

00573

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

*SÍNTESIS DE DERIVADOS QUIRALES DE (S)-NAPROXÉN Y
ESTUDIO DE SU APLICACIÓN COMO INDUCTOR
ANISOTRÓPICO EN LA VALORACIÓN DE MEZCLAS
ENANTIOMÉRICAS*

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS
(QUÍMICA ORGÁNICA)

PRESENTA:

Q. JULIA BARAJAS GÓMEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR RAÚL G. ENRÍQUEZ HABIB

ASESORES EXTERNOS:

DR. DINO GNECCO MEDINA

DR. WILLIAM F. REYNOLDS

REALIZADA EN:

LAB. 1-5 INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

271609

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA
COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y
DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ING. LEOPOLDO SILVA GUTIÉRREZ
Director General de la Administración Escolar
Presente.

AT'N: Lic. Antonio Díaz García
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado.

Me es grato informarle que la alumna **Q. JULIA BARAJAS GÓMEZ** presentará próximamente su examen para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas (Química Orgánica) (Clave 473) ante el siguiente jurado:

| | |
|-------------------|--|
| Presidente: | Dra. Rocío Pozas Horcasitas |
| Primer Vocal | Dr. Gabriel Cuevas González (IQ) |
| Secretario: | M. en C. José Manuel Méndez Stivalet |
| Primer Suplente: | Dr. Federico del Río Portilla (IQ) |
| Segundo Suplente: | M. en C. Baldomero Esquivel Rodríguez (IQ) |

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, D. F., 11 de enero de 1999.

La Coordinadora del Programa

Dra. Noráh Barba Behrens

C.c.p. Integrantes del Jurado
C.c.p. Coordinador de Área
C.c.p. Departamento de Control Escolar
C.c.p. Interesado
CAPMDCQ*ggm.

INDICE

| | |
|---|----|
| RESUMEN | IV |
| ABSTRACT | V |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| HIPÓTESIS DE TRABAJO | 4 |
| OBJETIVO | 5 |
| Objetivo general | 5 |
| Objetivos específicos | 5 |
| CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES | 6 |
| 1.1 Generalidades de las amidas | 6 |
| 1.2 Métodos de obtención de amidas | 9 |
| <i>1.2.1 Reacción con amonio</i> | 9 |
| <i>1.2.2 Reacción con haluros de acilo</i> | 9 |
| <i>1.2.3 Reacción con anhídridos</i> | 10 |
| <i>1.2.4 A partir de nitrilos</i> | 10 |
| 1.3 Anisotropía magnética | 11 |
| 1.4 Valoración de Proporciones Enantioméricas | 14 |
| 1.5 La RMN en el análisis estructural | 15 |
| 1.6 Auxiliares quirales utilizados en RMN | 16 |
| <i>1.6.1 Reactivos de desplazamiento de lantánidos quirales</i> | 16 |
| <i>1.6.2 Agentes de solvatación quiral</i> | 19 |
| <i>1.6.3 Agentes de derivación quiral</i> | 20 |
| <i>1.6.3.1 Análisis de ¹H y ¹⁹F.</i> | 21 |
| <i>1.6.3.2 Análisis de ³¹P.</i> | 22 |
| <i>1.6.3.3 Análisis con otros núcleos.</i> | 23 |

| | |
|---|----|
| CAPÍTULO 2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 24 |
| 2.1 (<i>S</i>)-naproxén | 26 |
| 2.2 [N-(<i>S</i>)-naproxenoil]- γ -aminobutirato de metilo | 27 |
| 2.3 Ester metílico de [N-(<i>S</i>)-naproxenoil]-(<i>R</i>)-leucina | 30 |
| 2.4 Ester metílico de [N-(<i>S</i>)-naproxenoil]-(<i>S</i>)-leucina | 34 |
| 2.5 Ester metílico de [N-(<i>S</i>)-naproxenoil]-(<i>R</i>)-fenilglicina | 39 |
| 2.6 Ester metílico de [N-(<i>S</i>)-naproxenoil]-(<i>S</i>)-fenilglicina | 41 |
| 2.7 Ester metílico de [N-(<i>S</i>)-naproxenoil]-(<i>S</i>)-prolina | 46 |
| 2.8 [N-(<i>S</i>)-naproxenoil]-(<i>RS</i>)- α -aminobutirato de metilo | 49 |
| 2.9 [N-(<i>S</i>)-naproxenoil]-(<i>RS</i>)-aspartato de metilo | 53 |
| 2.10 [N-(<i>S</i>)-naproxenoil]-(<i>R</i>)-feniletilamina | 58 |
| 2.11 [N-(<i>S</i>)-naproxenoil]-(<i>S</i>)-feniletilamina | 62 |
| 2.12 [N-(<i>S</i>)-naproxenoil]-(<i>RS</i>)-feniletilamina | 66 |
| | |
| CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA | 70 |
| 3.1 Caracterización de (<i>S</i>)-naproxén | 72 |
| 3.2 Síntesis y caracterización del γ -aminobutirato de metilo | 70 |
| 3.3 Síntesis y caracterización del éster metílico de (<i>R</i>)-leucina | 73 |
| 3.4 Síntesis y caracterización del éster metílico de (<i>S</i>)-leucina | 73 |
| 3.5 Síntesis y caracterización del (\pm)- α -aminobutirato de metilo | 74 |
| 3.6 Síntesis y caracterización del (\pm)-aspartato de dimetilo | 74 |
| 3.7 Caracterización del éster metílico de (<i>R</i>)-fenilglicina | 75 |
| 3.8 Caracterización del éster metílico de (<i>S</i>)-fenilglicina | 75 |
| 3.9 Caracterización del éster metílico de (<i>S</i>)-Prolina | 76 |
| 3.10 Caracterización de (<i>R</i>)-feniletilamina | 76 |
| 3.11 Caracterización de (<i>S</i>)-feniletilamina | 77 |
| 3.12 Caracterización de (\pm)-feniletilamina | 77 |

| | |
|--|----|
| 3.13 Síntesis de [N-(S)-naproxenoil]-γ-aminobutirato de metilo | 78 |
| 3.14 Síntesis del éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(R)-leucina | 80 |
| 3.15 Síntesis del éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(S)-leucina | 81 |
| 3.16 Síntesis del éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(R)-fenilglicina | 82 |
| 3.18 Síntesis del éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(S)-fenilglicina | 83 |
| 3.19 Síntesis del éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(S)-prolina | 84 |
| 3.20 Síntesis de [N-(S)-naproxenoil]-(RS)-α-aminobutirato de metilo | 85 |
| 3.21 Síntesis de [N-(S)-naproxenoil]-(RS)-aspartato de metilo | 86 |
| 3.22 Síntesis de [N-(S)-naproxenoil]-(R)-feniletilamina | 87 |
| 3.23 Síntesis de [N-(S)-naproxenoil]-(S)-feniletilamia | 88 |
| 3.24 Síntesis de [N-(S)-naproxenoil]-(RS)-feniletilamina | 89 |
| CONCLUSIONES | 90 |
| BIBLIOGRAFÍA | 91 |

RESUMEN

Se estudió la reacción entre los ésteres metílicos de (\pm)-aminoácidos y aminas aromáticas quirales con el cloruro de ácido de (*S*)-naproxén. Tal acoplamiento provoca grandes diferencias entre los desplazamientos químicos de ambos enantiómeros. Esto permitió llevar a cabo la distinción espectral de mezclas enantioméricas así como una estimación de los efectos anisotrópicos presentados.

El efecto fue estudiado como resultado del análisis de los espectros de RMN en disolución. Se discuten los efectos de protección con base en las conformaciones de energía mínima calculadas.

El uso de (*S*)-naproxén como agente de derivación quiral no ha sido reportado previamente y se propone por primera vez el uso de los efectos de este oblató sobre aminoácidos y los pares enantioméricos de aminas quirales como discriminante en mezclas racémicas o para cuantificar excesos enantioméricos.

ABSTRACT

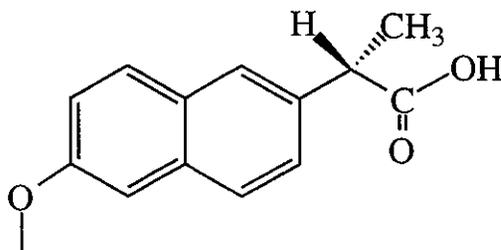
The reaction of methyl esters of (\pm) aminoacids and aromatic amines with (*S*)-naproxen acid chloride was studied. The obtained coupling induces substantial chemical shifts among enantiomeric pairs which was used advantageously to quantify and carry out the spectral assignment of enantiomeric mixtures as normally obtained in asymmetric synthesis. The differences of anisotropic effects was discussed using a molecular modelling approach.

A conformational study could be made using the high resolution NMR shifts in solution.

The use of (*S*)-naproxen as a chiral resolving derivatization agent is reported by the first time and its anisotropic properties starting from its oblate topology are proven useful in discriminating enantiomeric mixtures or diastereomers with very similar NMR spectra.

INTRODUCCIÓN

Uno de los miembros más importante del grupo de los ácidos α -arilpropiónicos con carácter antiinflamatorio es el (*S*)-naproxén (1). Pertenece a la familia de los compuestos antiinflamatorios no esteroidales (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs NSAIDS).



(1)

Todos los NSAIDS son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, pero existen diferencias importantes entre la efectividad de sus actividades, por ejemplo el (*S*)-naproxén es un excelente antiinflamatorio pero un débil antipirético y analgésico, a diferencia del acetaminofen que presenta una actividad antipirética y analgésica alta pero su actividad como antiinflamatorio es deficiente. Estas diferencias aún no son completamente entendidas, pero se cree que la variedad de las enzimas participantes en el proceso metabólico juegan un papel primordial en este efecto.

Los NSAIDS encuentran su mejor aplicación clínica como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de desórdenes musculoesqueléticos, tales como la artritis reumatoide, osteoartritis, etc. Su uso como analgésico es común para eliminar dolores de baja a moderada intensidad, ya

que el mayor efecto provocado por cualquier analgésico perteneciente a los NSAIDS es mucho menor que los efectos ocasionados por los opioides a nivel del sistema nervioso central, esto se debe a que los primeros no modifican otras percepciones sensoriales más que la del dolor. Como antipiréticos reducen la temperatura del cuerpo en los estados de fiebre. Aunque todos estos fármacos son antipiréticos y analgésicos en mayor o menor grado, no se recomienda su uso rutinario o por tiempos prolongados dada su toxicidad y los efectos secundarios que pueden provocar, tales como la ulceración gastrointestinal, inhibición de la síntesis de tromboxano, reacciones de hipersensibilidad, etc.

Otros dos usos de los NSAIDS que dependen de su capacidad para bloquear la biosíntesis de prostaglandinas son la de evitar las contracciones del útero (espasmos) durante la menstruación y otros síntomas de dismenorrea primaria.

Además de su amplio uso en terapéutica, la molécula de (*S*)-naproxén posee otras características que la hacen interesante: por ejemplo, se han empleado sus derivados como fase quiral estacionaria para la resolución de varios racematos π -acídicos.¹ También ha sido utilizado en resonancia magnética nuclear adicionándose en solución como reactivo de desplazamiento para el análisis estereoquímico de alquilsulfóxidos.² La generación de un medio ambiente quiral al añadir reactivos quirales de desplazamiento anisotrópico, también se ha llevado a cabo con

otras sustancias que contienen fragmentos aromáticos tales como: los ácidos (*S*)- α -metoxifenil y (*S*)- α -metoxi-2-naftil,³ (*S*)-ibuprofén y el ácido 2-antrilmetoxiacético.⁴

En el presente trabajo se muestran los resultados del estudio de los efectos anisotrópicos de (*S*)-naproxén al formar derivados tipo amida sobre ésteres metílicos de diferentes aminoácidos, tanto aquirales como α -aminoácidos con configuraciones *S* y *R* y aminas aromáticas quirales. Así mismo se estudió el interesante uso de (*S*)-naproxén como agente de derivación quiral quedando demostrada la inducción significativa de desplazamientos anisotrópicos, de importancia en el análisis estructural y cuantificación de mezclas enantiómericas.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. Dado el conocimiento de los efectos anisotrópicos que poseen los oblatos^a aromáticos, el estudio de las propiedades correspondientes al caso de un oblato quiral naftalénico *v. gr.* el (*S*)-naproxén, permitirá realizar una aportación más al análisis estructural de moléculas con sistemas de espines que presentan sobreposición espectral.
2. El estudio de la derivación química de (*S*)-naproxén permitirá contribuir con una forma alternativa de valoración de mezclas enantioméricas o diastereoméricas que se presentan con frecuencia en la síntesis orgánica asimétrica.
3. Será posible conocer y evaluar las similitudes o diferencias conformacionales de las aminas y los amonooácidos acoplados a (*S*)-naproxén así como la naturaleza de la función amida generada incluyendo los posibles equilibrios configuracionales geométricos.
4. No estando descritos en la literatura los productos de reacción de formación de los derivados naproxénicos, será posible hacer una aportación sobre las características y propiedades de los mismos.

^a Superficie o sólido cuyos polos tienen forma de elipse o achatada.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Estudiar los efectos anisotrópicos producidos sobre ésteres metílicos de aminoácidos quirales y aquirales y sobre aminas con configuraciones *S* y *R*, empleando un oblato quiral v. gr. (*S*)-naproxén, y valorar su potencial en apoyo de la síntesis asimétrica y en el estudio estructural orgánico por RMN, facilitando el estudio conformacional y la cuantificación de mezclas de enantiómeros.

Objetivos específicos:

1. Demostrar que el oblato quiral (*S*)-naproxén puede ser utilizado como un agente de derivación quiral (ADQ) para el análisis estructural y estudio de racematos, mezclas de enantiómeros o diasterómeros.
2. Llevar a cabo la síntesis de los derivados de (*S*)-naproxén con las aminas y los ésteres metílicos de los aminoácidos elegidos para nuestro estudio.
3. Asignar total e inequívocamente los δH^1 y δC^{13} de los derivados obtenidos.
4. Aportar conocimientos sobre la estructura y propiedades de los derivados obtenidos del (*S*)-naproxén dado que no se encuentran descritos en la literatura.

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES

1.1 Generalidades de las amidas

Las amidas son importantes constituyentes de un gran número de compuestos biológicos, por lo que el entendimiento de su formación, propiedades y características es fundamental para el desarrollo de áreas tales como la química de polipéptidos y proteínas. El interés principal de las amidas se centra en la conjugación que existe entre el par de electrones libre del nitrógeno y los electrones π del carbonilo que le confiere propiedades químicas y físicas particularmente interesantes. La mayoría de las propiedades físicas de las amidas pueden ser entendidas en términos de la deslocalización electrónica de éste enlace, lo que genera un dipolo en donde el nitrógeno posee la deficiencia electrónica y el oxígeno queda con una carga parcial negativa (Figura 1.1). Barreras rotacionales alrededor del enlace carbono-nitrógeno han sido medidas experimentalmente, por ejemplo: 18 Kcal/mol para la formamida y 22 Kcal/mol para la dimetilformamida.⁵ Los valores indican que existe un alto grado de carácter de doble enlace entre el carbono del carbonilo y el nitrógeno, tal y como lo ilustra la resonancia dipolar de las estructuras en la figura 1.1.

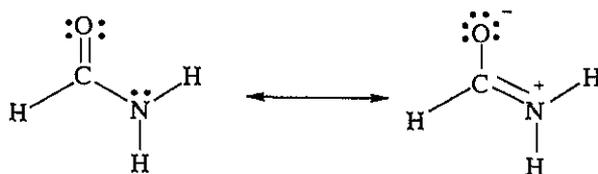


Figura 1.1 Dipolo generado por la deslocalización electrónica entre el par de electrones libre del nitrógeno y los electrones π del carbonilo.

Consecuencias del carácter parcial de doble enlace es la naturaleza planar del grupo amida, y la existencia de isómeros configuracionales. (Figura 1.2)

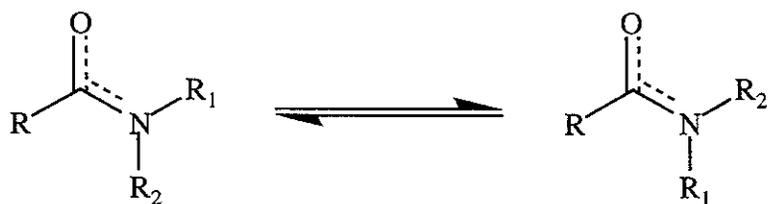


Figura 1.2 Los isómeros configuracionales son una consecuencia del carácter parcial de doble enlace y de la naturaleza planar del grupo amida.

Mientras que las propiedades de donador-receptor manifestadas en su comportamiento ácido-base, las interacciones y la tendencia a asociarse (Figura 1.3), son consecuencias de la estructura dipolar. El grupo amida es capaz de formar interacciones puente de hidrógeno consigo misma y con otros grupos funcionales, estas interacciones son responsables de la estructura biológica que presentan proteínas y derivados.

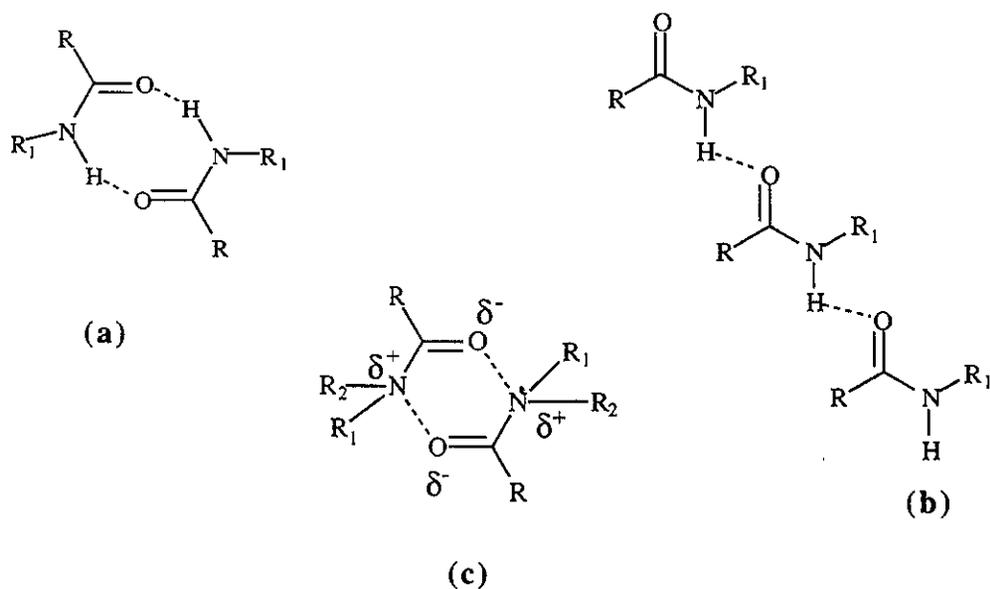


Figura 1.3 (a) Asociación que genera dímeros mediante doble interacción puente de hidrógeno, (b) Asociación que genera polímeros vía una sola interacción puente de hidrógeno y (c) Asociación que genera dímeros vía interacción dipolo - dipolo.

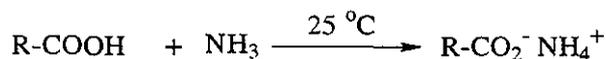
Existen tres tipos de asociaciones (Figura 1.3), la primera es la que genera dímeros mediante doble interacción puente de hidrógeno (Figura 1.3 (a)), la segunda crea polímeros vía una sola interacción puente de hidrógeno continua (Figura 1.3 (b)), y la tercera asociación también genera dímeros pero mediante una interacción dipolo-dipolo (Figura 1.3 (c)). Las dos primeras asociaciones se presentaran únicamente con amidas primarias y secundarias, mientras que la interacción dipolo-dipolo queda restringida a amidas terciarias donde la interacción vía puente de hidrógeno no es posible.

1.2 Obtención de amidas

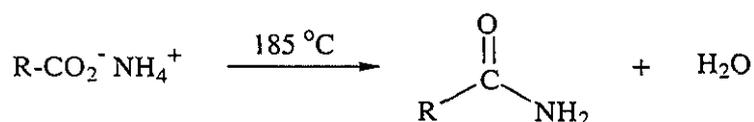
La formación del enlace entre el átomo de carbono de un carbonilo y el átomo de nitrógeno de un grupo amino para generar amidas, se lleva a cabo generalmente por tratamiento de amoniaco, aminas primarias y/o secundarias respectivamente, con un agente acilante para generar amidas primarias, secundarias y/o terciarias. Otra ruta frecuentemente utilizada para la obtención de amidas, es la introducción de un grupo carbonilo a un amino compuesto insaturado, vía una hidratación parcial. Estos métodos de obtención de amidas se describen brevemente a continuación.

1.2.1 Reacción con amoniaco.⁶

La reacción más común para obtener amidas a partir de ácidos carboxílicos es la reacción con amoniaco. Cuando el amoniaco es burbujeado sobre un ácido carboxílico a una temperatura de 185°C, se obtiene la amida correspondiente con un rendimiento superior al 80%. La reacción involucra dos etapas. A temperatura ambiente o menores, el ácido carboxílico reacciona con el amoniaco, base débil para dar la sal de amonio.

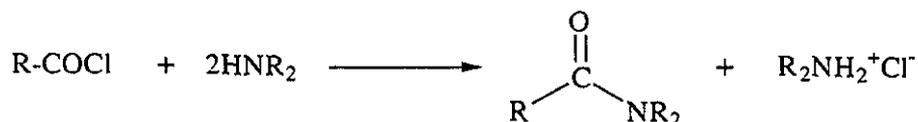


Esta sal es perfectamente estable a temperaturas normales. Consecuentemente la pirólisis de la sal generará la eliminación de agua y la formación de la amida.



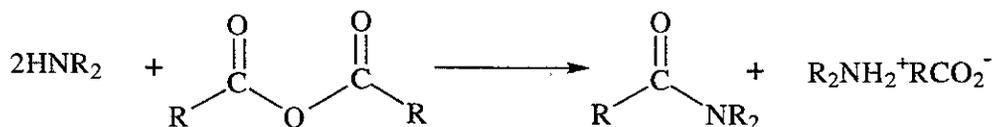
1.2.2 Reacción con halogenuros de acilo.⁷

Los halogenuros de acilo reaccionan con amoniaco, aminas primarias y secundarias para dar amidas. Como es formado un equivalente de cloruro de hidrógeno en la reacción, se requieren dos equivalentes de amoniaco o amina.



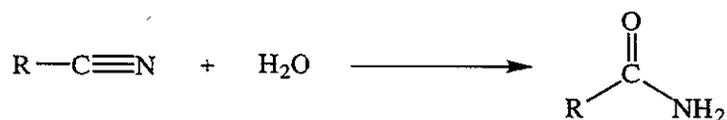
1.2.3 Reacción con anhídridos.⁸

La reacción de amoníaco y aminas con anhídridos sigue un curso muy similar a la reacción de los halogenuros de acilo. Los productos generados son 1 mol de amida y 1 mol del ácido carboxílico. El ácido liberado reacciona para formar una sal con el amoníaco o la amina, es necesario emplear un exceso de estos reactantes.

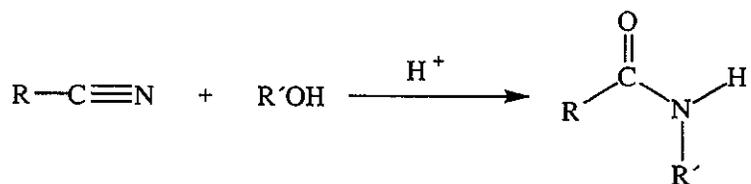


1.2.4 A partir de nitrilos.⁹

Los nitrilos son otra clase de compuestos a partir de los cuales se pueden obtener amidas fácilmente. Los dos métodos son la hidratación directa del nitrilo para dar la amida primaria:



o la adición del alcohol para formar la amida secundaria:¹⁰



1.3 Anisotropía magnética

Se describe a continuación una breve explicación sobre el efecto anisotrópico magnético. Cabe mencionar que no se profundiza en definiciones matemáticas del mismo.

Dentro de un campo magnético un núcleo está rodeado de electrones, que por su movimiento, inducen un campo magnético que se opone al campo magnético principal. Por lo que en la medida que este campo magnético varíe, la magnetización neta que sienta un núcleo cualquiera también variará. Decimos que un núcleo está protegido cuando éste experimenta un campo magnético menor que el campo magnético principal. Es decir, los fenómenos de protección están asociados a la densidad electromagnética o a la corriente electrónica que rodea al núcleo. La protección diamagnética es proporcional a la densidad electrónica alrededor del núcleo. Mientras que la protección paramagnética dependerá de la orientación de un núcleo o grupo dado, respecto al campo magnético. Así, los efectos de protección en un núcleo pueden ser clasificados en: efectos locales (inmediatos al núcleo) y efectos no locales (a larga distancia).¹¹

Por efectos locales nos referimos a aquellos debidos a circulaciones de electrones en los orbitales atómicos de átomos o grupos cercanos al núcleo. Por efectos no locales o remotos a aquellos debido a las corrientes electrónicas en otros átomos o enlaces de una molécula.

Para aquellas moléculas en donde el efecto paramagnético es igual a cero debemos esperar la contribución diamagnética. Entonces el desplazamiento químico diamagnético dependerá de la densidad electrónica alrededor del núcleo, podemos esperar una estrecha correlación entre el desplazamiento químico y la electronegatividad de los átomos adyacentes.

Hay algunos casos donde los desplazamientos químicos reflejan la densidad de carga en un átomo de hidrógeno sin otras complicaciones: LiH (-26.5), H₂ (0), H⁺ (+26.5) y en compuestos orgánicos los iones positivos tienden a dar resonancias a campos bajos, mientras que los iones negativos la resonancia del protón tiende a irse a campos altos, correspondiendo a la menor y a la mayor densidad electrónica respectivamente en los orbitales atómicos del hidrógeno. En los compuestos orgánicos en general hay una correlación entre la densidad de carga cercana al protón y su desplazamiento químico, por ejemplo, los protones del metileno en el etanol o en el cloruro de etilo resuenan a un menor campo que los protones del metilo. Existe además un número de excepciones bien definidas para esta regla, como podemos ver a

partir del siguiente orden de campos en donde ocurre la resonancia de una molécula específica considerando una frecuencia constante (Figura 1.4):

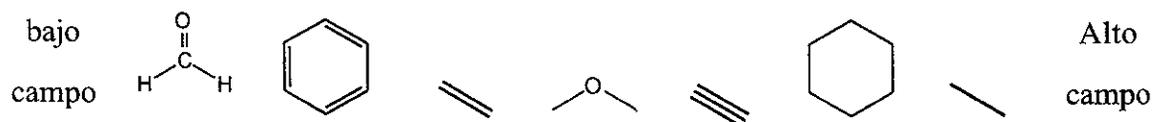


Figura 1.4 Orden de campos para algunas moléculas orgánicas, de izquierda a derecha aumenta la magnitud del campo magnético.

Para explicar por qué los desplazamientos químicos no están en el mismo orden que la acidez de los compuestos es necesario ver a que le hemos llamado "efectos no locales".¹²

Lo principal para entender los campos magnéticos en un protón debido a corrientes inducidas en otras partes de la molécula, es porque en algún momento son observables, en solución las corrientes inducidas *deben ser anisotrópicas*, es decir, para diferentes orientaciones de la molécula en el campo aplicado, las magnitudes de las corrientes inducidas en los otros átomos y/o enlaces deben ser diferentes.

Para entender mejor estas variaciones en los desplazamientos químicos para las distintas hibridaciones de los carbonos y de los núcleos asociados a éstos, debemos introducir el término *anisotropía* sobre los enlaces químicos y aún más ampliamente anisotropía del ambiente químico. Este término significa que la densidad electrónica en los enlaces o en los alrededores no es la misma en todas direcciones. Si la densidad electrónica es diferente en las distintas direcciones entonces la protección asociada con los electrones también variará alrededor del enlace. La presencia de enlaces con electrones π (hibridación sp^2), tales como los carbonilos, alquenos, anillos bencénicos, anillos naftalénicos, etc. dan lugar a la formación de conos de protección por arriba y abajo del plano que forman dichos enlaces, mientras que aquellos núcleos (protones o carbonos-13) que están ubicados a la altura del plano son sensiblemente desprotegidos y son desplazados hacia campos bajos. (Figura 1.4)

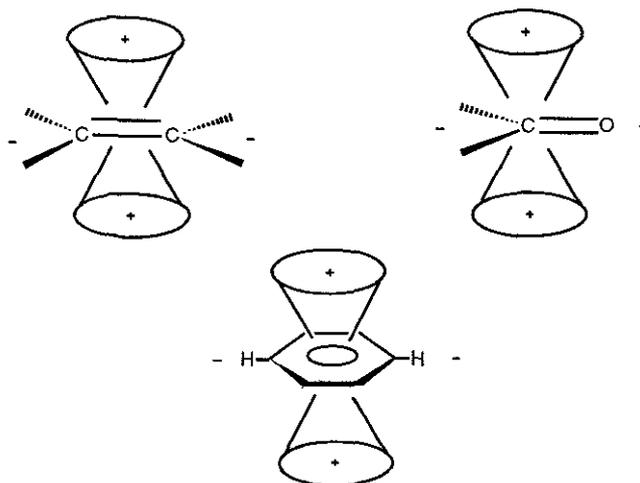


Figura 1.4 El signo positivo (+) indica que los núcleos que se encuentren cercanos a esta zona será sensiblemente protegidos y consecuentemente desplazados hacia campos altos. Por el contrario, aquellos núcleos que se ubiquen en las zona de desprotección (-) serán inducidos hacia campos bajos.

El efecto es aún más pronunciado para protones aromáticos, porque los electrones π del anillo cuando se someten a un campo magnético externo B_0 , circulan alrededor del anillo. Este efecto es conocido como corrientes de anillo (figura 1.5), las cuales inducen un segundo campo magnético que refuerza el campo magnético aplicado en la región de los protones aromáticos, por lo que los protones son altamente desprotegidos, a lo que llamamos una inducción a bajo campo. En ciertos casos los protones se encuentran ubicados sobre o por debajo del plano del anillo aromático y son inducidos a bajas frecuencias (campo alto).

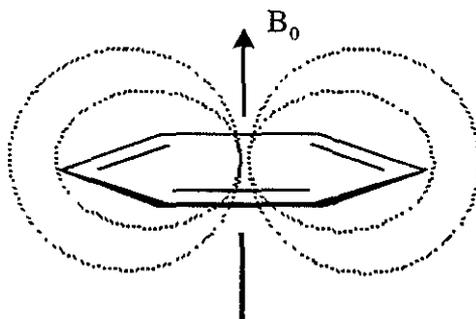


Fig. 1.5 Corrientes magnéticas del anillo de benceno

1.4 Valoración de Proporciones Enantioméricas

Durante la década pasada surgió un gran interés sobre la síntesis enantioselectiva, lo cual ha conducido a un incremento en la demanda de métodos de medición de pureza enantiomérica convenientes, precisos y seguros. En la década de los sesenta, la pureza enantiomérica de una molécula quiral era usualmente asignada mediante métodos quirópticos. Esto frecuentemente involucra la medida de la rotación óptica de la muestra utilizando un polarímetro bajo condiciones definidas de temperatura, disolvente, concentración y para una longitud de onda determinada del plano de luz polarizada. Este valor es entonces comparado con el valor de rotación conocido de una muestra enantioméricamente pura del mismo compuesto medida bajo condiciones idénticas. Este valor es comúnmente conocido como "Pureza Óptica" (Ecuación 1).

$$(\%) \text{ de pureza óptica} = ([\alpha]_{\text{mezcla de enantiómeros}} / [\alpha]_{\text{enantiómero puro}}) \times 100$$

Ecuación 1

Si las medidas son llevadas a cabo bajo condiciones rigurosas, con calibraciones adecuadas, entonces este valor puede ser tomado como "Pureza Enantiomérica". Existen dos grandes problemas con éste método de análisis. Primero, pureza óptica y pureza enantiomérica no son necesariamente equivalentes.¹³ El segundo es que los valores reportados no son confiables, debido a los reportes incorrectos de $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ de rotaciones ópticas para compuestos que son considerados enantioméricamente puros. Por ejemplo, en 1974 la rotación específica del enantiómero puro del (+)-3-metilciclopentano se creía que era $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +78^\circ$. En medidas posteriores independientes utilizando un método quiral por cromatografía de gases, la rotación resultó ser $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +174.5^\circ$, para el compuesto enantiopuro.¹⁴

Dadas estas limitaciones, es necesario utilizar métodos independientes de análisis para la asignación de pureza enantiomérica. Aunque el progreso se ha venido dando en los últimos años para desarrollar métodos sensibles y confiables tanto de Cromatografía de Gases (CG),¹⁵ como en Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR),¹⁶ la realidad es que en la actualidad la mayoría de los químicos orgánicos prefieren los métodos de Resonancia Magnética Nuclear.

1.5 La RMN en el análisis estructural

El estudio de la estructura orgánica mediante métodos físicos implica cumplir con varios requisitos, para poder asignar una estructura química sin ambigüedad o inequívocamente. La importancia de una asignación inequívoca no puede ser ignorada en el desarrollo de un proceso sintético, biotecnológico, farmacéutico, etc. Por ello, los métodos de asignación estructural orgánica basados en el uso de la resonancia magnética nuclear han llegado a ser de la mayor importancia para la química y campos asociados.

La complejidad espectral en cualquier método físico, se refiere a la falta de resolución que está asociada a la propia determinación. En el caso de la RMN, encontramos por lo menos dos situaciones que son fuente de tal complejidad espectral. La primera se refiere a la falta de dispersión espectral ocasionada por la insuficiencia del campo magnético para dispersar convenientemente las señales. La segunda, es la sobreposición de señales que ocurren en una región estrecha de la ventana espectral y que dificultan la asignación inequívoca por deficiencia en la dispersión espectral. La segunda es realmente una consecuencia de la primera y ambas representan una barrera natural para la adecuada interpretación espectral así como de los cambios estructurales ocasionados por reacciones de síntesis, procesos biotecnológicos, metabolismo, etc.

Para atenuar este inconveniente, se han aplicado metodologías analíticas que modifican los desplazamientos químicos, en particular de los núcleos de hidrógeno. Esto se ha logrado con el empleo de los reactivos de desplazamiento que utilizan metales de la segunda serie de transición como europio, yterbio, praseodimio, y otros como la plata. Otro enfoque empleado para modificar el desplazamiento químico de los núcleos de hidrógeno ha sido la utilización de disolventes distintos al cloroformo o al agua (deuteriados) con el fin de aprovechar sus propiedades anisotrópicas. Adicionalmente se ha empleado la sustitución química para introducir efectos anisotrópicos regio y enantioselectivamente, como ocurre con las sales de Mosher.

1.6 Auxiliares quirales utilizados en RMN

Se sabe que la generación de un medio quiral no es suficiente para lograr distinguir los desplazamientos químicos entre un enantiómero y otro dentro de una mezcla, hace falta que la quiralidad vaya acompañada ya sea, de centros paramagnéticos que provoquen alteraciones en los desplazamientos químicos y en los tiempos de relajación,¹⁷ o bien de fragmentos moleculares donde se generen corrientes electrónicas de sistemas de electrones π que provoquen efectos anisotrópicos magnéticos que modifiquen los desplazamientos químicos de ^1H y/o ^{13}C .¹⁸

Así, en la determinación de pureza enantiomérica utilizando la resonancia magnética nuclear existen tres tipos de auxiliares quirales que pueden ser utilizados:

1.6.1 Reactivos de desplazamiento de lantánidos con ligantes quirales

La adición de un reactivo de desplazamiento de lantánido con ligantes quirales a un compuesto orgánico, puede generar desplazamientos de resonancia a alta o baja frecuencia, la magnitud será determinada por la distancia entre el grupo donador y el protón observado. El complejo hexa coordinado forma una interacción débil con una gran variedad de compuestos orgánicos, por lo que los desplazamientos inducidos son causados por una gran diferencia en los tensores de susceptibilidad magnética para el complejo hepta coordinado.

La ecuación de McConnell (Ecuación 2), define cualitativamente la relación entre el desplazamiento químico inducido $\Delta\delta$ donde: r es la distancia que va de un núcleo determinado al centro paramagnético (el centro metálico), θ es el ángulo que se forma entre el eje principal del complejo y el vector que va del centro metálico al núcleo observado. (Figura 1.6).

$$\Delta\delta = k (1 - 3\cos^2\theta)r^{-3}$$

Ecuación 2

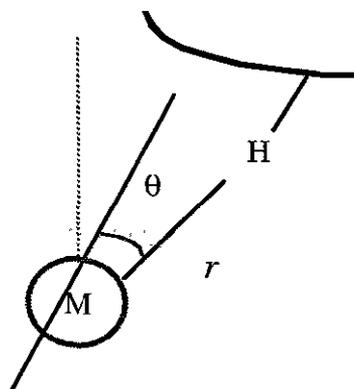
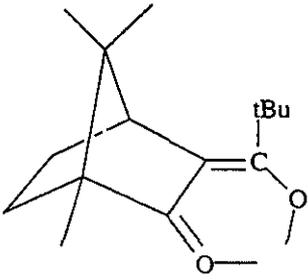


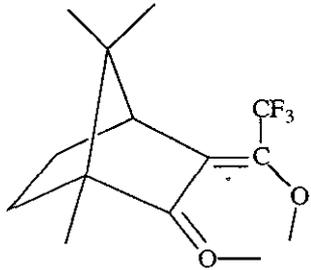
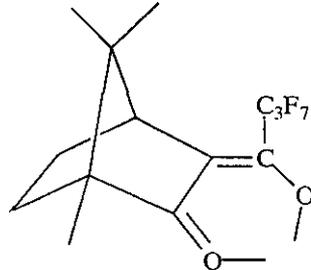
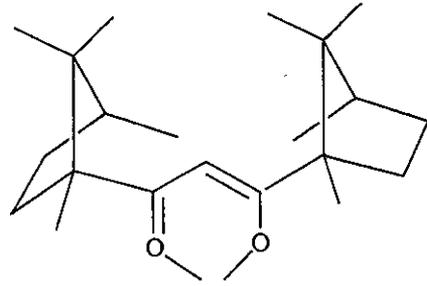
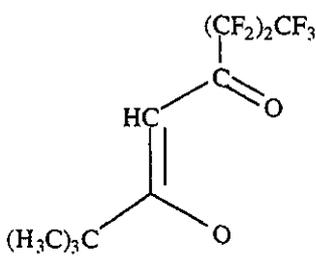
Figura 1.6 Representación de la ecuación de McConnell donde r es la distancia que va del centro metálico al núcleo, θ el ángulo que se forma entre el eje principal del complejo y el vector que va del núcleo observado al centro metálico.

Los reactivos de desplazamientos lantánidos son en general menos útiles a campos altos. Dadas las rápidas condiciones de intercambio que típicamente prevalecen, el ensanchamiento de las líneas es proporcional a B_0^2 (campo aplicado al cuadrado), y para aquellos sustratos que muestran desplazamientos inducidos grandes (por ejemplo los alcoholes), es preferible adquirir el espectro en un instrumento de 100 MHz que en uno de 500 MHz, donde el ensanchamiento de las señales sería 25 veces más severo.

Se conocen muchos reactivos de desplazamiento quirales de lantánidos, y la mayoría de ellos se encuentran comercialmente disponibles (Tabla 1.2).

Tabla 1.2

| Estructura de L en ML_3 | M | Abreviación |
|--|----|----------------------|
|  <p data-bbox="392 1757 720 1794">pivaloil-<i>D</i>-canforato (pvc)</p> | Eu | Eu(pvc) ₃ |

| | | |
|--|-------------------------|--|
|  <p>trifluorohidroxi metileno-<i>d</i>-canforato (tfc)</p> | <p>Eu Pr Yb</p> | <p>Eu(tfc)₃ Pr(tfc)₃ Yb(tfc)₃</p> |
|  <p>heptafluorohidroxi metileno-<i>d</i>-canforato. (hfc)</p> | <p>Eu Pr Yb</p> | <p>Eu(hfc)₃ Pr(hfc)₃ Yb(hfc)₃</p> |
|  <p>dicamfoil-<i>d</i>-metanato (dcm)</p> | <p>Eu</p> | <p>Eu(dcm)₃</p> |
|  <p>tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octanodienato) (fod)</p> | <p>Eu</p> | <p>Eu(fod)₃</p> |

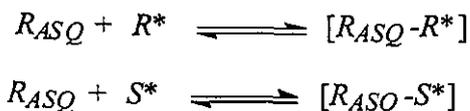
El reactivo dicanfonil Eu(dcm)₃ exhibe la mejor dispersión de desplazamientos, y Eu(hfc)₃ genera particularmente valores de $\Delta\delta$ grandes para sus complejos diastereoisoméricos

con sustratos quirales en RMN de ^{13}C más que en ^1H . Los complejos de praseodimio $\text{Pr}(\text{hfc})_3$ son mejores que los de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ en RMN de ^1H , dando valores mayores de $\Delta\delta$ a menores concentraciones adicionadas del reactivo de desplazamiento.¹⁹ Mientras que el compuesto de yterbio $\text{Yb}(\text{hfc})_3$ ha mostrado ser superior al $\text{Pr}(\text{hfc})_3$ en el análisis de una serie de sulfóxidos quirales.²⁰ Los reactivos de desplazamiento de praseodimio ofrecen la posibilidad de inducir desplazamientos químicos a bajas frecuencias, más que a altas frecuencias como lo hacen los complejos de europio y de yterbio. Este fenómeno ha sido utilizado en la determinación de la pureza enantiomérica de carboxilatos utilizando el reactivo de desplazamiento quiral tris(tetrafenilimidodifosfinato)praseodimio III, $\text{Pr}(\text{tpip})_3$,²¹ el aducto formado con las sales de potasio de los ácidos carboxílicos quirales son de lento intercambio en la escala de tiempo de la RMN y forman complejos dinucleares.²²

Algunas revisiones han compilado detalles sobre las aplicaciones de los reactivos de desplazamiento de lantánidos quirales.²³ La mayoría de las aplicaciones involucran análisis de RMN de ^1H , pero también se han llevado a cabo análisis de ^{13}C , ^{19}F , y ^{31}P .

1.6.2 Agentes de Solvatación Quirales (ASQ)

Los agentes de solvatación quirales generan complejos diastereoisoméricos con el soluto enantiómero vía un rápido equilibrio reversible que se encuentra en competencia con el propio disolvente aquiral. La anisocronía del desplazamiento químico, tiene dos posibles causas para este fenómeno. La primera, es la posición relativa de los grupos magnéticamente anisotrópicos (fenilo, carbonilo, por mencionar algunos), en los conformeros de menor energía de la solución con respecto a los otros sustituyentes en el complejo diastereomérico. Además, el tamaño relativo de las constantes de complejación diastereoméricas K_R y K_S es importante:



Donde S^* y R^* representan al soluto enantiómero, R_{ASQ} el agente de solvatación quiral y $R_{ASQ}-R^*$ y $R_{ASQ}-S^*$ los complejos diastereoméricos.

El intercambio entre el solvente quiral y el aquiral es muy rápido para la escala de tiempo de la resonancia magnética nuclear y las señales observadas provienen de ambos enantiómeros observados.

El $\delta_R(\text{obs})$ y el $\delta_S(\text{obs})$ representan el promedio de la población de los desplazamientos químicos discretos del solvente quiral (δ_R, δ_S) y aquiral (δ_{AQ}) respectivamente. Dado que ϕ_R y ϕ_S son la fracción de población de moléculas solvatadas aquiralmente, la expresión para K_R quedaría: $K_R = (1 - \phi_R) / \phi_R$ por lo que

$$\delta R_{(\text{obs})} = \phi R \delta_{AQ} + (1 - \phi_R) / \delta_R$$

$$\delta S_{(\text{obs})} = \phi S \delta_{AQ} + (1 - \phi_S) / \delta_S$$

de aquí que

$$\Delta\delta = \phi_R(\delta_{AQ} + K_R\delta_R) - \phi_S(\delta_{AQ} + K_S\delta_S)$$

La ventaja de este método es lo rápido y simple, sin problemas de resolución cinética o de racemización, siempre y cuando el complejo permanezca en solución. Aún cuando la pureza enantiomérica del agente solvatante quiral no es determinante, si es menor del 100%, solo el tamaño del desplazamiento químico no equivalente es reducido. Solo para un ASQ racémico el $\Delta\delta$ es cero. La principal desventaja del método, es que los valores de $\Delta\delta$ tienden a ser pequeños, pero con equipos de RMN de campo alto esta desventaja es fácilmente superada. Otro inconveniente es que solo un pequeño grupo de cosolventes pueden ser utilizados. Solventes no polares como el CDCl_3 , CCl_4 y C_6H_6 tienden a maximizar la anisocronía observada entre ambos complejos diastereoisoméricos, mientras más polar sea el disolvente este solvatará preferencialmente al soluto y $\Delta\delta$ caerá a cero.

1.6.3 Agentes de Derivación Quiral (ADQ)

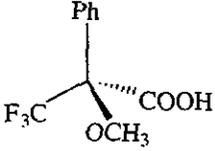
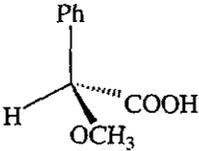
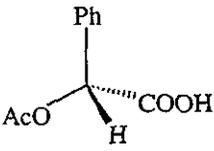
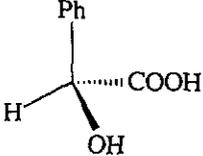
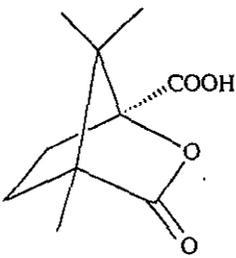
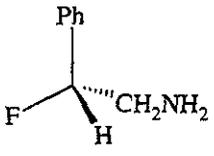
La derivación de una mezcla enantiomérica con un compuesto enantioméricamente puro permanece como la técnica de resonancia magnética nuclear más utilizada para la determinación de pureza enantiomérica. En contraste con los reactivos de desplazamiento de lantánidos con ligantes quirales y los agentes de solvatación quiral, los cuales forman complejos diastereoisoméricos que son de rápido intercambio para la escala de tiempo de la RMN, la derivación genera diastereoisómeros discretos, los cuales presentan desplazamientos químicos no equivalentes y los $\Delta\delta$ son típicamente cinco veces más grandes que para los

complejos formados con ASQ. Existen algunas desventajas intrínsecas para el método de ADQ. El agente de derivación debe ser enantioméricamente puro, ya que la presencia de pequeñas cantidades del otro enantiómero provocará una reducción en los valores de pureza óptica. La formación de un diastereoisómero debe llevarse a cabo bajo condiciones que excluyan la posibilidad de racemización o de resolución cinética debida a las diferencias en la rapidez de reacción para ambos enantiómeros, lo anterior puede ser minimizado utilizando un exceso de agente derivatizante. La purificación de los diastereoisómeros generados debe llevarse a cabo mediante métodos rigurosos (cromatografía de líquidos de alta resolución utilizando una fase estacionaria quiral) que permitan el enriquecimiento de un diastereoisómero o bien su total separación.

1.6.3.1 Análisis de ^1H y ^{19}F

En la tabla 1.3 se presentan una selección de los agentes de derivación quiral para los núcleos de ^1H y/o ^{19}F

Tabla 1.3

| | | |
|--|---|--|
|  <p>(<i>S</i>)-MTPA Mosher 1969</p> |  <p>ácido (<i>S</i>)-MPAA Mislow 1967</p> |  <p>ácido (<i>R</i>)-O-acetilmandélico Parker 1983</p> |
|  <p>(<i>S</i>)-metilmandelato Parker 1981</p> |  <p>ácido canfánico Gerlach 1973</p> |  <p>(<i>R</i>)-2-fluoro-2-feniletilamina Hamman 1989</p> |

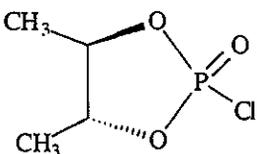
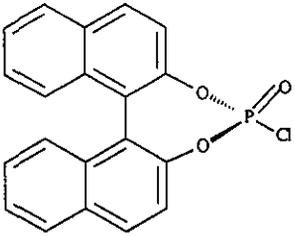
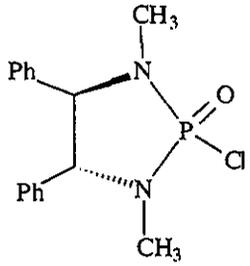
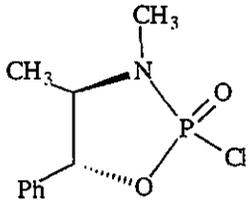
De los más utilizados es el ácido α -metoxi- α -(triflorometil)fenilacético (MTPA). Introducido por Mosher en 1969,²⁴ y dado que dicho compuesto no tiene hidrógeno α al grupo carboxilo, la racemización durante la derivación es prácticamente imposible. Es disponible comercialmente en forma enantioméricamente pura, tanto el ácido libre como el respectivo cloruro de ácido y es muy reactivo con alcoholes primarios y secundarios o aminas para formar amidas diastereoisoméricas o ésteres.²⁵

Un agente de derivación quiral, el cual quizás ha recibido menos atención que los méritos hechos es el ácido canfánico. Fue originalmente usado por Gerlach en el análisis por RMN de la pureza enantiomérica de alcoholes primarios α -deuteriados.²⁶

1.6.3.2 Análisis de ³¹P

El fósforo-31 es un núcleo muy atractivo para el análisis quiral en resonancia magnética nuclear. La dispersión de los desplazamientos químicos es grande y el espectro es generalmente simple. Algunos cloruros de fosforilo y tiofosforilo han sido examinados como agentes de derivación quiral para alcoholes y para aminas. Sus estructuras se presentan en la Tabla 1.4.

Tabla 1.4

| | |
|--|---|
|  <p>Clorodioxofosfolano</p> |  <p>Binaftil</p> |
|  <p>ADQ derivado de diamina</p> |  <p>ADQ derivado de amina</p> |

El clorodioxofosfolano reacciona con alcoholes primarios y secundarios quirales (en presencia de base) para dar fosfatos quirales para los cuales el $\Delta\delta_p$ es pequeño, generalmente entre 0.0 y 0.13 ppm en CDCl_3 .²⁷ El agente de derivación binaftilo es más utilizado para dar valores de $\Delta\delta_p$ mayores, y reacciona suavemente con una gran variedad de alcoholes quirales en presencia de 1-metilimidazol para generar fosfatos diastereoméricos.²⁸ Para el caso del agente de derivación quiral diamina, el átomo de fósforo, no es quiral, por lo que la retención o inversión de configuración del fósforo durante la derivación de un sustrato enantiopuro genera un solo diastereoisómero.²⁹

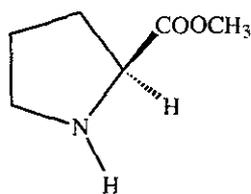
1.6.3.3 Análisis con otros núcleos

El uso de silicio-29 en el análisis de la pureza enantiomérica de alcoholes quirales ya ha sido reportado. La reacción sucesiva de difenildiclorosilano con un alcohol enantioméricamente puro (mentol, quinina, o metil mandelato), seguida por la reacción con el alcohol a evaluar, genera sililacetales diastereoisoméricos con variaciones modestas en los desplazamientos químicos no equivalentes ($\Delta\delta_{\text{Si}} = 0.053$ ppm).³⁰

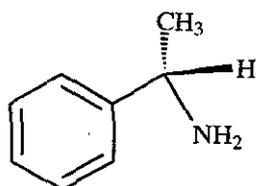
El platino-195 (^{195}Pt) no es el núcleo más atractivo para el estudio del análisis quiral. Carece de sensibilidad y el ensanchamiento de las señales a campos altos (desplazamiento químico anisotrópico), es el único interés académico que presenta. Genera $\Delta\delta$ razonablemente grandes $\Delta\delta_p = 22$ ppm.³¹ Otra desventaja de este núcleo es que se necesitan por lo menos 50 mg del complejo para obtener una relación señal/ruido razonable con tiempos de adquisición considerables.

En contraste con el platino-195, el selenio-77 ha sido utilizado con mayor éxito en el análisis de pureza enantiomérica de algunos centros quirales.³² Dicho núcleo es relativamente más sensible, posee además un amplio intervalo de desplazamientos químicos (~ 3400 ppm) y es particularmente susceptible al medio ambiente electrónico.³³ El grupo funcional selenocarbonilo exhibe un intervalo de desplazamientos químicos de 2600 ppm.

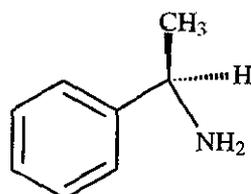
Finalmente la Resonancia Magnética Nuclear de ^2H y de ^3H ha sido utilizada frecuentemente en la determinación de pureza enantiomérica de compuestos quirales mediante sustitución isotópica.³⁴



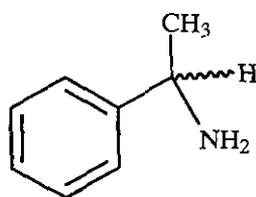
éster metílico de (*S*)-Prolina (**9**)



(*R*)-feniletilamina (**10**)



(*S*)-feniletilamina (**11**)

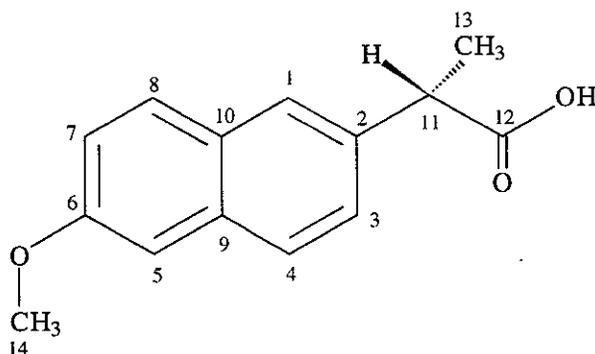


(±)-feniletilamina (**12**)

Los conformeros de mínima energía fueron calculados mediante el programa *CS Chem 3D CambridgeSoft. Co.* que emplea el sistema *MM2*. Se corrigieron errores de estructura y se minimizó la energía estérica.

Las diferencias observadas en las constantes de acoplamiento se deben a variaciones en la resolución digital del equipo, y representan $1/10^8$ % de error.

2.1 (S)-Naproxén (1)

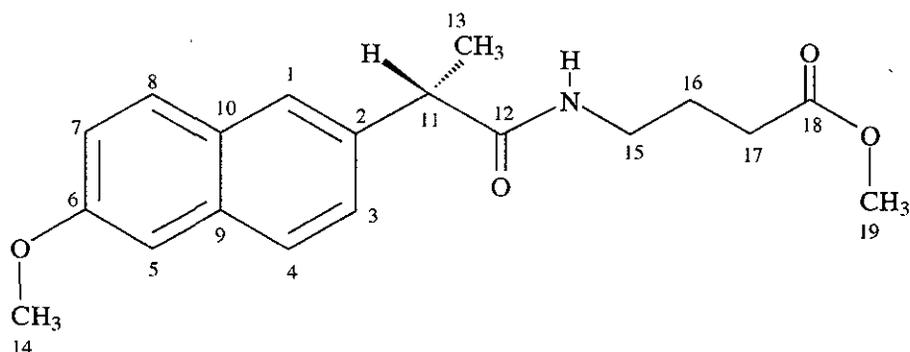


La tabla 2.1 presenta los δH^1 y los δC^{13} , así como las conectividades homo y heteronucleares a uno y dos o tres enlaces para la molécula de (S)-naproxén (1).

Tabla 2.1

| ^{13}C | δ (ppm) | HMQC (mult, J_{Hz}) | HMBC | COSY |
|----------|----------------|------------------------|---|-------------------|
| 1 | 126.1 | 7.71 (d, 1.5) | (H_{11}) 3.79, (H_3) 7.39, (H_8) 7.76 | |
| 2 | 134.8 | | (H_4) 7.78, (H_{13}) 1.43 | |
| 3 | 126.1 | 7.39 (dd, 8.2, 2.5) | (H_{11}) 3.79, (H_1) 7.71 | (H_4) 7.78 |
| 4 | 127.2 | 7.78 (d, 9.0) | (H_5) 7.27 | (H_3) 7.39 |
| 5 | 105.6 | 7.27 (d, 2.5) | (H_4) 7.27, (H_7) 7.13 | |
| 6 | 157.6 | | (H_8) 7.76, (H_{14}) 3.84 | |
| 7 | 118.1 | 7.13 (dd, 8.7, 2.0) | (H_5) 7.27 | (H_8) 7.76 |
| 8 | 129.2 | 7.76 (d, 8.5) | (H_1) 7.71 | (H_7) 7.13 |
| 9 | 133.8 | | (H_1) 7.71, (H_8) 7.76, (H_3) 7.39 | |
| 10 | 128.8 | | (H_7) 7.13, (H_5) 7.27, (H_4) 7.78 | |
| 11 | 45.2 | 3.79 (c, 7.2) | (H_3) 7.39, (H_1) 7.71 | (H_{13}) 1.43 |
| 12 | 180.7 | | (H_{13}) 1.43 | |
| 13 | 18.1 | 1.43 (d, 7.2) | | (H_{11}) 3.79 |
| 14 | 55.2 | 3.849 (s) | | |

2.2 [N-(S)-naproxenoil]- γ -aminobutirato de metilo (13)



La tabla 2.2 muestra los δH^1 y los δC^{13} , así como las conectividades homo y heteronucleares a uno y dos o tres enlaces para la molécula 13.

Tabla 2.2

| ^{13}C | δ (ppm) | HMQC (multi, J_{Hz}) | HMBC | COSY |
|----------|----------------|----------------------------|--|--------------------------------------|
| 1 | 126.1 | 7.65 (d, 1.5) | (H_{11}) 3.67, (H_3) 7.36 | |
| 2 | 136.5 | | (H_4) 7.72, (H_{13}) 1.58 | |
| 3 | 126.2 | 7.36 (dd, 9.0, 2.0) | (H_1) 7.65, (H_{11}) 3.67 | (H_4) 7.72 |
| 4 | 127.5 | 7.72 (d, 8.5) | (H_5) 7.12 | (H_3) 7.36 |
| 5 | 105.6 | 7.12 (d, 2.5) | (H_4) 7.72, (H_7) 7.15 | |
| 6 | 157.7 | | (H_8) 7.70, (H_{14}) 3.92 | |
| 7 | 119.1 | 7.15 (dd, 8.5, 2.5) | (H_5) 7.12 | (H_8) 7.70 |
| 8 | 129.1 | 7.70 (d, 8.5) | (H_1) 7.65 | (H_7) 7.15 |
| 9 | 133.7 | | (H_3) 7.36, (H_8) 7.70, (H_1) 7.65 | |
| 10 | 128.9 | | (H_4) 7.72, (H_5) 7.12, (H_7) 7.15 | |
| 11 | 47.0 | 3.67 (c, 9.0) | (H_1) 7.65, (H_3) 7.36, (NH) 5.61 | (H_{13}) 1.58 |
| 12 | 174.4 | | (H_{13}) 1.58, (H_{15}) 3.21 | |
| 13 | 18.4 | 1.58 (d, 9.0) | | (H_{11}) 3.67 |
| 14 | 55.3 | 3.92 | | |
| 15 | 39.0 | 3.21 (dd, 6.5, 3.0) | (H_{17}) 2.24 | (NH) 5.61, (H_{16}) 1.73 |
| 16 | 24.5 | 1.73 (q, 8.5) | (NH) 5.6 | (H_{17}) 2.24, (H_{15}) 3.21 |
| 17 | 31.3 | 2.24 (dd, 7.0, 2.5) | (H_{15}) 3.21 | (H_{16}) 1.73 |
| 18 | 173.6 | | (H_{16}) 1.73, (H_{10}) 3.58 | |
| 19 | 51.5 | 3.58 | | |

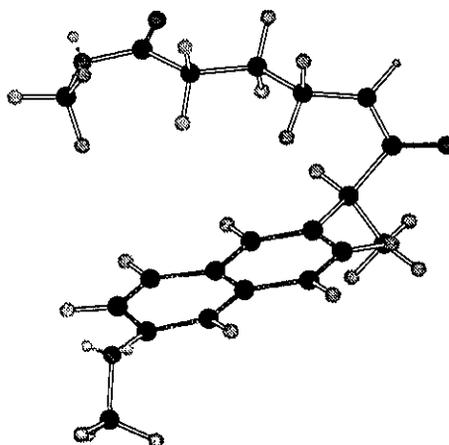
| | δ_{ppm} (multi, J_{Hz}) |
|----|-----------------------------------|
| NH | 5.61 (t, 6.5) |

La tabla 2.3 muestra los valores de los desplazamientos químicos de los protones H_{15} , H_{16} , H_{17} y H_{19} tanto para el γ -aminobutirato de metilo (2), como para el derivado naproxénico 13, los valores de los $\Delta\delta H^1$ permiten apreciar los siguientes hechos: los protones H_{15} presentan un efecto local generado por la densidad electrónica de los átomos adyacentes, que los inducen a campo bajo. A diferencia de los protones H_{15} , los protones H_{16} , H_{17} y H_{19} fueron inducidos anisotrópicamente a campo alto, resultando un $\Delta\delta H^1$ de 0.37, 0.30 y 0.10 respectivamente. Estos valores sugieren que el fragmento lateral de la molécula 13 se encuentra próximo a la zona de protección del oblató naftilénico, ubicándose por encima o por debajo del plano del naftaleno. Los resultados de los $\Delta\delta H^1$ nos llevan a proponer el conformero de mínima energía (estructura 2.1).

Tabla 2.3

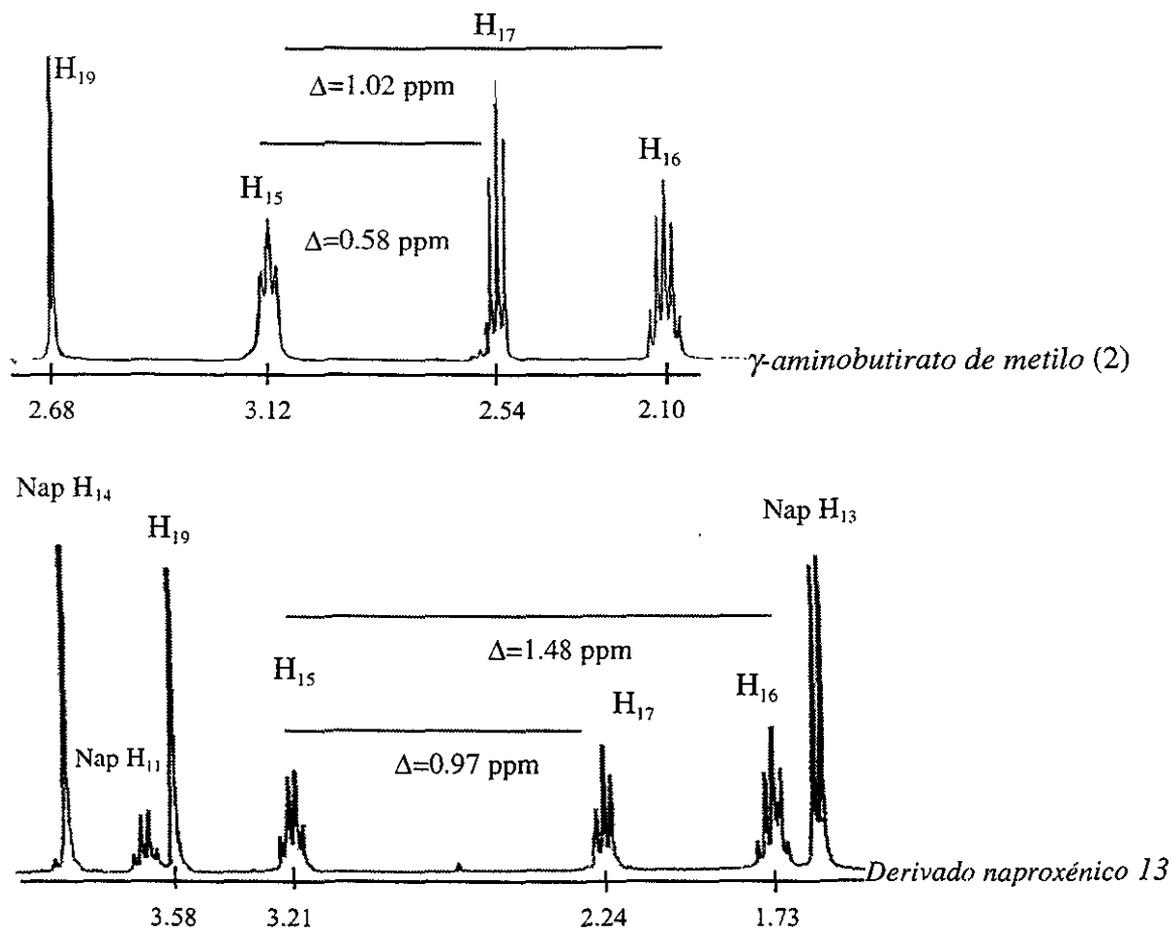
| H | Ester libre (2) δH^1 (ppm) | Derivado (13) δH^1 (ppm) | $\Delta\delta H^1$ (*) $\delta H^1_{(13)} - \delta H^1_{(2)}$ |
|----|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 15 | 3.12 | 3.21 | +0.09 |
| 16 | 2.10 | 1.73 | -0.37 |
| 17 | 2.54 | 2.24 | -0.30 |
| 19 | 3.68 | 3.58 | -0.10 |

(*)El signo (+) indica que el protón experimenta un corrimiento a campo bajo, por el contrario el signo (-) indica que el protón experimenta un corrimiento hacia alto campo.



Estructura 2.1

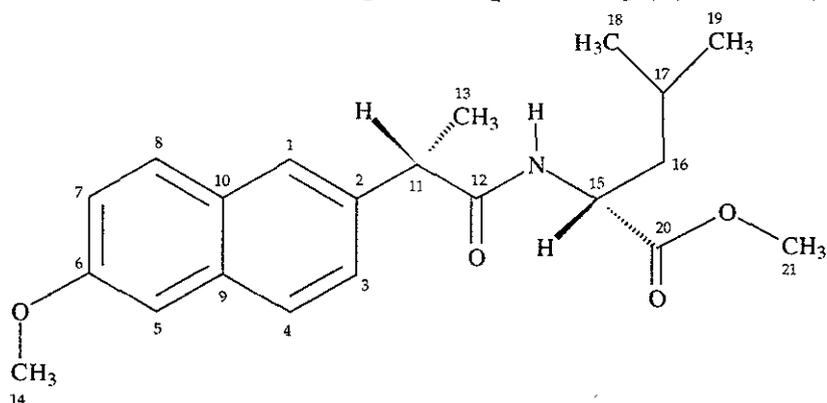
La comparación de los espectros de ^1H en la zona de frecuencia baja donde aparecen los protones correspondientes al γ -aminobutirato de metilo (entre 1 y 4 ppm), tanto en el éster libre (espectro 2.1), como de su derivado naproxénico (espectro 2.2), permite determinar una inducción promedio de 0.4 ppm.



Espectro 2.1 (superior) Espectro de ^1H del γ -aminobutirato de metilo. **Espectro 2.2** (inferior) Espectro de ^1H del derivado naproxénico 13. La ventana espectral en ambos casos va de 1 a 4 ppm, región en la que se encuentran los desplazamientos químicos de los protones pertenecientes al γ -aminobutirato de metilo.

La protección es de valor considerable y demuestran que a pesar de la alta movilidad que presenta el fragmento lateral, éste adopta, en el mayor de los casos, una conformación en la que se encuentra visiblemente protegido por el oblato quiral (*S*)-naproxén, hecho que es respaldado por los valores de los $\Delta\delta\text{H}^1$ mostrados en la tabla 2.3.

2.3 Ester metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(R)-leucina (14)



La tabla 2.4 muestra los δH^1 y los δC^{13} , así como las conectividades homo y heteronucleares a uno y dos o tres enlaces para la molécula 14.

Tabla 2.4

| ^{13}C | δ (ppm) | HMQC (mult, J_{Hz}) | HMBC | COSY |
|----------|----------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 126.2 | 7.67 (d, 1.0) | H_7, H_{11} | |
| 2 | 136.4 | | H_4, H_{13} | |
| 3 | 126.2 | 7.37 (dd, 1.5, 8.0) | H_7, H_{11} | H_4 |
| 4 | 127.5 | 7.72 (d, 8.0) | H_5 | H_3 |
| 5 | 105.7 | 7.12 (d, 2.5) | H_4, H_7 | |
| 6 | 157.8 | | H_8, H_{14} | |
| 7 | 119.1 | 7.15 (dd, 2.5, 9.5) | H_5 | H_8 |
| 8 | 129.2 | 7.71 (d, 8.0) | (H_1) 7.67 | (H_7) 7.15 |
| 9 | 133.8 | | H_1, H_3, H_8 | |
| 10 | 129.0 | | H_4, H_5, H_7 | |
| 11 | 46.9 | 3.72 (c, 7.0) | H_7, H_3, NH | H_{13} |
| 12 | 173.9 | | H_{13}, H_{15} | |
| 13 | 18.4 | 1.58 (d, 7.0) | | H_{11} |
| 14 | 55.3 | 3.91 (s) | | |
| 15 | 50.7 | 4.62 (t, 8.5), 4.61 (t, 8.5) | H_{17} | NH, $H_{16}, H_{16'}$ |
| 16 | 41.4 | 1.52 (m) | H_{18}, H_{19} | $H_{15}, H_{17}, H_{16'}$ |
| 16' | 41.4 | 1.35 (m) | H_{18}, H_{19} | H_{15}, H_{17}, H_{16} |
| 17 | 24.7 | 1.37 (m) | H_{15} | $H_{16}, H_{16'}, H_{19}, H_{18}$ |
| 18 | 21.8 | 0.81 (d, 6.5) | $H_{16}, H_{16'}$ | H_{17} |
| 19 | 22.6 | 0.77 (d, 6.5) | $H_{16}, H_{16'}$ | H_{17} |
| 20 | 173.5 | | $H_{21}, H_{16}, H_{16'}$ | |
| 21 | 52.2 | 3.69 (s) | | |

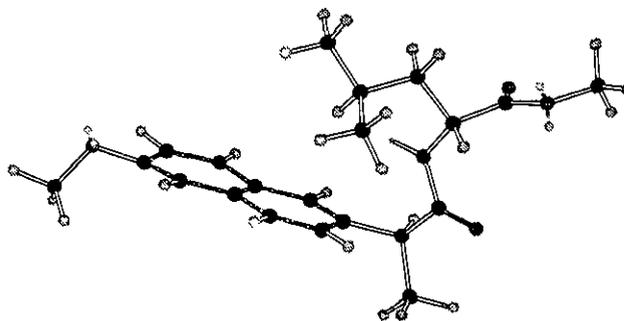
| | δ_{ppm} (multi, J_{Hz}) |
|----|-----------------------------------|
| NH | 5.72 (d, 8.5) |

La tabla 2.5 presenta los valores de los desplazamientos químicos de los protones H_{15} , H_{16} , $H_{16'}$, H_{17} , H_{18} , H_{19} y H_{21} del éster metílico de (*R*)-leucina (3), y de su derivado naproxénico, los valores de los $\Delta\delta H^1$ entre el éster y el derivado, muestran los siguientes resultados: al igual que el derivado 13 el protón H_{15} presenta un efecto local generado por la densidad electrónica de los átomos adyacentes, que como ya se mencionó, lo inducen hacia campo bajo. Los protones H_{16} , $H_{16'}$, H_{17} , H_{18} , H_{19} y H_{21} fueron inducidos anisotrópicamente a campo alto, lo que sugiere que el fragmento molecular correspondiente a *R*-leucina se encuentra sensiblemente protegido por la porción naftalénica de (*S*)-naproxén. Lo anterior nos lleva a proponer la conformación mayoritaria que esté adoptando la molécula 14 en disolución, la cual se ilustra en la estructura 2.2 y fue calculada utilizando el programa previamente mencionado.

Tabla 2.5

| H | Ester libre (3) δH^1 (ppm) | Derivado (14) δH^1 (ppm) | $\Delta\delta H^1$ (*) $\delta H^1_{(14)} - \delta H^1_{(3)}$ |
|-----|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 15 | 3.85 | 4.62 | +0.77 |
| | 3.73 | 4.61 | +0.88 |
| 16 | 1.75 | 1.52 | -0.23 |
| 16' | 1.75 | 1.35 | -0.40 |
| 17 | 1.86 | 1.37 | -0.49 |
| 18 | 0.97 | 0.81 | -0.16 |
| 19 | 0.95 | 0.77 | -0.18 |
| 21 | 3.80 | 3.69 | -0.11 |

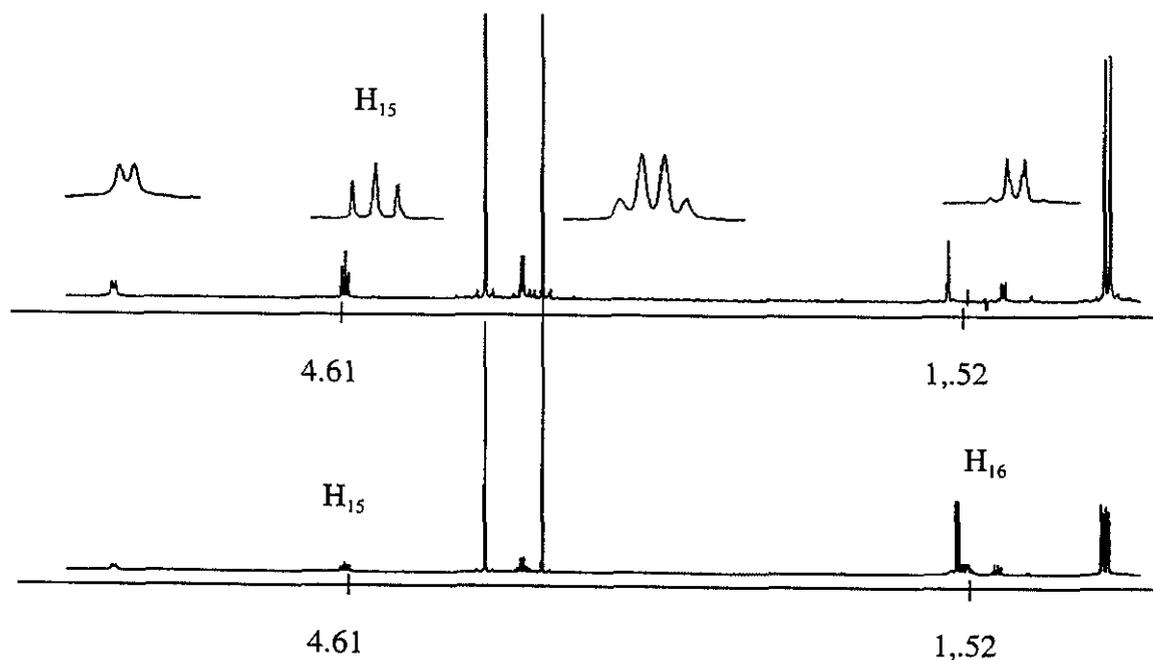
(*)El signo (+) indica que el protón experimenta un corrimiento a campo bajo, por el contrario el signo (-) indica que el protón experimenta un corrimiento hacia alto campo.



Estructura 2.2

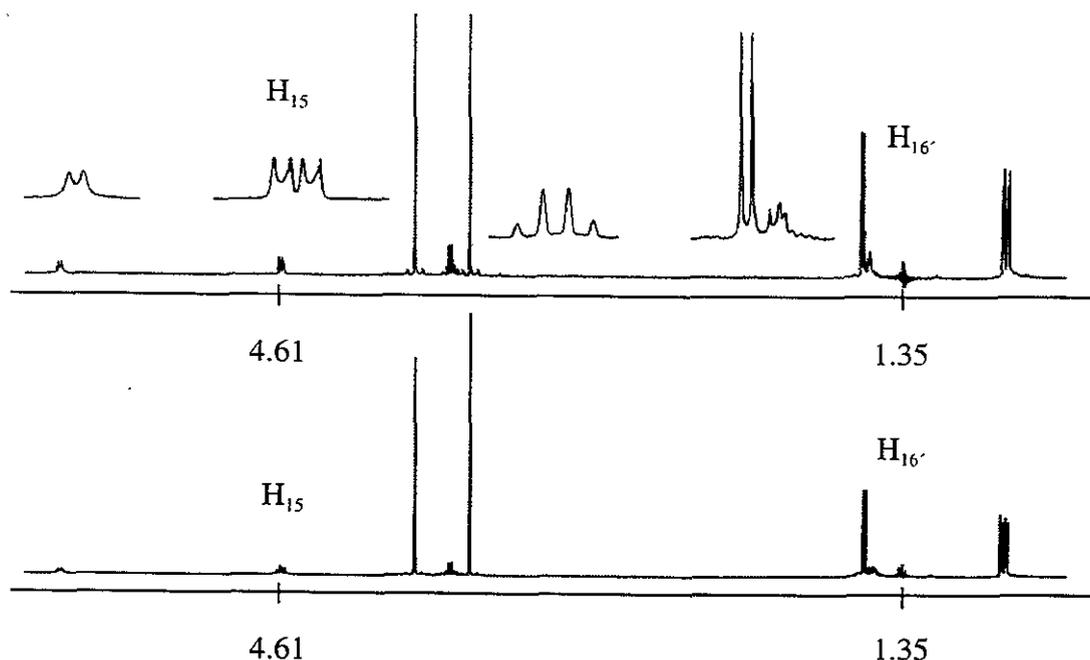
La estructura es propuesta con base en los resultados de la tabla comparativa de desplazamientos químicos entre el éster libre y el derivado naproxénico. Cabe destacar los aspectos interesantes que arroja este estudio, por ejemplo: los protones H_{16} y $H_{16'}$ que en el éster libre son diastereotópicos y espectroscópicamente equivalentes, pasan a ser espectroscópicamente desiguales al introducir un nuevo centro quiral sumado al efecto inductor anisotrópico de (*S*)-naproxén. Otra inducción de mayor intensidad hacia campo alto la presenta H_{17} , es el protón encuentra más cercano a la zona de protección. Una inducción hacia campo alto pero de menor intensidad la presentan los protones H_{18} y H_{19} (-0.17 ppm). Estos dos dobletes son determinantes para llevar a cabo uno de nuestros objetivos, la diferenciación espectroscópica de diastereómeros.

Otro aspecto de interesante que nace de el estudio espectroscópico de los derivados naproxénicos de leucina, es la señal del protón H_{15} que en su espectro aparece como dos tripletes sobrepuestos. Para poder interpretar estos resultados se recurrió a una irradiación homonuclear sobre las señales localizadas en 1.52 ppm (H_{16}) (espectro 2.3) y 1.35 ppm ($H_{16'}$) (espectro 2.4).



Espectro 2.3 La irradiación sobre la señal ubicada en 1.52 ppm (H_{16}) deja la señal del protón H_{15} como un triplete con $J=8$ Hz..

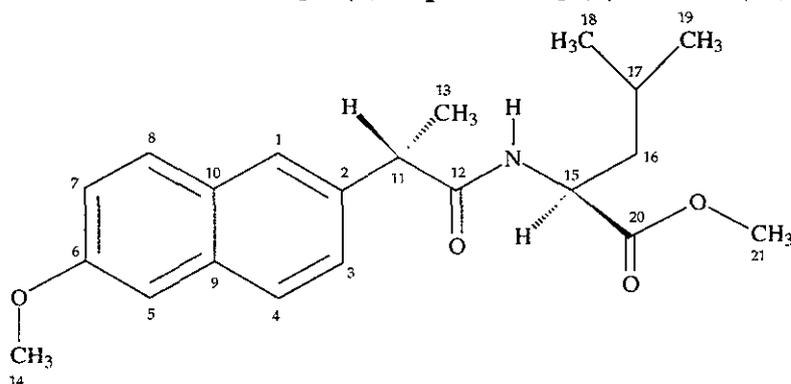
La irradiación sobre 1.52 ppm provoca que la señal del protón H_{15} aparezca como un triplete con $J= 8.0$ Hz, además se desacoplan los protones H_{18} y H_{19} , los cuales aparecen como singuletes. Esto es debido a que H_{16} y H_{17} tienen desplazamientos químicos muy similares. La irradiación sobre la señal localizada en 1.35 ppm provoca que la señal de H_{15} aparezca como un doble de dobles con $J= 8.0$ Hz y $J= 5.5$ Hz. Los dobletes se encuentran centrados en 4.61 y 4.62 ppm respectivamente. En esta irradiación los protones H_{18} y H_{19} no sufren desacoplamiento.



Espectro 2.4 La irradiación de la señal ubicada en 1.35 ppm (H_{16}'), deja la señal de H_{15} como un doble de dobles.

Los resultados anteriores ilustran lo siguiente, la irradiación sobre H_{16} (1.52 ppm) permite observar el acoplamiento de H_{16} y NH que genera un triplete con una $J= 8$ Hz, es decir ambos protones presentan una misma constante de acoplamiento con H_{15} , lo que indica que H_{16} tiene un ángulo diedro con H_{15} de 34° . Por el contrario la irradiación sobre H_{16}' (1.35 ppm) permite ver el acoplamiento de H_{16}' y NH con H_{15} , que genera un doble de dobles, con $J= 8$ Hz (acoplamiento con NH) y $J= 5.5$ Hz (acoplamiento con H_{16}'), lo que indica que H_{16}' forma un ángulo diedro con H_{15} de 50° . Los ángulos anteriores son calculados utilizando la relación de Karplus.³⁵

2.4 Ester metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(S)-leucina (15)



La tabla 2.6 muestra los δH^1 y los δC^{13} , así como las conectividades homo y heteronucleares a uno y dos o tres enlaces para la molécula 15.

Tabla 2.6

| ^{13}C | δ (ppm) | HMQC (mult, J_{Hz}) | HMBC | COSY |
|----------|----------------|---------------------------|---|---|
| 1 | 126.4 | 7.68 (d 1.5) | (H ₁) 7.38, | |
| 2 | 136.0 | | (H ₂) 1.60, (H ₃) 7.73 | |
| 3 | 126.3 | 7.38 (dd 2.0, 8.0) | (H ₁) 7.68, (H ₄) 7.73 | (H ₄) 7.73 |
| 4 | 127.5 | 7.73 (d 8.0) | (H ₂) 7.12 | (H ₃) 7.38 |
| 5 | 105.7 | 7.12 (d 3.0) | (H ₂) 7.73, (H ₇) 7.15 | |
| 6 | 157.8 | | (H ₂) 7.12, (H ₈) 7.71 | |
| 7 | 119.0 | 7.15 (dd 2.5, 9.0) | (H ₂) 7.12 | (H ₈) 7.72 |
| 8 | 129.0 | 7.72 (d 8.0) | (H ₁) 7.68, (H ₇) 7.15 | (H ₇) 7.15 |
| 9 | 133.8 | | (H ₃) 7.38, (H ₁) 7.68, (H ₈) 7.71 | |
| 10 | 129.2 | | (H ₂) 7.73, (H ₂) 7.12, (H ₇) 7.15 | |
| 11 | 46.9 | 3.73 (c 7.5) | (H ₂) 1.60, (H ₂) 7.38, (H ₁) 7.68 | (H ₂) 1.60 |
| 12 | 174.1 | | (H ₁) 3.73, (H ₂) 1.60 | |
| 13 | 18.4 | 1.60 (s 7.0) | (H ₁) 3.73 | (H ₁) 3.73 |
| 14 | 55.2 | 3.92 (s) | (H ₁) 3.73 | |
| 15 | 50.8 | 4.61 (td 5.5, 9.0) | (H ₁₆) 1.40 | (H ₁₆) 1.57, (H ₁₆) 1.40, (NH) 5.74. |
| 16 | 41.4 | 1.57 (m) | (H) 0.89, (H) 0.86 | (H ₂) 4.61 |
| 16' | 41.4 | 1.40 (m) | (H ₁₈) 0.89, (H ₁₉) 0.86 | |
| 17 | 24.8 | 1.56 (m) | (H ₁₈) 0.89, (H ₁₉) 0.86, (H ₁₆) 1.40 | (H ₁₆) 1.40, (H ₁₈) 0.89, (H ₁₉) 0.86 |
| 18 | 21.9 | 0.89 (d 6.5) | (H ₁₆) 1.40, (H ₁₆) 1.57 | (H ₁₇) 1.56 |
| 19 | 22.7 | 0.86 (d 6.5) | (H ₁₆) 1.40, (H ₁₆) 1.57 | (H ₁₇) 1.56 |
| 20 | 173.4 | | (H ₁₆) 1.40, (H ₁₆) 1.57, (H ₂₁) 3.63 | |
| 21 | 52.1 | 3.63 (s) | (H ₁₆) 1.40 | |

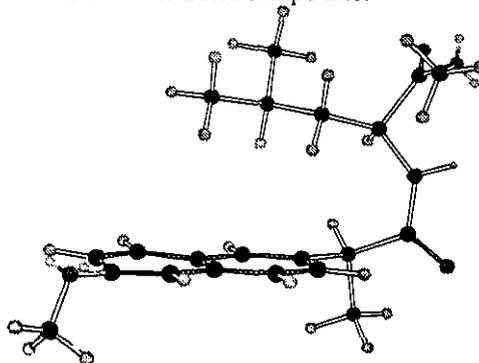
| | δ_{ppm} (multi, J_{Hz}) |
|----|-----------------------------------|
| NH | 5.74 (d, 8.0) |

La tabla 2.7 presenta los valores de los desplazamientos químicos de los protones H_{15} , H_{16} , $H_{16'}$, H_{17} , H_{18} , H_{19} y H_{21} del éster metílico de (*S*)-leucina (4), y de su derivado naproxénico, en los valores de los $\Delta\delta H^1$ entre el éster y el derivado, se observan los siguientes hechos: el protón H_{15} del derivado naproxénico presenta un efecto local generado por la densidad electrónica de los átomos adyacentes, que lo inducen hacia campo bajo. Los protones H_{16} , $H_{16'}$, H_{17} , H_{18} , H_{19} y H_{21} fueron inducidos anisotrópicamente a campo alto. Como se observa en la tabla 2.7 los valores de los $\Delta\delta H^1$ en el diastereómero de (*S*)-leucina son aproximadamente la mitad de los valores correspondientes a *R*-leucina, lo cual indica que existe una preferencia configuracional que genera una mayor protección sobre el fragmento lateral cuando éste tiene configuración *R* que cuando tiene configuración *S*. Los protones H_{16} y $H_{16'}$ presentan el mismo comportamiento que en el derivado de *R*-leucina. Otra hecho de interés es que el protón H_{17} en el derivado 15 no presenta la protección mayor, como ocurre en el caso del derivado 14. Lo anterior nos lleva a proponer una conformación para el derivado 15 (estructura 2.3), la cual justifica los resultados obtenidos y resultó ser el conformero de mínima energía de acuerdo al programa empleado.

Tabla 2.7

| H | Ester libre (4) δH^1 (ppm) | Derivado (15) δH^1 (ppm) | $\Delta\delta H^1$ (*) $\delta H^1_{(15)} - \delta H^1_{(4)}$ |
|-----|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 15 | 3.85 | 4.61 | +0.76 |
| | 3.74 | 4.61 | +0.87 |
| 16 | 1.73 | 1.57 | -0.16 |
| 16' | 1.73 | 1.40 | -0.33 |
| 17 | 1.85 | 1.56 | -0.29 |
| 18 | 0.97 | 0.89 | -0.08 |
| 19 | 0.94 | 0.86 | -0.08 |
| 21 | 3.79 | 3.63 | -0.16 |

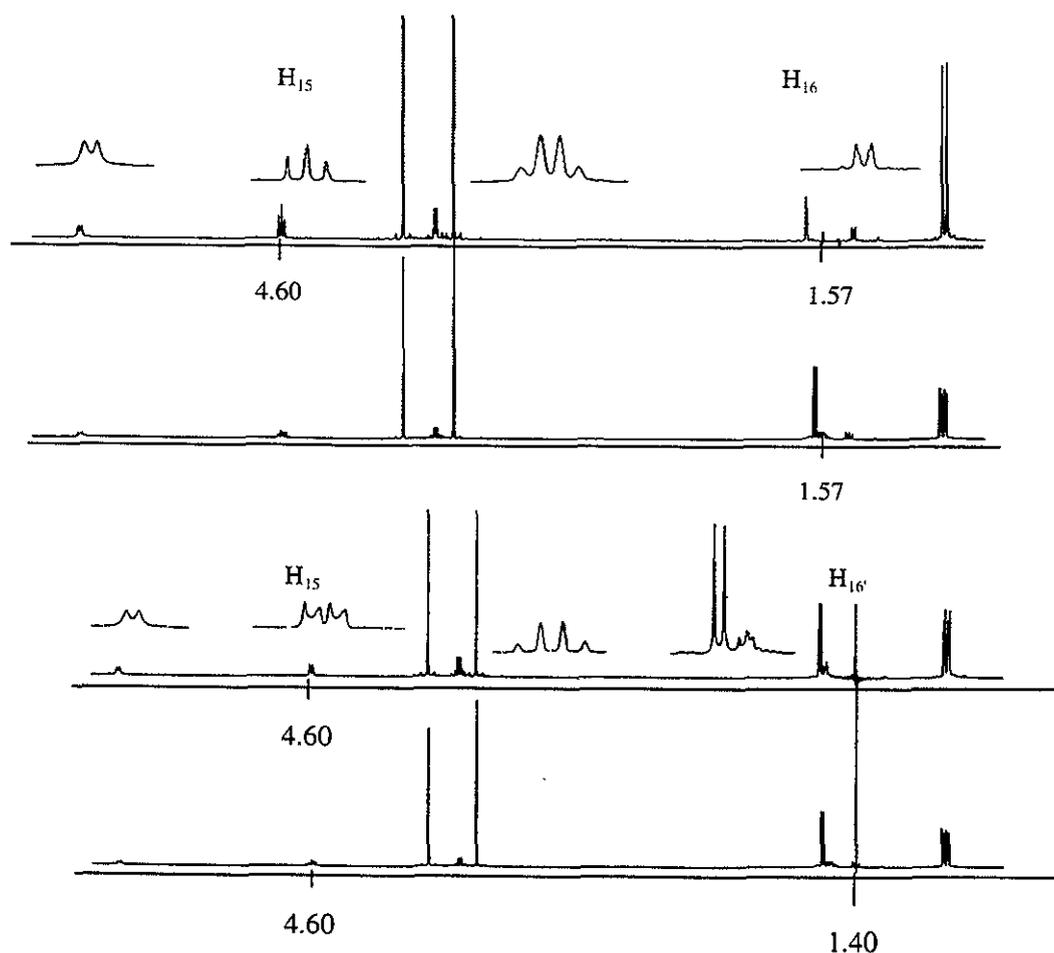
(*)El signo (+) indica que el protón experimenta un corrimiento a campo bajo, por el contrario el signo (-) indica que el proton experimenta un corrimiento hacia campo alto.



Estructura 2.3

Al igual que en el compuesto 14, en el derivado naproxénico de *S*-leucina el protón H_{15} presenta el mismo comportamiento en su espectro de protón, dos tripletes sobrepuestos. En este caso también se recurrió a una irradiación homonuclear sobre las señales localizadas en 1.57 (H_{16}) ppm (espectro 2.5) y 1.40 ($H_{16'}$) ppm (espectro 2.6).

La irradiación sobre la señal localizada en 1.57 ppm del compuesto 15 deja a la señal del protón H_{15} como un triplete con $J=8.0$ Hz, pero también se desacoplan los protones H_{18} y H_{19} , quienes aparecen como singuletes. Esto es debido a que H_{16} y H_{17} tienen desplazamientos químicos muy similares. La irradiación sobre la señal ubicada en 1.40 ppm provoca que H_{15} aparezca como un doble de dobles con $J=8.0$ Hz y $J=5.5$ Hz. En esta irradiación los protones H_{18} y H_{19} no sufren modificación.



Espectro 2.5 (superior) La irradiación sobre H_{16} (1.57 ppm), deja la señal de H_{15} como un triplete con $J=8.0$ Hz. **Espectro 2.6** (inferior). La irradiación sobre $H_{16'}$ (1.40 ppm), deja la señal de H_{15} como un doble de doble con $J=8.0$ y $J=5.5$ Hz.

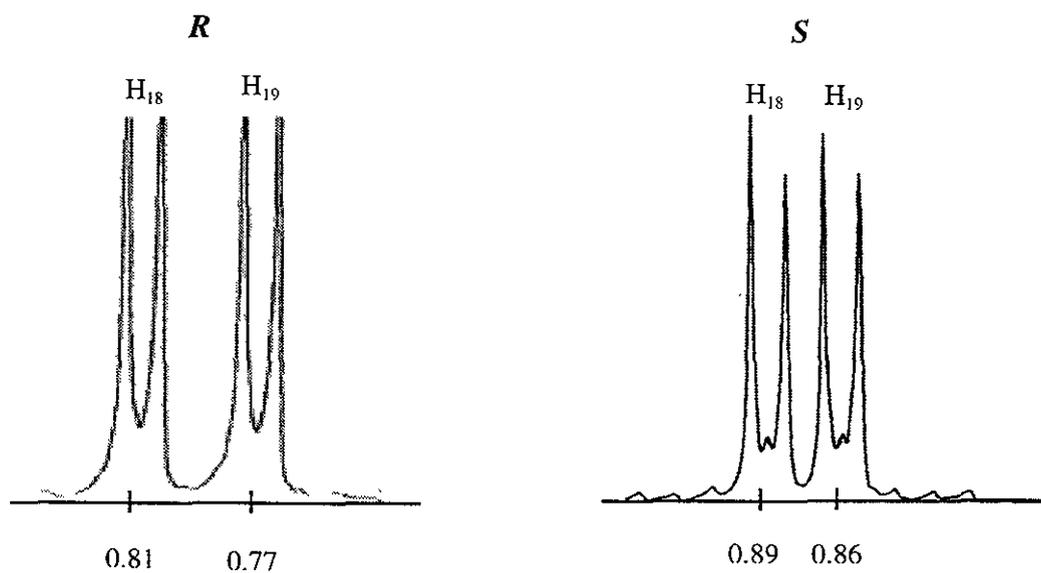
Los resultados anteriores ilustran lo siguiente, la irradiación sobre H_{16} (1.57 ppm) permite apreciar el acoplamiento de H_{16} y NH que genera un triplete con una $J= 8\text{Hz}$, es decir ambos protones presentan una misma constante de acoplamiento con H_{15} , lo que indica que H_{16} tiene un ángulo dihedral con H_{15} de 34° . Por el contrario la irradiación sobre $H_{16'}$ (1.40 ppm) permite ver el acoplamiento de H_{16} y NH con H_{15} , que genera un doble de dobles, con $J= 8\text{Hz}$ (acoplamiento con NH) y $J= 5.5\text{ Hz}$ (acoplamiento con H_{16}), lo que indica que H_{16} presenta un ángulo dihedral con H_{15} de 50° . Los ángulos son calculados utilizando la relación de Karplus.³⁵

La tabla 2.8 muestra la comparaciones de los protones de la cadena lateral de los pares diastereoméricos de leucina (compuestos 14 y 15), se aprecian diferencias significativas en los protones H_{16} , $H_{16'}$, H_{17} , H_{18} y H_{19} , el promedio de los $\Delta\delta H^1$ entre ambos diastereómeros es de 0.12 ppm, rango suficiente para llevar a cabo la diferenciación espectroscópica.

Tabla 2.8

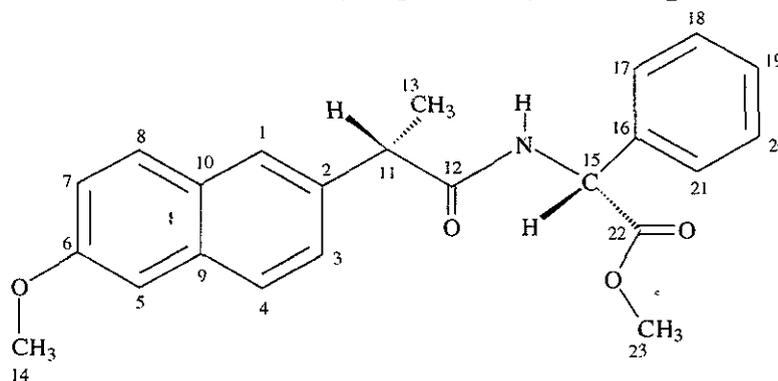
| H | Derivado (14) δH^1 (ppm) | Derivado 15 δH^1 (ppm) | $ \Delta\delta H^1 $ $\delta H^1_{(14)} - \delta H^1_{(15)}$ |
|-----|-------------------------------------|-----------------------------------|---|
| 15 | 4.62 | 4.61 | 0.01 |
| | 4.61 | 4.61 | 0.00 |
| 16 | 1.52 | 1.57 | 0.12 |
| 16' | 1.35 | 1.40 | 0.05 |
| 17 | 1.36 | 1.58 | 0.22 |
| 18 | 0.81 | 0.89 | 0.08 |
| 19 | 0.77 | 0.86 | 0.09 |
| 21 | 3.69 | 3.63 | 0.06 |

Las señales de los protones de los metilos (H_{18} y H_{19}) proporcionan la mejor herramienta para llevar a cabo la distinción diastereomérica, por ser las que se encuentran a campo más alto y sin sobreposición de otros sistemas de espines. En ambos casos las inducciones fueron hacia campo alto.



Espectro 2.7 (izquierda). Dobletes correspondientes a los protones H_{18} y H_{19} del derivado 14 (éster metílico de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)-leucina). **Espectro 2.8** (derecha) Dobletes correspondientes a los protones H_{18} y H_{19} del derivado 15 (éster metílico de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*S*)-leucina). Como se aprecia en estas señales la mayor protección la presenta el derivado naproxénico de *R*-leucina.

2.5 Ester metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(R)-fenilglicina (16)



La tabla 2.9 muestra los δH^1 y los δC^{13} , así como las conectividades homo y heteronucleares a uno y dos o tres enlaces para la molécula 16.

Tabla 2.9

| ^{13}C | δ (ppm) | HMQC (mult, J _{HZ}) | HMBC | COSY |
|----------|----------------|----------------------------------|---|--|
| 1 | 126.1 | 7.59 (d, 1.5) | (H ₃) 7.36, (H ₈) 7.65 | (H ₃) 7.36 |
| 2 | 136.1 | | (H ₁₃) 1.58, (H ₇) 7.69 | |
| 3 | 126.2 | 7.36 (dd, 2.0, 8.5) | (H ₁) 7.59, (H ₁₁) 3.78 | (H ₁) 7.59, (H ₄) 7.69 |
| 4 | 127.5 | 7.69 (d, 8.5) | (H ₅) 7.11 | (H ₃) 7.36 |
| 5 | 105.6 | 7.11 (d, 2.5) | (H ₄) 7.69 | |
| 6 | 157.7 | | (H ₈) 7.65, (H ₁₄) 3.91 | |
| 7 | 119.8 | 7.14 (dd, 2.5, 9.0) | (H ₅) 7.11 | (H ₈) 7.65 |
| 8 | 129.2 | 7.65 (d, 9.0) | (H ₁) 7.59 | (H ₇) 7.14 |
| 9 | 133.7 | | (H ₃) 7.36 | |
| 10 | 129.0 | | (H ₇) 7.14, (H ₅) 7.11, (H ₄) 7.69 | |
| 11 | 46.7 | 3.78 (c, 7.0) | (H ₁) 7.59, (H ₃) 7.36, (H ₁₃) 1.58 | (H ₁₃) 1.58 |
| 12 | 173.4 | | (H ₁₃) 1.58 | |
| 13 | 18.6 | 1.58 (d, 7.0) | (H ₁₁) 3.78 | (H ₁₁) 3.78 |
| 14 | 55.3 | 3.91 (s) | | |
| 15 | 56.5 | 5.54 (d, 9.0) | | (NH) 6.45 |
| 16 | 136.3 | | (H _{18,20}) 7.16 | |
| 17 | 128.8 | 7.24 | (H ₁₅) 5.54 | (H _{18,20}) 7.16 |
| 18 | 127.0 | 7.16 | | (H _{17,21}) 7.24 |
| 19 | 128.4 | 7.25 | | (H _{18,20}) 7.16 |
| 20 | 127.0 | 7.16 | | (H _{17,21}) 7.24 |
| 21 | 128.8 | 7.24 | (H ₁₅) 5.54 | (H _{18,20}) 7.16 |
| 22 | 171.3 | | (H ₂₃) 3.67 | (H _{18,20}) 7.16 |
| 23 | 52.8 | 3.67 (s) | | |

| | δ_{ppm} (multi, J _{HZ}) |
|----|--|
| NH | 6.45 (d, 9.0) |

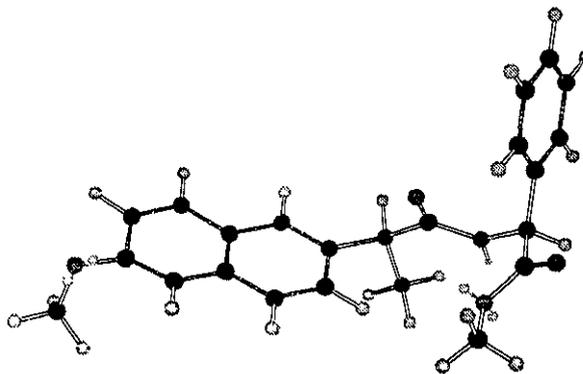
La tabla 2.10 presenta los valores de los desplazamientos químicos de los protones H₁₅, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁ y H₂₃ del éster metílico de (R)-fenilglicina (7), y del derivado naproxénico 16. En los valores de los $\Delta\delta H^1$ entre el éster y el derivado, se observan los siguientes resultados: el protón H₁₅ sufre un efecto local generado por la densidad electrónica de los átomos adyacentes que lo inducen hacia campo bajo. Los protones H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀ y H₂₁ fueron inducidos anisotrópicamente a campo alto como se observa en la tabla 2.10.

Tabla 2.10

| H | Ester libre (7) δH^1 (ppm) | Derivado (16) δH^1 (ppm) | $\Delta\delta H^1$ (*) $\delta H^1_{(16)} - \delta H^1_{(7)}$ |
|----|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 15 | 5.09 | 5.54 | +0.45 |
| 17 | 7.43 | 7.24 | -0.19 |
| 18 | 7.52 | 7.16 | -0.36 |
| 19 | 7.43 | 7.25 | -0.18 |
| 20 | 7.52 | 7.16 | -0.36 |
| 21 | 7.43 | 7.24 | -0.19 |
| 23 | 3.76 | 3.67 | -0.09 |

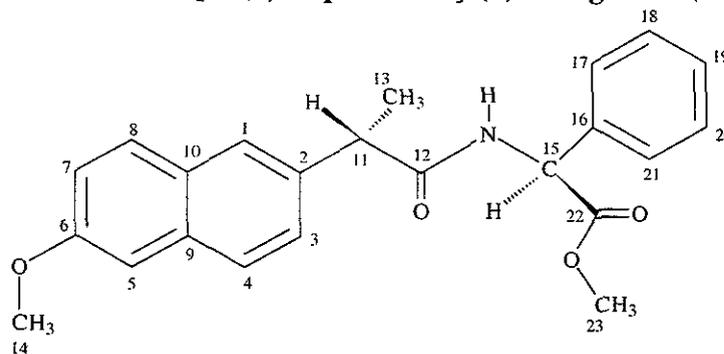
(*)El signo (+) indica que el protón experimenta un corrimiento a campo bajo, por el contrario el signo (-) indica que el proton experimenta un corrimiento hacia alto campo.

La inducción anisotrópica que manifiestan los protones del fragmento lateral del derivado 16 es de considerable intensidad y el confórmero de mínima energía propuesto para éste derivado se presenta en la estructura 2.4.



Estructura 2.4

2.6 Ester metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(S)-fenilglicina (17)



La tabla 2.11 muestra los δH^1 y los δC^{13} , así como las conectividades homo y heteronucleares a uno y dos o tres enlaces para la molécula 17.

Tabla 2.11

| ^{13}C | δ (ppm) | HMQC (mult, J_{Hz}) | HMBC | COSY |
|----------|----------------|---------------------------|--|--------------------------------------|
| 1 | 126.3 | 7.64 (d, 1.5) | (H_3) 7.40, (H_4) 7.74 | |
| 2 | 136.0 | | (H_2) 7.74, (H_{11}) 1.58 | |
| 3 | 126.2 | 7.40 (dd, 8.5, 2.0) | (H_1) 7.64 | (H_4) 7.74 |
| 4 | 127.6 | 7.74 (d, 9.0) | (H_5) 7.12 | (H_3) 7.40 |
| 5 | 105.7 | 7.12 (d, 3.0) | (H_7) 7.15, (H_4) 7.74 | |
| 6 | 157.2 | | (H_8) 7.71, (H_{14}) 3.92 | |
| 7 | 119.1 | 7.15 (dd, 9.0, 3.0) | (H_5) 7.12 | (H_8) 7.71 |
| 8 | 129.3 | 7.71 (d, 9.0) | (H_1) 7.64 | (H_7) 7.15 |
| 9 | 133.8 | | (H_1) 7.64, (H_8) 7.61, (H_3) 7.40 | |
| 10 | 129.0 | | (H_4) 7.74, (H_5) 7.12, (H_7) 7.15 | |
| 11 | 46.8 | 3.73 (c, 7.0) | (H_1) 7.64, (H_3) 7.40 | (H_{13}) 1.58 |
| 12 | 173.6 | | (H_{13}) 1.58 | |
| 13 | 18.6 | 1.58 (d, 7.0) | | (H_{11}) 3.73 |
| 14 | 55.3 | 3.92 (s) | | (NH) 6.42 |
| 15 | 56.6 | 5.53 (d, 8.5) | ($H_{17,21}$) 7.28 | (NH) 6.42 |
| 16 | 136.5 | | ($H_{18,20}$) 7.24 | |
| 17 | 128.9 | 7.28 (m) | | (H_{18}) 7.24 |
| 18 | 127.2 | 7.24 (m) | | (H_{19}) 7.28, (H_{20}) 7.24 |
| 19 | 128.9 | 7.28 (m) | | (H_{20}) 7.24 |
| 20 | 127.2 | 7.24 (m) | | (H_{19}) 7.28 |
| 21 | 128.9 | 7.28 (m) | | (H_{20}) 7.24 |
| 22 | 171.2 | | (H_{23}) 3.64 | |
| 23 | 52.7 | 3.64 (s) | | |

| | δ_{ppm} (multi, J_{Hz}) |
|----|-----------------------------------|
| NH | 6.42 (d, 8.5) |

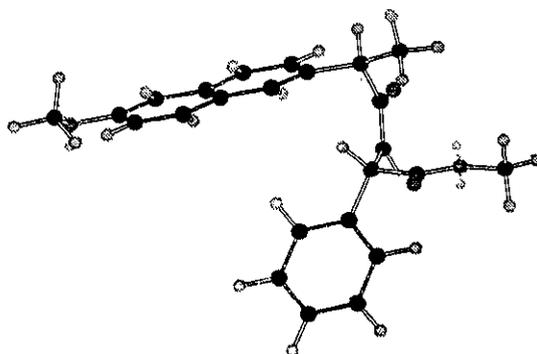
La tabla 2.12 presenta los valores de los desplazamientos químicos de los protones H_{15} , H_{17} , H_{18} , H_{19} , H_{20} , H_{21} y H_{23} del éster metílico de (*S*)-fenilglicina (7), así como de su derivado naproxénico. En los valores de los $\Delta\delta H^1$ entre el éster y el derivado, se observan los siguientes resultados: el protón H_{15} sufre un efecto local generado por la densidad electrónica de los átomos adyacentes que lo inducen a bajo campo. Los protones H_{17} , H_{18} , H_{19} , H_{20} y H_{21} fueron inducidos anisotrópicamente a campo alto como se observa en la tabla 2.12. Al igual que en los derivados naproxénicos de leucina, la protección es mayor para el derivado de *R*-fenilglicina.

Tabla 2.12

| H | Ester libre (8) δH^1 (ppm) | Derivado (17) δH^1 (ppm) | $\Delta\delta H^1$ (*) $\delta H^1_{(17)} - \delta H^1_{(8)}$ |
|----|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 15 | 5.07 | 5.53 | +0.46 |
| 17 | 7.44 | 7.28 | -0.16 |
| 18 | 7.52 | 7.24 | -0.28 |
| 19 | 7.44 | 7.28 | -0.16 |
| 20 | 7.52 | 7.24 | -0.28 |
| 21 | 7.44 | 7.28 | -0.16 |
| 23 | 3.73 | 3.64 | -0.09 |

(*)El signo (+) indica que el protón experimenta un corrimiento a campo bajo, por el contrario el signo (-) indica que el protón experimenta un corrimiento hacia alto campo.

Basados en los resultados proponemos que el conformero de mínima energía para el derivado 17 presenta la estructura 2.5, que fue calcula utilizando el programa CS Chem 3D Cambridgesoft. Co. que emplea el sistema MM2.



Estructura 2.5

La tabla 2.13 presenta los $\Delta\delta H^1$ del fragmento lateral de los pares diastereoméricos de los derivados naproxénicos de fenilglicina (compuestos 16 y 17), como se puede apreciar los $\Delta\delta H^1$ son muy pequeños y las señales correspondientes a estos protones son complejas y no brindan una fácil distinción espectral entre ambos diastereómeros.

Tabla 2.13

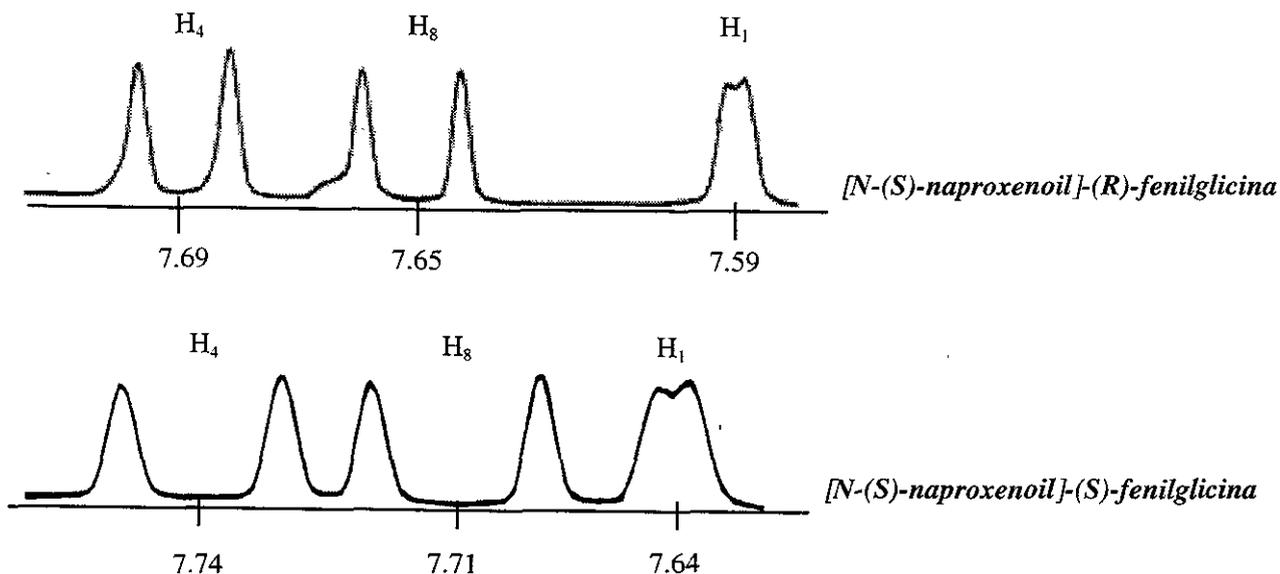
| H | Derivado (16) δH^1 (ppm) | Derivado (17) δH^1 (ppm) | $ \Delta\delta H^1 $ $\delta H^1_{(16)} - \delta H^1_{(17)}$ |
|----|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| 15 | 5.54 | 5.53 | 0.01 |
| 17 | 7.24 | 7.28 | 0.04 |
| 18 | 7.16 | 7.24 | 0.08 |
| 19 | 7.25 | 7.28 | 0.03 |
| 20 | 7.16 | 7.24 | 0.08 |
| 21 | 7.24 | 7.28 | 0.04 |
| 23 | 3.67 | 3.64 | 0.03 |

Dada esta limitación, se recurrió a valorar los $\Delta\delta H^1$ del fragmento naftalénico para ambos isómeros, estos valores se presentan en la tabla 2.14.

Tabla 2.14

| ^{13}C | HMQC (mult, J_{Hz}) (16) | HMQC (mult, J_{Hz}) (17) | $ \Delta\delta H^1 $ $\delta H^1_{(16)} - \delta H^1_{(17)}$ |
|----------|--------------------------------|--------------------------------|---|
| 1 | 7.59 (d, 1.5) | 7.64 (d, 1.5) | 0.05 |
| 2 | | | |
| 3 | 7.32 (dd, 2.0, 8.5) | 7.40 (dd, 8.5, 2.0) | 0.08 |
| 4 | 7.69 (d, 8.5) | 7.74 (d, 9.0) | 0.05 |
| 5 | 7.11 (d, 2.5) | 7.12 (d, 3.0) | 0.01 |
| 6 | | | |
| 7 | 7.14 (dd, 2.5, 9.0) | 7.15 (dd, 9.0, 3.0) | 0.01 |
| 8 | 7.65 (d, 9.0) | 7.71 (d, 9.0) | 0.06 |
| 9 | | | |
| 10 | | | 0.05 |
| 11 | 3.78 (c, 7.0) | 3.73 (c, 7.0) | 0.05 |
| 12 | | | |
| 13 | 1.56 (d, 7.0) | 1.58 (d, 7.0) | 0.03 |
| 14 | 3.91 (s) | 3.92 (s) | 0.01 |

Los desplazamientos químicos de protón del fragmento naftalénico marcaron la pauta para lograr la distinción entre ambos diasterómeros. Los desplazamientos químicos de los protones de H₁, H₄, H₈ (espectro 2.9) presentan diferencias sensibles.



Espectro 2.9 (superior) Desplazamientos químicos de los protones H₁, H₄ y H₈ en el derivado naproxénico 16 (éster metílico de [N-(S)-naproxenol]-(R)-fenilglicina). **Espectro 2.10** (inferior) Desplazamientos químicos de los protones H₁, H₄ y H₈ en el derivado naproxénico 17 (éster metílico de [N-(S)-naproxenol]-(S)-fenilglicina).

Lo anterior también es el resultado de un efecto inductor anisotrópico por parte del anillo bencénico de la fenilglicina hacia el oblato naftalénico del (S)-naproxén. La tabla 2.15 muestra los $\Delta\delta H^1$ de la porción naftalénica de los derivados 16 y 17 tomando como referencia al (S)-naproxén (1).

Tabla 2.15

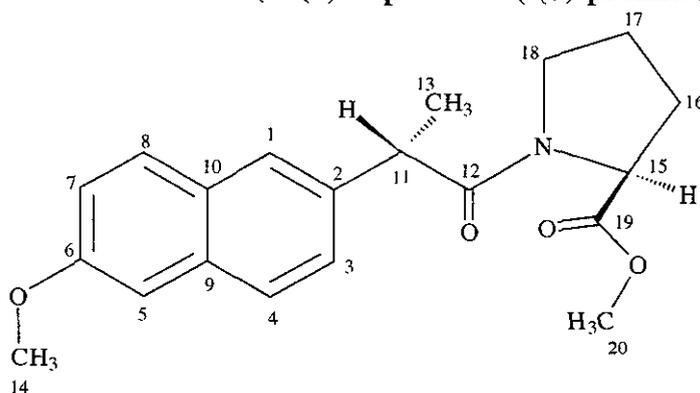
| ¹³ C | HMQC (1) (mult, JHz) | HMQC (16) (mult, JHz) | $\Delta\delta H^1$ (*) $\delta H^1_{(1)} - \delta H^1_{(16)}$ | HMQC (17) (mult, JHz) | $\Delta\delta H^1$ (*) $\delta H^1_{(1)} - \delta H^1_{(17)}$ |
|-----------------|-------------------------|--------------------------|--|--------------------------|--|
| 1 | 7.71 (d, 1.5) | 7.59 (d, 1.5) | -0.11 | 7.64 (d, 1.5) | -0.07 |
| 2 | | | | | |
| 3 | 7.39 (dd, 8.2, 2.5) | 7.32 (dd, 2.0, 8.5) | -0.07 | 7.40 (dd, 8.5, 2.0) | +0.01 |
| 4 | 7.78 (d, 9.0) | 7.69 (d, 8.5) | -0.09 | 7.74 (d, 9.0) | -0.04 |
| 5 | 7.27 (d, 2.5) | 7.11 (d, 2.5) | -0.16 | 7.12 (d, 3.0) | -0.15 |

| | | | | | |
|----|---------------------|---------------------|-------|---------------------|-------|
| 6 | | | | | |
| 7 | 7.13 (dd, 8.7, 2.0) | 7.14 (dd, 2.5, 9.0) | +0.01 | 7.15 (dd, 9.0, 3.0) | +0.02 |
| 8 | 7.76 (d, 8.5) | 7.65 (d, 9.0) | -0.11 | 7.71 (d, 9.0) | -0.05 |
| 9 | | | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | 3.79 (c, 7.2) | 3.78 (c, 7.0) | -0.01 | 3.73 (c, 7.0) | -0.01 |
| 12 | | | | | |
| 13 | 1.43 (d, 7.2) | 1.56 (d, 7.0) | +0.13 | 1.58 (d, 7.0) | +0.15 |
| 14 | 3.84 (s) | 3.91 (s) | +0.07 | 3.92 (s) | +0.08 |

(*)El signo (+) indica que el protón experimenta un corrimiento a campo bajo, por el contrario el signo (-) indica que el proton experimenta un corrimiento hacia alto campo.

En ambos casos se observaron inducciones hacia campo bajo y campo alto que permitieron llevar a cabo la diferenciación del par diastereomérico.

2.7 Ester metílico de (N-(S)-naproxenoil-(S)-prolina (18)



La tabla 2.16 muestra los δH^1 y los δC^{13} , así como las conectividades homo y heteronucleares a uno y dos o tres enlaces para la molécula 18.

Tabla 2.16

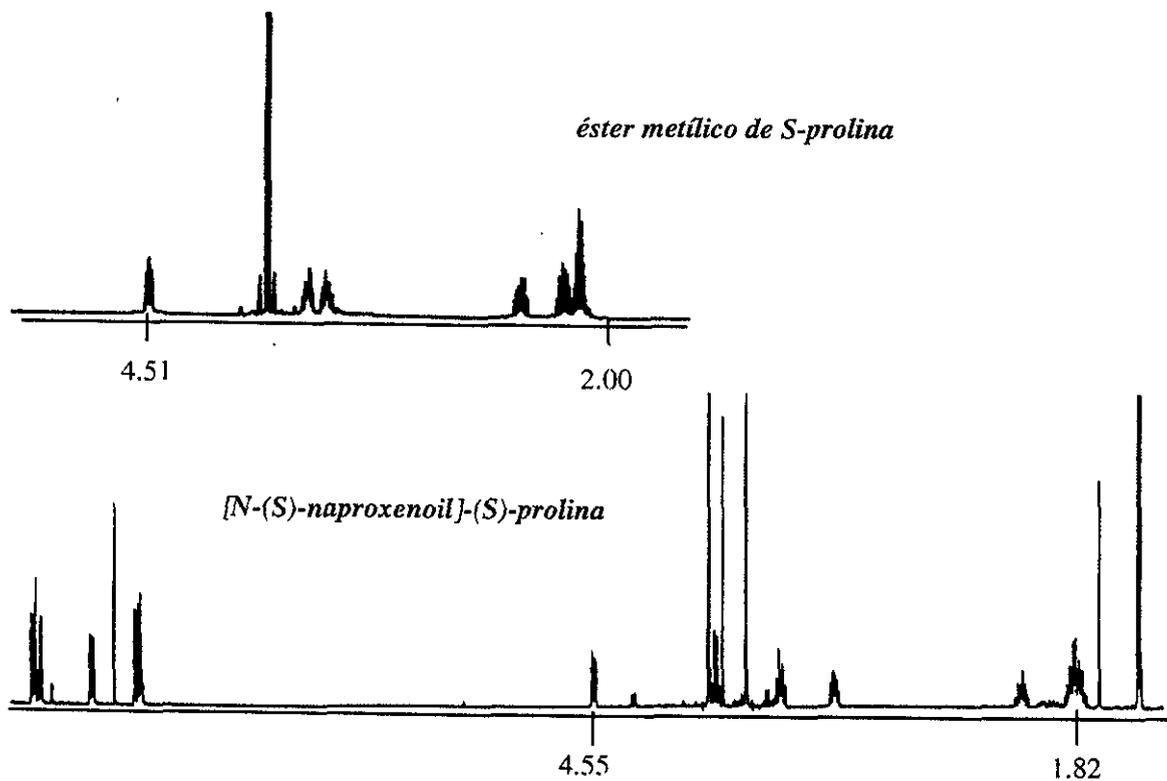
| ^{13}C | δ (ppm) | HMQC (mult, J _{Hz}) | HMBC | COSY |
|----------|----------------|----------------------------------|---|---|
| 1 | 126.1 | 7.68 (d, 1.9) | H ₃ , H ₁₁ | |
| 2 | 136.3 | | H ₁ , H ₁₃ | |
| 3 | 126.5 | 7.38 (dd, 8.5, 2.0) | H ₁ | H ₄ |
| 4 | 129.2 | 7.71 (d, 9.0) | H ₅ | H ₃ |
| 5 | 105.6 | 7.11 (d, 2.5) | H ₇ | |
| 6 | 157.5 | | H ₈ , H ₁₄ | |
| 7 | 118.9 | 7.14 (dd, 9.0, 2.5) | H ₅ | H ₈ |
| 8 | 127.2 | 7.72 (d, 8.5) | H ₁ | H ₇ |
| 9 | 133.4 | | H ₁ , H ₃ , H ₈ | |
| 10 | 129.1 | | H ₄ , H ₅ , H ₇ | |
| 11 | 44.9 | 3.87 (c, 7.0) | H ₁ , H ₃ | H ₁₃ |
| 12 | 172.4 | | H ₁₃ | |
| 13 | 20.2 | 1.49 (d, 7.0) | | H ₁₁ |
| 14 | 55.3 | 3.91 (s) | | |
| 15 | 59.1 | 4.55 (dd, 8.0, 4.0) | H ₁₇ , H ₁₆ , H _{16'} | H ₁₆ |
| 16 | 29.0 | 2.14 (m) | H ₁₈ , H _{18'} , H ₁₇ | H ₁₅ , H ₁₆ , H ₁₇ |
| 16' | 29.0 | 1.84 (m) | H ₁₈ , H _{18'} , H ₁₇ | H ₁₅ , H ₁₆ , H ₁₇ |
| 17 | 25.0 | 1.82 (m) | H ₁₅ , H ₁₆ , H _{16'} , H ₁₈ , H _{18'} | H ₁₆ , H _{16'} , H ₁₈ , H _{18'} |
| 18 | 46.8 | 3.51 (m) | H ₁₆ , H _{16'} , H ₁₇ | H ₁₇ |
| 18' | 46.8 | 3.21 (m) | | |
| 19 | 172.6 | | H ₁₆ , H ₁₇ | |
| 20 | 52.0 | 3.69 (s) | | |

La tabla 2.17 presenta los valores de los desplazamientos químicos de los protones del éster metílico de (*S*)-prolina y del derivado naproxénico 18. La resolución de la zona de campo alto correspondiente a los metilenos de la prolina es muy compleja y la formación del derivado naproxénico permitió una separación sensible de estos protones.

Tabla 2.17

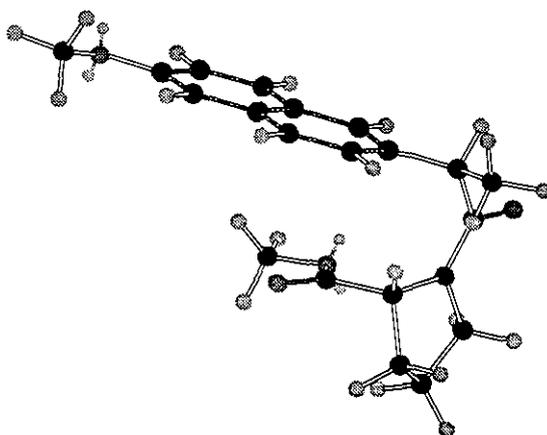
| H | Ester libre (9) δH^1 (ppm) | Derivado (18) δH^1 (ppm) | $\Delta \delta H^1$ (*) $\delta H^1_{(18)} - \delta H^1_{(9)}$ |
|-----|---------------------------------------|-------------------------------------|---|
| 15 | 4.51 | 4.55 | +0.04 |
| 16 | 2.44 | 2.14 | -0.30 |
| 16' | 2.19 | 1.84 | -0.35 |
| 17 | 2.09 | 1.82 | -0.27 |
| 18 | 3.62 | 3.51 | -0.11 |
| 18' | 3.51 | 3.21 | -0.30 |
| 20 | 3.84 | 3.69 | -0.15 |

(*)El signo (+) indica que el protón experimenta un corrimiento hacia campo bajo, por el contrario el signo (-) indica que el protón experimenta un corrimiento hacia alto campo.



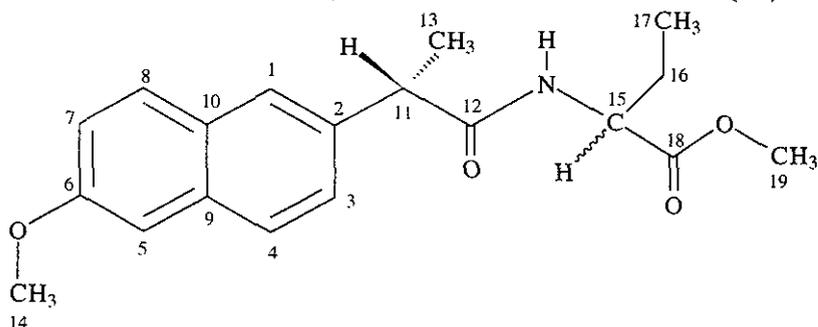
Espectro 2.11 (superior) Espectro de ^1H del éster metílico de *S*-prolina. **Espectro 2.12** (inferior) Espectro de ^1H del derivado naproxénico 18 (éster metílico de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*S*)-prolina).

De la misma manera que en los derivados anteriores el protón H_{15} es inducido hacia campo bajo por un efecto local provocado por la densidad electrónica de los átomos adyacentes. Los protones H_{16} , $\text{H}_{16'}$, H_{17} , H_{18} , $\text{H}_{18'}$ y H_{20} presentan inducciones hacia campo alto debido al efecto anisotrópico del oblato naftalénico del (*S*)-naproxén. Es interesante apreciar que solo los protones de un metileno (H_{17}) permanecen indistinguibles después de introducir el fragmento naftalénico, esto puede ser justificado con base a la conformación de mínima energía propuesta para la molécula del compuesto 18 en disolución. En tal estructura se aprecian los protones H_{17} lo suficientemente alejados de la zona de protección. Basados en lo anterior proponemos la estructura del conformero de mínima energía para el derivado 18.



Estructura 2.6

2.8 [N-(S)-naproxenoil]-(RS)- α -aminobutirato de metilo (19)



La tabla 2.18 muestra los δH^1 y los δC^{13} , así como las conectividades homo y heteronucleares a uno y dos o tres enlaces para la molécula 19.

Tabla 2.18

| ^{13}C | δ (ppm) | | HMQC (mult, J_{Hz}) | | HMBC | COSY |
|----------|----------------|-------|------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|
| | R | S | R | S | | |
| 1 | 126.1 | 126.2 | 7.68 (d, 1.5) | 7.69 (d, 1.0) | H_3, H_{11}, H_8 | |
| 2 | 136.4 | 136.0 | | | H_{13}, H_{14} | |
| 3 | 126.1 | 126.2 | 7.38 (dd, 2.0, 8.5) | 7.39 (dd, 2.0, 8.5) | H_1, H_{11} | H_4 |
| 4 | 127.5 | 127.5 | 7.73 (d, 8.5) | 7.72 (d, 8.5) | H_5 | H_3 |
| 5 | 105.7 | 105.7 | 7.12 (d, 3.0) | 7.12 (d, 3.0) | H_4, H_7 | |
| 6 | 157.8 | 157.8 | | | H_{14}, H_8 | |
| 7 | 119.0 | 119.0 | 7.15 (dd, 2.0, 8.5) | 7.15 (dd, 2.0, 8.5) | H_5 | H_8 |
| 8 | 129.3 | 129.3 | 7.71 (d, 8.5) | 7.72 (d, 9.0) | H_1 | H_7 |
| 9 | 133.8 | 133.8 | | | H_3, H_1, H_8 | |
| 10 | 129.0 | 129.0 | | | H_4, H_5, H_7 | |
| 11 | 46.9 | 46.9 | 3.74 (c, 7.0) | 3.75 (c, 7.0) | H_3, H_1, H_3, NH | H_{13} |
| 12 | 174.0 | 174.1 | | | H_{13}, H_{15} | |
| 13 | 18.4 | 18.4 | 1.58 (d, 7.0) | 1.60 (d, 7.0) | | H_{11} |
| 14 | 55.3 | 55.3 | 3.91 (s) | 3.91 (s) | | |
| 15 | 53.3 | 53.2 | 4.55 (m) | 4.55 (m) | $H_{17}, H_{16}, H_{16'}$ | $NH, H_{16}, H_{16'}$ |
| 16 | 25.4 | 25.4 | 1.59 (m) | 1.59 (m) | NH | H_{15}, H_{17} |
| 16' | 25.4 | 25.4 | 1.81 (m) | 1.81 (m) | NH | H_{15}, H_{17} |
| 17 | 9.3 | 9.4 | 0.69 (t, 7.5) | 0.81 (t, 7.5) | H_{15} | $H_{16}, H_{16'}$ |
| 18 | 172.9 | 172.7 | | | $H_{16}, H_{16'}, H_{19}$ | |
| 19 | 52.2 | 52.1 | 3.70 (s) | 3.64 (s) | | |

| | R δ_{ppm} (multi, J_{Hz}) | S δ_{ppm} (multi, J_{Hz}) |
|----|-------------------------------------|-------------------------------------|
| NH | 5.88 (d, 8.0) | 5.91 (d, 8.0) |

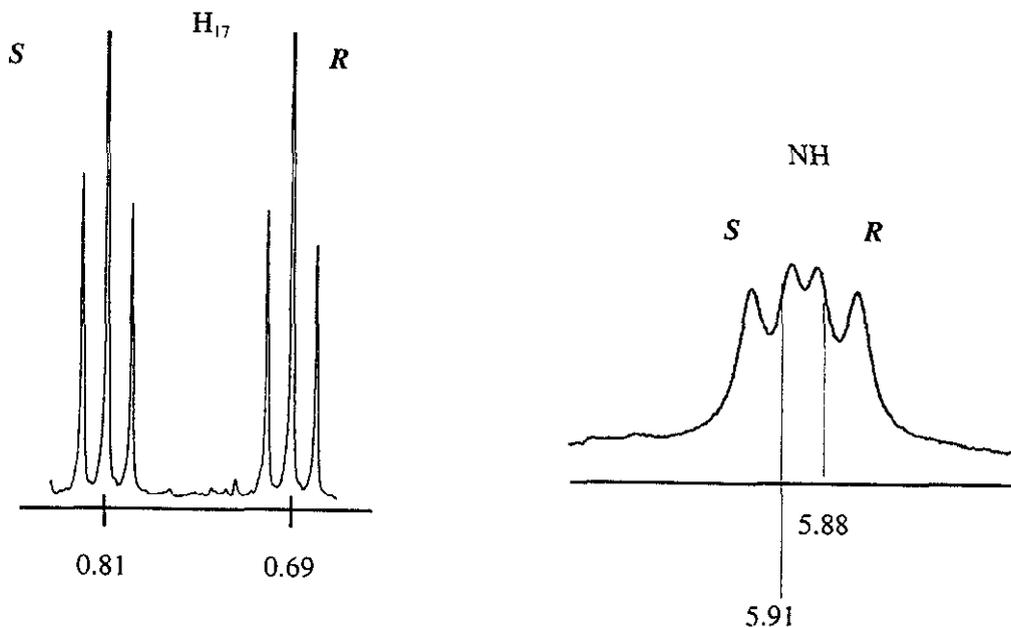
La tabla 2.19 presenta la diferencia entre los desplazamientos químicos de los protones del fragmento lateral del derivado naproxénico 19 y los desplazamientos químicos del éster metílico del ácido (\pm)- α -aminobutírico.

Tabla 2.19

| H | Ester libre (5) δH^1 (ppm) | Derivado (19) δH^1 (ppm) | | $\Delta \delta H^1 (*)$ $\delta H^1_{(19)} - \delta H^1_{(5)}$ | |
|-----|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------|---|----------|
| | | <i>R</i> | <i>S</i> | <i>R</i> | <i>S</i> |
| | | 15 | 3.78 | 4.55 (m) | 4.55 (m) |
| 16 | 1.98 | 1.59 (m) | 1.59 (m) | -0.39 | -0.39 |
| 16' | 1.98 | 1.81 (m) | 1.81 (m) | -0.09 | -0.09 |
| 17 | 1.04 | 0.69 (t, 7.5) | 0.81 (t, 7.5) | -0.35 | -0.23 |
| 19 | 3.81 | 3.70 (s) | 3.64 (s) | -0.11 | -0.17 |

(*)El signo (+) indica que el protón experimenta un corrimiento a campo bajo, por el contrario el signo (-) indica que el protón experimenta un corrimiento hacia alto campo.

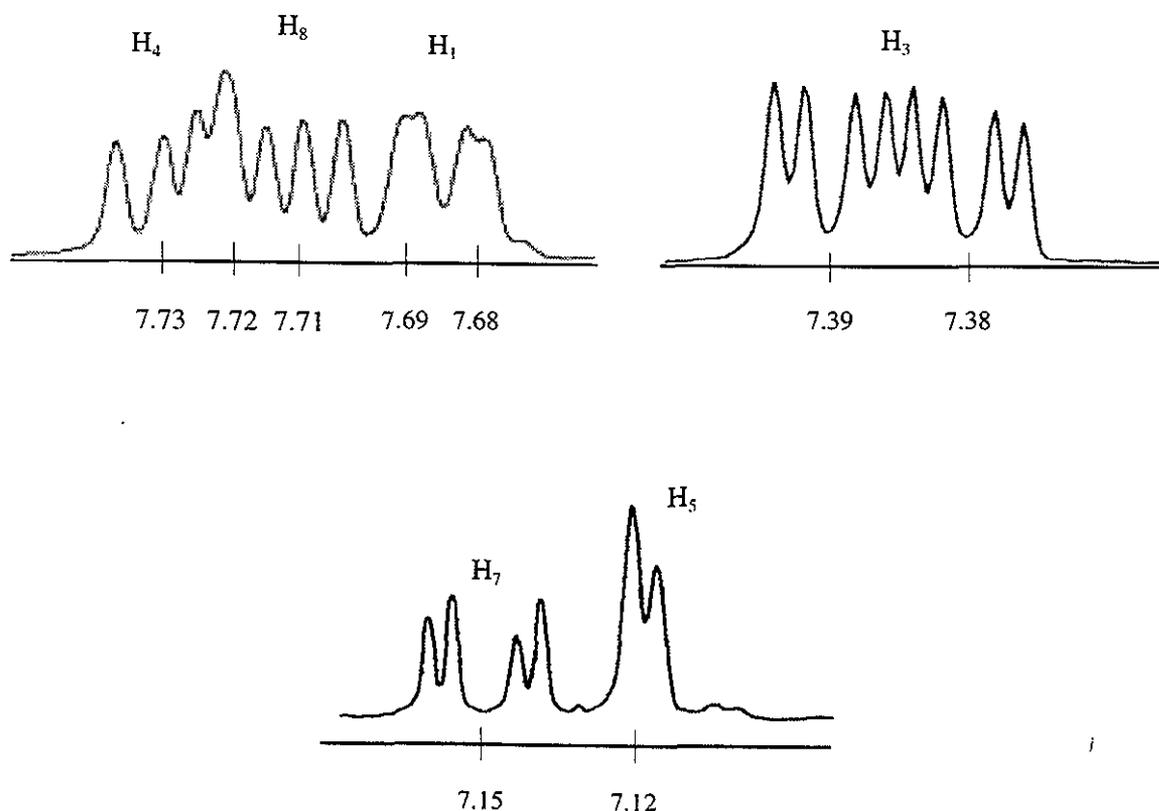
En este caso la separación cromatográfica fue difícil, sin embargo la distinción espectral resultó ser clara para las señales de los protones H_{17} y amídico, quienes proporcionan la herramienta que permite llevar a cabo la diferenciación diastereomérica.



Espectro 2.13 (izquierda) Desplazamientos químicos del protón H_{17} en la mezcla diastereomérica del derivado 19 ([N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)- α -aminobutirato de metilo). **Espectro 2.14** (derecha) Desplazamientos químicos del protón amídico en la mezcla diastereomérica ([N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)- α -aminobutirato de metilo).

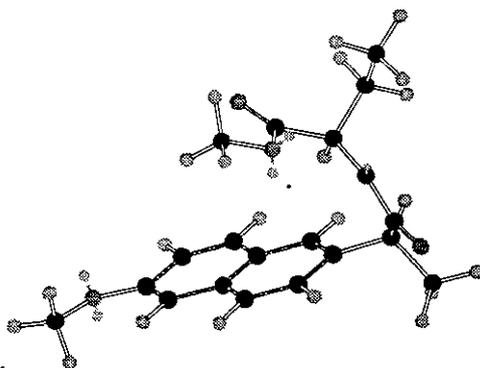
Como se observa en los espectros 2.13 y 2.14 el derivado que contiene el fragmento lateral con configuración *R* es mas protegido que el correspondiente a la configuración *S*.

Además de las desigualdades espectroscópicas que se presentan en la porción alifática del derivado 19, otras diferencias interesantes son también observadas en los protones correspondientes a la región naftalénica del (*S*)-naproxén. Este comportamiento espectroscópico sólo lo presentan los protones ubicados en la zona de campo bajo, es decir los protones H₁, H₃, H₄ y H₈. Los protones H₅ y H₇ permanecen espectroscópicamente equivalentes.

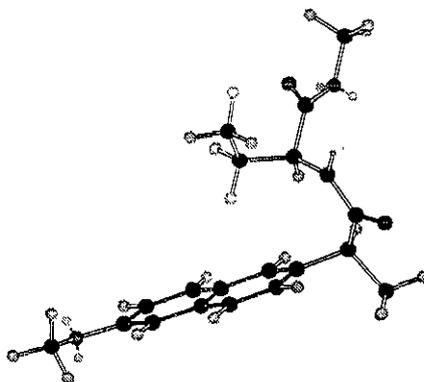


Espectro 2.15 (superior izquierdo) Desplazamientos químicos correspondientes a los protones H₁, H₄ y H₈ del par diastereomérico de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)- α -aminobutirato de metilo. **Espectro 2.16** (superior derecho) Desplazamientos químicos correspondientes al protón H₃ del par diastereomérico de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)- α -aminobutirato de metilo. **Espectro 2.17** (inferior centro) Desplazamientos químicos correspondientes a los protones H₇ y H₅ del par diastereomérico de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)- α -aminobutirato de metilo.

Las inducciones observadas son de considerable valor, pero no todas arrojan la información necesaria, por ejemplo los protones H₁₆, son los más inducidos hacia campo alto, sin embargo no proporcionan suficiente información para llevar a cabo la distinción entre el par diastereomérico. Por el contrario, el protón H₁₇, que también es inducido a campo alto, no con la misma intensidad que los protones H₁₆, ofrece valiosa información que permite llevar a cabo la diferenciación diastereomérica. Los conformeros de mínima energía propuestos para el par diastereomérico fueron calculados utilizando el programa CS Chem 3D Cambridgesoft. Co. que emplea el sistema MM2.

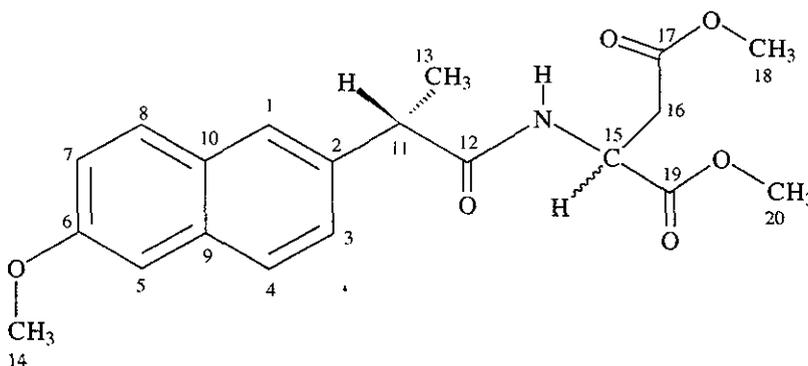


[N-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)- α -aminobutirato de metilo
Estructura 2.7



[N-(*S*)-naproxenoil]-(*S*)- α -aminobutirato de metilo
Estructura 2.8

2.9 [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)-aspartato de metilo (20)



La tabla 2.19 muestra los δH^1 y los δC^{13} , así como las colectividades homo y heteronucleares a uno y dos o tres enlaces para la molécula 20.

Tabla 2.19

| ^{13}C | δ (ppm) | | HMQC (mult, J_{Hz}) | | HMBC | COSY |
|----------|----------------|-------|------------------------|----------------------|---------------------|--------------|
| | R | S | R | S | | |
| 1 | 126.1 | 126.2 | 7.65 (d, 1.5) | 7.67 (d, 2.0) | H_3, H_{11}, H_8 | |
| 2 | 135.5 | 136.1 | | | H_{13}, H_{14} | |
| 3 | 126.0 | 126.1 | 7.36 (dd, 2.0, 8.5) | 7.38 (dd, 2.0, 8.5) | H_1, H_{11} | H_4 |
| 4 | 127.4 | 127.4 | 7.70 (d, 9.0) | 7.72 (d, 9.0) | H_5 | H_3 |
| 5 | 105.7 | 105.7 | 7.10 (d, 2.5) | 7.11 (d, 2.5) | H_4, H_7 | |
| 6 | 157.7 | 157.7 | | | H_{14}, H_8 | |
| 7 | 119.7 | 119.7 | 7.141 (dd, 2.5, 9.0) | 7.145 (dd, 2.5, 9.0) | H_5 | H_8 |
| 8 | 129.3 | 129.3 | 7.71 (d, 8.5) | 7.71 (d, 8.5) | H_1 | H_7 |
| 9 | 133.7 | 133.8 | | | H_3, H_1, H_8 | |
| 10 | 129.0 | 129.0 | | | H_4, H_5, H_7 | |
| 11 | 46.8 | 46.8 | 3.72 (c, 7.0) | 3.73 (c, 7.0) | H_3, H_1, H_3, NH | H_{13} |
| 12 | 174.1 | 174.0 | | | H_{13}, H_{15} | |
| 13 | 18.3 | 18.3 | 1.57 (d, 7.0) | 1.59 (d, 7.0) | | H_{11} |
| 14 | 55.3 | 55.3 | 3.91 (s) | 3.90 (s) | | |
| 15 | 48.6 | 48.6 | 4.82 (m) | 4.82 (m) | H_{16} | NH, H_{16} |
| 16 | 36.0 | 35.8 | 2.82 (m) | 2.89 (m) | NH, H_{15} | H_{15} |
| 17 | 171.1 | 171.1 | | | H_{15}, H_{18} | |
| 18 | 52.7 | 51.7 | 3.38 (s) | 3.55 (s) | | |
| 19 | 171.3 | 171.3 | | | H_{16}, H_{20} | |
| 20 | 52.6 | 51.8 | 3.71 (s) | 3.62 (s) | | |

| | R δ ppm (multi, J_{Hz}) | S δ ppm (multi, J_{Hz}) |
|----|-----------------------------------|-----------------------------------|
| NH | 6.39 (d, 8.0) | 6.42 (d, 8.0) |

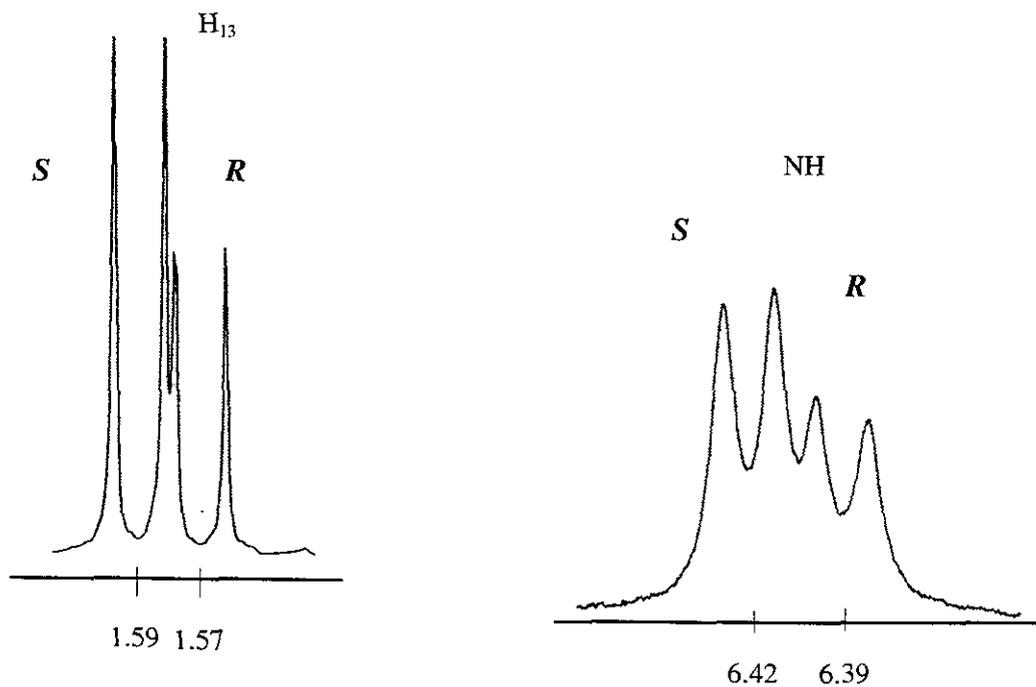
La tabla 2.20 presenta la diferencia entre los desplazamientos químicos de los protones del fragmento lateral del derivado naproxénico 20 y los desplazamientos químicos del éster metílico del ácido (\pm)-aspártico.

Tabla 2.20

| H | Ester libre (6) δH^1 (ppm) | Derivado (20) δH^1 (ppm) | | $\Delta \delta H^1$ (*) $\delta H^1_{(20)} - \delta H^1_{(6)}$ | |
|-----|---------------------------------------|-------------------------------------|----------|---|-------|
| | | R | S | R | S |
| 15 | 4.16 | 4.82 (m) | 4.82 (m) | +0.66 | +0.66 |
| 16 | 3.11 | 2.82 (m) | 2.89 (m) | -0.29 | -0.22 |
| 16' | 3.06 | 2.82 (m) | 2.89 (m) | -0.29 | -0.22 |
| 18 | 3.71 | 3.38 (s) | 3.55 (s) | -0.33 | -0.16 |
| 20 | 3.80 | 3.62 (s) | 3.71 (s) | -0.18 | -0.09 |

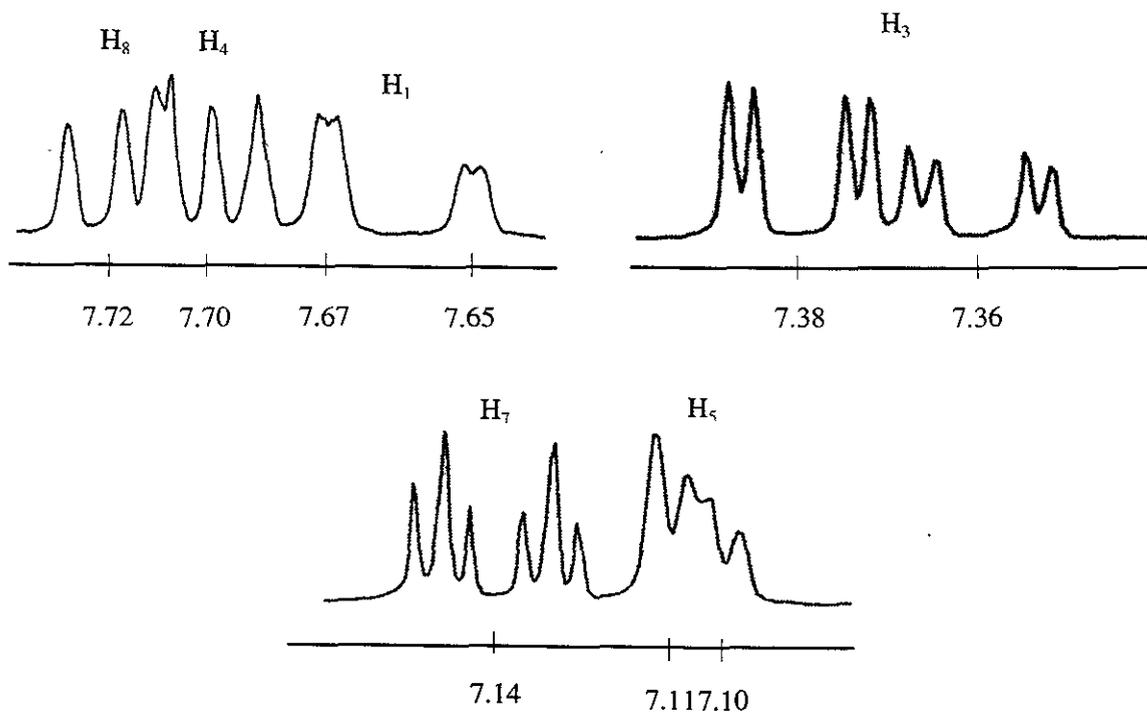
(*)El signo (+) indica que el protón experimenta un corrimiento a campo bajo, por el contrario el signo (-) indica que el protón experimenta un corrimiento hacia alto campo.

En este caso la separación cromatográfica fue complicada y la distinción espectral muy compleja para la zona correspondiente al (\pm)-aspartato de metilo. Dada estas limitaciones recurrimos a las señales de los protones H_{13} (espectro 2.18) y NH (espectro 2.19), las cuales proveen una diferencia espectral más visible, así lo ilustran sus espectros de 1H . Otro dato interesante en el análisis de estas señales, es la desigualdad de proporciones entre un diastereómero y otro (1:2 aproximadamente) misma que se hace patente en las señales de los protones del fragmento naftalénico de (*S*)-naproxén, y que a diferencia del [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)- α -aminobutirato de metilo en donde los protones H_5 y H_7 son equivalentes espectroscópicamente, en el compuesto [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)-aspartato de metilo no lo son.



Espectro 2.18 (izquierda) Desplazamiento químico del protón H₁₃ en la mezcla diastereomérica de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)-aspartato de metilo. **Espectro 2.19** (derecha) Desplazamiento químico del protón amídico en la mezcla diastereomérica de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)-aspartato de metilo.

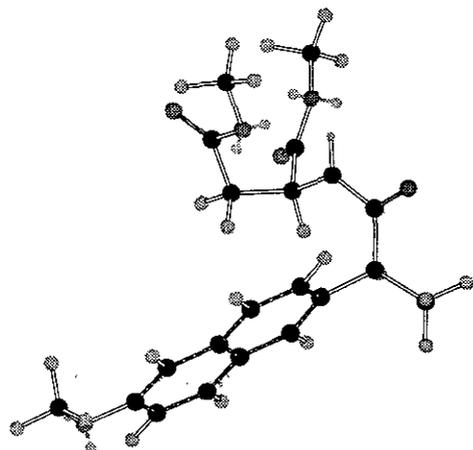
Como se mencionó las señales de los protones de la porción naftalénica de (*S*)-naproxén no son espectroscópicamente equivalentes, es decir a diferencia del derivado 19 donde dos de los seis protones correspondientes al oblato naftalénico resultaron ser equivalentes, en el derivado 20 estos mismos protones resultaron no serlo. Así lo ilustran los espectros de protón 2.20, 2.21 y 2.22.



Espectro 2.20 (superior izquierda) Desplazamientos químicos de los protones H_1 , H_4 y H_8 en la mezcla diastereomérica de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)-aspartato de metilo. **Espectro 2.21** (superior derecha) Desplazamientos químicos del protón H_3 en la mezcla diastereomérica de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)-aspartato de metilo. **Espectro 2.22** (inferior centro) Desplazamientos químicos de los protones H_5 y H_7 en la mezcla diastereomérica de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)-aspartato de metilo.

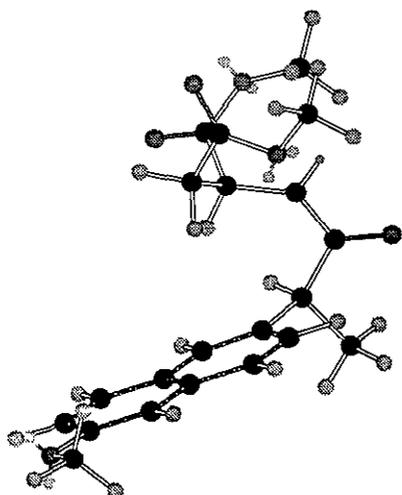
Se observa que el diastereómero que se encuentra a campo más alto es también el que se encuentra en menor proporción. Es decir, el diastereómero [N-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)-aspartato de metilo se encuentra en menor proporción que su diastereómero [N-(*S*)-naproxenoil]-(*S*)-aspartato de metilo.

Los confómeros de mínima energía fueron calculados utilizando el programa CS Chem 3D Cambridgesoft. Co. empleando el sistema MM2. Las estructuras obtenidas concuerdan con los resultados obtenidos de los $\Delta\delta H^1$, y se ilustran a continuación.



[N-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)-aspartato de metilo

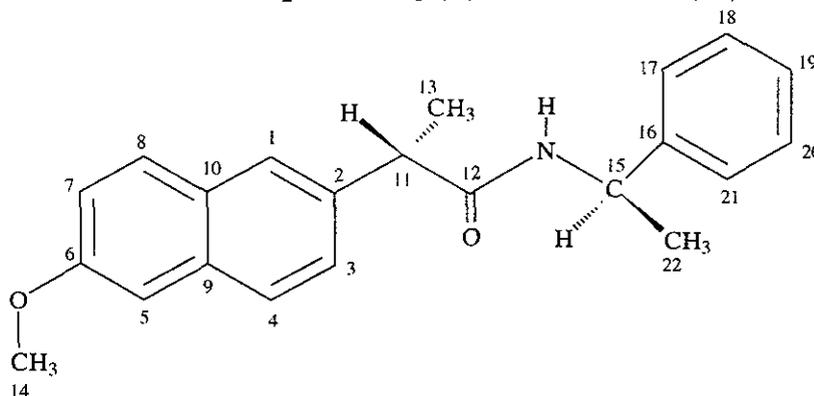
Estructura 2.9



[N-(*S*)-naproxenoil]-(*S*)-aspartato de metilo

Estructura 2.10

2.10 [N-(S)-naproxenoil]-(R)-feniletilamina (21)



La tabla 2.21 muestra los δH^1 y los δC^{13} , así como las colectividades homo y heteronucleares a uno y dos o tres enlaces para la molécula del compuesto 20.

Tabla 2.21

| ^{13}C | δ (ppm) | HMQC (mult, J_{Hz}) | HMBC | COSY |
|----------|----------------|---------------------------|---|--------------------------------------|
| 1 | 126.1 | 7.65 (d, 1.0) | (H_3) 7.38, (H_8) 7.70, (H_{11}) 3.66 | |
| 2 | 136.6 | | (H_{13}) 1.58, (H_4) 7.72 | |
| 3 | 126.2 | 7.38 (dd, 2.0, 8.5) | (H_{11}) 3.66, (H_3) 7.65 | (H_4) 7.72 |
| 4 | 127.5 | 7.72 (d, 8.5) | (H_5) 7.13 | (H_3) 7.38 |
| 5 | 105.7 | 7.13 (d, 2.5) | (H_4) 7.72, (H_7) 7.16 | |
| 6 | 157.8 | | (H_8) 7.70, (H_{14}) 3.91 | |
| 7 | 119.1 | 7.16 (dd, 2.5, 9.0) | (H_5) 7.13 | (H_8) 7.70 |
| 8 | 129.2 | 7.70 (d, 9.0) | (H_1) 7.65 | (H_7) 7.16 |
| 9 | 133.8 | | (H_1) 7.65, (H_8) 7.70, (H_3) 7.38 | |
| 10 | 129.0 | | (H_4) 7.72, (H_5) 7.13, (H_7) 7.16 | |
| 11 | 47.1 | 3.66 (c, 7.0) | (H_1) 7.65, (H_3) 7.38, (NH) 5.60 | (H_{13}) 1.58 |
| 12 | 173.3 | | (H_{13}) 1.58, (H_{15}) 5.11 | |
| 13 | 18.6 | 1.58 (d, 7.0) | | (H_{11}) 3.66 |
| 14 | 55.3 | 3.91 (s) | | |
| 15 | 48.7 | 5.11 (q, 7.0) | (H_{17}) 7.20, | (H_{22}) 1.32, (NH) 5.60 |
| 16 | 143.2 | | (H_{22}) 1.32, ($H_{18,21}$) 7.28 | |
| 17 | 126.1 | 7.20 (m) | (H_{15}) 5.11, (H_{18}) 7.23 | (H_{18}) 7.28 |
| 18 | 128.6 | 7.28 (m) | | (H_{17}) 7.20, (H_{19}) 7.23 |
| 19 | 127.2 | 7.23 (m) | ($H_{17,21}$) 7.20 | ($H_{18,20}$) 7.28 |
| 20 | 128.6 | 7.28 (m) | | (H_{19}) 7.23, (H_{21}) 7.20 |
| 21 | 126.1 | 7.20 (m) | (H_{19}) 7.23, (H_{15}) 5.11 | (H_{20}) 7.28 |
| 22 | 21.5 | 1.32 (d, 7.0) | (H_{17}) 7.20 | (H_{15}) 5.11 |

| | δ ppm (multi, J_{Hz}) |
|----|---------------------------------|
| NH | 5.60 (d, 7.5) |

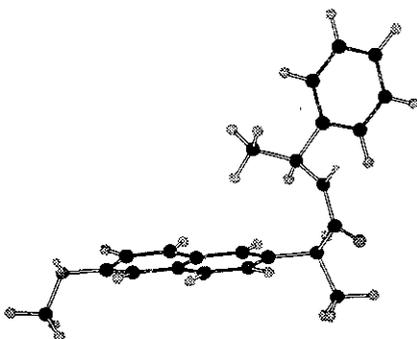
La tabla 2.22 muestra la diferencia entre los desplazamientos químicos de los protones del fragmento lateral del derivado naproxénico 21 y los desplazamientos químicos de la *R*-feniletilamina. Los efectos observados son los siguientes: el protón H₁₅ presenta un efecto local debido a la densidad electrónica de los átomos adyacentes que lo inducen hacia campo bajo. Los protones H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁ y H₂₂ presentan inducción anisotrópica hacia campos ligeramente más altos. Cabe destacar que en la amina libre los protones de la porción aromática de la *R*-feniletilamina no son espectroscópicamente diferenciables, al introducir el fragmento naftalénico, estos protones se vuelven no equivalentes, generando un espectro de ¹H sumamente complejo.

Tabla 2.22

| H | Amina libre (10) δH ¹ (ppm) | Derivado (21) δH ¹ (ppm) | ΔδH ¹ (*) δH ¹ ₍₂₁₎ -δH ¹ ₍₁₀₎ |
|----|---|--|--|
| 15 | 4.08 | 5.11 | +1.03 |
| 17 | 7.31 | 7.20 | -0.11 |
| 18 | 7.31 | 7.28 | -0.03 |
| 19 | 7.31 | 7.23 | -0.08 |
| 20 | 7.31 | 7.28 | -0.03 |
| 21 | 7.31 | 7.20 | -0.11 |
| 22 | 1.37 | 1.32 | -0.05 |

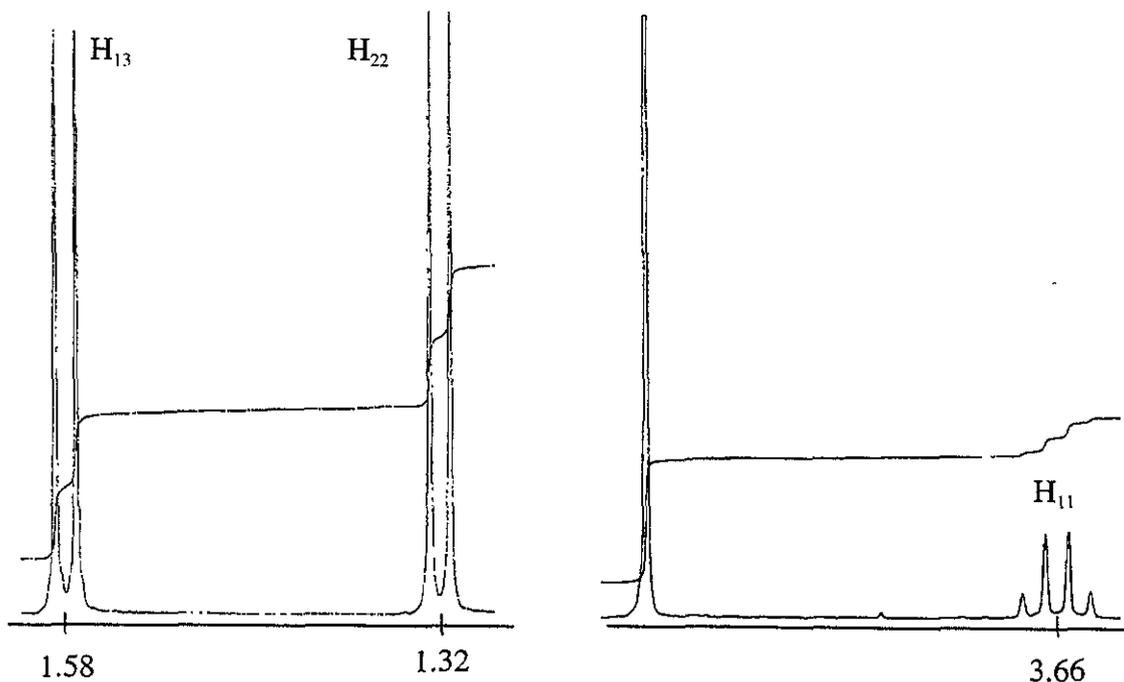
(*)El signo (+) indica que el protón experimenta un corrimiento a campo bajo, por el contrario el signo (-) indica que el protón experimenta un corrimiento hacia alto campo.

Las inducciones provocadas al fragmento lateral del derivado naproxénico son de magnitudes pequeñas, lo cual indica que la protección provocada por el oblato naftalénico no es intensa, y que dicho fragmento se encuentra considerablemente alejado del cono de protección que forma el (*S*)-naproxén. El conformero de mínima energía (estructura 2.11) que fue calculado empleando el programa CS Chem 3D Cambridgesoft. Co. que utiliza el sistema MM2 esta acorde con los resultados obtenidos de los ΔδH¹.



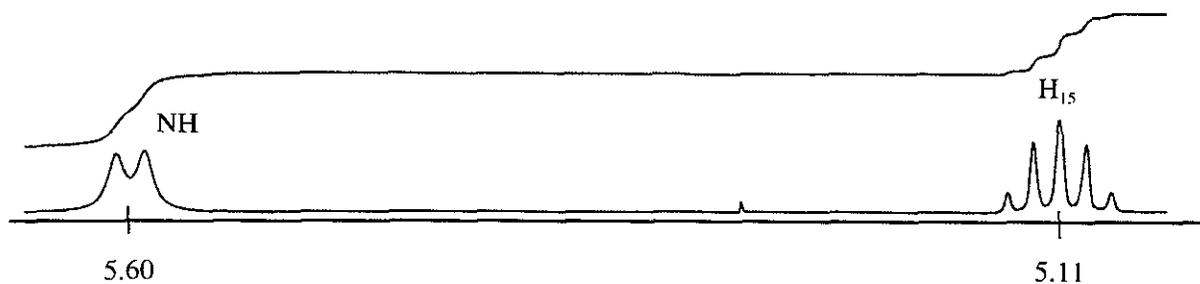
Estructura 2.11

Los desplazamientos inducidos, a pesar de ser pequeños son útiles para llevar a cabo la diferenciación diastereomérica, caso que se discutirá posteriormente. Las señales que proporcionan tal herramienta son las localizadas a campo más alto y corresponden a los protones H_{22} del fragmento lateral y los protones H_{11} y H_{13} del naproxén.



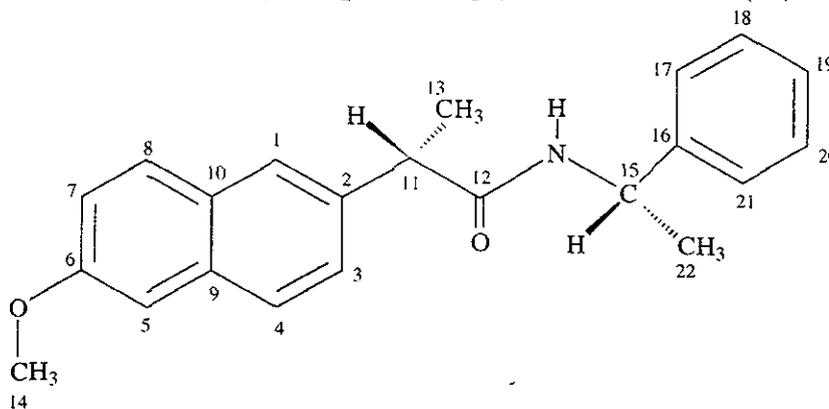
Espectro 2.23 (izquierda) Señales correspondientes a los protones H_{13} y H_{22} del [N-(S)-naproxenoil]-(R)-feniletilamina. **Espectro 2.24** (derecha) Señal correspondiente al protón H_{11} del [N-(S)-naproxenoil]-(R)-feniletilamina.

Los desplazamientos químicos de los protones H_{15} y amídico no son discriminantes del par diasterómero, ya que son muy parecidos y presentan sobreposición de señales cuando se encuentran como mezcla diasteromérica.



Espectro 2.24 Señales correspondientes a los protones H_{15} y amídico del [N-(S)-naproxenoil]-(R)-feniletilamina.

2.11 [N-(S)-naproxenoil]-(S)-feniletilamina (22)



La tabla 2.23 muestra los δH^1 y los δC^{13} , así como las colectividades homo y heteronucleares a uno y dos o tres enlaces para la molécula del compuesto 20.

Tabla 2.23

| 13C | δ (ppm) | HMQC (mult, J_{Hz}) | HMBC | COSY |
|-----|----------------|---------------------------|---|------------------------------------|
| 1 | 126.1 | 7.61 (d, 1.6) | (H ₃) 7.33, (H ₉) 7.66 | |
| 2 | 136.5 | | (H ₄) 7.70, (H ₁₃) 1.57 | |
| 3 | 129.0 | 7.33 (dd, 1.9, 8.5) | (H ₁) 7.61, (H ₁₁) 3.70 | (H ₄) 7.70 |
| 4 | 127.4 | 7.70 (d, 8.5) | (H ₂) 7.12 | (H ₃) 7.33 |
| 5 | 105.5 | 7.12 (d, 2.5) | (H ₇) 7.15, (H ₁) 7.70 | |
| 6 | 157.9 | | (H ₈) 7.66, (H ₁₄) 3.91 | |
| 7 | 119.0 | 7.15 (dd, 2.6, 8.9) | (H ₃) 7.12 | (H ₈) 7.66 |
| 8 | 129.2 | 7.66 (d, 8.9) | (H ₁) 7.61 | (H ₇) 7.112 |
| 9 | 133.7 | | (H ₃) 7.33, (H ₁) 7.61, (H ₉) 7.66 | |
| 10 | 129.9 | | (H ₇) 7.15, (H ₈) 7.12, (H ₃) 7.70 | |
| 11 | 46.9 | 3.72 (c, 7.2) | (H ₁₃) 1.57, (H ₁) 7.61, (H ₃) 7.33 | (H ₁₃) 1.57 |
| 12 | 173.4 | | (H ₁₁) 3.72, (H ₁₃) 1.57, (H ₁₅) 5.11 | |
| 13 | 18.5 | 1.57 (d, 7.2) | (H ₁₁) 3.72 | (H ₁₁) 3.72 |
| 14 | 55.3 | 3.91 | | |
| 15 | 48.6 | 5.11 (q, 7.3) | (H _{17,21}) 7.09, (H ₂₂) 1.38 | (NH) 5.63, (H ₂₂) 1.37 |
| 16 | 143.4 | | (H ₂₂) 1.38, (H ₁₅) 5.11, (H ₁₈) 7.20 | |
| 17 | 125.8 | 7.09 | (H ₂₁) 7.09, (H ₁₅) 5.11 | (H ₁₈) 7.20 |
| 18 | 128.4 | 7.20 | (H ₂₁) 7.09, (H ₂₀) 7.20 | (H ₁₇) 7.09 |
| 19 | 127.2 | 7.18 | (H _{17,21}) 7.09 | (H _{18,20}) 7.20 |
| 20 | 128.4 | 7.20 | (H ₂₁) 7.09, (H ₁₈) 7.20 | (H ₁₉) 7.09 |
| 21 | 125.8 | 7.09 | (H ₁₇) 7.09, (H ₂₀) 7.20 | (H ₂₀) 7.20 |
| 22 | 21.9 | 1.37 (d, 7.0) | | (H ₁₅) 5.11 |

| | δ_{ppm} (multi, J_{Hz}) |
|----|-----------------------------------|
| NH | 5.63 (d, 7.5) |

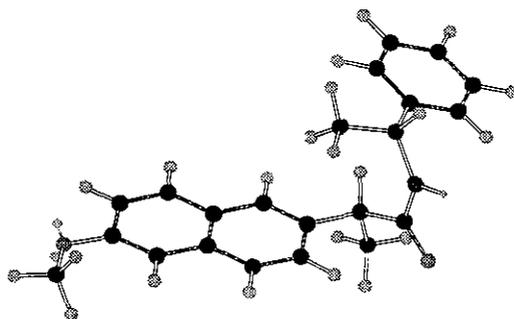
La tabla 2.24 muestra la diferencia entre los desplazamientos químicos de los protones del fragmento lateral del derivado naproxénico 22 y los desplazamientos químicos de la *S*-feniletilamina. Los resultados observados son los siguientes: el protón H₁₅ presenta un efecto local debido a la densidad electrónica de los átomos adyacentes que lo inducen hacia campo bajo. Los protones H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁ y H₂₂ presentan inducción anisotrópica hacia campos ligeramente más altos. Cabe destacar que en la amina libre los protones correspondientes a la porción aromática de la *S*-feniletilamina no son espectroscópicamente diferenciables, al introducir el fragmento naftalénico, estos protones se vuelven no equivalentes, generando un espectro de ¹H sumamente complejo.

Tabla 2.24

| H | Amina libre (11) δH ¹ (ppm) | Derivado (22) δH ¹ (ppm) | ΔδH ¹ (*) δH ¹ ₍₂₂₎ -δH ¹ ₍₁₁₎ |
|----|---|--|--|
| 15 | 4.08 | 5.11 | +1.03 |
| 17 | 7.31 | 7.09 | -0.22 |
| 18 | 7.31 | 7.20 | -0.11 |
| 19 | 7.31 | 7.18 | -0.13 |
| 20 | 7.31 | 7.20 | -0.11 |
| 21 | 7.31 | 7.09 | -0.22 |
| 22 | 1.37 | 1.37 | -0.00 |

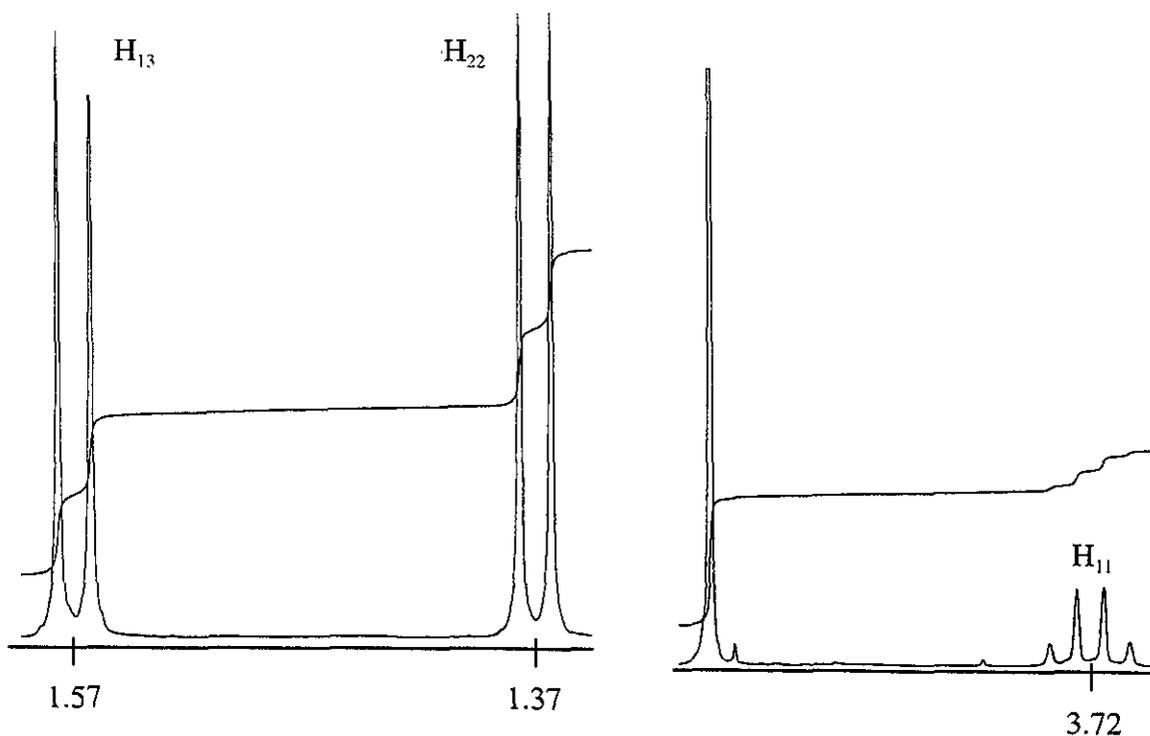
(*)El signo (+) indica que el protón experimenta un corrimiento a campo bajo, por el contrario el signo (-) indica que el protón experimenta un corrimiento hacia alto campo.

Al igual que para el derivado naproxénico de (*R*)-feniletilamina las inducciones provocadas al fragmento lateral del derivado naproxénico 22 son de magnitud pequeña, lo que indica que la protección provocada por el oblato naftalénico no es eficiente, y que dicho fragmento se encuentra considerablemente alejado del cono de protección que forma el (*S*)-naproxén. La estructura del conformero de mínima energía (estructura 2.12) es propuesta con base en los resultados de los ΔδH¹ entre la amina libre y el derivado naproxénico y fue calculada empleando el programa CS Chem 3D Cambridgesoft. Co. que utiliza el sistema MM2.



Estructura 2.12

Al igual que en el derivado anterior (compuesto 21), las señales que proporcionan la herramienta para llevar a cabo la diferenciación diastereomérica son las localizadas a campo más alto y corresponden a los protones H_{22} del fragmento lateral y los protones de naproxén H_{11} y H_{13} .



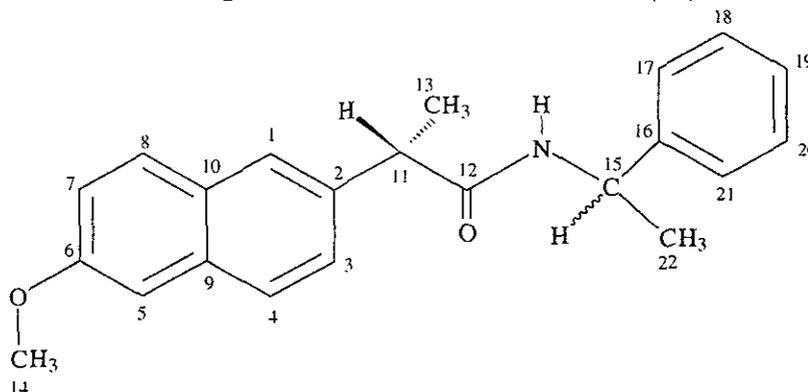
Espectro 2.25 (izquierda) Desplazamientos químicos de los protones H_{13} y H_{22} en el derivado naproxénico de *S*-feniletilamina. **Espectro 2.26** (derecha) Desplazamiento químico del protón H_{11} en el derivado naproxénico de *S*-feniletilamina.

Los desplazamientos químicos de los protones H_{15} y amídico no son discriminantes del par diastereomérico, ya que son muy parecidos y presentan sobreposición de señales cuando se encuentran como mezcla diastereomérica.



Espectro 2.27 Desplazamientos químicos de los protones H_{15} y amídico en el derivado naproxénico de *S*-feniletilamina.

2.12 [N-(S)-naproxenoil]-(RS)-feniletilamina (23)



La tabla 2.25 muestra los δH^1 y los δC^{13} , así como las colectividades homo y heteronucleares a uno y dos o tres enlaces para la molécula del compuesto 20.

Tabla 2.25

| ^{13}C | δ (ppm) | | HMQC (mult, J_{Hz}) | | HMBC | COSY |
|----------|----------------|--------|------------------------|---------------------|-----------------------|------------------|
| | R | S | R | S | | |
| 1 | 126.1 | 126.10 | 7.65 (d, 1.0) | 7.61 (d, 1.6) | H_{2s}, H_{11}, H_8 | |
| 2 | 136.6 | 136.46 | | | H_{13}, H_{14} | |
| 3 | 126.2 | 128.98 | 7.38 (dd, 2.0, 8.5) | 7.33 (dd, 1.9, 8.5) | H_1, H_{11} | H_4 |
| 4 | 127.5 | 127.41 | 7.72 (d, 8.5) | 7.70 (d, 8.5) | H_5 | H_3 |
| 5 | 105.7 | 105.49 | 7.13 (d, 2.5) | 7.12 (d, 2.5) | H_4, H_7 | |
| 6 | 157.8 | 157.93 | | | H_{13}, H_8 | |
| 7 | 119.1 | 119.03 | 7.16 (dd, 2.5, 9.0) | 7.15 (dd, 2.6, 8.9) | H_5 | H_8 |
| 8 | 129.2 | 129.19 | 7.70 (d, 9.0) | 7.66 (d, 8.9) | H_1 | H_7 |
| 9 | 133.8 | 133.66 | | | H_3, H_1, H_8 | |
| 10 | 129.0 | 128.99 | | | H_3, H_5, H_7 | |
| 11 | 47.1 | 46.90 | 3.66 (c, 7.0) | 3.72 (c, 7.2) | H_3, H_1, H_3, NH | H_{13} |
| 12 | 173.3 | 173.40 | | | H_{13}, H_{15} | |
| 13 | 18.6 | 18.54 | 1.58 (d, 7.0) | 1.57 (d, 7.2) | | H_{11} |
| 14 | 55.3 | 55.27 | 3.91 (s) | 3.91 | | |
| 15 | 48.7 | 48.58 | 5.11 (q, 7.0) | 5.11 (q, 7.3) | H_{17}, H_{21} | H_{22} |
| 16 | 143.2 | 143.36 | | | H_{18}, H_{20} | |
| 17 | 126.1 | 125.82 | 7.20 (m) | 7.09 | H_5, H_{10}, H_{21} | H_{18} |
| 18 | 128.6 | 128.43 | 7.28 (m) | 7.20 | H_{20} | H_{17}, H_{19} |
| 19 | 127.2 | 127.16 | 7.23 (m) | 7.18 | H_{17}, H_{21} | H_{18}, H_{20} |
| 20 | 128.6 | 128.43 | 7.28 (m) | 7.20 | H_{20} | H_{19}, H_{21} |
| 21 | 126.1 | 125.82 | 7.20 (m) | 7.09 | H_{21}, H_{17} | H_{20} |
| 22 | 21.5 | 21.90 | 1.32 (d, 7.0) | 1.37 (d, 7.0) | NH | H_{15}, NH |

| | R δ_{ppm} (multi, J_{Hz}) | S δ_{ppm} (multi, J_{Hz}) |
|----|-------------------------------------|-------------------------------------|
| NH | 5.60 (d, 7.5) | 5.63 (d, 7.5) |

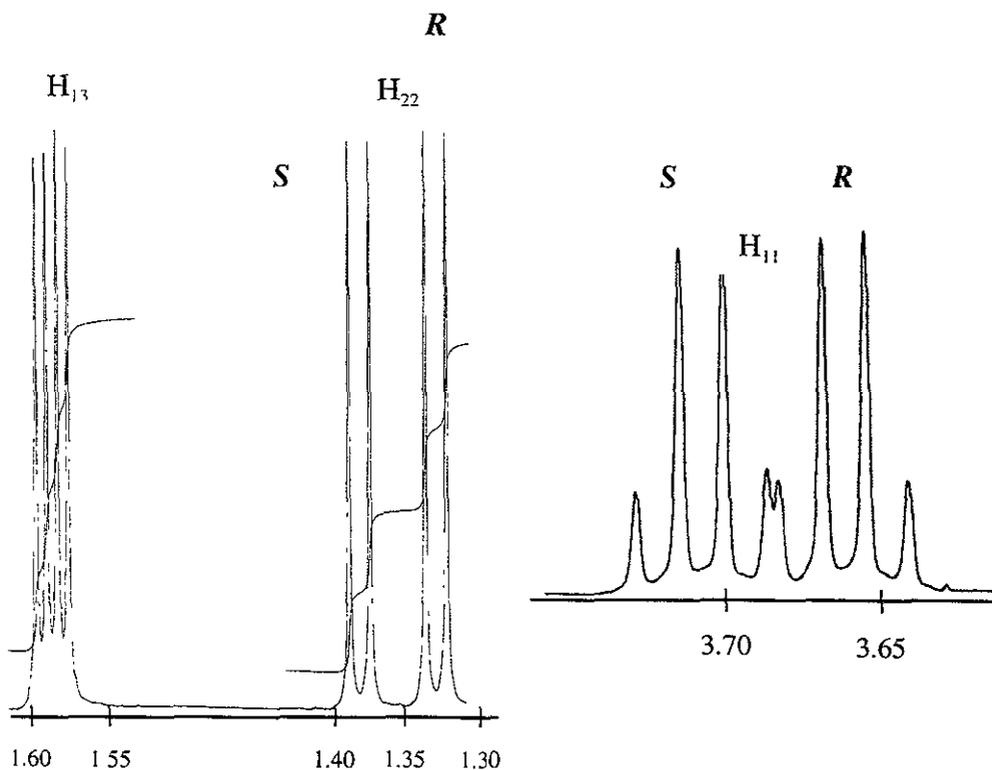
La tabla 2.26 presenta la comparación entre los desplazamientos químicos de la (\pm)-feniletilamina y [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)-feniletilamina. Como se ha mencionado con anterioridad, la magnitud de las inducciones es pequeña y las señales de los protones del fragmento lateral son las que proporcionan la herramienta para llevar a cabo la diferenciación entre un diastéromero y otro.

Tabla 2.26

| H | Amina libre (12) δH^1 (ppm) | Derivado (23) | | $\Delta\delta H^1$ (*) | |
|----|--|--------------------|----------|---|----------|
| | | δH^1 (ppm) | | $\delta H^1_{(23)} - \delta H^1_{(12)}$ | |
| | | <i>R</i> | <i>S</i> | <i>R</i> | <i>S</i> |
| 15 | 4.09 | 5.11 | 5.11 | +1.03 | +1.03 |
| 17 | 7.31 | 7.20 | 7.09 | -0.11 | -0.22 |
| 18 | 7.31 | 7.28 | 7.20 | -0.03 | -0.11 |
| 19 | 7.31 | 7.23 | 7.18 | -0.08 | -0.13 |
| 20 | 7.31 | 7.28 | 7.20 | -0.03 | -0.11 |
| 21 | 7.31 | 7.20 | 7.09 | -0.11 | -0.22 |
| 22 | 1.37 | 1.32 | 1.37 | -0.05 | -0.00 |

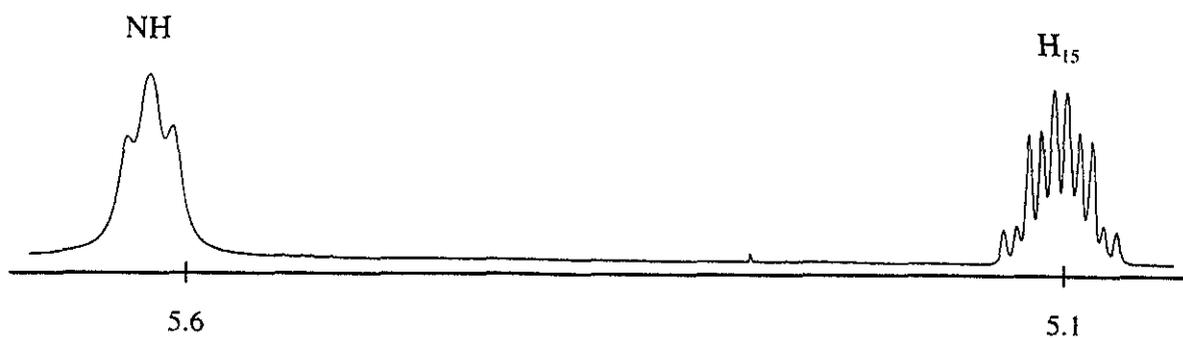
(*)El signo (+) indica que el protón experimenta un corrimiento a campo bajo, por el contrario el signo (-) indica que el protón experimenta un corrimiento hacia alto campo.

Otras dos señales que fueron de gran ayuda para la distinción del par diastéromérico son las de los protones H_{11} y H_{13} , que ilustran de una manera clara en su espectro de protón la diferencia en los desplazamientos químicos.



Espectro 2.28 (izquierda) Desplazamientos químicos de los protones H_{13} y H_{22} en la mezcla diastereomérica de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)-feniletilamina. **Espectro 2.29** (derecha) Desplazamientos químicos del protón H_{11} en la mezcla diastereomérica de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)-feniletilamina.

Como se mencionó, los desplazamientos químicos de los protones H_{15} y amídico son muy parecidos en ambos diastereómeros por lo que estas señales no fueron primordiales en la distinción.



Espectro 2.30 Desplazamientos químicos de los protones H_{15} y amídicos en la mezcla diastereomérica de [N-(*S*)-naproxenoil]-(*RS*)-feniletilamina.

Al analizar en las tablas las diferencias de desplazamientos químicos entre el éster libre y su derivado con naproxén, se observan efectos anisotrópicos magnéticos debidos a la generación de corrientes electrónicas del sistema de electrones π del sistema naftalénico del (*S*)-naproxén. Dependiendo de las interacciones espaciales entre esta nube electrónica y el fragmento lateral correspondiente al aminoácido, dichas diferencias pueden ser dirigidas a campos más bajos, si los protones afectados se encuentran laterales al sistema naftalénico. O por el contrario, el desplazamiento anisotrópico puede dirigirse a campos más altos cuando los espines afectados se colocan espacialmente sobre el oblato naftalénico de la estructura del (*S*)-naproxén. Ambas condiciones son observadas en los derivados obtenidos.

Un aspecto importante que cabe destacar, es el hecho de que los protones de la zona aromática, ubicada entre 7 y 8 ppm, pertenecientes al anillo naftalénico de (*S*)-naproxén, sufren también modificaciones en sus desplazamientos químicos, estas alteraciones son más evidentes en aquellos derivados en donde el aminoácido contiene en su estructura oblatos aromáticos (caso específico el de los ésteres metílicos de *R* y *S* fenilglicina y los derivados de la feniletilamina). Esto puede atribuirse a las interacciones espaciales del fragmento aromático del aminoácido con el sistema naftalénico del (*S*)-naproxén.

Cabe destacar también la preferencia que existe de los derivados naproxénicos de los ésteres metílicos de aminoácidos con configuraciones *R*, a colocarse por encima o por debajo del oblato naftalénico de (*S*)-naproxén, lo cual provoca que la inducción anisotrópica observada en estos derivados sea de mayor intensidad que para sus correspondientes diastereoisómeros, lo que marcó la pauta para llevar a cabo la diferenciación.

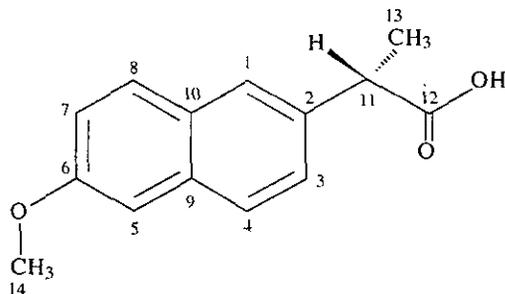
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se obtuvieron en un equipo VARIAN GEMINI-300 y VARIAN 500 MHz, utilizando como disolvente CDCl_3 y en algunos casos DMSO y como referencia $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$. La espectroscopía de Infrarrojo se realizó en un espectrómetro NICOLET 55X y PERKIN ELMER 1720X, utilizando pastilla de KBr en sólidos. Los patrones de fragmentación fueron determinados por impacto electrónico en un equipo HEWLETT PACKARD 5985B. Las actividades ópticas se midieron en un polarímetro marca JASCO, modelo DIP-360 utilizando lámpara de sodio. Las reacciones se llevaron a cabo en reactor de vidrio de 100 mL, equipado con agitación magnética. Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina utilizando placas de sílice MERCK 60 F254. Los derivados obtenidos se purificaron por cromatografía en columna utilizando gel de sílice con tamaño de malla 70/230. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato FISHER JOHNS a una velocidad de calentamiento de $20^\circ/\text{min}$.

Se utilizaron como materia prima (*S*)-naproxén (1) (Fluka), la (*R*)-feniletilamina (10), (*S*)-feniletilamina (11), (\pm)-feniletilamina (12), los clorhidratos de los ésteres metílicos de los aminoácidos de: (*R*)-fenilglicina (7), (*S*)-fenilglicina (8) y (*S*)-Prolina (9) (Aldrich).

Para los casos del ácido γ -aminobutírico, (*R*)-leucina, (*S*)-leucina (Fluka), ácido (\pm)-aspártico y ácido (\pm)- α -aminobutírico (Eastman Organic Chemicals), la esterificación se llevó a cabo siguiendo las rutas de síntesis que a continuación se describen:

3.1 Caracterización de (S)-Naproxén (I)



$$[\alpha]_D^{20} = +66$$

PM = 230 g/mol

PF = 157-158 °C

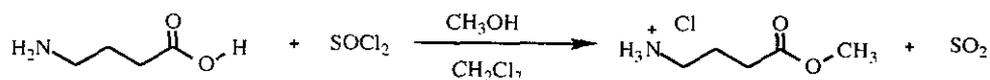
EM (m/z, %Int) 185 (100), 230 (60), 141 (35), 170 (15), 115 (12), 153 (10), 139 (5).

IR-1 (KBr, cm^{-1}) 3203, 2975, 1727, 1685, 1604, 1393, 1265, 1227, 1176, 1158, 1028, 861, 819.

^1H -1 (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 12.30 (s, 1H, COOH); 7.78 (d, 1H⁴, J=9.0 Hz); 7.75 (d, 1H⁸, J=8.5 Hz); 7.71 (d, 1H¹, J=1.5 Hz); 7.39 (dd, 1H³, J=2.5, 8.25 Hz); 7.27 (d 1H⁵, J=2.5 Hz); 7.13 (dd, 1H⁷, J=2.0, 8.75 Hz); 3.84 (s, 3H¹⁴); 3.79 (c, 1H¹¹, J=7.2 Hz); 1.43 (d, 3H¹³, J=7.2 Hz).

^{13}C -1 (175 MHz, CDCl_3 , ppm) 180.72 (1C¹²), 157.69 (1C⁶), 134.85 (1C²), 133.80 (1C⁹), 129.27 (1C⁸), 128.88 (1C¹⁰), 127.20 (1C⁴), 126.16 (1C¹), 126.11 (1C³), 118.99 (1C⁷), 105.60 (1C⁵), 55.26 (1C¹⁴), 45.25 (1C¹¹), 18,10 (1C¹³).

3.2 Síntesis y caracterización del γ -aminobutirato de metilo (2)



Se disolvieron 200 mg (1 eq) de ácido γ -aminobutírico en 20 mL de diclorometano a temperatura ambiente, se adicionaron 0.17 mL (1.2 eq) de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos, transcurrido este tiempo se agregaron 10 mL de metanol frío y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación 30 minutos más. Terminada la reacción se procedió a eliminar el disolvente mediante destilación a presión reducida y el producto se reecristalizó de una mezcla de etanol-éter etílico. La reacción se siguió por cromatografía en capa delgada de sílice utilizando como fase móvil una mezcla de diclorometano-metanol 95:05. Se obtuvieron 251 mg de producto.

Rendimiento: 83.7 %

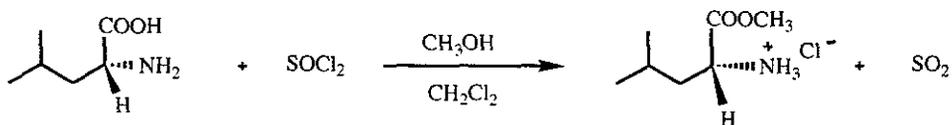
PF = 125-127 °C

IR-2 (KBr, cm⁻¹) 3411, 3037, 2426, 1722, 1630, 1495, 1410, 1289, 1200, 1132, 981, 768.

¹H-2 (300 MHz, CDCl₃-DMSO ppm) 8.10 (s, 2H, NH); 4.13 (s, 1H, HCl); 3.68 (s, 3H¹⁹); 3.12 (t, 2H¹⁵, J=8 Hz); 2.54 (t, 2H¹⁷, J=8 Hz); 2.10 (q, 2H¹⁶, J=8 Hz).

¹³C-2 (75 MHz, CDCl₃-DMSO ppm) 175.7 (1C¹⁸), 52.7 (1C¹⁹), 40.4 (1C¹⁵), 35.6 (1C¹⁷), 26.1 (1C¹⁶).

3.3 Síntesis y caracterización del éster metílico de (*R*)-leucina (3)



Se sigue el mismo procedimiento que para el compuesto 2, utilizando 200 mg de (*R*)-Leucina (1 eq) y 0.13 mL (1.2 eq) de cloruro de tionilo. Obteniéndose 225 mg de clorhidrato del éster metílico de (*R*)-Leucina.

Rendimiento: 81 %

PF = 174 176 °C

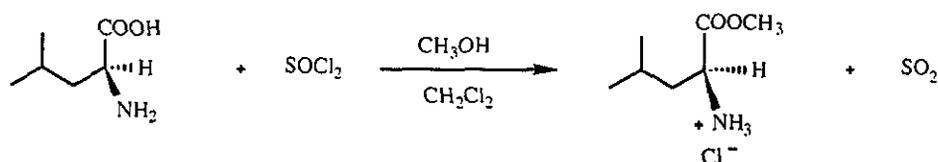
$[\alpha]_D^{20} = -12.9$

IR-3 (KBr, cm^{-1}) 2960, 2660, 2000, 1743, 1584, 1492, 1369, 1250, 1212, 1139, 1038, 911, 834, 805, 754.

^1H -3 (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 8.52 (s, 2H, NH₂); 4.61 (s, 1H, HCl); 3.85, (t, 1H¹⁵, J=7 Hz); 3.80 (s, 3H²¹); 3.73 (t, 1H¹⁵, J=7 Hz); 1.86 (m, 1H¹⁷, J= 7 Hz); 1.75 (cd, 2H¹⁶, J=7 Hz, J=3.6 Hz); 0.95 (d, 3H¹⁹, J= 3.6 Hz); .97 (d, 3H¹⁸, J= 3.6 Hz).

^{13}C -3 (75 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 170.2 (1C²⁰), 52.7 (1C²¹), 50.9 (1C¹⁵), 39.2 (1C¹⁶), 24.0 (1C¹⁷), 22.4 (1C¹⁹) 22.0 (1C¹⁸).

3.4 Síntesis y caracterización del éster metílico de (*S*)-leucina (4)



Se sigue el mismo procedimiento que para el compuesto 2, utilizando 200 mg de (*S*)-leucina (1eq) y 0.13 mL (1.2 eq) de cloruro de tionilo. Se obtuvieron 237 mg de producto.

Rendimiento: 85.6%

PF = 148-150 °C

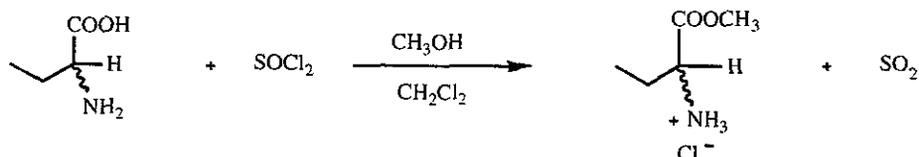
$[\alpha]_D^{20} = +13$

IR-4 (KBr, cm^{-1}) 3406, 3013, 2959, 2657, 2002, 1744, 1584, 1488, 1387, 1368, 1251, 1213, 1182, 1141, 806.

^1H -4 (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 8.80 (s, 2H, NH); 4.22 (s, 1H, HCl); 3.85, 3.73 (t, 1H¹⁵, J=7.2 Hz); 3.79 (s, 3H²¹); 1.85 (n, 1H¹⁷, J=7.2 Hz); 1.73 (c, 2H¹⁶, J=7.2 Hz) 0.97 (d, 3H¹⁸, J=6.6 Hz), 0.94 (d, 3H¹⁹, J=6.6 Hz).

^{13}C -4 (75 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 170.2 (1C²⁰), 52.7 (1C²¹), 50.9 (1C¹⁵), 39.2 (1C¹⁶), 24.0 (1C¹⁷), 22.4 (1C¹⁹) 22.0 (1C¹⁸).

3.5 Síntesis y caracterización del (\pm)- α -aminobutirato de metilo (5)



Se sigue el mismo procedimiento que para el compuesto 2, utilizando 200 mg (1 eq) de la mezcla enantiomérica del ácido (\pm)- α -aminobutírico y 0.17 mL (1.2 eq) de cloruro de tionilo. Se obtuvieron 238 mg de producto.

Rendimiento: 80.3 %

PF = 169-172 °C

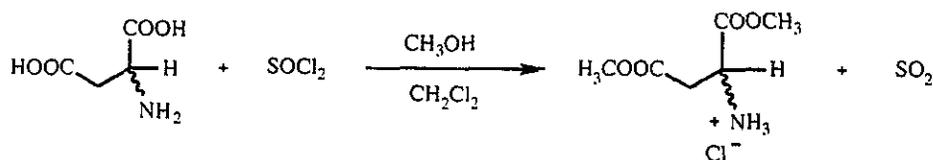
$[\alpha]_D^{20} = 0$

IR-5 (KBr, cm^{-1}) 3410, 3022, 2604, 2545, 1966, 1732, 1600, 1583, 1484, 1461, 1429, 1217, 1167, 1119, 830, 784.

^1H -5 (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 8.53 (s, 2H, NH), 3.81 (s, 3H¹⁹), 3.78 (t, 1H¹⁵, J= 6 Hz), 1.98 (q, 2H¹⁶, J= 6.0, 7.5 Hz), 1.04 (t, 3H¹⁷, J=7.5 Hz).

^{13}C -5 (75 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 175.5 (1C¹⁸), 56.7 (1C¹⁵), 52.9 (1C¹⁹), 24.6 (1C¹⁶), 9.4 (1C¹⁷).

3.6 Síntesis y caracterización del aspartato de dimetilo (6)



Se sigue el mismo procedimiento que para el compuesto 2, utilizando 200 mg (1 eq) de la mezcla enantiomérica del ácido (\pm)-aspártico y 0.26 mL (2.4 eq) de cloruro de tionilo. Obteniéndose 267 mg del producto de reacción.

Rendimiento: 90 %

PF = 134-136 °C

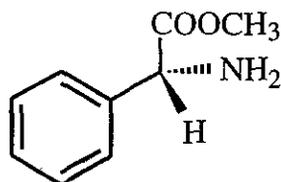
$[\alpha]_D^{20} = 0$

IR-6 (KBr, cm^{-1}) 3427, 3221, 3170, 2945, 2696, 2615, 1762, 1718, 1606, 1492, 1444, 1388, 1290, 1224, 1203, 1132, 1089, 995, 840, 817.

^1H -6 (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 8.62 (s, 2H, NH_2); 4.29 (t, 1 H^{15} , $J=5.7$ Hz), 4.16 (t, 1 H^{15} , $J=5.7$ Hz); 3.80 (s, 3 H^{20}); 3.71 (s, 3 H^{18}); 3.11 (d, 2 H^{16} , $J=5.7$ Hz); 3.06 (d, 2 H^{16} , $J=5.7$ Hz).

^{13}C -6 (75 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 173.6 (1 C^{17}), 171.3 (1 C^{19}), 54.7 (1 C^{15}), 52.2 (1 C^{18}), 51.8 (1 C^{20}), 44.2 (1 C^{16}).

3.7 Caracterización del éster metílico de *R*-fenilglicina (7)



PF = 189-191 °C

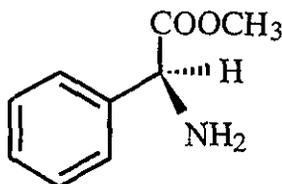
$[\alpha]_D^{20} = -118$

IR-7 (KBr, cm^{-1}) 2987, 2847, 2698, 2627, 1738, 1574, 1506, 1433, 1245, 1183, 1055, 727, 692, 499.

^1H -7 (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 9.10 (s, 2H, NH_2); 7.52 (dd, 2 $\text{H}^{18,20}$, $J=3$ Hz, $J=7$ Hz); 7.43 (t, 3 $\text{H}^{17,19,21}$, $J=3$ Hz); 5.09 (s, 1 H^{15}); 3.76 (s, 3 H^{23}); 3.38 (s, 1H, HCl).

^{13}C -7 (75 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 171.7 (1 C^{22}), 143.3 (1 C^{16}), 129.7 (2 $\text{C}^{18,20}$), 128.4 (1 C^{19}), 127.7 (2 $\text{C}^{17,21}$), 61.4 (1 C^{15}).

3.8 Caracterización del éster metílico de *S*-fenilglicina (8)



PF = 200 °C

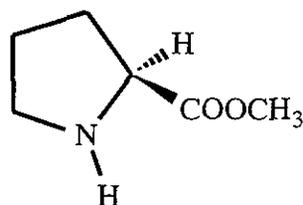
$[\alpha]_D^{20} = +120$

IR-8 (KBr, cm^{-1}) 2987, 2846, 2698, 2627, 1738, 1574, 1506, 1433, 1245, 1183, 1055, 885, 727, 692, 498.

^1H -8 (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 9.19 (s, 2H, NH_2); 7.52 (m, 2H 18,20 , $J=2$ Hz); 7.44 (m, 3H 17,19,21 , $J=1.5$ Hz); 5.07 (s, 1H 15); 3.73 (s, 3H 23); 3.38 (s, 1H, HCl).

^{13}C -8 (75 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 171.7 (1C 22), 143.3 (1C 16), 129.7 (2C 18,20), 128.4 (1C 19), 127.7 (2C 17,21), 61.4 (1C 15).

3.9 Caracterización del éster metílico de S-Prolina (9)



PF = 69-71 °C

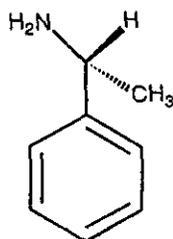
$[\alpha]_D^{20} = -31$

IR-9 (KBr, cm^{-1}) 3402, 2974, 2700, 1751, 1567, 1443, 1354, 1287, 1046, 1002.

^1H -9 (300 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 10.64 (1H, s, NH_2^+); 9.20 (1H, s, NH); 4.51 (1H 15 , dd, $J=3.5, 7.5$ Hz); 3.84 (3H 20 , s); 3.62 (1H 18 , m, $J=7.0, 7.5$); 3.51 (1H $^{18'}$, m, $J=7.0, 7.5$); 2.44 (1H 16 , m); 2.19 (1H $^{16'}$, m); 2.09 (2H 17 , m).

^{13}C -9 (75 MHz, CDCl_3 -DMSO, ppm) 175.3 (1C 19), 62.0 (1C 15), 52.5 (1C 20), 46.9 (1C 18), 29.8 (1C 16), 24.6 (1C 17).

3.10 Caracterización de (R)-feniletilamina (10)



PE = 180-181 °C

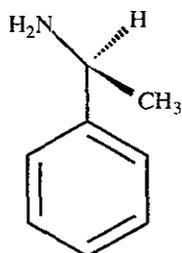
$[\alpha]_D^{20} = +38$

IR-10 (KBr, cm^{-1}) 3374, 3307, 3084, 3065, 2967, 2930, 2871, 1602, 1585, 1492, 1451, 1373, 1329, 1098, 1050, 1023, 917, 872.

^1H -10 (300 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.31 (m, $5\text{H}^{17, 18, 19, 20, 21}$); 4.08 (c, 1H^{15} , $J = 6.6$ Hz); 1.56 (s, 2H, NH_2); 1.36 (d, 3H^{22} , $J = 6.6$ Hz).

^{13}C -10 (75 MHz, CDCl_3 , ppm) 148.0 (1C^{16}), 128.4 ($2\text{C}^{18, 20}$), 126.6 (1C^{19}), 125.7 ($1\text{C}^{21, 17}$), 51.2 (1C^{15}), 25.8 (1C^{22}).

3.11 Caracterización de (*S*)-feniletilamina (11)



PE = 187 °C

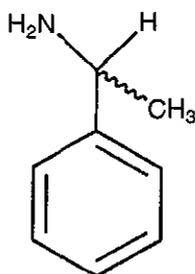
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39$

IR-11 (KBr, cm^{-1}) 3374, 3307, 2967, 1604, 1585, 1492, 1451, 1373, 1050, 1023, 919, 873.

^1H -11 (300 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.31 (m, $5\text{H}^{17, 18, 19, 20, 21}$); 4.08 (c, 1H^{15} , $J = 6.6$ Hz); 1.61 (s, 2H, NH_2); 1.37 (d, 3H^{22} , $J = 6.6$ Hz).

^{13}C -11 (75 MHz, CDCl_3 , ppm) 148.0 (1C^{16}), 128.4 ($2\text{C}^{18, 20}$), 126.6 (1C^{19}), 125.7 ($1\text{C}^{21, 17}$), 51.2 (1C^{15}), 25.8 (1C^{22}).

3.12 Caracterización de (\pm)-feniletilamina (12)



PE = 185 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$

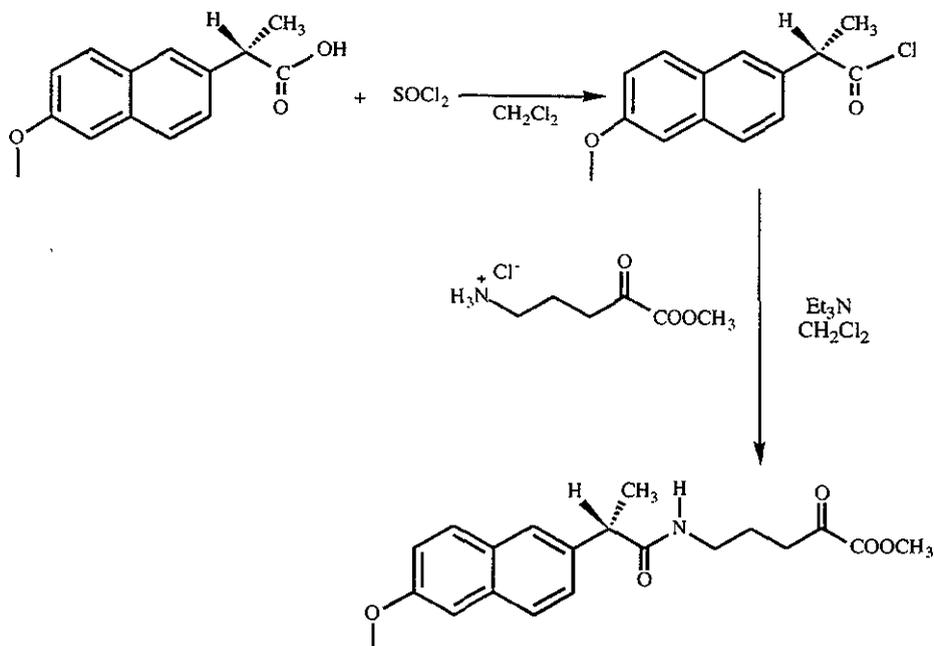
IR-12 (KBr, cm^{-1}) 3374, 3307, 3082, 3066, 2967, 2930, 2871, 1602, 1585, 1492, 1451, 1373, 1310, 1080, 1040, 1010, 920, 875.

^1H -12 (300 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.31 (m, $5\text{H}^{17, 18, 19, 20, 21}$); 4.09 (c, 1H^{15} , $J = 6.6$ Hz); 1.53 (s, 2H, NH_2); 1.37 (d, 3H^{22} , $J = 6.6$ Hz).

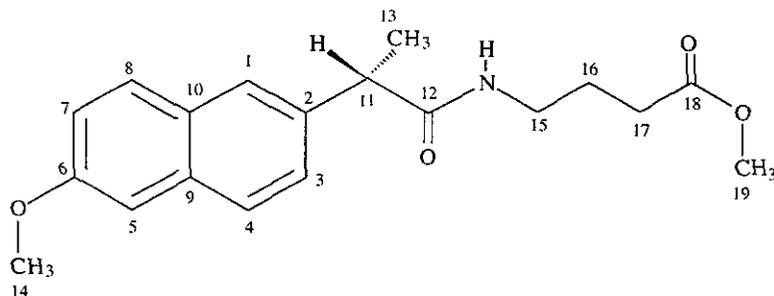
^{13}C -12 (75 MHz, CDCl_3 , ppm) 148.0 (1C^{16}), 128.4 ($2\text{C}^{18,20}$), 126.6 (1C^{19}), 125.7 ($1\text{C}^{21,17}$), 51.2 (1C^{15}), 25.8 (1C^{22}).

La síntesis de los derivados se llevó a cabo siguiendo el esquema de síntesis que se describe a continuación:

3.13 Síntesis de *[N-(S)-naproxenoil]-\gamma*-aminobutirato de metilo (13)



Se disolvieron 200 mg (1 eq) de (*S*)-naproxén en 20 mL de diclorometano a temperatura ambiente, se adicionaron 0.08 mL (1.2 eq) de cloruro de tionilo se dejó esta mezcla de reacción en agitación durante 30 minutos. Transcurrido el tiempo de reacción se eliminó el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo mediante destilación a presión reducida y el producto (cloruro de *S*-naproxilo) se secó al alto vacío. Una vez seco el producto se le adicionaron 130 mg (1.1 eq) del clorhidrato del éster metílico del ácido γ -aminobutírico en 30 mL de diclorometano la mezcla se agitó hasta disolución y se agregaron entonces gotas de trietilamina sobre baño de hielo, la mezcla reactiva se mantuvo en agitación durante 1 hora. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina de sílice utilizando como fase móvil una mezcla de diclorometano-metanol 97:03. El producto de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando sílice 70/230 y una mezcla de diclorometano-metanol 98:02 como fase móvil. Se obtuvieron 210 mg de producto.



Rendimiento 73%.

PM= 329

EM (m/z, %Int) 185 (100), 329 (45), 171 (15), 141 (10), 112 (7).

PF = 55-57°C

$[\alpha]_D^{20} = +46.92$

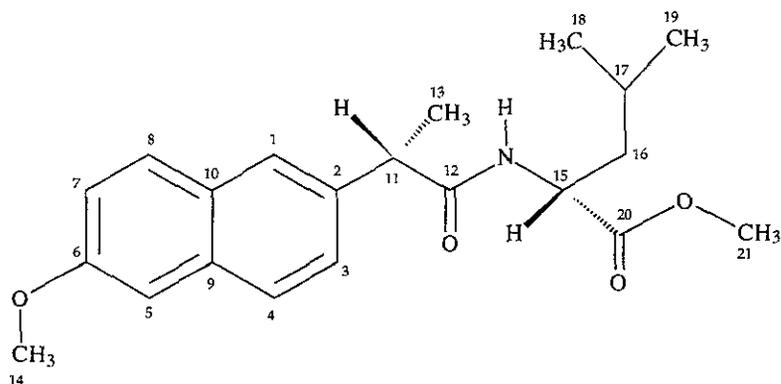
IR-13 (KBr, cm^{-1}) 3306, 3058, 2957, 1733, 1644, 1607, 1542, 1213, 1168, 1028, 856, 815, 475.

^1H -13 (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.72 (d, 1H^4 , $J=8.5$ Hz); 7.70 (d, 1H^8 , $J=8.5$); 7.65 (d, 1H^1 , $J=1.5$ Hz); 7.36 (dd, 1H^3 , $J=9$ Hz, $J=2$ Hz); 7.16 (dd, 1H^7 , $J=8.5$, $J=2.5$); 7.12 (d, 1H^5 , $J=2.5$); 5.614 (t, 1H , $J=6.5$ Hz, NH); 3.92 (s, 3H^{14}); 3.67 (c, 1H^{11} , $J=9$ Hz); 3.58 (s, 3H^{19}); 3.21 (cd, 2H^{15} , $J=6.5$ Hz); 2.24 (td, 2H^{17} , $J=6.5$ Hz); 1.74 (q, 2H^{16} , $J=9$ Hz), 1.58 (d, 3H^{13} , $J=9$ Hz).

^{13}C -13 (125 MHz, CDCl_3 , ppm) 18.47 (1C^{13}); 24.54 (1C^{16}); 31.30 (1C^{17}); 39.04 (1C^{15}); 47.06 (1C^{11}); 51.56 (1C^{19}); 55.32 (1C^{14}); 105.61 (1C^9); 119.15 (1C^7); 126.10 (1C^1); 126.24 (1C^3); 127.54 (1C^4); 128.95 (1C^5); 129.19 (1C^8); 133.72 (1C^{10}); 136.57 (1C^2); 157.71 (1C^6); 173.69 (1C^{18}); 174.44 (1C^{12}).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

3.14 Síntesis del Éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(R)-leucina (14)



Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto 13, utilizando 170 mg (1.1 eq) del clorhidrato del éster metílico de (R)-leucina. Se obtuvieron 238mg de producto.

Rendimiento: 76.7%

PM = 357 g/mol

PF = 28-30 °C

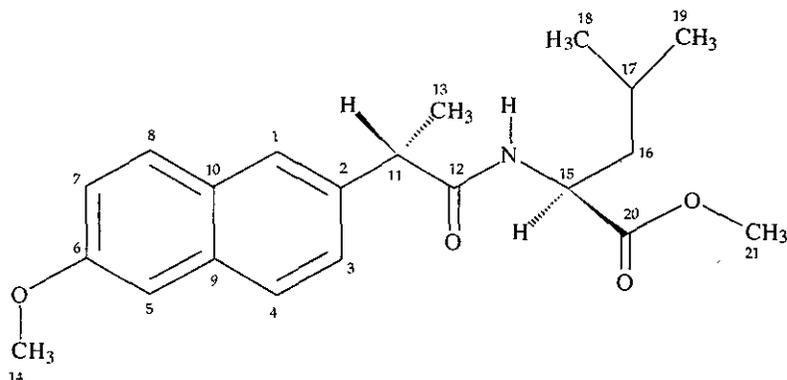
$[\alpha]_D^{20} = +43,61$

EM (m/z, %Int) 185 (100), 357 (35), 171 (16), 141 (15), 170 (13), 229 (10).

IR-14 (KBr, cm^{-1}) 3428, 2962, 2937, 2907, 1740, 1637, 1633, 1606, 1505, 1486, 1464, 1441, 1391, 1371, 1269, 1157, 1032.

^1H -14 (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.75 (d, 1H^4 , $J = 8.4$ Hz); 7.71 (d, 1H^8 , $J = 8.7$ Hz); 7.67 (d, 1H^1 , $J = 1.8$ Hz); 7.36 (dd, 1H^3 , $J = 1.8, 8.4$ Hz); 7.16 (dd, 1H^7 , $J = 2.4, 8.7$ Hz); 7.12 (d, 1H^5 , $J = 2.7$ Hz); 5.68 (d, 1H , $J = 8.1$ Hz, NH); 4.62 (t, 1H^{15} , $J = 8.7$ Hz) 4.61 (t, 1H^{15} , $J = 8.4$ Hz); 3.92 (s, 3H^{14}); 3.70 (c, 1H^{11} , $J = 7.5$ Hz); 3.69 (s, 3H^{21}); 1.58 (d, 3H^{13} , $J = 7.5$ Hz); 1.52 (t, 2H^{16} , $J = 5.2$ Hz); 1.36 (m, 1H^{17} , $J = 6.3$ Hz); 0.81 (d, 3H^{18} , $J = 6.5$ Hz); 0.77 (d, 3H^{19} , $J = 6.5$ Hz).

3.15 Síntesis del Éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(S)-leucina (15)



Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto 13, utilizando 170 mg (1.1 eq) del clorhidrato del éster metílico de (S)-leucina. Obteniéndose 255 mg de producto.

Rendimiento: 82%

PM = 357 g/mol

PF = 93-95 °C

EM (m/z, %Int) 185 (100), 357 (33), 171 (12), 141 (8), 229 (6).

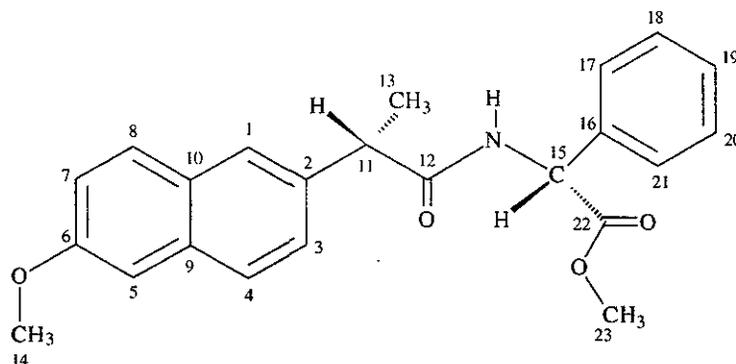
$[\alpha]_D^{20} = -12.37$

IR-15 (KBr, cm^{-1}) 3428, 2962, 2937, 2907, 1740, 1637, 1633, 1606, 1505, 1486, 1464, 1441, 1391, 1371, 1269, 1157, 1032.

^1H -15 (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.73 (d, 1H^4 , $J=8.0$ Hz); 7.72 (d, 1H^8 , $J=8.0$ Hz); 7.68 (d, 1H^1 , $J=1.5$ Hz); 7.38 (dd, 1H^3 , $J=2.0$ Hz, $J=8.0$ Hz); 7.15 (dd, 1H^7 , $J=2.5$ Hz, $J=9.0$ Hz); 7.12 (d, 1H^5 , $J=3.0$ Hz), 5.74 (d, 1H , $J=8.1$ Hz, NH); 4.60 (td, 1H^{15} , $J=5.5$, $J=9.0$ Hz); 3.92 (s, 3H^{14}); 3.73 (c, 1H^{11} , $J=7.5$ Hz); 3.63 (s, 3H^{21}); 1.60 (d, 3H^{13} , $J=7.0$ Hz); 1.56 (m, 1H^{17} , $J=6.0$ Hz, $J=1.5$ Hz); 1.40 (dd, 2H^{16} , $J=8.0$ Hz, $J=9.0$ Hz); 0.89 (d, 3H^{18} , $J=6.5$ Hz); 0.86 (d, 3H^{19} , $J=6.5$ Hz).

^{13}C -15 (125 MHz, CDCl_3 , ppm) 174.15 (1C^{12}), 173.29 (1C^{20}), 157.77 (1C^6), 135.98 (1C^2), 133.80 (1C^9), 129.26 (1C^{10}), 129.01 (1C^8), 127.50 (1C^4), 126.37 (1C^1), 126.27 (1C^3), 119.05 (1C^7), 105.71 (1C^5), 55.29 (1C^{14}), 52.08 (1C^{21}), 50.83 (1C^{15}), 46.91 (1C^{11}), 41.40 (1C^{16}), 24.85 (1C^{17}), 22.68 (1C^{19}), 21.89 (1C^{18}), 18.45 (1C^{13}).

3.16 Síntesis del éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(R)-fenilglicina (16)



Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto 13, utilizando 190 mg (1.1 eq) del clorhidrato del éster metílico de (R)-fenilglicina. Se obtuvieron 280 mg de producto.

Rendimiento: 85.3 %

PM= 377 g/mol

EM (m/z, %Int) 185 (100), 377 (33), 171 (12), 106 (10), 149 (7), 141 (5).

PF = 153-154°C

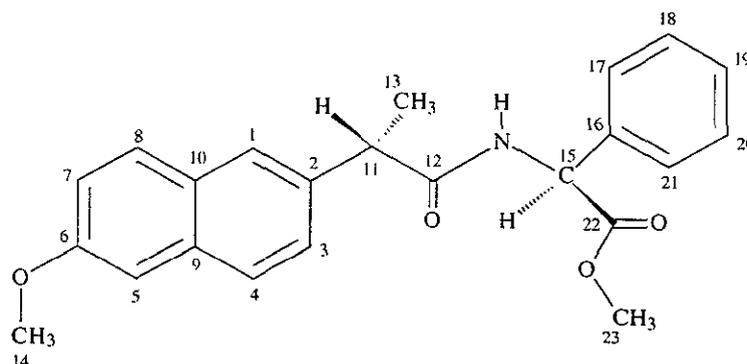
$[\alpha]_D^{20} = -7.2^\circ$

IR-16 (KBr cm^{-1}) 3363, 2944, 1743, 1654, 1608, 1527, 1457, 1212, 1167, 1022, 860.

^1H -16 (500 MHz, CDCl_3 ppm) 7.69 (d, 1H^4 , $J=8.5$ Hz); 7.65 (d, 1H^8 , $J=9$ Hz); 7.59 (d, 1H^1 , $J=1.5$ Hz); 7.32 (dd, 1H^3 , $J=2, 8.5$ Hz); 7.25 (m, 1H^{19}); 7.24 (m, $2\text{H}^{17,24}$); 7.16 (m, $2\text{H}^{18,20}$); 7.14 (dd, 1H^7 , $J=2.5, 9$ Hz); 7.11 (d, 1H^5 , $J=2.5$ Hz); 6.41 (d, 1H , $J=9$ Hz, NH); 5.54 (d, 1H^{15} , $J=9$ Hz); 3.91 (s, 3H^{14}); 3.78 (c, 1H^{11} , $J=7$ Hz); 3.67 (s, 3H^{23}); 1.56 (d, 3H^{13} , $J=7$ Hz).

^{13}C -16 (125 MHz, CDCl_3 ppm) 173.45 (1C^{12}), 171.29 (1C^{22}), 157.68 (1C^6), 136.29 (1C^{16}), 136.11 (1C^2), 133.70 (1C^9), 129.24 (1C^8), 128.95 (1C^{10}), 128.80 ($2\text{C}^{17,21}$), 128.37 (1C^{19}), 127.48 (1C^4), 127.02 ($2\text{C}^{18,20}$), 126.19 (1C^3), 126.08 (1C^1), 119.78 (1C^7), 105.60 (1C^5), 56.49 (1C^{15}), 55.29 (1C^{14}), 52.77 (1C^{23}), 46.68 (1C^{11}), 18.55 (1C^{13}).

3.17 Síntesis del Éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(S)-fenilglicina (17)



Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto 13, utilizando 190 mg (1.1 eq) del clorhidrato del éster metílico de (S)-fenilglicina. Se obtuvieron 286 mg del producto 13. Esto equivalió a un rendimiento de 87.5%.

PM = 377 g/mol

EM (m/z, %Int) 185 (100), 377 (35), 106 (13), 171 (10), 149 (8), 141 (6), 318 (5).

PF = 142-144 °C

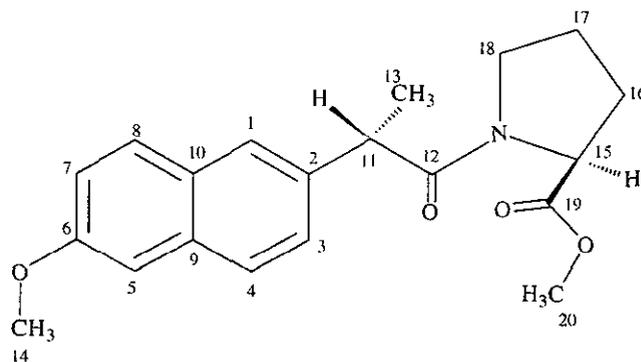
$[\alpha]_D^{20} = +43.33$

IR-17 (KBr cm^{-1}) 3319, 3061, 2950, 1739, 1647, 1607, 1536, 1269, 1211, 1026, 853, 698.

^1H -17 (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.74 (d, 1H^4 , $J=9$ Hz); 7.71 (d, 1H^8 , $J=9$ Hz); 7.64 (d, 1H^1 , $J=1.5$ Hz); 7.40 (dd, 1H^3 , $J=8.5$, Hz, $J=2$ Hz); 7.28 (m, $3\text{H}^{18, 19, 20}$); 7.24 (m, $2\text{H}^{17, 21}$), 7.15 (dd, 1H^7 , $J=9$ Hz, $J=3$ Hz); 7.12 (d 1H^5 , $J=3$ Hz); 6.42 (d, 1H , $J=8.5$ Hz, NH); 5.53 (d, 1H^{15} , $J=8.5$ Hz); 3.92 (s, 3H^{14}); 3.73 (c, 1H^{11} , $J=7$ Hz); 3.64 (s, 3H^{23} , $J=7$ Hz); 1.58 (d, 3H^{13} , $J=7$ Hz).

^{13}C -17 (125 MHz, CDCl_3 , ppm) 173.63 (1C^{12}), 171.16 (1C^{22}), 157.17 (1C^6), 135.92 (1C^2), 133.79 (1C^9), 129.28 (1C^8), 128.99 (1C^{10}), 128.92 ($3\text{C}^{18, 19, 20}$), 127.55 (1C^4), 127.17 ($2\text{C}^{17, 21}$), 126.27 (1C^1), 126.23 (1C^3), 119.11 (1C^7), 105.65 (1C^5), 56.56 (1C^{15}), 55.33 (1C^{14}), 52.72 (1C^{23}), 46.83 (1C^{11}), 18.58 (1C^{13}).

3.18 Síntesis del Éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(S)-prolina (18)



Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto 13, utilizando 160 mg (1.1 eq) del clorhidrato del éster metílico de (S)-Prolina.

PF = 115-116°C

$[\alpha]_D^{20} = +69.33$

PM = 341 g/mol

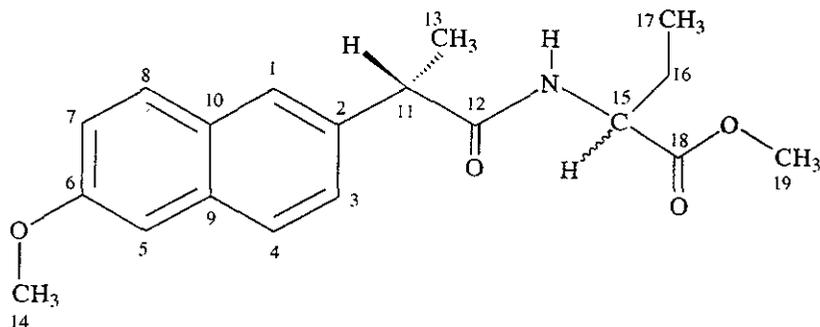
EM (m/z, %Int) 180 (100), 341 (35), 128 (37), 70 (10), 170 (8).

IR-18 (KBr cm^{-1}) 3060, 2983, 2955, 2891, 1751, 1646, 1605, 1428, 1268, 1193, 1170, 1021, 853.

^1H -18 (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.72 (1H⁸, d, J= 8.6 Hz); 7.71 (1H⁴, d, J= 8.7 Hz), 7.68 (1H¹, d, J= 2.0 Hz); 7.38 (1H³, dd, J= 8.5, 2.0 Hz); 7.14 (1H⁷, dd, J= 9.0, 2.5 Hz); 7.11 (1H⁵, d, J= 2.5 Hz); 4.55 (1H¹⁵, dd, J= 8.0, 4.0 Hz); 3.91 (3H¹⁴, s); 3.87 (1H¹¹, c, J= 7.0 Hz); 3.69 (3H²⁰, s); 3.51 (1H¹⁸, m); 3.21 (1H^{18'}, m); 2.14 (1H¹⁶, m); 1.84 (1H^{16'}, m); 1.82 (2H¹⁷, m); 1.49 (3H¹³, d, J= 7.0 Hz).

^{13}C -18 (125 MHz, CDCl_3 , ppm) 172.64 (1C¹⁹), 172.41 (1C¹²), 157.52 (1C⁶), 136.30 (1C²), 133.44 (1C⁹), 129.25 (1C⁴), 129.07 (1C¹⁰), 127.25 (1C⁸), 126.50 (1C³), 126.06 (1C¹), 118.88 (1C⁷), 105.61 (1C⁵), 59.09 (1C¹⁵), 55.34 (1C¹⁴), 52.04 (1C²⁰), 46.77 (1C¹⁸), 44.88 (1C¹¹), 28.99 (1C¹⁶), 24.90 (1C¹⁷), 20.23 (1C¹³).

3.19 Síntesis de [N-(S)-naproxenoil]-(RS)- α -aminobutirato de metilo (19)



Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto 13, utilizando 130 mg (1.1 eq) del clorhidrato del éster metílico del ácido (\pm)- α -aminobutírico. Se obtuvieron 232 mg de producto.

Rendimiento: 81 %

$[\alpha]_D^{20} = +19.56$

PF = 91-94 °C

PM = 329 g/mol

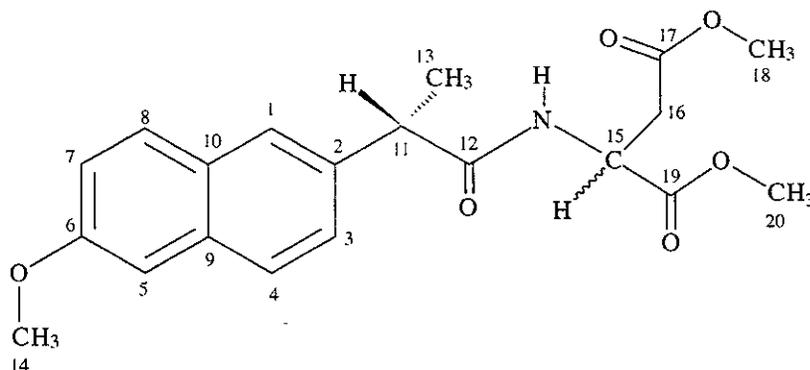
EM (m/z, %Int) 185 (100), 329 (33), 141 (17), 171 (13), 170 (12), 116 (10).

IR-19 (KBr, cm^{-1}) 3376, 2972, 1745, 1650, 1605, 1523, 1457, 1260, 1208, 1157, 1026.

^1H -19 (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.73 (1H^4 , d, $J = 8.5$ Hz); 7.72 (1H^{4*} , d, $J = 8.5$ Hz); 7.718 (1H^8 , d, $J = 8.5$ Hz); 7.713 (1H^{8*} , d, $J = 9.0$ Hz); 7.69 (1H^1 , d, $J = 1.5$ Hz); 7.68 (1H^{1*} , d, $J = 1$ Hz); 7.39 (1H^3 , dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz); 7.38 (1H^{3*} , dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz); 7.15 (1H^7 , dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz); 7.12 (1H^5 , d, $J = 3.0$ Hz); 5.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, NH); 5.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, NH^*); 4.55 (1H^{15} , m); 3.91 (3H^{14} , s); 3.75 (1H^{11} , c, $J = 7.0$ Hz); 3.74 (1H^{11*} , c, $J = 7.0$ Hz); 3.70 (3H^{19} , s); 3.64 (3H^{19*} , s); 1.60 (3H^{13} , d, $J = 7.0$ Hz); 1.58 (3H^{13*} , d, $J = 7.0$ Hz); 1.81 (1H^{16} , m); 1.59 ($1\text{H}^{16'}$, m); 0.81 (3H^{17} , t, $J = 7.5$ Hz); 0.69 (3H^{17*} , t, $J = 7.5$ Hz).

^{13}C -19 (125 MHz, CDCl_3 , ppm); 174.13 (1C^{12}), 173.95 (1C^{12*}), 172.91 (1C^{18}), 172.71 (1C^{18*}), 157.76 (1C^6), 136.43 (1C^2), 135.98 (1C^{2*}), 133.76 (1C^9), 129.27 (1C^8), 129.05 (1C^{10}), 127.50 (1C^4), 126.18 (1C^1), 126.13 (1C^6), 119.09 (1C^7), 105.70 (1C^5), 55.29 (1C^{14}), 53.32 (1C^{15}), 53.19 (1C^{15*}), 52.20 (1C^{19}), 52.14 (1C^{19*}), 46.94 (1C^{11}), 25.45 (1C^{16}), 25.40 (1C^{16*}), 18.45 (1C^{13}), 9.42 (1C^{17}), 9.29 (1C^{17*}).

3.20 Síntesis de [N-(S)-naproxenoil]-(RS)-aspartato de metilo (20)



Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto 13, utilizando 190 mg (1.1 eq) del clorhidrato del éster metílico del ácido (\pm)-aspartico. Se obtuvieron 287 mg de producto.

Rendimiento: 88.4%

PF = 95-98 °C

$[\alpha]_D^{20} = -8.15$

PM= 373 g/mol

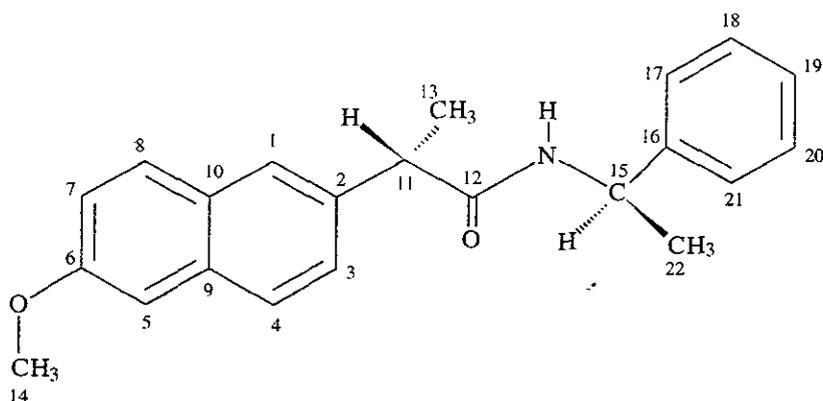
EM (m/z, %Int) 185 (100), 373 (30), 141 (15), 170 (13), 160 (12), 141 (6), 115 (8).

IR-20 (KBr, cm^{-1}) 3344, 2960, 1742, 1646, 1606, 1528, 1436, 1370, 1299, 1265, 1212, 1172, 855.

^1H -20 (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.72 (1H^4 , d, $J= 9.0$ Hz); 7.71 (1H^8 , d, $J= 8.5$ Hz); 7.70 (1H^{1*} , d, $J= 8.5$ Hz); 7.67 (1H^1 , d, $J= 1.5$ Hz); 7.65 (1H^{1*} , d, $J= 2$ Hz); 7.38 (1H^3 , dd, $J= 2.0$, 8.5 Hz), 7.35 (1H^3 , dd, $J= 2.0$, 3.5 Hz), 7.145 (1H^7 , dd, $J= 2.5$, 9.0 Hz); 7.141 (1H^{7*} , dd, $J= 2.0$, 9.0 Hz); 7.11 (1H^5 , d, $J= 2.5$ Hz); 7.10 (1H^{5*} , d, $J= 2.5$ Hz); 6.42 (1H, d, $J= 8.5$ Hz, NH); 6.39 (1H, d, $J= 8.5$ Hz, NH*); 4.82 (1H^{15} , m, $J= 8.0$, 7.5, 5.0 Hz); 3.91 (3H^{14} , s); 3.90 (3H^{14*} , s); 3.73 (1H^{11} , c, $J= 7.0$ Hz); 3.72 (1H^{11*} , c, $J= 7.0$ Hz); 3.71 (3H^{20} , s); 3.62 (3H^{20*} , s); 3.55 (3H^{18} , s); 3.38 (3H^{18*} , s); 2.89 (2H^{16} , m), 2.82 (2H^{16*} , m); 1.59 (3H^{13} , d, $J= 7.5$ Hz); 1.57 (3H^{13*} , d, $J= 7.5$ Hz).

^{13}C -20 (125 MHz, CDCl_3 , ppm) 174.09 (1C^{12}), 173.79 (1C^{12*}), 171.29 (1C^{19}), 171.12 (1C^{17}), 171.10 (1C^{17*}), 157.70 (1C^6), 136.12 (1C^2), 135.48 (1C^{2*}), 133.79 (1C^9), 133.68 (1C^{9*}), 129.26 (1C^8), 129.01 (1C^{10}), 127.42 (1C^4), 126.20 (1C^1), 126.14 (1C^{1*}), 126.07 (1C^3), 125.99 (1C^{3*}), 119.67 (1C^7), 105.67 (1C^5), 55.29 (1C^{14}); 52.71 (1C^{18}), 52.61 (1C^{20}), 51.83 (1C^{20*}), 51.67 (1C^{18*}), 48.64 (1C^{15}), 46.84 (1C^{11}), 35.95 (1C^{16}), 35.85 (1C^{16*}), 18.32 (1C^{13})

3.21 Síntesis de [N-(S)-naproxenoil]-(R)-feniletilamina (21)



Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto 13, utilizando 116 mg (1.1 eq) de (R)-feniletilamina. Se obtuvieron 263 mg de producto para dar un rendimiento del 90.1%.

$$[\alpha]_D^{20} = +59.23$$

PF = 163-164 °C

PM = 333 g/mol

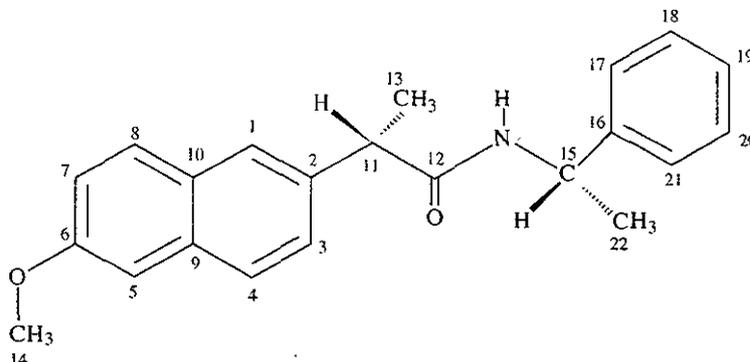
EM (m/z, %Int) 185 (100), 333 (40), 105 (13), 170 (10), 140 (8).

IR-21 (KBr, cm^{-1}) 3378, 2973, 1650, 1604, 1519, 1266, 1212, 1026, 858, 700.

^1H -21 (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.72 (d, 1H^4 , $J = 8.5$ Hz); 7.70 (d, 1H^8 , $J = 9$ Hz); 7.65 (d, 1H^1 , $J = 1.3$ Hz); 7.38 (dd, 1H^3 , $J = 1.9, 8.5$ Hz); 7.28 (m, $2\text{H}^{18,20}$, $J = 1.3, 7$ Hz); 7.22 (m, 1H^{19} , $J = 7.5$ Hz); 7.20 (m, $2\text{H}^{17,21}$, $J = 2, 7.5$ Hz); 7.15 (dd, 1H^7 , $J = 2.5, 8.75$ Hz); 7.12 (d, 1H^5 , $J = 2.5$ Hz); 5.62 (d, 1H , $J = 7.8$, NH); 5.10 (q, 1H^{15} , $J = 7.2$ Hz); 3.91 (s, 3H^{14}); 3.66 (c, 1H^{11} , $J = 7.2$ Hz); 1.57 (d, 3H^{13} , $J = 7.2$ Hz); 1.31 (d, 3H^{22} , $J = 7$ Hz).

^{13}C -21 (125 MHz, CDCl_3 , ppm) 173.21 (1C^{12}), 157.59 (1C^6), 143.07 (1C^{16}), 136.46 (1C^2), 133.61 (1C^9), 129.13 (1C^8), 128.86 (1C^{10}), 128.49 ($2\text{C}^{18,20}$), 127.40 (1C^4), 127.15 (1C^{19}), 126.21 (1C^1), 126.04 (1C^3), 125.97 ($2\text{C}^{17,21}$), 119.03 (1C^7), 105.54 (1C^5), 55.27 (1C^{14}), 48.68 (1C^{15}), 47.01 (1C^{11}), 21.51 (1C^{22}), 18.62 (1C^{13}).

3.22 Síntesis de [N-(S)-naproxenoil]-(S)-feniletilamina (22)



Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto 13, utilizando 116 mg (1.1 eq) de (S)-feniletilamina. Se obtuvieron 247 mg de producto para dar un rendimiento del 85%.

$[\alpha]_D^{20} = -13.76$

PF = 174-175 °C

PM = 333 g/mol

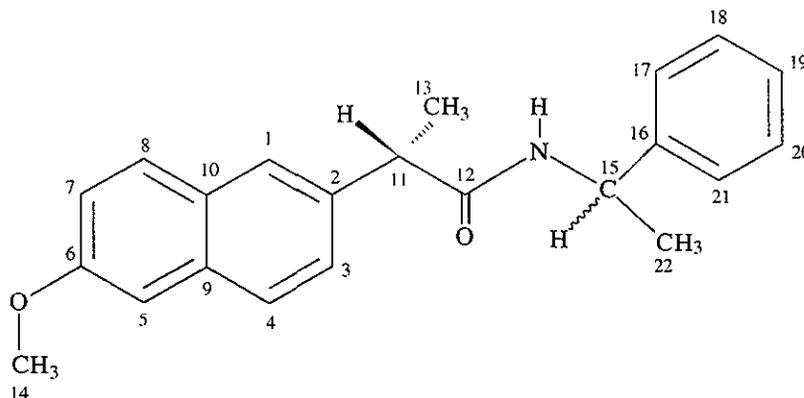
EM (m/z, %Int) 185 (100), 333 (40), 105 (13), 170 (10), 140 (8).

IR-22 (KBr, cm^{-1}) 3374, 2968, 1635, 1605, 1526, 1490, 1272, 1229, 1025, 858, 819, 766, 703.

^1H -22 (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.70 (d, 1H^4 , $J = 8.5$ Hz); 7.66 (d, 1H^8 , $J = 9$ Hz); 7.61 (d, 1H^1 , $J = 1.65$ Hz); 7.33 (dd, 1H^3 , $J = 1.9, 8.5$ Hz); 7.20 (m, $2\text{H}^{18,20}$, $J = 1.3, 7$ Hz); 7.18 (m, 1H^{19} , $J = 7.5$ Hz); 7.15 (dd, 1H^7 , $J = 2.6, 8.9$ Hz); 7.12 (d, 1H^5 , $J = 2.5$ Hz); 7.08 (m, $2\text{H}^{17,21}$, $J = 2, 7.5$ Hz); 5.62 (d, 1H , $J = 7.8$, NH); 5.11 (q, 1H^{15} , $J = 7.35$ Hz); 3.91 (s, 3H^{14}); 3.72 (c, 1H^{11} , $J = 7.2$ Hz); 1.57 (d, 3H^{13} , $J = 7.2$ Hz); 1.37 (d, 3H^{22} , $J = 7$ Hz).

^{13}C -22 (125 MHz, CDCl_3 , ppm) 173.40 (1C^{12}), 157.93 (1C^6), 143.36 (1C^{16}), 136.46 (1C^2), 133.66 (1C^9), 129.19 (1C^8), 128.99 (1C^{10}), 128.98 (1C^3), 128.43 ($2\text{C}^{18,20}$), 127.41 (1C^4), 127.16 (1C^{19}), 126.21 (1C^1), 125.82 ($2\text{C}^{17,21}$), 119.03 (1C^7), 105.49 (1C^5), 55.27 (1C^{14}), 48.58 (1C^{15}), 46.90 (1C^{11}), 21.90 (1C^{22}), 18.54 (1C^{13}).

3.23 Síntesis de [N-(S)-naproxenoil]-(RS)-feniletilamina (23)



Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto 10, utilizando 116 mg (1.1 eq) de (±)-feniletilamina. Se obtuvieron 258 mg de producto para dar un rendimiento del 88.5%.

$$[\alpha]_D^{20} = 22.40^\circ$$

PF = 144-146 °C

PM = 333 g/mol

EM (m/z, %Int) 185 (100), 333 (40), 105 (13), 170 (10), 140 (8).

IR-23 (KBr, cm^{-1}) 3354, 3314, 2970, 1642, 1606, 1529, 1505, 1450, 1392, 1269, 1228, 1213, 1027, 853, 700.

^1H -23 (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 7.72 (d, $1\text{H}^{4\text{R}}$, $J = 8.5$ Hz); 7.70 (d, $1\text{H}^{4\text{S}}$, $1\text{H}^{8\text{R}}$, $J = 8.5$ Hz); 7.66 (d, $1\text{H}^{8\text{R}}$, $J = 8.5$ Hz); 7.38 (dd, $1\text{H}^{3\text{R}}$, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz); 7.33 (dd, $1\text{H}^{3\text{S}}$, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz); 7.12 (m, $2\text{H}^{5\text{R}, 5\text{S}}$); 7.15 (m, $2\text{H}^{7\text{R}, 7\text{S}}$); 7.12 (m, $2\text{H}^{5\text{R}, 5\text{S}}$); 5.63 (t, 2H NH); 5.10 (qd, $2\text{H}^{15\text{R}, 15\text{S}}$, $J = 3.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz); 3.71 (c, $1\text{H}^{11\text{S}}$, $J = 7.0$ Hz); 3.66 (c, $1\text{H}^{11\text{R}}$, $J = 7.0$ Hz); 3.91 (s, $6\text{H}^{14\text{R}, 14\text{S}}$); 1.58 (d, $3\text{H}^{13\text{R}}$, $J = 3.0$ Hz); 1.56 (d, $3\text{H}^{13\text{S}}$, $J = 3.0$ Hz); 1.37 (d, $3\text{H}^{22\text{S}}$, $J = 7.0$ Hz); 1.32 (d, $3\text{H}^{22\text{R}}$, $J = 7.0$ Hz).

^{13}C -23 (125 MHz, CDCl_3 , ppm) 173.21 ($1\text{C}^{12\text{R}}$), 157.59 ($1\text{C}^{6\text{R}}$), 143.07 ($1\text{C}^{16\text{R}}$), 136.46 ($1\text{C}^{2\text{R}}$), 133.61 ($1\text{C}^{9\text{R}}$), 129.13 ($1\text{C}^{8\text{R}}$), 128.86 ($1\text{C}^{10\text{R}}$), 128.49 ($2\text{C}^{18\text{R}, 20\text{R}}$), 127.40 ($1\text{C}^{4\text{R}}$), 127.15 ($1\text{C}^{9\text{R}}$), 126.21 ($1\text{C}^{1\text{R}}$), 126.04 ($1\text{C}^{3\text{R}}$), 125.97 ($2\text{C}^{17\text{R}, 21\text{R}}$), 119.03 ($1\text{C}^{7\text{R}}$), 105.54 ($1\text{C}^{5\text{R}}$), 55.27 ($1\text{C}^{14\text{R}}$), 48.68 ($1\text{C}^{15\text{R}}$), 47.01 ($1\text{C}^{11\text{R}}$), 21.51 ($1\text{C}^{22\text{R}}$), 18.62 ($1\text{C}^{13\text{R}}$), 173.40 ($1\text{C}^{12\text{S}}$), 157.93 ($1\text{C}^{6\text{S}}$), 143.36 ($1\text{C}^{16\text{S}}$), 136.46 ($1\text{C}^{2\text{S}}$), 133.66 ($1\text{C}^{9\text{S}}$), 129.19 ($1\text{C}^{8\text{S}}$), 128.99 ($1\text{C}^{10\text{S}}$), 128.98 ($1\text{C}^{3\text{S}}$), 128.43 ($2\text{C}^{18\text{S}, 20\text{S}}$), 127.41 ($1\text{C}^{4\text{S}}$), 127.16 ($1\text{C}^{9\text{S}}$), 126.21 ($1\text{C}^{1\text{S}}$), 125.82 ($2\text{C}^{17\text{S}, 21\text{S}}$), 119.03 ($1\text{C}^{7\text{S}}$), 105.49 ($1\text{C}^{5\text{S}}$), 55.27 ($1\text{C}^{14\text{S}}$), 48.58 ($1\text{C}^{15\text{S}}$), 46.90 ($1\text{C}^{11\text{S}}$), 21.90 ($1\text{C}^{22\text{S}}$), 18.54 ($1\text{C}^{13\text{S}}$).

CONCLUSIONES

- Se sintetizaron derivados amídicos por reacción del cloruro de ácido de (*S*)-naproxén utilizando ésteres metílicos tanto de un aminoácido aquiral (γ -aminobutírico) como de pares enantioméricos de α -aminoácidos (*R* y *S* fenilglicina, leucina, aminobutírico y aspártico, así como *R*-prolina) y aminas aromáticas quirales (*R* y *S* fenil etilamina).
- El análisis del espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H de los derivados obtenidos, demuestra claramente el papel de agente de desplazamiento anisotrópico que puede desempeñar el naproxén, proporcionando una excelente herramienta en el análisis estructural de sistemas de espines complejos, así como en la diferencia espectroscópica de pares de enantiómeros.
- Resultó interesante apreciar la preferencia conformacional de los diastereoisómeros con configuración *R* de colocarse por encima o por debajo del plano de protección que genera la porción naftalénica de (*S*)-naproxén, y la cual es claramente visible al analizar los $\Delta\delta\text{H}^1$ entre los pares diastereoméricos.
- Queda demostrado el interesante uso de (*S*)-naproxén como agente de derivación quiral (ADQ) en la diferenciación de proporciones enantioméricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fauconnot L.; Nugier-Chauvin, C.; Nairet, Patin, H. *Tetrahedron Lett.* **38**, 7875 (1997).
2. Hyun, M.; Seon, M.; Chung-Sik, M. *J. Chromatogr.* **132**, 209 (1996).
3. Gautier, N.; Nairet, N.; Nugier-Chauvin, C.; Nairet, Patin, H. *Tetrahedron Assymetry* **8**, 501 (1997). Buist H. Peter and Marecak M. Dale *Tetrahedron Assymetry* **6**, 7 (1995). Buist H. Peter and Marecak M. Dale *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 5073 (1992).
4. Kouda, K.; Ooi, T.; Kaya, K.; Kusumi, T. *Tetrahedron Lett.* **37**, 6347 (1996). Kouda, K.; Ooi, T.; Kaya, K.; Kusumi, T. *Tetrahedron Lett.* **37**, 4541 (1996).
5. W. E. Stewart; T. H. Siddal. *Chemical Reviews.* **70** (5), 517 (1970).
6. J. March. *Advanced Organic Chemistry (Reaction, Mechanisms and Structure)*. Fourth Edition. USA 1992. Cap. 10, pp 419.
7. J. March. *Advanced Organic Chemistry (Reaction, Mechanisms and Structure)*. Fourth Edition. USA 1992. Cap. 10, pp 417.
8. J. March. *Advanced Organic Chemistry (Reaction, Mechanisms and Structure)*. Fourth Edition. USA 1992. Cap. 10, pp 418.
9. J. March. *Advanced Organic Chemistry (Reaction, Mechanisms and Structure)*. Fourth Edition. USA 1992. Cap. 16, pp 887.
10. J. March. *Advanced Organic Chemistry (Reaction, Mechanisms and Structure)*. Fourth Edition. USA 1992. Cap. 16, pp 893.
11. F. A. Bovey. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Second Edition. Academic Press. Inc. USA 1988. Cap 3, pp 107-117.
12. Roger S. Macomber. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. (Basic Principles and Applications)*. Ed. Harcourt Brace Javanovich. USA 1988. Cap. 6.
13. Horeau, A.; Guette, J. P. *Tetrahedron* **30**, 1923 (1974). Jurczak, J.; Zamojskii, A. *Tetrahedron* **28**, 1505 (1972).
14. Schurig, V.; Gil-Av, E. *Isr. J. Chem.* **15**, 96 (1977).

15. Schurig, V.; Nowotny, A. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **29**, 939 (1990). Okamoto, Y.; Hatada, A. *J. Chromatogr.* **363**, 173 (1986). Okamoto, Y.; Hatada, A. *J. Chromatogr.* **95**, 398 (1987).
16. Pirkle, H. W.; Finn, M., J. *J. Org. Chem.* **46**, 2935 (1981). Hyang, M.; Yoon, J.; Jae-Jeong, R.; Jyung, K.; Heo-Suk, G. *J. Chromatogr.* **696**, 173 (1995). Oliveros, L.; Minguillón, C. *J. Chromatogr.* **589**, 53 (1992).
17. Perkin Elmer, NMR News, No. 17, Enero 1978.
18. Drabowicz, J.; Dudzinski, B.; Mikollajczyk, M. *Tetrahedron Asymmetry* **3**, 1231 (1992). Buist H. Peter and Marecak M. Dale *Tetrahedron Asymmetry* **6**, 7 (1995). Buist H. Peter and Marecak M. Dale *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 5073 (1992). Fauconnot L.; Nugier-Chauvin, C.; Nairat, Patin, H. *Tetrahedron Lett.* **38**, 7875 (1997).
19. Fraser, R., R.; Petit, M.; A.; Miskow, M. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3253 (1972). Kainisho, M.; Ajisaka, K.; Pirkle, W., H.; Beare, S., D. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5924 (1972).
20. Tangerman, A., Zwanenburg, B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **96**, 196 (1977).
21. Rodríguez, I.; Alvarez, C.; Gómez-Lara, J.; Toscano, R. A.; Platzer, N.; Muheim.; Cea-Olivares, R.; Rudler, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1502 (1987). Alvarez, C.; Goasdoue, N.; Rodríguez, I.; Rudler, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1003 (1988).
22. Alvarez, C.; Barkaoui, L.; Goasdoue, N.; Daran, J. C.; Platzer, N.; Rudler, H.; Vaissermann, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1507 (1990).
23. Fraser, R. R. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press. N. Y., 1983; Vol. 1, Capítulo 9, p173. *Top. Stereochem.* 1976, 10, 287.
24. Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **34**, 2543 (1969).
25. Dale, J. A.; Mosher, H.S.; *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 512 (1973).
26. Gerlach, H. *Helv. Chim. Acta.* **49**, 2481 (1966). Gerlach, H.; Zagalak, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 274 (1973).
27. Anderson, R. C.; Shapiro, M. J. *J. Org. Chem.* **49**, 1304 (1984).
28. Kato, N. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 254 (1990).