinación de la estereoquímica relativa). Además, se deben tener en cuenta las posibles estructuras en el espacio conformacional y configuracional, que podrían conducir a distancias similares o ángulos que produzcan la misma constante de acoplamiento. Esta tarea puede complicarse si sólo se dispone de un diastereoisómero.^{169a}

Los RDC no dependen de las conexiones, por lo que resulta una alternativa útil al NOE. En contraposición al NOE y a las constantes de acoplamiento J , que son parámetros locales y necesitan parametrización, los RDCs se caracterizan principalmente por ser parámetros globales, por lo que pueden obtenerse restricciones en RMN y relaciones angulares de partes de la molécula alejadas. Cabe destacar que la dependencia de la distancia internuclear r del NOE es de r^{-6} , mientras que los RDC dependen de r^{-3} (ecuación [2]). Sin embargo, los RDC sólo son observables en un medio parcialmente alineado en un campo magnético, lo que puede suponer una optimización del medio de alineamiento, sobre todo si los acoplamientos obtenidos son demasiado grandes, y necesitan secuencias específicas para poder conocer no sólo su magnitud, sino también su signo. Afortunadamente, estas secuencias de RMN han ido desarrollándose a medida que aumentaban las aplicaciones de los RDC.

En cualquier caso, los NOE y los RDC son técnicas que se complementan, especialmente en el estudio de moléculas flexibles. Los RDC proporcionan recursos para problemas estructurales que pueden ser difíciles de abordar -orientación relativa de dominios o subunidades, situaciones de ausencia de NOE-, por lo que muchos programas de

determinación tridimensional de proteínas incorporan las distancias que suministran los contactos NOE y las restricciones obtenidas de RDC, de gran utilidad en el refinado de estructuras. En el caso de moléculas orgánicas flexibles, el equilibrio conformacional contribuye al promedio de ángulos y distancias de los conformeros presentes, lo que conlleva dificultades en la interpretación de los datos de acoplamiento 3J , las distancias obtenidas de NOE y por supuesto, los RDC.

9.4. Medios de alineamiento

En el Capítulo 1 ya se han comentado los principales medios de alineamiento quirales, así que a continuación, describiremos brevemente los medios aquirales y algunos quirales solubles en medios acuosos.

La elección de las condiciones de alineamiento es un factor decisivo. Se debe prestar especial atención a la polaridad del disolvente y al grado de ordenamiento alcanzado. Si el alineamiento es lo suficientemente débil, las contribuciones del acoplamiento dipolar a la constante de acoplamiento escalar son perfectamente identificables y el acoplamiento total 1T para una pareja de espines ^1H - ^{13}C directamente enlazados viene dada por la siguiente ecuación,

$$^1T_{C-H} = 2 \cdot ^1D_{C-H} + ^1J_{C-H} \quad [3]$$

donde $^1J_{C-H}$ es la constante de acoplamiento escalar expresada en Hz. Por tanto, la constante de acoplamiento total $^1T_{C-H}$ es ligeramente superior en magnitud que $^1J_{C-H}$ (asumiendo que $^1J_{C-H}$ posee signo positivo) para un acoplamiento dipolar residual positivo (Figura 225b) y ligeramente inferior si el acoplamiento $^1D_{C-H}$ es negativo (Figura 225c). La ecuación [3] es válida si los acoplamientos dipolares residuales son menores en magnitud que los acoplamientos escalares.

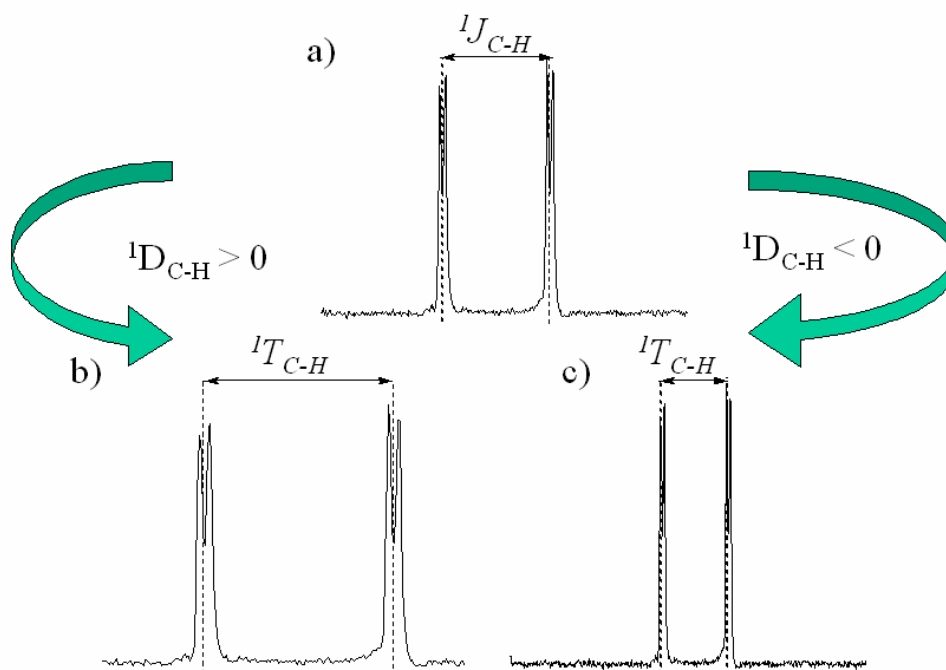


Figura 225. Simulación de un espectro de ^{13}C acoplado a ^1H en medio isotrópico (a) y en medio alineado, mostrando los posibles signos del acoplamiento dipolar residual, positivo (b) o negativo (c).

Si los acoplamientos dipolares residuales no son del orden adecuado, es decir, demasiado grandes o demasiado pequeños, se pueden probar ciertos recursos antes de cambiar de medio de alineamiento; por ejemplo, la modificación de la temperatura, dilución, cambio del grado de entrecruzamiento en el caso de los geles, distinto grado de polimerización en el caso de polipéptidos, etc. Obviamente, el cambio de condiciones dependerá del medio de alineamiento elegido. Existe otra alternativa que consiste en girar la muestra a un determinado ángulo respecto a la dirección del campo magnético, sin alcanzar el ángulo mágico (54.7°) en que la interacción dipolar se anula (ecuación [2]). Esta técnica permite el escalado de los RDC y se conoce como “giro de la muestra a ángulo variable” (VASS).¹⁷³

A continuación se representan de forma esquemática (Tabla 50) algunos de los medios de alineamiento más comunes o prometedores para muestras solubles en disolventes orgánicos o en disoluciones acuosas/mezclas para moléculas orgánicas.

¹⁷³ (a) Thiele, C.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2787. (b) Courtieu, J.; Bayle, J.P.; Fung, B.M. *Prog. NMR Spectr.* **1994**, *26*, 141.

Tabla 50. Combinaciones de medios de alineamiento y disolventes.^{169d}

	CDCl ₃ / CD ₂ Cl ₂	C ₆ D ₆	<i>n</i> - hexano	THF	Dioxano	DMF	CD ₃ OD	CD ₃ CN	Acetona	DMSO	D ₂ O	quiral
Homopolipéptidos (PBLG, PELG, PCBLL)	✓	✓	✗	✓	✓	✓	n.d.	n.d.	✗	✗	✗	✓
Gel PS	✓	✓	✗	✓	✓	n.d.	n.d.	✗	✗	✗	✗	✗
Gel PDMS	✓	✓	✓	✓	✓	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	✗	✗	✗
Gel PMMA	✓	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	✗
Gel PVAc	✓	✓	n.d.	✓	✓	n.d.	✓	✓	✓	✓	✗	✗
Gel PH/PAA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	✓	n.d.	n.d.	n.d.	✓	✓	✗
Gel PAN	✗	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	✗	✗	n.d.	n.d.	✓	n.d.	✗
Gelatina	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓
C ₁₂ E ₅ / <i>n</i> -hexanol	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓ ^a	✓	✗

n.d. no descrito en bibliografía.

^a sólo mezclas de DMSO y D₂O.

Una vez escogido y preparado el medio de alineamiento, el siguiente paso es la visualización del grado de ordenamiento alcanzado, prestando especial atención a la homogeneidad de la muestra, mediante el registro de espectros de RMN de ²H del disolvente (Figura 226). Deben observarse dos picos agudos sin señales correspondientes al disolvente en medio isotrópico (Figura 226d). En caso contrario, será necesario homogeneizar la muestra.

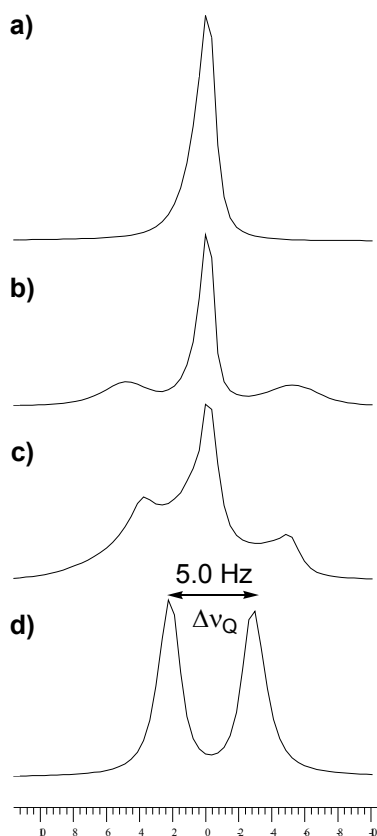


Figura 226. Espectros de RMN de ^2H de D_2O en DMPC:CHAPSO 3:1 (a) isotrópico, (b) y (c) anisotrópico no homogéneo, concentración total de lípido 7 % (p/v) y (d) anisotrópico homogéneo, desdoblamiento cuadrupolar ($\Delta\nu_Q$) de la señal de deuterio de D_2O (5.0 Hz), concentración total de lípido 15 % (p/v), 77 MHz, escala en Hz.

9.5. Adquisición de datos

Como puede deducirse de la ecuación [3], para poder hallar los acoplamiento dipolares residuales D y en consecuencia, obtener datos estructurales, se deben medir experimentalmente los acoplamiento escalares J en medio isotrópico y los acoplamiento totales T en medio anisotrópico, estos últimos tras obtener las condiciones adecuadas en un medio de alineamiento. El acoplamiento dipolar D se calcula posteriormente mediante la sencilla ecuación [3]. Para obtener los acoplamiento, tanto en magnitud como en signo (J y T), se han desarrollado una serie de experimentos que facilitan la adquisición de la magnitud y del signo de estos parámetros y que se describen a continuación.

9.5.1. El experimento E.COSY

El experimento E.COSY (Exclusive Correlation Spectroscopy) permite la medida de las constantes de acoplamiento escalares homonucleares de forma precisa.¹⁷⁴ Este experimento emplea filtros de múltiple cuanto de órdenes distintos que conducen a una topología diferente con respecto al experimento COSY convencional. Por ejemplo, para 3 núcleos I, S, K débilmente acoplados con constantes de acoplamiento J_{IS} , J_{IK} , J_{SK} distintas de cero, la señal de correlación aparecería como en la Figura 227.

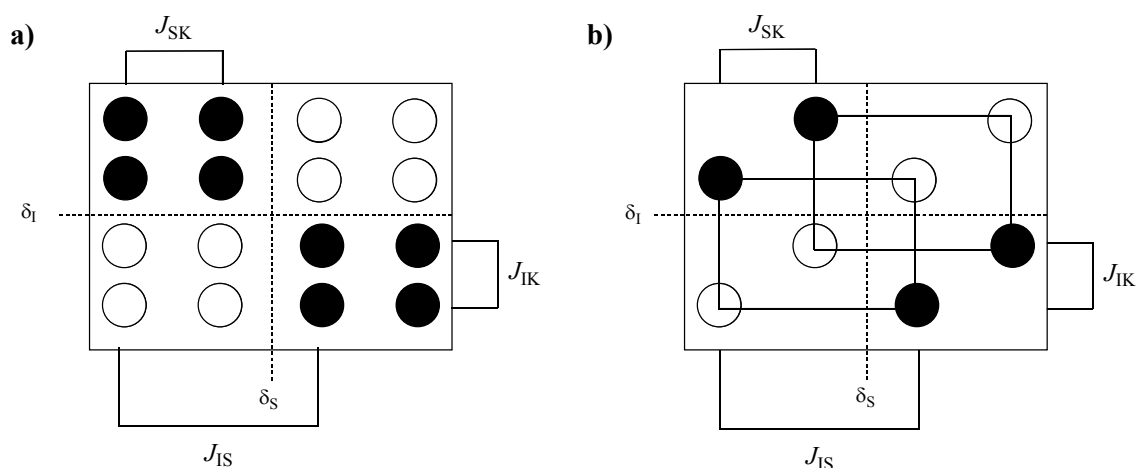


Figura 227. Señal de correlación de experimentos a) COSY y b) E.COSY para 3 núcleos I, S, K débilmente acoplados.

Mediante el experimento E.COSY se obtiene el signo de los acoplamientos pasivos, es decir, de los acoplamientos entre cada uno de los espines activos (I y S en el ejemplo de la Figura 227) con un espín pasivo (K en la Figura 227), que se acopla con ambos. En el ejemplo de la Figura 227, es posible conocer el signo relativo de J_{IK} y J_{SK} .

9.5.2. El experimento HSQC acoplado

Este experimento consiste en la realización del experimento HSQC, pero acoplado en la dimensión directa (F2) o en la indirecta (F1). En la Figura 228, las señales de correlación ^1H - ^{13}C del crotonato de etilo se detectan acopladas a ^{13}C en la dimensión directa (Figura 228) y desacopladas en la dimensión indirecta para eliminar información redundante. Las trazas de las filas, en este caso, permiten la medida precisa de las constantes de acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$. El signo de este tipo de constantes de acoplamiento se asume como positivo.^{168a,c}

¹⁷⁴ Griesinger, C.; Sørensen, O.W.; Ernst, R.R. *J.Magn.Reson.* **1987**, 75, 474.

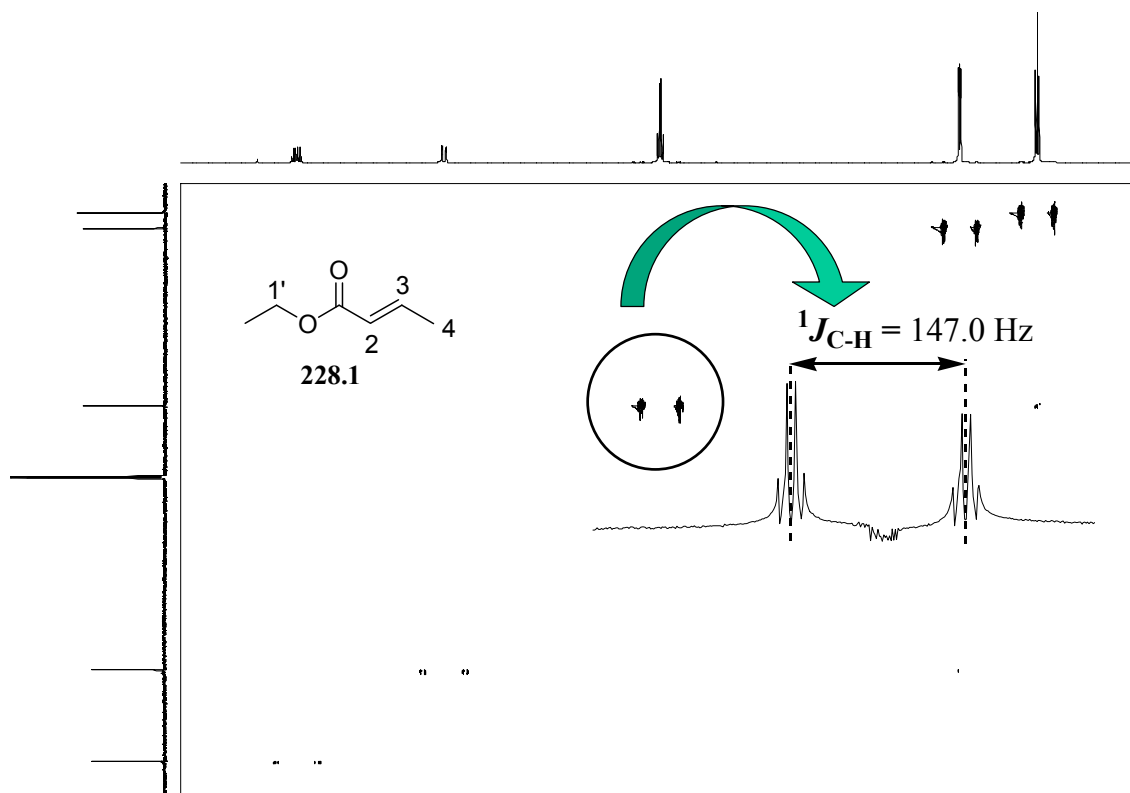


Figura 228. Espectro HSQC acoplado en F2 del crotonato de etilo **228.1**. Ampliación de una traza que permite medir la constante de acoplamiento heteronuclear del metileno CH₂(1') (CDCl₃, 500 MHz para ¹H).

9.5.3. El experimento HETLOC

Este experimento basado en la secuencia TOCSY, permite medir las constantes de acoplamiento heteronucleares a larga distancia con gran sensibilidad.¹⁷⁵ Aunque las constantes que se obtienen son heteronucleares, el núcleo detectado en ambas dimensiones es ¹H. La constante $^nJ_{C-H}$ (o $^nT_{C-H}$) se mide de forma precisa en la dimensión directa (F2). Por tanto, la señal de correlación aparecerá centrada al desplazamiento químico del protón cuya constante queremos medir en la dimensión directa. La misma señal, en la dimensión indirecta, aparecerá centrada al desplazamiento químico del protón unido directamente al carbono que se acopla al protón anterior. La magnitud en que aparece desdoblada la señal de correlación

¹⁷⁵ (a) Kurz, M.; Schmieder, P.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1329. (b) Uhrín, D.; Batta, G.; Hruby, V.J.; Barlow, P.N.; Kövér, K.E. *J. Magn. Reson.* **1998**, *130*, 155.

en la dimensión indirecta es la constante de acoplamiento $^1J_{C-H}$ (o $^1T_{C-H}$). El signo viene dado por la orientación relativa de los picos de la señal de correlación respecto a la diagonal.

En la Figura 229 se muestra el espectro HETLOC del crotonato de etilo. En la ampliación de la señal de correlación al desplazamiento químico del metileno [$CH_2(1')$] en la dimensión directa y del metilo $Me(2')$ en la dimensión indirecta, se observa que la señal posee dos cuatripletas. La distancia entre los dos cuatripletas en la dimensión indirecta proporciona la constante de acoplamiento heteronuclear directa del metileno ($^1J_{C-H}$ o en su caso, $^1T_{C-H}$), pero no de forma precisa, debido a que en esta dimensión la resolución no es adecuada. En la otra dimensión, se puede observar que los cuatripletas no aparecen al mismo desplazamiento químico, sino que se encuentran separados por una cierta distancia. Dicha distancia es la constante de acoplamiento entre los protones metilénicos y el carbono del $Me(2')$, $^2J_{C2'-H1'}$ (o $^2T_{C2'-H1'}$). Si trazamos una línea que una los centros de los cuatripletas, la pendiente es del signo contrario a la diagonal, por lo que se puede asignar signo negativo para esta constante (Figura 229b). Si la pendiente tiene el mismo signo que la diagonal, como ocurre en la señal de correlación H(3)-C(4) (ampliación, Figura 229), el signo de la constante es positivo (Figura 229b).

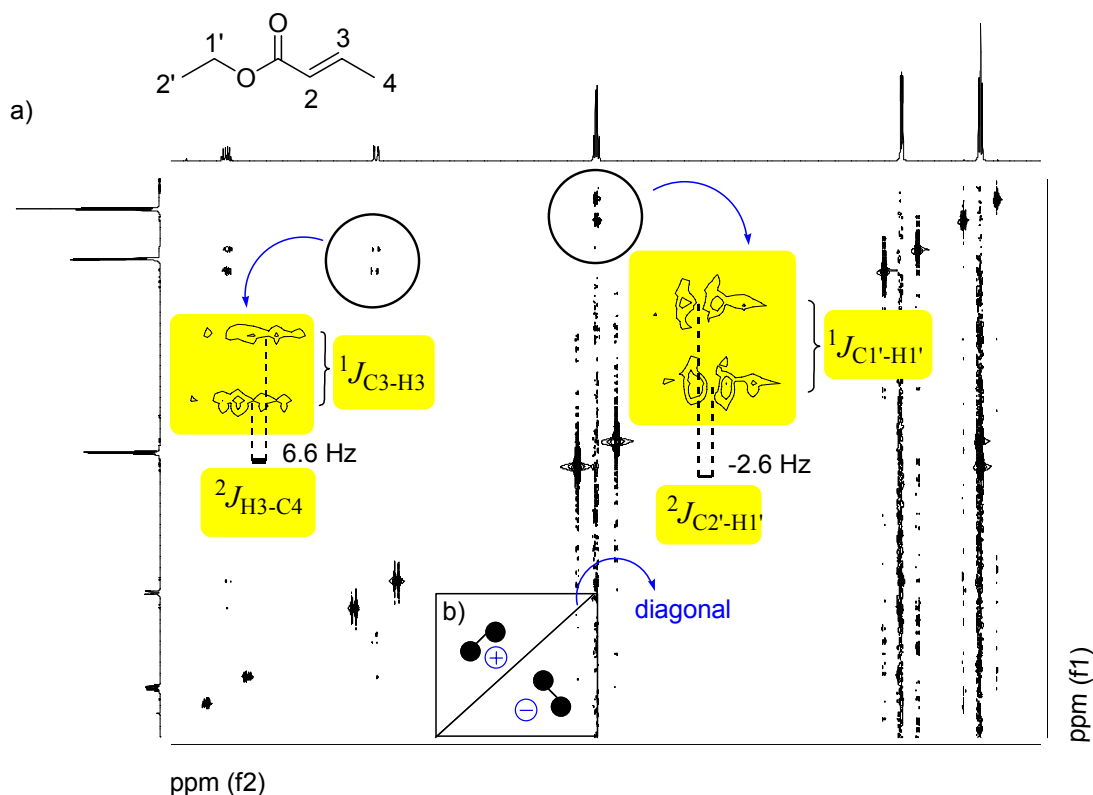


Figura 229. (a) Espectro HETLOC de crotonato de etilo **228.1**. Las señales de correlación H(1')-C(2') (derecha) y H(3)-C(4) (izquierda) se encuentran ampliadas, mostrando las constantes de acoplamiento que se obtienen en cada dimensión ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K) y (b) modo de asignar los signos a las constantes de acoplamiento.

9.5.4. El experimento XLOC

El experimento XLOC (Figura 230) se caracteriza por una secuencia similar a la del experimento HMBC y proporciona constantes de acoplamiento homonucleares, J_{H-H} de forma precisa¹⁷⁶ a través de señales de correlación de tipo E.COSY. Al basarse en la secuencia de HMBC, se detectarán los núcleos de ^{13}C en la dimensión indirecta.

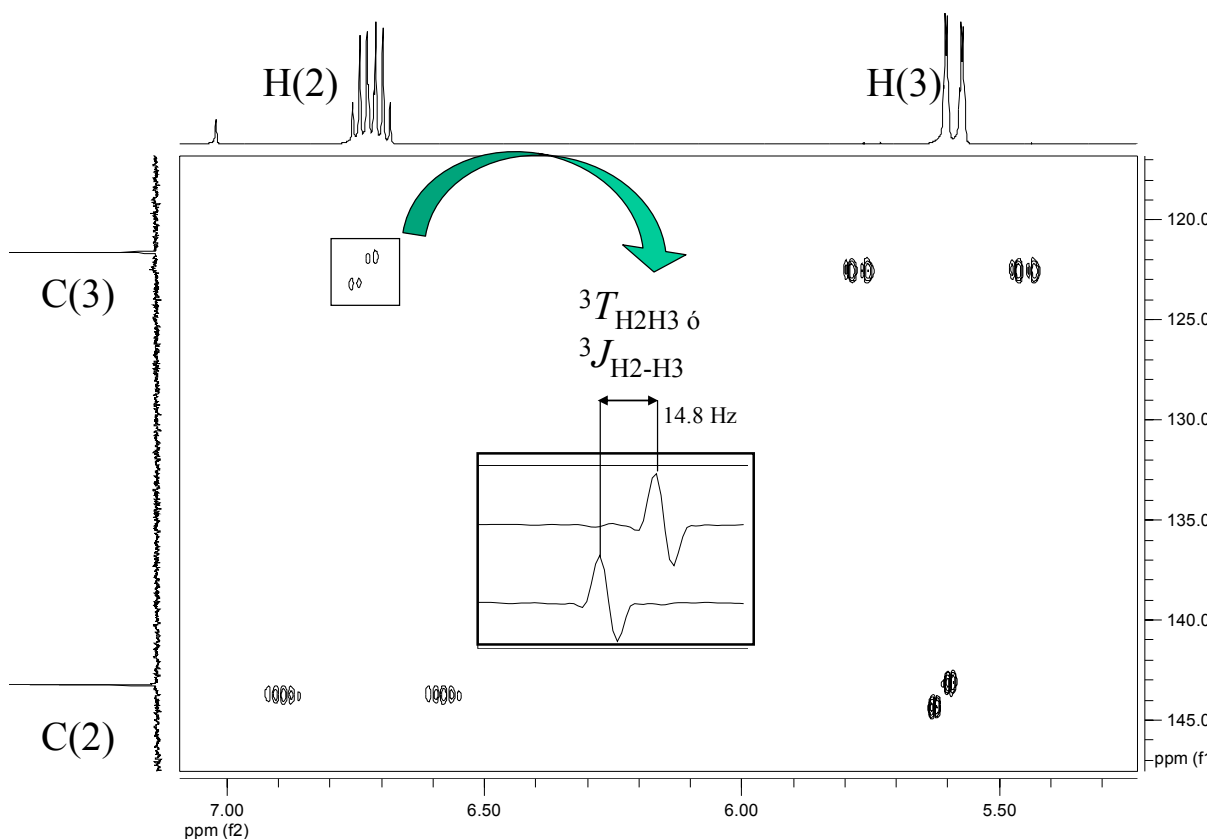


Figura 230. Espectro XLOC parcial (región olefínica) del crotonato de etilo **228.1**. Trazas monodimensionales de la señal de correlación H(2)-C(3).

Una señal de correlación de un experimento XLOC aparece desdoblada en las dos dimensiones. En la dimensión directa se debe a la constante de acoplamiento J_{H-H} , por tanto es posible medirla con precisión, mientras que la constante heteronuclear a un enlace, $^1J_{C-H}$, es la responsable del desdoblamiento en la dimensión indirecta. En la Figura 230 se puede observar la forma de obtener la $^3J_{H_2-H_3}$ (o $^3T_{H_2-H_3}$) del crotonato de etilo a través de las secciones 1D de la dimensión F2. Los signos se obtienen de la misma forma que en el experimento HETLOC. Si la pendiente de la recta que une las componentes principales de la señal de correlación es

¹⁷⁶ Meissner, A.; Sorensen, O.W. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, 49.

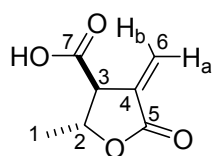
positiva, el signo es positivo (Figura 230, ampliación). En caso de que la pendiente sea negativa, el signo también.

Por supuesto, todos estos experimentos de RMN que se acaban de describir son útiles para la medida de los acoplamiento en medio isotrópico y en medios de alineamiento.

Los experimentos que se acaban de comentar se utilizan para la medida de diferentes acoplamiento, J en medio isotrópico y T en medio anisotrópico. Conociendo ambos parámetros se calculan los acoplamiento dipolares residuales, D , para cada medio de alineamiento mediante la ecuación [3]. Una vez obtenidos estos acoplamiento, se introducen en aplicaciones informáticas que permiten el cálculo de la matriz de alineamiento y la obtención de parámetros estructurales. Para que todos estos cálculos sean realizados correctamente y por tanto, las conclusiones obtenidas también lo sean, es importante la determinación de los signos de los RDC. Por esta razón, se ha puesto especial énfasis en la determinación de los signos a partir de los experimentos anteriores.

9.6. Objetivos de este trabajo

Los objetivos de este trabajo comprenden, en primer lugar, la síntesis de un compuesto biológicamente relevante¹⁷⁷ cuya estructura se muestra en la Figura 231.



Trans- α -metileno- γ -butirolactona
231.1

Figura 231. Estructura de α -metileno- γ -butirolactona **231.1** y numeración de sus átomos.

Una vez preparada la lactona **231.1**, se procedió a su estudio por RMN mediante los acoplamiento dipolares residuales (RDC) en dos medios de alineamiento distintos. Debido a que el compuesto **231.1** es soluble en agua y en disolventes orgánicos, realizamos el estudio utilizando bicelas fosfolipídicas y un gel de polidimetilsiloxano (PDMS) como medios de alineamiento; D₂O y CDCl₃ como disolventes, respectivamente.

Tal y como se ha comentado en secciones anteriores de este capítulo, los RDC son especialmente útiles para el análisis conformacional y configuracional de moléculas rígidas y

¹⁷⁷ Biel, M.; Kretsovali, A.; Karatzali, E.; Papamatheakis, J.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3974.

con un único conformero relevante en disolución. Estudios previos basados en NOE y análisis de constantes de acoplamiento 3J , de la lactona **231.1** mostraron la existencia de dos conformeros en equilibrio de poblaciones similares para cada diastereoisómero.^{4a} Esta es una de las razones por las que dichas técnicas de RMN no proporcionan resultados satisfactorios a la hora de asignar la configuración relativa.

Los estudios de RDCs realizados previamente con la lactona **231.1**, que se comentan en apartados posteriores, permitían asignar la configuración relativa *trans* para la lactona. El objetivo del análisis en otros medios de alineamiento es determinar la población experimental de los conformeros en equilibrio. La obtención de un gran número de datos en distintos medios de alineamiento permite construir una matriz para cada centro estereogénico.

El objetivo último de este trabajo consiste en extender la aplicación de los RDC a la determinación estructural de moléculas orgánicas conformacionalmente más flexibles que las estudiadas con éxito hasta este momento.

9.7. Síntesis de la lactona **231.1**

Para preparar la lactona **231.1** se siguió el procedimiento descrito en la bibliografía,¹⁷⁷ siguiendo la ruta sintética de la Figura 232. Sin embargo, se encontraron problemas en cuanto a la purificación y estabilidad tanto del producto final como del intermedio **232.4**.

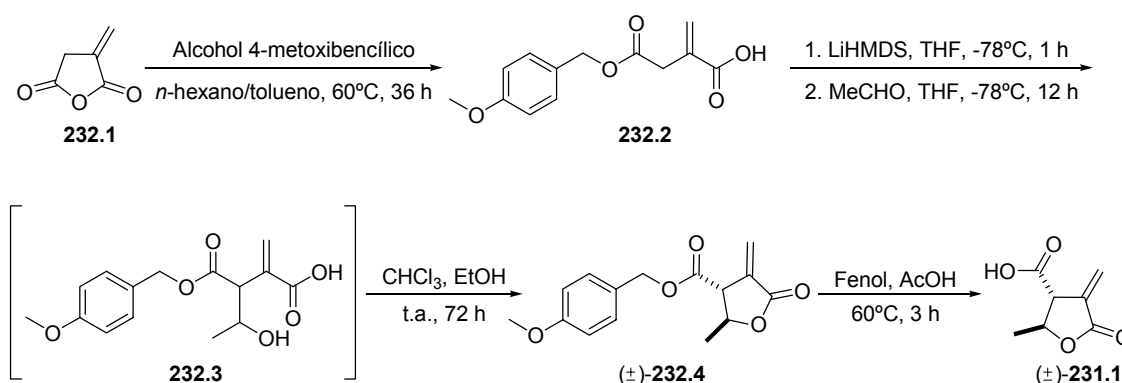


Figura 232. Ruta sintética de la γ -butirolactona **231.1**. (LiHMDS = hexametildisilazida de litio)

Al llevar a cabo la purificación del intermedio **232.4** por columna cromatográfica provista con una placa filtrante en las condiciones descritas en la bibliografía,¹⁷⁷ se encontró

que el compuesto eluido no era el deseado, sino el producto de reordenamiento más estable **233.1** (Figura 233).

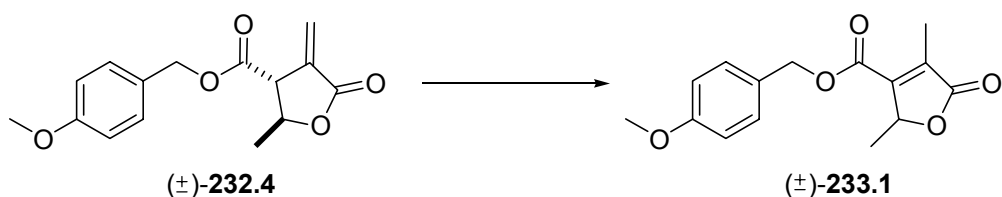


Figura 233. Estructura del producto de reordenamiento **233.1**.

Con la finalidad de conseguir unas condiciones de purificación reproducibles, fue preciso establecer cuáles eran las variables que afectaban a la reacción de reordenamiento. Para ello se realizaron varias purificaciones por columna cromatográfica cambiando una variable (fase estacionaria, eluyente, etc.) en cada una de ellas. De estos estudios se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- a) Al utilizar columnas con placa filtrante, sólo se obtenía el producto de reordenamiento, independientemente de otras variables.
- b) Usando el eluyente descrito en bibliografía (hexano: acetato de etilo en proporción 3:1) se conseguía el producto deseado, pero no tan puro como al utilizar DCM como eluyente. El incremento de la proporción de acetato de etilo produce un aumento del producto de reordenamiento.
- c) La cantidad de gel de sílice afecta a la reacción de reordenamiento. Cuanta más altura de fase estacionaria tenga la columna, mayor incremento del producto con doble enlace endocíclico. Esta altura de columna se optimizó para minimizar el reordenamiento y obtener una buena purificación (40-63 mesh, 12-15 cm). Se había comprobado que el cambio de fase estacionaria no ofrecía mejores resultados.¹⁷⁸

9.7.1. Separación de los isómeros *cis/trans*

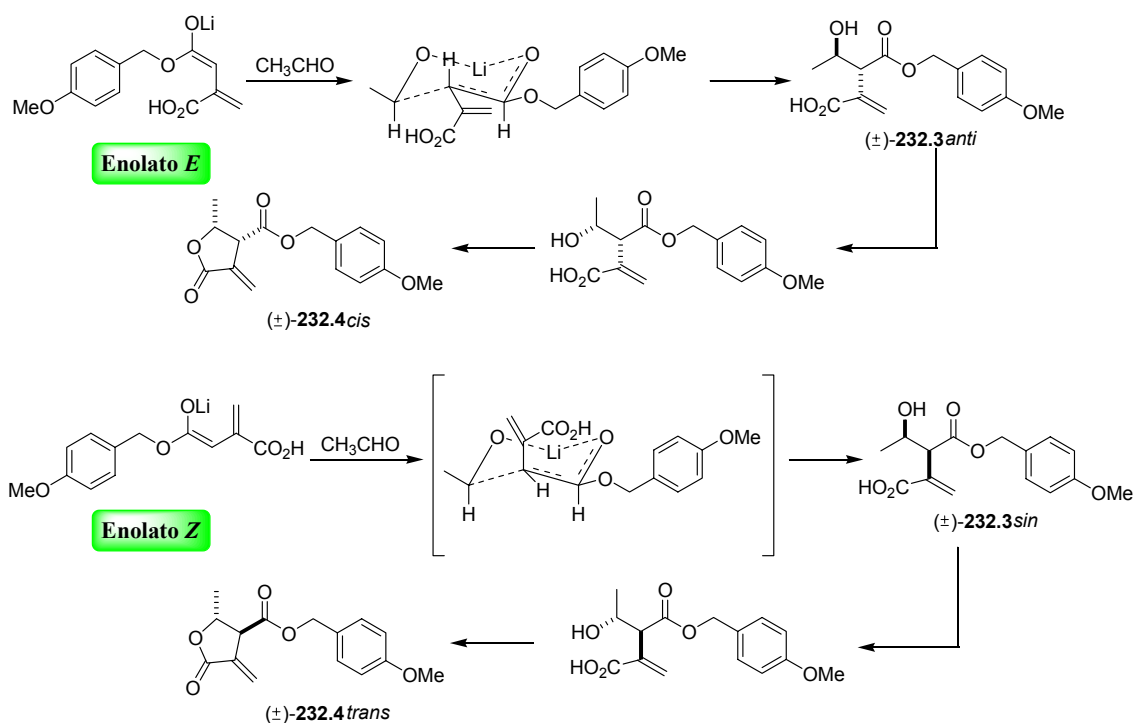
En la reacción de formación del intermedio **232.4** (Figura 232) se forma mayoritariamente el producto *trans*, pero también se obtiene el producto *cis*. No es posible separar ambos productos por los métodos descritos anteriormente, pero sí es posible obtener

¹⁷⁸ Grupo de investigación C. M. Thiele.

una mezcla enriquecida en producto *cis* mediante columna cromatográfica. El producto *cis* puede purificarse por HPLC.

9.7.2. Formación de los productos *cis/trans*

La reacción que conduce al hidroxiácido **232.3** que posteriormente conduce a la lactona **232.4** por esterificación intramolecular consiste en una condensación aldólica entre un enolato de éster y acetaldehído como electrófilo. La estereoquímica relativa de la lactona final depende de la relación de enolatos *Z:E* formados, que conducen a los intermedios lineales **232.3** *sin* y *anti* respectivamente. A su vez, estos productos *sin* y *anti* conducen a las lactonas *trans* y *cis* respectivamente (Esquema 2).



Esquema 2.

Se conoce que el enolato *E*, el enolato cinético, predomina en ésteres tras la adición de amiduros de litio sobre el enolato termodinámico *Z*,¹⁷⁹ por lo que el producto mayoritario debería ser el de configuración *cis*. Además, todos los grupos voluminosos se encuentran en posición pseudoecuatorial en el estado de transición que conduce al intermedio (\pm) -**232.3** *anti*.

¹⁷⁹ Smith, M.B. *Organic Synthesis* **1994**, Mc Graw-Hill, pp. 856.

Por lo tanto, el producto mayoritario debería ser el de configuración *anti* en las condiciones que favorezcan el enolato cinético.

Sin embargo, el producto mayoritario obtenido es la lactona *trans* y en ocasiones, el único producto.¹⁷⁸ Se pueden proponer varias hipótesis para explicar este fenómeno:

1. La formación mayoritaria del enolato Z.
2. Otra posibilidad es que el acercamiento del acetaldehído se produzca de forma que el metilo se sitúe en pseudoaxial, que conduciría a la configuración relativa contraria para cada uno de los enolatos. Esto sería menos probable si el aldehído fuese más voluminoso por la congestión estérica.¹⁷⁹
3. Cabe destacar que la acidez del protón en α al carboxilo es elevada, por lo que podría transformarse en el intermedio **232.3** *sin* para dar lugar a la lactona **232.4** *trans*, más estable.

9.7.3. Purificación de la lactona 231.1

El producto se purificó según el procedimiento de la bibliografía, pero se tuvieron en cuenta todos los parámetros que afectaban al reordenamiento estudiados con el compuesto **232.4**.

9.8. Antecedentes

La lactona **231.1** se estudió mediante RMN utilizando acoplamiento dipolares residuales debido a las dificultades para la asignación de la estereoquímica relativa por otros procedimientos.^{172a} No se encontraron útiles los homopolipéptidos como cristal líquido por su condición quiral, ya que el compuesto se obtuvo como mezcla racémica. Por tanto, se escogieron medios de alineamiento aquirales: cilindros de poliestireno (PS) y fases lamelares de pentaetilenglicol monododecileter ($C_{12}E_5$)/*n*-hexanol/ D_2O .

Se realizó un profundo análisis conformacional mediante cálculos computacionales, que dieron como resultado dos conformeros principales (1 y 2)¹⁸⁰, muy próximos en energía, para cada una de las posibles estereoquímicas relativas, *cis* y *trans*.

¹⁸⁰ El conformero 1 para la estereoquímica *trans* se caracteriza por la disposición *pseudo*-ecuatorial del metilo y carboxilo, mientras en el conformero 2 la disposición es *pseudo*-axial. Para la estereoquímica *cis*, el conformero 1 se encuentra en disposición *pseudo*-axial y el carboxilo *pseudo*-ecuatorial y al contrario en el conformero 2.

Los acoplamientos escalares y dipolares se midieron a través de los experimentos HSQC acoplado, HETLOC y XLOC. Se utilizaron 14 RDC medidos en magnitud y signo en el programa PALES (Prediction of Alignment from Structure)¹⁸¹ para determinar a través de SDV (Singular Value Decomposition)¹⁸² los tensores de alineamiento de varias estructuras obtenidas por cálculos computacionales. Las menores desviaciones cuadráticas medias (RMSD) entre los datos experimentales y los calculados se obtuvieron para dos estructuras del isómero *trans*, *trans*-1a (Figura 234a) y *trans*-1b.

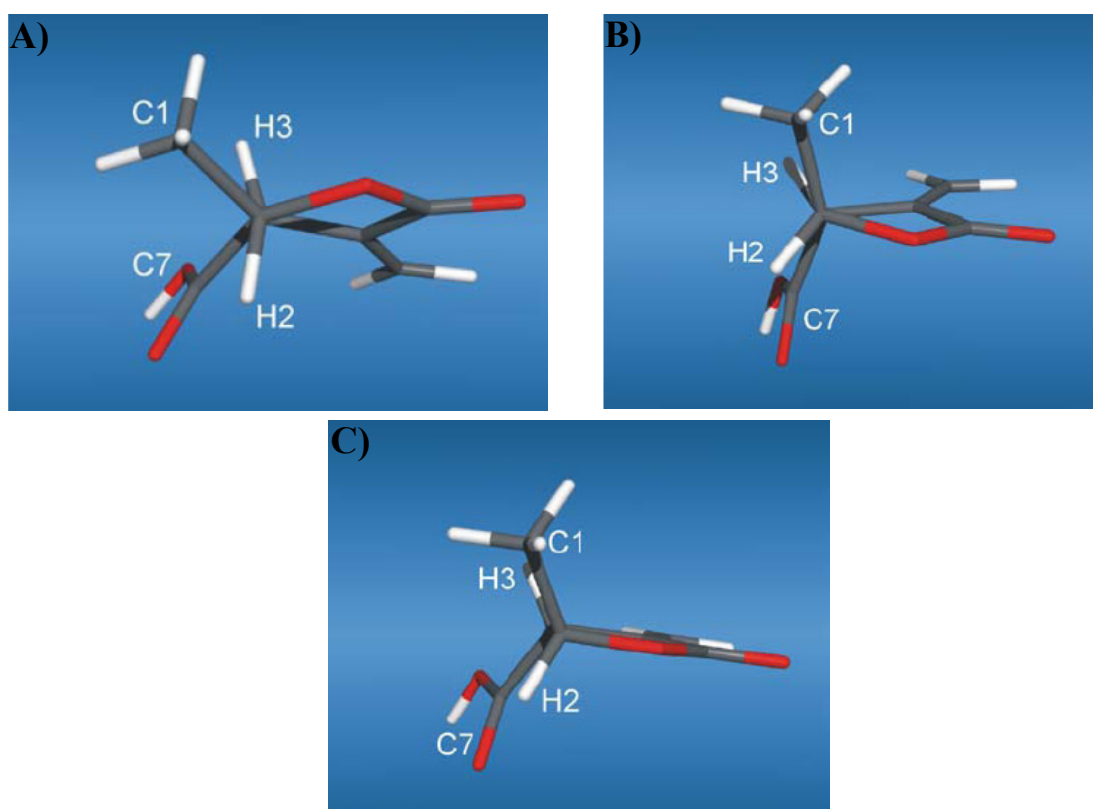


Figura 234. Estructura del conformero (a) *trans*-1a, (b) *trans*-2b, (c) *trans*-ts calculado a nivel MP2 con base aug-cc-pVDZ.^{172a}

Posteriormente, se incluyeron otros nueve RDC de magnitud conocida, pero no su signo, medidos a través del experimento CT-J-HMBC.¹⁷⁴ El ajuste de los conformeros *trans*-1a y *trans*-1b continuaba siendo razonable.

El análisis del equilibrio conformacional reveló otro conformero (conformero 2) de energía 2 kJ/mol (Figura 234b) superior al conformero 1 y la estructura de transición para pasar del conformero 1 al 2, *trans*-ts (Figura 234c). Conformeros análogos se encontraron en el caso del diastereoisómero *cis* (Figura 235).

¹⁸¹ Zweckstetter, M.; Bax, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3791.

¹⁸² Losonczi, J.A.; Andrec, M.; Fischer, M.W.F.; Prestegard, J.H. *J. Magn. Reson.* **1999**, *138*, 334.

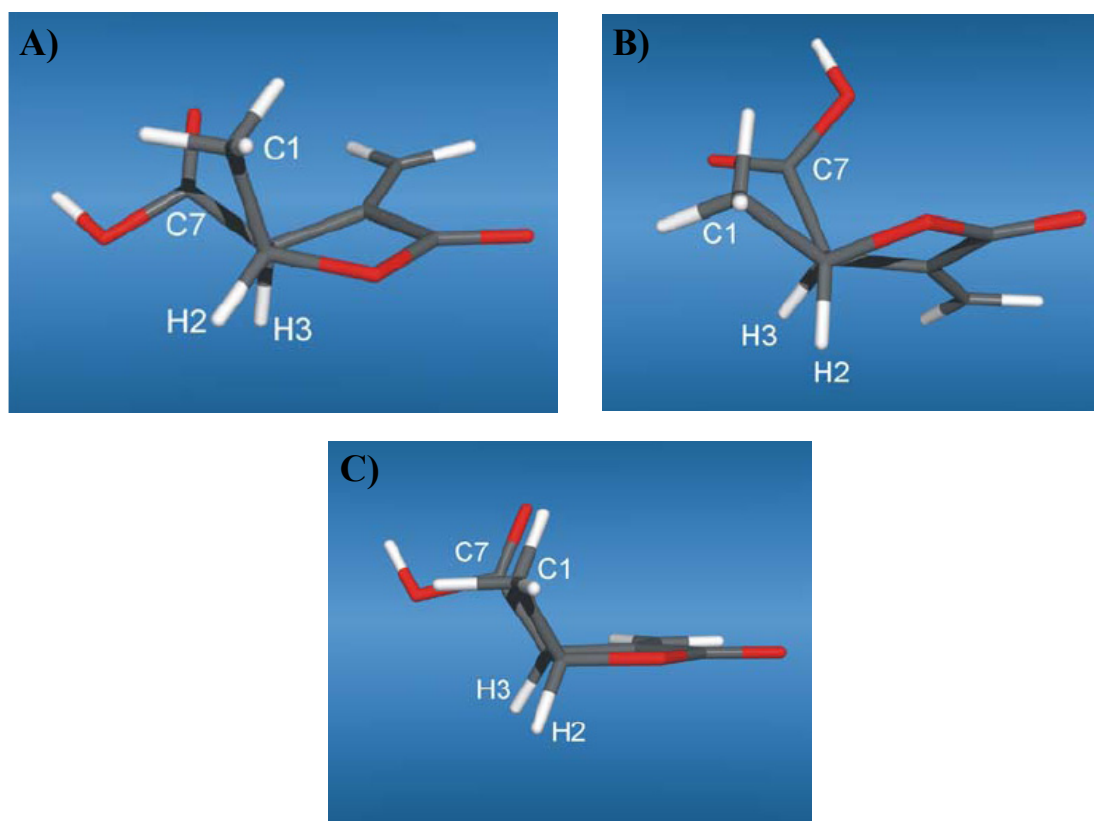


Figura 235. Estructura del conformero (a) *cis*-1a, (b) *cis*-2a, (c) *cis*-ts calculado a nivel MP2 con base aug-cc-pVDZ.^{172a}

Se calcularon los RDC, varios diedros y constantes de acoplamiento $^3J_{H-H}$ y $^3J_{C-H}$ para las estructuras del estado de transición y los conformeros 1 y 2 promediados por sus poblaciones y en relación 1:1. De nuevo la estereoquímica *trans* proporciona los menores valores de la desviación cuadrática media (RMSD) entre los valores calculados y experimentales.

Como conclusión de todos estos estudios, se encontró que el acoplamiento $^3D_{H2-H3}$ se destacaba como parámetro crítico en cuanto a restricciones angulares y de distancia para asignar la configuración relativa de la lactona **231.1**. La asignación errónea del signo llevaba a un ajuste casi perfecto para el conformero *cis*-ts para la lactona de configuración *trans*.^{172a}

Continuando los estudios previos y una vez obtenido el compuesto **231.1**, se comenzaron a ensayar los medios de alineamiento previstos en los objetivos de este trabajo y se realizaron los experimentos correspondientes en fase isotrópica y anisotrópica.

9.9. Bicelas fosfolipídicas y PDMS

Para la medida de RDC adecuados para la obtención de información estructural, la molécula de interés debe encontrarse débilmente alineada ($D < J$) respecto al campo magnético en un medio adecuado. Para monitorizar el grado de ordenamiento inducido se utiliza la señal o señales de deuterio (^2H) del disolvente. Si el medio se encuentra alineado respecto al campo magnético, la señal del deuterio se desdobra en una determinada magnitud, proporcional al grado de alineamiento alcanzado. Estos estudios se describen a continuación.

9.9.1. Bicelas fosfolipídicas

Las bicelas fueron el primer medio utilizado para recopilar RDCs en biomoléculas. El modelo original, cuestionado actualmente,^{168e} formado por mezclas de dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC, fosfolípido de cadena larga) y dihexanoilfosfatidilcolina (DHPC, fosfolípido de cadena corta) 3:1, consistía en discos de bicapas lipídicas de 30-40 nm de diámetro. El fosfolípido de cadena corta (o un surfactante) recubre los extremos de estos discos, que se orientan paralelos a la dirección del campo magnético (Figura 236). Las interacciones por colisiones con las moléculas disueltas en el medio crea un pequeño grado de alineamiento, suficiente para la medida de RDC.

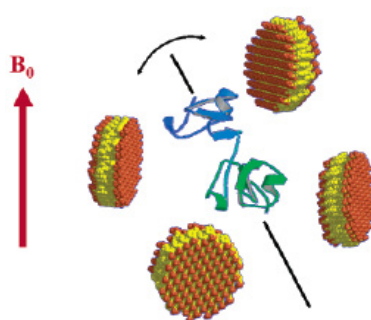


Figura 236. Alineamiento parcial de dos dominios de lectina de cebada orientados por colisiones con bicelas. El eje longitudinal tiende a situarse paralelo a las superficies de las bicelas.^{168e}

Recientemente, se ha propuesto un modelo alternativo llamado “queso suizo”, en el que los discos presentan agujeros alineados con el lípido de cadena corta,¹⁸³ pero ambos modelos

¹⁸³ Gaemers, S.; Bax, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12343.

coinciden en la estructura básica de bicapa y la orientación respecto al campo magnético, además de la capacidad de generar un ordenamiento mediante interacciones por colisiones.

El comportamiento de un fosfolípido en disolución se encuentra dominado principalmente por la temperatura. La transición a la fase de cristal líquido se asocia a la fusión de las cadenas lipídicas hidrocarbonadas. A temperatura por debajo de la transición principal, la estructura básica es la fase gel. A temperaturas superiores, los lípidos se organizan en diferentes estructuras de cristal líquido. Las fases de cristal líquido están más desordenadas que los geles, en los que las moléculas lipídicas se empaquetan en formaciones más ordenadas. Este desorden es el resultado del aumento de la energía térmica que produce cambios conformacionales en los enlaces C-C a lo largo de la cadena alquílica. El ordenamiento magnético es posible en las fases cristalinas en donde las bicelas poseen suficiente movilidad para alinearse.¹⁸⁴ A temperatura ambiente y en presencia de un campo magnético externo, la fase gel es isotrópica. Al aumentar la temperatura, se produce la transición de fase a cristal líquido que se ordena parcialmente (fase anisotrópica).

9.9.1a. Estudios con bicelas. Desdoblamiento de la señal de ^2H

Se encontró que las mezclas formadas por DMPC y el detergente CHAPSO [3-(colamidopropil)dimetilamonio-2-hidroxi-1-propanosulfonato] producían orientación en un amplio rango de temperatura, pH y fuerza iónica.^{178,185} Por ello, se eligieron estos lípidos para la formación de bicelas.

Se prepararon muestras de DMPC:CHAPSO 3:1 de concentraciones 7.5% y 15% (p/v) de lípido total.

En la muestra de concentración 7.5% se observó desdoblamiento cuadrupolar de la señal de ^2H a 300 K (Figura 237a) bajo un campo magnético de 11.74 T. Sin embargo, este desdoblamiento no era estable en el tiempo, incluso permaneciendo bajo el campo magnético y con la muestra termostatazada. Como las fases liotrópicas se ven favorecidas al aumentar la temperatura, se probaron otras temperaturas superiores. Se observaban mayores desdoblamientos cuadrupolares (Figura 238b) al aumentar bruscamente la temperatura, pero perdían la homogeneidad con el tiempo (Figura 238c). Resultados análogos se observaron en un intervalo de temperaturas entre 300-325 K.

¹⁸⁴ Fehér, K.; Berger, S. *J. Magn. Reson.* **2004**, *170*, 191.

¹⁸⁵ Sanders II, C.R.; Prestegard, J.H. *Biophys. J.* **1990**, *447*.

La muestra de concentración 15% de lípido total mostró mejores resultados. A 30° C (303 K) no se observaba desdoblamiento de la señal de deuterio, pero a partir de 305 K, además de observarse el desdoblamiento, la fase permanecía estable con el tiempo, aunque disminuía el desdoblamiento. Al aumentar la temperatura a 308 K, la estabilidad del desdoblamiento era mucho mayor (Figura 238).

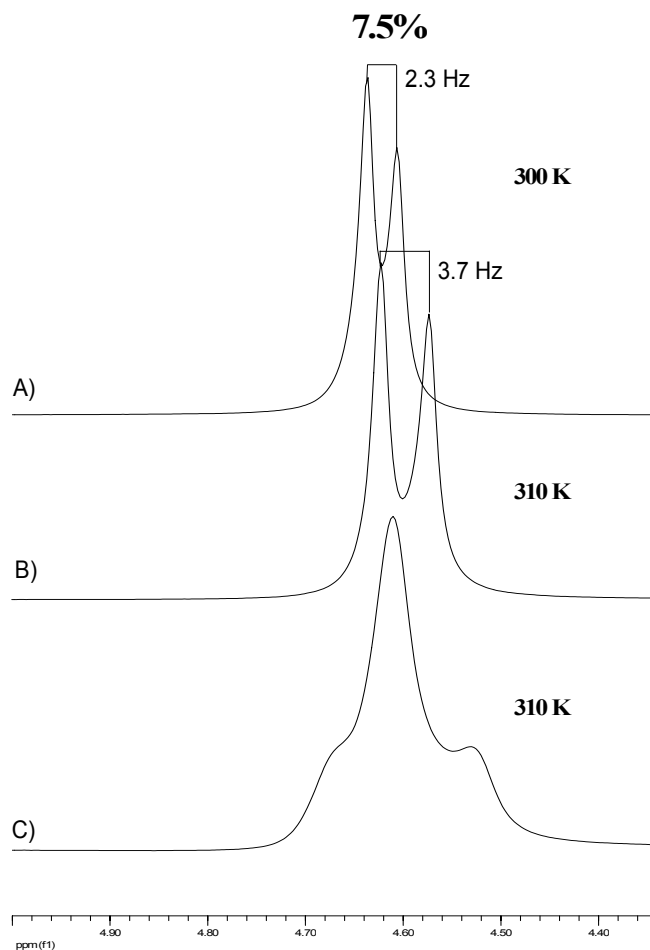


Figura 237. Espectros de RMN de ^2H de D_2O (77 MHz) en el sistema DMPC:CHAPSO 3:1 a concentración 7.5% de lípido total (a) a 300 K (b) 310 K (c) 310 K 15 min después de (b).

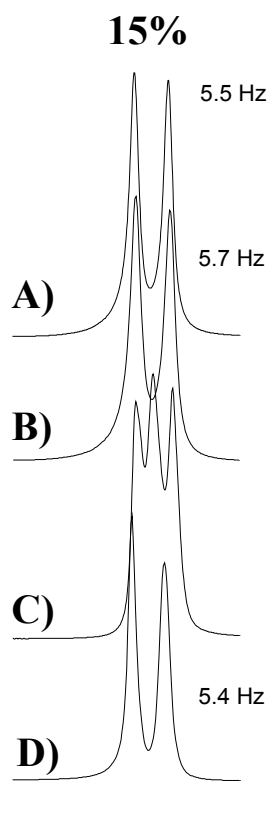


Figura 238. Espectros de RMN de ^2H de D_2O (77 MHz, sonda TBI- ^{31}P) en el sistema DMPC:CHAPSO 3:1 15% de lípido total a 308 K después de (A) 5min (B) 1h. (C) después de 12 h a temperatura ambiente bajo campo magnético (D) después de varias horas a temperatura ambiente sin campo magnético.

En contra de lo que se pudiera pensar, tras dejar la muestra a temperatura ambiente, el ordenamiento se recuperaba si a temperatura ambiente no se encontraba bajo el efecto de un campo magnético.

Una vez conseguidas unas condiciones adecuadas para el alineamiento, se preparó una nueva muestra de DMPC:CHAPSO al 15% junto con 15 mg de la lactona **231.1**. Desafortunadamente, no se consiguió una muestra homogénea ni desdoblamiento de la señal de ^2H de D_2O . Actualmente se sabe que el problema se debía a la disminución del pH del sistema cristal líquido producido por la lactona **231.1** que contiene un grupo ácido carboxílico en su estructura,¹⁷⁸ aunque las bicelas formadas por DMPC:CHAPSO descritas en bibliografía mostraban estabilidad hasta un pH 5.2.¹⁸³

9.9.2. Polidimetilsiloxano (PDMS)

Se ha demostrado que algunos geles poliméricos de poliestireno (PS),¹⁸⁶ polivinilacetato (PVAC)^{171a}, polidimetilsiloxano (PDMS)^{172b} y poliacrilonitrilo (PAN)¹⁸⁷ estirados producen un alineamiento escalable en algunos disolventes orgánicos. El mecanismo de alineamiento de moléculas consiste en disolverlas y añadirlas sobre un gel polimérico mecánicamente obligado a hinchar en una dirección (Figura 239). Este mecanismo es llamado “alineamiento inducido por presión en un gel” (SAG, strain-induced alignment in a gel).

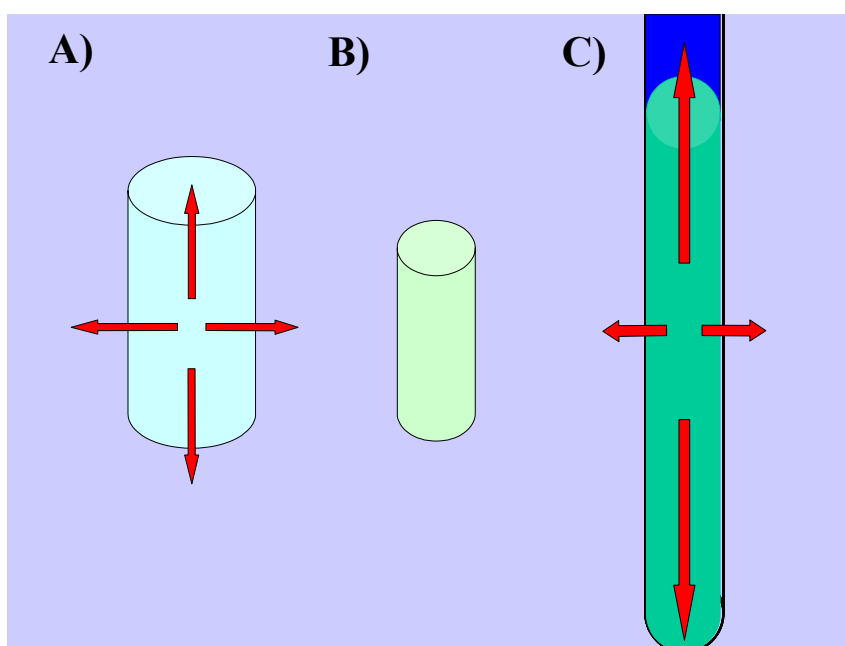


Figura 239. Barras de PDMS (a) hinchada de forma isotrópica, (b) seca y (c) hinchada de forma anisotrópica.

Para el estudio de PDMS como medio de alineamiento,^{172b} se prepararon barras de polímero de distintos pesos moleculares, que se entrecruzaron por irradiación β de distinta intensidad, consiguiendo distintos grados de entrecruzamiento. Posteriormente, los polímeros se dejaron hinchar en varios disolventes orgánicos. Los resultados mostraban mayores desdoblamientos cuadrupolares ($\Delta\nu_Q$) de la señal de ^2H de CDCl_3 a mayor peso molecular del polímero y mayor grado de entrecruzamiento. Además, se observó un desdoblamiento cuadrupolar de CDCl_3 muy marcado (46.7 Hz) en un polímero hinchado en *n*-hexano, el

¹⁸⁶ Luy, B.; Kobzar, K.; Knör, S.; Furrer, J.; Heckman, D.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6459.

¹⁸⁷ Kummerlöwe, G.; Auernheimer, J.; Lendlein, A.; Luy, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6080.

disolvente menos polar de los ensayados. El orden de desdoblamiento cuadrupolar de CDCl_3 fue *n*-hexano > CDCl_3 > DCM > THF > benceno.^{172b}

9.9.2a. Estudios con PDMS. Desdoblamiento de la señal de ^2H

Un cilindro de PDMS de 3.6 mm de diámetro interno y 12 mm de longitud con dosis de irradiación β de 200 kGy se congeló en nitrógeno líquido y se introdujo en un tubo de RMN. A continuación se añadió CDCl_3 (600-700 μL), se dejó hinchar y homogeneizar a temperatura ambiente, monitorizando la muestra por RMN de ^2H , durante 12 días. Tras este tiempo, se observó el desdoblamiento de la señal de ^2H del CDCl_3 que se muestra en la Figura 240.

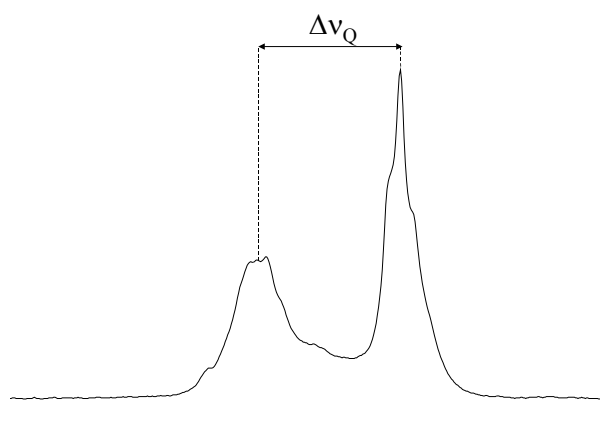


Figura 240. Desdoblamiento de la señal de ^2H del CDCl_3 (15.5 Hz) en gel PDMS, 77 MHz.

A continuación la γ -lactona **231.1** (20 mg) se disolvió en la mínima cantidad de CDCl_3 posible y se añadió sobre la superficie superior del gel. Se dejó difundir durante una semana, reponiendo el disolvente evaporado en pequeñas cantidades (100 μL aprox.) las veces que fuese necesario.

La señal de los metilos del PDMS en RMN de ^1H era demasiado intensa en comparación con las señales de la lactona, así que para poder observar las señales de esta se realizó un espectro de RMN de ^1H con presaturación de la señal de PDMS (Figura 241).

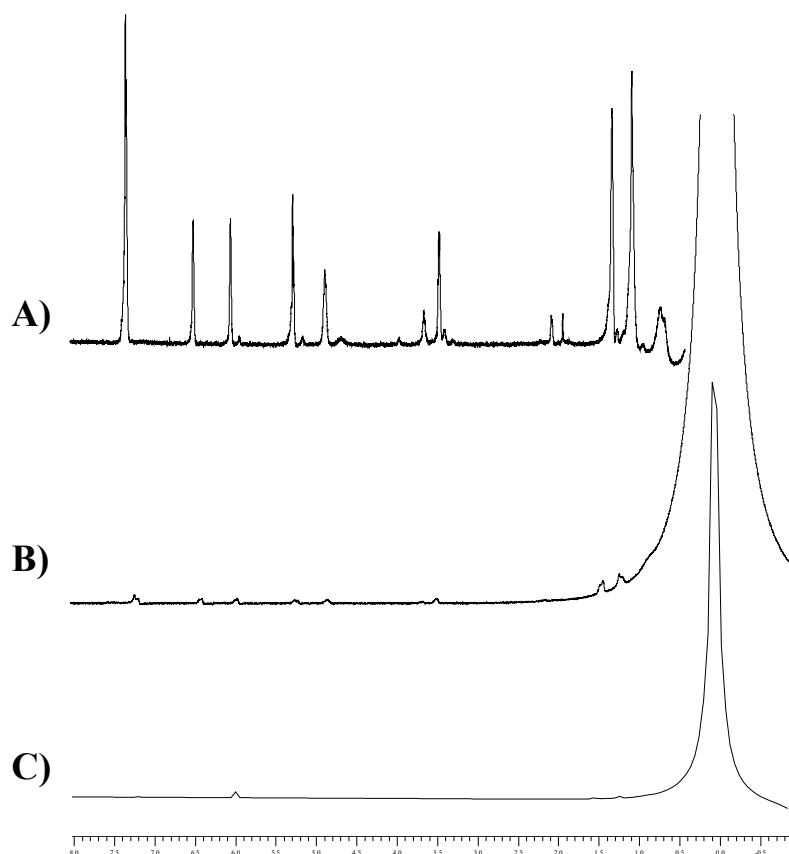


Figura 241. Espectros de RMN de ^1H de (a) lactona **232.1** en gel de PDMS con presaturación off-resonance de la señal del polímero, (b) lactona **232.1** en gel de PDMS sin presaturación; y (c) PDMS (500 MHz, CDCl_3).

9.9.2b. Medida de acoplamientos escalares y dipolares residuales

Se obtuvieron las constantes de acoplamiento escalares en medio isótopo (CDCl_3) y los acoplamientos dipolares residuales en gel de PDMS/ CDCl_3 mediante los experimentos de RMN bidimensionales HSQC acoplado y HETLOC. Se realizaron tres experimentos HSQC acoplado con diferentes filtros de “pasa-baja” (low-pass filter) de 120, 145 y 170 Hz y se calculó la media de los acoplamientos obtenidos, con diferencias nunca superiores a 0.5 Hz. La medida de los acoplamientos $^nJ_{\text{H-H}}$ procedentes de experimentos XLOC de la lactona **231.1** en PDMS no pudieron ser realizados por problemas de sensibilidad.

Los acoplamientos dipolares (RDC) obtenidos se muestran en la Tabla 51. Desafortunadamente, la mayoría de los acoplamientos obtenidos son demasiado pequeños para continuar con el análisis de los datos.

Tabla 51. Acoplamientos escalares y dipolares residuales medidos para la lactona **231.1** en CDCl_3 y PDMS/ CDCl_3 respectivamente (500 MHz para ^1H , 300 K).

Enlace	J/Hz	T/Hz	D/Hz	Error en D/Hz	Experimento
C1-H1	128.04	128.31	0.1	0.5	HSQC acoplado en F2
C3-H3	135.73	136.58	0.4	0.5	HSQC acoplado en F2
C2-H2	156.20	158.60	1.2	0.5	HSQC acoplado en F2
C6-H6b	163.55	163.70	0.1	0.5	HSQC acoplado en F2
C6-H6a	161.27	158.14	-1.6	0.5	HSQC acoplado en F2
C1-H3	+6.05	+6.26	+0.1	0.2	HETLOC
C1-H2	-2.22	-1.23	+0.5	0.2	HETLOC
C3-H2	-4.92	+0.82	+2.9	0.2	HETLOC
C3-H6b	+4.22	+1.66	-1.3	0.2	HETLOC
C3H6a	+8.71	+9.27	+0.3	0.2	HETLOC
C6-H3	+3.58	+10.52	+3.5	0.2	HETLOC
C3-H1	+5.47	+0.69	-2.4	0.2	HETLOC

9.10. Tratamiento de datos para la determinación del equilibrio conformacional experimental

Aunque los acoplamientos obtenidos no permiten continuar con el tratamiento de datos para la obtención de información estructural, se muestran a continuación los pasos que se deberían seguir para determinar el equilibrio conformacional de forma experimental.

Una vez determinados los acoplamientos dipolares residuales en magnitud y signo (por lo menos cinco) es posible obtener la matriz de alineamiento **A** y, por tanto, predecir otros RDC en la molécula. Con más de cinco, se pueden ensayar diferentes estructuras y conocer la conformación en disolución en el caso de moléculas rígidas, así como asignar la configuración relativa y los protones diastereotópicos.

Evidentemente, el tratamiento de los datos obtenidos dependerá de la información que se pretende conseguir. En nuestro caso, se pretende determinar el equilibrio conformacional en disolución, y además, obtener un gran número de RDC en distintos medios para poder construir una matriz de alineamiento para cada centro estereogénico, que puede ser útil en el futuro para obtener mayor información estructural. Para ello, se ha elegido como compuesto de estudio una *trans*- γ -butirolactona, cuyo equilibrio conformacional ha sido estudiado

recientemente, como se ha descrito al comienzo de este capítulo. De dichos estudios se ha deducido que esta *trans*- γ -butirolactona posee dos conforméromos principales, muy próximos en energía (Figura 242).^{172a}

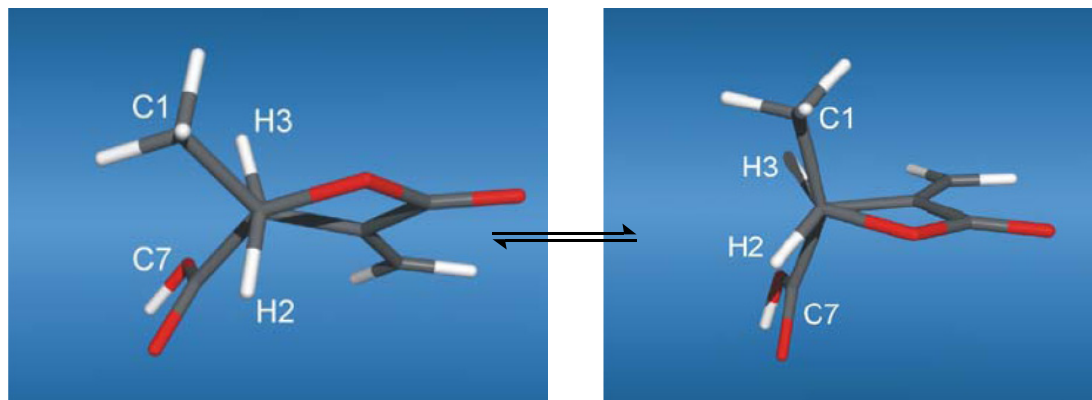


Figura 242. Equilibrio conformacional de la lactona **231.1**.

La metodología de trabajo elegida consiste en calcular una matriz de alineamiento para cada conformero relevante [A(1) y A(2)], a partir de las estructuras obtenidas mediante cálculos computacionales y los RDC medidos experimentalmente. Por tanto, cada una de las matrices de alineamiento afectará a la magnitud de los RDC dependiendo de las poblaciones de cada conformero.

En compuestos flexibles, la distancia internuclear, r_{IS} y el ángulo θ_{IS} (ecuación [2]) se encuentran promediados por el movimiento interno del compuesto, por lo que resulta necesario examinar la posibilidad de separar el movimiento interno de la reorientación del compuesto,¹⁸⁸ puesto que los dos conforméromos no tienen por qué tener la misma orientación en el medio de alineamiento. Burnell y de Lange¹⁸⁹ han discutido que la separación de los procesos de reorientación y de interconversión conformacional es posible o no dependiendo de la escala de tiempos de ambos procesos. Si la interconversión conformacional es rápida en comparación con la reorientación molecular, es suficiente utilizar un único tensor de

¹⁸⁸ (a) Movimiento interno: se refiere a los giros de los enlaces para pasar de un conformero a otro (b) reorientación molecular: la orientación respecto al campo magnético en el medio de alineamiento puede ser diferente para ambos conforméromos.

¹⁸⁹ (a) Burnell, E.E.; de Lange, C.A. *J. Magn. Reson.* **1980**, *39*, 461. (b) Burnell, E.E.; de Lange, C.A. *NMR of Ordered Liquids*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2003**.

alineamiento común para todos los conformeros. Si no es así, si las escalas de tiempos son similares o la interconversión conformacional es lenta en comparación con la reorientación, la única forma de separar ambos procesos consiste en utilizar un tensor de alineamiento para cada conformero. A priori, estas escalas de tiempo no se conocen, por lo que se puede elegir entre las dos aproximaciones, aunque la utilización de un tensor de alineamiento para cada conformero es más fiable, ya que se eliminan las suposiciones.

A continuación se define un parámetro para cada una de estas matrices, el grado de ordenamiento generalizado (GDO),¹⁹⁰ definido por la ecuación [4],

$$GDO = \sqrt{3/2 \sum_{ij} A_{ij}^2} \quad [4]$$

donde A_{ij} representa cada uno de los elementos de la matriz de alineamiento \mathbf{A} , de los cuales sólo los pertenecientes a la diagonal son distintos de cero. El parámetro GDO es independiente de la orientación relativa de la molécula al campo magnético, pero es muy sensible al promedio dinámico que surge por los efectos del alineamiento global y el movimiento interno.¹⁹¹ Si se representan los GDO para cada uno de los conformeros frente a la población de uno de ellos, el punto de corte de las curvas obtenidas proporciona la población en que ambos conformeros están igualmente alineados (con la misma fuerza) y, por tanto, la población de cada uno de ellos en el equilibrio, ya que el grado de alineamiento de ambos debe ser idéntico (Figura 243). Evidentemente, la existencia de más de dos conformeros en equilibrio complica la obtención de estos datos de población relativa.

¹⁹⁰ Kramer, F.; Deshmukh, M.V.; Kessler, H.; Glaser, S.J. *Concepts Magn. Reson. A* **2004**, *21*, 10.

¹⁹¹ Tolman, J.R.; Al-Hashimi, H.M.; Kay, L.E.; Prestegard, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1416.

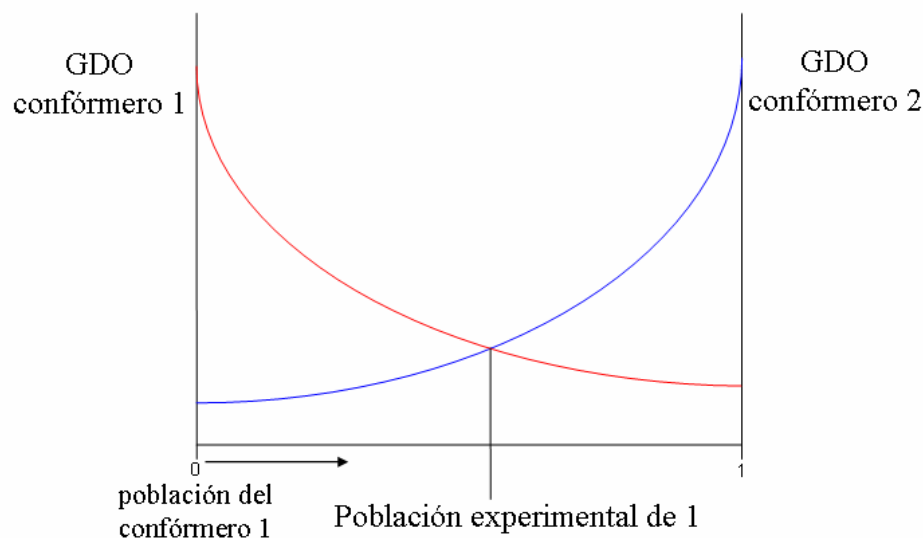


Figura 243. Representación esquemática del cálculo de la población experimental para un equilibrio de dos conformeros mediante los parámetros GDO.

Por supuesto, se debe atender a la influencia del medio de alineamiento sobre el equilibrio conformacional de la lactona. Se encontró que las poblaciones de los conformeros no varían de forma significativa respecto al equilibrio en disolución isotrópica, por lo que los resultados obtenidos del estudio de la población experimental en los medios de alineamiento se pueden extender a la población experimental en disolución.

La ventaja de utilizar una matriz de alineamiento para cada conformero en lugar de utilizar sólo una que contenga la información del promedio conformacional¹⁹² reside en que el error asociado no depende de las poblaciones relativas de dichos conformeros ni de la orientación relativa de un conformero respecto al otro.

¹⁹² (a) Farès, C.; Hassfeld, J.; Menche, D.; Carlomagno, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3722. (b) Schuetz, A.; Murakami, T.; Takada, N.; Junker, J.; Hashimoto, M.; Griesinger, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032. (c) Schuetz, A.; Junker, J.; Leonov, A.; Lange, O.F.; Molinski, T.F.; Griesinger, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15114.

Throughout this chapter, some problems arising from the synthetic procedure of the lactone 231.1 were described. Those problems were solved making reproducible the synthetic procedure. The properties of two alignment media [phospholipid bicelles and poly(dimethylsiloxane) gel] were estimated by means of the quadrupolar splitting of ^2H NMR signal of the corresponding solvents.

The lactone was weakly aligned into those media (within the magnetic field) and residual dipolar couplings were observed. Phospholipid bicelles did not give proper results, probably due to carboxylic acid group belonging to the lactone (bicelles are pH sensitive). On the contrary, residual dipolar couplings in PDMS were measured, but unfortunately, most of the obtained couplings were too small.

An overview on how to obtain structural information through residual dipolar couplings, besides how to perform data acquisition was given. This issue is relatively simple for rigid molecules. More complex is the study of flexible molecules for which a bigger number of experimental data should be analyzed; even this number depends on the expected information.



Capítulo 10: Experimental

10.1. Métodos Computacionales

Los análisis conformacionales se realizaron utilizando como compuestos modelo los ésteres de MPA y de 9-AMA de (*R*)-2-hidroxi-2-propionitrilo (cianhidrina de acetaldehído) y los ésteres de MPA de (*R*)-2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (cianhidrina de 2-butanona) y de (*S*)-2-hidroxi-2-fenilpropanonitrilo (cianhidrina de acetofenona). Sobre estos compuestos se realizaron cálculos semiempíricos (AM1) y DFT (B3LYP) utilizando como bases de cálculo las 6-31G(d) y 6-31+G(d) respectivamente.

Como geometrías de entrada para los fragmentos de MPA se introdujeron las conformaciones *sp* y dos *ap* que se diferencian en el diedro Me-O-C α -C(O). Para el fragmento correspondiente a las cianhidrinas se utilizaron distintas geometrías del diedro C(O)-O-C(2')-CN: 0, 60, 120, 180, -120 y -60°. En el caso de los ésteres de MPA de (*S*)-2-hidroxi-2-fenilpropanonitrilo también se introdujeron distintas geometrías en torno al enlace C(2')-Ph [coplanar a los cuatro enlaces de C(2')]. Todas estas estructuras se minimizaron mediante cálculos tipo AM1 y posteriormente se utilizaron como geometrías de entrada para su minimización mediante el cálculo con el híbrido B3LYP. En el caso de no convergencia en AM1 se introdujeron para el cálculo DFT las geometrías del paso anterior.

Para el estudio de los efectos de solvatación se realizaron cálculos puntuales de las geometrías de salida de los cálculos DFT con la misma base y funcional utilizando el modelo de polarización continua (PCM) con los parámetros de cloroformo y metanol. Todos los cálculos se llevaron a cabo con el programa Gaussian03.¹⁹³

10.2. Espectroscopia de RMN

Los disolventes deuterados utilizados son comerciales.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C, así como otros experimentos (HSQC, HMBC, COSY, NOESY, etc.) se realizaron en espectrómetros Bruker AMX 500 y DRX 500 (500.13 MHz para ¹H y 125.77 MHz para ¹³C), Varian Inova 400 (399.97 MHz para ¹H y 100.58 MHz

¹⁹³ Gaussian03, revision E.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A.D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A.G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.

para ^{13}C), Varian Mercury 300 (300.07 MHz para ^1H y 75.46 para ^{13}C). Los desplazamientos químicos se tomaron con referencia a la señal del TMS (0 ppm) para ^1H y a la señal del disolvente para ^{13}C (77.0 ppm para CDCl_3). Los experimentos de ^1H a temperatura variable se realizaron en una mezcla $\text{CS}_2:\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 4:1 y en CD_3OD en espectrómetros Bruker AMX 500 y DRX 500.

Los espectros de RMN de ^2H , HETLOC, HSQC acoplado, etc. para los experimentos en medios de alineamiento se realizaron en un espectrómetro Bruker AMX 500 (76.77 MHz para ^2H) equipado con dos sondas de detección inversa TBI- ^{31}P y TXI.

Los espectros de RMN HMBC ^1H - ^{15}N se realizaron en un espectrómetro Bruker DRX 500 equipado con una sonda multinuclear de detección inversa con gradiente en Z. La señal de ^{15}N se tomó con referencia a nitrometano (0 ppm).

10.3. Estudios de CD, Rotación Óptica y Espectrometría de Masas

Los experimentos de dicroísmo circular se realizaron en un espectropolarímetro Jasco 720 (200-300 nm) usando celdas de 300 μl (1 cm de paso óptico) y concentraciones de los órdenes de mM a 0.01 mM en metanol y acetonitrilo de grado UV.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco DIP 360 en cubetas de 0.5 dm de paso óptico (1 mL) a 589 nm utilizando CHCl_3 y CH_2Cl_2 como disolvente.

Los espectros de masas por ionización química (IQ) de baja y alta resolución se realizaron en un espectrómetro Micromass Autospec. Los espectros de masas realizados por la técnica de ionización por electrospray-tiempo de vuelo (ESI-TOF) se realizaron en un equipo Bruker Microtof con flujo de gas en contracorriente.

10.4. Generalidades

Los disolventes utilizados en las reacciones se purificaron y secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado según los métodos tradicionales¹⁹⁴ en atmósfera inerte (Ar) inmediatamente antes de su uso. Como agente desecante para diclorometano se utilizó CaH_2 . Los disolventes se añadieron vía jeringa.

¹⁹⁴ Perrin, D; Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 1998, Pergamon Press.

El material de vidrio utilizado en las reacciones que exigen condiciones anhidras se secó por calentamiento a 140°C durante 6 horas y posterior enfriamiento en un desecador o bien por calentamiento con un decapador y enfriamiento bajo corriente de argón.

Para cromatografía en capa fina se empleó gel de sílice GF-254 (Merck). 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 tratada con un agente revelante adecuado¹⁹⁵ (ácido fosfomolibdico, Hanessian, ninhidrina) o bien vapores de yodo.

Las sales metálicas, que deben utilizarse exentas de agua, se secaron en un pistolete a 60°C y a vacío utilizando P₂O₅ como agente desecante.

Para cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 230-400 mesh y 70-230 mesh (Merck). Los disolventes empleados como eluyentes de grado síntesis se destilaron antes de su utilización.

Los ácidos (*R*)- y (*S*)-MPA, (*R*)- y (*S*)-BPG son comerciales. El ácido 9-AMA se sintetizó en nuestro laboratorio a partir de antraceno mediante una acetilación de Friedel-Craft, posterior reducción del cetoéster obtenido, metilación del correspondiente hidroxíster e hidrólisis.^{98a} Los enantiómeros se resolvieron mediante cristalización con metilbencilamina o HPLC en fase estacionaria quiral. Los ácidos (*R*)- y (*S*)-2-NTBA se sintetizaron en nuestro laboratorio a partir de los correspondientes α -hidroxiácidos preparando sus hidroxísteres metílicos y a continuación, los *terc*-butiléteres con Boc₂O catalizado por MgClO₄ anhidro para finalmente, hidrolizar el éster metílico con una disolución de KOH en metanol al 10%.¹⁰³ Los ácidos (*R*)- y (*S*)-2-ciclohexil-2-metoxiacético, (*R*)- y (*S*)-2-NMA, (*R*)- y (*S*)-2-NTBA y (*S*)-2-metoxipropanoico se sintetizaron a partir de sus correspondientes hidroxísteres o hidroxísteres comerciales. El ácido (*R*)-2-metoxipropanoico se adquirió comercialmente. El ácido 1-NMA se preparó como racemato y se separó por cromatografía en columna tras la esterificación con (*R*)-naftiletanol y posterior hidrólisis. Dichos procedimientos se describirán más adelante.

(*R*)-mandelonitrilo y sus derivados *para*-sustituídos son comerciales (Aldrich). Las cianhidrinas **53.2** y **53.4** se recibieron por cortesía de Dr. José M. Lassaletta, **52.12** y **53.1** por cortesía de Dr. Benito Alcaide. La cetona precursora de la cianhidrina **109.11**, por cortesía del Dr. Vicente Gotor, así como el ligando para la formación del catalizador quiral BINOLAM®, que fue recibido por cortesía de Carmen Nájera. Las demás cianhidrinas fueron sintetizadas

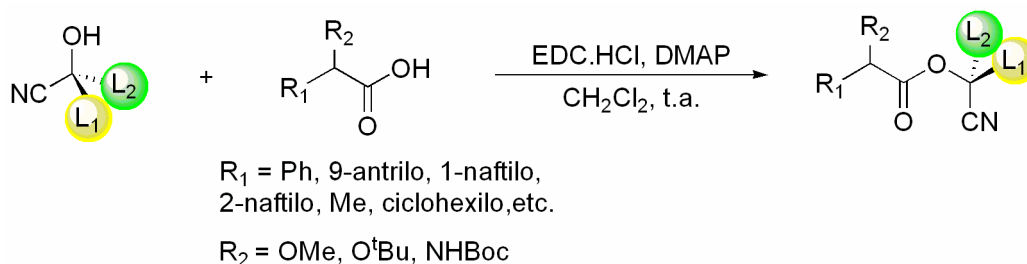
¹⁹⁵ Kirchner, J.G. *Thin-Layer Chromatography*, **1978**, John Wiley & Sons.

siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía a partir de aldehídos o cetonas comerciales y que se describirán más adelante, excepto el aminoaldehído precursor de las cianhidrinas epiméricas **52.13** y **52.3**, que se sintetizó a partir del aminoácido correspondiente.

Todos los aldehídos líquidos fueron destilados bajo argón a vacío o a presión atmosférica inmediatamente antes de su uso.

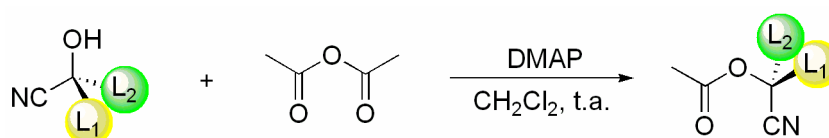
El procedimiento general para la preparación de los ésteres de cianhidrinas y otros alcoholes se describe a continuación.

10.5. Procedimiento general de esterificación



A una disolución del ácido en diclorometano seco se añadió EDC (1.25 equiv.), la cianhidrina (1.0 equiv.) y una cantidad catalítica de DMAP¹⁹⁶. La reacción se dejó transcurrir a temperatura ambiente monitorizando su evolución por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada (3 a 24 horas en función de la cianhidrina), la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua destilada, HCl 1M, agua destilada, una disolución saturada de NaHCO₃ y agua destilada. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) en los casos en los que fue necesario.

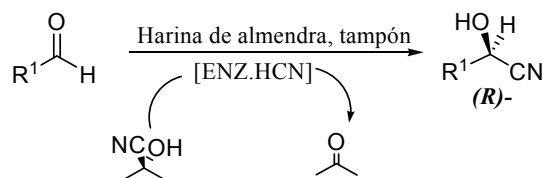
10.6. Procedimiento general de acetilación



A una disolución del ácido en diclorometano seco se le añadió anhídrido acético (3 equiv.), la cianhidrina (1.0 equiv.) y una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se dejó transcurrir a temperatura ambiente monitorizando su evolución por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada (3 a 12 h en función de la cianhidrina), las fase orgánica se lavó sucesivamente con agua destilada, HCl 1M, agua destilada, una disolución saturada de NaHCO₃ y agua destilada. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida.

¹⁹⁶ (a) Dhaon, M.K.; Olsen, R.K.; Ramasamy, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1962. (b) Sheehan, J.C.; Preston, J.; Cruickshank, P.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 2492.

10.7. Síntesis de cianhidrinas ópticamente activas procedentes de aldehídos por métodos enzimáticos



0.2 g de harina de almendra (Sigma) se incubaron con 500 μ L de tampón de tartrato 0.1 M (pH 5.5). Después de 15 minutos se añadió 5-6 mL de diisopropil éter seco (Fluka), el aldehído recién destilado (1.0 mmol) y cianhidrina de acetona (1.5 equiv.)¹⁹⁷. La mezcla se mantuvo a agitación continua a temperatura ambiente y se monitorizó tomando alícuotas a intervalos usando cromatografía de gases¹⁹⁸. Una vez finalizada la reacción, se filtró la enzima y el filtrado se lavó 5 veces con una disolución de NaHSO₃ al 10% para eliminar el aldehído de partida¹⁹⁹. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo).

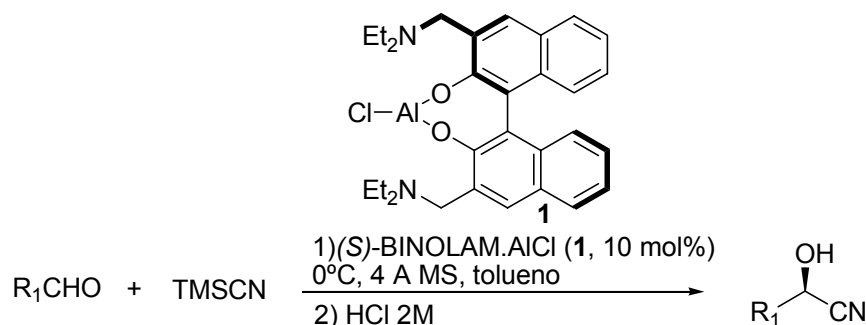
Se prepararon por este procedimiento las cianhidrinas **52.1**, **52.2**, **52.6**, **52.8** y **52.9** (R = H).

¹⁹⁷ Huuhtanen, T.T.; Kanerva, L.T. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1992**, 3, 1223.

¹⁹⁸ Cianhidrina en alícuotas de la mezcla de reacción se derivatizan como acetatos para prevenir su descomposición durante el análisis de GC (Ac₂O, pyr., DMAP, 50°C, 1 h.).

¹⁹⁹ Kiljunen, E.; Kanerva, L.T. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1996**, 7, 1105.

10.8. Síntesis de cianhidrinas de aldehídos mediante catalizador metálico quiral (*S*)-BINOLAM.AICI



A una suspensión del ligando (*S*)-BINOLAM (**1**) enantiopuro (0.025 mmol, 11.4 mg), óxido de trifenilfosfina (0.1 mmol, 28 mg) y tamiz molecular de 4 Å (0.25 mg/mmol, presecado a 120 °C durante 4 h) en tolueno seco (1 mL) bajo atmósfera inerte (argón), se añadió cloruro de dimetilaluminio [disolución 1 M en hexanos (Aldrich), 0.025 mmol, 25 µL] y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a -20 o -40 °C (según el aldehído)²⁰⁰ y se añadieron el aldehído (0.25 mmol) y TMSCN (0.75 mmol, 100 µL). La evolución de la reacción se siguió por espectroscopia de RMN de ¹H y cuando se consideró completa se añadió una disolución acuosa de HCl 2 M (2 mL) y acetato de etilo (2 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 1 h. La emulsión se filtró a través de Celita y la fase orgánica se decantó, se secó con MgSO₄ y se evaporó el disolvente, obteniendo un residuo que se purificó por cromatografía en columna.

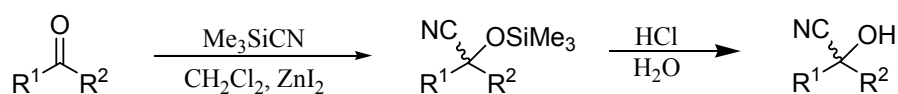
Recuperación del ligando Binolam:⁹

La fase acuosa ácida se trató con una disolución tampón de NH₃ 1M/NH₄Cl 1M hasta alcanzar pH básico. A continuación se extrajo con acetato de etilo, se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente.

Las cianhidrinas **52.7**, **52.10** y **52.11** fueron preparadas por este procedimiento.

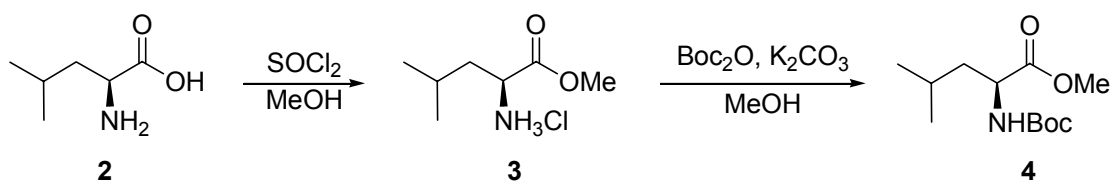
²⁰⁰ (a) Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J.M.; Saá, J.M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10487. (b) Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J.M.; Saá, J.M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2589.

10.9. Síntesis general de cianhidrinas racémicas



Se disolvió la cetona en diclorometano seco y se añadió Me₃SiCN (1.1-1.2 equiv.) en presencia de una cantidad catalítica de ZnI₂ de temperatura ambiente a 65 °C durante 2-48 h. Al finalizar, el disolvente se eliminó a presión reducida y, sin purificar, se añadieron 15 mL de HCl 3N y se hidrolizó a 25-45 °C durante 0.5-3.0 h. El producto se extrajo con éter etílico. La fase orgánica obtenida se secó con Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. La cianhidrina se purificó por destilación en horno de bolas, recristalización²⁰¹ o cromatografía en capa fina.

10.10. Síntesis de la aminocianhidrina. Boc-L-Leu-OMe

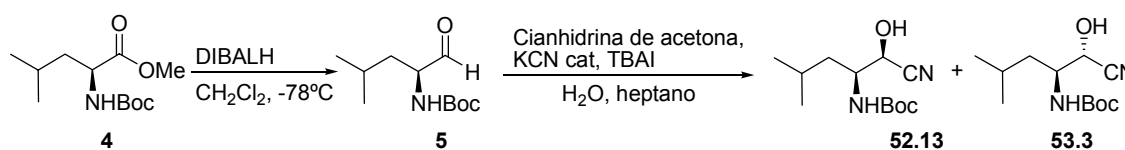


Una suspensión de L-Leucina (**2**, 2 g) en metanol seco (10 mL) y bajo atmósfera de argón a 0°C se añadió cloruro de tionilo gota a gota (2.5 mL, 2.2 equiv.). Tras la adición, se retiró el baño de agua-hielo y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 20 h.

A una disolución del éster metílico de L-Leucina.HCl (**3**, 2.5 g, 13.8 mmol) en metanol seco (25 mL) se añadió carbonato potásico (**4**, 5.7 g, 3 equiv.) y (Boc)₂O (4.5 g, 1.5 equiv.). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (10 mL) y agua (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida.

²⁰¹ Gassman, P.G.; Talley, J.J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *40*, 3773.

10.11. Síntesis de las cianhidrinas 52.13 y 53.3

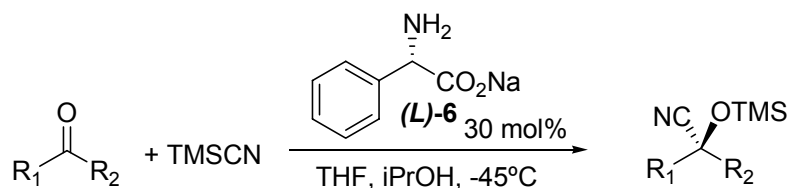


A una disolución del éster metílico (**4**, 1.3 g, 5.3 mmol) en tolueno seco (9 mL) en matraz de fondo redondo de dos bocas enfriado a -78°C y provisto de un termómetro interior se añadió una disolución de DIBALH (8.8 mL, 13.2 mmol, 1.7 M en tolueno, Fluka) lentamente durante media hora para evitar que la temperatura de la disolución se elevase a -65°C . La mezcla continuó en agitación a -78°C durante 30 min más. La reacción se detuvo tras la adición lenta (gota a gota) de 1 mL de metanol. A continuación se retiró el baño de hielo seco-acetona y se añadió una disolución de sal de Rochelle (tartrato sódico y potásico, 7.4 g) en 30 mL de agua. Se agitó la mezcla durante 1 h, se filtró y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo 3 veces con éter (30 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 anhidro y el disolvente se evaporó hasta obtener un aceite incoloro.²⁰²

Se disolvieron en agua (2.2 mL) cianuro potásico (11.1 mg, 0.03 equiv.) y yoduro de tetrabutilamonio (87.4 mg) y se añadió a una mezcla del aldehído (**5**, 1.0 equiv., 5.3 mmol, considerando un 100% de rendimiento de la reacción anterior) y cianhidrina de acetona (726 μL , 1.5 equiv.) en heptano (7 mL). Se agitó la mezcla resultante durante toda la noche a temperatura ambiente. El sistema bifásico se extrajo con éter, se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose un aceite amarillento. El crudo se purificó por cromatografía en columna en éter etílico:hexano 1:1 obteniendo distintas fracciones de cianhidrina pura con distinta pureza diastereomérica.

²⁰² (a) Harrison, B.A.; Verdine, G.L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2157. (b) Dondoni, A.; Perrone, D.; Merino, P. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8074.

10.14. Cianosililación catalizada por la sal sódica de *L*- o *D*-Fenilglicina



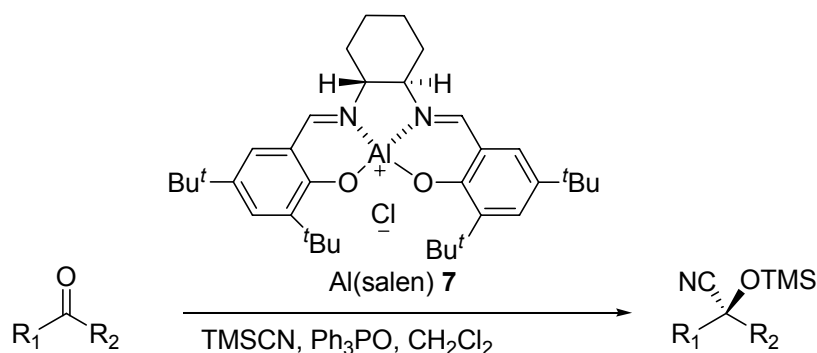
Preparación del catalizador:

Se añadió 1 equiv. de NaOH a los aminoácidos fenilglicina en metanol a 0°C y se continuó agitando a 25°C durante 3 h. Transcurrido este tiempo se concentró el disolvente a presión reducida.

A una suspensión de la sal sódica de *L*- o *D*-fenilglicina **6** (0.3 mmol, 30 mol%) en 1 mL de THF seco se añadió TMSCN (1.5 equiv., 188 μL) a -20°C . La mezcla se agitó a 30°C durante 1 h. Se enfrió a -45°C y se añadió la cetona (1 mmol, 1.0 eq.) lentamente y se agitó durante 15 min. Se añadió *i*PrOH (0.5 mmol, 38 μL) y THF (1 mL) vía jeringa a la misma temperatura y se continuó la agitación a -45°C , siguiendo la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina. Cuando se consideró completa, se dejó llegar a temperatura ambiente, se filtró la sal sódica de fenilglicina y el filtrado se concentró a sequedad, que posteriormente se purificó por cromatografía en columna con mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente obteniendo el sililéter de la cianhidrina puro.²⁰⁴ Se hidrolizó según procedimientos anteriores para preparar la cianhidrina pura. Las cianhidrinas **109.3**, **109.9**, **109.11**, **109.4** (generando el catalizador *in situ*) y **109.14**.

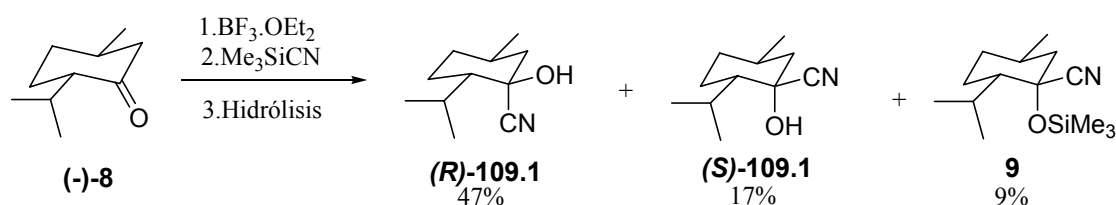
²⁰⁴ Liu, X.; Qin, B.; Zhou, X.; He, B.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12224.

10.15. Cianosilación catalizada por Al(salen)



A una disolución de (1*R*, 2*R*)-Al(salen) (1 mol%, 0.03 mmol, 18.2 mg) y óxido de trifenilfosfina (30 mol%, 250.5 mg) en diclorometano se añadió la cetona (3 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. TMSCN (1.2 equiv., 361 μ L) se añadió lentamente mediante una bomba de jeringa durante 30 min (12 μ L/min) y se dejó reaccionar con agitación de 2 a 25 h (dependiendo de la cetona). Transcurrido el tiempo se concentró el crudo de reacción a presión reducida y se purificó el sililéter de la cianhidrina por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo).²⁰⁵ Las cianhidrinas preparadas por este método fueron: **109.6**, **109.10**, **109.13** y **109.16**.

10.16. Síntesis de cianhidrina de (-)-mentona

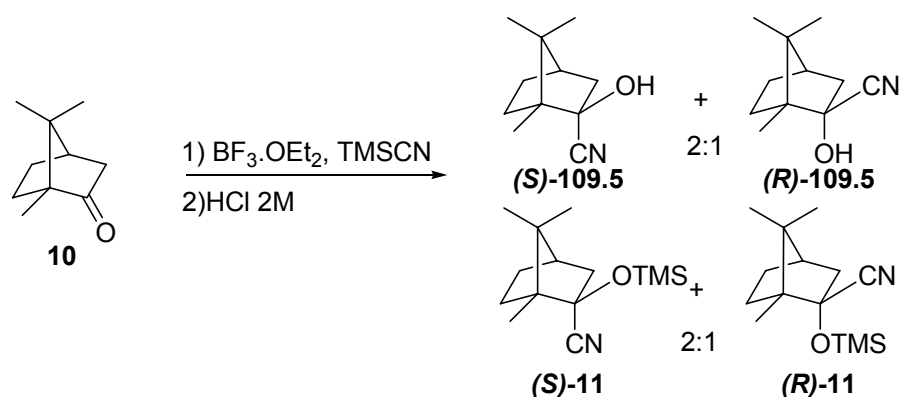


A (-)-mentona **8** (0.90 g, 5.83 mmol) se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.83 g, 5.85 mmol) y Me_3SiCN (0.64 g, 6.45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura y posteriormente se calentó a 60°C y se agitó durante media hora más. Después de la hidrólisis con HCl 2M, la mezcla se extrajo con Et_2O (3×15 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5% y H_2O , se secó y el disolvente se eliminó a presión reducida²⁰⁶. La purificación se realizó mediante columna cromatográfica obteniéndose los rendimientos mostrados en el esquema anterior.

²⁰⁵ Kim, S.S.; Kwak, J.M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 49.

²⁰⁶ Panev, S.; Linden, A.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, *12*, 1313.

10.17. Síntesis de cianhidrina de (+)-alcanfor

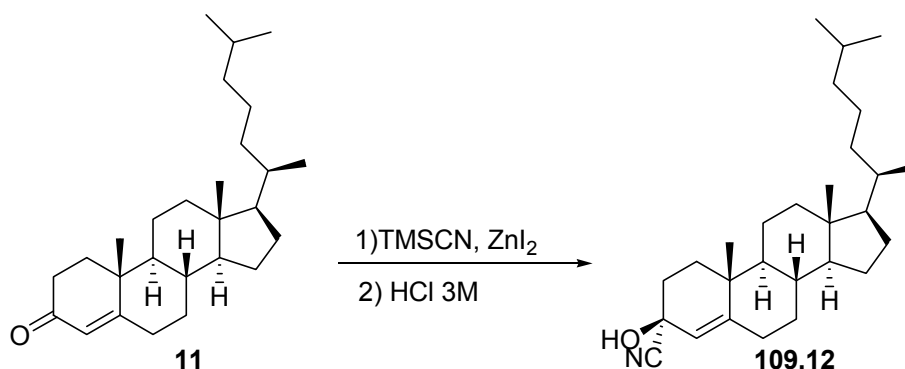


A la cetona **10** (2 g, 13.1 mmol) se le añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.2 equiv., 324 μL) y TMSCN (1.2 equiv., 1.6 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a esa temperatura y otra media hora a 60°C .²⁰⁷ Después se diluyó con éter etílico (90 mL) y se lavó con agua destilada. La fase acuosa se lavó con éter y las fases etéreas combinadas se secaron con MgSO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disuelve el crudo obtenido en éter etílico (70 mL) y se hidrolizó con HCl 2M (70 mL). A continuación se lavó con una disolución acuosa de NaHCO_3 , agua destilada y la fase etérea se secó con MgSO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo una mezcla de sililéteres y cianhidrinas (1:1) que se purificaron por columna cromatográfica en hexano y acetato de etilo (9:1), eluyendo los sililéteres juntos (mezcla epimérica 2:1) y las cianhidrinas epiméricas por separado (2:1).²⁰⁸

²⁰⁷ Dimitrov, V.; Dobrikov, G.; Genov, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1323.

²⁰⁸ En la bibliografía se describe una mezcla epimérica 2:1, pero un 36% de rendimiento de cianhidrinas y el 61% permanece como sililéter. En este caso se obtiene la misma proporción de sililéteres y de cianhidrinas.

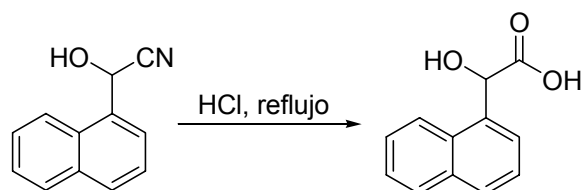
10.18. Síntesis de la cianhidrina (*S*) de 4-colesten-3-ona



0.5 g de 4-colesten-3-ona **11** se disolvieron en diclorometano seco (6 mL) bajo atmósfera de argón. A continuación se añadió yoduro de cinc (50 mg) y cianuro de trimetilsililo (0.2 mL). Se agitó la reacción a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua destilada, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida.²⁰⁹ El sililéter crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo (20:1).

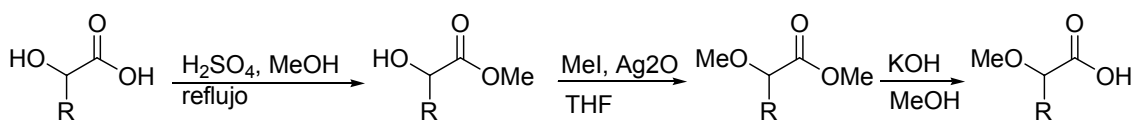
Se disolvió el sililéter de la cianhidrina en éter (10 mL) y se añadió una disolución acuosa de HCl 3M (10 mL) y se agitó durante 30 h. Se diluyó la mezcla con agua destilada y se extrajo con éter etílico. La fase etérea se secó con MgSO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco de mezcla diastereomérica cuyo epímero mayoritario fue la cianhidrina mostrada en el esquema.

10.19. Síntesis de los ácidos 2-metoxiacéticos



Los ácidos (*R*)- y (*S*)-1-NMA se sintetizaron a partir del correspondiente aldehído *via* cianhidrina según el procedimiento descrito anteriormente. A continuación se hidrolizó el nitrilo con ácido clorhídrico 6 M a reflujo durante 6 h.

²⁰⁹ Agami, C.; Fadlallah, M. *Tetrahedron* **1983**, 39, 777.



Los hidroxiácidos (*R*)- y (*S*)-hexahidromandélico, (*R*)- y (*S*)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)acético y 2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)acético racémico se disolvieron en metanol, se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico (5 $\mu\text{L}/\text{mL}$ de MeOH) y la mezcla permaneció en agitación y a reflujo durante 4 h. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Se decantó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaHCO_3 al 5%. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en los casos en que fue necesario.

A una suspensión del hidroxiéster (1.71 mmol) y Ag_2O (393 mg, 0.5 equiv.) en THF bajo atmósfera inerte se añadió MeI en exceso vía jeringa. Se reflujo a 55°C durante 8 h manteniendo la agitación. El MeI se eliminó mediante corriente de argón. Se diluyó con diclorometano y la suspensión resultante se filtró a vacío para eliminar las sales de plata. El residuo se lavó varias veces con diclorometano y finalmente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en los casos en que fue necesario.

Variante: Preparación del ácido (*R*)-2-metoxipropiónico

A una suspensión de (*R*)-lactato de metilo (130 mg) y Ag_2O (146 mg, 0.5 equiv.) en un tubo sellado bajo atmósfera de argón se añadió MeI (1 mL) a 55°C durante 12 h. La reacción se detuvo con una disolución acuosa de NH_4Cl saturada y se filtraron las sales de plata a gravedad lavando con éter etílico. La fase acuosa se lavó con éter. La fase etérea se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión controlada.

Se añadió una disolución de KOH al 10% en metanol al metoxiéster. La suspensión permaneció en agitación a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió una disolución acuosa de HCl 1 M hasta pH ácido, precipitando el producto, que se extrajo 3 veces con éter o diclorometano. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica en los casos en que fue necesario.

2-ciclohexil-2-hidroxiacetato de metilo:

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz): 0.96-1.44 (m, 6H), 1.51-1.76 (m, 5H), 2.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.95 (dd, $J = 3.8, 5.6$ Hz, 1H).

(R)-2-ciclohexil-2-metoxiacetato de metilo:

$[\alpha]_{\text{D}} = +37.3$ (CHCl_3 , $c = 1.4$)

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz): 0.95-1.31 (m, 5H), 1.41-1.87 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz): 25.8, 25.9, 26.0, 27.9, 28.1, 28.8, 40.9, 51.4, 58.3, 85.4, 172.7.

(S)-2-ciclohexil-2-metoxiacetato de metilo:

$[\alpha]_{\text{D}} = -47.9$ (CHCl_3 , $c = 0.8$)

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz): 0.95-1.31 (m, 5H), 1.41-1.87 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz): 25.8, 25.9, 26.0, 27.9, 28.1, 28.8, 40.9, 51.4, 58.3, 85.4, 172.7.

Ácido (R)-2-ciclohexil-2-metoxiacético

$[\alpha]_{\text{D}} = +34.0$ (CHCl_3 , $c = 3.3$)

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.03-1.37 (m, 5H), 1.56-1.58 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 10.71 (sa, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ (ppm): 25.9, 25.9, 27.5, 29.0, 40.9, 58.9, 85.1, 177.8.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}+1]$: 172.1178, encontrado: 172.1176.

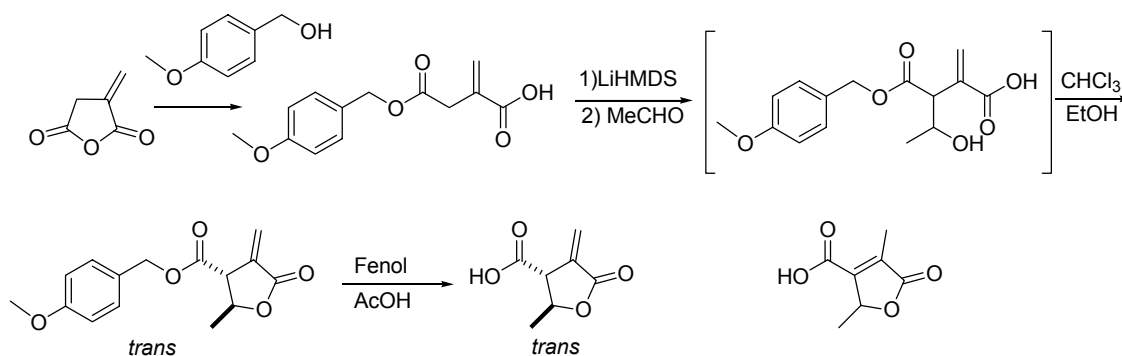
Ácido (S)-2-ciclohexil-2-metoxiacético

$[\alpha]_{\text{D}} = -34.0$ (CHCl_3 , $c = 2.0$)

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.03-1.37 (m, 5H), 1.56-1.58 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 10.71 (sa, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ (ppm): 25.9, 25.9, 27.5, 29.0, 40.9, 58.9, 85.1, 177.8.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}+1]$: 172.1178, encontrado: 172.1176.

10.20. Síntesis de la γ -butirolactona 231.1

El ácido 2-metilen-succínico 4-(4-metoxibencil)éster se había preparado con anterioridad en el laboratorio a escala multigramo. Hexametildisililamida de litio (1 M en THF) se preparó justo antes de usarlo a partir de la amina hexametildisililazano y una disolución de *n*-butillitio de concentración conocida en hexano. Se añadió a una disolución de ácido 2-metilen-succínico 4-(4-metoxibencil)éster (1 g, 4 mmol) en 10 mL de THF seco enfriada a -78°C en un baño de hielo seco-etanol. Después de 1 h se añadió el acetaldehído (5.2 mmol) y la mezcla permaneció en agitación a baja temperatura durante toda la noche. La reacción se vertió en una mezcla de 150 mL de acetato de etilo y 150 mL de HCl 1 M en agitación vigorosa. Tras 5 min la fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 mL de una mezcla cloroformo/etanol (40/1 v/v) y permaneció en agitación a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sin placa filtrante a gravedad en sílicagel (0.040-0.063 mm de tamaño de partícula) utilizando diclorometano o éter de petróleo: acetato de etilo 3:1 como eluyente. Por una reacción secundaria se obtiene el producto de reordenamiento con el doble enlace endocíclico, de mayor estabilidad, reacción que parece estar catalizada por la placa filtrante. Este producto puede ser separado en las condiciones cromatográficas anteriores. También se obtiene una pequeña proporción de producto *cis*, del que es posible obtener una fracción enriquecida en las mismas condiciones y una separación completa por HPLC.

La lactona protegida (460 mg) se agitó en fenol (7.5 g, 48 equiv.) y ácido acético (0.37 mL, 3.9 equiv.) durante 3 h a 60°C . Se diluyó la mezcla de reacción con 100 mL de acetato de etilo y se extrajo con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M hasta pH 2 aproximadamente y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a sequedad, obteniendo un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna en sílicagel (0.040-0.063 mm

de tamaño de partícula) utilizando éter de petróleo: acetato de etilo: ácido acético 7:4:1 como eluyente.¹⁷⁷

Datos de la lactona protegida *cis*:

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ(ppm): 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.81 (qd, *J* = 6.5, 13.2 Hz, 1H), 5.14 (m, 2H), 5.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

10.21. Preparación de las bicelas de DMPC: CHAPSO

Se prepararon bicelas de 7% y 15% (p/v) de lípido total en relación molar de DMPC: CHAPSO 3:1. La cantidad calculada de DMPC se pesó en un matraz esmerilado y se añadió D₂O. Se agitó manualmente para su homogeneización. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y se añadió la cantidad calculada de CHAPSO. La suspensión resultante se calentó (40-50°C), se agitó manualmente (debe observarse una suspensión blanca homogénea) y se enfrió en un baño de hielo seco/metanol hasta que se observó transparente. Se realizaron un total de diez ciclos calentamiento-agitación-enfriamiento. Se dejó reposar toda la noche en un baño de hielo y se introdujo en un tubo de RMN. Se dejó reposar unas horas y se visualiza el desdoblamiento cuadrupolar de deuterio de D₂O.

10.22. Preparación del gel de PDMS

Un cilindro de PDMS (dosis de irradiación β 200 kGy) y un tubo de RMN se congelaron en nitrógeno líquido y el cilindro se introdujo en el tubo de RMN. Se añadió CDCl₃ (1.0-1.5 mL) y se dejó homogeneizar durante 12 días a temperatura ambiente, reponiendo el disolvente que fuese necesario. Tras ese tiempo se observó desdoblamiento de la señal de ²H del disolvente (15-16 Hz). Se eliminó el disolvente sobrante y se añadió la lactona (20 mg) disuelta en la mínima cantidad de CDCl₃ y se dejó difundir en el gel durante una semana. Los experimentos de RMN de ¹H se realizaron con presaturación para eliminar la señal del PDMS.

10.23. Datos espectroscópicos de los ésteres de MPA de cianhidrinas de aldehídos

(R)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-3-metilbutanonitrilo [(R)-52.1]

$[\alpha]_D = -10.8$ (CHCl₃, c= 1.4)

¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.16 (dt, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 5.21 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 17.3, 17.6, 31.1, 57.5, 66.8, 82.3, 115.2, 127.0, 128.8, 129.2, 135.0, 169.2.

HRMS (ESI) calculado para C₁₄H₁₇NO₃Na [M+Na]: 270.1101, encontrado: 270.1098.

(S)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-3-metilbutanonitrilo [(S)-52.1]

$[\alpha]_D = +99.5$ (CHCl₃, c= 1.0)

¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.99 (dt, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.84 (s, 1H), 5.23 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 17.0, 17.3, 31.1, 57.5, 66.5, 81.9, 115.6, 127.2, 128.8, 129.2, 135.4, 169.0.

HRMS (ESI) calculado para C₁₄H₁₇NO₃Na [M+Na]: 270.1101, encontrado: 270.1093.

(R)-MPA éster de (R)-2-hidroxiheptanonitrilo [(R)-52.2]

$[\alpha]_D = -9.0$ (CHCl₃, c= 0.9)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.26-1.32 (m, 4H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.89 (dd, $J = 6.9, 15.5$ Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.83 (s, 1H), 5.36 (t, $J = 6.8$ Hz), 7.36-7.44 (m, 5H).

¹³C RMN (CDCl₃, 62.9 MHz) δ (ppm): 13.8, 22.2, 24.0, 30.8, 32.1, 57.4, 61.6, 82.2, 116.2, 127.1, 128.8, 129.2, 134.9, 169.2.

HRMS (IQ) calculado para C₁₆H₂₂NO₃ [M+1]: 276.1600, encontrado: 276.1601.

(S)-MPA éster de (R)-2-hidroxiheptanonitrilo [(S)-52.2]

$[\alpha]_D = +88.0$ (CHCl₃, c= 1.2)

¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.81 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.15 (m, 6H), 1.75 (dd, $J = 6.6, 14.2$ Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.83 (s, 1H), 5.36 (t, $J = 6.7$ Hz), 7.35-7.43 (m, 5H).

¹³C RMN (CDCl₃, 62.9 MHz) δ (ppm): 13.7, 22.1, 23.7, 30.5, 32.1, 57.4, 61.3, 81.9, 116.5, 127.1, 128.7, 129.1, 135.2, 169.0.

HRMS (IQ) calculado para C₁₆H₂₂NO₃ [M+1]: 276.1600, encontrado: 276.1601.

(R)-MPA éster de (R)-mandelonitrilo [(R)-52.3]

$[\alpha]_D = +85.1$ (CHCl₃, c= 1.2)

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz) δ (ppm): 3.39 (s, 3H), 4.84 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.36-7.48 (m, 10H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 57.4, 63.3, 82.1, 115.3, 127.1, 127.8, 128.8, 129.2, 130.5, 131.2, 134.7, 168.9

HRMS (IQ) calculado para C₁₇H₁₆NO₃ [M+1]: 282.1130, encontrado: 282.1131.

(S)-MPA éster de (R)-mandelonitrilo [(S)-52.3]

$[\alpha]_D = +39.8$ (CHCl₃, c= 1.2)

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz) δ (ppm): 3.43 (s, 3H), 4.88 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.21-7.44 (m, 10H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 57.5, 63.1, 82.0, 115.6, 127.2, 128.7, 129.0, 129.1, 130.2, 131.0, 134.8, 168.8.

HRMS (IQ) calculado para C₁₇H₁₆NO₃ [M+1]: 282.1130, encontrado: 282.1132.

(R)-MPA éster de (R)-(4'-metil)mandelonitrilo [(R)-52.4]

$[\alpha]_D = -9.5$ (CHCl₃, c= 1.5)

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz) δ (ppm): 2.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.82 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33-7.43 (m, 7H).

¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.2, 57.3, 63.2, 82.0, 115.4, 127.1, 127.8, 128.3, 128.7, 128.8, 129.2, 129.6, 129.8, 134.8, 140.7, 168.9.

HRMS (IQ) calculado para C₁₈H₁₈NO₃ [M+1]: 295.1208, encontrado: 282.1211.

(S)-MPA éster de (R)-(4'-metil)mandelonitrilo [(S)-52.4]

$[\alpha]_D = +35.2$ (CHCl₃, c= 1.8)

¹H-RMN (250.13 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.32 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.12 (s ancho, 4H), 7.30-7.40 (m, 5H).

¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ ppm: 21.1, 57.4, 63.0, 81.9, 115.7, 127.1, 127.2, 128.7, 129.0, 129.6, 134.9, 140.4, 168.8.

HRMS (IQ) calculado para C₁₈H₁₈NO₃ [M+1]: 295.1208, encontrado: 282.1211.

(R)-MPA éster de (R)-(4'-metoxi)mandelonitrilo [(R)-52.5]

$[\alpha]_D = -30.0$ (CHCl₃, c= 0.9)

¹H-RMN (250.13 MHz, CDCl₃) 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).

¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃) 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.

HRMS (ESI) m/z calcd para C₁₈H₁₇NO₄Na [M+ Na]⁺: 334.1050, encontrado 334.1058.

(S)-MPA éster de (R)-(4'-metoxi)mandelonitrilo [(S)-52.5]

$[\alpha]_D = +16.50$ (CHCl₃, c= 1.2)

¹H-RMN (250.13 MHz, CDCl₃) 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).

^{13}C RMN (62.9 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.

HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}^+ \text{Na}]^+$: 334.1050, encontrado 334.1055.

(R)-MPA éster de (R, E)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-enonitrilo [(R)-52.6]

$[\alpha]_{\text{D}} = -33.5$ ($c = 1.3$, CH_2Cl_2)

$t_{\text{R}} = 29$ min. Hexano: acetato de etilo 9:1, 2 mL/ min.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.43 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 6.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 6.7, 15.6$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 1.0, 15.6$ Hz), 7.23-7.51 (m, 10H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 57.5, 62.1, 82.2, 114.8, 117.8, 127.2, 127.2, 128.7, 128.8, 128.9, 129.2, 129.4, 129.5, 134.2, 134.8, 137.7, 138.4, 168.9.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}^+\text{Na}]$: 330.1101, encontrado: 330.1108.

(S)-MPA éster de (R, E)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-enonitrilo [(S)-52.6]

$[\alpha]_{\text{D}} = -11.1$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2)

$t_{\text{R}} = 26$ min. Hexano: acetato de etilo 9:1, 2 mL/ min.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.45 (s, 3H), 4.88 (s, 1H), 6.01 (dd, $J = 6.2, 14.5$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 7.27-7.46 (m, 10H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 57.6, 61.8, 82.1, 115.1, 117.6, 127.1, 127.3, 128.8, 128.9, 129.2, 129.4, 134.2, 135.0, 137.8, 168.8.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}^+\text{Na}]$: 330.1101, encontrado: 330.1106.

(R)-MPA éster de (R)-2-ciclohexil-2-hidroxiacetonitrilo [(R)-52.7]

$[\alpha]_{\text{D}} = +76.6$ ($c = 1.4$, CHCl_3)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.06-1.30 (m, 5H), 1.67-1.88 (m, 6H), 3.43 (s, 3H), 4.84 (s, 1H), 5.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 5H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 25.2, 25.2, 25.6, 27.8, 28.0, 40.0, 57.5, 66.0, 82.2, 115.5, 127.1, 128.8, 129.2, 135.0, 169.3.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+1]$: 288.1599, encontrado: 288.1600

(S)-MPA éster de (R)-2-ciclohexil-2-hidroxiacetonitrilo [(S)-52.7]

$[\alpha]_{\text{D}} = -13.8$ ($c = 0.9$, CHCl_3)

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.78-1.33 (m, 5H), 1.49-1.86 (m, 6H), 3.44 (s, 3H), 4.84 (s, 1H), 5.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 5H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 25.1, 25.1, 27.5, 27.5, 40.1, 57.5, 65.7, 82.0, 115.8, 127.2, 128.8, 129.1, 135.4, 169.0.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+1]$: 288.1599, encontrado: 288.1595

(R)-MPA éster de (R)-2-(furan-3-il)-2-hidroxiacetonitrilo [(R)-52.8]

$[\alpha]_{\text{D}} = -56.9$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.40 (s, 3H), 4.83 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 6H), 7.45 (m, 1H), 7.65 (m, 1H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 56.1, 57.4, 82.2, 109.2, 114.9, 117.7, 127.2, 128.9, 129.3, 134.8, 142.7, 144.5, 168.8.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ $[\text{M}+1]$: 272.0923, encontrado: 272.0925.

(S)-MPA éster de (R)-2-(furan-3-il)-2-hidroxiacetonitrilo [(S)-52.8]

$[\alpha]_{\text{D}} = -71.7$ ($c = 0.2$, CHCl_3)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm: 3.43 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.34-7.39 (m, 7H), 7.47 (dt, *J* = 0.8, 1.5 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δppm: 56.1, 57.6, 82.0, 108.7, 115.2, 117.5, 127.2, 128.8, 129.2, 134.9, 142.2, 144.4, 168.8.

HRMS (IQ) calculado para C₁₅H₁₄NO₄ [M+1]: 272.0923, encontrado: 272.0926.

(R)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-4-fenilbutanonitrilo[(R)-52.9]

[α]_D = -38.4 (c = 0.9, CH₂Cl₂)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm: 2.23 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.80 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 5H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δppm: 30.5, 33.7, 57.5, 60.9, 82.2, 116.0, 126.7, 127.1, 128.3, 128.8, 128.9, 129.2, 134.9, 138.7, 169.1.

HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₂₀NO₃ [M+1]: 310.1438, encontrado: 310.1440.

(S)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-4-fenilbutanonitrilo[(S)-52.9]

[α]_D = +60.2 (c = 1.3, CH₂Cl₂)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm: 2.08 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 5H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δppm: 30.2, 33.9, 57.5, 60.5, 81.9, 116.3, 126.7, 127.3, 128.2, 128.7, 128.9, 129.3, 135.4, 138.6, 168.9.

HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₂₀NO₃ [M+1]: 310.1438, encontrado: 310.1440.

(R)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)acetonitrilo [(R)-52.10]

[α]_D = -17.7 (c = 0.5, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm: 3.41 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 5H), 7.49 (dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.87 (td, *J* = 2.9, 6.9 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δppm: 57.5, 63.5, 82.2, 115.4, 124.1, 127.1, 127.2, 127.6, 127.8, 128.0, 128.4, 128.5, 128.9, 129.3, 129.4, 132.8, 133.9, 134.8, 169.0.

HRMS (IQ) calculado para C₂₁H₁₈NO₃ [M+1]: 358.1443, encontrado: 358.1440.

(S)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)acetonitrilo [(R)-52.10]

[α]_D = +10.5 (c = 0.9, CHCl₃)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm: 3.44 (s, 3H), 4.91 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 1.9, 8.6 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H), 7.53 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 2.8, 6.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 2.6, 6.5 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δppm: 57.6, 63.3, 82.1, 115.7, 123.5, 127.0, 127.2, 127.3, 127.5, 127.7, 128.3, 128.8, 129.2, 129.2, 129.3, 130.6, 132.7, 133.7, 135.0, 168.8.

HRMS (IQ) calculado para C₂₁H₁₈NO₃ [M+1]: 358.1443, encontrado: 358.1434.

(R)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-4,8-dimetilnona-3,7-dienonitrilo [(R)-52.11]

[α]_D = -25.4 (CHCl₃, c = 0.8)

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz) δ(ppm): 1.58 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.03-2.11 (m, 3H), 2.16-2.23 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 4.80 (s, 1H), 5.03 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 9.5, 1.3 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 17.6, 23.4, 25.7, 26.0, 32.5, 57.4, 58.3, 82.2, 115.6, 115.9, 122.4, 127.2, 128.8, 129.2, 133.5, 135.0, 148.1, 168.9.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ $[\text{M}+1]$: 328.1913, encontrado: 328.1915.

(S)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-4,8-dimetilnona-3,7-dienonitrilo [(S)-52.11]

$[\alpha]_{\text{D}} = +62.4$ (CHCl_3 , $c = 0.8$)

^1H RMN (CDCl_3 , 500.13 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 1.56 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.95-2.03 (m, 3H), 2.07-2.16 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 4.81 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.23 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 17.6, 23.3, 25.7, 26.0, 32.5, 57.5, 58.4, 82.2, 115.4, 116.2, 122.5, 127.2, 128.7, 129.1, 133.4, 135.1, 148.1, 168.8.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ $[\text{M}+1]$: 328.1913, encontrado: 328.1917.

(R)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-2-((2S,3R)-3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetid-2-il)acetonitrilo [(R)-52.12]

$[\alpha]_{\text{D}} = +45.2$ ($c = 0.4$, CHCl_3)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 3.41 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.47 (dd, $J = 2.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 5.78 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 7H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 55.5, 57.6, 57.7, 59.7, 61.0, 82.2, 82.2, 113.2, 114.4, 119.5, 127.0, 128.9, 129.3, 129.4, 129.8, 134.6, 157.1, 163.3, 168.7.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ $[\text{M}+1]$: 411.1551, encontrado: 411.1545.

(S)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-2-((2S,3R)-3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetid-2-il)acetonitrilo [(S)-52.12]

$[\alpha]_{\text{D}} = +96.7$ ($c = 0.8$, CHCl_3)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 3.42 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.26 (dd, $J = 2.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.90 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 7H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 55.5, 57.5, 57.6, 59.7, 60.6, 82.0, 82.3, 113.4, 114.4, 119.3, 127.4, 129.1, 129.2, 129.4, 134.8, 157.0, 163.1, 168.4.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ $[\text{M}+1]$: 411.1551, encontrado: 411.1548.

(R)-MPA éster de Boc-(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metilhexanonitrilo [(R)-52.13]

$[\alpha]_{\text{D}} = -53.5$ ($c = 1.9$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.36-7.46 (m, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 21.5, 23.1, 24.4, 28.2, 38.6, 49.5, 57.6, 63.8, 80.6, 82.2, 114.7, 127.0, 128.8, 129.2, 134.9, 154.8, 168.7.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+1]$: 391.2233, encontrado: 391.2228.

(S)-MPA éster de Boc-(2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metilhexanonitrilo [(S)-52.13]

$[\alpha]_{\text{D}} = +3.9$ ($c = 1.3$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.69 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.13 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.47 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 4.41 (dd, $J = 3.4, 7.9$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.52 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21.3, 23.0, 24.2, 28.2, 38.4, 49.4, 57.6, 63.5, 80.6, 81.9, 115.0, 127.2, 129.0, 129.4, 135.3, 154.7, 168.4.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ [M+1]: 391.2233, encontrado: 391.2228.

(R)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-((2S,3R)-3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidín-2-il)acetonitrilo [(R)-53.1]

$[\alpha]_{\text{D}} = +26.2$ (c = 1.3, CHCl_3)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.32 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.63 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 55.5, 56.8, 57.4, 59.9, 60.1, 82.0, 82.6, 114.4, 114.7, 119.5, 127.1, 128.8, 129.1, 129.4, 134.4, 157.1, 163.4, 168.5.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$ [M+1]: 411.1556, encontrado: 411.1554.

(S)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-((2S,3R)-3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidín-2-il)acetonitrilo [(S)-53.1]

$[\alpha]_{\text{D}} = +87.8$ (c = 1.1, CHCl_3)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.22 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.53 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.75 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 5H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 55.5, 57.0, 57.3, 60.3, 60.9, 81.9, 82.8, 114.1, 114.4, 119.9, 127.2, 128.9, 129.2, 129.4, 134.5, 157.2, 163.6, 168.4.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$ [M+1]: 411.1556, encontrado: 411.1559.

(R)-MPA éster de (6R)-1,2-3,4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranourononitrilo [(R)-53.2]

$[\alpha]_{\text{D}} = -104.5$ (c = 0.5, CHCl_3)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.11 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 1.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 2.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 2.6, 7.8$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 24.3, 24.8, 25.6, 26.0, 57.6, 60.3, 67.2, 69.1, 70.3, 82.0, 96.1, 109.3, 110.1, 115.3, 127.4, 128.7, 129.1, 135.2, 168.1.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_8$ [M+1]: 434.1814, encontrado: 434.1817.

(S)-MPA éster de (6R)-1,2-3,4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranourononitrilo [(S)-53.2]

$[\alpha]_{\text{D}} = -47.8$ (c = 0.4, CHCl_3)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.04 (dd, $J = 2.1, 7.8$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 2.7, 4.9$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 2.7, 7.8$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 5.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 24.4, 24.8, 25.7, 26.0, 57.6, 60.7, 67.1, 69.3, 70.3, 70.5, 82.3, 96.2, 109.3, 110.2, 115.1, 127.1, 128.8, 129.2, 134.9, 168.5.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_8$ [M+1]: 434.1814, encontrado: 434.1815.

(R)-MPA éster de Boc-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metilhexanonitrilo [(R)-53.3]

$[\alpha]_D = -69.4$ ($c = 0.4$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.09 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.45 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.89 (dq, $J = 3.3, 7.8, 8.1$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.37-7.46 (m, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21.1, 23.2, 24.4, 28.2, 38.0, 50.5, 57.6, 63.2, 80.4, 81.9, 115.0, 127.4, 129.0, 129.4, 135.8, 154.7, 168.7.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[M+1]$: 391.2233, encontrado: 391.2232.

(S)-MPA éster de Boc-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metilhexanonitrilo [(S)-53.3]

$[\alpha]_D = -7.3$ ($c = 0.4$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.68 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 4.17 (ddd, $J = 4.4, 9.2, 13.8$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.49 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21.6, 22.9, 24.7, 28.3, 39.0, 49.8, 57.8, 65.0, 80.3, 82.0, 114.6, 127.1, 128.8, 129.1, 135.2, 155.1, 169.0.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[M+1]$: 391.2233, encontrado: 391.2232.

(R)-MPA éster de (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanonitrilo [(R)-53.4]

$[\alpha]_D = -32.1$ ($c = 0.3$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.35 (s, 9H), 2.39-2.49 (m, 1H), 2.87-2.91 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.86-3.92 (m, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.21-7.47 (m, 8H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 28.2, 35.5, 52.3, 57.6, 62.5, 80.5, 81.9, 114.9, 127.2, 127.4, 128.8, 128.8, 128.9, 129.0, 129.4, 135.3, 154.5, 168.6.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ $[M+1]$: 425.2076, encontrado: 425.2062.

(S)-MPA éster de (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanonitrilo [(S)-53.4]

$[\alpha]_D = +20.1$ ($c = 0.3$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.40 (s, 9H), 2.84-2.92 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 4.34-4.43 (m, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 5.44 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.2$, 2H), 7.26-7.46 (m, 8H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 28.2, 36.7, 53.4, 57.8, 64.1, 80.5, 82.0, 114.5, 127.1, 127.4, 128.8, 128.9, 129.0, 129.2, 135.1, 155.0, 168.6.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ $[M+1]$: 425.2076, encontrado: 425.2062.

10.24. Otros derivados de (R)-2-hidroxiheptanonitrilo**(R)-2-ciclohexil-2-metoxiacetato de (R)-2-hidroxiheptanonitrilo**

$[\alpha]_D = +72.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.09-1.29 (m, 5H), 1.32-1.39 (m, 4H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.57-1.79 (m, 6H), 1.91-1.98 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 13.8, 22.3, 24.2, 25.8, 25.9, 26.0, 28.0, 28.8, 30.8, 32.2, 41.2, 58.6, 61.0, 85.2, 116.6, 170.8.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ [$\text{M}+1$]: 282.2069, encontrado: 282.2062.

(S)-2-ciclohexil-2-metoxiacetato de (R)-2-hidroxiheptanonitrilo

$[\alpha]_{\text{D}} = -3.7$ ($c = 0.9$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09-1.29 (m, 5H), 1.29-1.39 (m, 4H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.56-1.80 (m, 6H), 1.91-1.97 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 13.8, 22.3, 24.2, 25.9, 26.0, 26.0, 27.8, 28.9, 30.8, 32.3, 41.2, 58.8, 61.1, 85.2, 116.7, 170.8.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ [$\text{M}+1$]: 282.2069, encontrado: 282.2062.

(R)-2-metil-2-metoxiacetato de (R)-2-hidroxiheptanonitrilo

$[\alpha]_{\text{D}} = +91.5$ ($c = 1.6$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 0.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.26-1.38 (m, 4H), 1.42-1.58 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.90-1.99 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.95 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ (ppm): 13.8, 18.2, 22.3, 24.1, 30.8, 32.2, 57.8, 61.4, 76.0, 116.6, 171.5.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ [$\text{M}+1$]: 213.1365, encontrado: 213.1370.

(S)-2-metil-2-metoxiacetato de (R)-2-hidroxiheptanonitrilo

$[\alpha]_{\text{D}} = +6.9$ ($c = 1.3$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.26-1.38 (m, 4H), 1.42-1.58 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.89-1.98 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.96 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ (ppm): 13.8, 18.3, 22.2, 24.1, 30.8, 32.2, 57.9, 61.3, 75.9, 116.6, 171.5.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ [$\text{M}+1$]: 213.1365, encontrado: 213.1370.

(R)-MPA éster de (R)-2-heptanol

$[\alpha]_{\text{D}} = -51.6$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.78 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95-1.15 (m, 6H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.32-1.50 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.89-4.97 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 13.8, 20.0, 22.3, 24.5, 31.3, 35.6, 57.2, 72.0, 82.6, 127.1, 128.5, 128.5, 136.5, 170.3.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 287.1618, encontrado: 287.1627.

(S)-MPA éster de (R)-2-heptanol

$[\alpha]_D = +6.8$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.18-1.30 (m, 6H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.55-1.63 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 4.74 (s, 1H), 4.92-5.00 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.43-7.46 (m, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 13.9, 19.6, 22.4, 24.9, 31.5, 36.7, 57.2, 72.1, 82.8, 127.0, 128.5, 128.5, 136.4, 170.4.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 287.1618, encontrado: 287.1627.

10.25. Datos espectroscópicos de acetatos de cianhidrinas y alcoholes secundarios**Acetato de 2-hidroxiheptanonitrilo:**

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 0.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23-1.41 (m, 4H), 1.42-1.56 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 5.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ (ppm): 13.7, 20.3, 22.2, 24.1, 30.8, 32.1, 61.0, 116.8, 169.1.

Acetato de (R)-mandelonitrilo:

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ (ppm): 20.4, 62.8, 116.1, 127.8, 129.2, 130.4, 131.7, 168.9.

Acetato de (R)-p-metilmandelonitrilo:

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 2.15 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ (ppm): 20.4, 21.2, 62.7, 116.2, 127.8, 128.7, 129.8, 140.6, 168.9.

Acetato de la cianhidrina de acetofenona:

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 2.22 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 7.34-7.60 (m, 3H), 7.93-7.99 (m, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ (ppm): 20.4, 62.8, 116.1, 127.8, 129.2, 130.4, 131.7, 168.9.

Acetato de la cianhidrina de acetonaftona

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 2.08 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.82-7.93 (m, 3H), 8.07 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

Acetato de (R)-feniletanol:

^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 5.88 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.25-7.36 (s, 5H).

(R)- α -O-metil- α -fenilacetato de (R)-1-feniletilo:

$[\alpha]_D = -10.4$ ($c = 0.036$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.82 (s, 1H), 5.94 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.05-7.43 (m, 10H).

MS (IE) m/z (%) 270 (M+), 121 (100), 105 (73.67), 91 (35.67), 77 (75.94).

(S)- α -O-metil- α -fenilacetato de (R)-1-feniletilo:

$[\alpha]_D = +62.5$ ($c = 0.045$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.81 (s, 1H), 5.96 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 10H).

MS (IE) m/z (%) 270 (M⁺), 121 (100), 105 (73.67), 91 (35.67), 77 (75.94).

10.26. Datos espectroscópicos de los ésteres de 9-AMA de cianhidrinas de aldehídos

(R)-9-AMA de (R)-2-hidroxiheptanonitrilo [(R)-80.1]

$[\alpha]_D = -30.0$ ($c = 0.9$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 399.97 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 0.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.12-1.32 (m, 6H), 1.75-1.80 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 5.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 8.03-8.05 (m, 2H), 8.46-8.52 (m, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100.58 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 13.7, 22.2, 24.0, 30.7, 32.0, 57.6, 62.0, 76.9, 116.0, 123.8, 125.1, 125.8, 126.9, 129.3, 129.8, 130.6, 131.4, 170.1.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ [M+1]: 376.1913, encontrado: 376.1910.

(S)-9-AMA de (R)-2-hidroxiheptanonitrilo [(S)-80.1]

$[\alpha]_D = +105.8$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 0.48-0.93 (m, 6H), 0.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 5.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.46-7.59 (m, 4H), 8.03 (dd, $J = 1.0$, 8.4 Hz, 2H), 8.47-8.50 (m, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 13.5, 21.8, 23.2, 30.2, 31.8, 57.7, 61.2, 76.6, 116.5, 123.9, 125.1, 126.0, 126.9, 129.2, 129.7, 130.5, 131.4, 169.9.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ [M+1]: 376.1913, encontrado: 376.1915.

(R)-9-AMA de (R)-mandelonitrilo [(R)-80.2]

$[\alpha]_D = -43.2$ ($c = 1.2$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 500.13 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3.42 (s, 3H), 6.34 (s, 1H 9-AMA), 6.43 (s, 1H), 7.32-7.37 (m, 4H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 4H), 8.03-8.05 (m, 2H), 8.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.53 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 57.6, 63.5, 77.0, 115.2, 123.8, 125.1, 125.7, 126.9, 127.8, 129.1, 129.3, 130.0, 130.4, 130.6, 131.4, 169.8.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ [M⁺]: 381.1365, encontrado: 381.1373.

(S)-9-AMA de (R)-mandelonitrilo [(S)-80.2]

$[\alpha]_D = +71.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 500.13 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 3.50 (s, 3H), 6.40 (s, 1H 9-AMA), 6.42 (s, 1H), 6.63 (dd, $J = 7.3$, 0.5 Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.47 (m, 4H), 8.00-8.01 (m, 2H), 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.48 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 57.8, 63.0, 76.7, 115.6, 123.8, 125.1, 125.7, 126.6, 125.7, 126.9, 128.6, 129.2, 129.7, 130.5, 130.8, 131.4, 169.7.

HRMS (IQ) calculado para $C_{25}H_{19}NO_3$ [M^+]: 381.1365, encontrado: 381.1373.

(R)-9-AMA de (4'-metil)mandelonitrilo [(R)-80.3]

$[\alpha]_D = -59.7$ ($c = 1.2$, $CHCl_3$)

1H RMN ($CDCl_3$, 399.97 MHz) δ (ppm): 2.34 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 6.32 (s, 1H 9-AMA), 6.39 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49 (m, 4H), 8.02-8.05 (m, 2H), 8.41-8.44 (m, 2H), 8.42 (s, 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100.58 MHz) δ (ppm): 21.2, 57.6, 63.4, 77.0, 115.4, 123.8, 125.0, 125.7, 126.9, 127.8, 128.4, 129.3, 129.7, 129.9, 130.6, 131.4, 140.6, 169.8.

HRMS (IQ) calculado para $C_{26}H_{22}NO_3$ [$M+1$]: 396.1600, encontrado: 396.1586.

(S)-9-AMA de (4'-metil)mandelonitrilo [(S)-80.3]

$[\alpha]_D = +77.8$ ($c = 1.2$, $CHCl_3$)

1H RMN ($CDCl_3$, 500.13 MHz) δ (ppm): 2.18 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.38 (s, 1H 9-AMA), 6.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.98-8.01 (m, 2H), 8.40-8.42 (m, 2H), 8.47 (s, 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100.58 MHz) δ (ppm): 21.0, 57.8, 63.0, 76.8, 115.8, 123.8, 125.0, 125.7, 126.6, 125.7, 126.8, 127.8, 129.2, 129.2, 129.6, 130.5, 160.5, 131.3, 139.9, 169.7.

HRMS (IQ) calculado para $C_{26}H_{22}NO_3$ [$M+1$]: 396.1600, encontrado: 396.1611.

(R)-9-AMA de (4'-metoxi)mandelonitrilo [(R)-80.4]

$[\alpha]_D = +69.4$ ($c = 1.2$, $CHCl_3$)

1H RMN ($CDCl_3$, 399.97 MHz) δ (ppm): 3.39 (s, 3H 9-AMA), 3.77 (s, 3H), 6.30 (s, 1H 9-AMA), 6.37 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.48 (m, 4H), 8.01-8.03 (m, 2H), 8.40-8.44 (m, 2H), 8.50 (s, 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100.58 MHz) δ (ppm): 55.34, 57.59, 63.26, 76.94, 114.39 ($C3'$), 115.42, 123.35, 123.82, 125.03, 125.76, 126.82, 129.28, 129.61 ($C2'$), 129.85, 130.55, 131.41, 161.07, 169.86.

HRMS (IQ) calculado para $C_{26}H_{22}NO_4$ [$M+1$]: 412.1549, encontrado: 412.1548.

(S)-9-AMA de (4'-metoxi)mandelonitrilo [(S)-80.4]

$[\alpha]_D = -57.4$ ($c = 1.4$, $CHCl_3$)

1H RMN ($CDCl_3$, 500.13 MHz) δ (ppm): 3.48 (s, 3H 9-AMA), 3.67 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.36 (s, 1H 9-AMA), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.48 (m, 4H), 8.01-8.03 (m, 2H), 8.40-8.44 (m, 2H), 8.50 (s, 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100.58 MHz) δ (ppm): 55.2, 57.8, 63.0, 76.7, 113.9 ($C3'$), 115.8, 122.8, 123.9, 125.0, 125.7, 126.8, 128.5 ($C2'$), 129.1, 129.6, 130.5, 131.3, 160.5, 169.7.

HRMS (IQ) calculado para $C_{26}H_{22}NO_4$ [$M+1$]: 412.1549, encontrado: 412.1548.

(R)-9-AMA éster de (R, E)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-enonitrilo [(R)-80.5]

$[\alpha]_D = +19.2$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm): 3.44 (s, 3H), 6.02 (dd, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 15.5, 0.7 Hz, 1H), 7.33 (sa, 5H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 2H), 8.48 (s, 1H) 8.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H),

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ(ppm): 57.7, 62.3, 76.8, 114.6, 117.8, 123.8, 125.1, 125.8, 127.0, 127.2, 128.8, 129.4, 129.5, 130.0, 130.6, 131.5, 134.1 169.9.

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₁NNaO₃ [M+Na]: 430.1414, encontrado: 430.1421.

(S)-9-AMA éster de (R, E)-2-hidroxi-4-fenilbut-3-enonitrilo [(S)-80.5]

[α]_D = +19.3 (c = 0.3, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz) δ(ppm): 3.49 (s, 3H), 5.65 (dd, *J* = 15.8, 6.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 6.0, 1.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 15.8, 0.7 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 2H), 8.02-8.04 (m, 2H), 8.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ(ppm): 57.8, 61.6, 69.1, 76.8, 115.1, 117.4, 123.9, 125.2, 125.8, 127.0, 127.0, 128.5, 129.1, 129.3, 129.9, 130.6, 131.4, 134.1, 137.0, 169.7.

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₁NNaO₃ [M+Na]: 430.1414, encontrado: 430.1421.

(R)-9-AMA de (R)-2-ciclohexil-2-hidroxiacetoneitrilo [(R)-80.6]

[α]_D = -10.2 (c = 0.6, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm): 0.84-1.34 (m, 6H), 1.55-1.90 (m, 5H), 3.44 (s, 3H), 5.16 (d, *J* = 6.2 Hz), 6.35 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 8.03-8.06 (m, 2H), 8.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ(ppm): 25.1, 25.6, 27.8, 27.9, 39.8, 57.7, 66.3, 115.2, 123.9, 125.1, 125.8, 126.9, 129.3, 129.8, 130.5, 131.4, 170.1.

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₅NNaO₃ [M+Na]: 410.1727, encontrado: 410.1723.

(S)-9-AMA de (R)-2-ciclohexil-2-hidroxiacetoneitrilo [(S)-80.6]

[α]_D = +35.5 (c = 0.6, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm): 0.25 (dq, *J* = 12.4, 3.8 Hz, 1H), (ddd, *J* = 25.1, 12.7, 3.8 Hz, 1H), 0.52-0.90 (m, 4H), 1.01-1.07 (m, 1H), 1.21-1.35 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 5.16 (d, *J* = 5.7 Hz), 6.35 (s, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 8.02-8.02 (m, 2H), 8.48-8.52 (m, 3H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ(ppm): 24.8, 24.8, 25.2, 26.8, 27.0, 39.8, 57.8, 65.6, 76.7, 115.8, 124.0, 125.1, 126.2, 126.9, 129.2, 129.6, 130.5, 131.4, 169.8.

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₅NNaO₃ [M+Na]: 410.1727, encontrado: 410.1726.

(R)-9-AMA éster de (R)-2-(furan-3-il)-2-hidroxiacetoneitrilo [(R)-80.7]

[α]_D = -63.6 (c = 1.5, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz) δ(ppm): 3.41 (s, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 5H), 8.02-8.04 (m, 2H), 8.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ(ppm): 56.3, 57.6, 76.9, 109.2, 114.8, 117.5, 123.7, 125.1, 125.6, 126.9, 129.3, 130.0, 130.6, 131.4, 142.7, 144.3, 169.9.

HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{17}NNaO_4$ [M+Na]: 394.1050, encontrado: 410.1046.

(S)-9-AMA éster de (R)-2-(furan-3-il)-2-hidroxiacetonitrilo [(S)-80.7]

$[\alpha]_D = +78.5$ (c = 1.2, CH_2Cl_2)

1H RMN ($CDCl_3$, 500.13 MHz) δ (ppm): 3.49 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.05(m, 2H), 7.46-7.54 (m, 4H), 8.00-8.02 (m, 2H), 8.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 56.2, 57.7, 76.7, 115.1, 123.7, 125.1, 125.7, 126.9, 129.3, 129.8, 130.5, 131.3, 141.7, 143.9, 169.8.

HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{17}NNaO_4$ [M+Na]: 394.1050, encontrado: 394.1046.

(R)-9-AMA éster de (R)-2-hidroxi-4-fenilbutanonitrilo [(R)-80.8]

$[\alpha]_D = -33.7$ (c = 1.2, CH_2Cl_2)

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 2.02-2.17 (m, 2H), 2.47-2.62 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 5.23 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.57 (ddd, $J = 9.0, 6.6, 1.4$ Hz, 2H), 8.03-8.06 (m, 2H), 8.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.52 (s, 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 30.5, 33.5, 57.6, 61.3, 76.9, 115.7, 123.8, 125.1, 125.7, 126.6, 127.0, 128.2, 128.7, 129.4, 129.9, 130.5, 131.4, 138.8, 169.9.

HRMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{23}NNaO_3$ [M+Na]: 432.1570, encontrado: 394.1561.

(S)-9-AMA éster de (R)-2-hidroxi-4-fenilbutanonitrilo [(S)-80.8]

$[\alpha]_D = +121.8$ (c = 1.0, CH_2Cl_2)

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 1.58-1.63 (m, 1H), 1.66-1.86 (m, 2H), 1.97 (ddd, $J = 13.6, 8.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 5.09 (dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 6.25-6.28 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.03-8.06 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 29.5, 33.7, 57.8, 60.2, 76.7, 116.4, 124.0, 125.2, 126.0, 126.3, 127.1, 127.9, 128.4, 129.3, 129.9, 130.5, 131.4, 138.2, 169.6.

HRMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{23}NNaO_3$ [M+Na]: 432.1570, encontrado: 394.1563.

(R)-9-AMA éster de (R)-2-hidroxi-4,8-dimetilnona-3,7-dienonitrilo [(R)-80.9]

$[\alpha]_D = -32.4$ (c = 0.6, CH_2Cl_2)

1H RMN ($CDCl_3$, 500.13 MHz) δ (ppm): 1.56 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.66 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.99 (m, 1H), 5.25 (dd, $J = 9.0, 1.1$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.52 (s, 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 17.0, 17.7, 25.6, 25.8, 39.2, 57.6, 58.8, 114.9, 115.7, 122.8, 123.9, 125.1, 125.9, 126.9, 129.3, 129.8, 130.6, 131.5, 132.5, 148.2, 169.9.

HRMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{29}NNaO_3$ [M+Na]: 450.2040, encontrado: 450.2030.

(S)-9-AMA éster de (R)-2-hidroxi-4,8-dimetilnona-3,7-dienonitrilo [(S)-80.9]

$[\alpha]_D = +42.2$ (c = 0.7, CH_2Cl_2)

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz) δ(ppm): 1.28 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.65-1.70 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 4.79 (m, 1H), 4.82 (dd, *J* = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 8.02-8.04 (m, 2H), 8.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ(ppm): 16.7, 17.6, 25.6, 25.6, 38.9, 57.7, 58.4, 114.2, 116.2, 122.8, 123.9, 125.1, 126.1, 126.8, 129.2, 129.6, 130.5, 131.4, 132.2, 148.4, 169.8.

HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₂₉NNaO₃ [M+Na]: 450.2040, encontrado: 450.2029.

(*R*)-9-AMA éster de (*R*)-2-hidroxi-2-((2*S*,3*R*)-3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidín-2-il)acetonitrilo [(*R*)-80.10]

[α]_D = +0.7 (c = 0.6, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz) δ(ppm): 3.44 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 2.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.49-7.59 (m, 4H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ(ppm): 55.4, 57.6, 57.8, 59.4, 61.0, 77.2, 82.0, 112.8, 114.2, 118.8, 123.5, 125.3, 127.2, 129.3, 129.4, 130.0, 130.6, 131.5, 156.8, 163.1, 169.7.

HRMS (ESI) calculado para C₃₀H₂₆N₂NaO₆ [M+Na]: 533.1683, encontrado: 533.1674.

(*S*)-9-AMA éster de (*R*)-2-hidroxi-2-((2*S*,3*R*)-3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidín-2-il)acetonitrilo [(*S*)-80.10]

[α]_D = +72.8 (c = 0.9, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃, 500.13 MHz) δ(ppm): 3.46 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.60 (dd, *J* = 5.3, 1.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.53-7.63 (m, 4H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ(ppm): 55.4, 57.5, 57.9, 59.4, 61.1, 76.4, 81.8, 113.2, 114.0, 118.3, 123.7, 125.4, 125.6, 127.4, 129.0, 129.5, 130.1, 130.5, 131.5, 156.5, 162.7, 169.7.

HRMS (ESI) calculado para C₃₀H₂₆N₂NaO₆ [M+Na]: 533.1683, encontrado: 533.1675.

(*R*)-9-AMA éster de Boc-(2*R*,3*S*)-3-amino-2-hidroxi-5-metilhexanonitrilo [(*R*)-80.11]

[α]_D = -78.3 (c = 1.3, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ(ppm): 0.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.63-0.72 (m, 1H), 0.90-0.98 (m, 1H), 1.16-1.27 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 3.48 (s, 3H), 3.78 (tdd, *J* = 4.1, 8.4, 10.4 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 2H), 8.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ(ppm): 21.2, 22.6, 24.0, 28.2, 38.2, 49.2, 57.8, 63.9, 76.8, 80.5, 114.2, 123.7, 125.1, 125.8, 127.0, 129.3, 129.7, 130.4, 131.4, 154.8, 169.4.

HRMS (IQ) calculado para C₂₉H₃₅N₂O₅ [M+H]: 491.2546, encontrado: 491.2544.

(*S*)-9-AMA éster de Boc-(2*R*,3*S*)-3-amino-2-hidroxi-5-metilhexanonitrilo [(*S*)-80.11]

[α]_D = +29.0 (c = 1.1, CH₂Cl₂)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.18-0.31 (m, 1H), 0.39-0.53 (m, 1H), 0.87-0.98 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 20.7, 22.3, 23.7, 28.1, 37.9, 49.1, 57.8, 63.3, 76.8, 80.3, 115.0, 123.9, 125.2, 125.7, 126.8, 127.1, 129.3, 129.8, 130.3, 131.4, 154.5, 168.7.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]$: 491.2546, encontrado: 491.2544.

(R)-9-AMA éster de (S)-2-hidroxi-2-((2S,3R)-3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidín-2-il)acetonitrilo [(R)-81.1]

$[\alpha]_{\text{D}} = -20.5$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ (ppm): 2.76 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 5.0, 4.5$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.47-7.54 (m, 4H), 8.03-8.06 (m, 2H), 8.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.51 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 55.5, 56.4, 57.6, 58.8, 59.2, 76.5, 82.3, 114.1, 114.9, 119.0, 123.8, 125.0, 125.2, 127.0, 129.0, 129.4, 130.0, 130.6, 131.5, 156.7, 162.5, 169.3.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 533.1683, encontrado: 533.1675.

(S)-9-AMA éster de (S)-2-hidroxi-2-((2S,3R)-3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidín-2-il)acetonitrilo [(S)-81.1]

$[\alpha]_{\text{D}} = +80.0$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ (ppm): 3.35 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.38 (dd, $J = 7.0, 5.1$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.48-7.57 (m, 4H), 8.03-8.05 (m, 2H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.51 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 55.5, 57.1, 57.7, 60.4, 60.8, 76.2, 82.9, 113.8, 114.2, 119.7, 123.5, 125.2, 125.3, 127.2, 129.1, 129.3, 130.0, 130.5, 131.4, 157.1, 163.6, 169.8.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 533.1683, encontrado: 533.1675.

(R)-9-AMA éster de (6R)-1,2,3,4-di-O-isopropilidén- α -D-galactopiranourononitrilo [(R)-81.2]

$[\alpha]_{\text{D}} = -52.1$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 500.13 MHz) δ (ppm): 1.10 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 2.59 (dd, $J = 7.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.59 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 7.8, 2.7$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 2.7, 4.8$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 4.9$ Hz), 6.37 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 23.3, 24.7, 25.3, 25.3, 53.4, 57.8, 60.3, 67.0, 69.9, 70.1, 76.8, 96.1, 109.0, 109.6, 115.5, 117.5, 124.3, 125.2, 125.8, 126.8, 129.1, 129.6, 130.5, 131.4, 168.7.

HRMS (ESI) calculado para $C_{30}H_{31}NNaO_8$ [M+Na]: 556.1942, encontrado: 556.1936.

(S)-9-AMA éster de (6R)-1,2,3,4-di-O-isopropiliden- α -D-galactohexopiruranuronitrilo [(S)-81.2]

$[\alpha]_D = +3.3$ (c = 0.3, CH_2Cl_2)

1H RMN ($CDCl_3$, 500.13 MHz) δ (ppm): 1.17 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.71 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 4.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 7.8, 2.6$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 2H), 8.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.53 (s, 1H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 24.2, 24.8, 25.7, 26.0, 53.4, 57.7, 61.1, 66.6, 69.1, 70.3, 70.4, 76.8, 96.1, 109.3, 110.0, 114.9, 123.7, 125.1, 125.6, 127.0, 129.9, 130.6, 131.5, 141.7, 143.9, 169.5.

HRMS (ESI) calculado para $C_{30}H_{31}NNaO_8$ [M+Na]: 556.1942, encontrado: 556.1934.

(R)-9-AMA éster de Boc-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metilhexanonitrilo [(R)-81.3]

$[\alpha]_D = -57.4$ (c = 0.8, CH_2Cl_2)

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 0.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.52-0.58 (m, 1H), 0.83-0.99 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 3.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 5.62 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 2H), 8.50-8.52 (m, 3H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 20.7, 22.7, 23.8, 28.1, 36.7, 50.6, 57.9, 63.0, 77.2, 80.2, 115.1, 124.0, 125.1, 125.3, 127.2, 129.4, 129.7, 130.3, 131.4, 154.6, 169.3.

HRMS (IQ) calculado para $C_{29}H_{35}N_2O_5$ [M+H]: 491.2546, encontrado: 491.2554.

(S)-9-AMA éster de Boc-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metilhexanonitrilo [(S)-81.3]

$[\alpha]_D = +4.2$ (c = 0.7, CH_2Cl_2)

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.88-1.01 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.24-1.29 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.52-1.64 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.47-7.59 (m, 4H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.48-8.54 (m, 3H).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 21.6, 22.7, 24.6, 28.3, 38.9, 49.6, 58.1, 65.5, 80.2, 114.4, 124.1, 125.0, 125.3, 128.8, 129.3, 129.8, 130.5, 131.5, 155.1, 169.9.

HRMS (IQ) calculado para $C_{29}H_{35}N_2O_5$ [M+H]: 491.2546, encontrado: 491.2554.

10.27. Datos espectroscópicos de los derivados de la cianhidrina (R) de (-)-mentona

(R)-2-NMA éster de (1R,2S,5R)-1-hidroxi-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo

$[\alpha]_D = -73.6$ (c = 1.3, CH_2Cl_2)

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 0.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.31-1.46 (m, 2H), 1.57 (td, $J = 12.8, 3.1$

Hz, 1H), 1.63-1.83 (m, 4H), 2.71-2.75 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 4.92 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.83-7.90 (m, 4H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 17.2, 21.2, 23.1, 23.3, 26.3, 29.8, 33.7, 43.7, 50.4, 57.4, 82.7, 116.8, 124.2, 126.4, 126.5, 127.1, 127.7, 128.0, 128.7, 132.9, 133.1, 133.5, 168.4.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ [M+H]: 380.2225, encontrado: 380.2228.

(S)-2-NMA éster de (1R,2S,5R)-1-hidroxi-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo

$[\alpha]_{\text{D}} = -36.6$ (c = 1.7, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.41 (ddd, $J = 17.0, 13.9, 3.7$ Hz, 1H), 1.50-1.56 (m, 1H), 1.67-1.81 (m, 4H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.63 (ddd, $J = 12.4, 3.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 4.91 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 3H), 7.84-7.90 (m, 4H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 17.7, 21.2, 23.4, 23.6, 26.7, 29.8, 33.6, 43.1, 50.1, 57.6, 82.6, 117.1, 124.2, 126.4, 126.6, 126.9, 127.7, 128.1, 128.7, 133.0, 133.1, 133.5, 168.2.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ [M+H]: 380.2225, encontrado: 380.2228.

(R)-2-NTBA éster de (1R,2S,5R)-1-hidroxi-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo

$[\alpha]_{\text{D}} = -42.6$ (c = 1.9, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.48$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.37-1.48 (s, 1H), 1.58 (td, $J = 12.6, 3.0$ Hz, 1H), 1.70-1.85 (m, 3H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.68 (ddd, $J = 12.4, 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H), 7.90 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 17.3, 21.3, 23.3, 23.4, 26.3, 28.0, 29.8, 33.8, 43.4, 50.4, 74.3, 76.0, 76.9, 117.0, 124.4, 125.9, 126.2, 127.7, 128.1, 128.3, 133.2, 135.5, 170.4.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_3$ [M+H]: 422.2695, encontrado: 422.2691.

(S)-2-NTBA éster de (1R,2S,5R)-1-hidroxi-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo

$[\alpha]_{\text{D}} = +8.5$ (c = 1.9, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.37-1.48 (m, 1H), 1.54-1.58 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 3H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.65 (ddd, $J = 12.5, 3.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H), 7.91 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 17.6, 21.2, 23.4, 23.6, 26.6, 28.0, 29.9, 33.7, 43.1, 50.2, 74.0, 76.1, 77.2, 117.2, 124.5, 125.9, 126.2, 127.7, 128.1, 128.2, 133.2, 133.5, 170.2.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_3$ [M+H]: 422.2695, encontrado: 422.2691.

(R)-9-AMA éster de (1R,2S,5R)-1-hidroxi-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo

$[\alpha]_{\text{D}} = -78.2$ (c = 1.7, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: -0.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.26-0.37 (m, 1H), 0.75 (ddd, $J = 25.2, 12.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.11 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.46 (ddd, $J = 13.8, 6.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.13-2.28 (m, 2H), 2.76-2.81 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.47-8.50 (m, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 17.5, 21.3, 23.3, 23.7, 26.2, 29.7, 33.6, 43.8, 50.2, 57.7, 72.3, 76.8, 116.3, 123.9, 125.1, 126.6, 126.9, 129.1, 129.2, 130.6, 131.4, 169.3.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{NO}_3$ [M+H]: 430.2382, encontrado: 430.22386.

(S)-9-AMA éster de (1R,2S,5R)-1-hidroxi-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo

$[\alpha]_{\text{D}} = +16.6$ ($c = 0.6$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 3.40 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 7.46-7.58 (m, 4H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.49-8.57 (m, 3H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 17.6, 21.4, 23.3, 23.7, 26.3, 30.3, 34.0, 43.9, 50.2, 57.4, 72.4, 77.2, 116.1, 124.5, 125.0, 126.5, 127.0, 129.2, 130.6, 131.5, 171.4.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{NO}_3$ [M+H]: 430.2382, encontrado: 430.22386.

(R)-BPG éster de (1R,2S,5R)-1-hidroxi-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo

$[\alpha]_{\text{D}} = +60.2$ ($c = 1.7$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.35$ Hz, 3H), 1.02 (dd, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.53 (td, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 1.72-1.85 (m, 4H), 2.13-2.29 (m, 2H), 2.75-2.81 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 17.3, 21.2, 23.1, 23.3, 26.2, 28.2, 29.8, 33.7, 43.8, 50.4, 57.9, 77.5, 80.4, 116.7, 127.3, 128.7, 129.0, 136.1, 154.8, 169.2.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H]: 415.259683, encontrado: 415.260194.

(S)-BPG éster de (1R,2S,5R)-1-hidroxi-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo

$[\alpha]_{\text{D}} = -66.6$ ($c = 1.5$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 0.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.52 (td, $J = 13.3, 2.8$ Hz, 1H), 1.72-1.87 (m, 6H), 2.74-2.82 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 17.3, 21.3, 23.1, 23.3, 26.2, 28.2, 29.9, 33.7, 43.8, 50.4, 57.9, 77.6, 80.4, 116.8, 127.3, 128.7, 129.0, 136.0, 154.9, 169.2.

HRMS (IQ) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H]: 415.259683, encontrado: 415.260194.

10.28. Datos espectroscópicos de los ésteres de MPA de cianhidras de cetonas

(R)-MPA éster de (1R,2S,5R)-1-hidroxi-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo

[(R)-109.1]

$[\alpha]_{\text{D}} = -29.2$ ($c = 2.08$, CHCl_3 , 78% de)

^1H RMN (399.97 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).

^{13}C RMN (62.90 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. HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 352.1883, encontrado: 352.1888.

(S)-MPA éster de (1R,2S,5R)-1-hidroxi-2-isopropil-5-metilciclohexanocarbonitrilo [(S)-109.1]

$[\alpha]_{\text{D}} = -25.9$ ($c = 0.74$, CHCl_3)

^1H RMN (399.97 MHz, CDCl_3) 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).

^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3) 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.

HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 352.1883, encontrado: 352.1887.

(R)-MPA éster de (1R,5S,6R)-6-hidroxiciclo[3.2.0]hept-2-eno-6-carbonitrilo [(R)-109.2]

$[\alpha]_{\text{D}} = -48.8$ ($c = 1.76$, CH_2Cl_2 , 70% de)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.09 (ddd, $J = 1.1, 5.1, 13.8$ Hz, 1H), 2.17 (tdd, $J = 2.6, 5.2, 18.0$ Hz, 1H), 2.36 (dddd, $J = 2.1, 3.1, 9.8, 17.9$ Hz, 1H), 3.09 (ddd, $J = 2.3, 8.1, 13.8$ Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.54-3.59 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.56-5.57 (m, 1H), 5.65 (dt, $J = 2.3, 4.8$ Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 5H).

^{13}C RMN (100.58 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 32.8, 39.7, 41.3, 46.5, 57.5, 68.1, 82.1, 119.0, 127.2, 128.8, 129.1, 132.4, 135.3, 168.5.

HRMS (CI): m/z calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 284.1287, encontrado: 284.1289.

(S)-MPA éster de (1R,5S,6R)-6-hidroxiciclo[3.2.0]hept-2-eno-6-carbonitrilo [(S)-109.2]

$[\alpha]_{\text{D}} = +79.3$ ($c = 1.66$, CH_2Cl_2 , 80% de)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.96 (ddd, $J = 1.0, 4.9, 14.0$ Hz, 1H), 2.41-2.44 (m, 2H), 3.07 (ddd, $J = 2.2, 8.1, 13.9$ Hz, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.55-3.59 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.53-5.57 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 5H).

^{13}C RMN (100.58 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 32.8, 39.8, 41.2, 46.3, 57.6, 68.1, 82.2, 119.0, 127.2, 128.8, 129.0, 132.2, 132.5, 135.1, 168.4.

HRMS (CI): m/z calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 284.1287, encontrado: 284.1290.

(R)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-2-metil-4-fenilbutanonitrilo [(R)-109.3]

$[\alpha]_{\text{D}} = -40.3$ ($c = 1.24$, CHCl_3 , 92% de)

^1H RMN (399.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.77 (s, 3H), 2.17 (ddd, $J = 6.1, 10.1, 12.0$ Hz, 2H), 2.50-2.58 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 7.04- 7.07 (m, 2H), 7.18-7.45 (m, 8H).

^{13}C RMN (100.58 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24.6, 29.8, 41.2, 57.8, 72.5, 82.3, 118.0, 126.4, 127.1, 128.3, 128.6, 128.8, 129.1, 135.4, 139.7, 168.5. MS (EI) m/z % 323.

HRMS (CI): m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 324.1600, encontrado: 324.1597.

(S)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-2-metil-4-fenilbutanonitrilo [(S)-109.3]

$[\alpha]_{\text{D}} = +44.0$ ($c = 1.44$, CHCl_3)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.67 (s, 3H), 2.15 (ddd, $J = 6.8, 10.1, 14.1$ Hz, 1H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.69-2.72 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.22-7.42 (m, 8H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24.1, 30.0, 41.3, 57.5, 72.3, 82.3, 117.9, 126.4, 127.2, 128.2, 128.6, 128.9, 129.2, 135.5, 139.6, 168.6. MS (EI) m/z % 323

HRMS (CI): m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 324.1600, encontrado: 324.1597.

(R)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-(tiofen-2-il)propanonitrilo [(R)-109.4]

$[\alpha]_{\text{D}} = -47.9$ ($c = 1.08$, CHCl_3 , 52% de)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.08 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.78 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 3.7, 5.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 1.1, 3.7$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 1.2, 5.1$ Hz, 1H), 7.34 (bs, 5H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.3, 57.5, 70.1, 82.2, 117.1, 126.6, 127.0, 127.3, 127.4, 128.7, 129.0, 134.9, 139.6, 167.9. MS (EI) m/z % 301

HRMS (ESI): m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 324.0665, encontrado: 324.0661.

(S)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-(tiofen-2-il)propanonitrilo [(S)-109.4]

$[\alpha]_{\text{D}} = +66.6$ ($c = 0.98$, CHCl_3 , 63% de)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.03 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 6.96 (dd, $J = 3.7, 5.1$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 1.1, 3.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 1.2, 5.1$ Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 5H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 28.8, 57.5, 70.3, 82.3, 117.1, 126.8, 127.1, 127.2, 127.4, 128.7, 129.0, 135.1, 140.0, 168.1. MS (EI) m/z % 301

HRMS (ESI): m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 324.0665, encontrado: 324.0662.

(R)-MPA éster de (1R,2S,4R)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo [(R)-109.5]

$[\alpha]_{\text{D}} = -95.4$ ($c = 0.80$, CH_2Cl_2 , 94% de)

^1H RMN (399.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.45 (ddd, $J = 5.0, 9.4, 12.7$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 1.30 (ddd, $J = 4.6, 11.2, 16.2$ Hz, 1H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.67 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.73 (ddd, $J = 3.3, 4.5, 15.1$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 4.80 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H).

^{13}C RMN (100.58 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.2, 20.1, 20.3, 26.4, 27.7, 42.7, 44.1, 48.8, 54.7, 57.6, 80.0, 82.2, 118.7, 127.2, 128.8, 129.0, 135.6, 168.9. HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 328.1907.

(S)-MPA éster de (1R,2S,4R)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonitrilo [(S)-109.5]

$[\alpha]_{\text{D}} = -95.4$ ($c = 0.80$, CH_2Cl_2 , 72% de)

^1H RMN (399.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.92 (s, 3H), 0.94-0.99 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.40-1.48 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.77 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.94 (ddd, $J = 3.9, 9.4, 13.5$ Hz, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 4.82 (s, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H).

^{13}C RMN (100.58 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.3, 20.2, 20.3, 26.7, 27.8, 43.0, 44.3, 48.9, 54.7, 57.5, 80.2, 82.8, 118.5, 126.9, 128.8, 129.0, 135.5, 169.2. HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 328.1907.

(R)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-2-*p*-tolilpropanonitrilo [(R)-109.6]

$[\alpha]_{\text{D}} = -109.6$ ($c = 2.6$, CH_2Cl_2 , 70%de)

^1H RMN (399.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.89 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.81 (s, 1H), 6.96-7.02 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 5H).

^{13}C RMN (100.58 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.0, 29.7, 57.5, 73.7, 82.1, 117.8, 124.1, 127.5, 128.7, 129.0, 129.3, 134.4, 135.1, 139.1, 167.7. HRMS (IQ) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 310.1443, encontrado: 310.1448.

(S)-MPA éster de (R)-2-hidroxi-2-*p*-tolilpropanonitrilo [(S)-109.6]

$[\alpha]_{\text{D}} = +30.9$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2 , 82%de)

^1H RMN (399.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.91 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.80 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36-7.43 (m, 5H).

^{13}C RMN (100.58 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.0, 29.1, 57.6, 73.9, 82.6, 117.7, 124.3, 127.2, 128.7, 129.0, 129.5, 134.6, 135.2, 139.3, 168.1. HRMS (IQ) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 310.1443, encontrado: 310.1449.

(R)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-metilhexanonitrilo [(R)-109.7]

HPLC: t_{R} 26 min (Waters, Spherisorb 10 x 250 mm semi-prep. column, hexane:ethyl acetate 9:1, 1.5 mL/min)

$[\alpha]_{\text{D}} = -62.4$ ($c = 0.80$, CHCl_3)

^1H RMN (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26-1.40 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.78-2.05 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 4.76 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H).

^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.8, 22.2, 24.0, 25.7, 39.2, 57.5, 72.9, 82.3, 118.3, 127.1, 128.8, 129.0, 135.4, 168.6. HRMS (IQ) m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 276.1600, encontrado: 276.1593.

(S)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-metilhexanonitrilo [(S)-109.7]

HPLC: t_R 30 min (Waters, Spherisorb 10 x 250 mm semi-prep. column, hexane:ethyl acetate 9:1, 1.5 mL/min)

$[\alpha]_D = +55.0$ ($c = 1.09$, CHCl_3)

^1H RMN (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.16-1.32 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.81-1.92 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 7.36-7.44 (m, 5H).

^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.7, 22.1, 24.5, 25.5, 38.9, 57.4, 72.8, 82.3, 118.2, 127.2, 128.8, 129.1, 135.5, 168.6. HRMS (IQ) m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 276.1600, encontrado: 276.1592.

(R)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2,4-dimetilpentanitrilo [(R)-109.8]

$[\alpha]_D = -67.6$ ($c = 1.24$, CHCl_3 , 60% de)

^1H RMN (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.94 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.77-1.92 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.74 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H).

^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.4, 24.6, 47.6, 25.5, 57.4, 72.5, 82.3, 118.5, 127.1, 128.7, 129.0, 135.3, 168.5. HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 276.1594, encontrado: 276.1599.

(S)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2,4-dimetilpentanitrilo [(S)-109.8]

$[\alpha]_D = +58.6$ ($c = 1.25$, CHCl_3 , 50% de)

^1H RMN (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.84 (dd, $J = 4.7, 5.9$ Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.73-1.88 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.74 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 5H).

^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.1, 23.2, 24.6, 25.2, 47.6, 57.4, 72.5, 82.3, 118.5, 127.1, 128.7, 129.0, 135.3, 168.5. HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 276.1594, encontrado: 276.1600.

(R)-MPA éster de (S,E)-2-hidroxi-2-metil-4-fenilbut-3-enonitrilo [(R)-109.9]

$[\alpha]_D = -54.0$ ($c = 1.47$, CHCl_3 , 80% de)

^1H RMN (399.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.84 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.79 (s, 1H), 6.12 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.30-7.44 (m, 5H).

^{13}C RMN (100.58 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.3, 57.5, 72.2, 82.4, 117.1, 124.2, 127.1, 127.2, 128.7, 128.8, 129.1, 134.4, 134.5, 135.2, 168.3. HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]$: 344.1257, encontrado: 344.1266.

(S)-MPA éster de (S,E)-2-hidroxi-2-metil-4-fenilbut-3-enonitrilo [(S)-109.9]

$[\alpha]_D = +86.7$ ($c = 1.48$, CHCl_3 , 94% de)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.86 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.79 (s, 1H), 5.98 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.8, 57.5, 72.0, 82.3, 117.3, 124.0, 127.0, 127.3, 128.7, 128.8, 129.0, 129.1, 134.3, 134.5, 135.3, 168.2. HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]$: 344.1257, encontrado: 344.1267.

(R)-MPA éster de (S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-naftalen-1-carbonitrilo [(R)-109.10]

HPLC: $t_R = 30$ min (Waters, Spherisorb 10x250 mm semi-prep. column, hexane:ethyl acetate 4:1, 1 mL/min)

$[\alpha]_D = -27.2$ ($c = 1.05$, CHCl_3)

^1H RMN (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.48-1.64 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H), 2.39-2.44 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.0, 7.4$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 7H), 7.52 (dd, $J = 1.3, 7.7$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.1, 28.1, 32.6, 57.5, 72.7, 82.3, 118.4, 126.8, 127.3, 128.6, 128.7, 129.0, 129.4, 129.9, 131.0, 135.4, 137.0, 168.4. HRMS (IQ) m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 322.1443, encontrado: 322.1439.

(S)-MPA éster de (S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxi-naftalen-1-carbonitrilo [(S)-109.10]

HPLC: $t_R = 33$ min (Waters, Spherisorb 10 x 250 mm semi-prep. column, hexane:ethyl acetate 4:1, 1 mL/min)

$[\alpha]_D = +30.2$ ($c = 1.13$, CHCl_3)

^1H RMN (250.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.85-1.95 (m, 2H), 2.45 (ddd, $J = 4.4, 6.5, 11.9$ Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J = 5.5, 9.9, 12.6$ Hz, 1H), 2.73-2.79 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 7H).

^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.3, 28.0, 33.2, 57.4, 72.6, 82.4, 118.1, 126.6, 127.2, 128.7, 128.7, 129.0, 129.3, 129.8, 130.8, 135.3, 136.9, 168.5.

MS (IQ) m/z calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 322.1443, encontrado: 322.1440.

(R)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-metil-3-fenilpropanonitrilo [(R)-109.11]

$[\alpha]_D = -47.0$ ($c = 1.43$, CHCl_3 , 76% de)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.60 (s, 3H), 3.20 (q, $J = 13.9$ Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.28-7.29 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 6H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23.8, 45.0, 57.5, 72.5, 82.4, 118.0, 127.2, 127.8, 128.4, 128.7, 129.0, 130.6, 132.6, 135.3, 168.6. HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 310.1438, encontrado: 310.1439.

(S)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-metil-3-fenilpropanonitrilo [(S)-109.11]

$[\alpha]_D = +35.7$ ($c = 1.69$, CHCl_3 , 60% de)

^1H RMN (399.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.68 (s, 3H), 3.10 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 4.74 (s, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34-7.40 (m, 6H).

^{13}C RMN (100.58 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24.2, 44.8, 57.5, 72.6, 82.5, 117.9, 127.2, 127.7, 128.4, 128.8, 129.0, 130.5, 132.6, 135.2, 168.7. HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 310.1438, encontrado: 310.1441.

(R)-MPA éster de (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-3-hidroxi-10,13-dimetil-17-((R)-6-metilheptan-2-il)-1H-ciclopenta[a]phenantreno-3-carbonitrilo [(R)-109.12]

$[\alpha]_D = +55.7$ ($c = 1.4$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (399.97 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.66 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.81-2.07 (m, 26H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.37-2.41 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 4.76 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H).

^{13}C RMN (100.58 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.9, 18.6, 18.6, 21.0, 22.5, 22.8, 23.8, 24.1, 28.0, 28.1, 29.4, 29.7, 32.2, 32.5, 33.0, 35.7, 35.8, 36.1, 37.6, 39.5, 39.5, 42.4, 53.3, 55.8, 56.0, 57.5, 71.5, 82.4, 114.9, 118.0, 127.2, 128.7, 128.9, 135.4, 154.4, 168.9.

HRMS (IQ) m/z calcd para $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 560.4104, encontrado: 560.4113.

(S)-MPA éster de (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-3-hidroxi-10,13-dimetil-17-((R)-6-metilheptan-2-il)-1H-ciclopenta[a]phenantreno-3-carbonitrilo [(S)-109.12]

$[\alpha]_D = +106.0$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.66 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.82-1.90 (m, 29H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 4.76 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.9, 18.6, 18.7, 21.0, 22.5, 22.8, 23.8, 24.1, 28.0, 28.1, 29.7, 32.1, 32.6, 32.7, 35.7, 35.8, 36.1, 37.6, 39.5, 39.5, 42.4, 53.0, 55.8, 56.0, 57.5, 71.4, 82.4, 114.6, 118.1, 127.3, 128.7, 128.9, 135.4, 154.6, 168.8.

HRMS (IQ) m/z calcd para $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 560.4104, encontrado: 560.4111.

(R)-MPA éster de (S)-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-indeno-1-carbonitrilo [(R)-109.13]

$[\alpha]_D = +47.5$ ($c = 1.14$, CHCl_3 , 54% de)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.47 (ddd, $J = 4.3, 7.1, 14.1$ Hz, 1H), 2.86 (ddd, $J = 7.2, 8.1, 15.4$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 5.5, 11.0$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 4.74 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 8H), 7.67 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.5, 38.9, 57.4, 78.6, 82.1, 117.4, 125.1, 125.8, 127.2, 127.5, 128.6, 128.7, 129.0, 130.9, 135.2, 137.6, 143.8, 169.0. HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]$: 330.1101, encontrado: 330.1106.

(S)-MPA éster de (S)-2,3-dihidro-1-hidroxi-1H-indeno-1-carbonitrilo [(S)-109.13]

$[\alpha]_D = +8.6$ ($c = 1.66$, CHCl_3 , 72% de)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.62 (td, $J = 5.6, 14.0$ Hz, 1H), 2.81 (ddd, $J = 7.3, 11.4, 14.1$ Hz, 1H), 2.95-2.98 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 6H), 7.35 (dd, $J = 1.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 0.4, 7.7$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.6, 39.4, 57.4, 78.5, 82.2, 117.2, 125.0, 125.9, 127.1, 127.4, 127.5, 128.7, 128.9, 130.9, 135.1, 137.4, 143.7, 168.9. HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]$: 330.1101, encontrado: 330.1108.

(R)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo [(R)-109.14]

$[\alpha]_D = +21.9$ ($c = 1.47$, CHCl_3)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.94 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.78 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 5H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.67-7.74 (m, 3H), 7.76 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.2, 57.6, 74.1, 82.6, 117.7, 121.2, 124.2, 126.8, 127.1, 127.6, 128.4, 128.8, 129.0, 129.1, 132.7, 133.3, 134.7, 135.2, 168.1. HRMS (IQ) m/z calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 346.1443, encontrado: 346.1449.

(S)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanonitrilo [(S)-109.14]

$[\alpha]_D = +137.2$ ($c = 0.51$, CHCl_3)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.99 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.87 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 1.9, 8.6$ Hz, 1H), 7.37-7.51 (m, 7H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 3.1, 5.6$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 30.0, 57.5, 73.9, 82.1, 117.8, 121.1, 123.8, 126.7, 127.0, 127.5, 128.3, 128.9, 129.0, 129.2, 132.6, 133.2, 134.5, 135.2, 167.6. HRMS (IQ) m/z calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 346.1443, encontrado: 346.1450.

(R)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-fenilpropanonitrilo [(R)-109.15]

$[\alpha]_D = -5.2$ ($c = 0.52$, CHCl_3)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.93 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.82 (s, 3H), 7.33 (bs, 5H), 7.38-7.41 (m, 5H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.2, 57.6, 73.9, 82.6, 117.6, 124.3, 127.1, 128.8, 128.9, 129.0, 129.2, 135.1, 137.6, 168.1. HRMS (IQ) m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 296.1287, encontrado: 296.1285.

(S)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-fenilpropanonitrilo [(S)-109.15]

$[\alpha]_D = +161.9$ ($c = 0.51$, CHCl_3)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.91 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.82 (s, 3H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.7$, 2H), 7.32-7.44 (m, 6H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.8, 57.5, 73.8, 82.1, 117.7, 124.1, 127.6, 128.7, 128.8, 129.1, 129.1, 135.1, 137.3, 167.7. HRMS (IQ) m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 296.1287, encontrado: 296.1284.

(R)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-fenilbutanonitrilo [(R)-109.16]

$[\alpha]_D = -19.7$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2 , 84%de)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.04 (td, $J = 7.3, 14.2$ Hz, 1H), 2.24 (qd, $J = 7.2, 14.6$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 4.82 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 5H), 7.34-7.44 (m, 5H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.2, 35.5, 57.6, 78.3, 82.6, 116.7, 124.6, 127.1, 128.7, 128.7, 129.0, 129.1, 135.2, 136.5, 168.0.

HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]$: 332.1257, encontrado: 332.1252.

(S)-MPA éster de (S)-2-hidroxi-2-fenilbutanonitrilo [(S)-109.16]

$[\alpha]_D = +30.9$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2 , 20%de)

^1H RMN (500.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.19 (qd, $J = 7.5, 14.6$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 4.83 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H).

^{13}C RMN (125.77 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.3, 35.8, 57.5, 78.2, 82.1, 116.9, 124.5, 127.6, 128.5, 128.7, 129.0, 129.1, 135.2, 136.1, 167.6.

HRMS (ESI) m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ $[M + \text{Na}]$: 332.1257, encontrado: 332.1254.

10.26. Datos espectroscópicos de los derivados de corynanthine

Éster de (R)-MPA de corynanthine [(R)-157.2]

$[\alpha]_D = -56.7$ ($c = 1.9$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.78-0.89 (m, 1H), 1.28-1.36 (m, 1H), 1.52 (dd, $J = 23.8, 12.2$ Hz, 1H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.88-2.01 (m, 3H), 2.07 (ddt, $J = 14.4, 4.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.60 (dt, $J = 10.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 15.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.90-3.09 (m, 3H), 3.27 (da, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 4.81 (s, 1H), 5.22 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 6H), 7.77 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21.6, 24.0, 25.5, 33.8, 34.5, 37.8, 47.8, 51.6, 52.8, 57.4, 60.3, 62.0, 70.7, 82.6, 108.2, 110.7, 118.2, 119.5, 121.5, 127.1, 127.3, 128.2, 128.7, 128.8, 129.0, 134.3, 136.0, 136.4, 169.5, 171.1.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[M+1]$: 503.2540, encontrado: 503.2522.

Éster de (S)-MPA de corynanthine [(S)-157.2]

$[\alpha]_D = -32.5$ ($c = 1.3$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.02-1.21 (m, 2H), 1.38 (dd, $J = 23.8, 12.3$ Hz, 1H), 1.43-1.50 (m, 1H), 1.58 (td, $J = 12.5, 2.9$ Hz, 1H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.20 (tdd, $J = 14.4, 4.6, 2.8$ Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.89-3.06 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.81 (s, 1H), 5.20 (q, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 5H), 7.73 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21.5, 24.3, 25.6, 33.6, 34.5, 37.3, 47.1, 51.5, 52.8, 57.3, 60.0, 62.0, 70.5, 82.3, 108.0, 110.7, 118.1, 119.4, 121.4, 127.3, 128.7, 128.8, 134.3, 135.9, 136.7, 169.4, 171.0.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[M+1]$: 503.2540, encontrado: 503.2522.

Éster de (R)-2-NMA de corynanthine [(R)-157.3]

$[\alpha]_D = -41.9$ ($c = 0.6$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.79 (dq, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 1H), 1.22-1.29 (m, 1H), 1.40-1.54 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 3H), 1.81-1.93 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.47-2.55 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.80 (dd, $J = 11.1, 3.8$ Hz, 1H), 2.90-3.06 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 5.00 (s, 1H), 5.21 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.08 (dt, $J = 7.5, 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.59 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.82-7.89 (m, 3H), 7.96 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21.5, 24.0, 25.4, 33.6, 34.3, 37.6, 47.7, 51.6, 52.6, 57.5, 60.0, 61.7, 70.9, 82.9, 108.0, 110.7, 118.1, 119.4, 121.4, 124.2, 126.5, 126.5, 127.3, 127.8, 128.1, 128.6, 133.2, 133.4, 133.9, 134.2, 135.9, 169.5, 171.0.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+1]$: 553.2697, encontrado: 553.2693.

Éster de (*S*)-2-NMA de corynanthine [(*S*)-157.3]

$[\alpha]_{\text{D}} = +13.4$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.57 (tt, $J = 12.1$, 4.1 Hz, 1H), 0.98 (td, $J = 12.4$, 2.9 Hz, 1H), 1.06-1.18 (m, 2H), 1.42 (td, $J = 10.3$, 5.4 Hz, 1H), 1.61 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.68-1.81 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.77 (dd, $J = 11.0$, 3.8 Hz, 1H), 2.82-2.93 (m, 2H), 3.50 (s, 6H), 4.99 (s, 1H), 5.20 (q, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.22 (sa, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.38 (ddd, $J = 8.0$, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.0$, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.4$, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21.5, 24.4, 25.5, 33.4, 34.2, 37.1, 46.9, 51.5, 52.5, 57.4, 59.4, 61.7, 70.5, 82.3, 107.8, 110.5, 118.1, 119.3, 121.3, 124.9, 126.6, 126.7, 126.9, 127.3, 127.8, 128.2, 128.7, 133.3, 133.5, 134.1, 134.4, 135.8, 169.4, 170.9.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+1]$: 553.2697, encontrado: 553.2693.

Éster de (*R*)-1-NMA de corynanthine [(*R*)-157.4]

$[\alpha]_{\text{D}} = -96.0$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.06 (ddd, $J = 17.2$, 13.6, 4.0 Hz, 1H), 0.73-0.97 (m, 2H), 1.13-1.22 (m, 1H), 1.35-1.50 (m, 3H), 1.64-1.79 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 3H), 2.89-3.03 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 5.16-5.19 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45-7.59 (m, 4H), 7.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.74 (sa, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 21.6, 23.3, 25.1, 33.6, 34.2, 37.3, 47.7, 51.6, 52.8, 57.6, 60.0, 61.6, 71.0, 80.5, 108.1, 110.7, 118.1, 119.4, 121.4, 123.9, 125.4, 125.9, 125.9, 126.5, 127.3, 128.9, 129.3, 131.0, 132.5, 134.0, 134.4, 135.9, 169.4, 171.0.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+1]$: 553.2697, encontrado: 553.2695.

Éster de (*S*)-1-NMA de corynanthine [(*S*)-157.4]

$[\alpha]_{\text{D}} = -31.2$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2)

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): -0.12- -0.02 (m, 1H), 0.71-0.86 (m, 2H), 1.06 (q, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.22-1.35 (m, 2H), 1.54-1.76 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.63-2.70 (m, 2H), 2.85-2.96 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.15-5.19 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48-7.70 (m, 6H), 7.81-7.84 (m, 2H), 8.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+1]$: 553.2697, encontrado: 553.2694.

Éster de (R)-9-AMA de corynanthine [(R)-157.5]

$[\alpha]_D = -63.1$ (c = 1.1, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): -0.78 (dq, $J = 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 0.51-0.59 (m, 1H), 0.83-1.01 (m, 2H), 1.17-1.39 (m, 2H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.64-1.63 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.75 (da, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.86-2.94 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 5.15 (q, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.55 (ddd, $J = 9.0, 6.5, 1.4$ Hz, 3H), 7.73 (s, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 21.5, 22.6, 24.8, 33.5, 33.8, 37.2, 47.8, 51.5, 52.7, 57.5, 60.0, 61.4, 70.8, 77.5, 108.0, 110.7, 118.1, 119.4, 121.4, 124.5, 125.1, 126.5, 127.3, 127.5, 129.2, 130.5, 131.5, 134.4, 135.9, 169.5, 170.9.

HRMS (ESI) calculado para C₃₈H₃₉N₂O₅ [M+1]: 603.2853, encontrado: 603.2849.

Éster de (S)-9-AMA de corynanthine [(S)-157.4]

$[\alpha]_D = +21.6$ (c = 1.4, CH₂Cl₂)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): -0.73 (tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz, 1H), 0.23 (ddd, $J = 26.0, 13.0, 3.9$ Hz, 1H), 0.36-0.44 (m, 1H), 0.76 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 0.82-1.06 (m, 2H), 1.39-1.62 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.08-2.50 (m, 4H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.81-2.96 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.41(s, 3H), 5.14-5.17 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 21.2, 23.7, 25.2, 32.5, 33.3, 36.2, 46.3, 51.4, 52.6, 57.6, 59.4, 61.1, 70.3, 76.9, 107.7, 110.7, 118.1, 119.5, 121.4, 124.5, 125.3, 126.8, 127.2, 128.2, 129.1, 129.3, 130.5, 131.5, 133.8, 135.9, 169.9, 170.6.

HRMS (ESI) calculado para C₃₈H₃₉N₂O₅ [M+1]: 603.2853, encontrado: 603.2849.

Conclusions

Conclusions

As it is inferred from the reasons commented in Chapter 3, MPA was chosen as suitable chiral auxiliary reagent to develop methods to determine the absolute configuration of cyanohydrins from ketones. Similarly, MPA and 9-AMA were chosen as suitable auxiliary reagents to determine the absolute configuration of cyanohydrins from aldehydes.

The use of MTPA to determine the absolute configuration of secondary alcohols is restricted to the limits imposed by the conformational equilibrium. The populations of three major conformers in the equilibrium are very similar, producing both shielding and deshielding effects on the same substituent at a time. These features lead to small $\Delta\delta^{SR}$ values and anomalous sign distributions, proving that MTPA is not a suitable reagent to determine the absolute configuration of secondary alcohols. Similar results are expected for the conformational equilibrium of cyanohydrin esters, showing that MTPA is not considered useful for this kind of compounds.

AMAA derivatives with big aromatic systems (naphthyl, anthryl, etc.) cause stronger shielding effects than MPA. This fact, combined with a suitable conformational equilibrium which produces selective shielding effects on one substituent for each derivative (at least in the case of secondary alcohols) and with high energy differences and barriers among conformers, turn AMAAs into potential chiral auxiliary reagents for the determination of cyanohydrin absolute configuration.

MTPA, BPG and 2-NTBA are not considered right reagents to develop methods to assign the absolute configuration of cyanohydrins. That conclusion is extracted from $\Delta\delta^{RS}$ values shown in Figure 46.

Determination of the absolute configuration of cyanohydrins from aldehydes

A method has been developed to determine the absolute configuration of cyanohydrins from aldehydes using MPA as auxiliary reagent by means of their ^1H and ^{13}C NMR spectra after a thorough conformational analysis comprising: CD studies, variable temperature NMR, X ray diffraction, comparison with related compounds and other derivatives, all of them of known absolute configuration, besides structure calculations.

This method consists of the following steps:

(1) Preparation of the corresponding (*R*)- and (*S*)-MPA derivatives.

(2) Recording of their ^1H and ^{13}C NMR spectra and calculation of the chemical shifts differences ($\Delta\delta^{RS}$) for L and CN.

(3) Assigning the absolute configuration of the cyanohydrin using the model included in Chapter 4.

The most stable conformer in the MPA ester equilibrium concerning this kind of cyanohydrins is *sp-g+I*, in accordance with CD experiments, ^1H and ^{13}C NMR at room and low temperatures and theoretical calculations previously discussed. Moreover, conformational equilibrium of these esters is similar to that of secondary alcohols, where *sp* is the representative conformer in accordance with NMR results. This conformer is characterized by a coplanarity situation between the carbonyl group and the $\text{C}\alpha'$ [$\text{CH}(1')$] proton, similar to the representative conformer for cyanohydrin MPA esters proposed.

The above method which allows to determine the absolute configuration of cyanohydrins from aldehydes was optimized through the comparison of ^1H and ^{13}C NMR spectra with the corresponding (*R*)- and (*S*)-9-AMA derivatives.

The method is based on the different anisotropic effect on substituents of the asymmetric carbon of the cyanohydrin. Thus, one substituent of the cyanohydrin is selectively shielded in one derivative, while in the other 9-AMA derivative, the other substituent is shielded. The differences of chemical shifts ($\Delta\delta^{RS}$) are in all cases higher using 9-AMA than MPA, proving that this method represents an improvement compared to that based on MPA derivatives.

It is worth mentioning that the shielding effect caused by the aryl ring of the aromatic cyanohydrins on $\text{C}\alpha\text{H}$ of the auxiliary reagent shows a $\Delta\delta^{RS}$ sign that can be used as diagnostic signal of absolute configuration for both methods.

Determination of the absolute configuration of cyanohydrins from ketones

Procedures for the assignment of the absolute configuration of quaternary stereocenters described in literature, especially tertiary alcohols, were not fully developed, as they exhibit some limitations concerning the sign distribution at both sides of the chiral center. A method for determining the absolute configuration of cyanohydrins from prochiral ketones has been developed by means of double derivatization using MPA as derivatizing reagent. This

procedure has been validated with structurally varied cyanohydrins, such as cyclic, acyclic, heterocyclic, aliphatic or aromatic cyanohydrins or presenting conjugated and non-conjugated double bonds. Even though this method can be suitable in some cases, it has some limitations concerning α -aryl cyanohydrins.

From the performed experiments, it can be concluded that the anomalies found in the MPA esters of α -aryl cyanohydrins are mainly due to changes on the conformational preference when compared to the other cyanohydrin esters analysed. In those cases, the most stable conformer is *sp-g+*, characterized by an *anti* arrangement of both methyl (and ethyl) and carbonyl groups. As a result, methyl group is not efficiently affected by the MPA phenyl group in any MPA derivative and thus presenting a small $\Delta\delta^{RS}$ value.

The additional anisotropic effect caused by the cyanohydrin aryl group, placed on the other side of the chiral center, needs to be also taken into account, as it can explain the methyl group $\Delta\delta^{RS}$ sign. However, the absolute configuration of these kinds of cyanohydrins can be assigned instead using aromatic and MPA C α H $\Delta\delta^{RS}$ values.

Moreover, cyanohydrin MPA derivatives have an appropriate conformational equilibrium in solution which can also be modified depending on the polarity of the solvent. High polarity solvents produce an increase of the $\Delta\delta^{RS}$ absolute values for each substituent, according to the experiments conducted for a wide collection of structurally varied cyanohydrins of known absolute configuration, and thus establishing the applicability of the method.

The use of methanol- d_4 as solvent increases the population of the conformers responsible for the selective effective shielding on the cyanohydrin substituents, increasing the differences of chemical shifts, $\Delta\delta^{RS}$ values, and allowing, in the case of α -aryl cyanohydrins, the assignment of their absolute configuration using signals of both substituents. Due to these results, methanol- d_4 was the solvent of choice to perform ^1H NMR spectra.

In general, the change of solvent from chloroform- d to methanol- d_4 produces an increase of the *sp* conformer population in the auxiliary moiety. When decreasing the temperature using methanol- d_4 as solvent, a change in the population's average of *sp-g-* and *sp-g+* conformers is observed, according to previous theoretical calculations.

Variable temperature NMR experiments carried out for α -aryl cyanohydrins using methanol- d_4 as solvent also showed a higher population of *sp* conformers in the MPA moiety. In this case, the non-arylic substituent is not shielded in the main conformer of the equilibrium (*sp-g+*) of one derivative, while it is shielded in the second conformer in energy terms (*sp-g-*). Therefore, increasing temperature is useful to modify this balance, increasing

$\Delta\delta^{RS}$ values for the above derivative and decreasing the corresponding values for the aryl substituent.

Determination of the absolute configuration of cyanohydrins using $\Delta\delta^{RS}$ values from ^{13}C NMR

$\Delta\delta^{RS}$ values of the ^{13}C signals can be used as alternative diagnostic signals besides ^1H signals for cyanohydrins from aldehydes, by means of their MPA or 9-AMA derivatives, and for cyanohydrins from ketones, by means of their MPA derivatives. The procedure is similar to that described previously using ^1H nuclei signals and it is especially useful when its signals are limited or when there is an overlapping that makes assignments difficult.

Determination of the Absolute Configuration using a single derivative of auxiliary reagent

A method to determine the absolute configuration of cyanohydrins from aromatic aldehydes has been developed using one MPA derivative as auxiliary reagent. Such method consists of the comparison of NMR spectra at temperatures different enough and the calculation of the differences of chemical shifts ($\Delta\delta^{T1T2}$) for the substituent L signals and the MPA C α H proton, being its $\Delta\delta^{T1T2}$ sign opposite to that corresponding to the L substituent (aryl). The absolute configuration is assigned according to the sign distributions showed in Figure 181. When L is an aliphatic hydrocarbon, then it is also possible to assign the absolute configuration following this procedure, using the same $\Delta\delta^{T1T2}$ sign distribution for the signals corresponding to L substituent.

NMR spectra after adding a barium salt suggest the possibility to obtain controlled conformational changes that allow assigning the absolute configuration of this kind of cyanohydrins by means of reaction with one MPA enantiomer. Nevertheless, further investigation needs to be carried out in both cases.

The comparison of NMR spectra before and after adding a barium salt did not allowed to develop a method to assign the absolute configuration of cyanohydrins from ketones by means of using one chiral auxiliary derivative (MPA). Although the increase of the *sp* conformer population in the auxiliary moiety could be observed after adding barium

perchlorate, cyano coordinates to the barium cation as well, causing not controlled geometry changes in the cyanohydrin moiety and thus preventing from developing a method to assign its absolute configuration. However, after adding barium perchlorate, $\Delta\delta^{RS}$ ($\Delta\delta^{RSBa}$) values increased. This parameter is especially useful for the absolute configuration determination of α -arylcyanohydrins as homogeneous distributions of $\Delta\delta^{RSBa}$ signs are obtained after forming barium complexes. Consequently, increased and opposite sign $\Delta\delta^{RSBa}$ values are obtain for each substituent, representing an alternative method to that based on the comparison of spectra in high polarity solvent summarized above.

Features of the conformational equilibria of cyanohydrin MPA esters allow, in some cases, to assign their absolute configuration using one derivative of chiral auxiliary reagent by comparison of two NMR spectra in two solvents of different polarities, i.e. chloroform and methanol. This can be done in a more convenient and faster manner than other described methods. Cyanohydrin MPA ester conformers that cause the strongest shielding effects increase their population in high polarity solvents, producing differences in comparison with medium polarity solvents, laying the foundations of the method described above.

Although the method is specially fast and convenient, its limitations should be taken into account: $\Delta\delta^{C/M}$ sign and value distribution must be homogeneous to guarantee a correct and reliable assignment. Otherwise the results must be regarded as approximate and consequently the configuration needs to be determined or confirmed by other described methods.

This is an alternative method to that based on the preparation of both MPA derivatives, though its main limitation is the assessment of shielding effects, which often have small values to avoid assignment mistakes.

From preceding data, determining the absolute configuration of cyanohydrins using a single MPA derivative by means of comparison of two spectra at different temperatures has been proved to be possible. The procedure is summarized in Figure 215, and consists of the preparation of one cyanohydrin MPA derivative of which its absolute configuration is intended to determine and then recording two ^1H NMR spectra at different enough temperatures. It is worth mentioning that this method offers the best results compared to other discussed methods (solvents and complexation) for the assignment of the absolute configuration of this kind of substrates by ^1H NMR of a single derivative purpose.

Studies of a flexible lactone using RDCs

Throughout Chapter 9, some problems arising from the synthetic procedure of the lactone **231.1** were described. Those problems were solved making the synthetic procedure reproducible. The properties of two alignment media [phospholipid bicelles and poly(dimethylsiloxane) gel] were estimated by means of the quadrupolar splitting of ^2H NMR signal of the corresponding solvents.

The lactone was weakly aligned into those media (within the magnetic field) and residual dipolar couplings were observed. Phospholipid bicelles did not offer proper results, probably due to carboxylic acid group belonging to the lactone, as bicelles are pH sensitive. On the contrary, residual dipolar couplings in PDMS were measured, but unfortunately, most of the obtained couplings were too small.

An overview on how to obtain structural information through residual dipolar couplings and how to perform data acquisition was given. This procedure is relatively simple for rigid molecules. More complex is the study of flexible molecules for which a greater number of experimental data should be analyzed; though this number depends on the expected information.