



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**ESTUDIO DE DERIVADOS DIASTEROMÉRICOS DEL FÁRMACO NAPROXENO Y SU  
CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**GABRIEL AMISADAI SÁNCHEZ HERNÁNDEZ**

**ASESOR: DR. RAÚL GUILLERMO ENRÍQUEZ HABIB INSTITUTO DE QUÍMICA**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. ENERO 2017**



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.

Esta tesis se realizó en el laboratorio 1-5 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib. El proyecto contó con el apoyo económico del CONACyT y DGAPA (proyecto IN208516). Del presente trabajo se elaboró un cartel que fue presentado en el Simposio Interno Anual del Instituto de Química el 6 de abril del 2016. El proyecto contó con el apoyo económico de la beca otorgada por el CONACyT con número de becario 576669.

## **Agradecimientos**

Expreso mi profundo agradecimiento a todo aquel que me apoyó en la realización de este trabajo:

A Dios

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Al Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada

Al Posgrado en Ciencias Químicas

Al personal técnico del Instituto de Química

A mi familia

A mis compañeros de laboratorio

A los miembros del jurado

## Índice

<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>1</b>
<b>3. Hipótesis de trabajo.....</b>	<b>2</b>
<b>4. Antecedentes.....</b>	<b>2</b>
<b>4.1 Enmascaramiento del naproxeno.....</b>	<b>2</b>
<b>4.2 Aminoácidos como bloques quirales.....</b>	<b>3</b>
<b>4.3 Métodos de caracterización para compuestos quirales.....</b>	<b>3</b>
<b>4.3.1 Rotación óptica.....</b>	<b>3</b>
<b>4.3.2 Dispersión óptica rotatoria.....</b>	<b>4</b>
<b>4.3.3 Dicroísmo circular.....</b>	<b>5</b>
<b>4.3.4 Resonancia magnética nuclear.....</b>	<b>6</b>
<b>4.3.5 Difracción de rayos X.....</b>	<b>6</b>
<b>4.4 Efectos anisotrópicos.....</b>	<b>7</b>
<b>4.4.1 Efecto anisotrópico del grupo carbonilo.....</b>	<b>7</b>
<b>4.4.2 Efecto anisotrópico de sistemas aromáticos.....</b>	<b>8</b>
<b>4.5 El naproxeno como agente de derivación quiral.....</b>	<b>8</b>
<b>4.6 Otros agentes de derivación quiral.....</b>	<b>9</b>
<b>5. Resultados y discusión.....</b>	<b>11</b>
<b>5.1 Reacción de los ésteres metílicos de (R) y (S)-fenilglicina con cloruro de naproxeno.....</b>	<b>12</b>
<b>5.2 Reacción de los ésteres metílicos de (R) y (S)-fenilglicinol con cloruro de naproxeno.....</b>	<b>19</b>
<b>5.3 Reacción de los ésteres metílicos de (D) y (L)-fenilalanina con cloruro de naproxeno.....</b>	<b>26</b>
<b>5.4 Reacción de (R) y (S)-feniletilamina con cloruro de naproxeno.....</b>	<b>31</b>
<b>5.5 Reacción de los ésteres metílicos de (D) y (L)-metionina con cloruro de naproxeno.....</b>	<b>35</b>

<b>5.6 Reacción de los ésteres metílicos de (<i>D</i>) y (<i>L</i>)-prolina con cloruro de naproxeno.....</b>	<b>42</b>
<b>5.7 Reacción de los ésteres metílicos de (<i>D</i>) y (<i>L</i>)-triptófano con cloruro de naproxeno.....</b>	<b>50</b>
<b>5.8 Estructura generalizada de los compuestos.....</b>	<b>57</b>
<b>5.9 Análisis complementario.....</b>	<b>59</b>
<b>6. Parte experimental.....</b>	<b>60</b>
<b>6.1 Material y equipo.....</b>	<b>60</b>
<b>6.2 Metodología.....</b>	<b>60</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>65</b>
<b>8. Referencias.....</b>	<b>66</b>
<b>9. Material Suplementario.....</b>	<b>68</b>

## **Abstract**

Naproxen is among the most common anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that are prescribed for the treatment of osteoarthritis, pain and inflammatory disorders. However, the use of naproxen is associated with adverse side effects such as the occurrence of gastrointestinal ulcers, and heart-related diseases, which are attributed to the direct action of the naproxen's free carboxylic group. Such side effects are minimized by the use of derivatives of naproxen in which the carboxyl group remains masked by esterification or amidation reactions. Some of such derivatives were synthesized using amino acid enantiomeric couples and some other related chiral compounds. Such compounds were discriminated by their  $^1\text{H}$  NMR chemical shifts, which were affected by the magnetic anisotropic properties of naproxen's ring, in order to pose naproxen as a chiral derivatization agent.

## 1. Introducción

Desde su introducción al mercado por Syntex en 1976,<sup>1</sup> el naproxeno (ácido (*S*)-2-(6-metoxi-2-naftil) propanoico) se encuentra entre los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) más comunes que son prescritas para el tratamiento de la osteoartritis, de la artritis reumatoide, del dolor y de los desórdenes inflamatorios. Este fármaco bloquea las enzimas COX1 y COX2 que se encargan de producir prostaglandinas y, como consecuencia, reduce la inflamación, el dolor y también la fiebre.

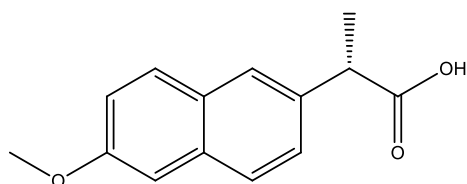


Figura 1.1 Estructura del naproxeno.

Sin embargo, el uso del naproxeno está asociado con efectos colaterales adversos tales como la aparición de úlceras gastrointestinales, daños cardiovasculares y enfermedades relacionadas con el corazón, los cuales se atribuyen a la irritación causada por el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas en el tracto gastrointestinal y por la acción directa del grupo carboxílico libre del naproxeno. Dichos efectos colaterales suelen minimizarse enmascarando dicho grupo carboxilo en el naproxeno (normalmente mediante reacciones de esterificación y amidación). Una serie en particular de este tipo de derivados presenta aminoácidos naturales covalentemente unidos al naproxeno, dando como resultado un producto con el grupo funcional amida.

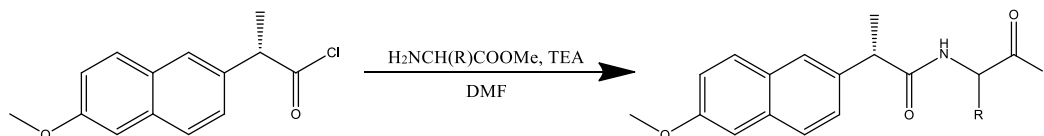


Figura 1.2 Esquema general de la derivación de naproxeno con aminoácidos.

En el presente trabajo se sintetizaron algunos de estos derivados usando pares enantioméricos de aminoácidos y otros compuestos quirales afines y se evaluó la efectividad del naproxeno como agente auxiliar quiral con base en las técnicas analíticas convencionales, en especial con base en los espectros de RMN de los derivados.

## 2. Objetivos

- Realizar la síntesis de diversos pares de epímeros derivados del (*S*)-naproxeno mediante su derivación con pares enantioméricos de aminoácidos y moléculas afines.
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante las técnicas analíticas convencionales.
- Evaluar el desempeño del (*S*)-naproxeno como agente de derivación quiral con base en los espectros de RMN de los compuestos obtenidos, correlacionando las diferencias espectrales observadas con el efecto anisotrópico del anillo aromático del (*S*)-naproxeno.



- ✚ Contribuir al enriquecimiento de las bases de datos actuales con los datos que se obtengan durante el periodo de experimentación.

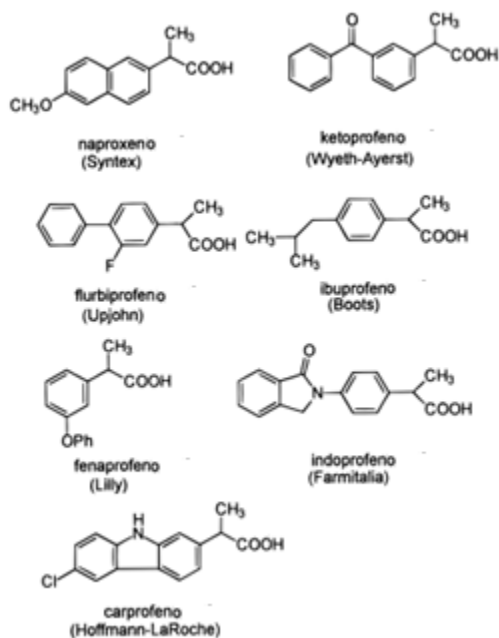
### 3. Hipótesis de trabajo

- ✚ Dado que el naproxeno posee un fragmento molecular que ejerce un efecto anisotrópico bien establecido (el anillo naftalénico) y un grupo funcional que le permite unirse a sustratos con grupo funcional amina (el grupo carboxilo), este compuesto fungirá adecuadamente como agente de derivación quiral para tales compuestos.
- ✚ De observarse un patrón común que permita discriminar de manera efectiva los espectros de los pares diastereoméricos sintetizados, será posible encontrar un método para la asignación de la configuración absoluta de los sustratos en cuestión.

### 4. Antecedentes

#### 4.1 Enmascaramiento del grupo carboxilo del naproxeno

En general, los compuestos que forman parte de la familia de los AINEs (figura 4.1) son prescritos alrededor del mundo como analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Sin embargo, su uso provoca algunos efectos secundarios indeseables, como la aparición de úlceras gastrointestinales y daños cardiovasculares.



**Figura 4.1** Estructuras químicas de AINEs comunes.

El naproxeno, si bien está catalogado como uno de los compuestos más inocuos de entre los AINEs,<sup>2,3</sup> presenta dichos efectos en cierta medida y, por lo tanto, es conveniente que sea modificado químicamente para su consumo (al igual que los otros miembros de la familia). Entre

los productos de derivación más relevantes del naproxeno se encuentran las amidas producidas mediante reacciones de condensación de dicho fármaco con aminoácidos, las cuales fueron reportadas por primera vez en 1992 por M. F. Otis y colaboradores.<sup>4</sup> Desde entonces, estos compuestos se han sintetizado mediante diversos métodos y se han caracterizado exhaustivamente en cuanto a sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas; su toxicidad gastrointestinal e incluso en cuanto a sus procesos de fotooxigenación.<sup>5-8</sup>

Cabe mencionar que en los trabajos mencionados solamente se hace uso de los aminoácidos con configuración (*L*). De cualquier forma, varios derivados de naproxeno con aminoácidos de configuración (*D*) ya han sido sintetizados y sus propiedades farmacológicas parecen ser favorables.<sup>9</sup>

## **4.2 Aminoácidos como sintones quirales**

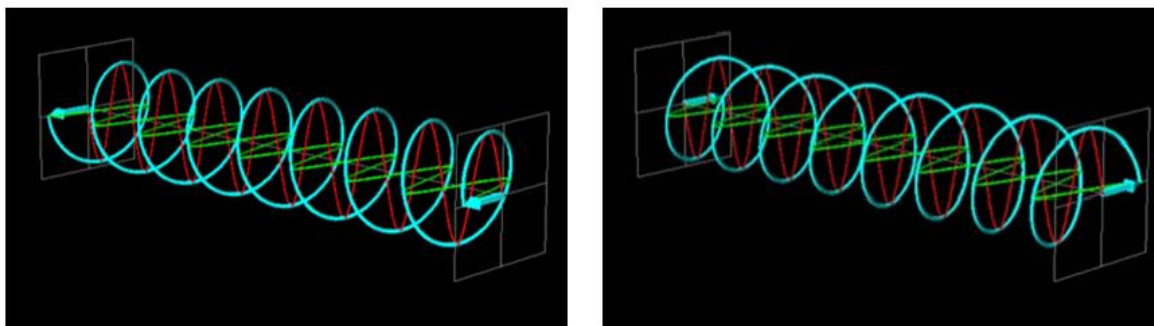
Los aminoácidos están entre los compuestos más empleados en síntesis orgánica por diversas razones. En síntesis de profármacos, por ejemplo, los aminoácidos son usados como agentes de derivación química, debido a que son compuestos relativamente inocuos y a que en muchas ocasiones promueven la solubilidad en agua de numerosos fármacos que serían insolubles por sí mismos, facilitando su proceso de absorción. Además, muchos de los fármacos modificados con aminoácidos han mostrado mejorías en cuanto a sus procesos de permeabilidad y de bioconversión con respecto a los fármacos de partida.<sup>10</sup>

Aparte de las ventajas que ofrecen como agentes de enmascaramiento, los aminoácidos (excepto la glicina) también sirven en síntesis asimétrica como base para generar agentes quirales de derivación, catalizadores en reacciones enantioselectivas, fases estacionarias quirales, entre otras cosas;<sup>11</sup> o bien, simplemente para fungir como “bloques (o sintones) quirales de construcción”<sup>12</sup> ya que al poseer un centro asimétrico en su estructura, éste será añadido a cualquier molécula a la que se adicionen. Dicho centro asimétrico en conjunto con los dos (o más) grupos funcionales que contiene un aminoácido dan lugar a una infinidad de posibilidades sintéticas.

## **4.3 Métodos de caracterización para compuestos quirales**

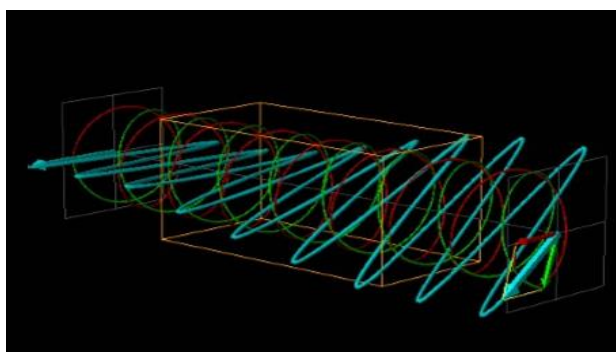
### **4.3.1 Rotación óptica**

La rotación óptica se refiere a la capacidad de una sustancia quiral para rotar el plano en el que vibra la luz polarizada linealmente.<sup>13</sup> Esta propiedad puede entenderse si se considera la luz polarizada linealmente como una sobreposición de dos ondas polarizadas circularmente con intensidades y longitudes de onda iguales, una de ellas polarizada circularmente hacia la derecha y la otra hacia la izquierda.<sup>14</sup>



**Figura 4.2** Luz polarizada circularmente a la derecha y luz polarizada circularmente hacia la izquierda.

La interacción entre la luz polarizada circularmente hacia la derecha y la densidad electrónica de una molécula quiral no es igual a aquella entre la luz polarizada circularmente a la izquierda con la densidad electrónica de dicha molécula quiral, por lo cual las velocidades de propagación de las ondas en cuestión no son iguales y, por ende el plano de polarización de la luz se desvía (o rota) en un cierto ángulo.<sup>15</sup> He aquí una descripción gráfica de dicho efecto:



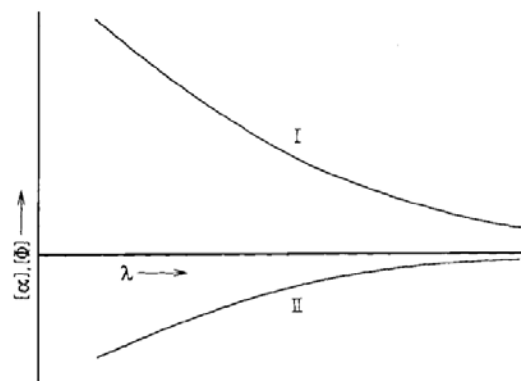
**Figura 4.3** Desviación de la luz linealmente polarizada por la muestra.

Es de resaltar que para hacer una medición correcta del fenómeno, es necesario considerar la longitud de onda de trabajo  $\lambda$  (por lo general, la línea D del sodio), la temperatura de trabajo T, la longitud de la celda que contiene la muestra  $l$  y la concentración  $c$  del analito en cuestión. Así, la rotación corregida, denominada rotación específica, se expresa de la siguiente manera:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{lc}$$

### 4.3.2 Dispersión óptica rotatoria

Este método consiste en medir el ángulo de rotación  $\alpha$  (ver sección 4.3.1), ya antes mencionado, en función de la longitud de onda empleada. Por lo general, se observan valores absolutos mayores de  $\alpha$  a medida que disminuye la longitud de onda empleada.<sup>16</sup>

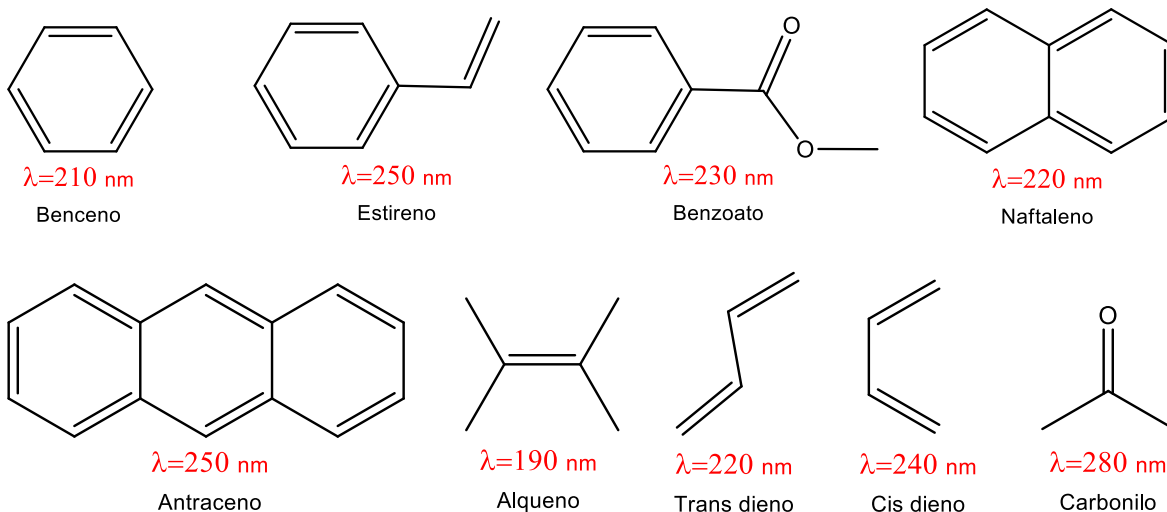


**Figura 4.4** Comportamiento de  $\alpha$  al variar la longitud de onda para un compuesto dextrógiro (I) y un compuesto levógiro (II).

### 4.3.3 Dicroísmo circular

El término dicroísmo se refiere a la propiedad que tienen algunos materiales de exhibir absorción de luz dependiente de la polarización de ésta. Así, el dicroísmo circular se ha definido como la diferencia entre la absorción de la luz polarizada circularmente hacia la derecha y hacia la izquierda ( $CD = A^L - A^R$ ) y un espectro de dicroísmo circular es aquel que grafica las mediciones de dicha diferencia en el dominio de las longitudes de onda.<sup>17,18</sup>

El dicroísmo circular, como es bien sabido, encuentra sus aplicaciones más importantes en el análisis de la conformación y estructura de biomacromoléculas, como proteínas y ácidos nucleicos.<sup>19,20</sup> Sin embargo, como lo sugiere su propia definición, esta técnica también puede ser de utilidad en el estudio de compuestos quirales convencionales, atribuyendo cada banda de absorción en el espectro a un cromóforo presente en la molécula en cuestión.<sup>21</sup> Estos estudios no han recibido gran atención por parte de la comunidad científica y, en consecuencia, no están tan ampliamente documentados.



**Figura 4.5** Algunos cromóforos comunes y las longitudes de onda a las que absorben.

Es importante mencionar que la información que aporta el dicroísmo circular puede considerarse equivalente a la que aporta la dispersión óptica rotatoria, ya que cualquiera de ambas curvas puede calcularse directamente a partir de la otra mediante un algoritmo matemático conocido como la transformada Kronig-Kramers.<sup>22</sup>

Los espectros de dicroísmo circular (en metanol) del naproxeno y de un gran número de aminoácidos se han descrito en la literatura de manera adecuada.<sup>23-25</sup>

#### **4.3.4 Resonancia magnética nuclear**

En los últimos años, la resonancia magnética nuclear, que se refiere a la absorción de radiación electromagnética de la zona de radiofrecuencia por un núcleo con espín nuclear no nulo expuesto a un campo magnético externo,<sup>26</sup> ha ganado mucha relevancia en el estudio de compuestos ópticamente activos, ya que es una técnica ampliamente utilizada, no destructiva, de fácil interpretación y que no requiere de una gran cantidad de muestra. Dicho estudio puede llevarse a cabo de diferentes maneras,<sup>27</sup> entre las cuales destacan:

- a) Derivación: Al trabajar con mezclas de enantiómeros, cuyos espectros de RMN son idénticos, éstos se hacen reaccionar, de manera individual, con reactivos auxiliares quirales, dando lugar a pares diastereoméricos que generarán espectros de RMN diferenciables.
- b) Uso de disolventes quirales: Al usar disolventes ópticamente activos, los compuestos en cuestión serán solvatados por estos, dando lugar a agregados diastereoméricos, los cuales a su vez darán lugar a espectros de RMN diferenciables.
- c) Uso de reactivos de desplazamiento quirales: Se somete a los compuestos en cuestión a una unión reversible con algún complejo quiral que involucra un lantánido (por lo general europio o praseodimio). Dicha unión provocará la formación de complejos diastereoméricos, cuyos espectros de RMN serán diferenciables.

#### **4.3.5 Difracción de rayos X**

Si el compuesto a analizar cristaliza con facilidad, no hay mejor manera de determinar la configuración relativa (y en ocasiones incluso la absoluta) que la difracción de rayos X. Dicha determinación se logra gracias al método de Bijvoet.<sup>28</sup> Este método se basa en la así llamada “dispersión anómala”, la cual puede conseguirse contando con la presencia de un átomo pesado o mediante la irradiación de la muestra con rayos X cuya longitud de onda coincida con el espectro de absorción de un tipo de átomo en particular, modificando así la fase (y por ende, la intensidad) de los rayos dispersados por átomos de este tipo con respecto a los otros. Las intensidades de los rayos difractados por compuestos ópticamente activos pueden calcularse, teniendo en consideración lo anteriormente expuesto, y luego compararse con los datos experimentales. Un valor muy usado para evaluar la convergencia de los valores calculados y experimentales es el parámetro de Flack, el cual se aproxima a cero cuando se tiene la configuración correcta, y a uno cuando no.<sup>29</sup> También es posible determinar la configuración absoluta de un compuesto, introduciendo mediante derivación un sustituyente de configuración conocida.<sup>30</sup>

#### 4.4 Efectos anisotrópicos

Es bien sabido que, a causa de la diferencia que existe en cuanto a la circulación de electrones en una u otra sección de una molécula (la cual provocan ciertos grupos funcionales); los núcleos en ésta se verán expuestos en mayor o en menor medida a la acción de un campo magnético aplicado, dependiendo de su posición relativa con respecto a los promotores de dicha diferencia (los grupos funcionales). En esta sección, se discutirán los efectos causados por algunos grupos funcionales de interés.

##### 4.4.1 Efecto anisotrópico del grupo carbonilo

Al igual que otros sistemas químicos con doble enlace, un grupo carbonilo expuesto a la presencia de un campo magnético ocasiona que se forme un campo magnético secundario. De acuerdo al modelo clásico, propuesto por Jackman,<sup>31</sup> dicho campo magnético da lugar a una zona de desapantallamiento o desprotección paramagnética a lo largo del plano del carbonilo y a una zona de apantallamiento o protección diamagnética a lo largo de un cono imaginario perpendicular al doble enlace, el cual presenta un nodo en el plano del carbonilo.

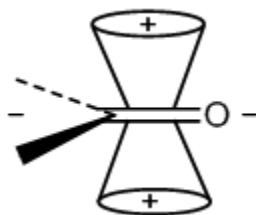


Figura 4.6 Efecto anisotrópico del grupo carbonilo según Jackman.

Existe otro modelo, propuesto por Karabatsos, el cual difiere con respecto al anterior en cuanto a la forma de la superficie que divide las zonas de apantallamiento y desapantallamiento del carbonilo, ya que no considera que todos los núcleos sobre el plano del carbonilo estén desprotegidos por igual.<sup>32, 33</sup>

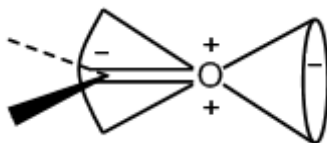
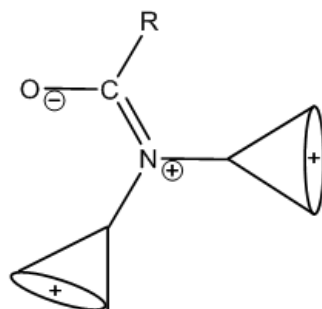


Figura 4.7 Efecto anisotrópico del grupo carbonilo según Karabatsos.

Se ha dicho recientemente que el modelo de Karabatsos explica el apantallamiento anisotrópico del grupo carbonilo más satisfactoriamente, pero en realidad, las predicciones de ambos modelos no difieren mucho entre sí.<sup>34</sup>

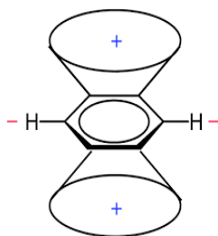
Un caso especial del efecto anisotrópico de grupo carbonilo es el de las amidas, donde además del efecto anisotrópico convencional del grupo carbonilo, los sustituyentes *trans* al grupo R unido al carbono del carbonilo experimentan un mayor apantallamiento que los sustituyentes *cis* a éste, siempre y cuando se encuentren fuera de la región del plano carbonílico. En caso contrario, dicha situación se invierte.<sup>35</sup>



**Figura 4.8** Efecto anisotrópico del grupo carbonilo de una amida (los grupos *trans* al grupo R unido al carbono del carbonilo están más protegidos que los grupos *cis* al mismo).

#### 4.4.2 Efecto anisotrópico de sistemas aromáticos

Desde que Raman y Krishnan publicaron sus hallazgos en 1927,<sup>36</sup> es bien sabido que los anillos aromáticos expuestos a la presencia de un campo magnético dan lugar a una zona de desapantallamiento (desprotección paramagnética) en el plano del anillo y a una zona de apantallamiento (protección diamagnética) a lo largo de un cono imaginario perpendicular al anillo, el cual presenta un nodo en el plano de dicho anillo. Este modelo fue confirmado teóricamente por Pauling en 1936 y es bien aceptado por la sociedad científica en general.<sup>37</sup>



**Figura 4.9** Efecto anisotrópico de un anillo aromático.

#### 4.5 El naproxeno como agente de derivación quiral

El naproxeno ya ha sido utilizado como agente de derivación quiral en sus dos formas enantioméricas por el equipo de Tadeusz Gajda para resolver mezclas racémicas de hidroxí y aminofosfonatos.<sup>38</sup> En dicho trabajo, las conformaciones preferenciales de los derivados naproxénicos fueron estimadas mediante cálculos teóricos y con base en éstas fue posible establecer los grupos que sufrirían un efecto protector mayor por parte del anillo naftalénico del naproxeno. La conformación de mayor estabilidad propuesta para este tipo de compuestos es la siguiente:

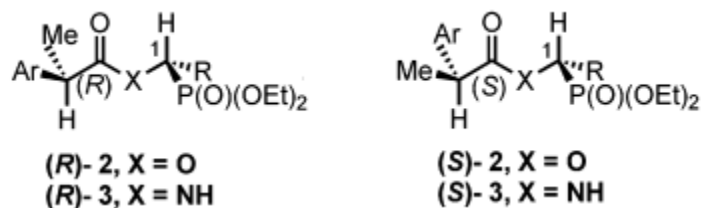


Figura 4.10 Conformaciones preferenciales de los derivados (*R*) y (*S*)-naproxénicos de hidroxí y aminofosfonatos propuestas por Gajda<sup>38</sup>.

El naproxeno también ha sido usado como agente de solvatación quiral en la resolución de sulfóxidos ópticamente activos. En este caso, la determinación de la configuración absoluta del sulfóxido se basa en un modelo que implica una interacción por puente de hidrógeno entre el proton ácido del naproxeno y el oxígeno del grupo sulfinilo del sulfóxido.<sup>39</sup>

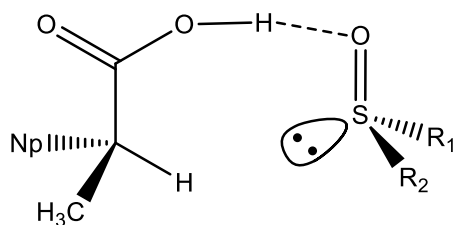


Figura 4.11 Modelo conformacional de un sulfóxido quiral en presencia de naproxeno.

#### 4.6 Otros agentes de derivación quiral

Las configuraciones absolutas de aminas, alcoholes y aminoácidos quirales han sido determinadas anteriormente mediante el uso de agentes de derivación quiral. Estos agentes (ver figura 4.12), por lo general, contienen un grupo carboxilo (para reaccionar con el sustrato) y un anillo aromático (para inducir efectos anisotrópicos) en sus estructuras.<sup>40</sup>



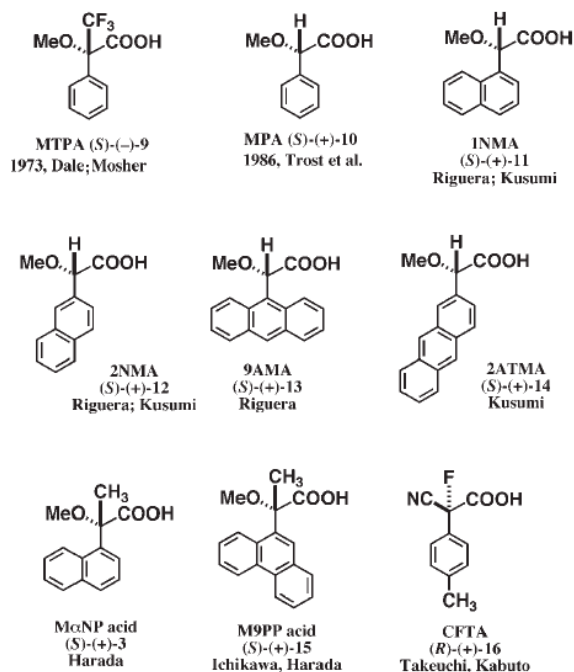


Figura 4.12 Agentes de derivación quiral comunes.

Entre éstos agentes, los más utilizados son el reactivo de Harada (ácido 2-metoxi-2-(1-naftil) propiónico) y el reactivo de Mosher (ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilacético)<sup>41</sup>, los cuales al reaccionar con alcoholes secundarios y aminas quirales dan lugar a ésteres y amidas cuyas conformaciones preferenciales pueden ser inferidas sistemáticamente, lo cual permite determinar la configuración absoluta de los sustratos por RMN. Al usar el reactivo de Mosher, el grupo trifluorometilo proveniente del ácido y el protón del metino proveniente del alcohol o amina se encuentran en una disposición sinperiplanar al átomo de oxígeno del carbonilo. De manera similar, al usar el reactivo de Harada, el grupo metoxilo proveniente del ácido y el protón del metino proveniente del alcohol o amina se encuentran en una disposición sinperiplanar al átomo de oxígeno del carbonilo.

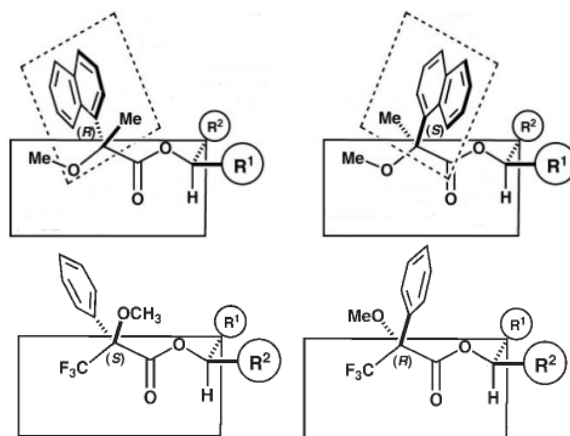
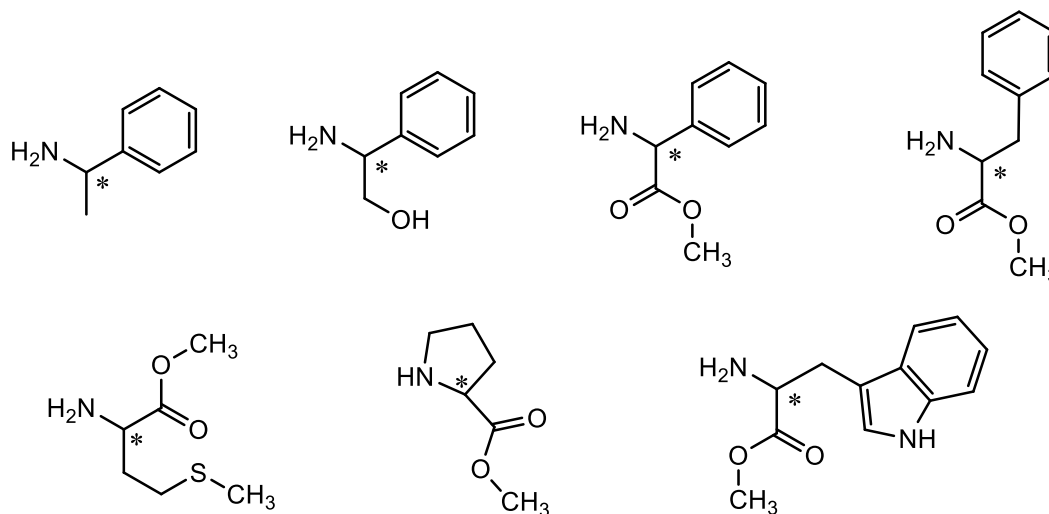


Figura 4.13 Arriba: Conformación generalizada para ésteres derivados del reactivo de Harada.  
Abajo: Conformación generalizada para ésteres derivados del reactivo de Mosher.

## 5. Resultados y discusión

Se sintetizaron los derivados naproxénicos de ambos enantiómeros de fenilglicinol, feniletilamina, y los ésteres metílicos de fenilglicina, fenilalanina, metionina, prolina y triptófano; catorce compuestos en total. Para una descripción detallada del método de síntesis usado, ver la sección 6.



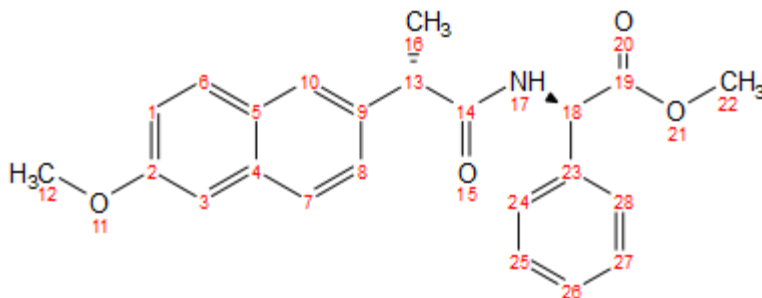
**Figura 5.1** Estructuras de los sustratos utilizados (el asterisco indica que el carbono asimétrico puede tener cualquiera de las dos configuraciones posibles).

Los sustratos fueron elegidos por la alta disponibilidad de los compuestos en sus formas enantioméricamente puras, por la ausencia de grupos funcionales que pudieran conducir a productos secundarios y por la hipotética facilidad que tendrán los productos para dar un monocristal, ya que los sustratos contienen fragmentos potencialmente capaces de dar lugar a interacciones que estabilicen al cristal (puentes de hidrógeno, apilamientos  $\pi$ - $\pi$ , apilamientos  $\sigma$ - $\pi$ , etc.).

A continuación se presentan los datos de resonancia magnética nuclear y de las estructuras cristalinas (cuando las hubo) de cada uno de dichos compuestos, así como una discusión acerca de las implicaciones que tienen dichos datos sobre la estructura y conformación de los compuestos y, por ende, sobre la efectividad que tiene el naproxén como agente de derivación quiral.

## 5.1 Reacción de los ésteres metílicos de (*R*) y (*S*)-fenilglicina con cloruro de naproxeno

**Cuadro 5.1** Datos de RMN 1D y 2D del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)-fenilglicina. (ver espectros 2, 16, 30, 44 y 58 de la sección 9).

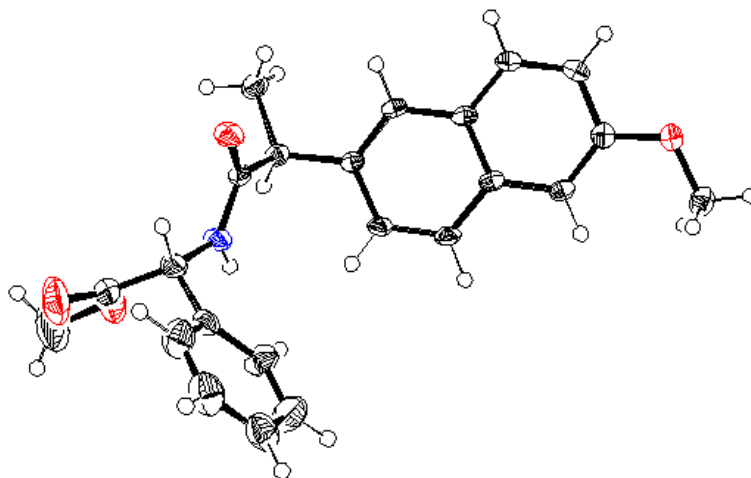


#Núcleo	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}$	$\delta(\text{ppm})$ $^{13}\text{C}$	COSY	HMBC
1	7.12 (dd, 8.9, 2.5)	119.03	7.10 (H <sub>3</sub> ), 7.64 (H <sub>6</sub> )	105.61 (C <sub>3</sub> ), 157.67 (C <sub>2</sub> ), 129.21 (C <sub>6</sub> )
2	-	157.67	-	-
3	7.10 (d, 2.5)	105.61	7.12 (H <sub>1</sub> )	119.03 (C <sub>1</sub> ), 127.45 (C <sub>7</sub> ), 128.94 (C <sub>5</sub> ), 157.67 (C <sub>2</sub> )
4	-	133.69	-	-
5	-	128.94	-	-
6	7.64 (d, 8.9)	129.21	7.12 (H <sub>1</sub> )	126.04 (C <sub>10</sub> ), 128.94 (C <sub>5</sub> ), 133.69 (C <sub>4</sub> ), 157.67 (C <sub>2</sub> )
7	7.68 (d, 8.5)	127.45	7.30 (H <sub>8</sub> )	105.61 (C <sub>3</sub> ), 133.69 (C <sub>4</sub> ), 126.15 (C <sub>8</sub> ), 128.94 (C <sub>5</sub> ), 136.11 (C <sub>9</sub> )
8	7.30 (dd, 8.4, 1.9)	126.15	7.68 (H <sub>7</sub> ), 7.58 (H <sub>10</sub> )	46.67 (C <sub>13</sub> ), 126.04 (C <sub>10</sub> ), 133.69 (C <sub>4</sub> )
9	-	136.11	-	-
10	7.58 (d, 1.9)	126.04	7.30 (H <sub>8</sub> )	46.67 (C <sub>13</sub> ), 126.04 (C <sub>10</sub> ), 127.45 (C <sub>7</sub> ), 129.21 (C <sub>6</sub> ), 133.69 (C <sub>4</sub> )
12	3.90 (s)	55.27	-	157.67 (C <sub>2</sub> )
13	3.76 (q, 7.1)	46.67	1.55 (H <sub>16</sub> )	18.49 (C <sub>16</sub> ), 126.04 (C <sub>10</sub> ), 126.15 (C <sub>8</sub> ), 136.11 (C <sub>9</sub> ), 173.41 (C <sub>14</sub> )
14	-	173.41	-	-
16	1.55 (d, 7.1)	18.49	3.76 (H <sub>13</sub> )	46.67 (C <sub>13</sub> ), 136.11 (C <sub>9</sub> ), 173.41 (C <sub>14</sub> )
17	6.37 (d, 7.1)	-	5.53 (H <sub>18</sub> )	56.48 (C <sub>18</sub> ), 171.23 (C <sub>19</sub> ), 173.41 (C <sub>14</sub> )
18	5.53 (d, 7.1)	56.48	6.37 (H <sub>17</sub> )	126.98 (C <sub>24,28</sub> ), 136.27 (C <sub>23</sub> ), 171.23 (C <sub>19</sub> ), 173.41 (C <sub>14</sub> )
19	-	171.23	-	-
22	3.66 (s)	52.70	-	171.23 (C <sub>19</sub> )
23	-	136.27	-	-
24	7.14 (m)	126.98	7.21 (H <sub>25,27</sub> )	56.48 (C <sub>18</sub> ), 128.76 (C <sub>25,27</sub> ), 128.32 (C <sub>26</sub> ),

				136.27 (C <sub>23</sub> )
25	7.21 (m)	128.76	7.14 (H <sub>24,28</sub> ), 7.23 (H <sub>26</sub> )	126.98 (C <sub>24,28</sub> ), 136.27 (C <sub>23</sub> )
26	7.23 (m)	128.32	7.14 (H <sub>25,27</sub> )	126.98 (C <sub>25,27</sub> ), 128.76 (C <sub>24,28</sub> ), 136.27 (C <sub>23</sub> )
27	7.21 (m)	128.76	7.14 (H <sub>24,28</sub> ), 7.23 (H <sub>26</sub> )	126.98 (C <sub>24,28</sub> ), 136.27 (C <sub>23</sub> )
28	7.14 (m)	126.98	7.21 (H <sub>25,27</sub> )	56.48 (C <sub>18</sub> ), 128.76 (C <sub>25,27</sub> ), 128.32 (C <sub>26</sub> ), 136.27 (C <sub>23</sub> )

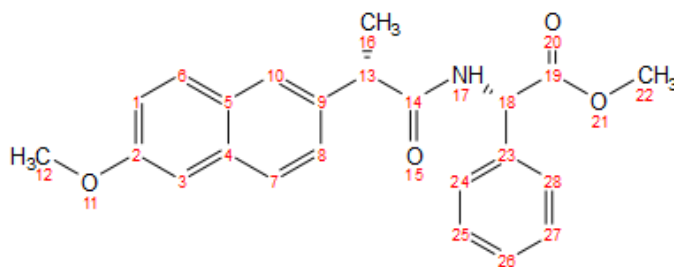
**Cuadro 5.2** Datos cristalográficos del éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(R)-fenilglicina

Sistema cristalino	Ortorrómico	
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unidad	a = 5.1449(10) Å	α = 90°.
	b = 9.1006(18) Å	β = 90°.
	c = 41.044(8) Å	γ = 90°.
Volumen de la celda	1921.8(6) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0335, wR2 = 0.0868	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0349, wR2 = 0.0887	



**Figura 5.2** Diagrama ORTEP del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(-*R*)-fenilglicina.

**Cuadro 5.3** Datos de RMN 1D y 2D del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*S*)-fenilglicina. (ver espectros 1, 15, 29, 43 y 57 de la sección 9).

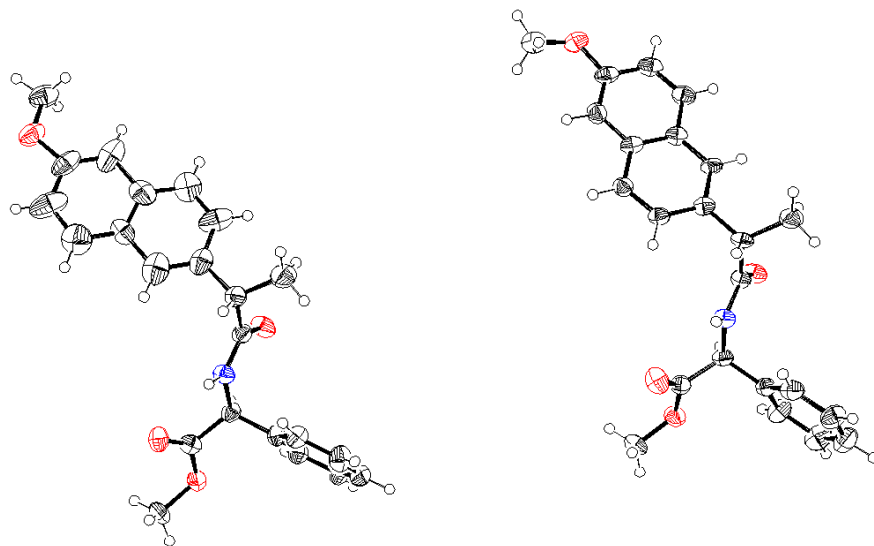


#Núcleo	$\delta(\text{ppm})^1\text{H}$	$\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$	COSY	HMBC
1	7.14 (dd, 8.8, 2.5)	119.08	7.11 (H <sub>3</sub> ), 7.70 (H <sub>6</sub> )	105.68 (C <sub>3</sub> ), 157.72 (C <sub>2</sub> ), 129.27 (C <sub>6</sub> )
2	-	157.72	-	-
3	7.11 (d, 2.5)	105.68	7.14 (H <sub>1</sub> )	157.72 (C <sub>2</sub> ), 119.08 (C <sub>1</sub> ), 127.53 (C <sub>7</sub> ), 129.00 (C <sub>5</sub> )
4	-	133.79	-	-
5	-	129.00	-	-
6	7.70 (d, 8.9)	129.27	7.14 (H <sub>1</sub> )	157.72 (C <sub>2</sub> ), 133.79 (C <sub>4</sub> ), 126.25 (C <sub>10</sub> )
7	7.72 (d, 8.6)	127.53	7.39 (H <sub>8</sub> )	135.93 (C <sub>9</sub> ), 129.00 (C <sub>5</sub> ), 105.68 (C <sub>3</sub> ), 126.22 (C <sub>8</sub> )
8	7.39 (dd, 8.5, 1.9)	126.22	7.72 (H <sub>7</sub> ), 7.67 (H <sub>10</sub> )	46.83 (C <sub>13</sub> ), 133.79 (C <sub>4</sub> ), 126.25 (C <sub>10</sub> )
9	-	135.93	-	-
10	7.67 (d, 1.9)	126.25	7.39 (H <sub>8</sub> )	46.83 (C <sub>13</sub> ), 126.22 (C <sub>8</sub> ), 127.53 (C <sub>7</sub> ), 129.27 (C <sub>6</sub> ), 133.79 (C <sub>4</sub> )
12	3.90 (s)	55.31	-	157.72 (C <sub>2</sub> )

13	3.72 (q, 7.2)	46.83	1.57 (H <sub>16</sub> )	126.25 (C <sub>10</sub> ), 135.93 (C <sub>9</sub> ), 18.55 (C <sub>16</sub> ), 173.61 (C <sub>14</sub> )
14	-	173.61	-	-
16	1.57 (d, 7.2)	18.55	3.72 (H <sub>13</sub> )	46.83 (C <sub>13</sub> ), 173.61 (C <sub>14</sub> ), 135.93 (C <sub>9</sub> )
17	6.40 (d, 7.4)	-	5.51 (H <sub>18</sub> )	173.61 (C <sub>14</sub> ), 171.15 (C <sub>19</sub> ), 56.57 (C <sub>18</sub> )
18	5.51 (d, 7.0)	56.57	6.40 (H <sub>17</sub> )	136.49 (C <sub>23</sub> ), 173.61 (C <sub>14</sub> ), 171.15 (C <sub>19</sub> ), 127.16 (C <sub>24,28</sub> )
19	-	171.15	-	-
22	3.62 (s)	52.67	-	171.15 (C <sub>19</sub> )
23	-	136.49	-	-
24	7.24 (m)	127.16	7.29 (H <sub>25,27</sub> )	56.57 (C <sub>18</sub> ), 128.89 (C <sub>25</sub> ), 128.44 (C <sub>26</sub> )
25	7.29 (m)	128.89	7.24 (H <sub>24,26,28</sub> )	127.16 (C <sub>24</sub> ), 136.5 (C <sub>23</sub> ), 128.44 (C <sub>26</sub> )
26	7.28 (m)	128.44	7.24 (H <sub>25,27</sub> )	127.16 (C <sub>25,27</sub> ), 128.89 (C <sub>24,28</sub> ), 136.5 (C <sub>23</sub> )
27	7.29(m)	128.89	7.24(H <sub>24,26,28</sub> )	127.16 (C <sub>28</sub> ), 136.5 (C <sub>23</sub> ), 128.44 (C <sub>26</sub> )
28	7.24 (m)	127.16	7.29 (H <sub>25,27</sub> )	56.57 (C <sub>18</sub> ), 128.89 (C <sub>27</sub> ), 128.44 (C <sub>26</sub> )

**Cuadro 5.4** Datos cristalográficos del éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(S)-fenilglicina.

Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2	
Dimensiones de la celda unidad	a = 32.7684(15) Å	α = 90°.
	b = 4.9258(3) Å	β = 118.496(3)°.
	c = 27.0820(13) Å	γ = 90°.
Volumen de la celda	3841.7(4) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1212, wR2 = 0.2683	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1845, wR2 = 0.3121	



**Figura 5.3** Diagrama ORTEP del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*S*)-fenilglicina.

A continuación, se comparan los desplazamientos químicos de protón del clorhidrato del éster metílico de fenilglicina con aquellos de ambos derivados naproxénicos, con la finalidad de evaluar el efecto anisotrópico que ejerce el anillo naftalénico del naproxeno sobre la porción de fenilglicina en dichos derivados.

**Cuadro 5.5** Desplazamientos químicos del éster metílico de la (*R*)-fenilglicina y de su derivado naproxénico.

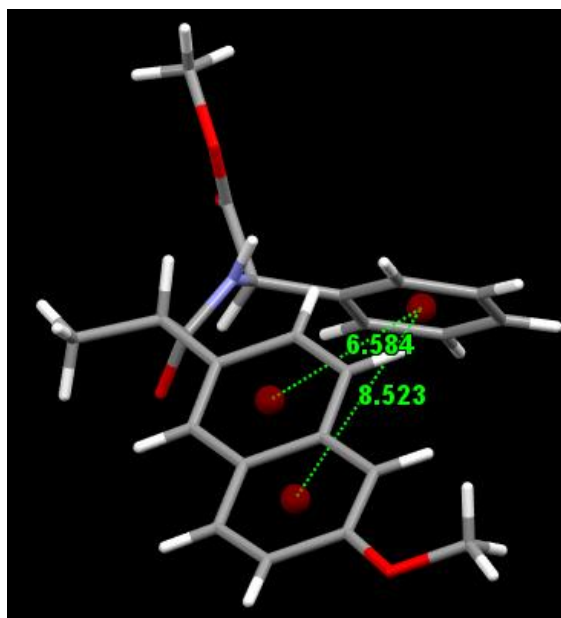
#Núcleo	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}_A$ Éster libre	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}$ ( $\delta$ $^1\text{H}_A$ - $\delta$ $^1\text{H}_B$ )
18	5.09	5.53	-0.44
22	3.76	3.66	+0.10
24	7.43	7.14	+0.29
25	7.52	7.21	+0.31
26	7.43	7.23	+0.20
27	7.52	7.21	+0.31
28	7.43	7.14	+0.29

**Cuadro 5.6** Desplazamientos químicos del éster metílico de la (*S*)-fenilglicina y de su derivado naproxénico.

#Núcleo	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}_A$ Éster libre	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}$ ( $\delta$ $^1\text{H}_A$ - $\delta$ $^1\text{H}_B$ )
18	5.09	5.51	-0.42
22	3.76	3.62	+0.14
24	7.43	7.24	+0.19
25	7.52	7.29	+0.23
26	7.43	7.28	+0.15
27	7.52	7.29	+0.23
28	7.43	7.24	+0.19

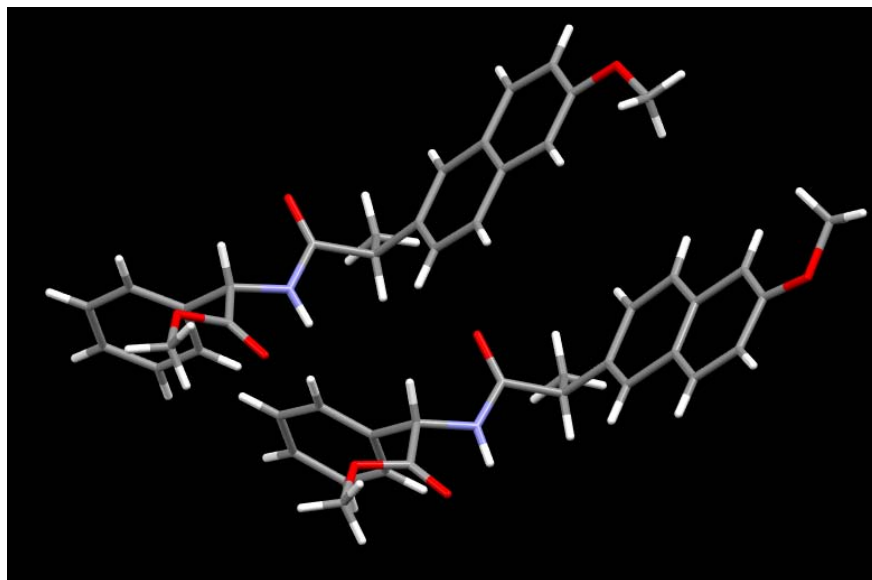
Como se puede ver, todos los protones de ambos derivados naproxénicos de fenilglicina se encuentran en frecuencias menores que sus análogos en el clorhidrato del éster metílico de fenilglicina, con excepción del protón base de nitrógeno. Esto puede explicarse haciendo alusión al efecto inductivo que ejerce la carga formal positiva del clorhidrato sobre todo el fragmento de fenilglicina en estado salino y al efecto anisotrópico que ejerce el grupo carbonilo de la amida sobre el protón base de nitrógeno (ver sección 4.4).

También resulta evidente que los desplazamientos químicos de los protones del fragmento de fenilglicina de ambos derivados no difieren mucho. De hecho, si superpusiésemos estos espectros nos daríamos cuenta de que las diferencias entre estos son mínimas. Sin embargo, es de resaltar que los protones del grupo fenilo en el derivado de la (*R*)-fenilglicina se encuentran más protegidos que sus análogos en el derivado de la (*S*)-fenilglicina (aunque la diferencia no sea mayor a varios Hertz). Esto último puede hallar su explicación en el efecto anisotrópico protector que ejerce el anillo naftalénico del naproxeno sobre el grupo fenilo en el derivado de (*R*)-fenilglicina, ya que el anillo naftalénico y el fenilo se orientan hacia un mismo lado en este compuesto, como puede observarse en su estructura de rayos X (Fig. 5.4). Naturalmente dicho efecto también opera de manera inversa, provocando que los protones del anillo naftalénico del derivado naproxénico de (*R*)-fenilglicina se encuentren más apantallados que sus análogos en el derivado de (*S*)-fenilglicina. Como es de suponer, no se observa el efecto protector del anillo naftalénico en el derivado con (*S*)-fenilglicina (Fig. 5.5).



**Figura 5.4** Estructura del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)-fenilglicina que muestra el efecto protector del anillo naftalénico del naproxeno.





**Figura 5.5** Estructura del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*S*)-fenilglicina que muestra el efecto protector (nulo) del anillo naftalénico del naproxeno.

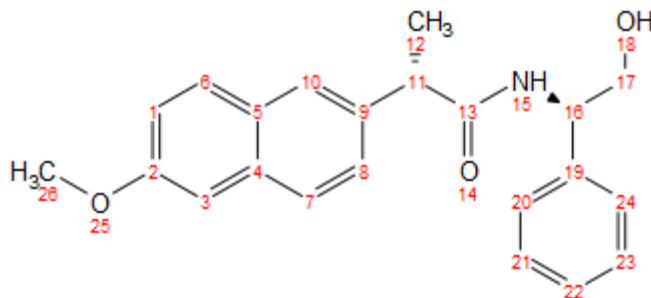
Como es evidente, la celda unitaria del derivado de (*S*)-fenilglicina contiene dos confórmeros de la molécula en cuestión, los cuales difieren entre sí únicamente por una rotación de 180° del enlace que une al anillo naftalénico con el carbono asimétrico del naproxeno. De cualquier manera, ambos confórmeros muestran a los dos anillos aromáticos de lados opuestos, impidiendo así que exista un efecto protector entre estos.

A todo esto añadido que, curiosamente, los ésteres metílicos de fenilglicina también han sido usados como agentes de derivación quiral para la resolución de ácidos carboxílicos quirales.<sup>42,43</sup>

En cuanto a las multiplicidades de las señales, ninguna varía con respecto a su análoga y las constantes de acoplamiento en las señales de ambos derivados son comparables (ver cuadros 5.1 y 5.3).

## 5.2 Reacción de (*R*) y (*S*)-fenilglicinol con cloruro de naproxeno

**Cuadro 5.7** Datos de RMN 1D y 2D del [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)-fenilglicinol. (ver espectros 4, 18, 32, 46 y 60 de la sección 9).



#Núcleo	$\delta(\text{ppm})^1\text{H}$	$\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$	COSY	HMBC
1	7.12 (dd)	117.58	7.09 (H <sub>3</sub> ), 7.65 (H <sub>6</sub> )	104.42 (C <sub>3</sub> ), 127.57 (C <sub>5</sub> ), 156.18 (C <sub>2</sub> )
2	-	156.18	-	-
3	7.09 (d)	104.42	7.12 (H <sub>1</sub> )	117.58 (C <sub>1</sub> ), 125.65 (C <sub>7</sub> ), 127.57 (C <sub>5</sub> ), 156.18 (C <sub>2</sub> )
4	-	132.21	-	-
5	-	127.57	-	-
6	7.65 (d, 8.7)	127.91	7.12 (H <sub>1</sub> )	124.49 (C <sub>10</sub> ), 132.21 (C <sub>4</sub> ), 156.18 (C <sub>2</sub> )
7	7.68 (d, 8.5)	125.65	7.42 (H <sub>8</sub> )	104.42 (C <sub>3</sub> ), 127.57 (C <sub>5</sub> ), 132.21 (C <sub>4</sub> ), 136.27 (C <sub>9</sub> )
8	7.42 (m)	125.40	7.65 (H <sub>10</sub> ), 7.68 (H <sub>7</sub> )	44.72 (C <sub>11</sub> ), 124.49 (C <sub>10</sub> ), 132.21 (C <sub>4</sub> )
9	-	136.27	-	-
10	7.65 (d)	124.49	7.42 (H <sub>8</sub> )	44.72 (C <sub>11</sub> ), 125.40 (C <sub>8</sub> ), 127.91 (C <sub>6</sub> ), 132.21 (C <sub>4</sub> ), 136.27 (C <sub>9</sub> )
11	3.87 (q, 7.1)	44.72	1.52 (H <sub>12</sub> )	17.54 (C <sub>12</sub> ), 124.49 (C <sub>10</sub> ), 125.40 (C <sub>8</sub> ), 136.27 (C <sub>9</sub> ), 172.61 (C <sub>13</sub> )
12	1.52 (d, 7.1)	17.54	3.87 (H <sub>11</sub> )	44.72 (C <sub>11</sub> ), 136.27 (C <sub>9</sub> ), 172.61 (C <sub>13</sub> )
13	-	172.61	-	-
15	7.72 (d, 8.1)	-	4.95 (H <sub>16</sub> )	54.33 (C <sub>16</sub> ), 64.05 (C <sub>17</sub> ), 172.61 (C <sub>13</sub> )
16	4.95 (td, 7.0, 4.5)	54.33	3.66 (H <sub>17</sub> ), 3.74 (H <sub>17'</sub> ), 7.72 (H <sub>15</sub> )	64.05 (C <sub>17</sub> ), 125.52 (C <sub>20,24</sub> ), 139.54 (C <sub>19</sub> ), 172.61 (C <sub>13</sub> )
17	3.66 (dd, 11.3, 6.6); 3.74 (dd, 11.3, 4.5)	64.05	3.66 (H <sub>17</sub> ), 3.74 (H <sub>17'</sub> ), 4.95 (H <sub>16</sub> )	54.33 (C <sub>16</sub> ), 139.54 (C <sub>19</sub> )
18	3.64 (s)	-	-	-
19	-	139.54	-	-
20	7.13 (m)	125.52	7.16 (H <sub>21,23</sub> )	54.33 (C <sub>16</sub> ), 125.52 (C <sub>24</sub> )

				139.54 (C <sub>19</sub> ), 125.62 (C <sub>22</sub> )
21	7.16 (m)	126.87	7.13 (H <sub>20,24</sub> ), 7.15(H <sub>22</sub> )	125.62 (C <sub>22</sub> ), 126.87 (C <sub>23</sub> ), 139.54 (C <sub>19</sub> )
22	7.15 (m)	125.62	7.16 (H <sub>21,23</sub> )	125.52 (C <sub>20,24</sub> ), 126.87 (C <sub>21,23</sub> )
23	7.16 (m)	126.87	7.13 (H <sub>20,24</sub> ), 7.15(H <sub>22</sub> )	125.62 (C <sub>22</sub> ), 126.87 (C <sub>21</sub> ), 139.54 (C <sub>19</sub> )
24	7.13 (m)	125.52	7.16 (H <sub>21,23</sub> )	54.33 (C <sub>16</sub> ), 125.52 (C <sub>20</sub> ) 139.54 (C <sub>19</sub> ), 125.62 (C <sub>22</sub> )
26	3.90 (s)	54.06	-	156.18 (C <sub>2</sub> )

**Cuadro 5.8** Datos cristalográficos de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)-fenilglicinol.

Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unidad	a = 9.6752(5) Å	α = 90°.
	b = 6.1568(3) Å	β = 94.391(3)°.
	c = 15.5228(7) Å	γ = 90°.
Volumen de la celda	921.95(8) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Índices R finales [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0575, wR2 = 0.1178	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0898, wR2 = 0.1379	

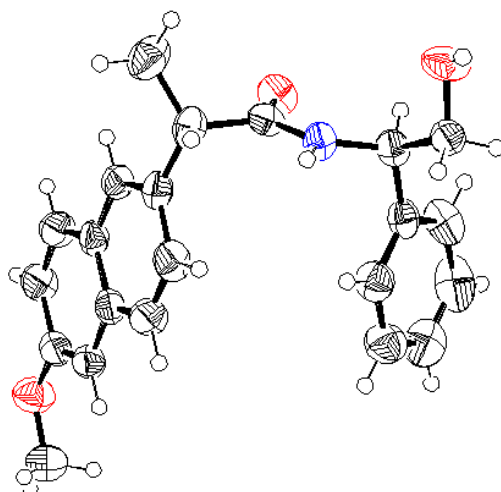
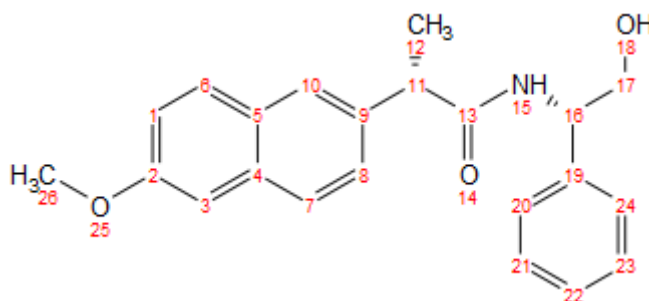


Figura 5.6 Diagrama ORTEP del [N-(S)-naproxenoil]-(R)-fenilglicinol.

**Cuadro 5.9** Datos de RMN 1D y 2D del [N-(S)-naproxenoil]-(S)-fenilglicinol. (ver espectros 3, 17, 31, 45 y 59 de la sección 9).

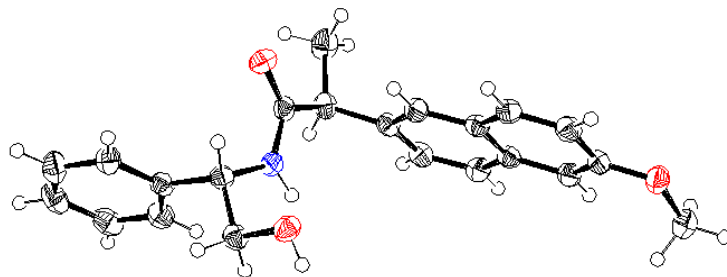


#Núcleo	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}$	$\delta(\text{ppm})$ $^{13}\text{C}$	COSY	HMBC
1	7.13 (m)	118.36	7.11 (H <sub>3</sub> ), 7.70 (H <sub>6</sub> )	105.14 (C <sub>3</sub> ), 128.43 (C <sub>5</sub> ), 157.04 (C <sub>2</sub> )
2	-	157.04	-	-
3	7.11 (m)	105.14	7.13 (H <sub>1</sub> )	118.36 (C <sub>1</sub> ), 126.60 (C <sub>7</sub> ), 128.43 (C <sub>5</sub> ), 157.04 (C <sub>2</sub> )
4	-	133.09	-	-
5	-	128.43	-	-
6	7.70 (d, 3.5)	128.75	7.13 (H <sub>1</sub> )	125.38 (C <sub>10</sub> ), 133.09 (C <sub>4</sub> ), 157.04 (C <sub>2</sub> )
7	7.71 (d, 2.1)	126.60	7.47 (H <sub>8</sub> )	105.14 (C <sub>3</sub> ), 128.43 (C <sub>5</sub> ), 133.09 (C <sub>4</sub> ), 136.51 (C <sub>9</sub> )
8	7.47 (dd, 8.5, 1.9)	126.06	7.71 (H <sub>7</sub> ), 7.73 (H <sub>10</sub> )	46.12 (C <sub>11</sub> ), 125.38 (C <sub>10</sub> ), 133.09 (C <sub>4</sub> )
9	-	136.51	-	-
10	7.73 (m)	125.38	7.47 (H <sub>8</sub> )	46.12 (C <sub>11</sub> ), 126.06 (C <sub>8</sub> ), 128.75 (C <sub>6</sub> ), 133.09 (C <sub>4</sub> )

11	3.80 (q, 7.1)	46.12	1.55 (H <sub>12</sub> )	18.41 (C <sub>12</sub> ), 125.38 (C <sub>10</sub> ), 126.06 (C <sub>8</sub> ), 136.51 (C <sub>9</sub> ), 173.89 (C <sub>13</sub> )
12	1.55 (d, 7.1)	18.41	3.80 (H <sub>11</sub> )	46.12 (C <sub>11</sub> ), 136.51 (C <sub>9</sub> ), 173.89 (C <sub>13</sub> )
13	-	173.89	-	-
15	7.19 (d, 7.1)	-	4.97 (H <sub>16</sub> )	55.17 (C <sub>16</sub> ), 64.96 (C <sub>17</sub> ), 139.79 (C <sub>19</sub> ), 173.89 (C <sub>13</sub> )
16	4.97 (m)	55.17	3.67 (H <sub>17</sub> ), 3.71 (H <sub>17'</sub> ), 7.19 (H <sub>15</sub> )	64.96 (C <sub>17</sub> ), 126.29 (C <sub>20,24</sub> ), 139.79 (C <sub>19</sub> ), 173.89 (C <sub>13</sub> )
17	3.67 (dd, 11.4, 6.1); 3.71 (dd, 11.4, 4.5)	64.96	3.67 (H <sub>17</sub> ), 3.71 (H <sub>17'</sub> ), 4.97 (H <sub>16</sub> )	55.17 (C <sub>16</sub> ), 139.79 (C <sub>19</sub> )
18	3.12 (s)	-	-	-
19	-	139.79	-	-
20	7.26 (m)	126.29	7.29 (H <sub>21,23</sub> )	55.17 (C <sub>16</sub> ), 126.29 (C <sub>24</sub> ), 126.67 (C <sub>22</sub> ), 127.90 (C <sub>21,23</sub> )
21	7.29 (m)	127.90	7.22 (H <sub>22</sub> ), 7.26 (H <sub>20,24</sub> )	126.29 (C <sub>20,24</sub> ), 126.67 (C <sub>22</sub> ), 127.90 (C <sub>23</sub> ), 139.79 (C <sub>19</sub> )
22	7.22 (m)	126.67	7.29 (H <sub>21,23</sub> )	126.29 (C <sub>20,24</sub> ), 127.90 (C <sub>21,23</sub> )
23	7.29 (m)	127.90	7.22 (H <sub>22</sub> ), 7.26 (H <sub>20,24</sub> )	126.29 (C <sub>20,24</sub> ), 126.67 (C <sub>22</sub> ), 127.90 (C <sub>21</sub> ), 139.79 (C <sub>19</sub> )
24	7.26 (m)	126.29	7.29 (H <sub>21,23</sub> )	55.17 (C <sub>16</sub> ), 126.29 (C <sub>20</sub> ), 126.67 (C <sub>22</sub> ), 127.90 (C <sub>21,23</sub> )
26	3.91 (s)	54.82	-	157.04 (C <sub>2</sub> )

**Cuadro 5.10** Datos cristalográficos del [N-(S)-naproxenoil]-(S)-fenilglicinol.

Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unidad	a = 11.0134(13) Å	α = 90°.
	b = 6.2629(8) Å	β = 111.737(5)°.
	c = 14.196(2) Å	γ = 90°.
Volumen de la celda	909.6(2) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0350, wR2 = 0.0941	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0362, wR2 = 0.0959	



**Figura 5.7** Diagrama ORTEP del [N-(S)-naproxenol]- (S)-fenilglicinol.

A continuación, se comparan los desplazamientos químicos de protón del fenilglicinol con aquellos de ambos derivados naproxénicos, con la finalidad de evaluar el efecto anisotrópico que ejerce el anillo naftalénico del naproxeno sobre la porción de fenilglicinol en dichos derivados.

**Cuadro 5.11** Desplazamientos químicos del (R)-fenilglicinol y de su derivado naproxénico.

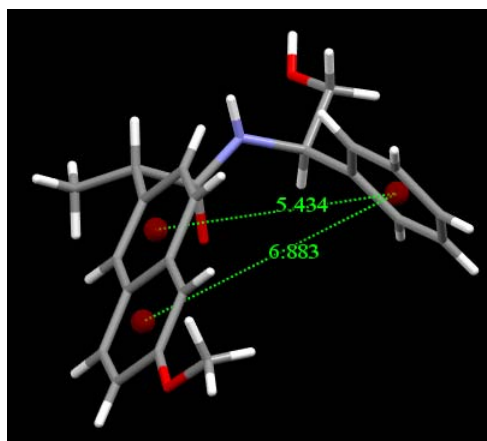
#Núcleo	$\delta(\text{ppm})^1\text{H}_A$ (R)-fenilglicinol libre	$\delta(\text{ppm})^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm})^1\text{H}$ ( $\delta^1\text{H}_A - \delta^1\text{H}_B$ )
16	4.03	4.95	-0.92
17	3.55, 3.73	3.66, 3.74	-0.11, -0.01
18	2.25	3.64	-1.39
20	7.34	7.13	+0.21
21	7.33	7.16	+0.17
22	7.27	7.15	+0.12
23	7.33	7.16	+0.17
24	7.34	7.13	+0.21

**Cuadro 5.12** Desplazamientos químicos del (S)-fenilglicinol y de su derivado naproxénico.

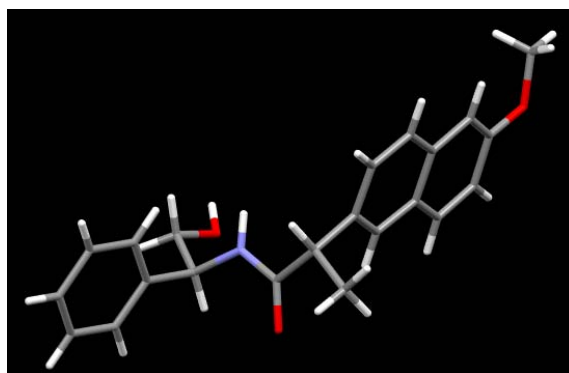
#Núcleo	$\delta(\text{ppm})^1\text{H}_A$ (S)-fenilglicinol libre	$\delta(\text{ppm})^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm})^1\text{H}$ ( $\delta^1\text{H}_A - \delta^1\text{H}_B$ )
16	4.03	4.97	-0.94
17	3.55, 3.73	3.67, 3.71	-0.12, +0.02
18	2.25	3.12	-0.87
20	7.34	7.26	+0.08
21	7.33	7.29	+0.04
22	7.27	7.22	+0.05
23	7.33	7.29	+0.04
24	7.34	7.26	+0.08

Aquí se presenta, al igual que en el caso de los derivados naproxénicos de la fenilglicina, un fenómeno de protección de los protones del grupo fenilo para el derivado naproxénico del (R)-fenilglicinol con respecto a sus análogos en el derivado naproxénico del (S)-fenilglicinol. Esto puede explicarse una vez más con base en el efecto protector que el anillo naftalénico ejerce

sobre el grupo fenilo en el derivado del (*R*)-fenilglicinol (y no sobre el grupo fenilo en el derivado del (*S*)-fenilglicinol). La existencia de dicho efecto protector puede demostrarse de manera contundente si se analizan las estructuras cristalinas de ambos compuestos.



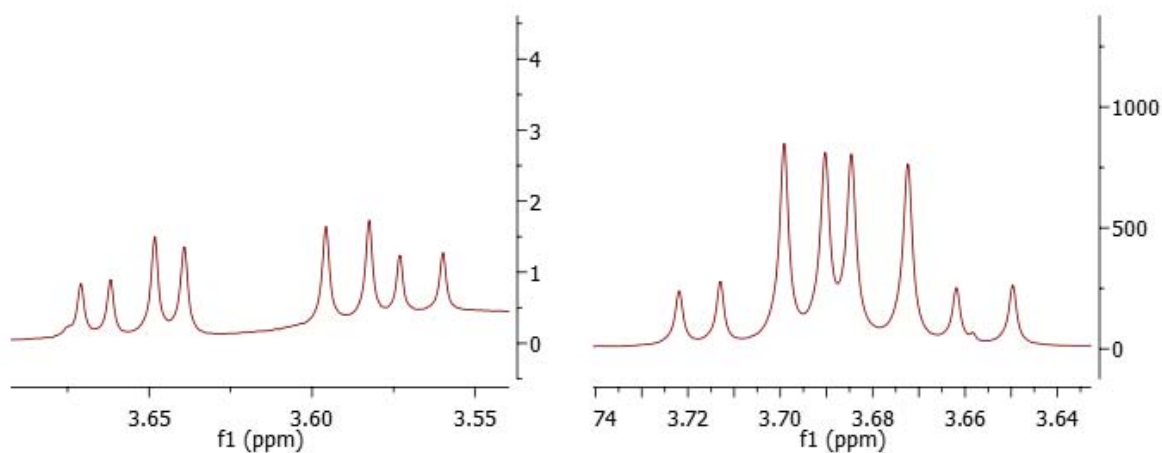
**Figura 5.8** Estructura del [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)-fenilglicinol que muestra el efecto protector del anillo naftalénico del naproxeno.



**Figura 5.9** Estructura del [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*S*)-fenilglicinol que muestra el efecto protector (nulo) del anillo naftalénico del naproxeno.

En la estructura correspondiente al derivado naproxénico del (*S*)-fenilglicinol, el anillo naftalénico del naproxeno se encuentra casi coplanar al fenilo en cuestión, por lo cual el efecto protector mencionado no existe en este compuesto. Por otra parte, en el derivado naproxénico del (*R*)-fenilglicinol, ambos anillos se encuentran casi paralelos entre sí, por lo cual el efecto protector es notable.

Además de esto, los protones del grupo hidroximetileno en el derivado de (*R*)-fenilglicinol dan lugar a dos señales con multiplicidad dd, las cuales tienden a ser de primer orden, mientras que sus análogos en el derivado del (*S*)-fenilglicinol dan dos señales del mismo tipo, pero de segundo orden, debido a que sus desplazamientos químicos son muy similares.



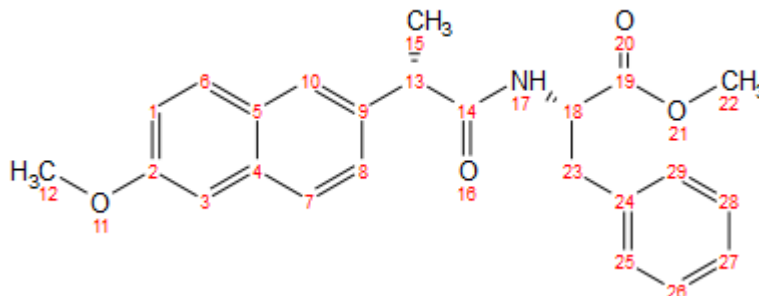
**Figura 5.10** Izquierda: Par de señales pertenecientes al sistema ABX en el derivado de (*R*)-fenilglicinol. Derecha: Par de señales pertenecientes al sistema ABX en el derivado de (*S*)-fenilglicinol.

Cabe añadir que los protones de la región aromática en ambos derivados del fenilglicinol se encuentran más protegidos que en el fenilglicinol libre, lo cual seguramente se debe a los efectos anisotrópicos del anillo naftalénico del naproxeno y del carbonilo de la amida. Por otro lado, los protones base de nitrógeno y de oxígeno se encuentran más desprotegidos que en el fenilglicinol libre, lo cual puede deberse al carácter electroattractor del carbonilo de la amida.



### 5.3 Reacción de los ésteres metílicos de (*D*) y (*L*)-fenilalanina con cloruro de naproxeno

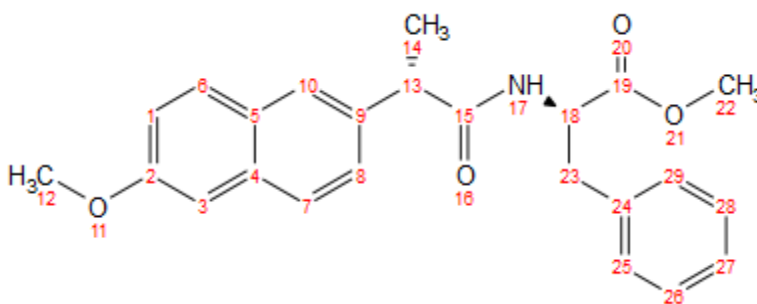
**Cuadro 5.13** Datos de RMN 1D y 2D del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*L*)-fenilalanina. (ver espectros 5, 19, 33, 47 y 61 de la sección 9).



#Núcleo	$\delta(\text{ppm})^1\text{H}$	$\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$	COSY	HMBC
1	7.16 (dd, 8.9, 2.5)	119.06	7.12 (H <sub>3</sub> ), 7.68 (H <sub>6</sub> )	105.63 (C <sub>3</sub> ), 129.01 (C <sub>5</sub> ), 157.75 (C <sub>2</sub> )
2	-	157.75	-	-
3	7.12 (d, 2.5)	105.63	7.16 (H <sub>1</sub> )	119.06 (C <sub>1</sub> ), 127.48 (C <sub>7</sub> ), 129.01 (C <sub>5</sub> ), 157.75 (C <sub>2</sub> )
4	-	133.80	-	-
5	-	129.01	-	-
6	7.68 (d, 8.9)	129.29	7.16 (H <sub>1</sub> )	119.06 (C <sub>1</sub> ), 126.09 (C <sub>10</sub> ), 129.01 (C <sub>5</sub> ), 133.80 (C <sub>4</sub> ), 157.75 (C <sub>2</sub> )
7	7.69 (d, 8.5)	127.48	7.31 (H <sub>8</sub> )	105.63 (C <sub>3</sub> ), 129.01 (C <sub>5</sub> ), 133.80 (C <sub>4</sub> ), 135.58 (C <sub>9</sub> )
8	7.31 (dd, 8.5, 1.8)	126.30	7.61 (H <sub>10</sub> ), 7.69 (H <sub>7</sub> )	47.02 (C <sub>13</sub> ), 126.09 (C <sub>10</sub> ), 133.80 (C <sub>4</sub> )
9	-	135.58	-	-
10	7.61 (d, 1.8)	126.09	7.31 (H <sub>8</sub> )	47.02 (C <sub>13</sub> ), 126.30 (C <sub>8</sub> ), 129.29 (C <sub>6</sub> ), 133.80 (C <sub>4</sub> )
12	3.93 (s)	55.34	-	157.75 (C <sub>2</sub> )
13	3.69 (q, 7.2)	47.02	1.58 (H <sub>15</sub> )	18.09 (C <sub>15</sub> ), 126.09 (C <sub>10</sub> ), 126.30 (C <sub>8</sub> ), 135.58 (C <sub>9</sub> ), 173.91 (C <sub>14</sub> )
14	-	173.91	-	-
15	1.58 (d, 7.2)	18.09	3.69 (H <sub>13</sub> )	47.02 (C <sub>13</sub> ), 135.58 (C <sub>9</sub> ), 173.91 (C <sub>14</sub> )
17	5.78 (d, 7.8)	-	4.79 (H <sub>18</sub> )	53.00 (C <sub>18</sub> ), 171.74 (C <sub>19</sub> ), 173.91 (C <sub>14</sub> )

18	4.79 (dt, 7.9, 5.8)	53.00	2.97 (H <sub>23</sub> ), 3.05 (H <sub>23'</sub> ), 5.78 (H <sub>17</sub> )	37.62 (C <sub>23</sub> ), 135.58 (C <sub>24</sub> ), 171.74 (C <sub>19</sub> ), 173.91 (C <sub>14</sub> )
19	-	171.74	-	-
22	3.65 (s)	52.18	-	171.74 (C <sub>19</sub> )
23	2.97 (dd, 13.8, 6.0); 3.05 (dd, 13.8, 5.6)	37.62	2.97 (H <sub>23</sub> ), 3.05 (H <sub>23'</sub> ), 4.79 (H <sub>18</sub> )	53.00 (C <sub>18</sub> ), 129.01 (C <sub>25,29</sub> ), 135.58 (C <sub>24</sub> ), 171.74 (C <sub>19</sub> )
24	-	135.58	-	-
25	6.84 (m)	129.01	7.04 (H <sub>26,28</sub> )	37.62 (C <sub>23</sub> ), 126.92 (C <sub>27</sub> ), 129.01 (C <sub>29</sub> )
26	7.04 (m)	128.39	6.84 (H <sub>25,29</sub> ), 7.12 (H <sub>27</sub> )	128.39 (C <sub>28</sub> ), 135.58 (C <sub>24</sub> )
27	7.12 (m)	126.92	7.04 (H <sub>26,28</sub> )	129.01 (C <sub>25,29</sub> )
28	7.04 (m)	128.39	6.84 (H <sub>25,29</sub> ), 7.12 (H <sub>27</sub> )	128.39 (C <sub>26</sub> ), 135.58 (C <sub>24</sub> )
29	6.84 (m)	129.01	7.04 (H <sub>26,28</sub> )	37.62 (C <sub>23</sub> ), 126.92 (C <sub>27</sub> ), 129.01 (C <sub>25</sub> )

**Cuadro 5.14** Datos de RMN 1D y 2D del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-fenilalanina. (ver espectros 6, 20, 34, 48 y 62 de la sección 9).

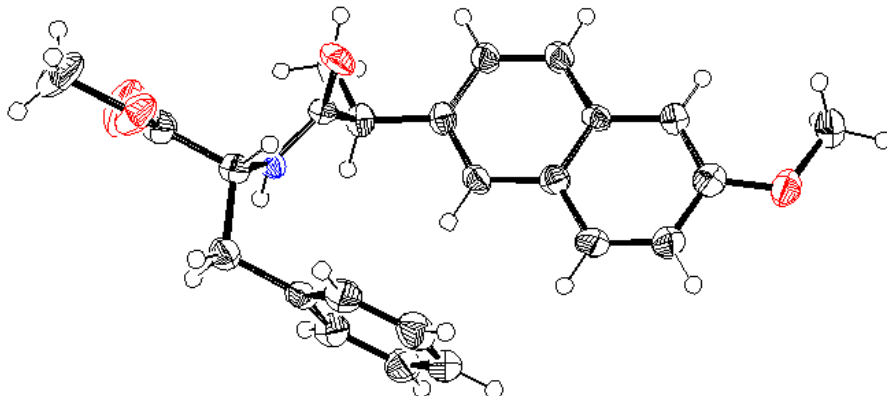


#Núcleo	$\delta$ (ppm) <sup>1</sup> H	$\delta$ (ppm) <sup>13</sup> C	COSY	HMBC
1	7.18 (dd, 8.9, 2.5)	119.09	7.15 (H <sub>3</sub> ), 7.69 (H <sub>6</sub> )	105.64 (C <sub>3</sub> ), 129.03 (C <sub>5</sub> ), 157.74 (C <sub>2</sub> )
2	-	157.74	-	-
3	7.15 (d, 2.6)	105.64	7.18 (H <sub>1</sub> )	119.09 (C <sub>1</sub> ), 127.58 (C <sub>7</sub> ), 129.03 (C <sub>5</sub> ), 157.74 (C <sub>2</sub> )
4	-	133.80	-	-
5	-	129.03	-	-
6	7.69 (d, 8.9)	129.27	7.18 (H <sub>1</sub> )	126.27 (C <sub>10</sub> ), 129.03 (C <sub>5</sub> ), 133.80 (C <sub>4</sub> ), 157.74 (C <sub>2</sub> )
7	7.71 (d, 8.5)	127.58	7.31 (H <sub>8</sub> )	105.64 (C <sub>3</sub> ), 129.03 (C <sub>5</sub> ), 136.24 (C <sub>9</sub> )
8	7.31 (dd, 8.5, 1.9)	126.04	7.59 (H <sub>10</sub> ), 7.71 (H <sub>7</sub> )	46.92 (C <sub>13</sub> ), 126.27 (C <sub>10</sub> ),

				133.80 (C <sub>4</sub> )
9	-	136.24	-	-
10	7.59 (d, 1.9)	126.27	7.31 (H <sub>8</sub> )	46.92 (C <sub>13</sub> ), 126.04 (C <sub>8</sub> ), 129.27 (C <sub>6</sub> ), 133.80 (C <sub>4</sub> )
12	3.94 (s)	55.36	-	157.74 (C <sub>2</sub> )
13	3.65 (q, 7.1)	46.92	1.55 (H <sub>14</sub> )	18.09 (C <sub>14</sub> ), 126.04 (C <sub>8</sub> ), 126.27 (C <sub>10</sub> ), 136.24 (C <sub>9</sub> ), 173.43 (C <sub>15</sub> )
14	1.55 (d, 7.1)	18.09	3.65 (H <sub>13</sub> )	46.92 (C <sub>13</sub> ), 136.24 (C <sub>9</sub> ), 173.43 (C <sub>15</sub> )
15	-	173.43	-	-
17	5.77 (d, 8.0)	-	4.87 (H <sub>18</sub> )	52.78 (C <sub>18</sub> ), 171.84 (C <sub>19</sub> ), 173.43 (C <sub>15</sub> )
18	4.87 (dt, 8.0, 5.6)	52.78	2.92 (H <sub>23</sub> ), 2.95 (H <sub>23'</sub> ), 5.77 (H <sub>17</sub> )	37.63 (C <sub>23</sub> ), 135.29 (C <sub>24</sub> ), 171.84 (C <sub>19</sub> ), 173.43 (C <sub>15</sub> )
19	-	171.84	-	-
22	3.69 (s)	52.22	-	171.84 (C <sub>19</sub> )
23	2.92 (dd, 13.8, 5.7), 2.95 (dd, 13.8, 5.5)	37.63	2.92 (H <sub>23</sub> ), 2.95 (H <sub>23'</sub> ), 4.87 (H <sub>18</sub> )	52.78 (C <sub>18</sub> ), 129.03 (C <sub>25,29</sub> ), 135.29 (C <sub>24</sub> ), 171.84 (C <sub>19</sub> )
24	-	135.29	-	-
25	6.61 (m)	129.03	6.85 (H <sub>26,28</sub> ), 7.02 (C <sub>27</sub> )	37.63 (C <sub>23</sub> ), 126.81 (C <sub>27</sub> ), 129.03 (C <sub>29</sub> )
26	6.85 (m)	128.24	6.61 (H <sub>25,29</sub> ), 7.02 (C <sub>27</sub> )	126.81 (C <sub>27</sub> ), 128.24 (C <sub>28</sub> ), 129.03 (C <sub>25,29</sub> ), 135.29 (C <sub>24</sub> )
27	7.02 (m)	126.81	6.61 (H <sub>25,29</sub> ), 6.85 (H <sub>26,28</sub> )	129.03 (C <sub>25,29</sub> )
28	6.85 (m)	128.24	6.61 (H <sub>25,29</sub> ), 7.02 (C <sub>27</sub> )	126.81 (C <sub>27</sub> ), 128.24 (C <sub>26</sub> ), 129.03 (C <sub>25,29</sub> ), 135.29 (C <sub>24</sub> )
29	6.61 (m)	129.03	6.85 (H <sub>26,28</sub> ), 7.02 (C <sub>27</sub> )	37.63 (C <sub>23</sub> ), 126.81 (C <sub>27</sub> ), 129.03 (C <sub>25</sub> )

**Cuadro 5.15** Datos cristalográficos del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-fenilalanina.

Sistema cristalino	Ortorrómico	
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unidad	a = 4.9310(2) Å	α = 90°.
	b = 9.5937(4) Å	β = 90°.
	c = 43.4763(17) Å	γ = 90°.
Volumen de la celda	2056.71(14) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Índices R finales [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0820, wR2 = 0.1637	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1134, wR2 = 0.1846	



**Figura 5.11** Diagrama ORTEP del éster metílico de *[N-(S)-naproxenoil]-D*-fenilalanina.

A continuación, se comparan los desplazamientos químicos de protón del clorhidrato del éster metílico de fenilalanina con aquellos de ambos derivados naproxénicos, con la finalidad de evaluar el efecto anisotrópico que ejerce el anillo naftalénico del naproxeno sobre la porción de fenilalanina en dichos derivados.

**Cuadro 5.16** Desplazamientos químicos del éster metílico de la *(D)*-fenilalanina y su derivado naproxénico.

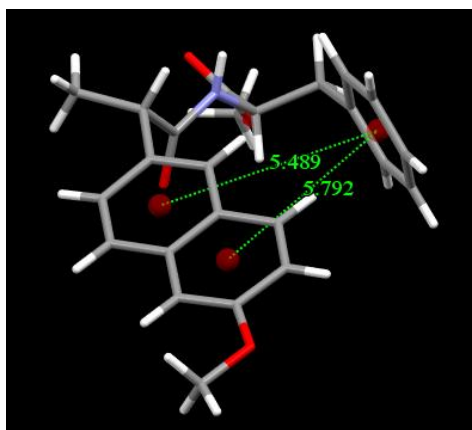
#Núcleo	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}_A$ Éster libre	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}$ ( $\delta$ $^1\text{H}_A$ - $\delta$ $^1\text{H}_B$ )
18	4.25	4.87	-0.62
22	3.73	3.69	+0.04
23	3.31, 3.41	2.92, 2.95	+0.39, +0.46
25	7.29	6.61	+0.68
26	7.32	6.85	+0.47
27	7.27	7.02	+0.25
28	7.32	6.85	+0.47
29	7.29	6.61	+0.68

**Cuadro 5.17** Desplazamientos químicos del éster metílico de la *(L)*-fenilalanina y su derivado naproxénico.

#Núcleo	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}_A$ Éster libre	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}$ ( $\delta$ $^1\text{H}_A$ - $\delta$ $^1\text{H}_B$ )
18	4.25	4.79	-0.54
22	3.73	3.65	+0.08
23	3.31, 3.41	2.97, 3.05	+0.34, +0.36
25	7.29	6.84	+0.45
26	7.32	7.04	+0.28
27	7.27	7.12	+0.15
28	7.32	7.04	+0.28
29	7.29	6.84	+0.45

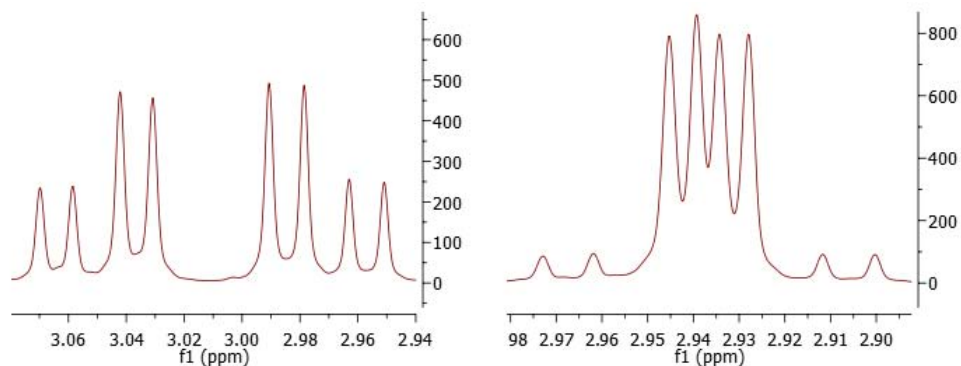
En este caso, al igual que con los derivados de la fenilglicina, todos los protones de ambos derivados naproxénicos de fenilalanina se encuentran a frecuencias más bajas que sus análogos en el clorhidrato del éster metílico de fenilalanina, con excepción del protón base de nitrógeno. Esto puede explicarse de manera completamente análoga a la que se dio para los derivados de la fenilglicina (ver sección 5.1).

También podemos observar el fenómeno de protección de los protones del grupo fenilo (y en este caso también del metileno) para el derivado naproxénico de la (*D*)-fenilalanina con respecto a sus análogos en el derivado naproxénico de la (*L*)-fenilalanina. Para explicar esto, una vez más habrá que recurrir al efecto protector del anillo naftalénico, el cual puede ilustrarse mediante la estructura cristalina del derivado con (*D*)-fenilalanina.



**Figura 5.12** Estructura del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*D*)-fenilalanina que muestra el efecto anisotrópico del anillo naftalénico del naproxeno.

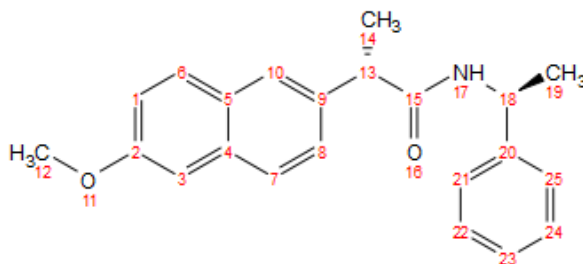
También es notorio que los protones del metileno en el derivado de (*L*)-fenilalanina dan lugar a dos señales con multiplicidad dd que tienden a ser de primer orden, mientras que sus análogos en el derivado de (*D*)-fenilalanina dan lugar a dos señales del mismo tipo, pero de segundo orden, ya que sus desplazamientos químicos se asemejan mucho. Nótese que este segundo efecto es inverso al que observamos con los derivados naproxénicos del fenilglicinol (ver sección 5.2).



**Figura 5.13** Izquierda: Par de señales pertenecientes al sistema ABX en el derivado de (*L*)-fenilalanina. Derecha: Par de señales pertenecientes al sistema ABX en el derivado de (*D*)-fenilalanina.

#### 5.4 Reacción de (R) y (S)-feniletilamina con cloruro de naproxeno

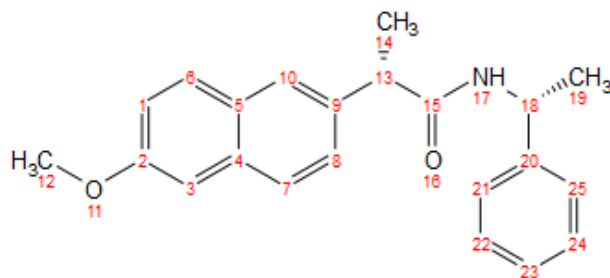
**Cuadro 5.18** Datos de RMN 1D y 2D de la [N-(S)-naproxenoil]-(S)-feniletilamina. (ver espectros 7, 21, 35, 49 y 63 de la sección 9).



#Núcleo	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}$	$\delta(\text{ppm})$ $^{13}\text{C}$	COSY	HMBC
1	7.15 (dd, 8.9, 2.5)	119.07	7.12 (H <sub>3</sub> ), 7.66 (H <sub>6</sub> )	105.63 (C <sub>3</sub> ), 128.94 (C <sub>5</sub> ), 157.69 (C <sub>2</sub> )
2	-	157.69	-	-
3	7.12 (d, 2.5)	105.63	7.15 (H <sub>1</sub> )	119.07 (C <sub>1</sub> ), 127.46 (C <sub>7</sub> ), 128.94 (C <sub>5</sub> ), 157.69 (C <sub>2</sub> )
4	-	133.67	-	-
5	-	128.94	-	-
6	7.66 (d, 8.8)	129.17	7.15 (H <sub>1</sub> )	126.08 (C <sub>10</sub> ), 133.67 (C <sub>4</sub> ), 157.69 (C <sub>2</sub> )
7	7.70 (d, 8.5)	127.46	7.33 (H <sub>8</sub> )	105.63 (C <sub>3</sub> ), 128.94 (C <sub>5</sub> ), 136.47 (C <sub>9</sub> )
8	7.33 (dd, 8.5, 1.9)	126.26	7.60 (H <sub>10</sub> ), 7.70 (H <sub>7</sub> )	47.05 (C <sub>13</sub> ), 126.08 (C <sub>10</sub> ), 133.67 (C <sub>4</sub> ), 136.47 (C <sub>9</sub> )
9	-	136.47	-	-
10	7.60 (d, 1.9)	126.08	7.33 (H <sub>8</sub> )	47.05 (C <sub>13</sub> ), 126.26 (C <sub>8</sub> ), 129.17 (C <sub>6</sub> ), 133.67 (C <sub>4</sub> )
12	3.92 (s)	55.27	-	157.69 (C <sub>2</sub> )
13	3.71 (q, 7.1)	47.05	1.57 (H <sub>14</sub> )	18.53 (C <sub>14</sub> ), 126.26 (C <sub>8</sub> ), 136.47 (C <sub>9</sub> ), 173.23 (C <sub>15</sub> )
14	1.57 (d, 7.2)	18.53	3.71 (H <sub>13</sub> )	47.05 (C <sub>13</sub> ), 136.47 (C <sub>9</sub> ), 173.23 (C <sub>15</sub> )
15	-	173.23	-	-
17	5.59 (d, 8.4)	-	5.10 (H <sub>18</sub> )	48.67 (C <sub>18</sub> ), 173.23 (C <sub>15</sub> )
18	5.10 (dq, 8.4, 7.0)	48.67	1.37 (H <sub>19</sub> ), 5.59 (H <sub>17</sub> )	21.87 (C <sub>19</sub> ), 125.79 (C <sub>21,25</sub> ), 143.23 (C <sub>20</sub> ), 173.23 (C <sub>15</sub> )
19	1.37 (d, 7.0)	21.87	5.10 (H <sub>18</sub> )	48.67 (C <sub>18</sub> ), 143.23 (C <sub>20</sub> )
20	-	143.23	-	-
21	7.08 (m)	125.79	7.20 (H <sub>22,24</sub> )	48.67 (C <sub>18</sub> ), 125.79 (C <sub>25</sub> ), 127.02 (C <sub>23</sub> ), 128.43 (C <sub>22,24</sub> )
22	7.20 (m)	128.43	7.08 (H <sub>21,25</sub> ), 7.18 (H <sub>23</sub> )	125.79 (C <sub>21,25</sub> ), 128.43

				(C <sub>24</sub> ), 143.23 (C <sub>20</sub> )
23	7.18 (m)	127.02	7.20 (H <sub>22,24</sub> )	125.79 (C <sub>21,25</sub> )
24	7.20 (m)	128.43	7.08 (H <sub>21,25</sub> ), 7.18 (H <sub>23</sub> )	125.79 (C <sub>21,25</sub> ), 128.43 (C <sub>22</sub> ), 143.23 (C <sub>20</sub> )
25	7.08 (m)	125.79	7.20 (H <sub>22,24</sub> )	48.67 (C <sub>18</sub> ), 125.79 (C <sub>21</sub> ), 127.02 (C <sub>23</sub> ), 128.43 (C <sub>22,24</sub> )

**Cuadro 5.19** Datos de RMN 1D y 2D de la [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)-feniletilamina. (ver espectros 8, 22, 36, 50 y 64 de la sección 9).



#Núcleo	$\delta$ (ppm) <sup>1</sup> H	$\delta$ (ppm) <sup>13</sup> C	COSY	HMBC
1	7.17 (dd, 8.8, 2.5)	119.13	7.14 (H <sub>3</sub> ), 7.72 (H <sub>6</sub> )	105.69 (C <sub>3</sub> ), 129.00 (C <sub>5</sub> ), 157.75 (C <sub>2</sub> )
2	-	157.75	-	-
3	7.14 (d, 2.5)	105.69	7.17 (H <sub>1</sub> )	119.13 (C <sub>1</sub> ), 127.54 (C <sub>7</sub> ), 129.00 (C <sub>5</sub> ), 157.75 (C <sub>2</sub> )
4	-	133.73	-	-
5	-	129.00	-	-
6	7.72 (d, 8.8)	129.22	7.17 (H <sub>1</sub> )	119.13 (C <sub>1</sub> ), 126.09 (C <sub>10</sub> ), 133.73 (C <sub>4</sub> )
7	7.74 (d, 8.6)	127.54	7.39 (H <sub>8</sub> )	105.69 (C <sub>3</sub> ), 129.00 (C <sub>5</sub> ), 136.60 (C <sub>9</sub> )
8	7.39 (dd, 8.5, 1.9)	126.23	7.67 (H <sub>10</sub> ), 7.74 (H <sub>7</sub> )	47.09 (C <sub>13</sub> ), 126.09 (C <sub>10</sub> ), 133.73 (C <sub>4</sub> )
9	-	136.60	-	-
10	7.67 (d, 1.9)	126.09	7.39 (H <sub>8</sub> )	47.09 (C <sub>13</sub> ), 126.23 (C <sub>8</sub> ), 129.22 (C <sub>6</sub> ), 133.73 (C <sub>4</sub> )
12	3.93 (s)	55.33	-	157.75 (C <sub>2</sub> )
13	3.67 (q, 7.1)	47.09	1.59 (H <sub>14</sub> )	18.63 (C <sub>14</sub> ), 126.09 (C <sub>10</sub> ), 126.23 (C <sub>8</sub> ), 136.60 (C <sub>9</sub> ), 173.29 (C <sub>15</sub> )
14	1.59 (d, 7.14)	18.63	3.67 (H <sub>13</sub> )	47.09 (C <sub>13</sub> ), 136.60 (C <sub>9</sub> ), 173.29 (C <sub>15</sub> )
15	-	173.29	-	-
17	5.61 (d, 8.2)	-	5.12 (H <sub>18</sub> )	48.73 (C <sub>18</sub> ), 173.29 (C <sub>15</sub> )

18	5.12 (dq, 8.2, 6.9)	48.73	1.33 (H <sub>19</sub> ), 5.61 (H <sub>17</sub> )	21.52 (C <sub>19</sub> ), 126.06 (C <sub>21,25</sub> ), 143.21 (C <sub>20</sub> ), 173.29 (C <sub>15</sub> )
19	1.33 (d, 6.9)	21.52	5.12 (H <sub>18</sub> )	48.73 (C <sub>18</sub> ), 143.21 (C <sub>20</sub> )
20	-	143.21	-	-
21	7.22 (m)	126.06	7.31 (H <sub>22,24</sub> )	48.73 (C <sub>18</sub> ), 126.06 (C <sub>25</sub> ), 127.23 (C <sub>23</sub> )
22	7.31 (m)	128.58	7.22 (H <sub>21,25</sub> ), 7.23 (H <sub>23</sub> )	126.06 (C <sub>21,25</sub> ), 128.58 (C <sub>24</sub> ), 143.21 (C <sub>20</sub> )
23	7.23 (m)	127.23	7.31 (H <sub>22,24</sub> )	126.06 (C <sub>21,25</sub> )
24	7.31 (m)	128.58	7.22 (H <sub>21,25</sub> ), 7.23 (H <sub>23</sub> )	126.06 (C <sub>21,25</sub> ), 128.58 (C <sub>22</sub> ), 143.21 (C <sub>20</sub> )
25	7.22 (m)	126.06	7.31 (H <sub>22,24</sub> )	48.73 (C <sub>18</sub> ), 126.06 (C <sub>21</sub> ), 127.23 (C <sub>23</sub> )

A continuación, se comparan los desplazamientos químicos de protón de la feniletilamina con aquellos de ambos derivados naproxénicos, con la finalidad de evaluar el efecto anisotrópico que ejerce el anillo naftalénico del naproxeno sobre la porción de fenilglicina en dichos derivados.

**Cuadro 5.20** Desplazamientos químicos de la (*R*)-feniletilamina y de su derivado naproxénico.

#Núcleo	$\delta(\text{ppm}) \text{}^1\text{H}_A$ ( <i>R</i> )-feniletilamina libre	$\delta(\text{ppm}) \text{}^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm}) \text{}^1\text{H}$ ( $\delta \text{}^1\text{H}_A - \delta \text{}^1\text{H}_B$ )
18	4.07	5.12	-1.05
19	1.36	1.33	+0.03
21	7.30	7.22	+0.08
22	7.31	7.31	0.00
23	7.20	7.23	-0.03
24	7.31	7.31	0.00
25	7.30	7.22	+0.08

**Cuadro 5.21** Desplazamientos químicos de la (*S*)-feniletilamina y de su derivado naproxénico.

#Núcleo	$\delta(\text{ppm}) \text{}^1\text{H}_A$ ( <i>S</i> )-feniletilamina libre	$\delta(\text{ppm}) \text{}^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm}) \text{}^1\text{H}$ ( $\delta \text{}^1\text{H}_A - \delta \text{}^1\text{H}_B$ )
18	4.07	5.10	-1.03
19	1.36	1.37	-0.01
21	7.30	7.08	+0.22
22	7.31	7.20	+0.11
23	7.20	7.18	+0.02
24	7.31	7.20	+0.11
25	7.31	7.08	+0.22

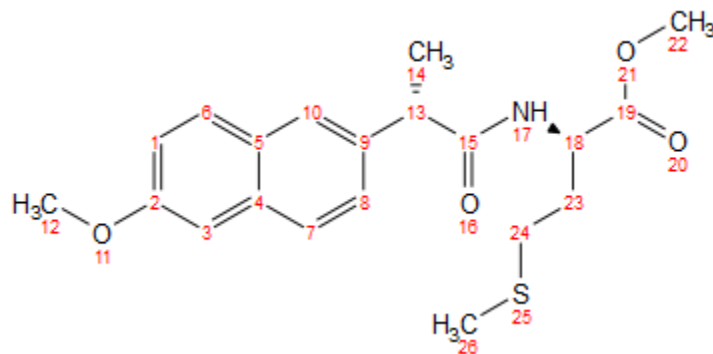
Al igual que en el caso de los derivados naproxénicos de fenilglicina, fenilglicinol y fenilalanina los desplazamientos químicos de protón para los derivados naproxénicos de (*R*) y (*S*)-feniletilamina



son bastante similares. Se repite el patrón visto en los anillos aromáticos, excepto que esta vez son los protones aromáticos del derivado de (*S*)-feniletilamina los que se encuentran ligeramente más protegidos con respecto a los del derivado de (*R*)-feniletilamina. Este cambio se debe simple y únicamente al intercambio en la prioridad de los sustituyentes que ocasionan las reglas de nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog para descriptores de configuración absoluta, ya que la conformación de este par diastereomérico es análoga a los casos anteriores.

## 5.5 Reacción de los ésteres metílicos de (*D*) y (*L*)-metionina con cloruro de naproxeno

**Cuadro 5.22** Datos de RMN 1D y 2D del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-metionina. (ver espectros 10, 24, 38, 52 y 66 de la sección 9).

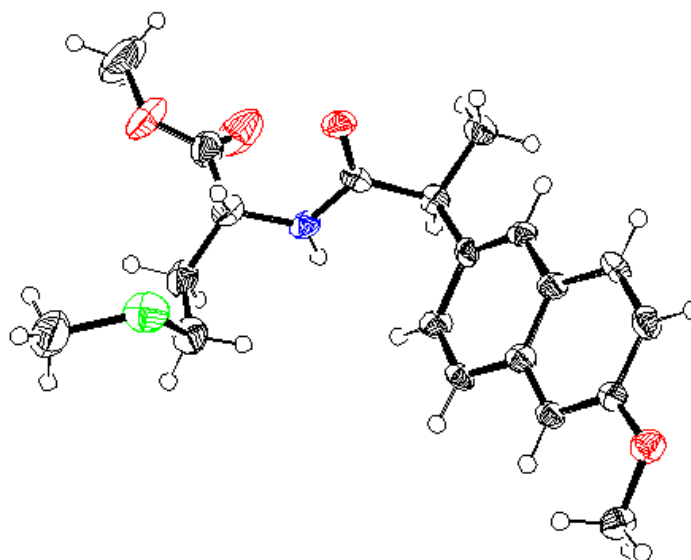


#Núcleo	$\delta$ (ppm) $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm) $^{13}\text{C}$	COSY	HMBC
1	7.16 (dd, 8.9, 2.5)	119.16	7.12 (H <sub>3</sub> ), 7.71 (H <sub>6</sub> )	105.65 (C <sub>3</sub> ), 128.98 (C <sub>5</sub> ), 157.74 (C <sub>2</sub> )
2	-	157.74	-	-
3	7.12 (d, 2.6)	105.65	7.16 (H <sub>1</sub> )	119.16 (C <sub>1</sub> ), 127.56 (C <sub>7</sub> ), 128.98 (C <sub>5</sub> ), 157.74 (C <sub>2</sub> )
4	-	133.76	-	-
5	-	128.98	-	-
6	7.71 (d, 8.9)	129.18	7.16 (H <sub>1</sub> )	119.16 (C <sub>1</sub> ), 133.76 (C <sub>4</sub> ), 157.74 (C <sub>2</sub> )
7	7.73 (d, 8.5)	127.56	7.38 (H <sub>8</sub> )	105.65 (C <sub>3</sub> ), 128.98 (C <sub>5</sub> ), 136.31 (C <sub>9</sub> )
8	7.38 (dd, 8.5, 1.9)	126.00	7.68 (H <sub>10</sub> ), 7.73 (H <sub>7</sub> )	46.93 (C <sub>13</sub> ), 126.11 (C <sub>10</sub> ), 133.76 (C <sub>4</sub> )
9	-	136.31	-	-
10	7.68 (d, 1.9)	126.11	7.38 (H <sub>8</sub> )	46.93 (C <sub>13</sub> ), 126.00 (C <sub>8</sub> ), 129.18 (C <sub>6</sub> ), 133.76 (C <sub>4</sub> )
12	3.92 (s)	55.35	-	157.74 (C <sub>2</sub> )
13	3.73 (q, 7.1)	46.93	1.58 (H <sub>14</sub> )	18.30 (C <sub>14</sub> ), 136.31 (C <sub>9</sub> ), 126.11 (C <sub>10</sub> ), 173.96 (C <sub>15</sub> )
14	1.58 (d, 7.1)	18.30	3.73 (H <sub>13</sub> )	46.93 (C <sub>13</sub> ), 136.31 (C <sub>9</sub> ), 173.96 (C <sub>15</sub> )
15	-	173.96	-	-
17	6.08 (d, 8.0)	-	4.71 (H <sub>18</sub> )	51.55 (C <sub>18</sub> ), 173.96 (C <sub>15</sub> )
18	4.71 (td, 7.7, 5.0)	51.55	1.82 (H <sub>23</sub> ), 2.05 (H <sub>23'</sub> ), 6.08 (H <sub>17</sub> )	29.76 (C <sub>24</sub> ), 31.37 (C <sub>23</sub> ), 172.36 (C <sub>19</sub> ), 173.96 (C <sub>15</sub> )

19	-	172.36	-	-
22	3.71 (s)	52.47	-	172.36 (C <sub>19</sub> )
23	1.82 (m); 2.05 (dddd 14.0, 8.3, 7.0, 5.0)	31.37	1.82 (H <sub>23</sub> ), 2.05 (H <sub>23'</sub> ), 2.24 (H <sub>24</sub> ), 4.71 (H <sub>18</sub> )	29.76 (C <sub>24</sub> ), 51.55 (C <sub>18</sub> ), 172.36 (C <sub>19</sub> )
24	2.24 (m)	29.76	1.82 (H <sub>23</sub> ), 2.05 (H <sub>23'</sub> )	15.26 (C <sub>26</sub> ), 31.37 (C <sub>23</sub> ), 51.55 (C <sub>18</sub> )
26	1.84 (s)	15.26	-	29.76 (C <sub>24</sub> )

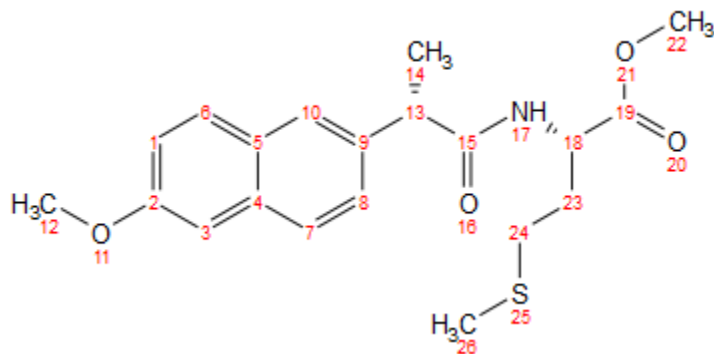
**Cuadro 5.23** Datos cristalográficos del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-metionina.

Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unidad	a = 5.283(2) Å	α = 90°.
	b = 8.984(5) Å	β = 90°.
	c = 40.70(3) Å	γ = 90°.
Volumen de la celda	1931.5(19) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Índices R finales [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.1236, wR2 = 0.3428	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1350, wR2 = 0.3547	



**Figura 5.14** Diagrama ORTEP del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-metionina.

**Cuadro 5.24** Datos de RMN 1D y 2D del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*L*)-metionina. (ver espectros 9, 23, 37, 51 y 65 de la sección 9).

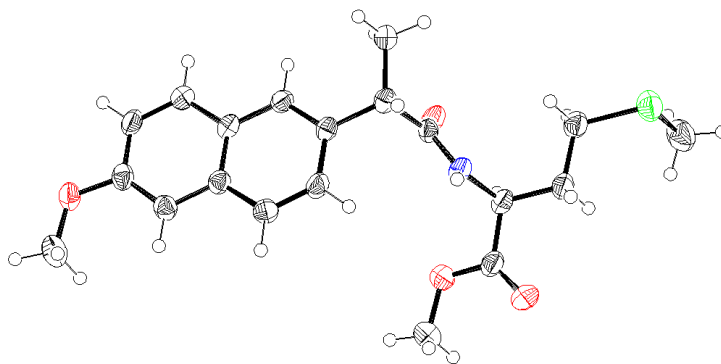


#Núcleo	$\delta$ (ppm) $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm) $^{13}\text{C}$	COSY	HMBC
1	7.16 (dd, 8.9, 2.5)	119.10	7.12 (H <sub>3</sub> ), 7.72 (H <sub>6</sub> )	105.64 (C <sub>3</sub> ), 128.97 (C <sub>5</sub> ), 157.72 (C <sub>2</sub> )
2	-	157.72	-	-
3	7.12 (d, 2.5)	105.64	7.16 (H <sub>1</sub> )	119.10 (C <sub>1</sub> ), 127.50 (C <sub>7</sub> ), 128.97 (C <sub>5</sub> ), 157.72 (C <sub>2</sub> )
4	-	133.78	-	-
5	-	128.97	-	-
6	7.72 (d, 8.9)	129.21	7.16 (H <sub>1</sub> )	126.20 (C <sub>10</sub> ), 133.78 (C <sub>4</sub> ), 157.72 (C <sub>2</sub> )
7	7.73 (d, 8.5)	127.50	7.39 (H <sub>8</sub> )	105.64 (C <sub>3</sub> ), 126.24 (C <sub>8</sub> ), 128.97 (C <sub>5</sub> ), 135.78 (C <sub>9</sub> )
8	7.39 (dd, 8.5, 1.8)	126.24	7.69 (H <sub>10</sub> ), 7.73 (H <sub>7</sub> )	46.97 (C <sub>13</sub> ), 126.20 (C <sub>10</sub> ), 133.78 (C <sub>4</sub> )
9	-	135.78	-	-
10	7.69 (d, 1.8)	126.20	7.39 (H <sub>8</sub> )	46.97 (C <sub>13</sub> ), 133.78 (C <sub>4</sub> ), 126.24 (C <sub>8</sub> )
12	3.92 (s)	55.34	-	157.72 (C <sub>2</sub> )
13	3.75 (q, 7.2)	46.97	1.61 (H <sub>14</sub> )	18.44 (C <sub>14</sub> ), 126.20 (C <sub>10</sub> ), 126.24 (C <sub>8</sub> ), 135.78 (C <sub>9</sub> ), 174.22 (C <sub>15</sub> )
14	1.61 (d, 7.2)	18.44	3.75 (H <sub>13</sub> )	46.97 (C <sub>13</sub> ), 135.78 (C <sub>9</sub> ), 174.22 (C <sub>15</sub> )
15	-	174.22	-	-
17	6.11 (d, 7.9)	-	4.66 (H <sub>18</sub> )	51.65 (C <sub>18</sub> ), 172.15 (C <sub>19</sub> ), 174.22 (C <sub>15</sub> )
18	4.66 (td, 7.5, 5.1)	51.65	1.89 (H <sub>23</sub> ), 2.10 (H <sub>23'</sub> ), 6.11 (H <sub>17</sub> )	29.97 (C <sub>24</sub> ), 31.36 (C <sub>23</sub> ), 172.15 (C <sub>19</sub> ), 174.22 (C <sub>15</sub> )
19	-	172.15	-	-
22	3.66 (s)	52.38	-	172.15 (C <sub>19</sub> )

23	1.89 (dq, 14.3, 7.2); 2.10 (dtd, 14.1, 7.6, 5.1)	31.36	1.89 (H <sub>23</sub> ), 2.10 (H <sub>23'</sub> ), 2.40 (H <sub>24</sub> ), 4.66 (H <sub>18</sub> )	29.97 (C <sub>24</sub> ), 51.65 (C <sub>18</sub> ), 172.15 (C <sub>19</sub> )
24	2.40 (t, 7.4)	29.97	1.89 (H <sub>23</sub> ), 2.10 (H <sub>23'</sub> )	15.33 (C <sub>26</sub> ), 31.36 (C <sub>23</sub> ), 51.65 (C <sub>18</sub> )
26	1.97 (s)	15.33	-	29.97 (C <sub>24</sub> )

**Cuadro 5.25** Datos cristalográficos del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*L*)-metionina.

Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unidad	a = 8.8845(5) Å	α = 90°.
	b = 5.1072(3) Å	β = 94.885(3)°.
	c = 21.0265(12) Å	γ = 90°.
Volumen de la celda	950.61(9) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Índices R finales [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0569, wR2 = 0.1067	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0663, wR2 = 0.1141	



**Figura 5.15** Diagrama ORTEP del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*L*)-metionina.

A continuación, se comparan los desplazamientos químicos de protón del clorhidrato del éster metílico de metionina con aquellos de ambos derivados naproxénicos, con la finalidad de evaluar el efecto anisotrópico que ejerce el anillo naftalénico del naproxeno sobre la porción de metionina en dichos derivados.

**Cuadro 5.26** Desplazamientos químicos del éster metílico de la (*D*)-metionina y de su derivado naproxénico.

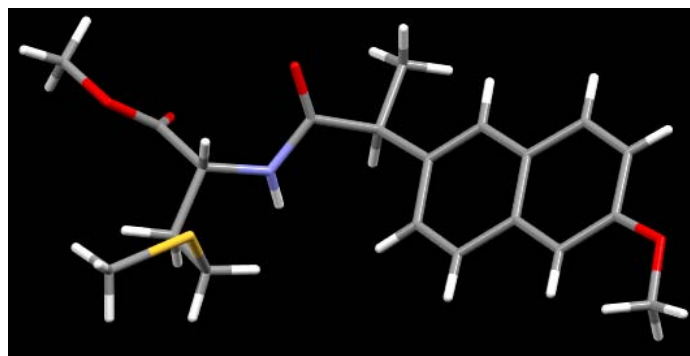
#Núcleo	$\delta(\text{ppm})\ ^1\text{H}_A$ Éster libre	$\delta(\text{ppm})\ ^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm})\ ^1\text{H}$ ( $\delta\ ^1\text{H}_A - \delta\ ^1\text{H}_B$ )
18	4.19	4.71	-0.52
22	3.83	3.71	+0.12
23	2.32	1.82, 2.05	+0.50, +0.27
24	2.77, 2.68	2.24	+0.53, +0.44
26	2.12	1.84	+0.28

**Cuadro 5.27** Desplazamientos químicos del éster metílico de la (*L*)-metionina y de su derivado naproxénico.

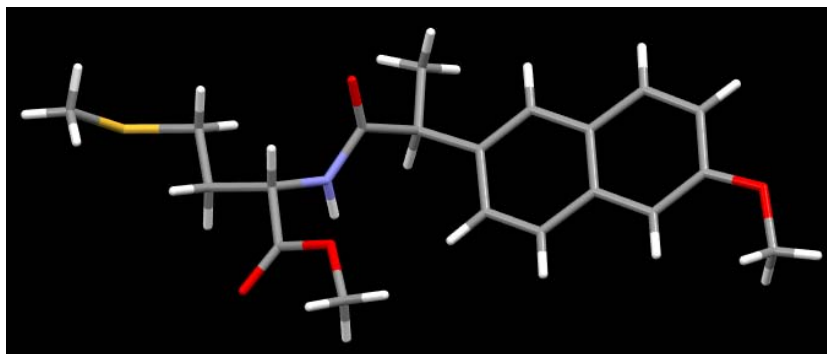
#Núcleo	$\delta(\text{ppm})\ ^1\text{H}_A$ Éster libre	$\delta(\text{ppm})\ ^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm})\ ^1\text{H}$ ( $\delta\ ^1\text{H}_A - \delta\ ^1\text{H}_B$ )
18	4.19	4.66	-0.47
22	3.83	3.66	+0.17
23	2.32	1.89, 2.10	+0.43, +0.22
24	2.77, 2.68	2.40	+0.37, +0.28
26	2.12	1.97	+0.15

Como es de esperarse, todos los protones de ambos derivados naproxénicos del residuo de metionina se encuentran a frecuencias más bajas que sus análogos en el clorhidrato del éster metílico correspondiente, con excepción del protón base de nitrógeno. Una vez más, la explicación para esto es análoga a la de los derivados de la fenilglicina en la sección 5.1.

De igual manera, al observar los datos en los cuadros 5.22 y 5.24, es fácil percatarse que el patrón de mayor apantallamiento para los diastereómeros derivados de (*D*)-aminoácidos vuelve a cumplirse en el caso de los espectros de protón de los derivados naproxénicos de (*D*) y (*L*)-metionina. Dado esto, es de esperarse que en el derivado de (*D*)-metionina el anillo naproxénico quede de frente al grupo alquilo de la metionina y del lado opuesto a este en el derivado de (*L*)-metionina. Las estructuras cristalinas de ambos derivados naproxénicos de metionina confirman esta suposición (ver figuras 5.16 y 5.17).

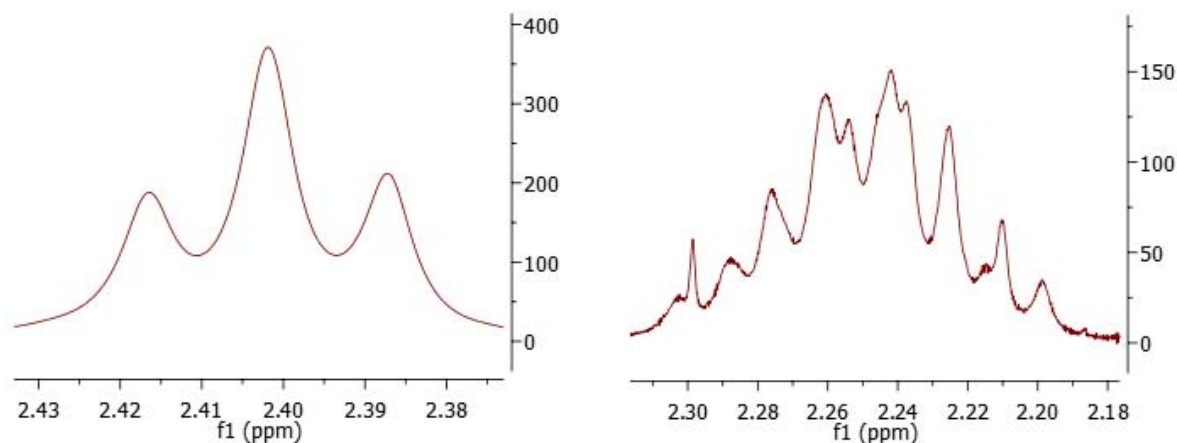


**Figura 5.16** Estructura del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-metionina que muestra el efecto protector del anillo naftalénico.



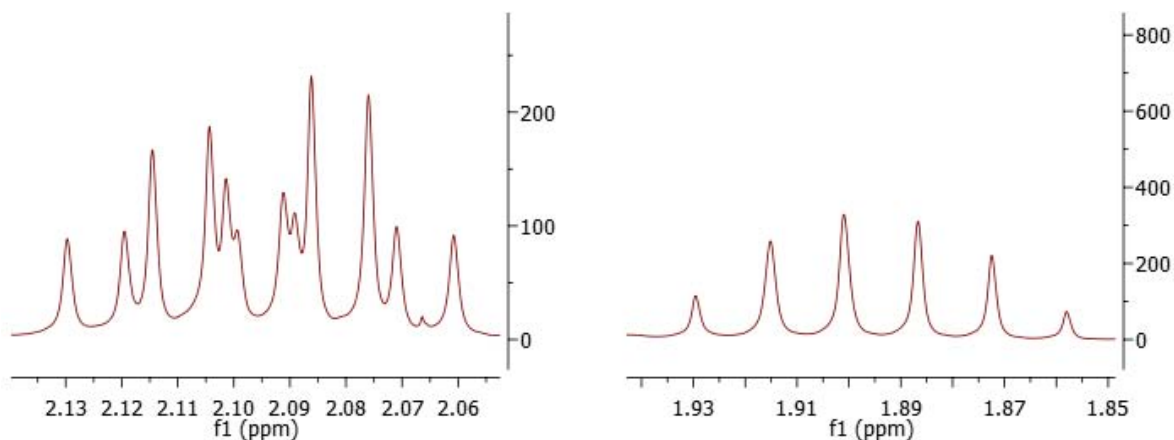
**Figura 5.17** Estructura del éster metílico de [N-(S)-naproxenil]-L-metionina que muestra el efecto protector (nulo) del anillo naftalénico.

Otro criterio de discriminación para los espectros de este par diastereomérico en particular estriba en las diferencias que existen entre las multiplicidades de las señales de los protones de los carbonos 23 y 24 de ambos compuestos. En el derivado naproxénico de la (L)-metionina, los protones unidos al carbono 24 son isócronos y sus constantes de acoplamiento con los protones unidos al carbono 23 son muy parecidas entre sí (ver cuadros 5.22 y 5.24), por lo que estos dos protones dan una única señal triple. En cambio, los protones unidos al carbono 24 en el derivado naproxénico de (D)-metionina presentan acoplamientos muy distintos para con los protones del carbono 23, y no son isócronos por lo que dan lugar a dos señales múltiples superpuestas.

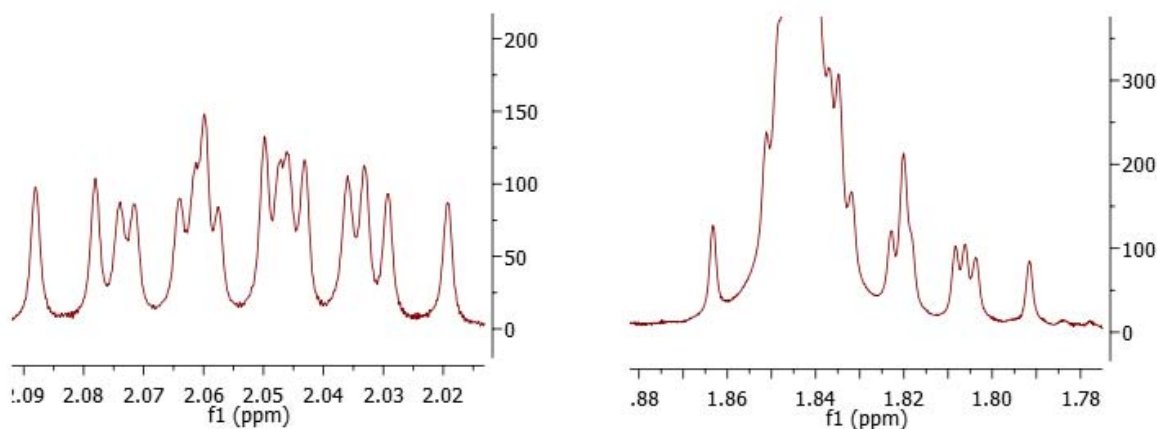


**Figura 5.18** Izquierda: Señales de los protones unidos al carbono 24 en el derivado de (L)-metionina. Derecha: Señales de los protones unidos al carbono 24 en el derivado de (D)-metionina.

De esta forma, los protones unidos al carbono 23 en el derivado con (D)-metionina dan señales con una multiplicidad dddd, mientras que los protones análogos del derivado con (L)-metionina dan una señal con multiplicidad dq y otra con multiplicidad dtd (lo que implica que el acoplamiento de uno de los protones con el protón base de nitrógeno es muy similar a aquel que tiene con el par de protones del carbono 24).



**Figura 5.19** Señales de los protones unidos al carbono 23 en el derivado de (*L*)-metionina.



**Figura 5.20** Señales de los protones unidos al carbono 23 en el derivado de (*D*)-metionina.

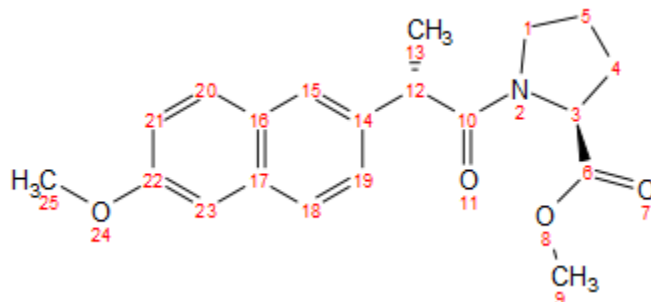
Así, los protones unidos al carbono 23 generan señales de multiplicidad dq y dtd, y las constantes de acoplamiento que presenta este par de protones con los protones vecinales unidos al carbono 24 y con su protón geminal son muy similares ( $J \approx 14, 7.5\text{Hz}$ ), por lo cual la diferencia de multiplicidades tiene que deberse al acoplamiento de estos protones con el protón base del NH. Por otro lado, la estructura cristalina del derivado de (*L*)-metionina muestra que uno de los protones se encuentra casi antiperiplanar al protón base del NH, mientras que el otro forma un ángulo diedro próximo a  $60^\circ$  con este (ver figura 5.17). Si las constantes de acoplamiento de ambos protones con el NH son 7.5 y 5, entonces el protón casi antiperiplanar al protón del NH debe dar lugar a la señal con multiplicidad dq, y el otro protón debe dar lugar a la señal con multiplicidad dtd. Lo anterior se deduce de un análisis cualitativo basado en la curva de Karplus.

Por otro lado, los protones unidos al carbono 24 son isócronos y juntos dan una única señal triple. Dichos protones están continuamente en movimiento y su señal viene dada por un promedio de sus posiciones.



## 5.6 Reacción de los ésteres metílicos de (*D*) y (*L*)-prolina con cloruro de naproxeno

**Cuadro 5.28** Datos de RMN 1D y 2D del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*L*)-prolina. (ver espectros 11, 25, 39, 53 y 67 de la sección 9).

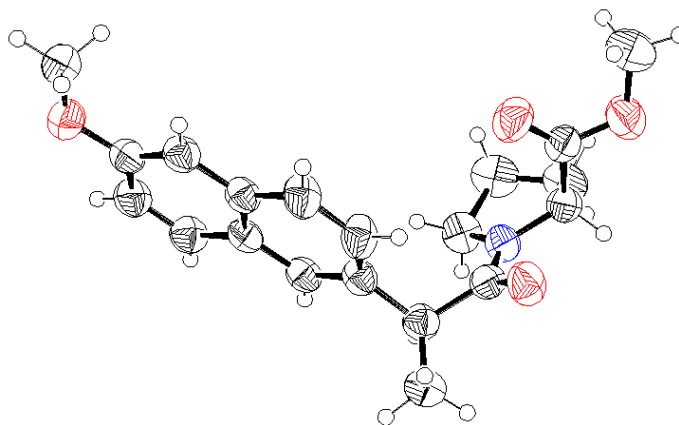


#Núcleo	$\delta(\text{ppm})^1\text{H}$	$\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$	COSY	HMBC
1	3.21 (ddd, 9.9, 7.2, 5.2); 3.51 (dt, 9.9, 6.9, 6.9)	46.73	1.85 (H <sub>5,5'</sub> ), 3.21 (H <sub>1</sub> ), 3.51 (H <sub>1'</sub> )	24.86 (C <sub>5</sub> ), 28.95 (C <sub>4</sub> ), 59.05 (C <sub>3</sub> ), 172.37 (C <sub>10</sub> )
3	4.56 (dd, 8.7, 4.2)	59.05	1.85 (H <sub>4</sub> ), 2.15 (H <sub>4'</sub> )	24.86 (C <sub>5</sub> ), 28.95 (C <sub>4</sub> ), 46.73 (C <sub>1</sub> ), 172.60 (C <sub>6</sub> )
4	1.86 (m); 2.15 (m)	28.95	1.85 (H <sub>4,5,5'</sub> ), 2.15 (H <sub>4'</sub> ), 4.56 (H <sub>3</sub> )	24.86 (C <sub>5</sub> ), 46.73 (C <sub>1</sub> ), 59.05 (C <sub>3</sub> ), 172.60 (C <sub>6</sub> )
5	1.84 (m)	24.86	1.85 (H <sub>4,5,5'</sub> ), 2.15 (H <sub>4'</sub> ), 3.21 (H <sub>1</sub> ), 3.51 (H <sub>1'</sub> )	28.95 (C <sub>4</sub> ), 46.73 (C <sub>1</sub> ), 59.05 (C <sub>3</sub> )
6	-	172.60	-	-
9	3.70 (s)	51.99	-	172.60 (C <sub>6</sub> )
10	-	172.37	-	-
12	3.87 (q, 6.9)	44.83	1.49 (H <sub>13</sub> )	20.19 (C <sub>13</sub> ), 126.02 (C <sub>15</sub> ), 126.46 (C <sub>19</sub> ), 136.26 (C <sub>14</sub> ), 172.37 (C <sub>10</sub> )
13	1.49 (d, 6.9)	20.18	3.87 (H <sub>12</sub> )	44.83 (C <sub>12</sub> ), 136.26 (C <sub>14</sub> ), 172.37 (C <sub>10</sub> )
14	-	136.26	-	-
15	7.68 (d, 2.0)	126.02	7.39 (H <sub>19</sub> )	44.83 (C <sub>12</sub> ), 133.41 (C <sub>17</sub> ), 126.46 (C <sub>19</sub> ), 129.03 (C <sub>16</sub> ), 129.20 (C <sub>20</sub> )
16	-	129.03	-	-
17	-	133.41	-	-
18	7.73 (d, 3.1)	127.20	7.39 (H <sub>19</sub> )	105.53 (C <sub>23</sub> ), 129.03 (C <sub>16</sub> ), 136.26 (C <sub>14</sub> )
19	7.39 (dd, 8.5, 1.9)	126.46	7.68 (H <sub>15</sub> ), 7.73 (H <sub>18</sub> )	44.83 (C <sub>12</sub> ), 126.02 (C <sub>15</sub> ), 133.41 (C <sub>17</sub> ), 136.26 (C <sub>14</sub> )
20	7.71 (d, 3.0)	129.20	7.14 (H <sub>21</sub> )	118.83 (C <sub>21</sub> ), 126.02 (C <sub>15</sub> ), 133.41 (C <sub>17</sub> ), 157.49 (C <sub>22</sub> )
21	7.14 (dd, 8.8, 2.5)	118.83	7.12 (H <sub>23</sub> ), 7.71 (H <sub>20</sub> )	105.53 (C <sub>23</sub> ), 129.03

				(C <sub>16</sub> ), 157.49 (C <sub>22</sub> )
22	-	157.49	-	-
23	7.12 (d, 2.7)	105.53	7.14 (H <sub>21</sub> )	118.83 (C <sub>21</sub> ), 127.20 (C <sub>18</sub> ), 129.03 (C <sub>16</sub> ), 157.49 (C <sub>22</sub> )
25	3.91 (s)	55.29	-	157.49 (C <sub>22</sub> )

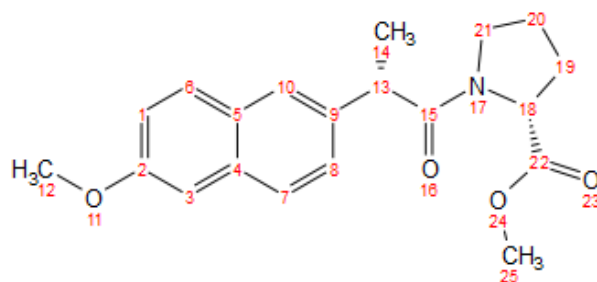
**Cuadro 5.29** Datos cristalográficos del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*L*)-prolina.

Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unidad	a = 7.9794(6) Å	α = 90°.
	b = 13.6729(10) Å	β = 90°.
	c = 16.6022(12) Å	γ = 90°.
Volumen de la celda	1811.3(2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Índices R finales [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0517, wR2 = 0.1163	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0607, wR2 = 0.1279	



**Figura 5.21** Diagrama ORTEP del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*L*)-prolina.

**Cuadro 5.30** Datos de RMN 1D y 2D del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-prolina. (ver espectros 12, 26, 40, 54 y 68 de la sección 9).

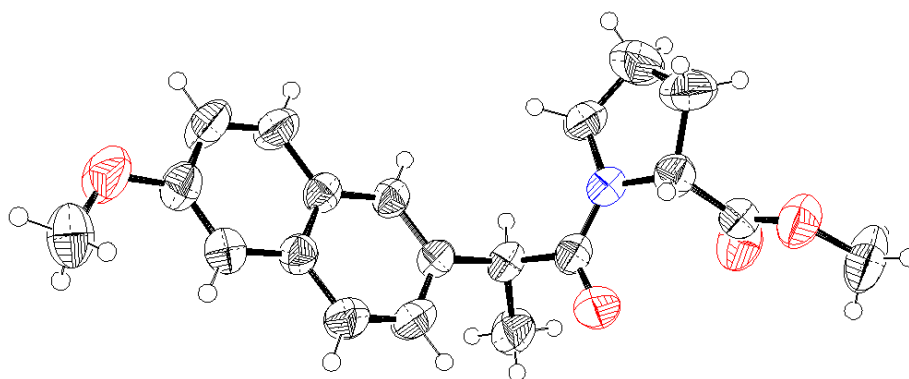


#Núcleo	$\delta(\text{ppm})^1\text{H}$	$\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$	COSY	HMBC
1	7.14 (dd, J= 8.9, 2.5)	118.96	7.11 (H <sub>3</sub> ), 7.69 (H <sub>6</sub> )	105.53 (C <sub>3</sub> ), 128.96 (C <sub>5</sub> ), 129.12 (C <sub>6</sub> ), 157.54 (C <sub>2</sub> )
2	-	157.54	-	-
3	7.11 (d, J= 2.5)	105.53	7.14 (H <sub>1</sub> )	118.96 (C <sub>1</sub> ), 127.37 (C <sub>7</sub> ), 128.96 (C <sub>5</sub> ), 157.54 (C <sub>2</sub> )
4	-	133.48	-	-
5	-	128.96	-	-
6	7.69 (d, J= 8.9)	129.12	7.14 (H <sub>1</sub> )	118.96 (C <sub>1</sub> ), 125.81 (C <sub>10</sub> ), 133.48 (C <sub>4</sub> ), 157.54 (C <sub>2</sub> )
7	7.70 (d, J= 8.4)	127.37	7.40 (H <sub>8</sub> )	105.53 (C <sub>3</sub> ), 128.96 (C <sub>5</sub> ), 133.48 (C <sub>4</sub> ), 136.36 (C <sub>9</sub> )
8	7.40 (dd, J= 8.4, 1.8)	126.33	7.64 (H <sub>10</sub> ), 7.70 (H <sub>7</sub> )	44.86 (C <sub>13</sub> ), 125.81 (C <sub>10</sub> ), 133.48 (C <sub>4</sub> )
9	-	136.36	-	-
10	7.64 (d, J= 1.8)	125.81	7.40 (H <sub>8</sub> )	44.86 (C <sub>13</sub> ), 126.33 (C <sub>8</sub> ), 129.12 (C <sub>6</sub> ), 133.48 (C <sub>4</sub> )
12	3.91 (s)	55.28	-	157.54 (C <sub>2</sub> )
13	3.92 (q, J= 6.9)	44.86	1.51 (H <sub>14</sub> )	20.16 (C <sub>14</sub> ), 125.81 (C <sub>10</sub> ), 126.33 (C <sub>8</sub> ), 136.36 (C <sub>9</sub> ), 172.63 (C <sub>15</sub> )
14	1.51 (d, J= 6.9)	20.16	3.92 (H <sub>13</sub> )	44.86 (C <sub>13</sub> ), 136.36 (C <sub>9</sub> ), 172.63 (C <sub>15</sub> )
15	-	172.63	-	-
18	4.46 (dd, J= 8.4, 4.4)	59.03	1.91 (H <sub>19</sub> ), 2.01 (H <sub>19'</sub> )	24.73 (C <sub>20</sub> ), 28.99 (C <sub>19</sub> ), 46.77 (C <sub>21</sub> ), 173.04 (C <sub>22</sub> )
19	1.91 (m), 2.04 (m)	28.99	1.75 (H <sub>20</sub> ), 1.91 (H <sub>19</sub> ), 2.01 (H <sub>19',20'</sub> ), 4.46 (H <sub>18</sub> )	24.73 (C <sub>20</sub> ), 46.77 (C <sub>21</sub> ), 59.03 (C <sub>18</sub> ), 173.04 (C <sub>22</sub> )
20	1.75 (m), 2.01 (m)	24.73	1.75 (H <sub>20</sub> ), 1.91 (H <sub>19</sub> ), 2.01 (H <sub>19',20'</sub> ), 3.25 (H <sub>21</sub> ), 3.71 (H <sub>21'</sub> )	28.99 (C <sub>19</sub> ), 46.77 (C <sub>21</sub> ), 59.03 (C <sub>18</sub> )
21	3.25 (dt, J= 9.9, 7.2), 3.71	46.77	1.75 (H <sub>20</sub> ), 2.01 (H <sub>20'</sub> ),	24.73 (C <sub>20</sub> ), 28.99 (C <sub>19</sub> ),

	(ddd, J= 9.9, 7.6, 5.2)		3.25 (H <sub>21</sub> ), 3.71 (H <sub>21'</sub> )	59.03 (C <sub>18</sub> ), 172.63 (C <sub>15</sub> )
22	-	173.04	-	-
25	3.77 (s)	52.17	-	173.04 (C <sub>22</sub> )

**Cuadro 5.31** Datos cristalográficos del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-prolina.

Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unidad	a = 6.9829(3) Å	α = 90°.
	b = 13.6671(7) Å	β = 107.7020(10)°.
	c = 10.0106(5) Å	γ = 90°.
Volumen de la celda	910.14(8) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Longitud de enlace	0.71073 Å	
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1 = 0.0496, wR2 = 0.1060	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0677, wR2 = 0.1177	



**Figura 5.22** Diagrama ORTEP del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-prolina.

A continuación, se comparan los desplazamientos químicos de protón del clorhidrato del éster metílico de prolina con aquellos de ambos derivados naproxénicos, con la finalidad de evaluar el efecto anisotrópico que ejerce el anillo naftalénico del naproxeno sobre la porción de prolina en dichos derivados.

**Cuadro 5.32** Desplazamientos químicos del éster metílico de la (*D*)-prolina y de su derivado naproxénico.

#Núcleo	$\delta(\text{ppm}) \text{}^1\text{H}_A$ Éster libre	$\delta(\text{ppm}) \text{}^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm}) \text{}^1\text{H}$ ( $\delta \text{}^1\text{H}_A - \delta \text{}^1\text{H}_B$ )
18	4.51	4.46	+0.05
19	2.19, 2.44	1.91, 2.04	+0.28, +0.40
20	2.09	1.75, 2.01	+0.34, +0.08
21	3.51, 3.62	3.25, 3.71	+0.26, -0.09
25	3.84	3.77	+0.07

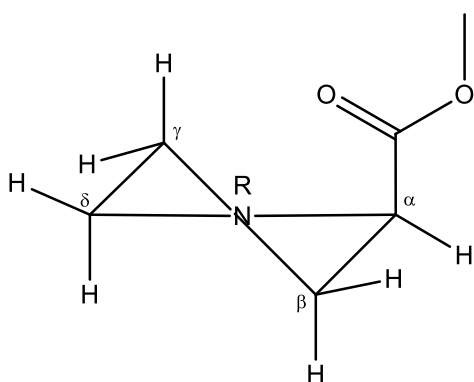
**Cuadro 5.33** Desplazamientos químicos del éster metílico de la (*L*)-prolina y de su derivado naproxénico.

#Núcleo	$\delta(\text{ppm}) \text{}^1\text{H}_A$ Éster libre	$\delta(\text{ppm}) \text{}^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm}) \text{}^1\text{H}$ ( $\delta \text{}^1\text{H}_A - \delta \text{}^1\text{H}_B$ )
3	4.51	4.56	-0.05
4	2.19, 2.44	1.86, 2.15	+0.33, +0.29
5	2.09	1.84	+0.25
1	3.51, 3.62	3.21, 3.51	+0.30, +0.11
9	3.84	3.70	+0.14

Como es de esperarse, todos los protones de ambos derivados naproxénicos de prolina se encuentran a frecuencias más bajas que sus análogos en el clorhidrato del éster metílico correspondiente. Una vez más, la explicación para esto es análoga a la de los derivados de fenilglicina en la sección 5.1. El hecho de que los protones base de nitrógeno en ambos derivados naproxénicos no se encuentren notoriamente más desprotegidos que sus análogos en el clorhidrato del éster metílico correspondiente puede atribuirse a que dichos protones están más alejados del plano de la amida que en los derivados discutidos anteriormente.

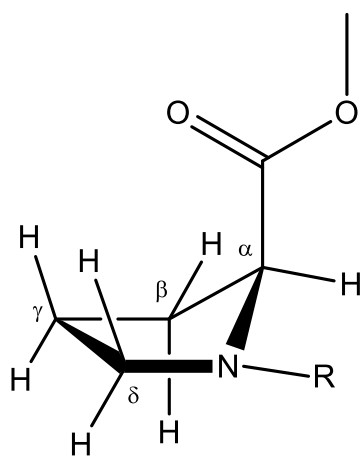
En cuanto a la discriminación del par de diásterómeros, fijaremos la atención en el anillo de pirrolidina presente en ambos diasterómeros, ya que este puede prestarse a un análisis conformacional con base en los ángulos de torsión (ángulos diedros) provenientes del estudio por difracción de rayos X.<sup>44,45</sup> Así, en el caso del derivado de la (*L*)-prolina, los carbonos 2 y 5 se encuentran sobre un mismo plano con el átomo de nitrógeno, dejando a los carbonos 3 y 4 por debajo y por encima de dicho plano, respectivamente. Esto indica que en dicho compuesto, el anillo de pirrolidina adquiere una conformación de twist o media silla. En cambio, el anillo de pirrolidina en el derivado de (*D*)-prolina contiene a los carbonos 16, 17 y 18 en un plano junto con el átomo de nitrógeno, dejando al carbono 15 fuera de dicho plano. Esto indica que en dicho compuesto, el anillo de pirrolidina adquiere una conformación de sobre. Cabe mencionar que ambas conformaciones difieren de la conformación regular del anillo en la prolina, la cual consiste en un sobre con el carbono  $\gamma$  de la pirrolidina fuera del plano, ya sea que éste se eleve del lado en el que se encuentra el grupo metoxicarbonilo (endo) o del lado contrario (exo).<sup>46-48</sup> Las figuras 5.23

y 5.24 reúnen los ángulos de torsión de los cuales se deducen las conformaciones arriba descritas:



$\theta_{\text{Torsión}}$	Átomos involucrados
30.62°	N-C $\gamma$
-37.26°	C $\alpha$ -C $\delta$
29.17°	C $\beta$ -N
-9.94°	C $\gamma$ -C $\alpha$
-12.81°	C $\delta$ -C $\beta$

**Figura 5.23** Ángulos de torsión/conformación preferencial del éster metílico del derivado de (*L*)-prolina.

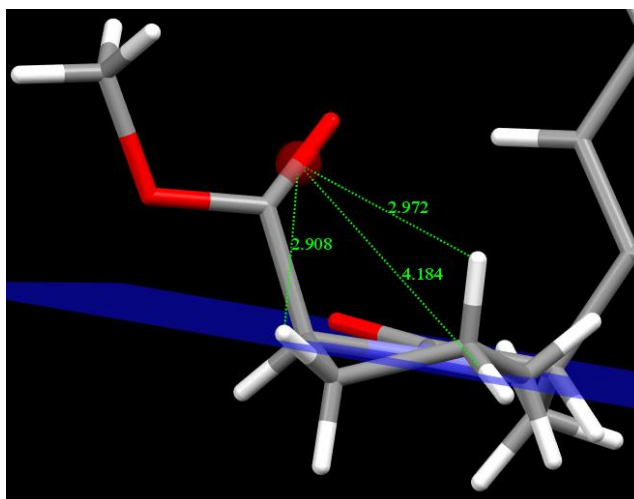


$\theta_{\text{Torsión}}$	Átomos involucrados
-10.04°	N-C $\gamma$
6.80°	C $\alpha$ -C $\delta$
-0.72°	C $\beta$ -N
-6.19°	C $\gamma$ -C $\alpha$
10.14°	C $\delta$ -C $\beta$

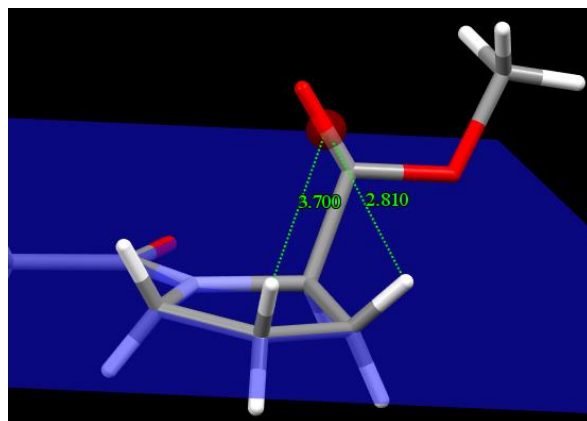
**Figura 5.24** Ángulos de torsión/conformación preferencial del éster metílico del derivado de (*D*)-prolina.

Dichas conformaciones, junto con el efecto anisotrópico del grupo carbonilo del grupo éster, pueden explicar los desplazamientos químicos de protón que se observan para los hidrógenos de

las pirrolidinas de ambos diastereómeros. Así, el protón unido al carbono 3 que se encuentra *trans* con respecto al grupo metoxicarbonilo en el derivado de (*L*)-prolina, se encuentra a frecuencias altas con respecto al protón geminal a éste y a los protones unidos al carbono 4, ya que es evidente que está muy alejado de la zona de protección del grupo carbonilo (ver figura 5.25). En el derivado de la (*D*)-prolina, por otro lado, los protones unidos a los carbonos 16 y 17 que se encuentran *cis* al grupo metoxicarbonilo resuenan a frecuencias más bajas que los protones geminales a éstos (los cuales se hallan en posición *trans* a dicho grupo), ya que los carbonos 16 y 17 se encuentran sobre un mismo plano en ese compuesto (ver figura 5.26). El efecto anisotrópico ejercido por el grupo carbonilo del éster queda confirmado por las estructuras cristalinas de ambos compuestos:



**Figura 5.25** Estructura del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*L*)-prolina que muestra el efecto protector del anillo naftalénico.

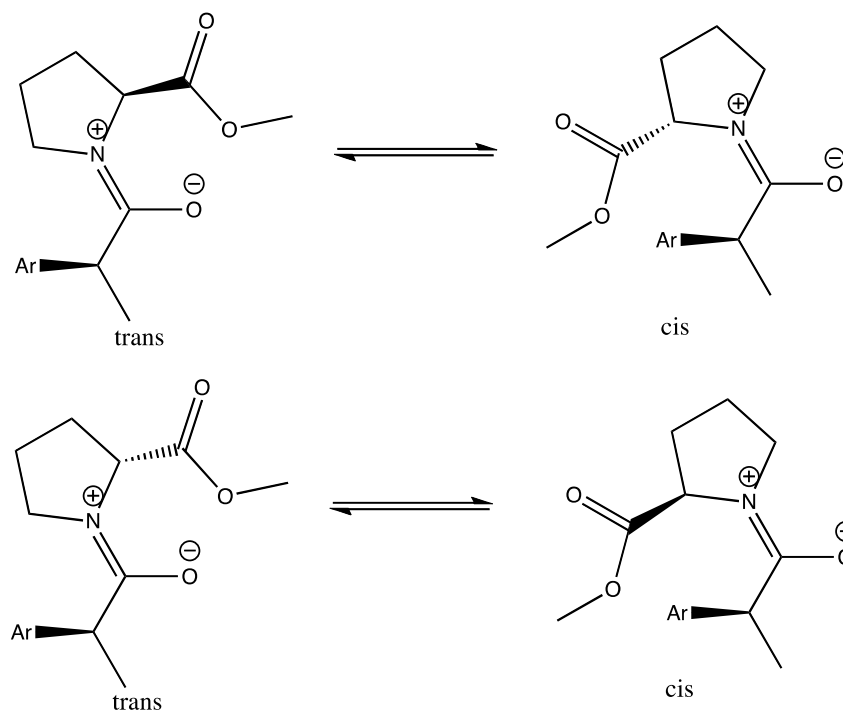


**Figura 5.26** Estructura del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*D*)-prolina que muestra el efecto protector del anillo naftalénico.

Para concluir, fijaremos la atención sobre los protones del metileno adyacente al nitrógeno, los cuales presentan multiplicidades ddd y dt en ambos derivados. En el espectro del derivado de (*D*)-

prolina, podemos afirmar que el protón con multiplicidad dt es el que se encuentra *cis* con respecto al grupo metoxicarbonilo, ya que en el espectro NOESY de dicho compuesto (ver espectro 72 de la sección 9) puede verse una interacción entre dicho protón y el protón unido al carbono 20 que se encuentra *cis* con respecto al grupo metoxicarbonilo. También puede observarse una interacción entre los protones situados en posición geminal con respecto a los ya mencionados, lo cual corrobora que la asignación es correcta. En el espectro del derivado de la (*L*)-prolina, por otra parte, el protón con multiplicidad dt será el que se encuentra *trans* con respecto al grupo metoxicarbonilo, ya que en el espectro NOESY correspondiente (ver espectro 71 de la sección 9) se observa una interacción entre el protón en cuestión y el protón más desprotegido del carbono 4. Cabe mencionar que no era conveniente basarse en las interacciones que involucran a los protones del carbono 5, ya que las señales de estos se superponen entre sí.

Por último, se menciona que en los espectros de  $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$  de ambos diastereómeros se observan pequeñas señales análogas a las de dichos compuestos. Esto se puede explicar tomando en cuenta el carácter de doble ligadura que tiene el enlace C-N, el cual da lugar a un equilibrio entre dos isómeros geométricos en cada uno de los diastereómeros. Por lo general, el isómero *trans* predomina sobre el *cis* al grado de que este último se hace imperceptible (como en todos los compuestos que se han mostrado hasta ahora); sin embargo, dicho isómero se alcanza a detectar en ambos derivados naproxénicos de prolina.

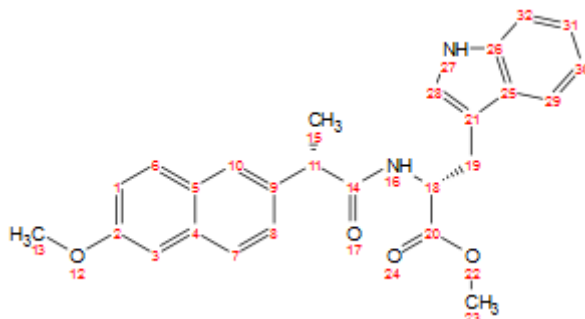


**Figura 5.27** Arriba: Equilibrio entre los isómeros *cis* y *trans* en el derivado de (*L*)-prolina Abajo: Equilibrio entre los isómeros *cis* y *trans* en el derivado de (*D*)-prolina.



## 5.7 Reacción de los ésteres metílicos de (*D*) y (*L*)-triptófano con cloruro de naproxeno

**Cuadro 5.34** Datos de RMN 1D y 2D del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-triptófano. (ver espectros 14, 28, 42, 56 y 70 de la sección 9).

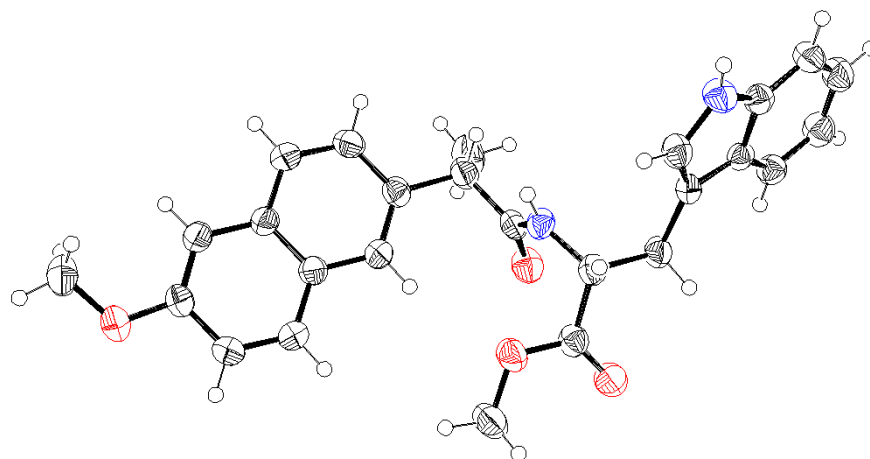


#Núcleo	$\delta(\text{ppm})^1\text{H}$	$\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$	COSY	HMBC
1	7.12 (dd, J= 8.9, 2.5)	118.20	7.13 (H <sub>3</sub> ), 7.65 (H <sub>6</sub> )	105.05 (C <sub>3</sub> ), 128.23 (C <sub>5</sub> ), 156.86 (C <sub>2</sub> )
2	-	156.86	-	-
3	7.13 (d, J= 2.5)	105.05	7.12 (H <sub>1</sub> )	118.20 (C <sub>1</sub> ), 126.46 (C <sub>7</sub> ), 128.23 (C <sub>5</sub> ), 156.86 (C <sub>2</sub> )
4	-	132.93	-	-
5	-	128.23	-	-
6	7.65 (d, J= 8.9)	128.65	7.12 (H <sub>1</sub> )	118.20 (C <sub>1</sub> ), 125.32 (C <sub>10</sub> ), 128.23 (C <sub>5</sub> ), 132.93 (C <sub>4</sub> ), 156.86 (C <sub>2</sub> )
7	7.65 (d, J= 8.4)	126.46	7.33 (H <sub>8</sub> )	105.05 (C <sub>3</sub> ), 128.23 (C <sub>5</sub> ), 132.93 (C <sub>4</sub> ), 136.11 (C <sub>9</sub> )
8	7.33 (dd, J= 8.4, 1.8)	125.84	7.60 (H <sub>10</sub> ), 7.65 (H <sub>7</sub> )	45.47 (C <sub>11</sub> ), 125.32 (C <sub>10</sub> ), 132.93 (C <sub>4</sub> )
9	-	136.11	-	-
10	7.60 (d, J= 1.8)	125.32	7.33 (H <sub>8</sub> )	45.47 (C <sub>11</sub> ), 125.84 (C <sub>8</sub> ), 128.65 (C <sub>6</sub> ), 132.93 (C <sub>4</sub> )
11	3.75 (q, J= 7.1)	45.47	1.49 (H <sub>15</sub> )	18.01 (C <sub>15</sub> ), 125.32 (C <sub>10</sub> ), 125.84 (C <sub>8</sub> ), 136.11 (C <sub>9</sub> ), 173.37 (C <sub>14</sub> )
13	3.92 (s)	54.69	-	156.86 (C <sub>2</sub> )
14	-	173.37	-	-
15	1.49 (d, J= 7.1)	18.01	3.75 (H <sub>11</sub> )	45.47 (C <sub>11</sub> ), 136.11 (C <sub>9</sub> ), 173.37 (C <sub>14</sub> )
16	6.97 (d, J= 7.9)	-	4.81 (H <sub>18</sub> )	26.84 (C <sub>19</sub> ), 52.42 (C <sub>18</sub> ), 171.80 (C <sub>20</sub> ), 173.37 (C <sub>14</sub> )
18	4.81 (dt, J= 7.9, 5.9)	52.42	3.13 (H <sub>19</sub> ), 3.17 (H <sub>19'</sub> ), 6.97 (H <sub>16</sub> )	26.84 (C <sub>19</sub> ), 108.44 (C <sub>21</sub> ), 171.80 (C <sub>20</sub> ), 173.37 (C <sub>14</sub> )
19	3.13 (dd, J= 15, 5.6), 3.17 (dd, J=15, 6.2)	26.84	3.13 (H <sub>19</sub> ), 3.17 (H <sub>19'</sub> ), 4.81 (H <sub>18</sub> ), 6.66 (H <sub>28</sub> )	52.42 (C <sub>18</sub> ), 108.44 (C <sub>21</sub> ), 122.70 (C <sub>28</sub> ), 126.76 (C <sub>25</sub> ), 171.80 (C <sub>20</sub> )
20	-	171.80	-	-

21	-	108.44	-	-
23	3.65 (s)	51.47	-	171.80 (C <sub>20</sub> )
25	-	126.76	-	-
26	-	135.66	-	-
27	9.87 (br)	-	6.66 (H <sub>28</sub> ), 7.28 (H <sub>32</sub> )	108.44 (C <sub>21</sub> ), 122.70 (C <sub>28</sub> ), 126.76 (C <sub>25</sub> ), 135.66 (C <sub>26</sub> )
28	6.66 (d, J= 2.4)	122.70	3.13 (H <sub>19</sub> ), 3.17 (H <sub>19'</sub> ), 9.87 (H <sub>27</sub> )	108.44 (C <sub>21</sub> ), 126.76 (C <sub>25</sub> ), 135.66 (C <sub>26</sub> )
29	7.30 (m)	117.57	6.85 (H <sub>30</sub> ), 7.05 (H <sub>31</sub> )	108.44 (C <sub>21</sub> ), 110.83 (C <sub>32</sub> ), 118.27 (C <sub>30</sub> ), 120.76 (C <sub>31</sub> ), 126.76 (C <sub>25</sub> ), 135.66 (C <sub>26</sub> )
30	6.85 (ddd, J= 7.9, 7.0, 1.0)	118.27	7.05 (H <sub>31</sub> ), 7.28 (H <sub>32</sub> ), 7.30 (H <sub>29</sub> )	110.83 (C <sub>32</sub> ), 120.76 (C <sub>31</sub> ), 117.57 (C <sub>29</sub> ), 126.76 (C <sub>25</sub> )
31	7.05 (ddd, J= 8.2, 7.0, 1.1)	120.76	6.85 (H <sub>30</sub> ), 7.28 (H <sub>32</sub> ), 7.30 (H <sub>29</sub> )	110.83 (C <sub>32</sub> ), 117.57 (C <sub>29</sub> ), 118.27 (C <sub>30</sub> ), 135.66 (C <sub>26</sub> )
32	7.28 (m)	110.83	6.85 (H <sub>30</sub> ), 7.05 (H <sub>31</sub> ), 9.87 (H <sub>27</sub> )	117.57 (C <sub>29</sub> ), 118.27 (C <sub>30</sub> ), 120.76 (C <sub>31</sub> ), 126.76 (C <sub>25</sub> ), 135.66 (C <sub>26</sub> )

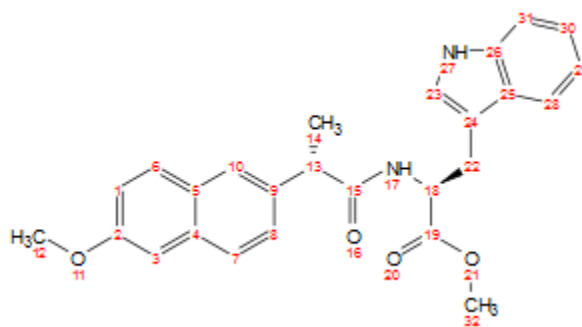
**Cuadro 5.35** Datos cristalográficos del éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(D)-triptófano.

Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unidad	a = 7.8976(2) Å	α = 90°.
	b = 5.95510(10) Å	β = 94.8350(10)°.
	c = 23.0293(5) Å	γ = 90°.
Volumen de la celda	1079.24(4) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0374, wR2 = 0.0799	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0426, wR2 = 0.0849	



**Figura 5.28** Diagrama ORTEP del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*D*)-triptófano.

**Cuadro 5.36** Datos de RMN 1D y 2D del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*L*)-triptófano. (ver espectros 13, 27, 41, 55 y 69 de la sección 9).



#Núcleo	$\delta$ (ppm) $^1\text{H}$	$\delta$ (ppm) $^{13}\text{C}$	COSY	HMBC
1	7.15 (dd, J= 9.0, 2.5)	118.96	7.11 (H <sub>3</sub> ), 7.63 (H <sub>6</sub> )	105.61 (C <sub>3</sub> ), 128.95 (C <sub>5</sub> ), 157.68 (C <sub>2</sub> )
2	-	157.68	-	-
3	7.11 (d, J= 2.5)	105.61	7.15 (H <sub>1</sub> )	118.96 (C <sub>1</sub> ), 157.68 (C <sub>2</sub> ), 127.36 (C <sub>7</sub> ), 128.95 (C <sub>5</sub> )
4	-	133.70	-	-
5	-	128.95	-	-
6	7.63 (d, J= 9.0)	129.31	7.15 (H <sub>1</sub> )	118.96 (C <sub>1</sub> ), 126.13 (C <sub>10</sub> ), 128.95 (C <sub>5</sub> ), 133.70 (C <sub>4</sub> ), 157.68 (C <sub>2</sub> )
7	7.63 (d, J= 8.5)	127.36	7.27 (H <sub>8</sub> )	105.61 (C <sub>3</sub> ), 128.95 (C <sub>5</sub> ), 133.70 (C <sub>4</sub> ), 135.84 (C <sub>9</sub> )
8	7.27 (dd, J= 8.5, 1.9)	126.38	7.52 (H <sub>10</sub> ), 7.63 (H <sub>7</sub> )	46.98 (C <sub>13</sub> ), 126.13 (C <sub>10</sub> ), 133.70 (C <sub>4</sub> )
9	-	135.84	-	-
10	7.52 (d, J=1.9)	126.13	7.27 (H <sub>8</sub> )	46.98 (C <sub>13</sub> ), 126.38 (C <sub>8</sub> ), 129.31 (C <sub>6</sub> ), 133.70 (C <sub>4</sub> )

12	3.93 (s)	55.33	-	157.68 (C <sub>2</sub> )
13	3.64 (q, J= 7.2)	46.98	1.57 (H <sub>14</sub> )	18.06 (C <sub>14</sub> ), 126.13 (C <sub>10</sub> ), 126.38 (C <sub>8</sub> ), 135.84 (C <sub>9</sub> ), 174.00 (C <sub>15</sub> )
14	1.57 (d, J= 7.2)	18.06	3.64 (H <sub>13</sub> )	46.98 (C <sub>13</sub> ), 135.84 (C <sub>9</sub> ), 174.00 (C <sub>15</sub> )
15	-	174.00	-	-
17	5.87 (d, J= 7.8)	-	4.84 (H <sub>18</sub> )	52.69 (C <sub>18</sub> ), 172.15 (C <sub>19</sub> ), 174.00 (C <sub>15</sub> )
18	4.84 (dt, J= 7.8, 5.5)	52.69	3.20 (H <sub>22</sub> ), 3.23 (H <sub>22'</sub> ), 5.87 (H <sub>17</sub> )	27.27 (C <sub>22</sub> ), 109.76 (C <sub>24</sub> ), 172.15 (C <sub>19</sub> ), 174.00 (C <sub>15</sub> )
19	-	172.15	-	-
22	3.20 (dd, J= 14.5, 5.5), 3.23 (dd, J= 14.5, 5.5)	27.27	3.20 (H <sub>22</sub> ), 3.23 (H <sub>22'</sub> ), 4.84 (H <sub>18</sub> ), 6.53 (H <sub>23</sub> )	52.69 (C <sub>18</sub> ), 109.76 (C <sub>24</sub> ), 122.52 (C <sub>23</sub> ), 127.40 (C <sub>25</sub> ), 172.15 (C <sub>19</sub> )
23	6.53 (d, J= 2.4)	122.52	3.20 (H <sub>22</sub> ), 3.23 (H <sub>22'</sub> ), 7.74 (H <sub>27</sub> )	27.27 (C <sub>22</sub> ), 109.76 (C <sub>24</sub> ), 127.40 (C <sub>25</sub> ), 135.94 (C <sub>26</sub> )
24	-	109.76	-	-
25	-	127.40	-	-
26	-	135.94	-	-
27	7.74 (br)	-	6.53 (H <sub>23</sub> )	109.76 (C <sub>24</sub> ), 122.52 (C <sub>23</sub> ), 127.40 (C <sub>25</sub> ), 135.94 (C <sub>26</sub> )
28	7.41 (m)	118.45	7.02 (H <sub>29</sub> ), 7.13 (H <sub>30</sub> ), 7.25 (H <sub>31</sub> ), 7.41 (H <sub>28</sub> )	109.76 (C <sub>24</sub> ), 119.58 (C <sub>29</sub> ), 122.15 (C <sub>30</sub> ), 127.40 (C <sub>25</sub> ), 135.94 (C <sub>26</sub> )
29	7.02 (ddd, J= 7.9, 7.0, 1.0)	119.58	7.13 (H <sub>30</sub> ), 7.25 (H <sub>31</sub> ), 7.41 (H <sub>28</sub> )	111.12 (C <sub>31</sub> ), 118.45 (C <sub>28</sub> ), 122.15 (C <sub>30</sub> ), 127.40 (C <sub>25</sub> ), 135.94 (C <sub>26</sub> )
30	7.13 (ddd, J= 7.9, 7.0, 1.1)	122.15	7.02 (H <sub>29</sub> ), 7.25 (H <sub>31</sub> ), 7.41 (H <sub>28</sub> )	111.12 (C <sub>31</sub> ), 118.45 (C <sub>28</sub> ), 119.58 (C <sub>29</sub> ), 135.94 (C <sub>26</sub> )
31	7.25 (m)	111.12	7.02 (H <sub>29</sub> ), 7.13 (H <sub>30</sub> ), 7.25 (H <sub>31</sub> ), 7.41 (H <sub>28</sub> )	119.58 (C <sub>29</sub> ), 118.45 (C <sub>28</sub> ), 127.40 (C <sub>25</sub> )
32	3.61 (s)	52.22	-	172.15 (C <sub>19</sub> )

A continuación, se comparan los desplazamientos químicos de protón del clorhidrato del éster metílico de triptófano con aquellos de ambos derivados naproxénicos, con la finalidad de evaluar el efecto anisotrópico que ejerce el anillo naftalénico del naproxeno sobre la porción de triptófano en dichos derivados.

**Cuadro 5.37** Desplazamientos químicos del éster metílico del (*D*)-triptófano y de su derivado naproxénico.

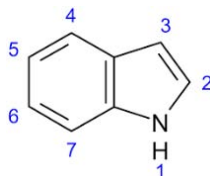
#Núcleo	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}_A$ Éster libre	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}$ ( $\delta$ $^1\text{H}_A$ - $\delta$ $^1\text{H}_B$ )
18	4.23	4.81	-0.58
19	3.47, 3.53	3.13, 3.17	+0.34, +0.36
23	3.75	3.65	+0.10
27	10.54	9.87	+0.67
28	7.39	6.66	+0.73
29	7.50	7.30	+0.20
30	7.04	6.85	+0.19
31	7.12	7.05	+0.07
32	7.42	7.28	+0.14

**Cuadro 5.38** Desplazamientos químicos del éster metílico del (*L*)-triptófano y de su derivado naproxénico.

#Núcleo	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}_A$ Éster libre	$\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}_B$ Derivado naproxénico	$\Delta\delta(\text{ppm})$ $^1\text{H}$ ( $\delta$ $^1\text{H}_A$ - $\delta$ $^1\text{H}_B$ )
18	4.23	4.84	-0.61
22	3.47, 3.53	3.20, 3.23	+0.27, +0.30
32	3.75	3.61	+0.14
27	10.54	7.74	+2.80
23	7.39	6.53	+0.86
28	7.50	7.41	+0.09
29	7.04	7.02	+0.02
30	7.12	7.13	-0.01
31	7.42	7.25	+0.17

Al igual que en los casos anteriores, todos los protones de ambos derivados naproxénicos de triptófano se encuentran a frecuencias más bajas que sus análogos en el clorhidrato del éster metílico correspondiente, con excepción del protón base de nitrógeno. Una vez más, la explicación para este fenómeno es análoga a la de los derivados de fenilglicina en la sección 5.1.

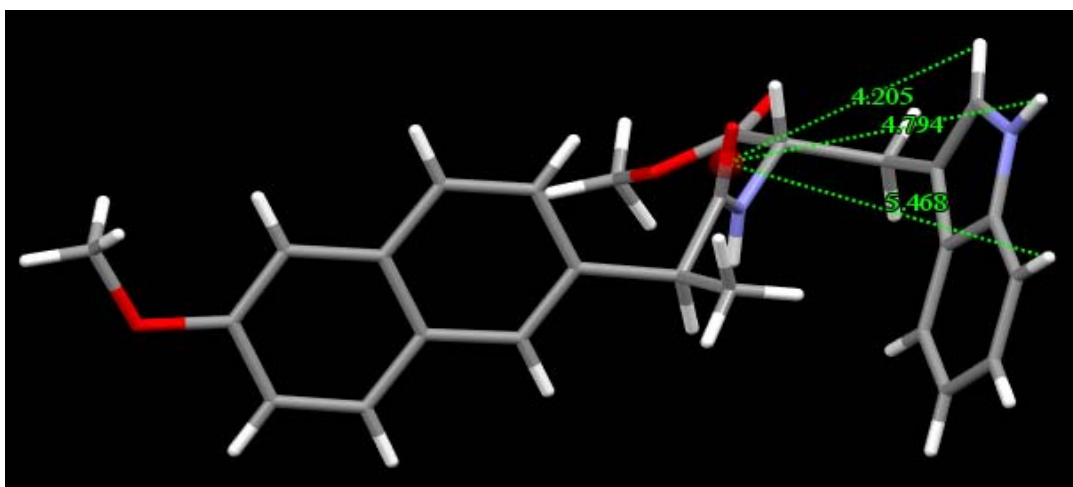
En cuanto al análisis del par de diasterómeros, conviene fijar la mirada en los anillos indólicos (figura 5.29) y en los desplazamientos químicos de sus protones.



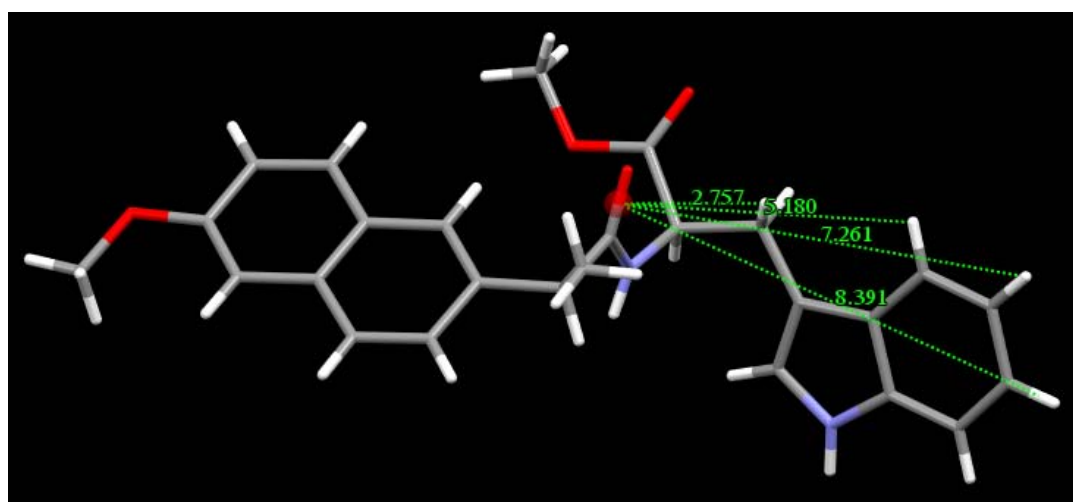
**Figura 5.29** Estructura del indol.

Como puede verse en los cuadros 5.37 y 5.38, el apantallamiento presente en los protones de los anillos indólicos en ambos derivados naproxénicos de triptófano no es tan unilateral como en los casos vistos hasta ahora; es decir, ninguno de los derivados muestra un predominio total en cuanto al efecto de apantallamiento que afecta a los protones indólicos en general. Así, los protones en posiciones 1, 2 y 7 presentan un mayor apantallamiento en el derivado con (*L*)-triptófano, mientras que aquellos en posiciones 4, 5 y 6 lo muestran en el derivado con (*D*)-triptófano.

Lo anterior puede explicarse al considerar el efecto anisotrópico protector del carbonilo de la amida sobre dichos protones y puede ser ilustrado mediante las estructuras de rayos X de los compuestos en cuestión. La estructura de rayos X del derivado naproxénico de (*L*)-triptófano que se muestra aquí ya había sido obtenida por el equipo de Vayá e Inmaculada.<sup>8</sup>

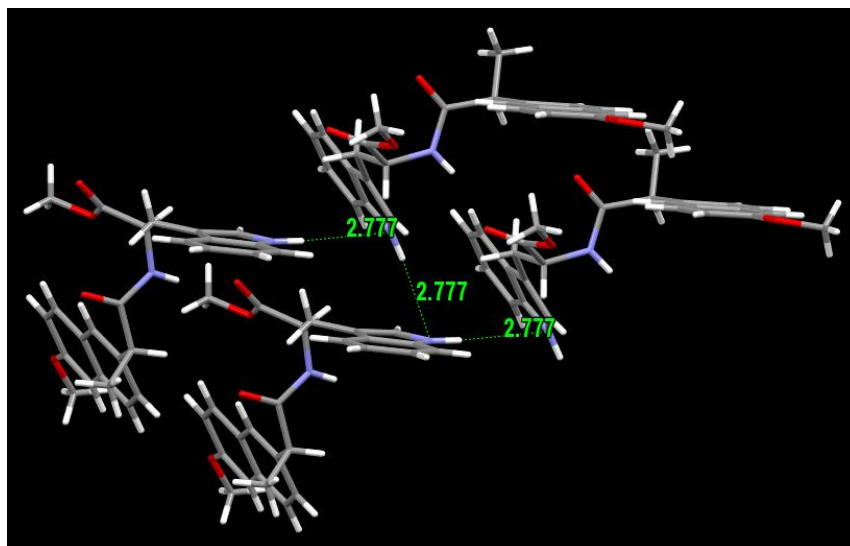


**Figura 5.30** Estructura del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*L*)-triptófano que muestra el efecto protector del anillo naftalénico.



**Figura 5.31** Estructura del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-triptófano que muestra el efecto protector del anillo naftalénico.

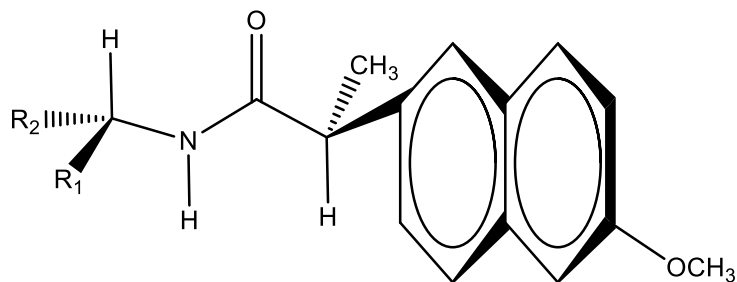
Cabe añadir que, a diferencia de su diastereómero, el derivado de (D)-triptófano presenta una fuerte interacción de puente de hidrógeno entre el los grupos NH del anillo indólico, lo cual explica porqué el protón del NH en dicho derivado se encuentra a frecuencias más altas que su análogo en el derivado de (L)-triptófano, así como la gran diferencia entre los puntos de fusión de los diastereómeros (ver sección 6).



**Figura 5.32** Interacción de puente de hidrógeno en el derivado de (D)-triptófano.

## 5.8 Estructura generalizada de los compuestos

En los compuestos reportados, se observa una cierta tendencia de que ambos protones unidos a carbonos estereogénicos tengan una coplanaridad aproximada con el plano de la amida, aunque de lados opuestos (disposición “anti”). Cabe decir que la conformación observada se ajusta perfectamente al modelo expuesto en la sección 4.5.



**Figura 5.33** Conformación generalizada para amidas secundarias derivadas de naproxeno.

La conformación preferencial descrita se puede explicar adecuadamente tomando en consideración dos factores importantes:

- a) La interacción atractiva que existe entre el carbonilo de la amida y el protón estereogénico del aminoácido o amina en cuestión.<sup>49</sup>
- b) La minimización de la repulsión estérica que se logra al colocar a los grupos metilo y naftilo a los lados del plano de la amida.<sup>50</sup>

Estos factores, como se describió anteriormente, conllevan una preferencia conformacional para ambas unidades portadoras de los centros estereogénicos, ya que las posiciones de los sustituyentes de cada carbono quiral quedan automáticamente establecidas en función de su configuración absoluta inherente. Debido a que la preferencia conformacional para los derivados de aminoácidos del naproxeno en general es la misma (ver fig. 5.31), el uso del (*S*)-naproxeno como agente de derivación quiral puede servir para determinar la configuración absoluta de los sustratos en cuestión, ya que las conformaciones preferenciales de los derivados naproxénicos serán predecibles y, por ende, también lo serán sus espectros de RMN (ya que será posible saber qué fragmentos moleculares estarán más expuestos al efecto anisotrópico del naproxeno). En el caso de los aminoácidos, la idea expuesta anteriormente es equivalente a decir que los protones de los grupos R de los aminoácidos se hallarán más protegidos en los derivados naproxénicos de aminoácidos con configuración (*D*) que sus análogos en los derivados de aminoácidos con configuración (*L*).

A continuación se analizará dicha tendencia con base en los datos cristalográficos que se tienen, a saber, las distancias entre el oxígeno del carbonilo de amida y los protones unidos a los carbonos estereogénicos de los fragmentos aminoacídicos (o de amina) y los ángulos que se forman entre el plano de la amida y los protones unidos a los carbonos estereogénicos del naproxeno ( $H_n$ ) y del aminoácido o amina ( $H_a$ ), respectivamente (ver cuadro 5.39).



**Cuadro 5.39** Distancias y ángulos relevantes extraídos de las estructuras cristalinas.

Compuesto	Distancia (Å) CH...O=C	$\theta_{\sigma_{\text{amida}}/\text{Ha}}$ (°)	$\theta_{\sigma_{\text{amida}}/\text{Hn}}$ (°)
Derivado de ( <i>R</i> )-fenilglicina	2.327	8.60	22.56
Derivado de ( <i>S</i> )-fenilglicina	2.449, 2.468	28.22, 35.20	12.78, 11.54
Derivado de ( <i>R</i> )-fenilglicinol	2.475	29.80	11.95
Derivado de ( <i>S</i> )-fenilglicinol	2.536	30.26	50.50
Derivado de ( <i>D</i> )-fenilalanina	2.413	28.31	11.56
Derivado de ( <i>D</i> )-metionina	2.531	42.73	30.47
Derivado de ( <i>L</i> )-metionina	2.386	9.01	20.73
Derivado de ( <i>D</i> )-prolina	2.610	52.56	17.44
Derivado de ( <i>L</i> )-prolina	2.629	53.31	35.41
Derivado de ( <i>D</i> )-triptófano	3.680	15.47	30.31
Derivado de ( <i>L</i> )-triptófano	2.417	15.88	15.67

En el cuadro anterior, se puede ver que en los derivados de aminas primarias y aminoácidos con  $\alpha$ -aminas primarias, los protones unidos al carbono estereogénico del fragmento de aminoácido (o amina) se desvían del plano de la amida a lo sumo por  $43^\circ$ , lo cual apoya la afirmación de que existe una interacción atractiva entre dicho protón y el oxígeno del grupo carbonilo de la amida. Todas las estructuras cristalinas de este tipo que se destacan aquí se ajustan a este comportamiento, excepto la estructura del derivado de (*D*)-triptófano, la cual constituye una violación al modelo propuesto. Esta anomalía podría explicarse con base en la interacción de puente de hidrógeno previamente expuesta en la sección 5.7; es decir, la molécula adquiere una conformación tal que la interacción de puente de hidrógeno se pueda dar, aunque esto implique sacrificar la interacción atractiva entre el protón unido al carbon estereogénico proveniente del (*D*)-triptófano y el oxígeno del grupo carbonilo de la amida.

En el caso de los derivados de prolina, que es un aminoácido con una  $\alpha$ -amina secundaria, el patrón descrito se rompe y los valores del ángulo en cuestión suben hasta valores alrededor de  $50^\circ$ . Esto es comprensible si se considera el carácter de doble ligadura que tiene el enlace N-CO, el cual provoca que los átomos de carbono unidos al nitrógeno tiendan a la coplanaridad, desplazando al protón de interés fuera de dicho plano. A pesar de esto, la conformación del anillo de pirrolidina en ambos derivados de prolina parece indicar que existe una cierta tendencia por mantener al protón de interés lo menos alejado posible del plano de la amida. Lo anterior se ha

dicho con base en el hecho de que el derivado de (D)-prolina adquiere una conformación de sobre, en la cual el carbono  $\alpha$  de la pirrolidina tiende a adoptar la posición fuera del plano, favoreciendo la cercanía entre el átomo de oxígeno del carbonilo de amida y el protón en cuestión. De igual manera, el derivado de (L)-prolina adquiere una conformación de media silla, la cual implica una torsión del carbono  $\beta$  de la pirrolidina hacia el lado opuesto al grupo metoxicarbonilo, la cual también promueve la cercanía entre el oxígeno del carbonilo de amida y el protón unido al carbono  $\alpha$  de la pirrolidina.

Se puede ver también que, a excepción del derivado de (S)-fenilglicinol, los protones unidos al carbono estereogénico del naproxeno se desvían del plano de la amida a lo sumo por  $35^\circ$ , dejando al anillo naftalénico del naproxeno y al metilo fuera de dicho plano. Aclaro que en el caso del derivado de (S)-fenilglicinol, a pesar de lo grande que es el valor del ángulo en cuestión (y que el metilo se encuentra más próximo a la coplanaridad con el plano de la amida), los hidrógenos aún se encuentran en posición “anti” el uno del otro y los anillos aromáticos del compuesto se orientan de manera casi coplanar entre sí, por lo cual las predicciones hechas por el modelo en cuanto a los desplazamientos químicos del compuesto se conservan y el dato en cuestión no constituye una desviación crítica del modelo propuesto.

Por último podemos decir que, ya que el naproxeno presenta las cualidades necesarias (pureza enantiomérica, un fragmento molecular inductor anisotropía magnética y un grupo funcional que reacciona con los sustratos en cuestión) y que el modelo conformacional de sus derivados ha sido establecido apropiadamente, este puede fungir, al igual que los compuestos mencionados en la sección 4.6, como agente de derivación quiral de manera adecuada. Además, el naproxeno presenta la siempre importante ventaja de ser más barato (visitar <http://www.sigmaaldrich.com> para corroborar).

## 5.9 Análisis complementario

Como es notorio, nuestro análisis se centró principalmente en los espectros de RMN y en las estructuras cristalinas (cuando las hubo) de los compuestos. Sin embargo, los análisis por espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas también fueron de gran ayuda al momento de verificar la estructura de cada compuesto (ver sección 6). En general, los espectros de IR de los compuestos obtenidos presentan una banda entre  $1630\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$  y otra entre  $3500$  y  $3700\text{ cm}^{-1}$  (excepto por los derivados de prolina), lo cual indica la presencia del grupo funcional amida. En cuanto a espectrometría de masas, se buscaban patrones en los espectros según la técnica de ionización empleada. Al usar impacto electrónico, por ejemplo, siempre fueron perceptibles los iones moleculares de los compuestos en los espectros, así como un pico prominente en  $m/z$  185. Al usar DART, en cambio, siempre fue perceptible el pico (M+1), como era de esperarse; y en algunas ocasiones podían observarse los picos correspondientes a (2M) y (2M+1).

Por su parte, los análisis por rotación óptica y dicroísmo circular sirvieron como datos de referencia para los compuestos obtenidos (ver sección 6).

## 6. Parte experimental

### 6.1 Material y equipo

El naproxeno, los ésteres metílicos de aminoácidos y los demás reactivos que se utilizaron fueron comprados a Sigma-Aldrich.

La purificación de los productos se llevó a cabo por cromatografía en columna, empleando columnas empacadas con gel de sílice de mallas 70-230 de Merck.

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Electrothermal IA9100 y no fueron corregidos.

Los espectros de IR se realizaron en un equipo Bruker Tensor 27 en soporte de KBr.

Las mediciones de rotación óptica fueron hechas con un polarímetro Perkin Elmer 343.

Los espectros de masas fueron obtenidos en un equipo JEOL, The AccuTOF JMS-700 o JEOL, SX 102<sup>a</sup>, empleando como técnicas de ionización IE y DART.

Los espectros de RMN 1D y 2D se realizaron en equipos Varian, Unity Inova de 500 MHz y Bruker, Ascend de 700 MHz. Los desplazamientos químicos se expresaron en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. La multiplicidad de las señales se indica s=simple, d=doble, t=triple, q=cuádruple, quin=quíntuple, m=múltiple y br=ancha.

Los análisis de difracción de rayos X se realizaron con un difractómetro Bruker Smart Apex equipado con radiación de Mo ( $\lambda = 0.71073$ ), detector bidimensional CCD y dispositivo de baja temperatura o con un difractómetro automático Nicolet P3F, empleando radiación monocromática de cobre y cristal de grafito.

Los espectros de UV-Visible y de dicroísmo circular se realizaron en un espectrógrafo UV-Visible Shimadzu, U160 y en un espectropolarímetro Jasco, J720, respectivamente.

### 6.2 Metodología

#### Síntesis del cloruro de naproxeno<sup>51</sup>

- 1) Disolver cantidad determinada de naproxeno en la mínima cantidad de cloroformo anhidro y colocarlo en un matraz de 100mL.
- 2) Llevar el sistema a 0°C.
- 3) Agregar un equivalente de cloruro de tionilo junto con una cantidad catalítica de DMF mediante un embudo de adición. Colocar el sistema a reflujo.
- 4) Monitorear la reacción.

#### **Reacción general de amidación**<sup>52</sup>

- 1) Disolver la cantidad predeterminada del reactivo con el grupo amino en cuestión en la mínima cantidad de diclorometano anhidro y colocarla dentro de un matraz de dos bocas a temperatura ambiente. Poner el sistema en agitación.
- 2) Agregar un equivalente de trietilamina y dejar la mezcla a temperatura ambiente por una hora.
- 3) Llevar el sistema a 0°C.
- 4) Agregar gota a gota el cloruro de naproxeno previamente sintetizado, disuelto en la mínima cantidad de diclorometano anhidro mediante un embudo de adición.
- 5) Monitorear la reacción
- 6) Purificar el producto mediante una columna, usando una mezcla 90:10 diclorometano-acetonitrilo como eluyente (excepto en el caso de la reacción con el par enantiomérico de fenilglicinol, en cuyo caso es preferible purificar mediante una extracción con una mezcla 50:50 diclorometano-agua).

#### **Esterificación de aminoácidos**<sup>53,54</sup> (sólo aplicada en los procesos de (*D*)-prolina, (*D*)-metionina, y (*D*)-fenilalanina, ya que no se contaba directamente con los ésteres metílicos correspondientes)

- 1) Colocar la cantidad determinada del aminoácido en turno en un vial de reacción de 5 mL.
- 2) Agregar clorotrimetilsilano en una relación 2 a 1 con respecto al aminoácido y poner el sistema en agitación.
- 3) Agregar 1.5 mL de metanol a la mezcla.
- 4) Dejar la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 24 horas.

**Éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*S*)-fenilglicina (1).** Sólido blanco amorfo (70.72%): pf 140-141 °C;  $[\alpha]_D^{25} +37.14$  (c 1.40, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon_s$ ) 232.5 (2.37), 263.5 (0.94), 272.5 (0.94), 331.5 (0.36); DC (c 0.0022, MeOH):  $[\theta]_{213} 4.7941$ ,  $[\theta]_{232} -4.9899$ ,  $[\theta]_{281} 0.278674$ ; IR (KBr): 1735, 3314, 1643, 2953, 2840, 1604, 1533, 854, 1158, 1209, 1266, 1390; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.72 (d, J= 8.6), 7.70 (d, J= 8.9), 7.67 (d, J= 1.9), 7.39 (dd, J= 8.5,1.9), 7.28 (3H, m), 7.24 (2H, m), 7.14 (dd, J= 8.8, 2.5), 7.11 (1H, d, J= 2.5), 6.40 (1H, d, J= 7.4), 5.51 (1H, d, J= 7.0), 3.90 (3H, s), 3.72 (1H, q, J= 7.2), 3.62 (3H, s), 1.57 (3H, d, J= 7.2); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC)  $\delta$  173.61, 171.15, 157.72, 136.49, 135.93, 133.79, 129.27, 129.00, 128.89, 128.44, 127.53, 127.16, 126.25, 126.22, 119.08, 105.68, 56.57, 55.31, 52.67, 46.83, 18.55, EM (DART positivo) m/z: 378 [M + H]<sup>+</sup>, 755 [2M + H]<sup>+</sup>.

**Éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(R)-fenilglicina (2).** Sólido blanco amorfo (65.97%): pf 149-150 °C;  $[\alpha]_D$  -11.43 (c 1.05, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon_s$ ) 233.0 (2.17), 263.5 (0.96), 273.0 (0.94), 331.5 (0.58); DC (c 0.0042, MeOH):  $[\theta]_{205}$  -2.7209,  $[\theta]_{232}$  -10.3454,  $[\theta]_{282}$  0.292675; IR (KBr): 1742, 3353, 1652, 2945, 2898, 1605, 1524, 859, 1163, 1208, 1242, 1393; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.68 (1H, d, J= 8.5), 7.64 (1H, d, J= 8.9), 7.58 (1H, d, J= 1.9), 7.30 (1H, dd, J= 8.4, 1.9), 7.22 (3H, m), 7.14 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J= 2.5, 8.9), 7.10 (1H, d, J=2.5), 6.37 (1H, d, J= 7.1), 5.53 (1H, d, J= 7.1), 3.90 (3H, s), 3.76 (1H, q, J= 7.1), 3.66 (3H, s), 1.55 (3H, d, J= 7.1); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC)  $\delta$  173.41, 171.23, 157.67, 136.27, 136.11, 133.69, 129.21, 128.94, 128.76, 128.32, 127.45, 126.98, 126.15, 126.04, 119.03, 105.61, 56.48, 55.27, 52.70, 46.67, 18.49; EM (DART positivo) m/z: 377 [M]<sup>+</sup>, 378 [M + H]<sup>+</sup>, 755 [2M + H]<sup>+</sup>.

**[N-(S)-naproxenoil]-(S)-feniletilamina (3).** Sólido blanco amorfo (91.09%): pf 171-172 °C;  $[\alpha]_D$  +35.43 (c 1.75, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon_s$ ) 232.8 (2.39), 263.2 (1.45), 271.6 (1.43), 332.2 (1.10); DC (c 0.0028, MeOH):  $[\theta]_{204}$  -7.0170,  $[\theta]_{224}$  0.8486,  $[\theta]_{235}$  0.8925,  $[\theta]_{256}$  0.2564; IR (KBr): 3372, 1632, 2941, 2880, 1605, 1524, 857, 1158, 1228, 1270, 1393; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.70 (1H, d, J= 8.5), 7.66 (1H, d, J= 8.8), 7.60 (1H, d, J= 1.9), 7.33 (1H, dd, J=8.5, 1.9), 7.20 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J= 8.9, 2.5), 7.12 (1H, d, J= 2.5), 7.08 (2H, m), 5.59 (1H, d, J= 8.3), 5.10 (1H, dq, J= 8.4, 7.0), 3.92 (3H, s), 3.71 (1H, q, J= 7.1), 1.57 (3H, d, J= 7.2), 1.37 (3H, d, J= 7.0); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC)  $\delta$  173.23, 157.69, 143.23, 136.47, 133.67, 129.17, 128.94, 128.43, 127.46, 127.02, 126.26, 126.08, 125.79, 119.07, 105.63, 55.27, 48.67, 47.05, 21.87, 18.53; EM (DART positivo) m/z: 333 [M]<sup>+</sup>, 334 [M + H]<sup>+</sup>, 667 [2M + H]<sup>+</sup>, 186.

**[N-(S)-naproxenoil]-(R)-feniletilamina (4).** Sólido blanco amorfo (98.75%): pf 160-161 °C;  $[\alpha]_D$  -57.27 (c 1.10, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon_s$ ) 232.8 (2.44), 262.6 (1.39), 271.6 (1.38), 331.4 (1.00); DC (c 0.0032, MeOH):  $[\theta]_{210}$  7.3196,  $[\theta]_{232}$  -5.3858,  $[\theta]_{281}$  0.3709; IR (KBr): 3376, 1648, 2938, 2889, 1602, 1517, 858, 1167, 1210, 1265, 1394; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.74 (1H, d, J= 8.6), 7.72 (1H, d, J= 8.8), 7.67 (1H, d, J= 1.9), 7.39 (1H, dd, J= 8.5, 1.9), 7.31 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J= 8.8, 2.5), 7.14 (1H, d, J= 2.5), 5.61 (1H, d, J= 8.0), 5.12 (1H, dq, J= 8.2, 6.9), 3.93 (3H, s), 3.67 (1H, q, J= 7.1), 1.59 (3H, d, J= 7.14), 1.33 (3H, d, J= 6.9); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC)  $\delta$  173.29, 157.75, 143.21, 136.60, 133.73, 129.22, 129.00, 128.58, 127.54, 127.23, 126.23, 126.09, 126.06, 119.13, 105.69, 55.33, 48.73, 47.09, 21.52, 18.63; EM (IE) m/z: 333 [M]<sup>+</sup>, 185(100), 171, 141, 105, 77.

**Éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(L)-fenilalanina (5).** Sólido blanco amorfo (70.47%): pf 109-110 °C;  $[\alpha]_D$  37.14 (c 1.20, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon_s$ ) 232.5 (2.54), 262.5 (1.44), 272.5 (1.43), 331.5 (0.95); DC (c 0.0020, MeOH):  $[\theta]_{204}$  3.0616,  $[\theta]_{216}$  2.3356,  $[\theta]_{233}$  -3.7817,  $[\theta]_{281}$  0.7023; IR (KBr): 1725, 3265, 1645, 2935, 2850, 1604, 1537, 848, 1157, 1218, 1261, 1391, 1455; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.69 (1H, d, J= 8.5), 7.68 (1H, d, J= 8.9), 7.61 (1H, d, J= 1.8), 7.31 (1H, dd, J= 8.5, 1.8), 7.16 (1H, dd, J= 8.9, 2.5), 7.12 (1H, d, J= 2.5), 7.12 (1H, m), 7.04 (2H, m), 6.84 (2H, m), 5.78 (1H, d, J= 7.8), 4.79 (1H, dt, J= 7.9, 5.8), 3.93 (3H, s), 3.69 (1H, q, J= 7.2), 3.65 (3H, s), 3.05 (1H, dd, J= 13.8, 5.6), 2.97 (1H, dd, J= 13.8, 6.0), 1.58 (3H, d, J= 7.2); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, asignaciones por

HSQC y HMBC)  $\delta$  173.91, 171.74, 157.75, 135.58 (2), 133.80, 129.29, 129.01 (2), 128.39, 127.48, 126.92, 126.30, 126.09, 119.06, 105.63, 55.34, 53.00, 52.18, 47.02, 37.62, 18.18; EM (IE) m/z: 391 [M]<sup>+</sup>, 300, 229, 185 (100), 171, 141, 91.

**Éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(D)-fenilalanina (6).** Sólido blanco amorfo (58.23%): pf 145-146 °C;  $[\alpha]_D$  -89.70 (c 1.65, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon_s$ ) 233.0 (2.45), 262.5 (1.45), 272.0 (1.44), 331.5 (1.00); DC (c 0.0016, MeOH):  $[\theta]_{208}$  -2.7745,  $[\theta]_{232}$  -0.3564  $[\theta]_{280}$  0.7302; IR (KBr): 1751, 3306, 1645, 2932, 2827, 1603, 1537, 854, 1172, 1207, 1264, 1364, 1454; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.71 (1H, d, J= 8.5), 7.69 (1H, d, J= 8.9), 7.59 (1H, d, J=1.9), 7.31 (1H, dd, J= 8.5, 1.9), 7.18 (1H, dd, J= 8.9, 2.5), 7.15 (1H, d, J= 2.6), 7.02 (1H, m), 6.85 (2H, m), 6.61 (2H, m), 5.77 (1H, d, J= 8.0), 4.87 (1H, dt, J= 8.0, 5.6), 3.94 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.65 (1H, q, J= 7.1), 2.95 (dd), 2.92 (dd), 1.55 (3H, d, J= 7.1); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC)  $\delta$  173.43, 171.84, 157.74, 136.24, 135.29, 133.80, 129.27, 129.03 (2), 128.24, 127.58, 126.81, 126.27, 126.04, 119.09, 105.64, 55.36, 52.78, 52.22, 46.92, 37.63, 18.09; EM (DART positivo) m/z: 392 [M + H]<sup>+</sup>, 783 [2M + H]<sup>+</sup>.

**Éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(L)-metionina (7).** Sólido blanco amorfo (62.34%): pf 104-105 °C;  $[\alpha]_D$  +13.60 (c 1.25, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon_s$ ) 232.5 (2.27), 262.5 (1.07), 272.5 (1.06), 331.5 (0.35); DC (c 0.0027, MeOH):  $[\theta]_{206}$  0.9759,  $[\theta]_{215}$  1.2824,  $[\theta]_{232}$  -0.7858,  $[\theta]_{252}$  0.6431; IR (KBr): 1733, 3333, 1650, 2947, 2844, 1604, 1530, 857, 1160, 1210, 1264, 1391, 2914, 1460; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.73 (1H, d, J= 8.5), 7.72 (1H, d, J= 8.9), 7.69 (1H, d, J= 1.8), 7.39 (1H, dd, J= 8.5, 1.8), 7.16 (1H, dd, J= 8.9, 2.5), 7.12 (1H, d, J= 2.5), 6.11 (1H, d, J= 7.9), 4.66 (1H, td, J= 7.5, 5.1), 3.92 (3H, s), 3.75 (1H, q, J= 7.2), 3.66 (3H, s), 2.40 (2H, t, J= 7.4), 2.10 (1H, dtd, J= 14.1, 7.6, 5.1), 1.97 (3H, s), 1.89 (1H, dq, J= 14.3, 7.2), 1.61 (3H, d, J= 7.2); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC)  $\delta$  174.22, 172.15, 157.72, 135.78, 133.78, 129.21, 128.97, 127.50, 126.24, 126.20, 119.10, 105.64, 55.34, 52.38, 51.65, 46.97, 31.36, 29.97, 18.44, 15.33; EM (DART positivo) m/z: 376 [M + H]<sup>+</sup>, 751 [2M + H]<sup>+</sup>.

**Éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(D)-metionina (8).** Sólido blanco amorfo (66.95%): pf 91-92 °C;  $[\alpha]_D$  +10.83 (c 1.20, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon_s$ ) 232.5 (2.44), 263.5 (1.46), 272.5 (1.47), 317.5 (0.94), 331.5 (1.00); DC (c 0.0030, MeOH):  $[\theta]_{203}$  0.8025,  $[\theta]_{210}$  -2.7445,  $[\theta]_{231}$  -1.6317,  $[\theta]_{274}$  0.5814; IR (KBr): 1745, 3355, 1650, 2951, 2844, 1605, 1514, 858, 1167, 1203, 1263, 1395, 2919, 1459; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.73 (1H, d, J= 8.5), 7.71 (1H, d, J= 8.9), 7.68 (1H, d, J= 1.9), 7.38 (1H, dd, J= 8.5, 1.9), 7.16 (1H, dd, J= 8.9, 2.5), 7.12 (1H, d, J= 2.6), 6.08 (1H, d, J= 8.0), 3.92 (3H, s), 4.71 (1H, td, J= 7.7, 5.0), 3.73 (1H, q, J= 7.1), 3.71 (3H, s), 2.24 (2H, m), 2.05 (1H, dddd J= 14.0, 8.3, 7.0, 5.0), 1.84 (3H, s), 1.82 (1H, m), 1.58 (3H, d, J= 7.1); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC)  $\delta$  173.96, 172.36, 157.74, 136.31, 133.76, 129.18, 128.98, 127.56, 126.11, 126.00, 119.16, 105.65, 55.35, 52.47, 51.55, 46.93, 31.37, 29.76, 18.30, 15.26; EM (DART positivo) m/z: 376 [M + H]<sup>+</sup>, 377 [2M + H]<sup>+</sup>.

**[N-(S)-naproxenoil]-(S)-fenilglicinol (9).** Sólido blanco amorfo (83.19%): pf 159-160 °C;  $[\alpha]_D$  -52.31 (c 1.30, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon_s$ ) 232.5 (2.38), 263.0 (1.09), 271.5 (1.10), 331.5 (0.58); DC (c 0.0026, MeOH):  $[\theta]_{204}$  8.0976,  $[\theta]_{233}$  -3.9836; IR (KBr): 3214, 1634, 2931, 2842, 1604, 1542, 858, 1158, 1208, 1257, 1390, 1448; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.71 (1H, d, J= 2.1), 7.73 (1H, d), 7.70

(1H, d, J= 3.5), 7.47 (1H, dd, J= 8.5, 1.9), 7.29 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.19 (1H, d, J= 7.8), 7.13 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 4.97 (1H, td), 3.80 (1H, q, 7.1), 3.71 (1H, dd, J=11.4, 4.5), 3.91 (3H, s), 3.67 (1H, dd, J= 11.4, 6.1), 3.12 (1H, s), 1.55 (3H, d, J= 7.1); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC) δ 173.89, 157.04, 139.79, 136.51, 133.09, 128.75, 128.43, 127.90, 126.67, 126.60, 126.29, 126.06, 125.38, 118.36, 105.14, 64.96, 55.17, 54.82, 46.12, 18.41; EM (DART positivo) m/z: 350 [M + H]<sup>+</sup>, 185.

**[N-(S)-naproxenoil]-(R)-fenilglicinol (10).** Sólido de apariencia cristalina (91.08%): pf 142-143 °C; [α]<sub>D</sub> +7.27 (c 1.45, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH) λ<sub>max</sub> (log ε<sub>s</sub>) 233.0 (2.36), 263.5 (1.13), 272.0 (1.15), 332.0 (0.74); DC (c 0.0022, MeOH): [θ]<sub>204</sub> -6.8114, [θ]<sub>234</sub> 2.6953; IR (KBr): 3284, 3254, 1628, 2942, 2843, 1603, 1536, 858, 1163, 1208, 1265, 1392, 1450; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.72 (1H, d, J= 8.1), 7.68 (1H, d, J= 8.5), 7.65 (1H, d, J= 8.7), 7.65 (1H, d), 7.42 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.15 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.12 (1H, dd), 7.12 (1H, d), 4.95 (1H, td, J= 7.0, 4.5), 3.90 (3H, s), 3.87 (1H, q, J= 7.1), 3.74 (1H, dd, J= 11.3, 4.5), 3.66 (1H, dd, J= 11.3, 6.6), 3.64 (1H, s), 1.52 (3H, d, J= 7.1); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC) δ 172.61, 156.18, 139.54, 136.27, 132.21, 127.91, 127.57, 126.87, 125.65, 125.62, 125.52, 125.40, 124.49, 117.58, 104.42, 64.05, 54.33, 54.06, 44.72, 17.54; EM (IE) m/z: 349 [M]<sup>+</sup>, 318, 185(100), 171, 141, 106.

**Éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(L)-prolina (11).** Sólido blanco amorfo (61.13%): pf 110-111 °C; [α]<sub>D</sub> +66.67 (c 1.20, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH) λ<sub>max</sub> (log ε<sub>s</sub>) 233.0 (2.41), 263.5 (1.33), 272.5 (1.33), 331.5 (0.89); DC (c 0.0032, MeOH): [θ]<sub>204</sub> -0.1711, [θ]<sub>214</sub> 1.7405, [θ]<sub>223</sub> -0.0073, [θ]<sub>234</sub> 4.2844, [θ]<sub>257</sub> 0.7670; IR (KBr): 1753, 1641, 2951, 2889, 1601, 853, 1169, 1223, 1268, 1387, 1424, 1482, 1317, 1300, 921, 942, 995, 1020; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ 7.73 (1H, d, J= 3.1), 7.71 (1H, d, J= 3.0), 7.68 (1H, d, J= 2.0), 7.39 (1H, dd, J= 8.5, 1.9), 7.14 (1H, dd, J= 8.8, 2.5), 7.12 (1H, d, J= 2.7), 4.56 (1H, dd, J= 8.7, 4.2), 3.91 (3H, s), 3.87 (1H, q, J= 6.9), 3.70 (3H, s), 3.51 (1H, m), 3.21 (1H, dt), 2.15 (1H, ddd), 1.85 (3H, m), 1.49 (3H, d, J= 6.9); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 175 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC) δ 172.60, 172.37, 157.49, 136.26, 133.41, 129.03, 129.20, 127.20, 126.46, 126.01, 118.83, 105.53, 59.05, 55.29, 51.99, 46.73, 44.83, 28.95, 24.86, 20.18; EM (DART positivo) m/z: 342 [M + H]<sup>+</sup>, 683 [2M + H]<sup>+</sup>.

**Éster metílico de [N-(S)-naproxenoil]-(D)-prolina (12).** Sólido blanco amorfo (70.74%): pf 116-117 °C; [α]<sub>D</sub> +190.81 (c 1.85, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH) λ<sub>max</sub> (log ε<sub>s</sub>) 233.2 (2.36), 263.8 (1.30), 272.2 (1.29), 317.2 (0.68), 332.2 (0.77); DC (c 0.0042, MeOH): [θ]<sub>207</sub> 5.3811, [θ]<sub>213</sub> 5.5057, [θ]<sub>226</sub> -2.5848, [θ]<sub>238</sub> 0.6793, [θ]<sub>245</sub> -0.4269, [θ]<sub>271</sub> 0.7043; IR (KBr): 1744, 1635, 2942, 2845, 1604, 856, 1176, 1216, 1265, 1393, 1437, 1483, 1357, 1305, 964, 940, 922, 1027; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ 7.70 (d, J= 8.4), 7.69 (d, J= 8.9), 7.64 (d, J= 1.8), 7.40 (dd, J= 8.4, 1.8), 7.14 (dd, J= 8.9, 2.5), 7.11 (d, J= 2.5), 4.46 (dd, J= 8.4, 4.4), 3.92 (q, J= 6.9), 3.91 (s), 3.77 (s), 3.25 (dt, J= 9.9, 7.2), 3.71 (ddd, J= 9.9, 7.6, 5.2), 1.91 (m), 2.01 (m), 1.75 (m), 2.01 (m), 1.51 (d, J= 6.9); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 175 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC) δ 173.04, 172.63, 157.54, 136.36, 133.48, 129.12, 128.96, 127.37, 126.33, 125.81, 118.96, 105.53, 59.03, 55.28, 52.17, 46.77, 44.86, 28.99, 24.73, 20.16; EM (DART) m/z: 342 [M + H]<sup>+</sup>, 683 [2M + H]<sup>+</sup>.

**Éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-triptófano (13).** Sólido blanco amorfo (82.89%): pf 180-181 °C;  $[\alpha]_D$  -3.48 (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon_s$ ) 225.5 (2.41), 273.0 (1.56), 317.5 (0.86), 331.5 (0.89); DC (c 0.0032, MeOH):  $[\theta]_{208}$  -0.2056,  $[\theta]_{223}$  -3.1148,  $[\theta]_{235}$  -2.2784,  $[\theta]_{271}$  0.2014; IR (KBr): 3432, 3365, 2967, 2926, 1720, 1665, 1605, 1537, 1442, 1391, 1336, 1275, 1214, 1160, 856; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  9.87 (m), 7.65 (d, J= 8.9), 7.65 (d, J= 8.4), 7.60 (d, J= 1.8), 7.33 (dd, J= 8.4, 1.8), 7.30 (m), 7.28 (m), 7.13 (d, J= 2.5), 7.12 (J= 8.9, 2.5), 7.05 (ddd, J= 8.2, 7.0, 1.1), 6.97 (d, J= 7.9), 6.85 (ddd, J= 7.9, 7.0, 1.0), 6.66 (d, J=2.4), 4.81 (dt, J= 7.9, 5.9), 3.92 (s), 3.75 (q, J= 7.1), 3.65 (s), 3.13 (dd, J=15, 5.9), 3.17 (dd, J=15, 5.9), 1.49 (d, J= 7.1); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC)  $\delta$  173.37, 171.80, 156.86, 136.11, 135.66, 132.93, 128.65, 128.23, 126.76, 126.46, 125.84, 125.32, 122.70, 120.76, 118.27, 118.20, 117.57, 110.83, 108.44, 105.05, 54.69, 52.42, 51.47, 45.47, 26.84, 18.01; EM (IE) m/z: 430 [M]<sup>+</sup>, 229, 201, 185, 170, 130 (100), 77.

**Éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*L*)-triptófano (14).** Sólido blanco amorfo (92.11%): pf 157-158 °C;  $[\alpha]_D$  +25.60 (c 1.25, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon_s$ ) 231.8 (2.56), 272.8 (1.67), 331.6 (0.97); DC (c 0.0028, MeOH):  $[\theta]_{208}$  -1.1683,  $[\theta]_{222}$  2.0963,  $[\theta]_{234}$  -3.7511; IR (KBr): 3404, 3050, 2974, 2949, 1736, 1655, 1604, 1503, 1447, 1393, 1338, 1262, 1228, 1177, 855; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.74 (br), 7.63 (d, J= 9.0), 7.63 (d, J= 8.5), 7.52 (d, J=1.9), 7.41 (m), 7.27 (dd, J= 8.5, 1.9), 7.25 (m), 7.15 (dd, J= 9.0, 2.5), 7.13 (ddd, J= 7.9, 7.0, 1.1), 7.11 (d, J= 2.5), 7.02 (ddd, J= 7.9, 7.0, 1.0), 6.53 (d, J= 2.4), 5.87 (d, J= 7.8), 4.84 (dt, J= 7.8, 5.5), 3.93 (s), 3.64 (q, J= 7.2), 3.61 (s), 3.20 (dd, J= 14.5, 5.5), 3.23 (dd, J= 14.5, 5.5), 1.57 (d, J= 7.2); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, asignaciones por HSQC y HMBC)  $\delta$  174.00, 172.15, 157.68, 135.94, 135.84, 133.70, 129.31, 128.95, 127.40, 127.36, 126.38, 126.13, 122.52, 122.15, 119.58, 118.96, 118.45, 111.12, 109.76, 105.61, 55.33, 52.69, 52.22, 46.98, 27.27, 18.06; EM (IE) m/z: 430 [M]<sup>+</sup>, 229, 201, 185, 170, 130 (100).

## 7. Conclusiones

- Los métodos de síntesis usados en este trabajo fueron razonablemente efectivos, ya que los rendimientos obtenidos son comparables a aquellos reportados en la literatura y los productos reportados fueron asignados a sus respectivas estructuras de manera inequívoca mediante los distintos análisis espectroscópicos que se realizaron.
- El (*S*)-naproxeno ha demostrado ser un agente de derivación quiral efectivo, ya que fue posible determinar un parámetro de discriminación para derivados con (*D*) y (*L*) aminoácidos.
- La tendencia de un mayor apantallamiento por parte de los derivados naproxénicos con (*D*)-aminoácidos con respecto a sus análogos con (*L*)-aminoácidos se debe al efecto protector del anillo naftalénico del naproxeno. El efecto anisotrópico de protección del grupo carbonilo también juega un papel importante en la discriminación de diasterómeros, aunque no es tan sistemático como el del anillo naftalénico.
- La difracción de rayos X ha probado ser una técnica muy poderosa al momento de identificar los efectos anisotrópicos presentes en una molécula dada, gracias a la información que ofrece acerca de las distancias y los ángulos de enlace en dicha molécula.



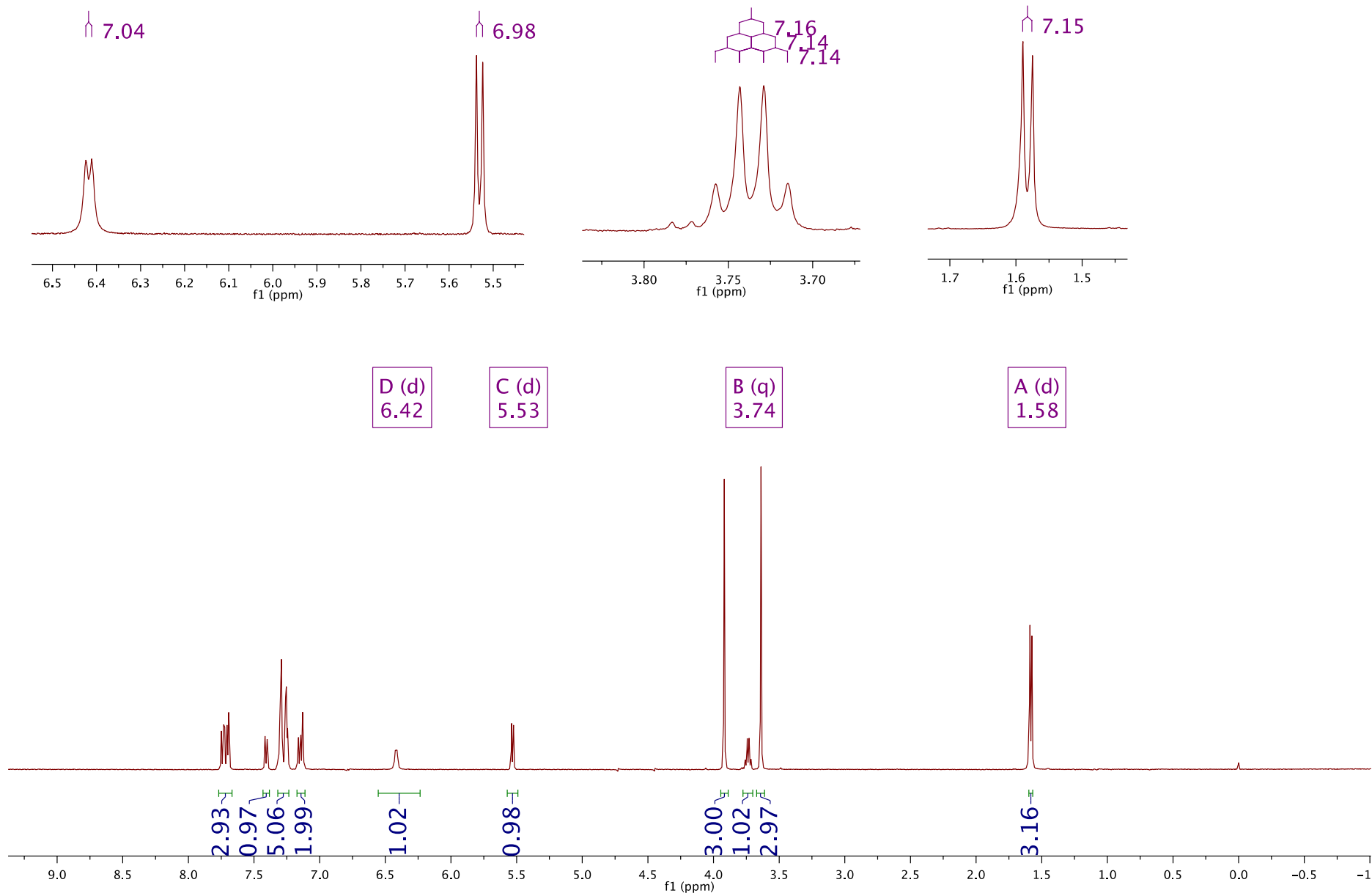
## 8. Referencias

1. J. Harrington, E. Lodewijk, et al., "Twenty Years of Naproxen Technology", *Organic Process Research & Development*, 1, 72–76 (1997).
2. D. Henry, P. McGettigan, et al., "Cardiovascular Risk with Non-Steroidal AntiInflammatory Drugs: Systematic Review of PopulationBased Controlled Observational Studies", *Plos Medicine*, 8, 1-18 (2011).
3. D. Henry, L.Limm, et al., "Variability in Risk of Gastrointestinal Complications with individual non-steroidal Antiinflammatory Drugs", *British Medical Journal*, 312, 1563 (1996).
4. M. F. Otis, L. Levesque, F. Marceau, et al., "Synthesis and Pharmacological Evaluation of Amide Derivatives of Non-Steroidal Antiinflammatory drugs", *Inflammopharmacology*, 1(3), 201 – 212 (1992).
5. A. Omar, N. Tagreed, et al., "Synthesis and Preliminary Pharmacological Evaluation of Esters and Amides Derivatives of Naproxen as Potential Anti-Inflammatory Agents" *Iraqi J. Pharm. Sci.*, 22 (1), 120-127 (2013).
6. A. R. Katritzky, D. Jishkarian, et al., "Convenient Synthesis of Ibuprofen and Naproxen Aminoacyl, Dipeptidoyl and Ester Derivatives", *Chemical Biology & Drug Design*, 73 (6), 618-626 (2009).
7. V. Parcha, M. Gahlot, V. Ram, et al., "Synthesis and Pharmacological evaluation of some Naproxen, Ibuprofen derivatives", *Journal of the Indian Chemical Society*, 81 (9), 778-780 (2004).
8. I. Vayá, A. Inmaculada, et al., "Photooxygenation mechanisms in naproxeno-amino acid linked systems", *Photochem. Photobiol. Sci.*, 13, 224 (2014).
9. B. Xu, J. Li, Y. Kuang, et al., "D-Amino Acids Boost the Selectivity and Confer Supramolecular Hydrogels of a Non-steroidal Anti-inflammatory Drug", *J. Am. Chem. Soc.*, 135 (2), 542-545 (2013).
10. B.S. Vig et al., "Amino acids as promoieties in prodrug design and development", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65 (10), 1370-1385 (2012).
11. G. M. Coppola, H. F. Schuster. *Asymmetric Synthesis (Construction of chiral molecules using amino acids)*. 1<sup>st</sup> Ed. Wiley, New Jersey, 1987. 393 pp.
12. M. T. Reetz, W. K. Lee, et al., "New Uses of Amino Acids as Chiral Building Blocks in Organic Synthesis" *Organic Letters*, 3 (20), 3119-3120 (2001).
13. F. A. Carey. *Organic Chemistry*. 9<sup>th</sup> Ed. Mc. Graw Hill, Mexico, 2014. 1233pp.
14. P. Drude. *The Theory of Optics*. 1<sup>st</sup> Ed. Dover Publications Inc., New York, 1925. 546pp.
15. *Applied Photophysics. Tutorial: An Introduction to Circular Dichroism Spectroscopy*. (2015).
16. E. Juaristi. *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*. 1<sup>st</sup> Ed. El Colegio Nacional, México, 2007. 296pp.
17. A. Rodger, B. Nordén. *Circular Dichroism and Linear Dichroism*. 1<sup>st</sup> Ed. Oxford University Press, New York, 1997. 150pp.
18. R.D. Gillard, et al., "Circular Dichroism. A Review", *Analyst*, 88, 825-828 (1963).
19. B. Ranjbar, P. Gill, et al., "Circular Dichroism Techniques: Biomolecular and Nanostructural Analyses- A Review", *Chem. Biol. Drug. Des.*, 74, 101-120 (2009).
20. N. Greenfield, Gerald D. Fasman et al., "Computed circular dichroism spectra for the evaluation of protein conformation", *Biochemistry*, 8 (10), 4108-4116 (1969).
21. N. Berova, L. Di Bari, et al., "Application of electronic circular dichroism in configurational and conformational analysis of organic compounds", *Chem. Soc. Rev.*, 36, 914-931 (2007).
22. P. Lichvár, M. Liska, et al., "What is the true Kramers-Kronig transform?", *Ceramics-Silikáty*, 46 (1), 25-27 (2002).

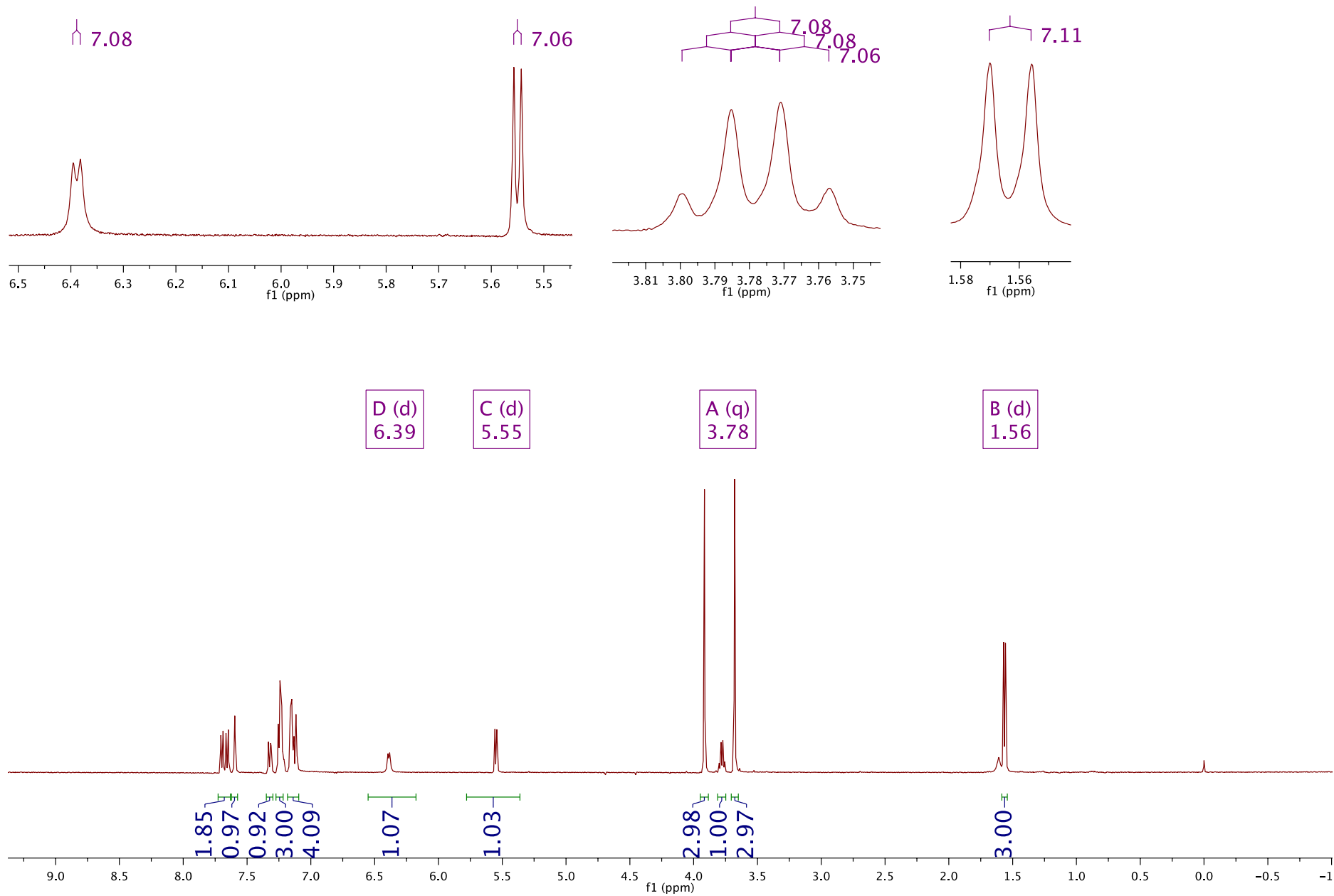
23. N. Amdursky, M. Stevens, et al., "Circular Dichroism of Amino Acids: Following the Structural Formation of Phenylalanine", *ChemPhysChem*, 16, 2768-2774 (2015).
24. U. J. Meierhenrich, J. J. Filippi, et al., "Circular Dichroism of Amino Acids in the Vacuum-Ultraviolet Region", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 7799-7802 (2010).
25. V. Buss, S. Wenzel, et al., "Circular Dichroism and Electronic Structure Calculations on Naproxen", *Journal of Physical Organic Chemistry*, 5, 748-754 (1992).
26. P. J. Nathan, E. Díaz. *Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear*. 1<sup>ra</sup> Ed. Limusa-Wiley, S. A., México, 1970. 190pp.
27. J. M. Seco, R. Riguera, E. Quiñoa, "The Assignment of Absolute Configuration by NMR", *Chem. Rev.*, 104, 17-117 (2004).
28. E. Francotte, W. Lindner. *Chirality in Drug Research*. 1<sup>st</sup> Ed. John Wiley & Sons, Inc., Weinheim, 2007. 368pp.
29. I. L. Pernas. *Aplicaciones de RMN a la determinación de la configuración absoluta de cianhidrinas. Evaluación de medios de alineamiento para la medida de acoplamientos dipolares residuales. Facultad de Química, Universidad de Santiago de Compostela, Galicia, 2009. 415pp.*
30. M. North. *Principles and Applications of Stereochemistry*. 1<sup>st</sup> Ed. CRC Press, United Kingdom, 1998. 262pp.
31. R. J. Abraham, M. Mobli, et al., "Carbonyl anisotropies and steric effects in aromatic aldehydes and ketones", *Magn. Reson. Chem.*, 41, 26-36 (2003).
32. G. J. Karabatsos, G. C. Sonnichsen, et al., "On the Anisotropic Effects of the Carbonyl Group", *Journal of the American Chemical Society*, 89 (19), 5066-5068 (1967).
33. R. K. Harris. *Nuclear Magnetic Resonance*. 1<sup>st</sup> Ed. The Chemical Society, London, 1972. 360pp.
34. D. J. Pasto, C. R. Johnson. *Determinación de estructuras orgánicas*. 1<sup>ra</sup> Ed. Reverté, México, 1981. 570pp.
35. H. Paulsen, K. Todt, et al., "Magnetic Anisotropy of the Amide Group", *Angew. Chem.*, 78 (943), 899-900 (1966).
36. C. V. Raman, K. S. Krishnan "Magnetic double-refraction in liquids. Part I. Benzene and its derivatives Structure of Aromatic Molecules", *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, 113 (765), 511-519 (1927).
37. L. Pauling, "The Diamagnetic Anisotropy of Aromatic Molecules", *J. Chem. Phys.*, 4, 673-677 (1936).
38. K. Blazewska, T. Gadja, et al., "The Assignment of the Absolute Configuration of Diethyl Hydroxy and Aminophosphonates by <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P NMR Using Naproxen as a Reliable Chiral Derivatizing Agent", *J. Org. Chem.*, 72, 878-887 (2006).
39. M. I. Donnoli, C. Rosini, et al., "Recent Progress in Application of Spectroscopic Methods for Assigning Absolute Configuratiion of Optically Active Sulfoxides", *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 3, 77-92 (2006).
40. J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera "Assignment of the Absolute Configuration of Polyfunctional Compounds by NMR Using Chiral Derivatizing Agents", *Chemical Reviews*, 112 (8), 4603-4641 (2012).
41. N. Harada "Determination of Absolute Configurations by X-Ray Crystallography and <sup>1</sup>H NMR Anisotropy", *Chirality*, 20, 691-723 (2008).
42. K. Sasaki, M. Satake, T. Yasumoto, "Identification of the Absolute Configuration of Pectenotoxin-6, a Polyether Macrolide Compound, by NMR Spectroscopic Method Using a Chiral Anisotropic Reagent, Phenylglycine Methyl Ester", *Biosci. Biotech. Biochem.*, 61 (10), 1783-1785 (1997).
43. T. Kusumi, T. Yabuuchi, "Phenylglycine Methyl Ester, a Useful Tool for Absolute Configuration Determination of Various Chiral Carboxylic Acids", *J. Org. Chem.*, 65, 397-404 (2000).

44. A. A. Bredikhin, A. T. Gubaidullin, et al., "Stereochemistry of 1,3-diheterocyclanes 4. Molecular and crystal structures of monosubstituted five-membered cyclic sulfites", *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 55 (7), 1137-1145 (2006).
45. E. L. Eliel, S. H. Wilen. *Stereochemistry of Organic Compounds*. 1<sup>st</sup> Ed. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. 1267pp.
46. Di Wu, "The puckering free-energy surface of proline", *AIP Advances* 3 (032141), 1-21 (2013).
47. M. P. Koskinen, J. Helaja, et al., "Locked Conformations for Proline Pyrrolidine Ring: Synthesis and Conformational Analysis of cis- and trans-4-tert-Butylprolines", *J. Org. Chem.*, 70, 6447-6453 (2005).
48. R. Balasubramanian, A. V. Lakshminarayanan, et al., "Studies on the Conformation of Amino Acids", *Int. J. Protein Research III*, 25-33 (1971).
49. F. Sartillo, J. Sandoval, et al., "The Stabilizing Role of the Intramolecular C-H...O Hydrogen Bond in Cyclic Amides Derived From  $\alpha$ -Methylbenzylamine", *J. Org. Chem.*, 80, 4481-4490 (2015).
50. M. E. Di Pietro, D. Merlet, G. De Luca, et al., "The conformational behaviour of naproxen and flurbiprofen in solution by NMR spectroscopy", *New J. Chem.*, 39, 9086-9097 (2015).
51. R. Bruckner. *Advanced Organic Chemistry*. 1<sup>st</sup> Ed. Academic Press, New York, 2001. 636pp.
52. G. L. Levit, L. V. Anikina, et al., "Synthesis and Antiinflammatory and Analgesic Activity of Naproxen Amides with Amino Acid Derivatives", *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 36 (5), 232-236 (2002).
53. J. Li, Y. Sha, et al., "A Convenient Synthesis of Amino Acid Methyl Esters", *Molecules*, 13 (5), 1111-1119 (2008).
54. T. H. Chan, M. A. Brook, et al., "A Simple Procedure for the Esterification of Carboxylic Acids", *Synthesis*, 3, 201-203 (1983).

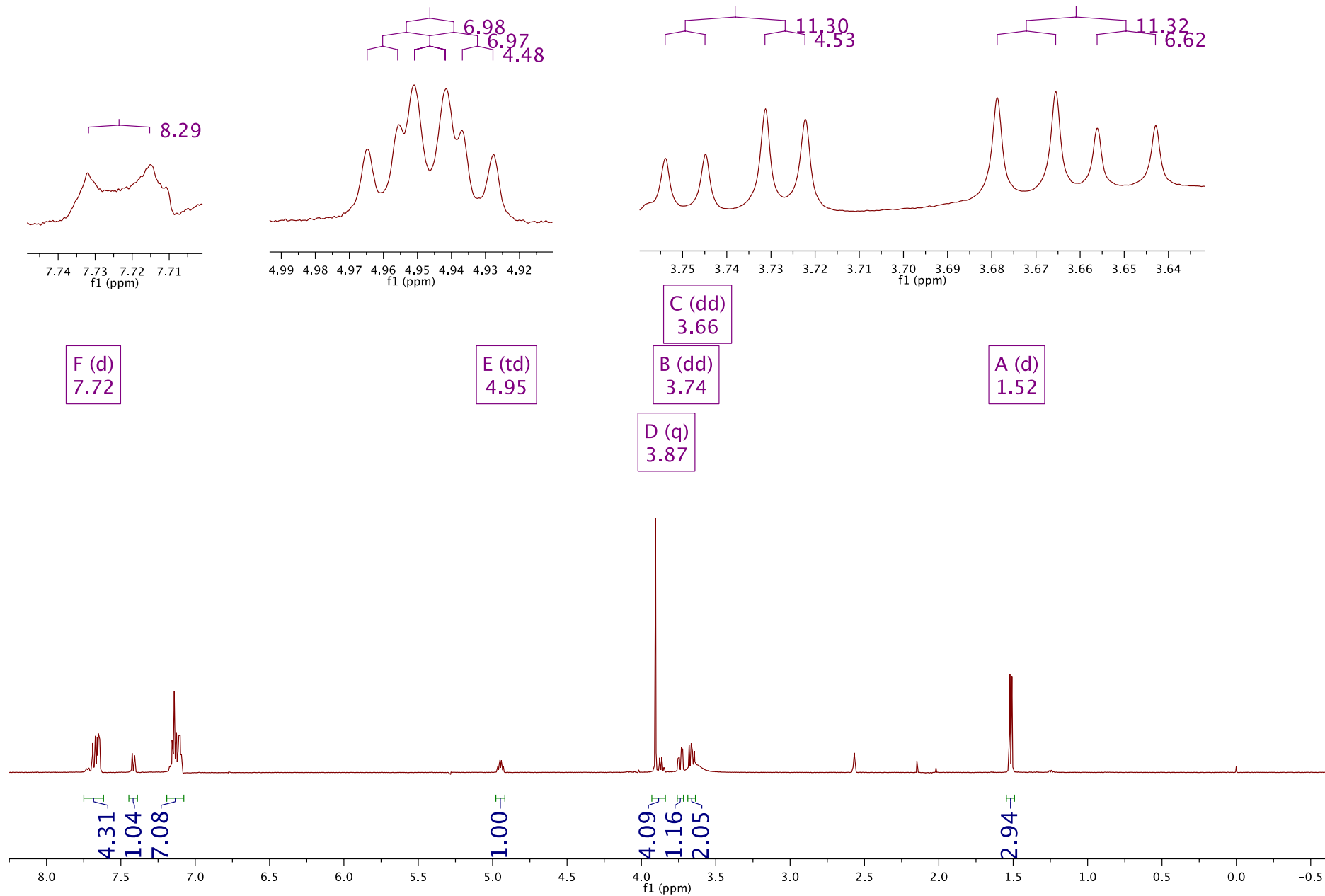
## 9. Material suplementario



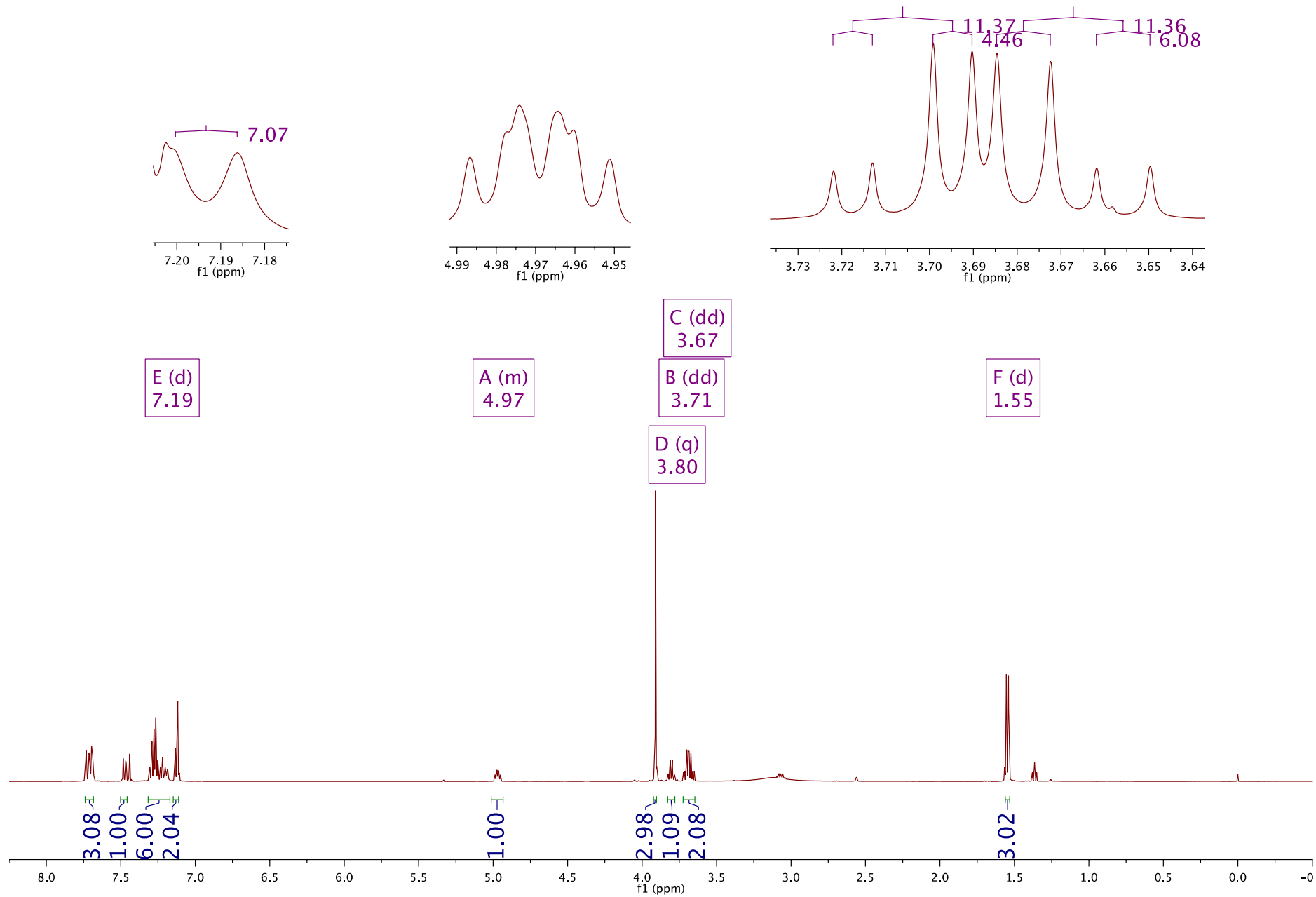
Espectro 1. RMN <sup>1</sup>H del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*S*)-fenilglicina (500 MHz).



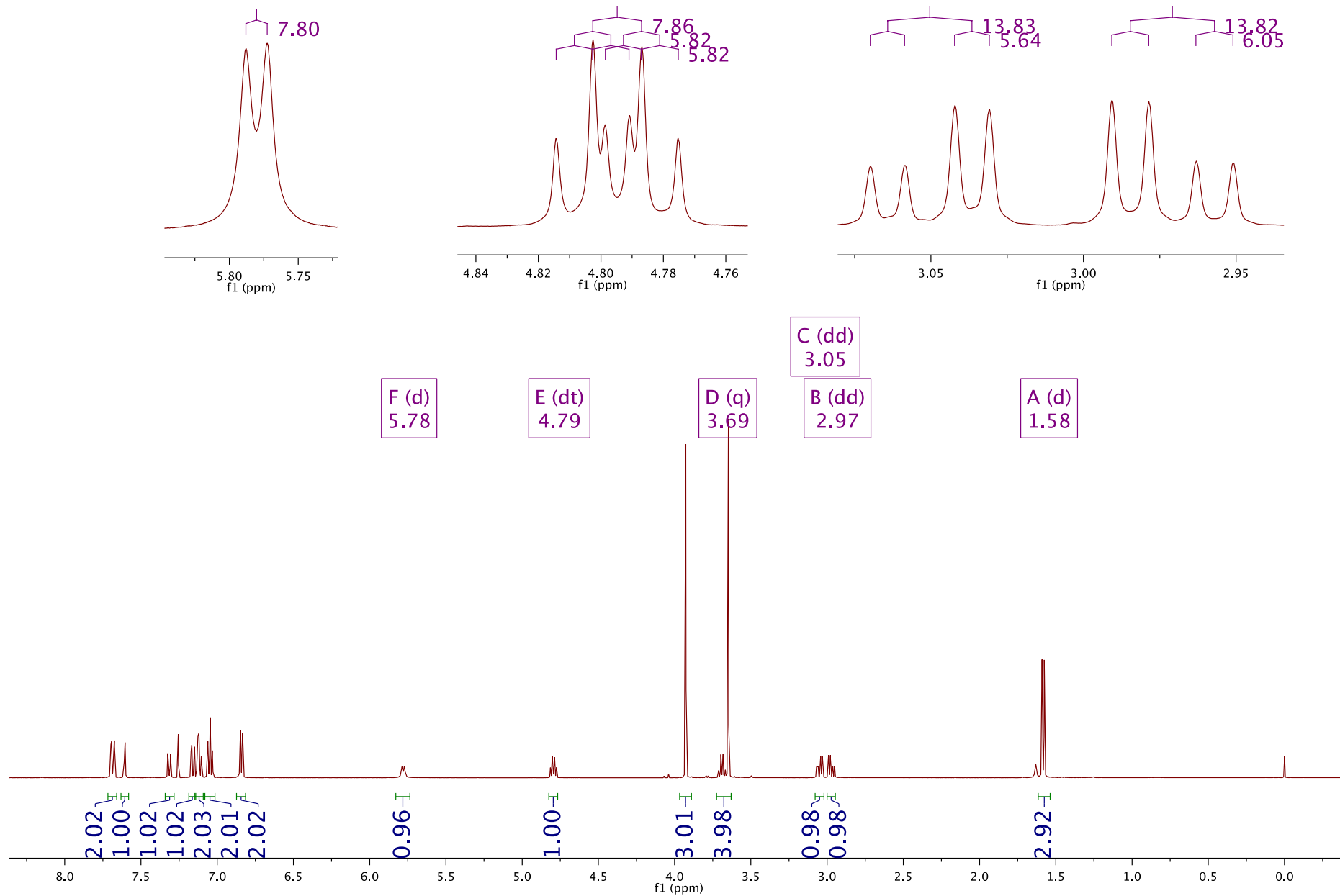
Espectro 2. RMN  $^1\text{H}$  del éster metílico de  $[N-(S)\text{-naproxenil}]\text{-}(R)\text{-fenilglicina}$  (500 MHz).



Espectro 3. RMN  $^1\text{H}$  de  $[N-(S)\text{-naproxenol}]\text{-}(R)\text{-phenylglycinol}$  (500 MHz).

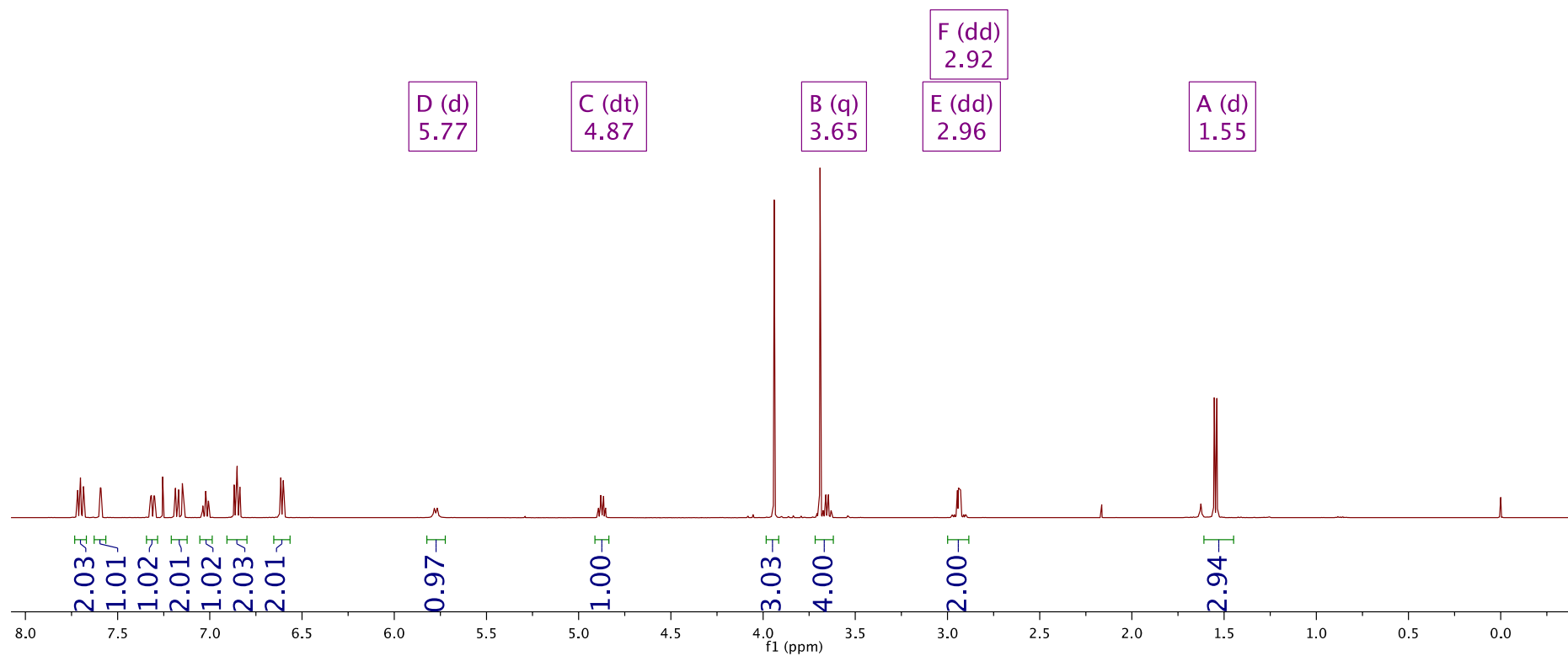
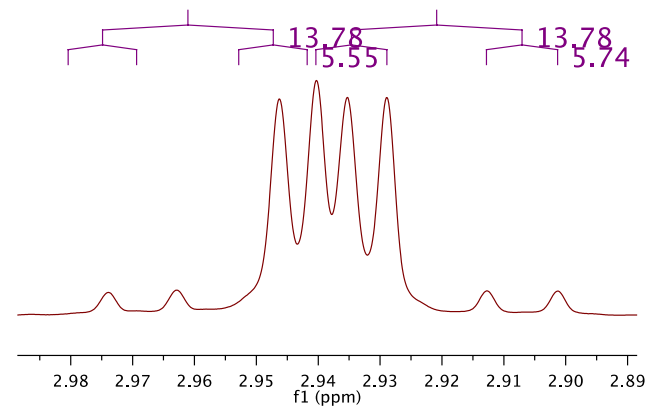
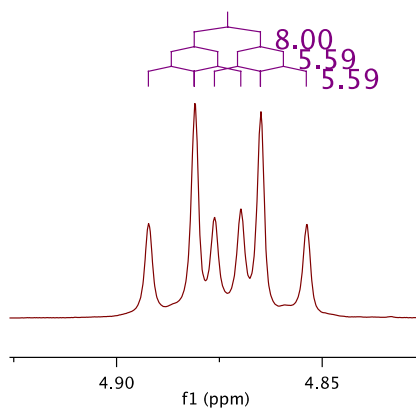
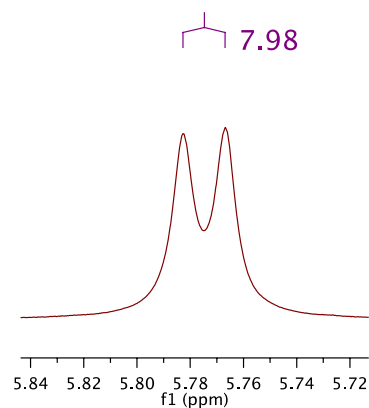


Espectro 4. RMN  $^1\text{H}$  de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*S*)-fenilglicinol (500 MHz).

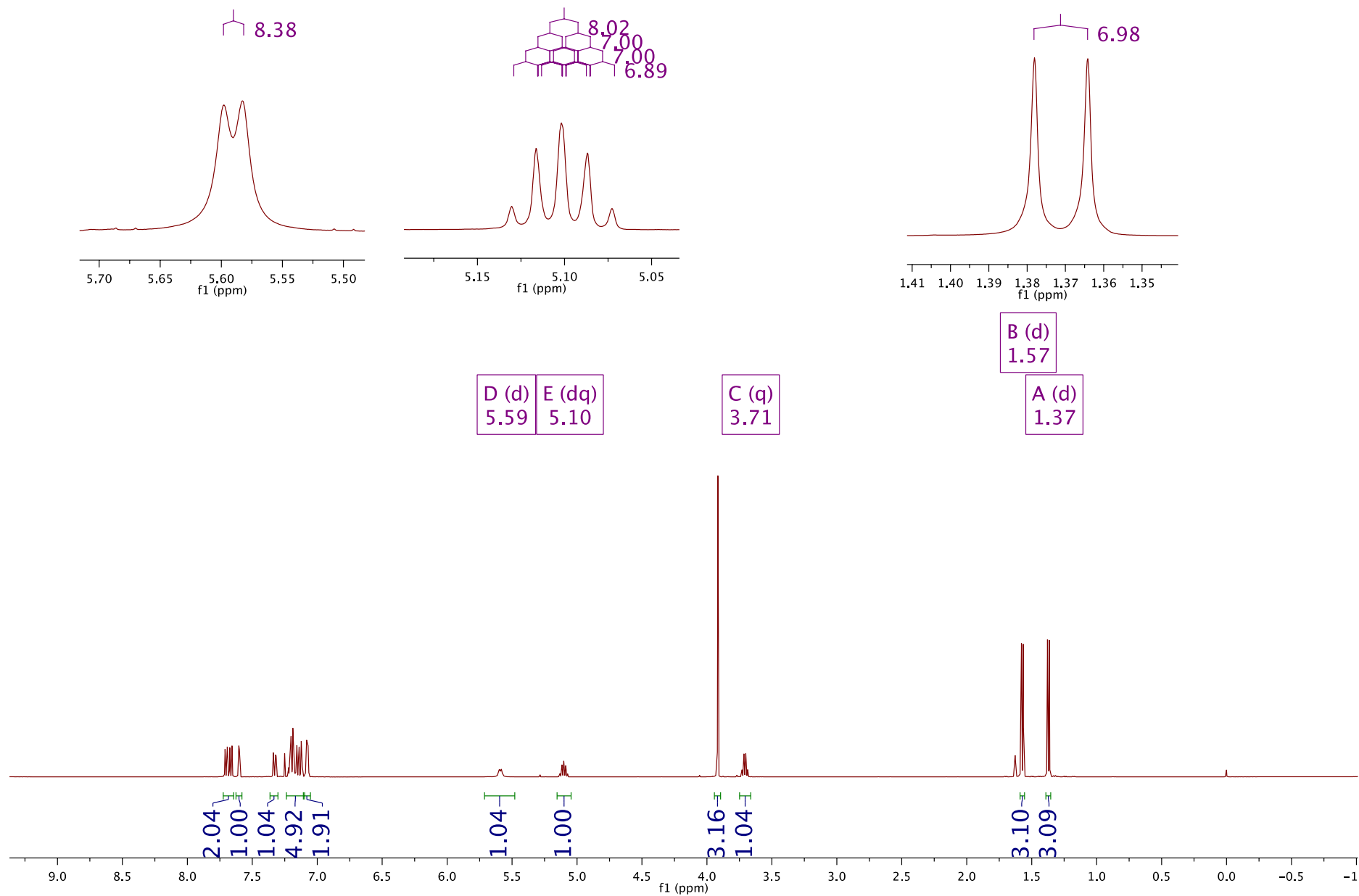


Espectro 5. RMN <sup>1</sup>H del ester metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*L*)-fenilalanina (500 MHz).

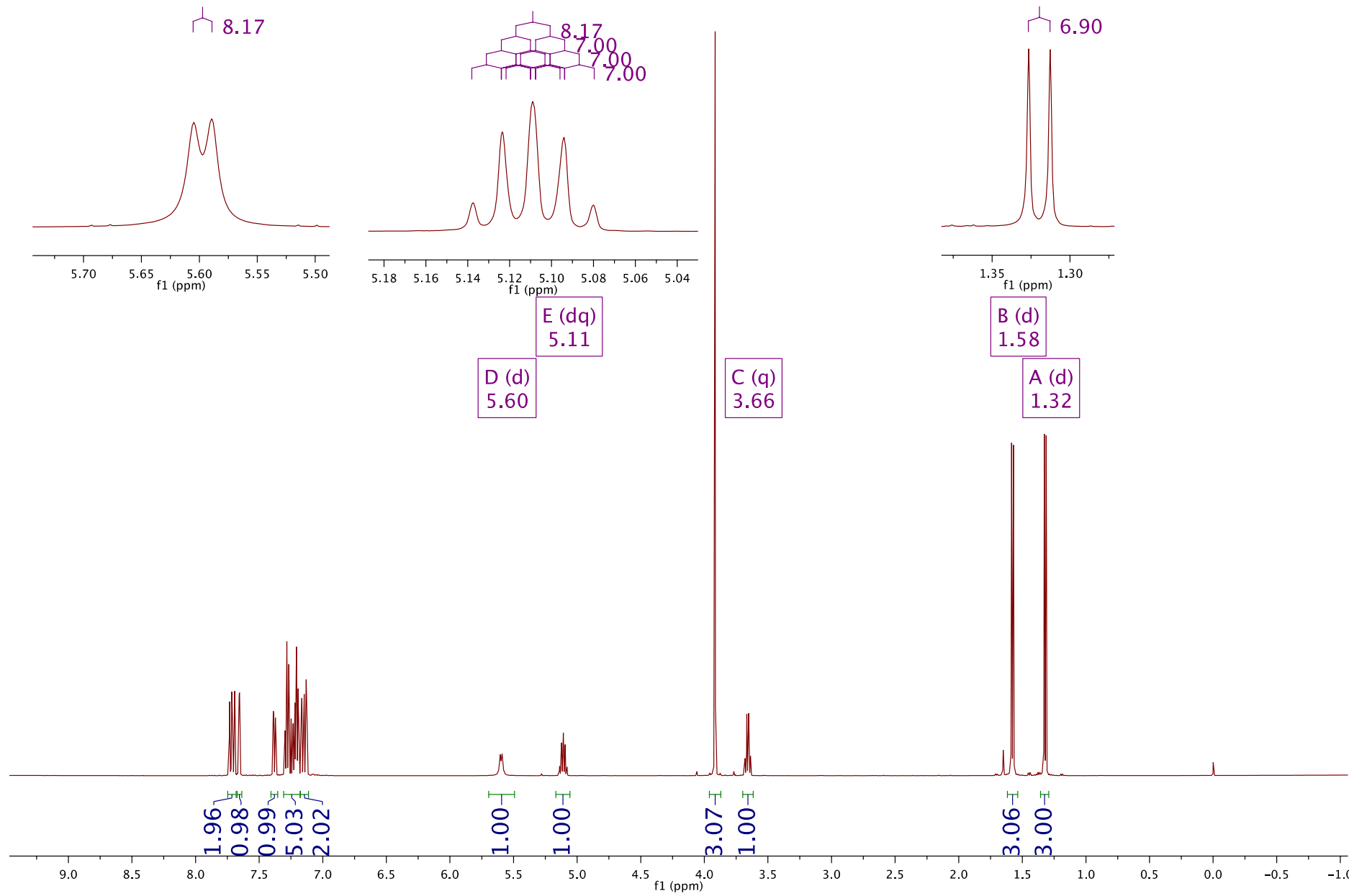




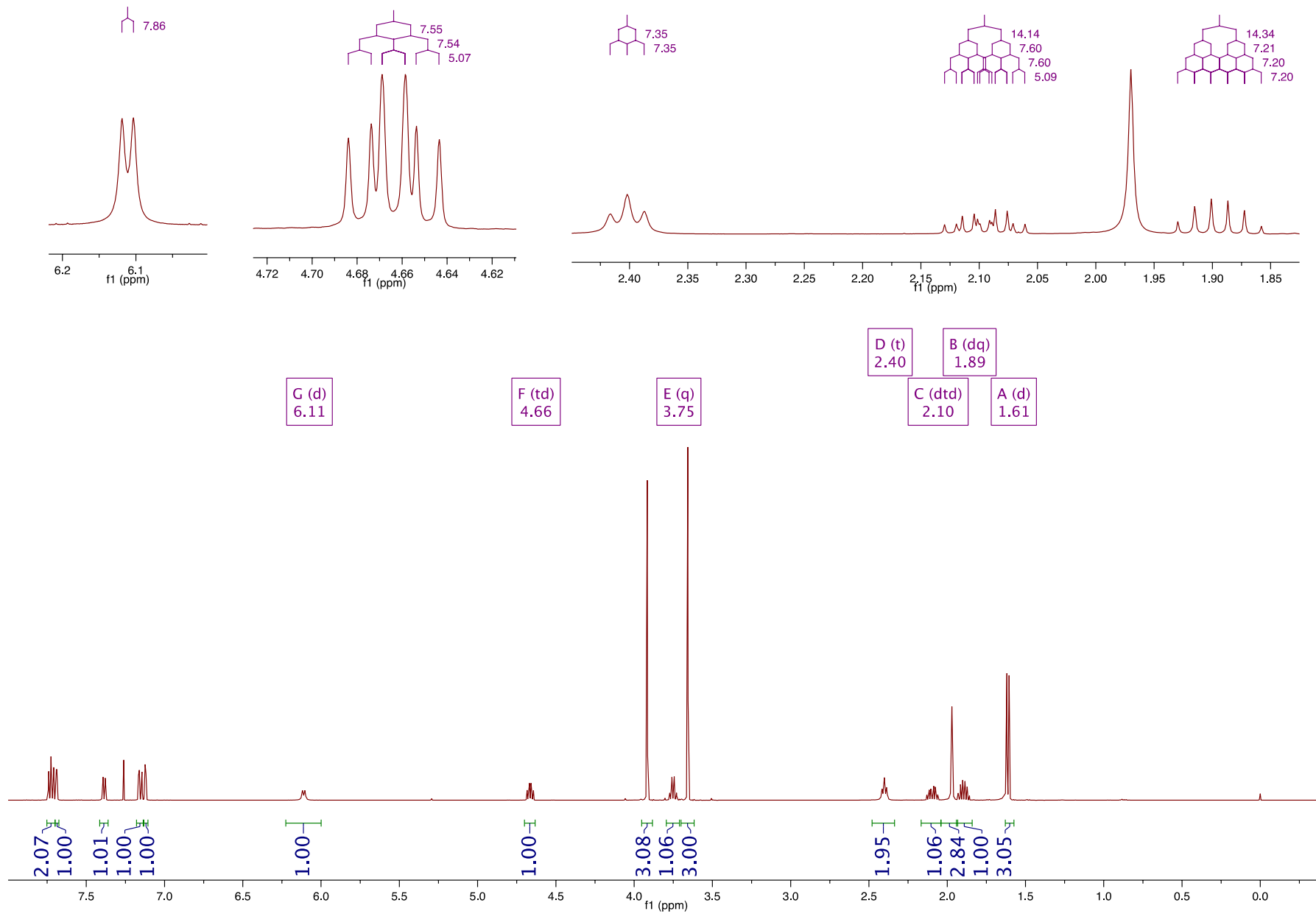
Espectro 6. RMN  $^1\text{H}$  del ester metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*D*)-fenilalanina (500 MHz).



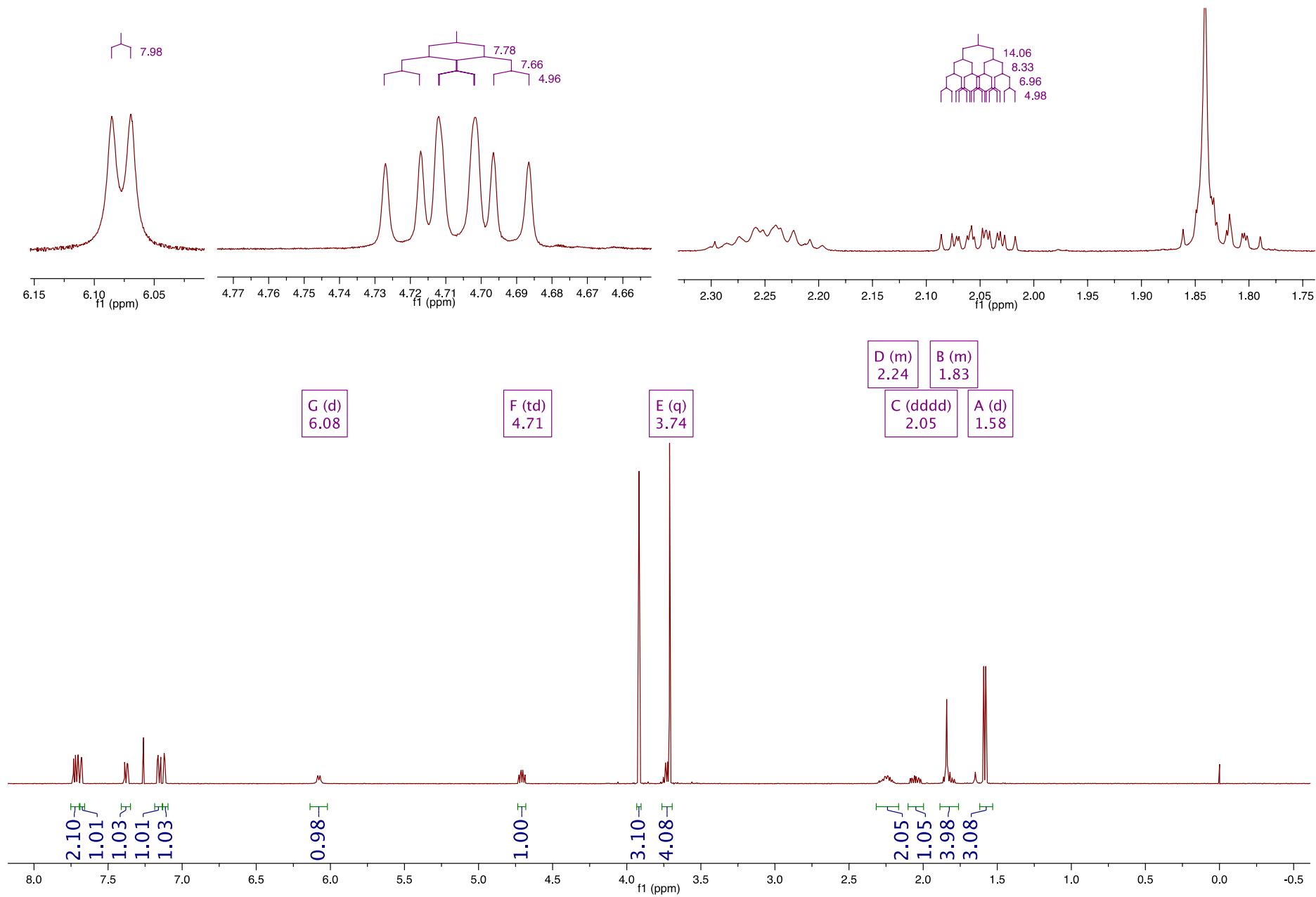
Espectro 7. RMN  $^1\text{H}$  de  $[N-(S)\text{-naproxenoil}]\text{-}(S)\text{-feniletilamina}$  (500 MHz).



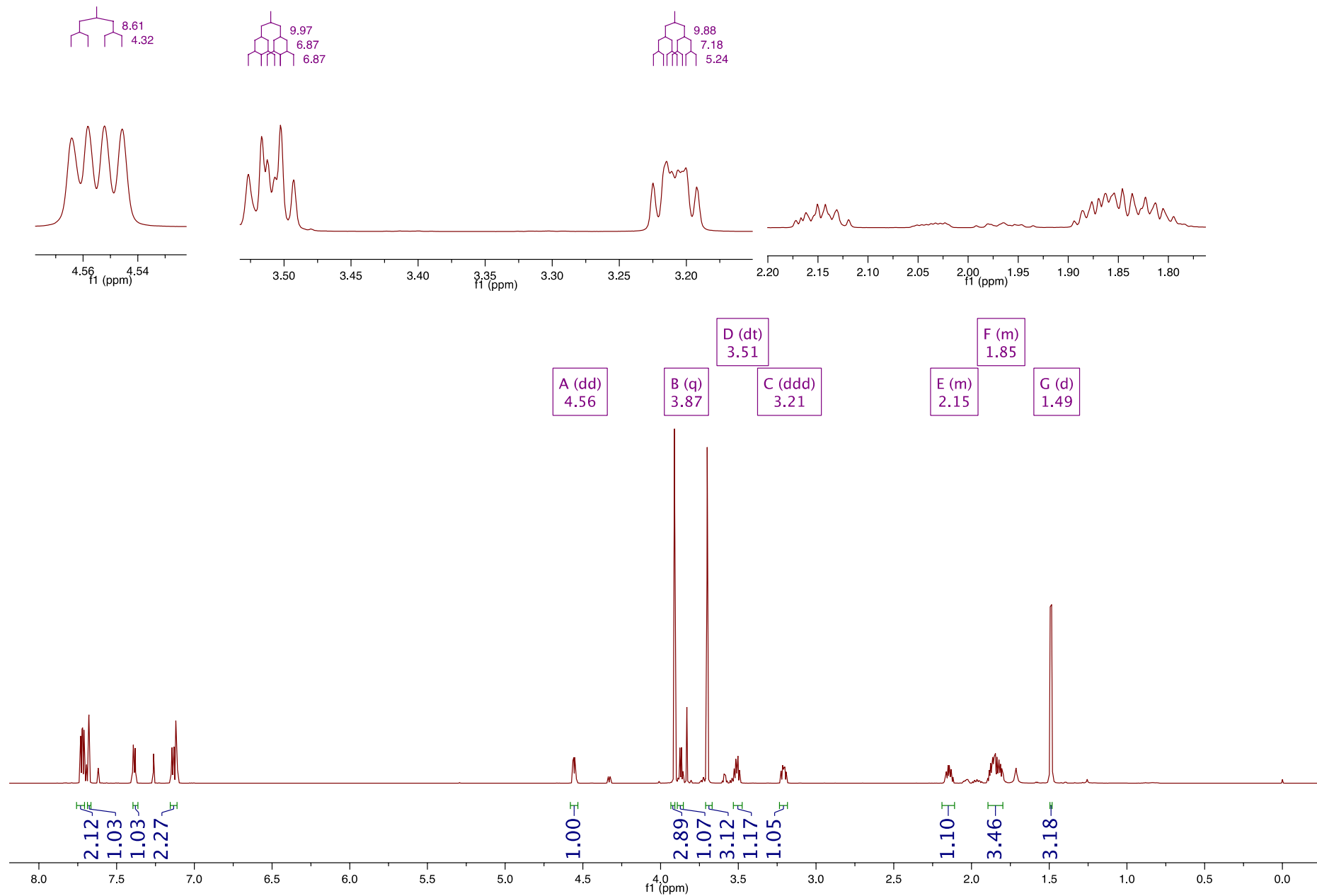
Espectro 8. RMN  $^1\text{H}$  de *[N-(S)-naproxenoil]-(R)-feniletilamina* (500 MHz).



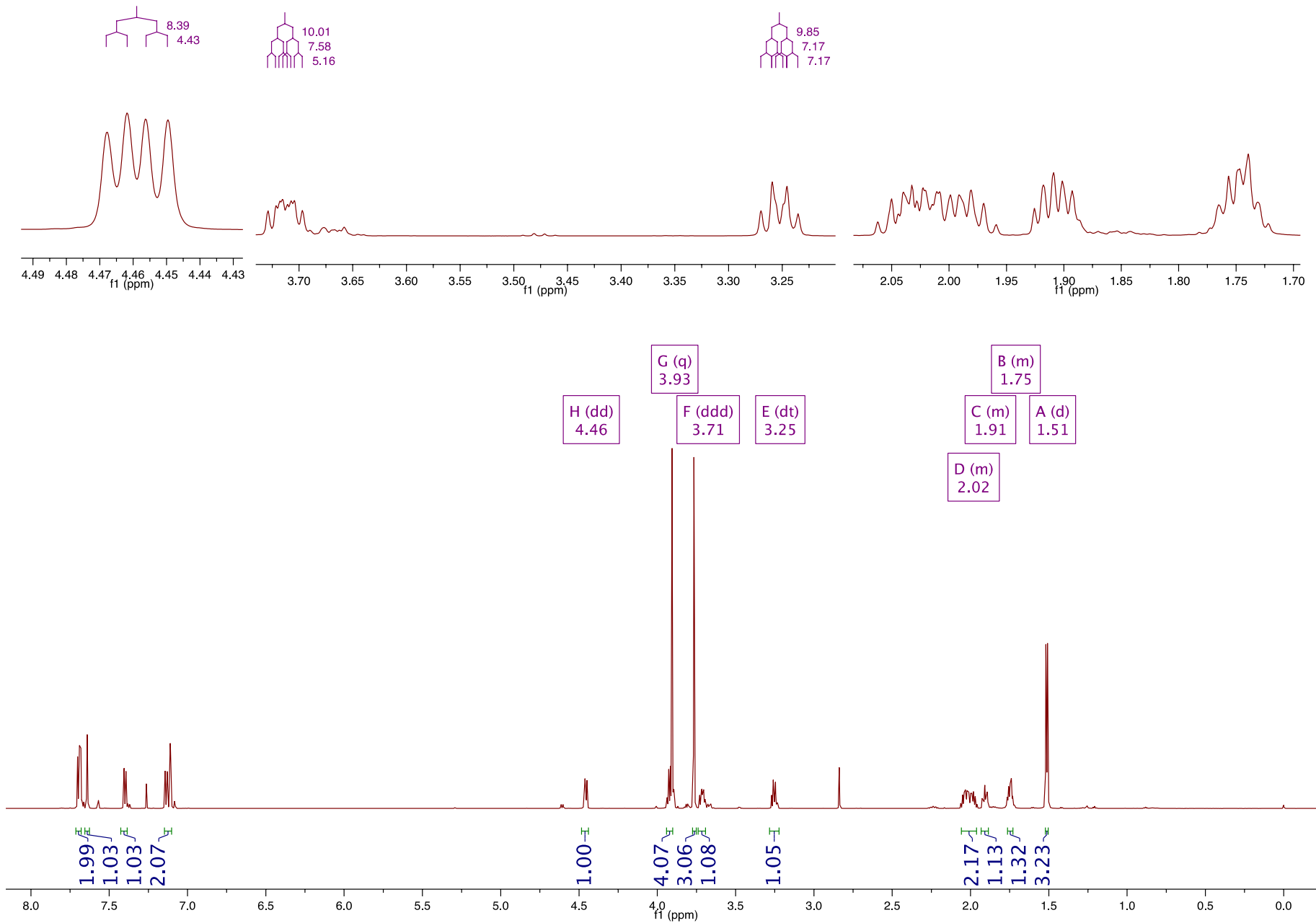
Espectro 9. RMN  $^1\text{H}$  del ester metílico de  $[N-(S)\text{-naproxenol}]\text{-}(L)\text{-methionina}$  (500 MHz).



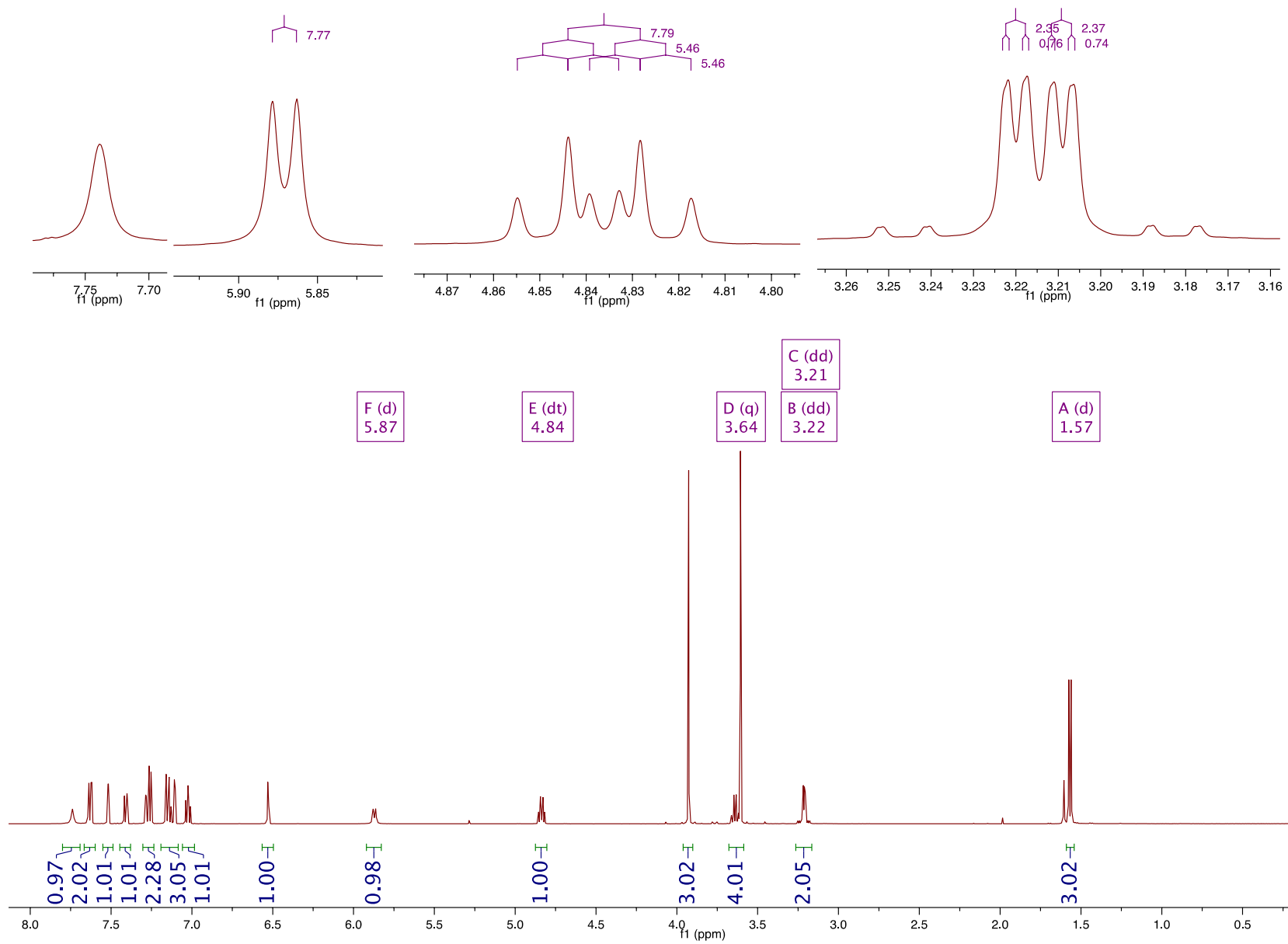
Espectro 10. RMN  $^1\text{H}$  del ester metílico de  $[N-(S)\text{-naproxenol}]\text{-}(-D)\text{-metionina}$  (500 MHz).



Espectro 11. RMN  $^1\text{H}$  del ester metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*L*)-prolina (700 MHz).

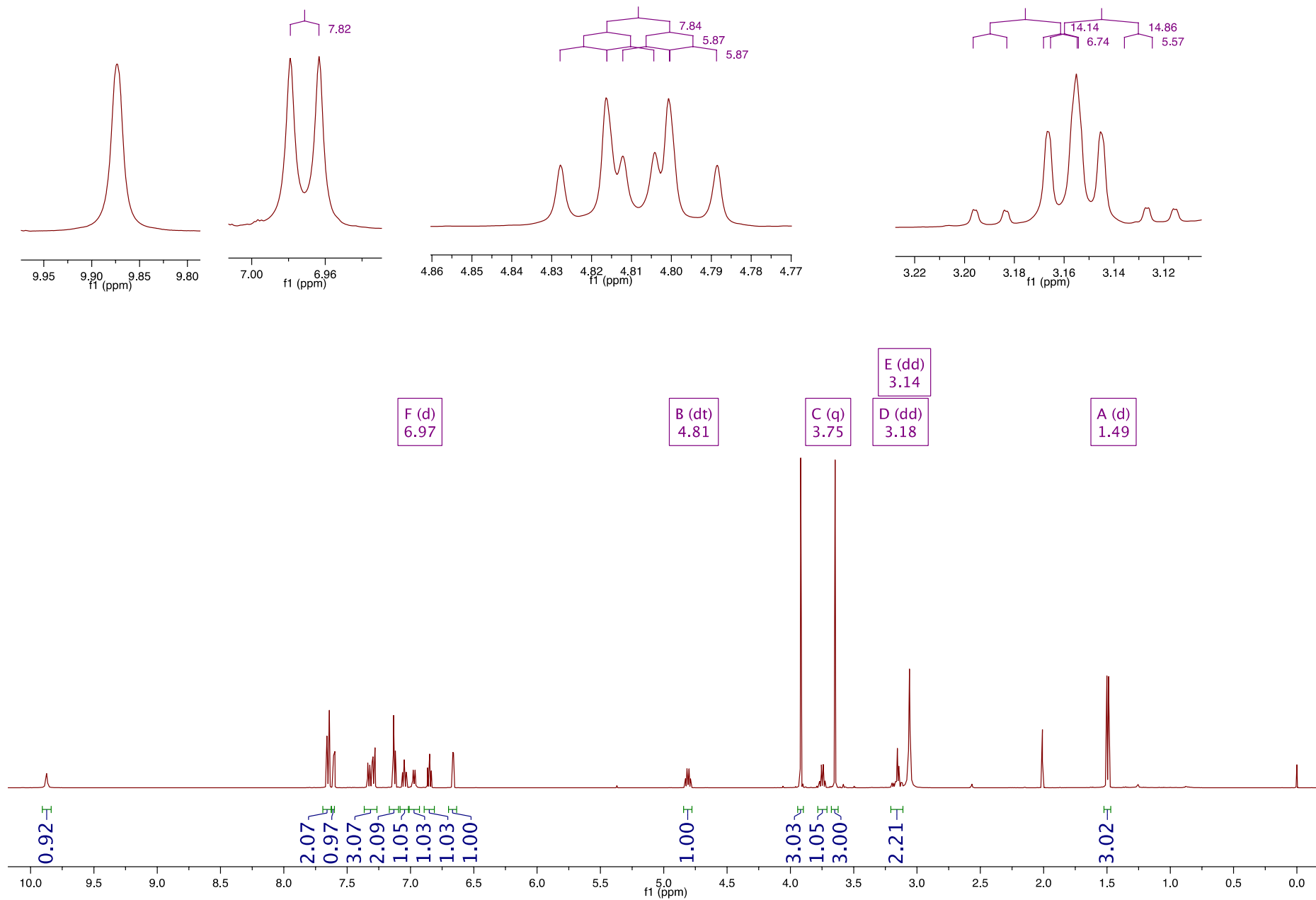


Espectro 12. RMN  $^1\text{H}$  del ester metílico de  $[N-(S)\text{-naproxenol}]\text{-}(D)\text{-proline}$  (700 MHz).

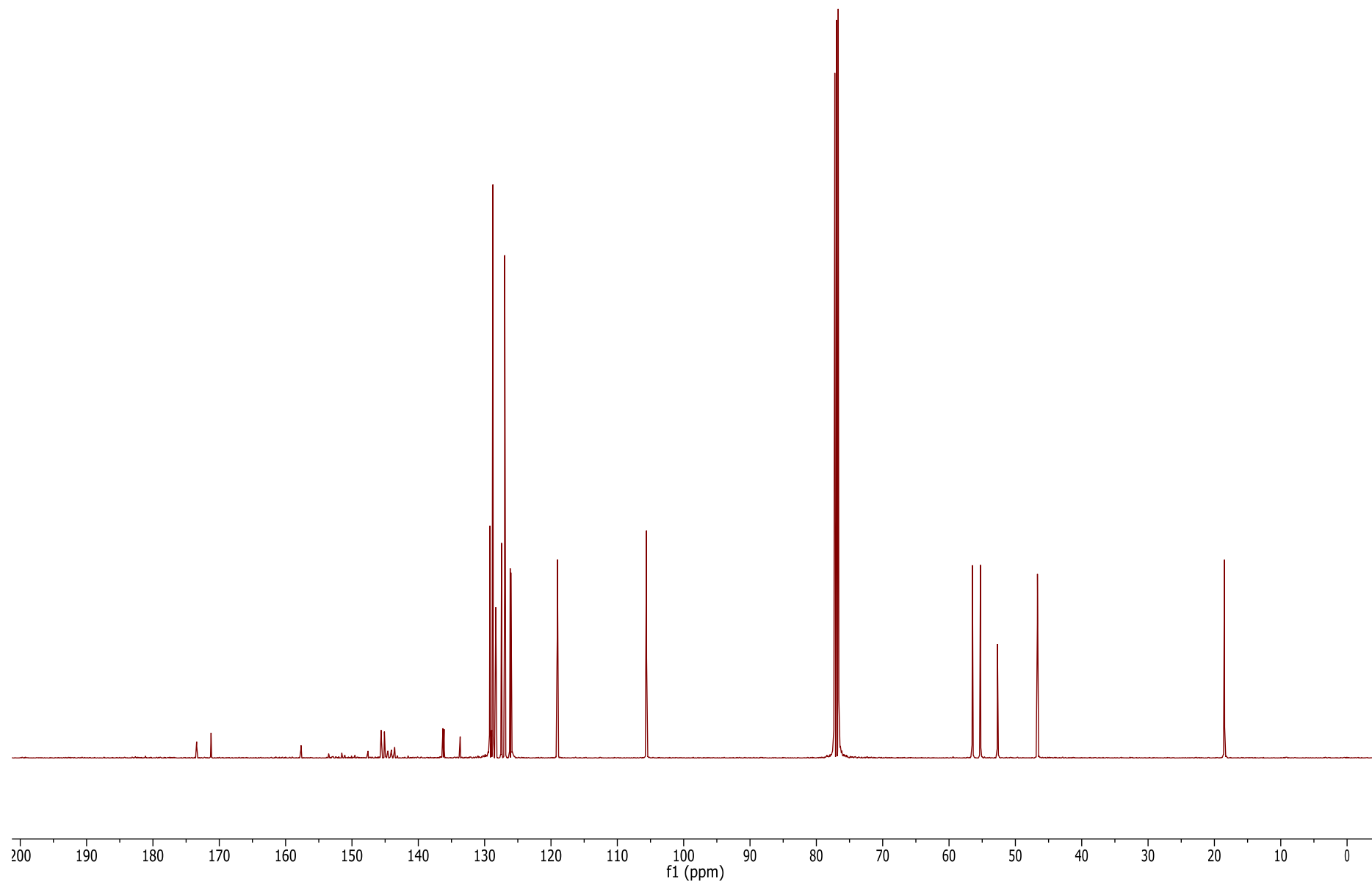


Espectro 13. RMN  $^1\text{H}$  del ester metílico de  $[N-(S)\text{-naproxenol}]\text{-}(L)\text{-tryptófano}$  (500 MHz).

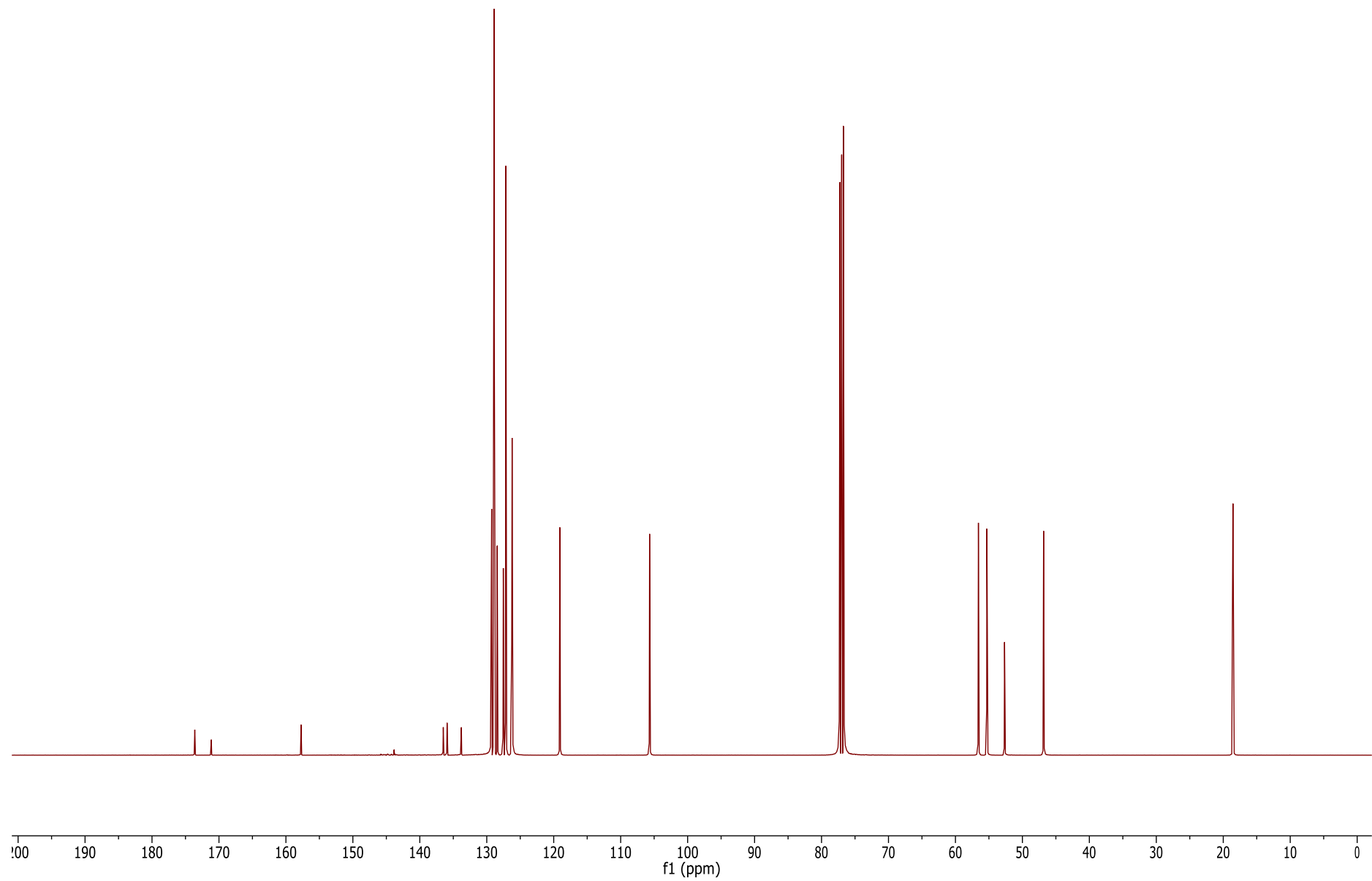




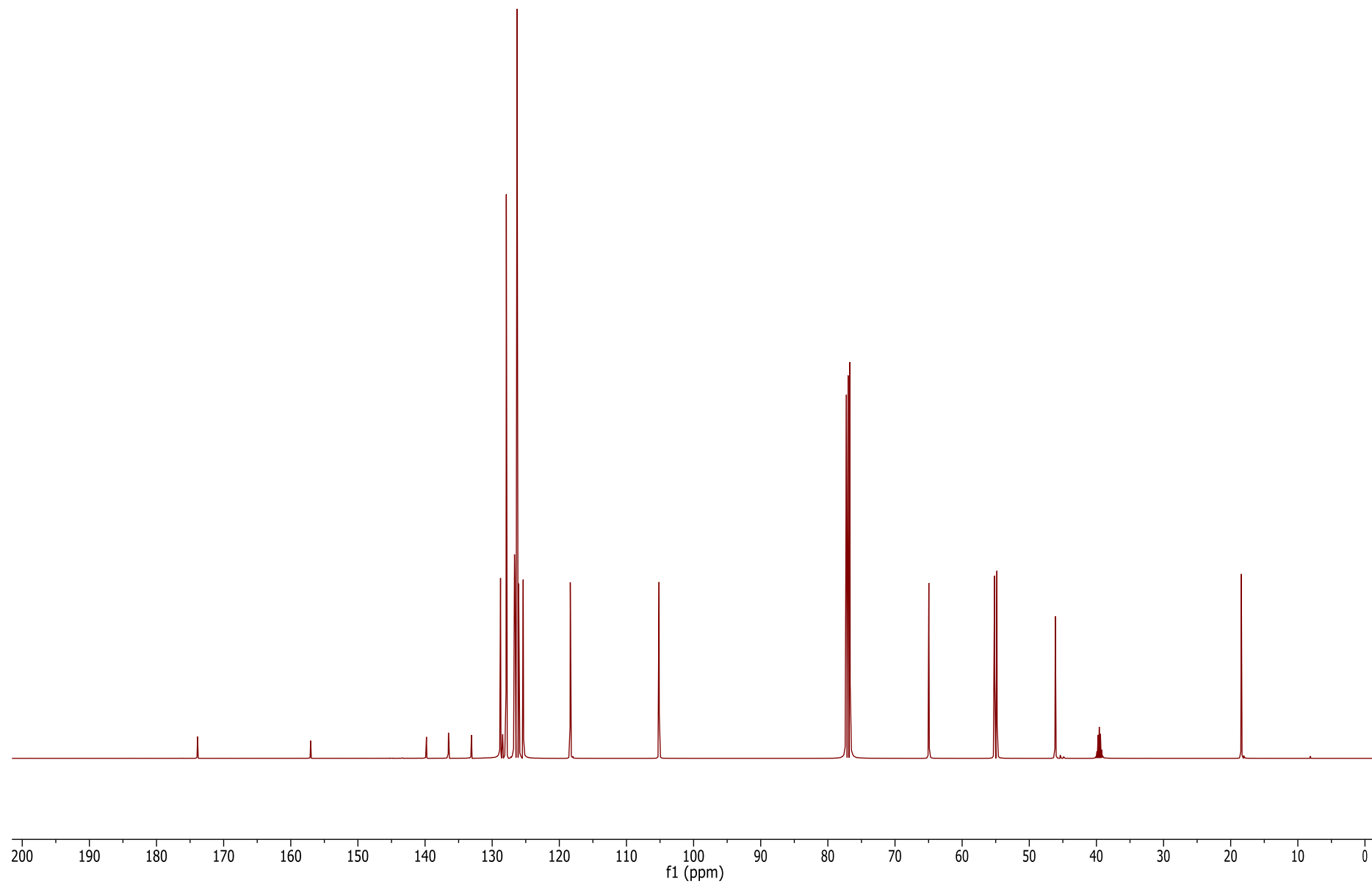
Espectro 14. RMN  $^1\text{H}$  del ester metílico de  $[N-(S)\text{-naproxenol}]\text{-}(D)\text{-tryptófano}$  (500 MHz).



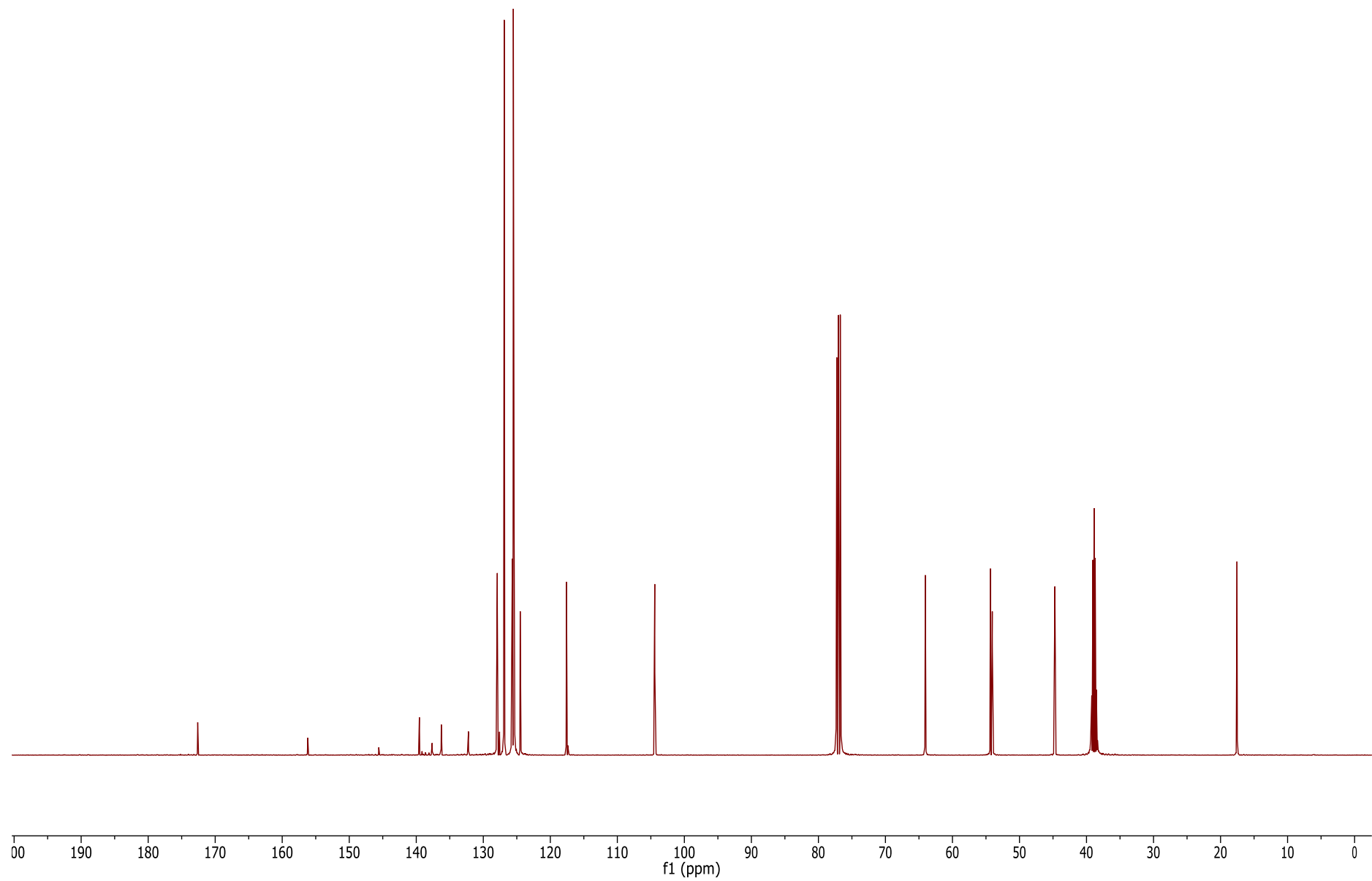
Espectro 15. RMN  $^{13}\text{C}$  del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*S*)-fenilglicina (125 MHz).



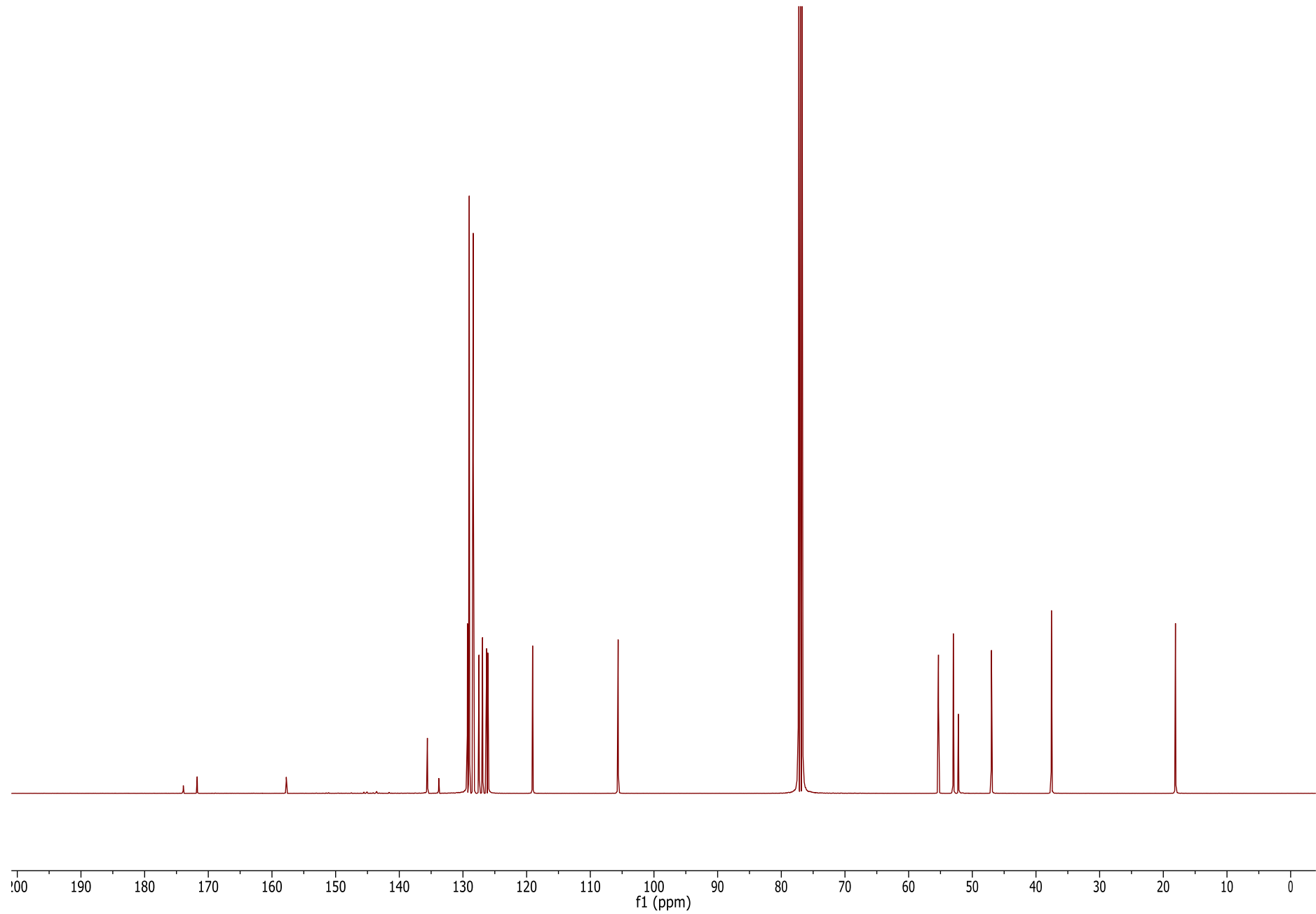
Espectro 16. RMN  $^{13}\text{C}$  del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*R*)-fenilglicina (125 MHz).



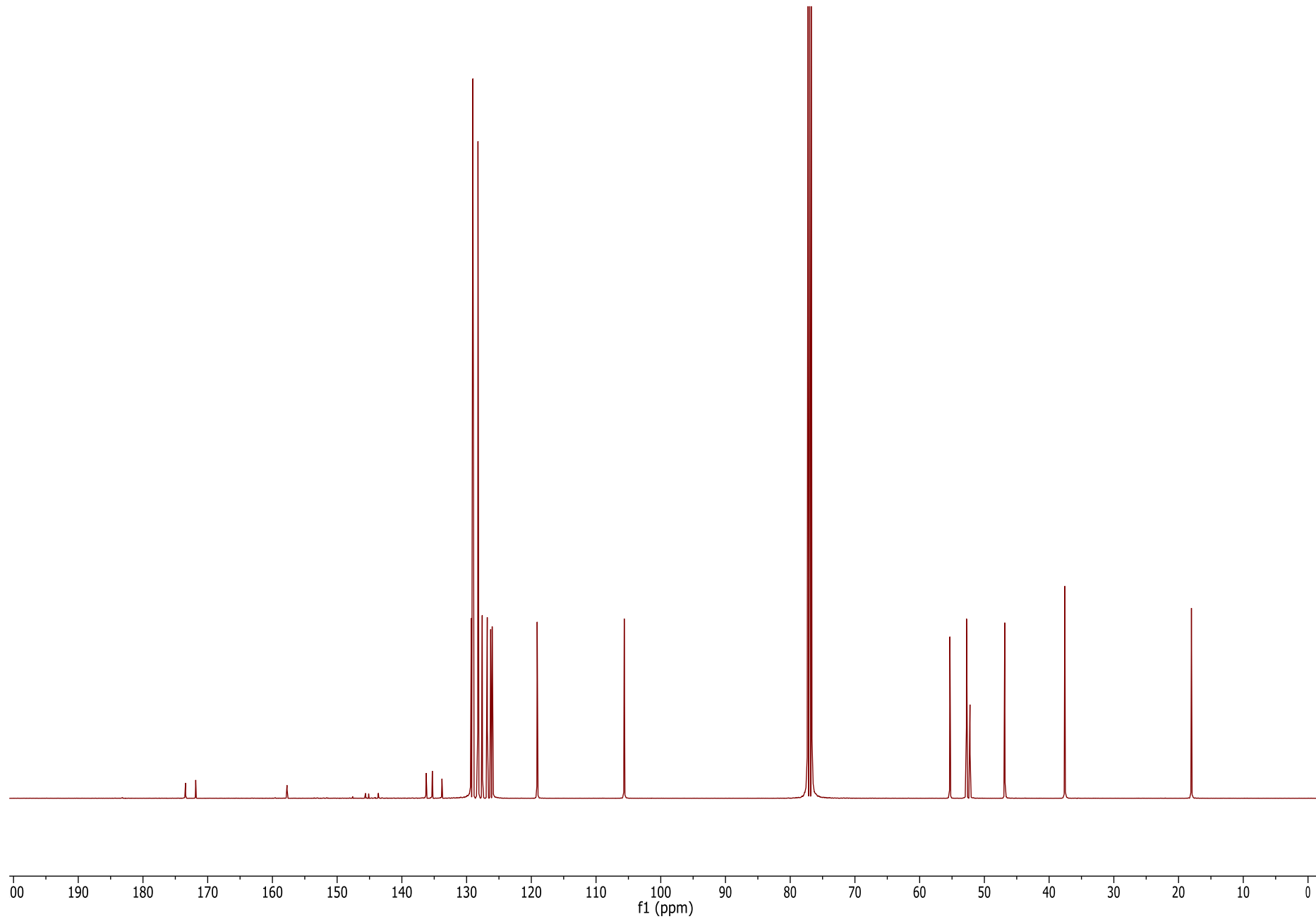
Espectro 17. RMN  $^{13}\text{C}$  de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*S*)-fenilglicinol (125 MHz).



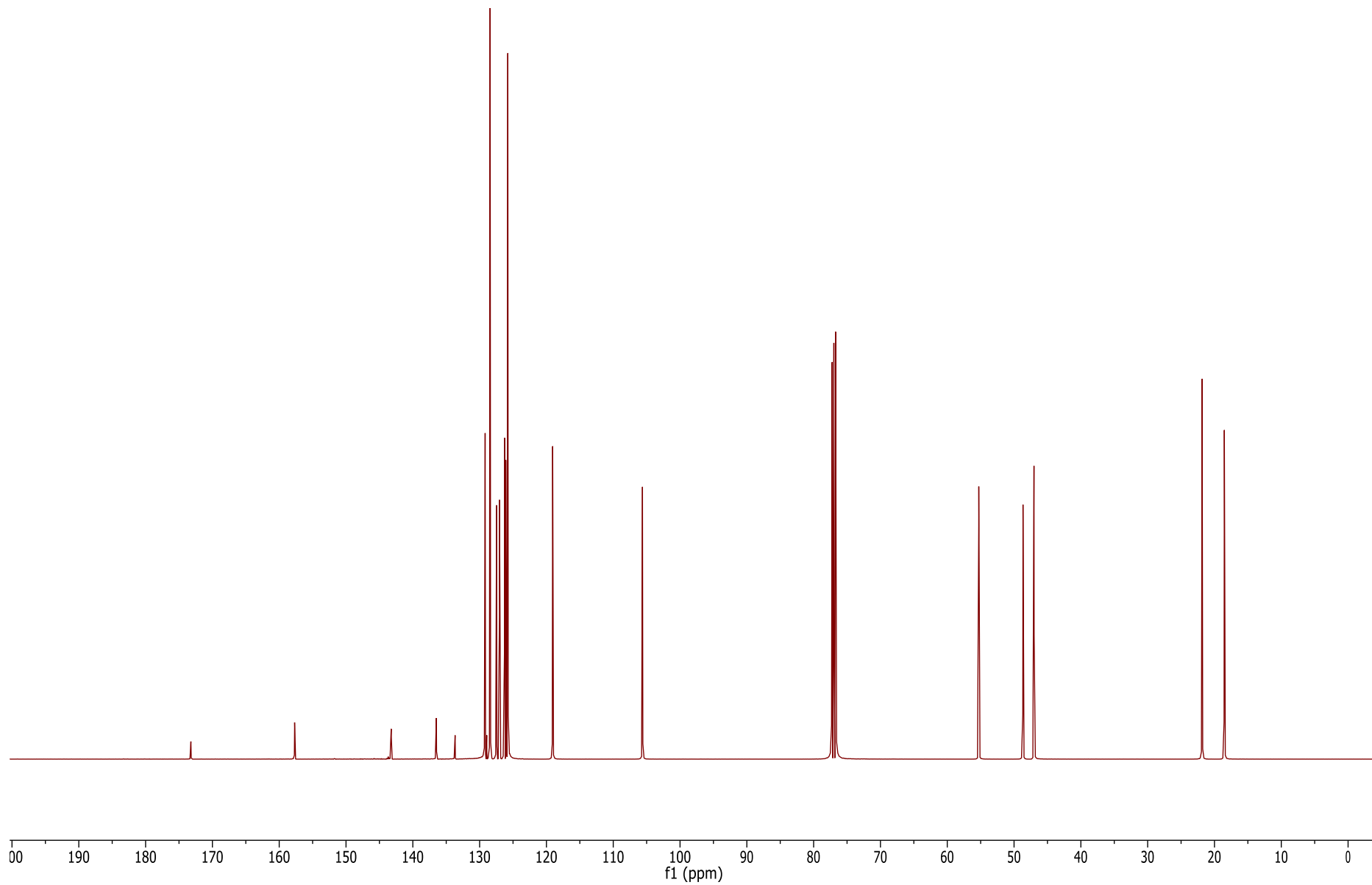
Espectro 18. RMN  $^{13}\text{C}$  de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*R*)-fenilglicinol (125 MHz).



Espectro 19. RMN  $^{13}\text{C}$  del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*L*)-fenilalanina (125 MHz).

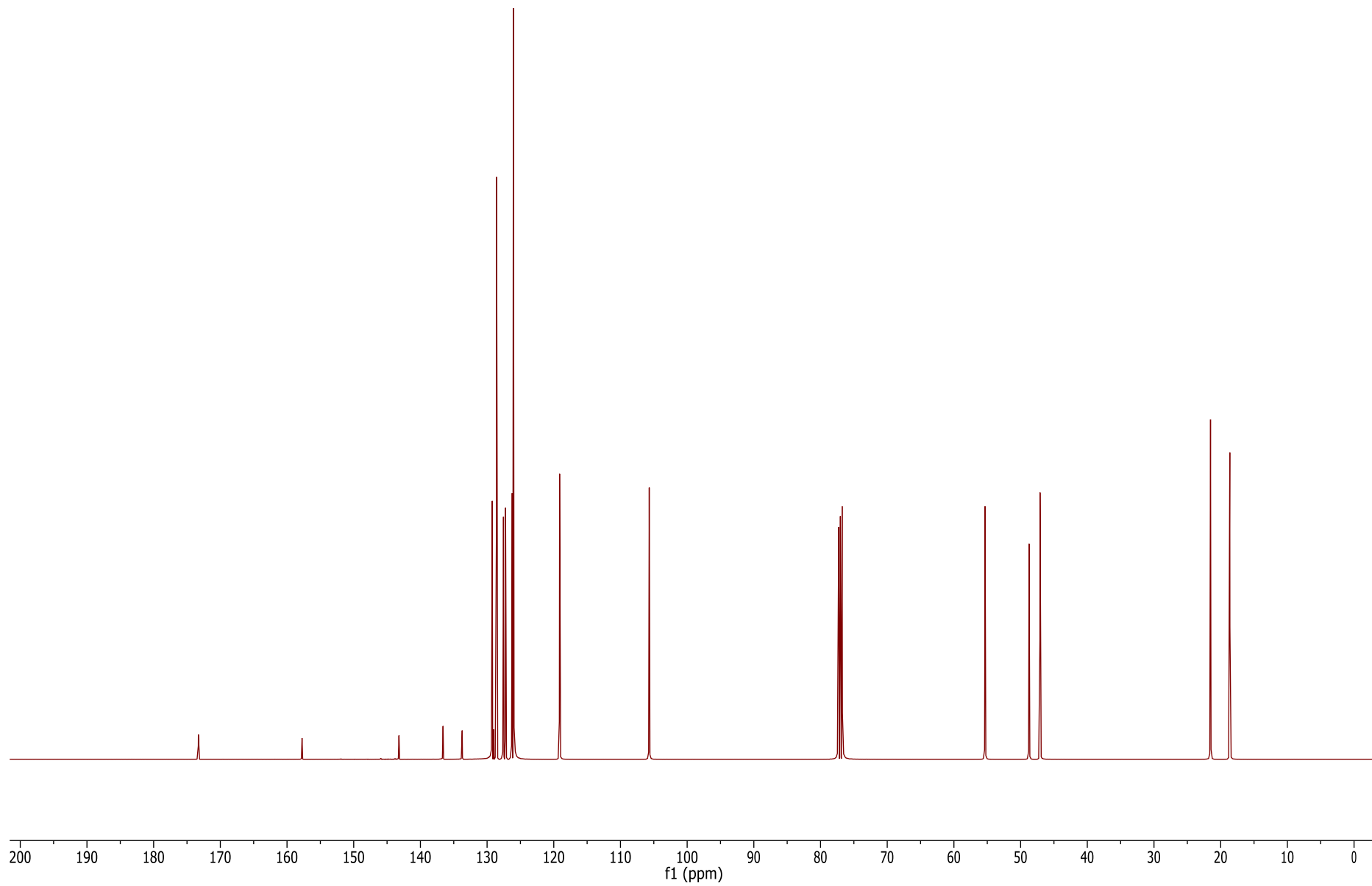


Espectro 20. RMN  $^{13}\text{C}$  del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoyl]-(*D*)-fenilalanina (125 MHz).

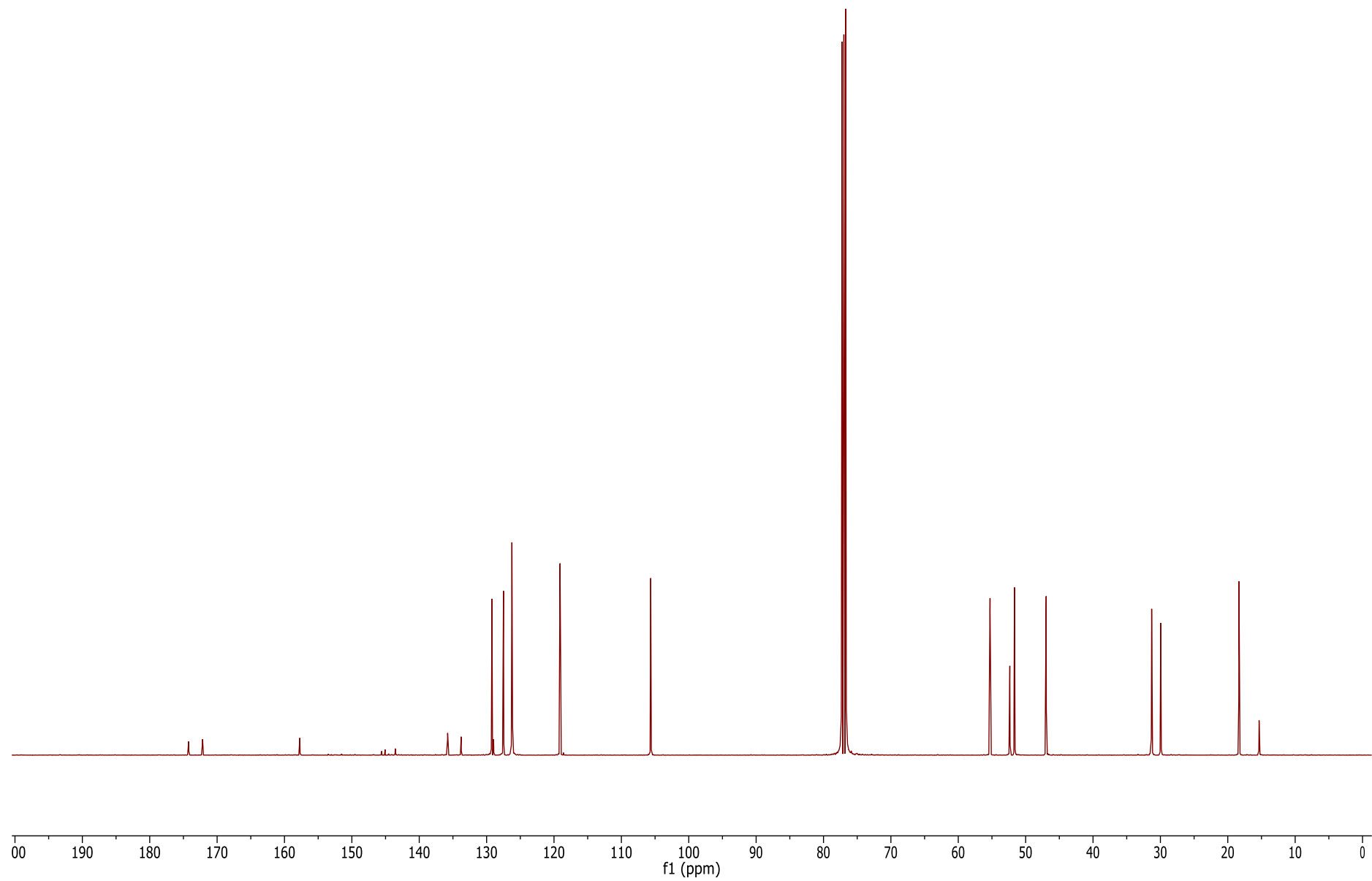


Espectro 21. RMN  $^{13}\text{C}$  de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*S*)-feniletilamina (125 MHz).

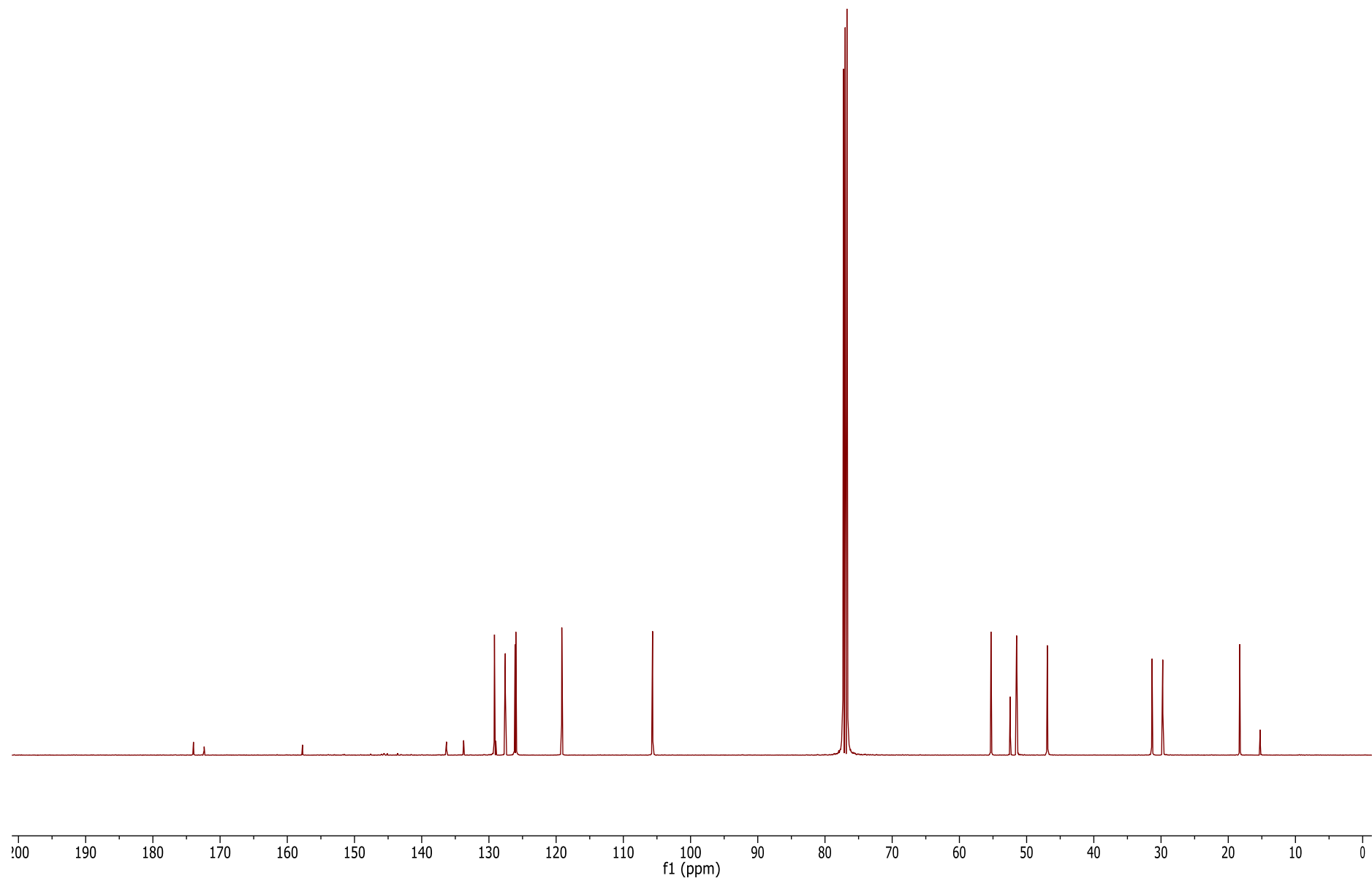




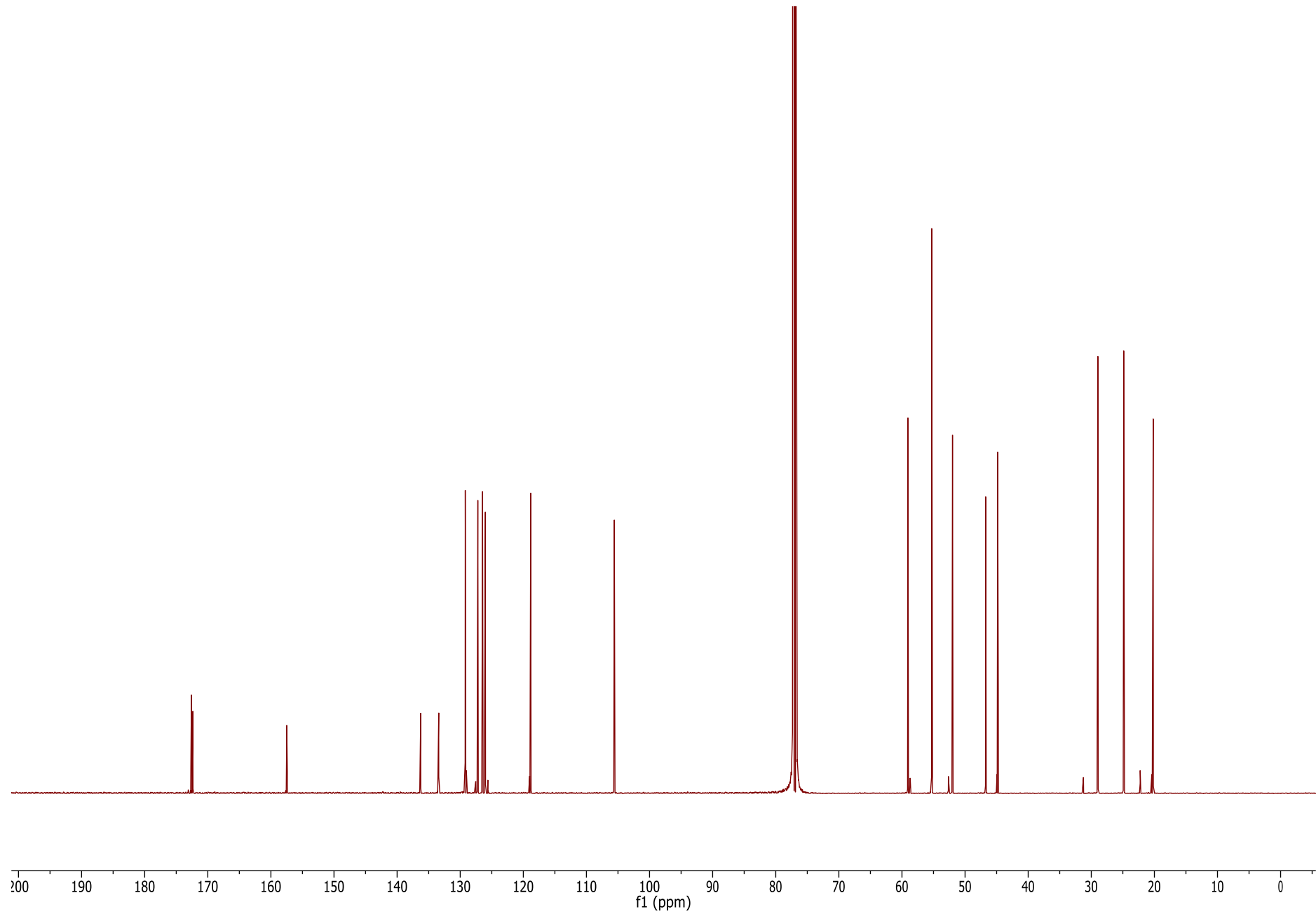
Espectro 22. RMN  $^{13}\text{C}$  de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*R*)-feniletilamina (125 MHz).



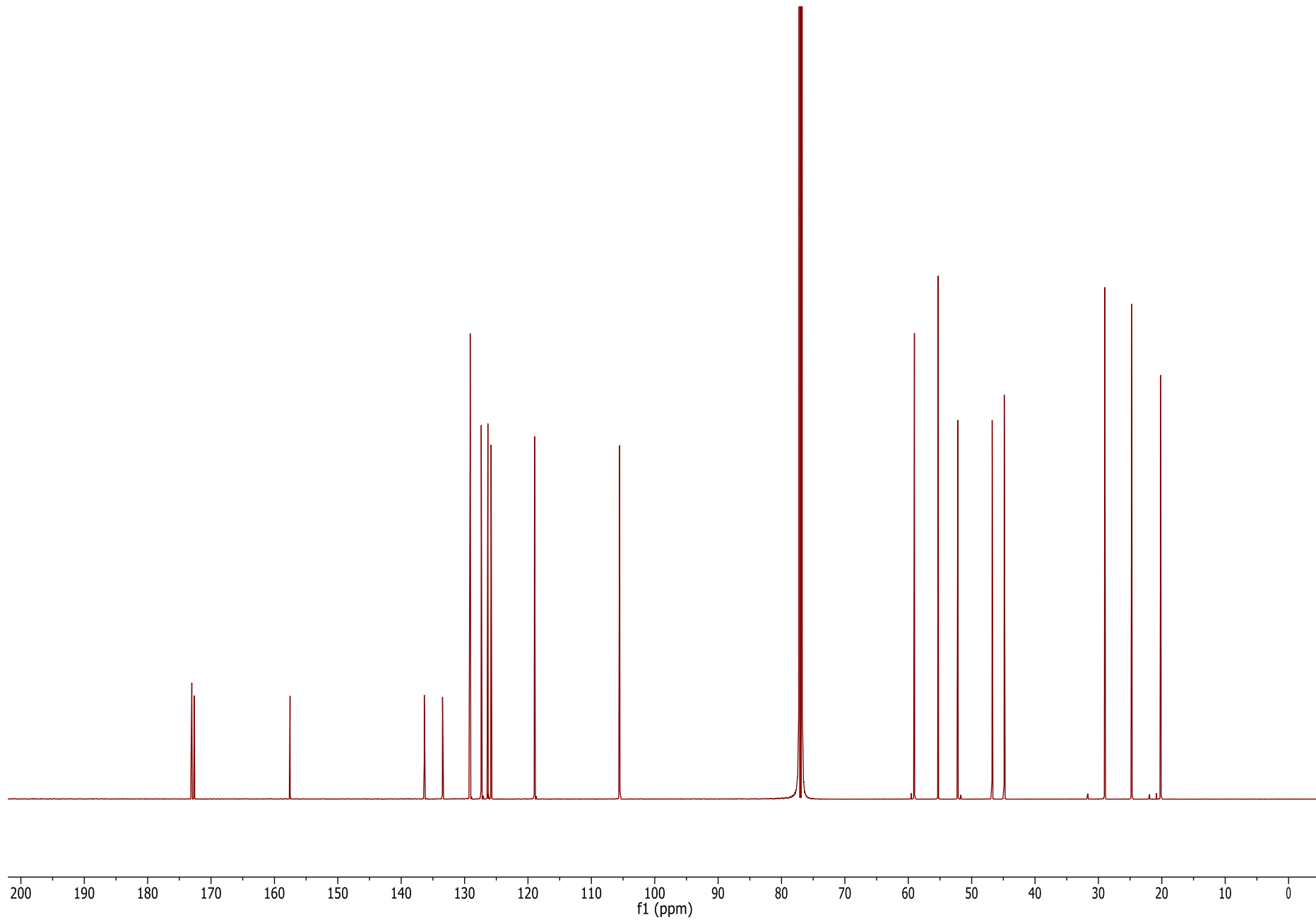
Espectro 23. RMN  $^{13}\text{C}$  del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*L*)-metionina (125 MHz).



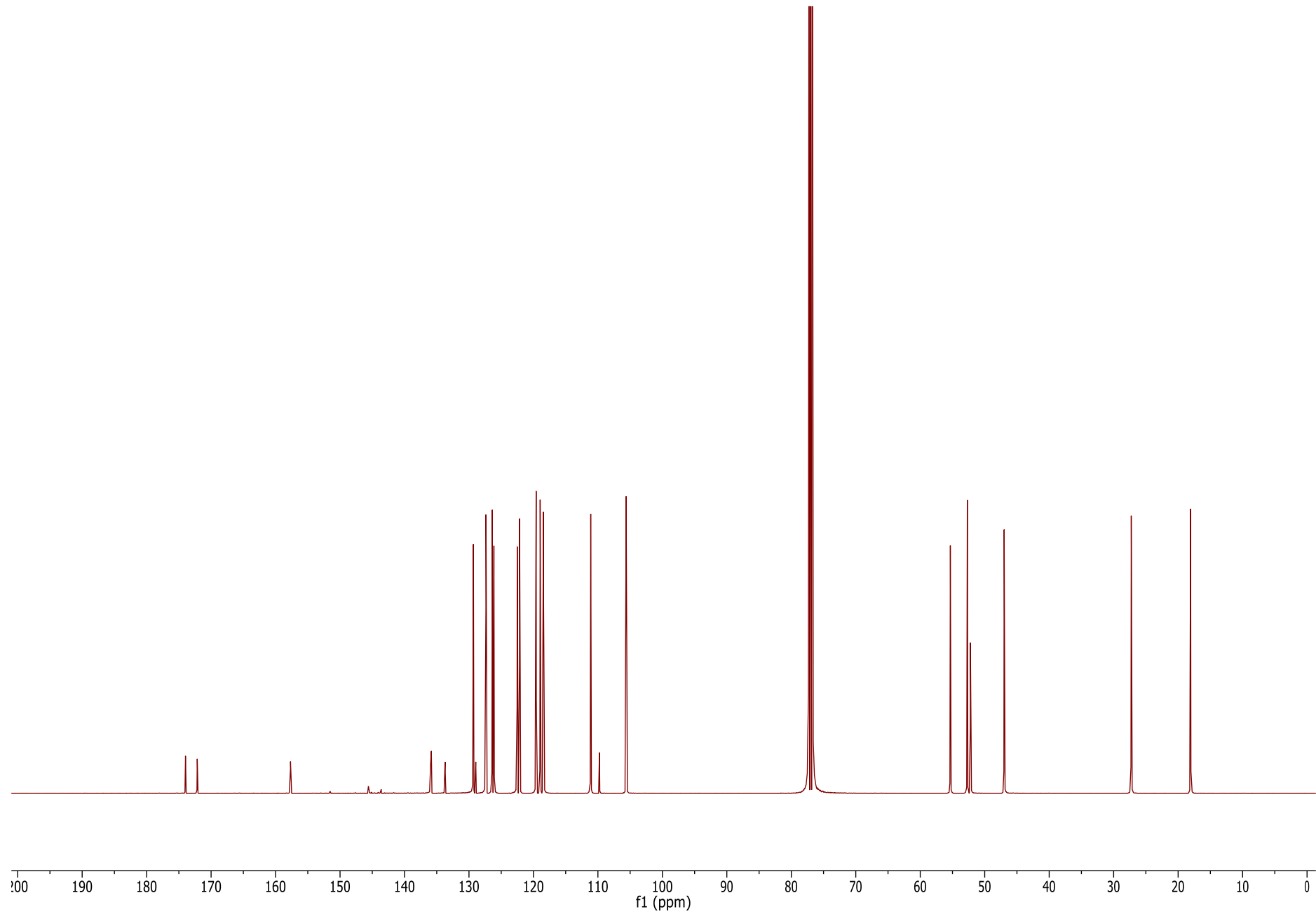
Espectro 24. RMN  $^{13}\text{C}$  del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*D*)-metionina (125 MHz).



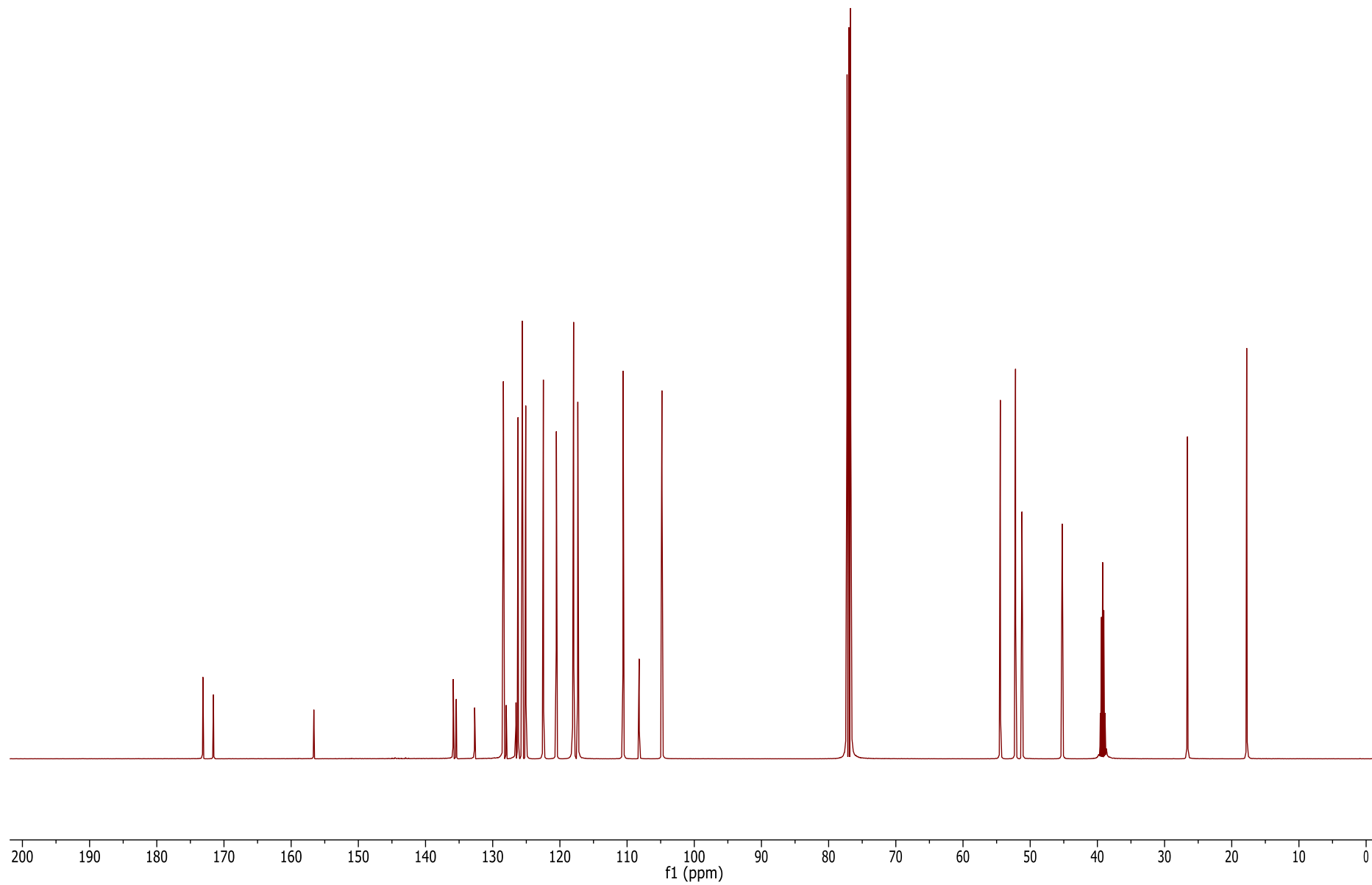
Espectro 25. RMN  $^{13}\text{C}$  del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*L*)-prolina (175 MHz).



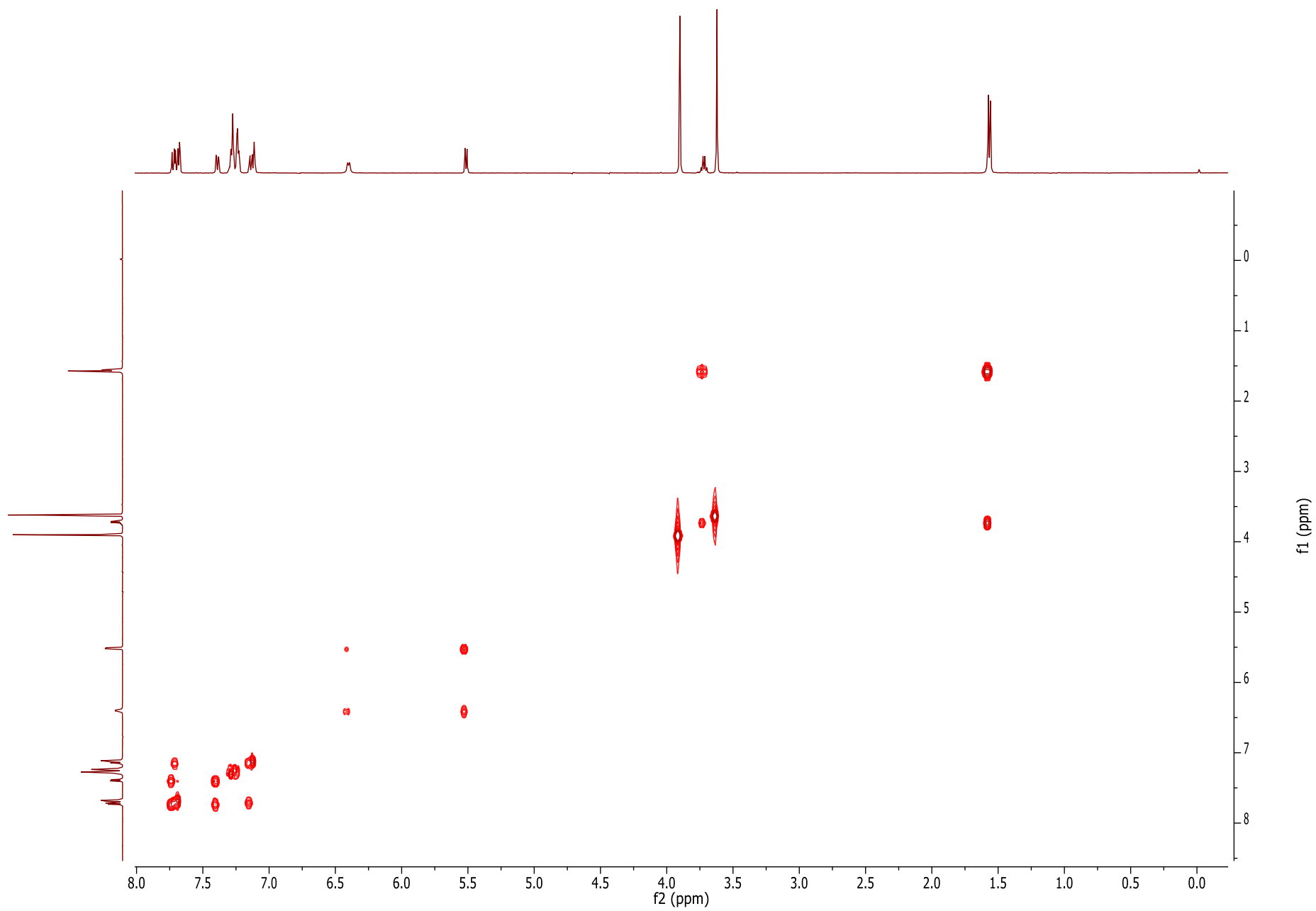
Espectro 26. RMN  $^{13}\text{C}$  del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*D*)-prolina (175 MHz).



Espectro 27. RMN  $^{13}\text{C}$  del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*L*)-triptófano (125 MHz).

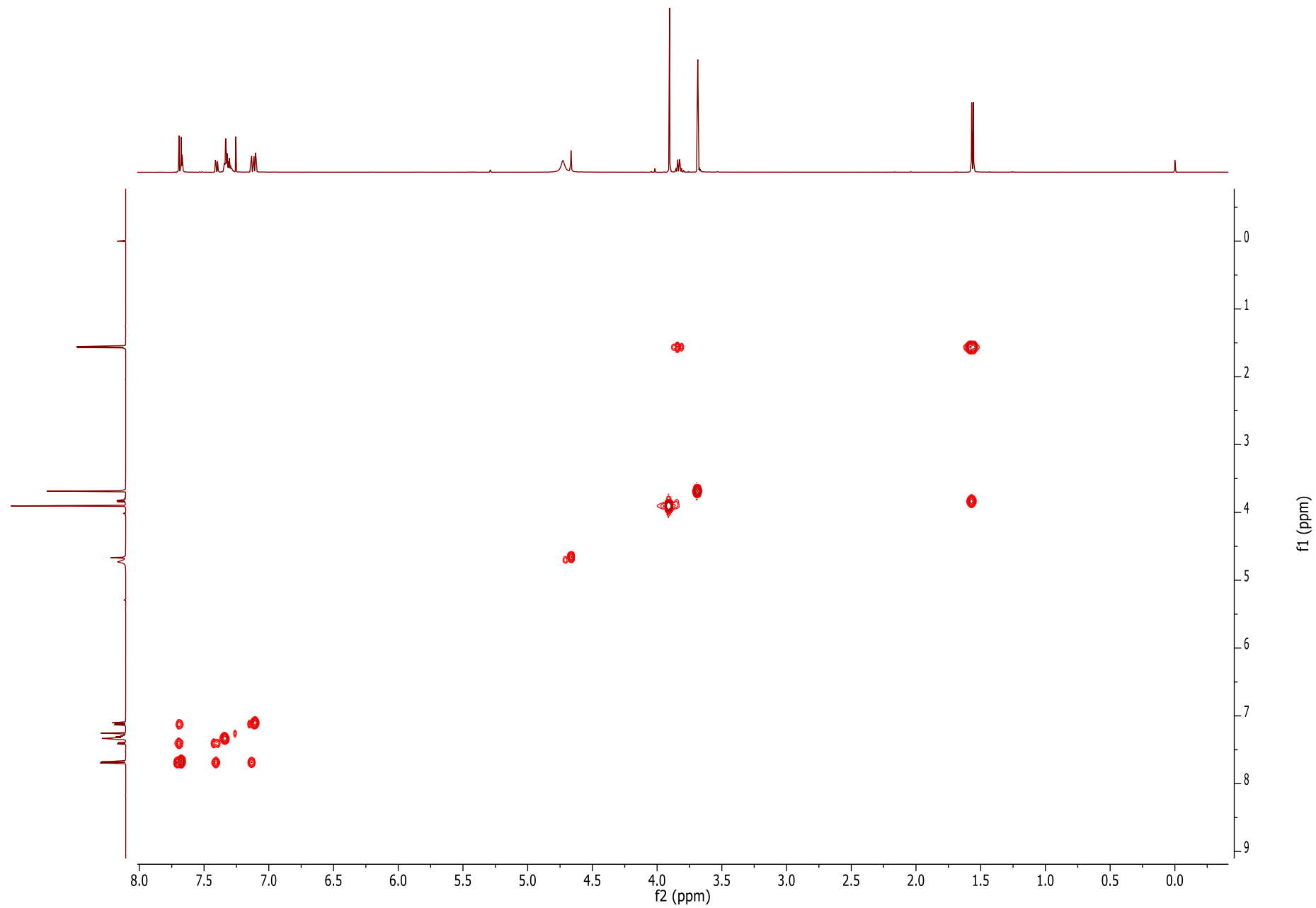


Espectro 28. RMN  $^{13}\text{C}$  del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*D*)-triptófano (125 MHz).

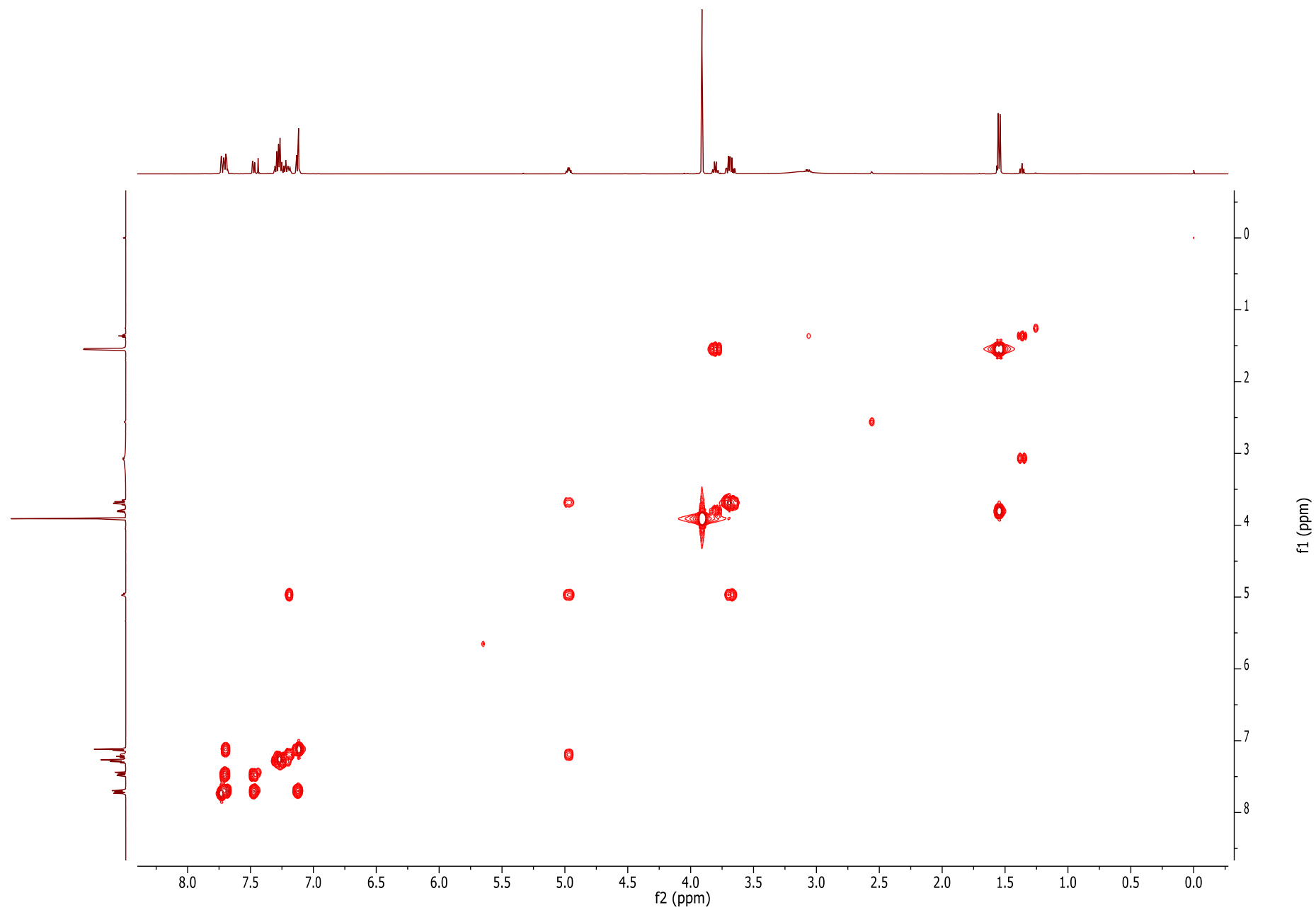


Espectro 29. COSY del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*S*)-fenilglicina (500 MHz).

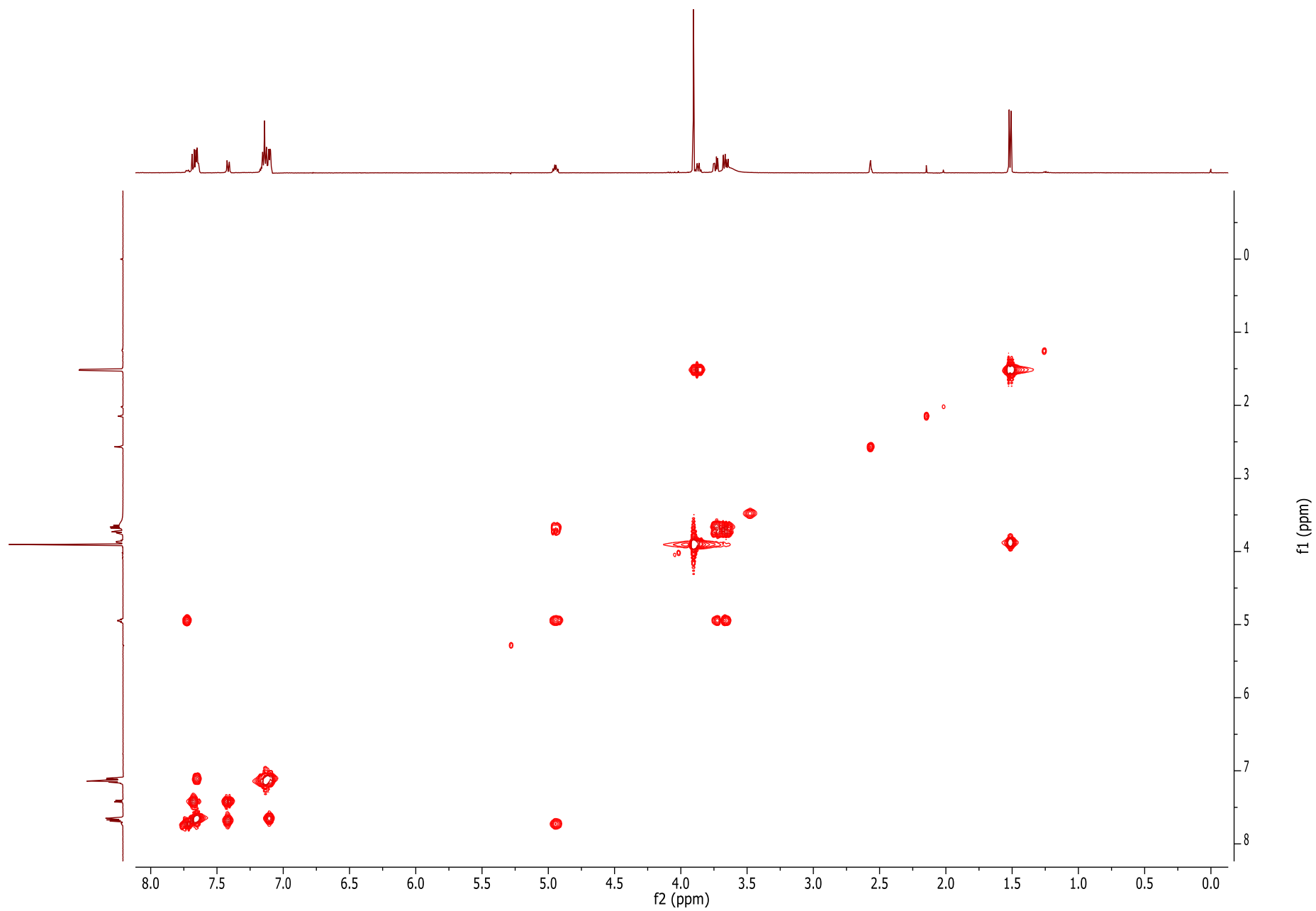




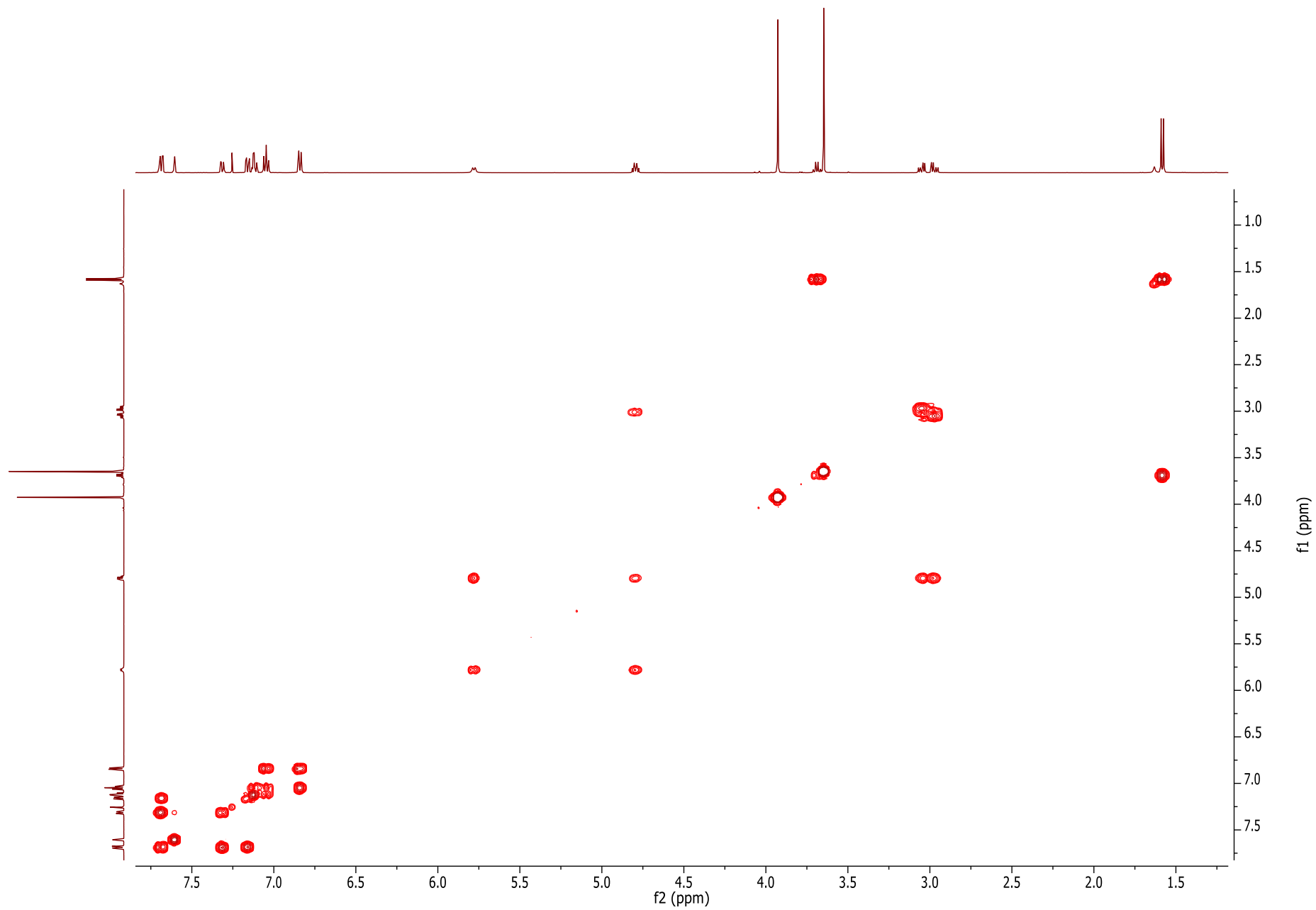
Espectro 30. COSY del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoyl]-(*R*)-fenilglicina (500 MHz).



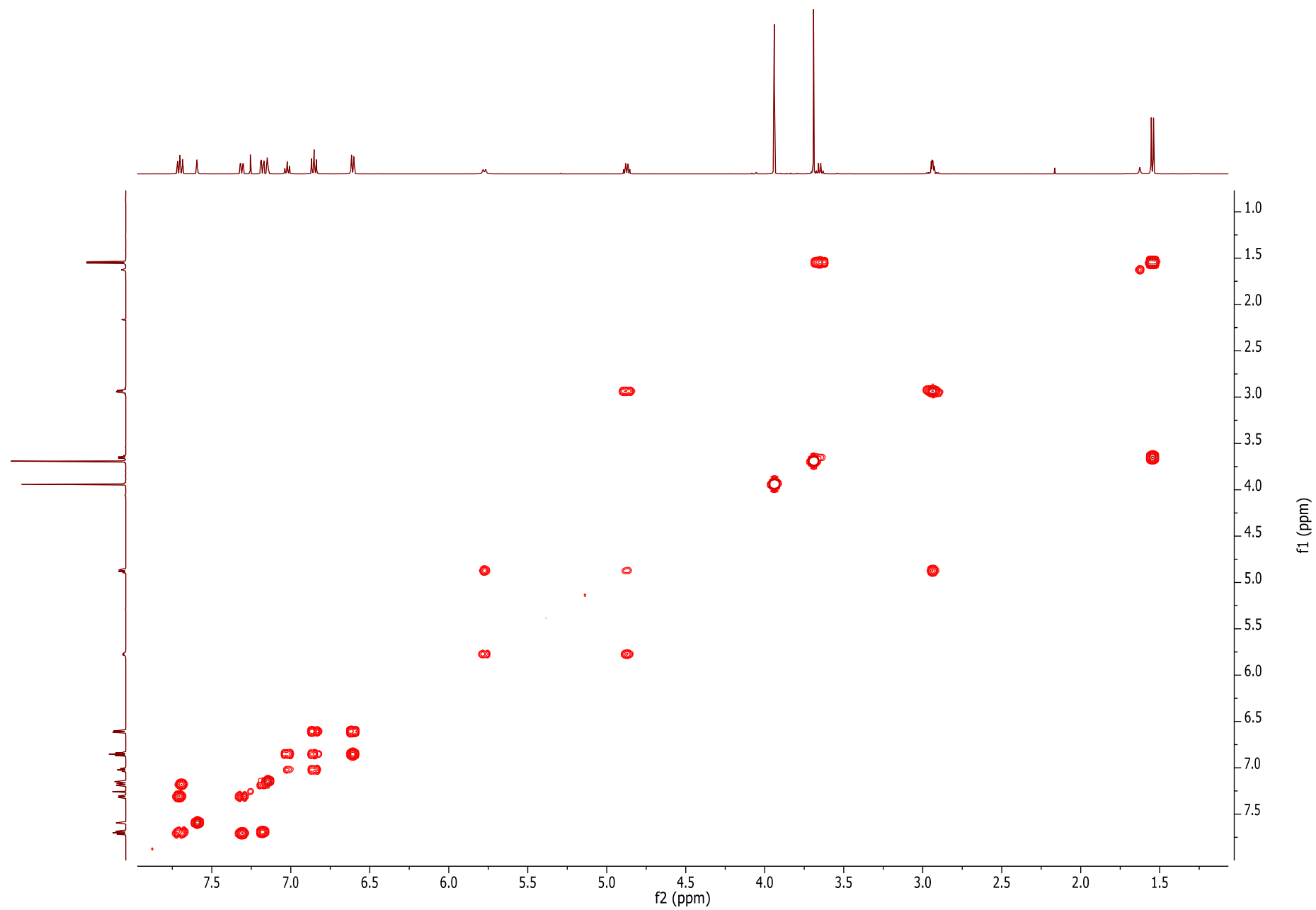
Espectro 31. COSY de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*S*)-fenilglicinol (500 MHz).



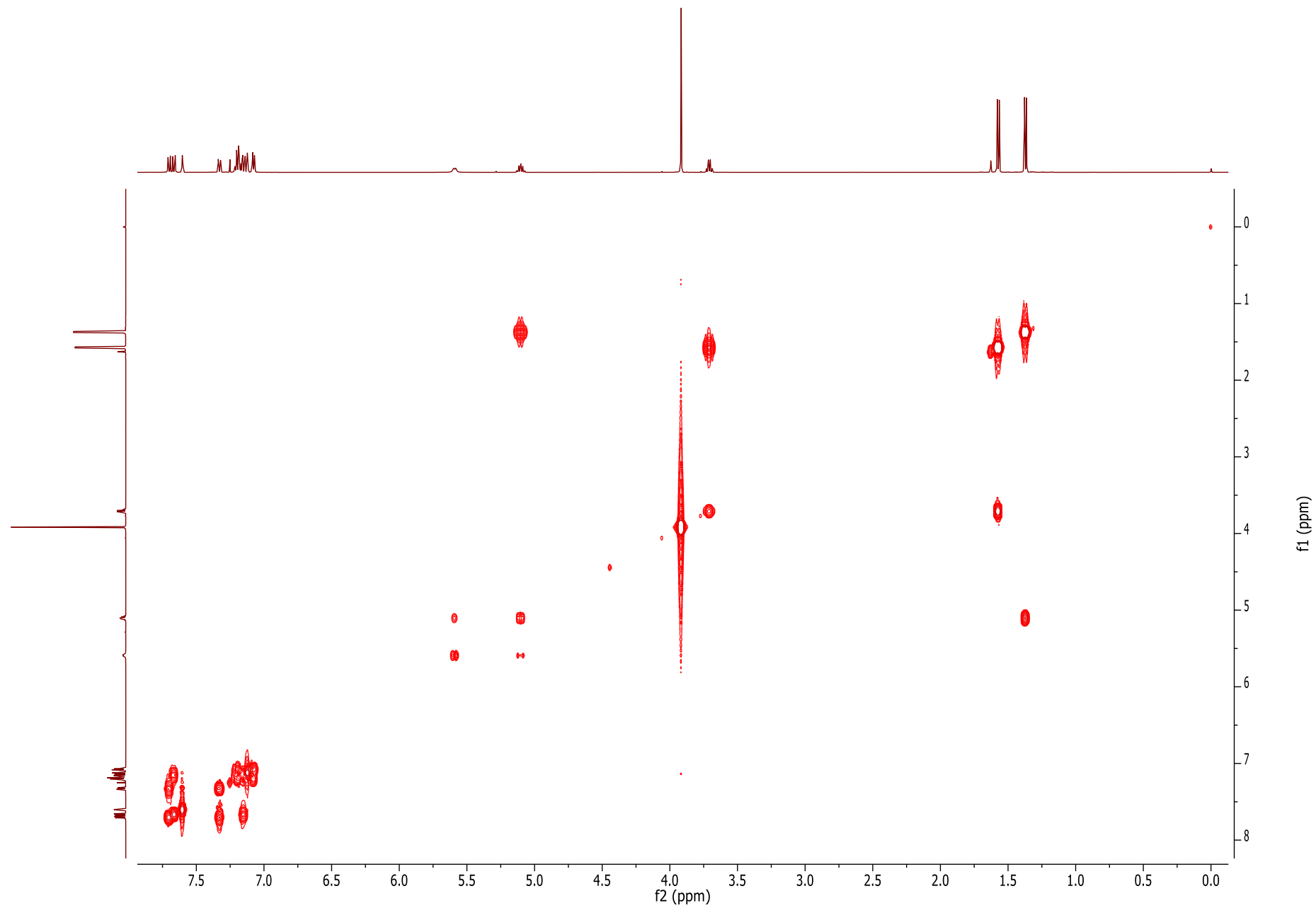
Espectro 32. COSY de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)-fenilglicinol (500 MHz).



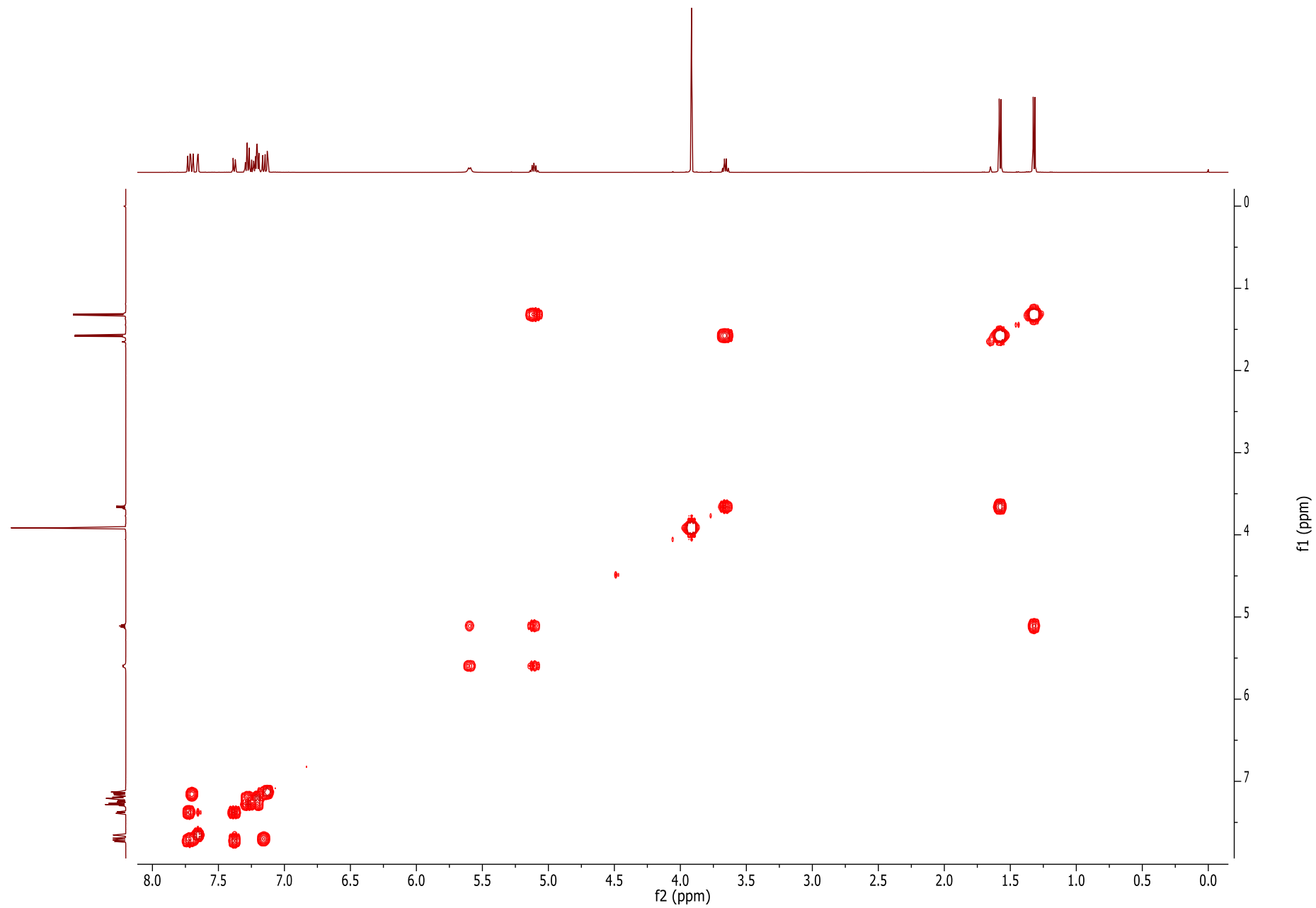
Espectro 33. COSY del éster metílico de [N-(S)-naproxenil]-L-fenilalanina (500 MHz).



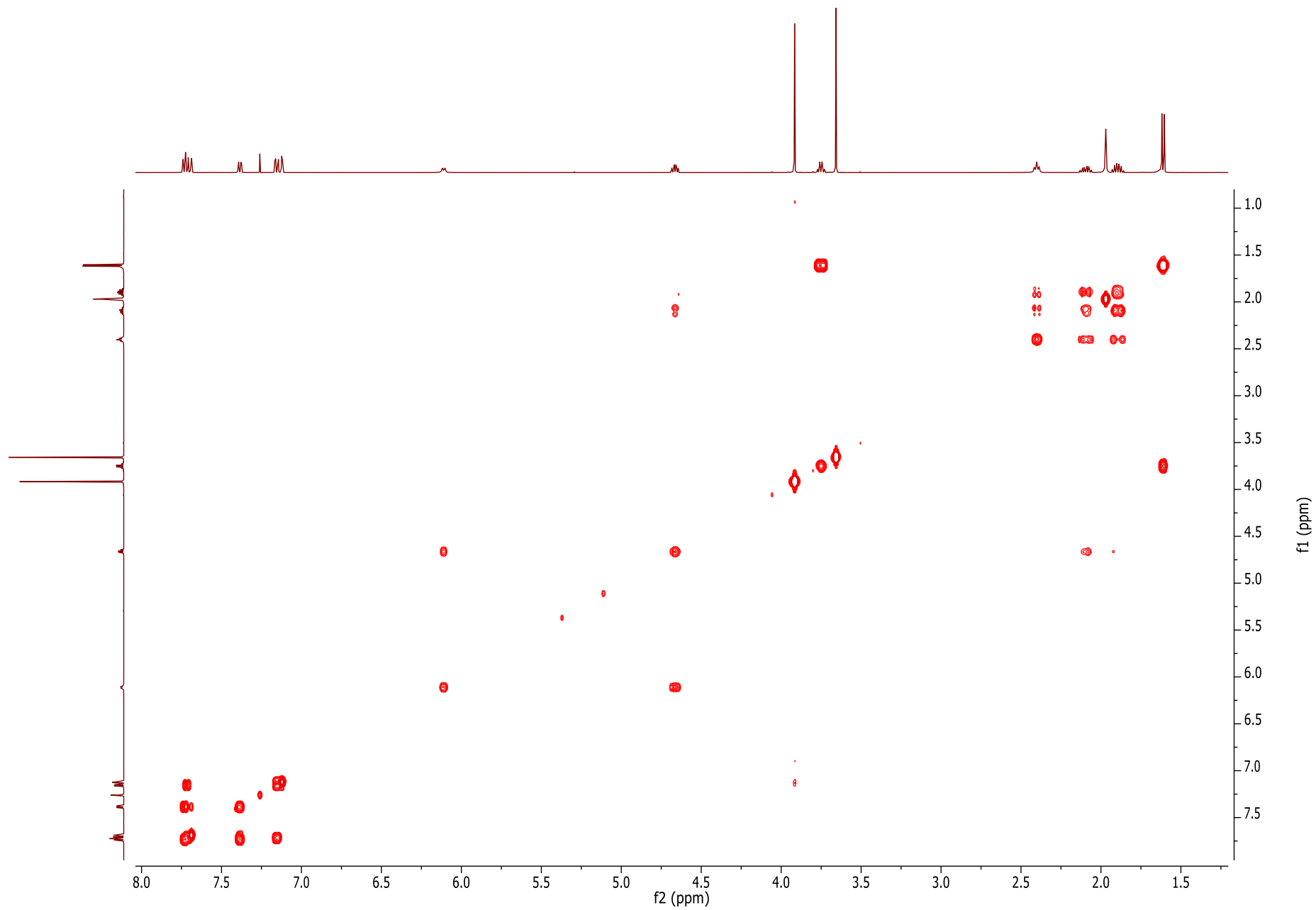
Espectro 34. COSY del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-fenilalanina (500 MHz).



Espectro 35. COSY de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*S*)-feniletilamina (500 MHz).

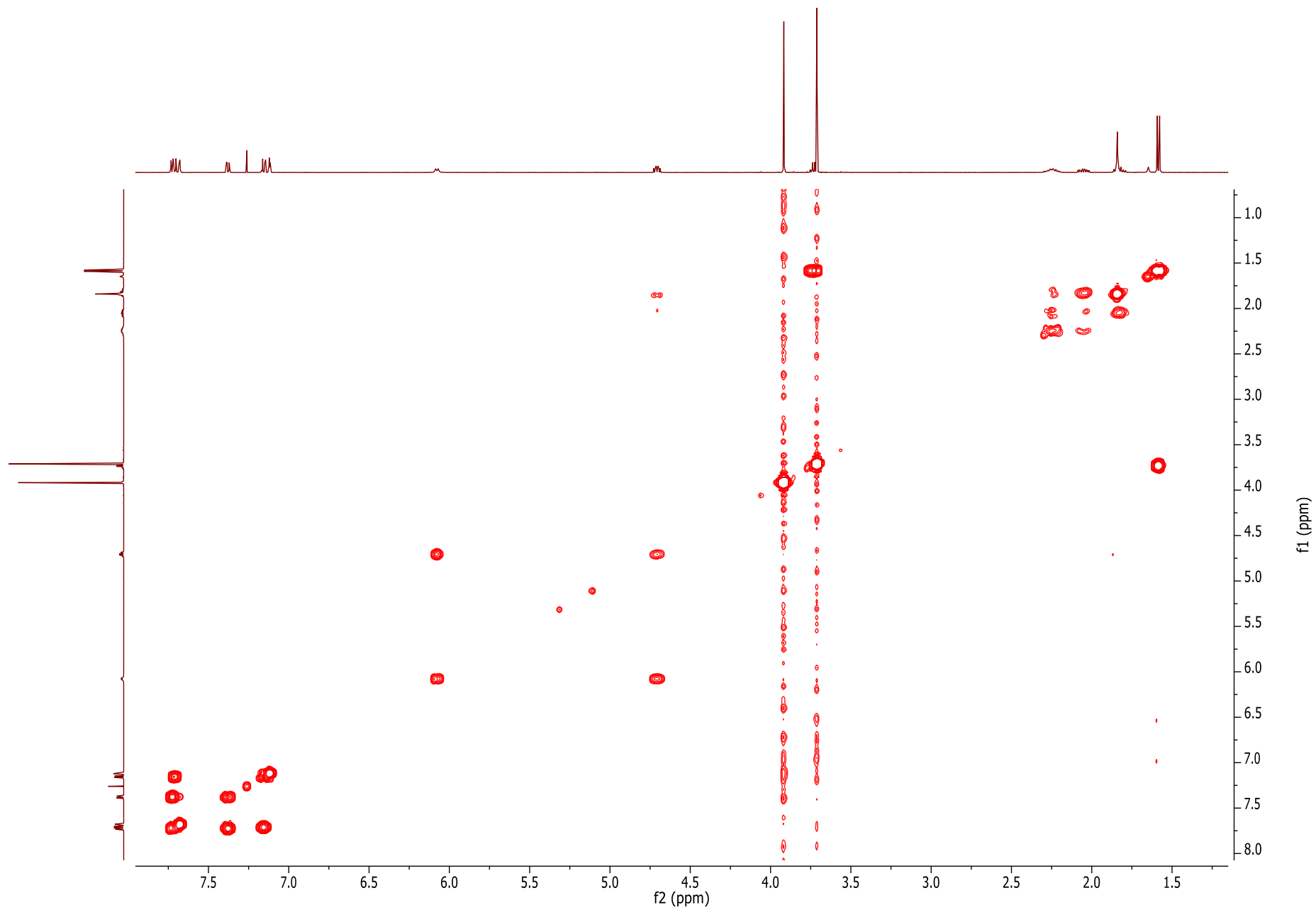


Espectro 36. COSY de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)-feniletilamina (500 MHz).

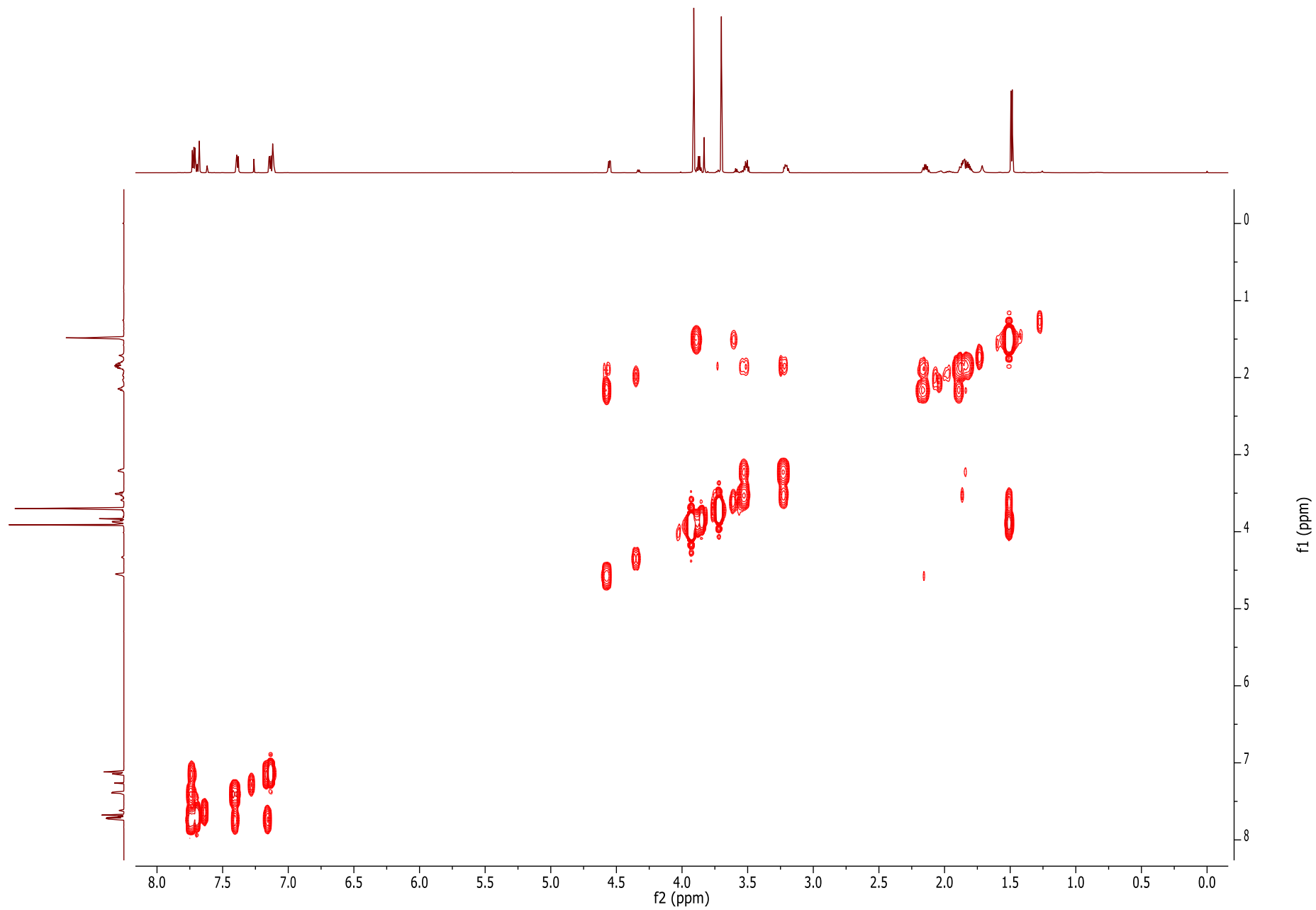


Espectro 37. COSY del éster metílico de [N-(S)-naproxenil]-L-metionina (500 MHz).

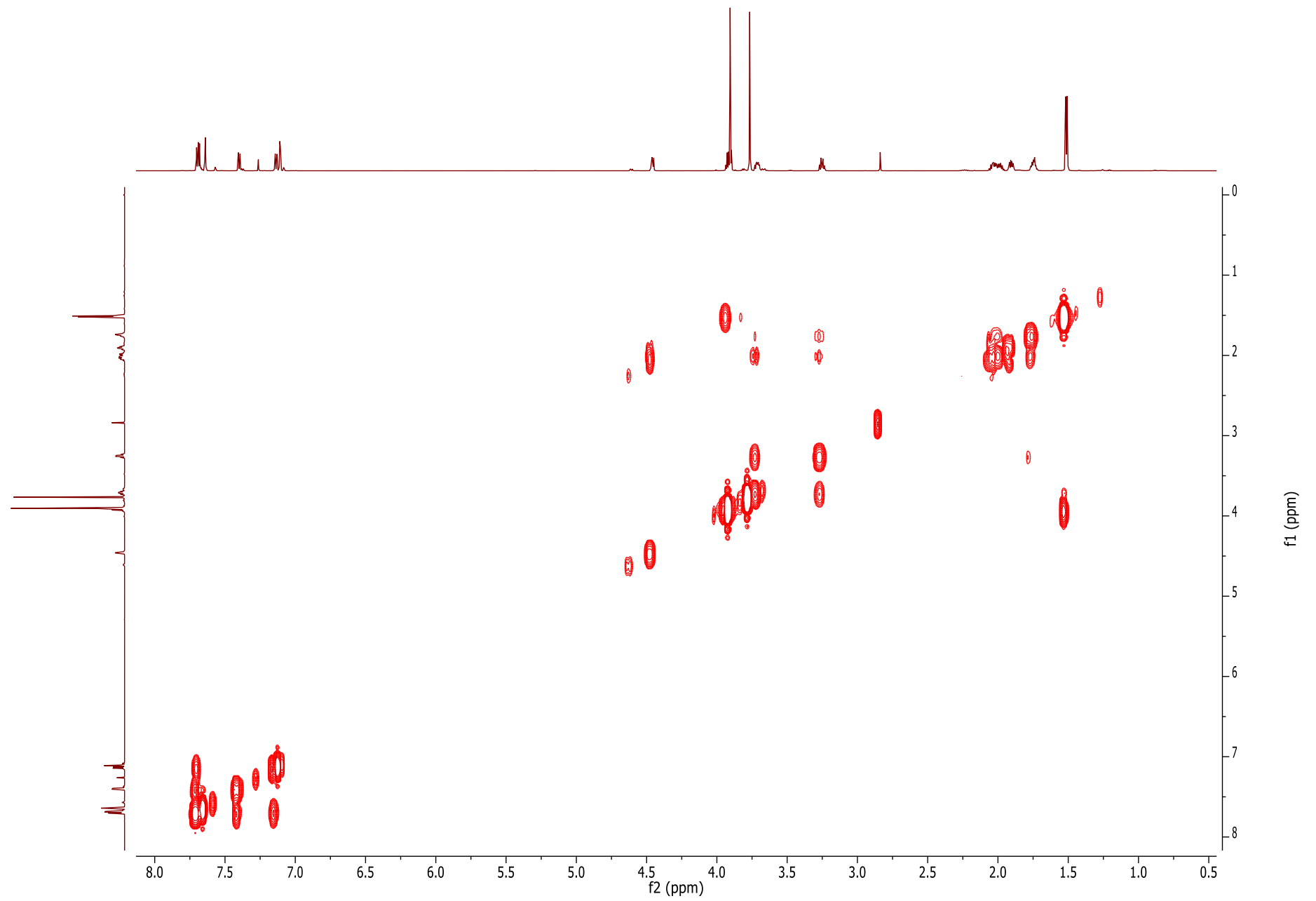




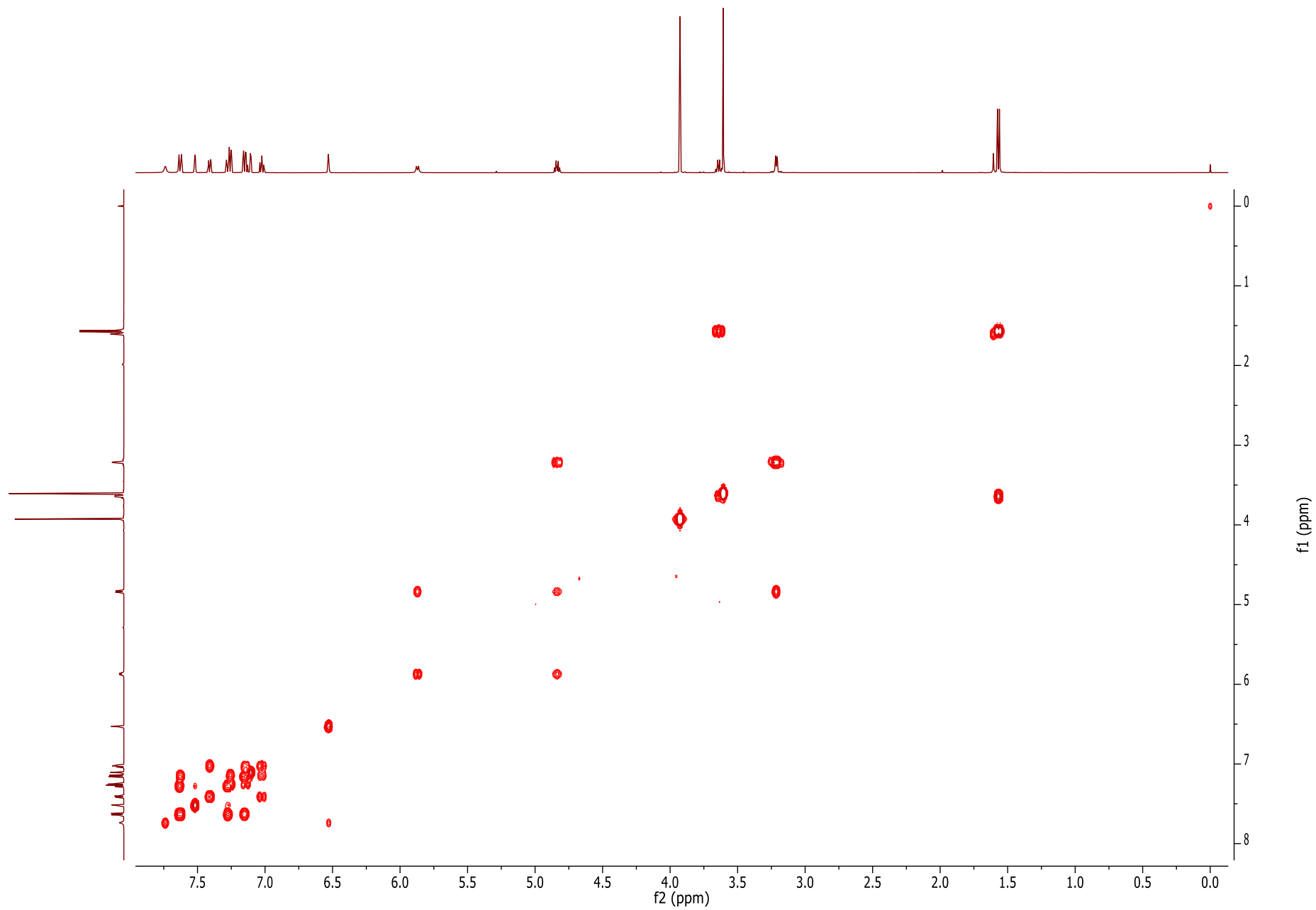
Espectro 38. COSY del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-metionina (500 MHz).



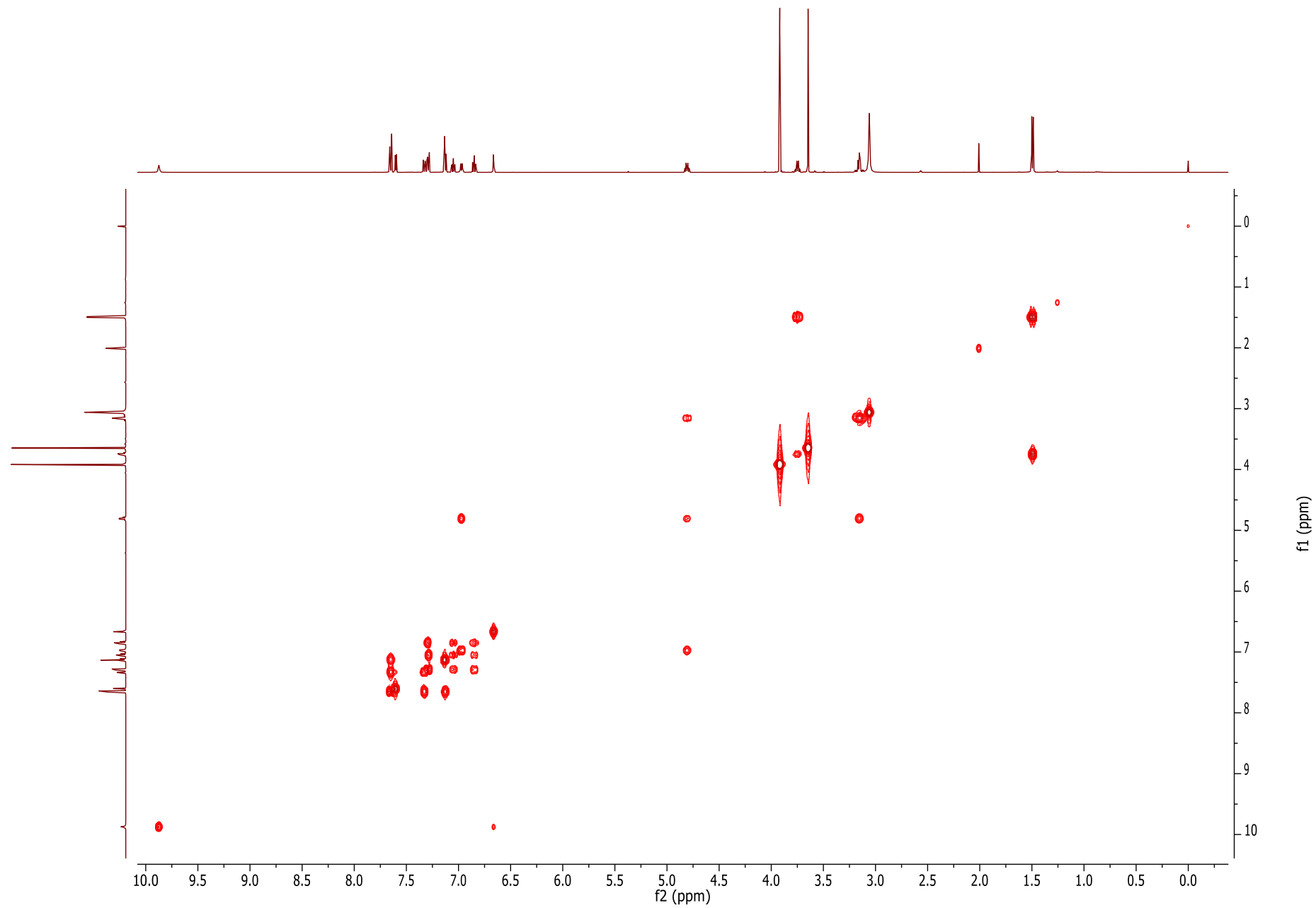
Espectro 39. COSY del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*L*)-prolina (700 MHz).



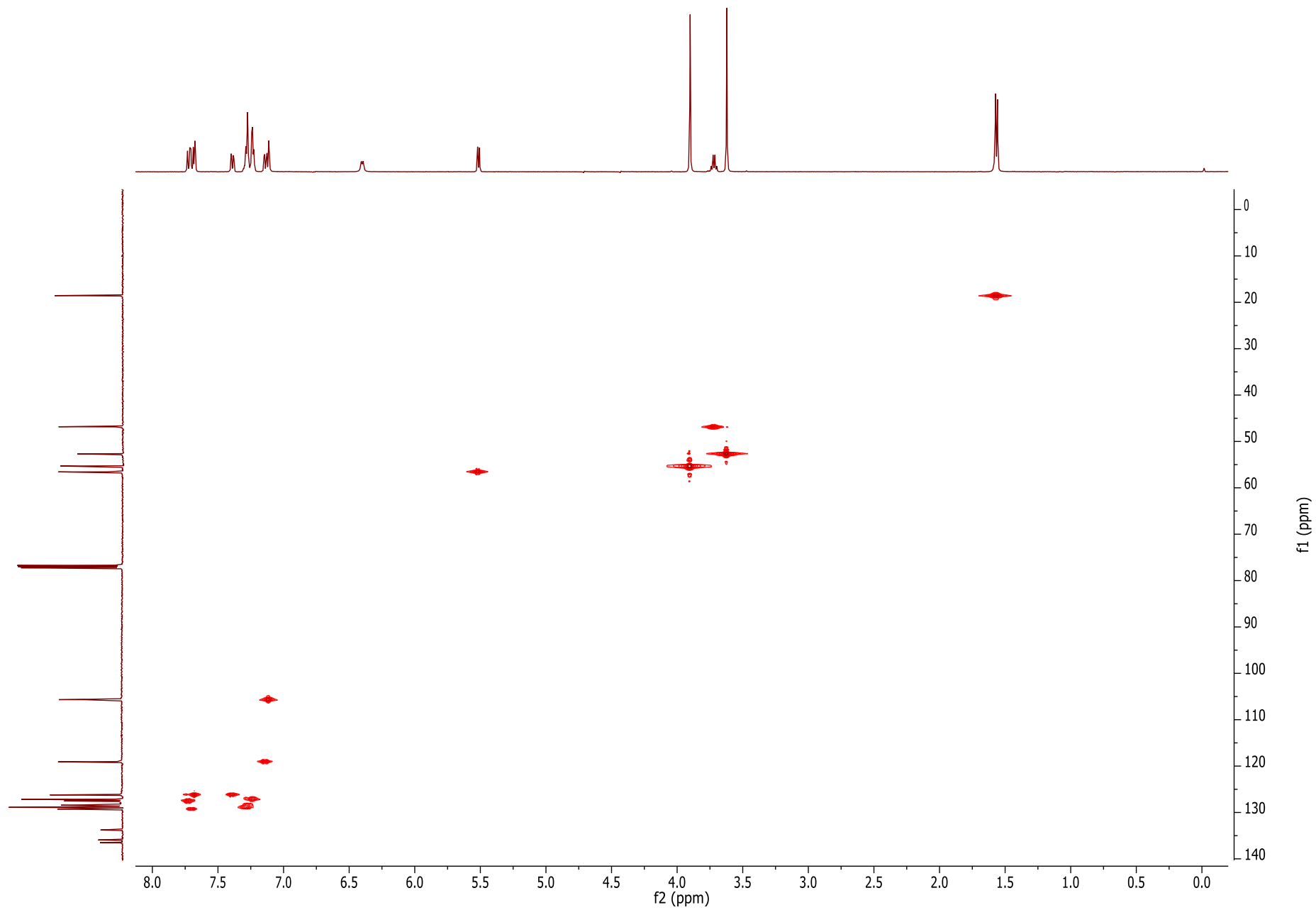
Espectro 40. COSY del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-prolina (700 MHz).



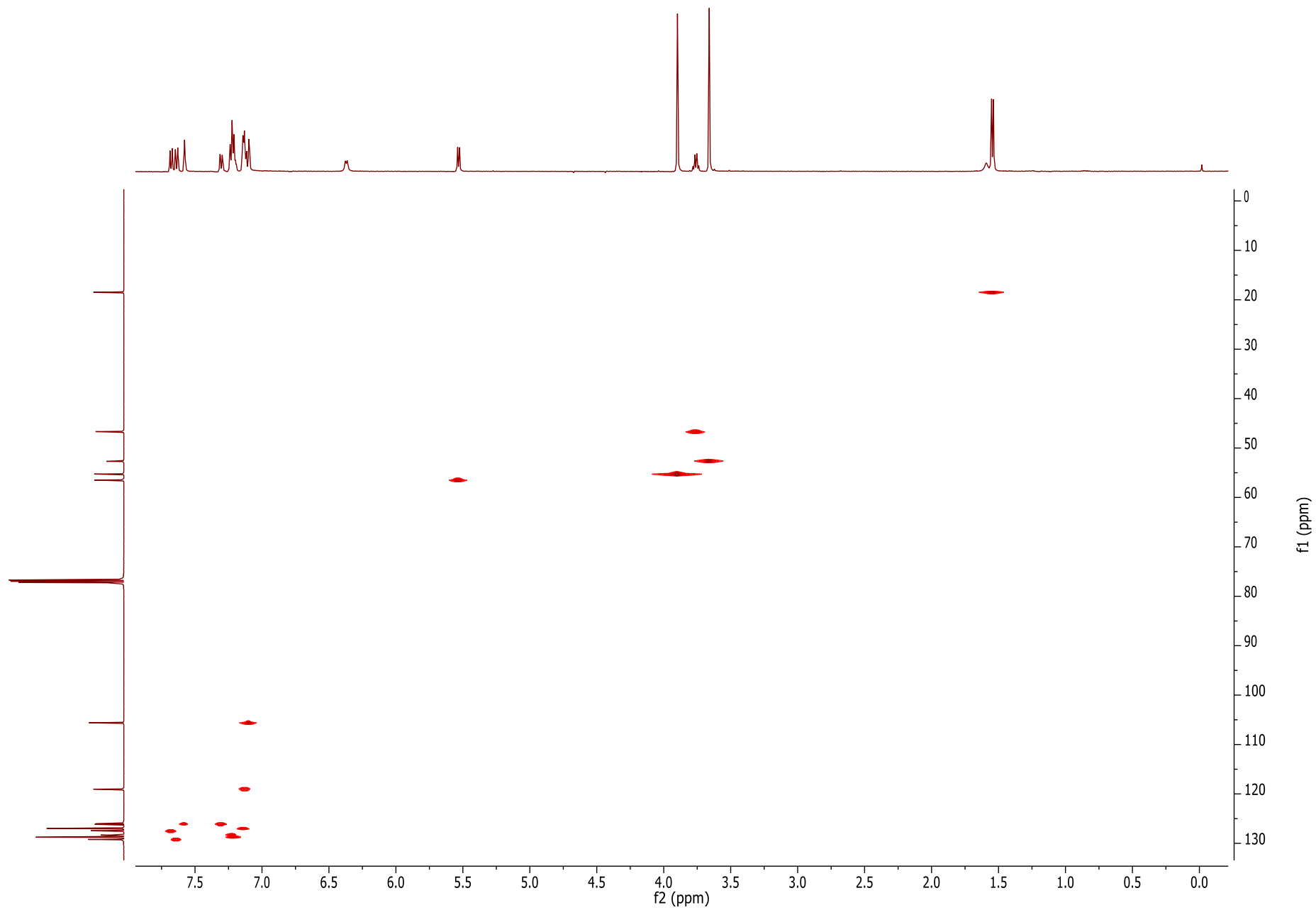
Espectro 41. COSY del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*L*)-triptófano (500 MHz).



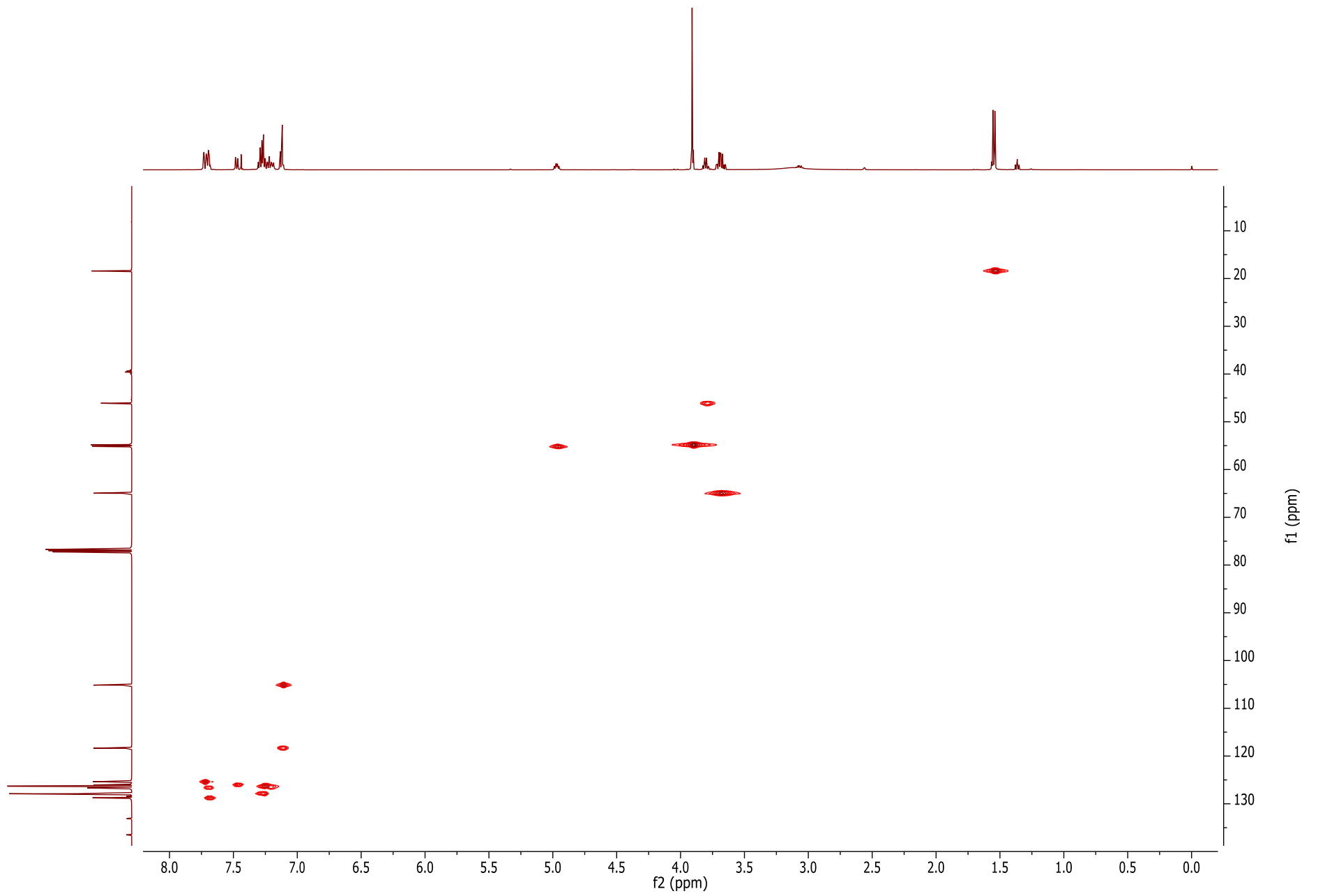
Espectro 42. COSY del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*D*)-triptófano (500 MHz).



Espectro 43. HSQC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*S*)-fenilglicina (500 MHz).

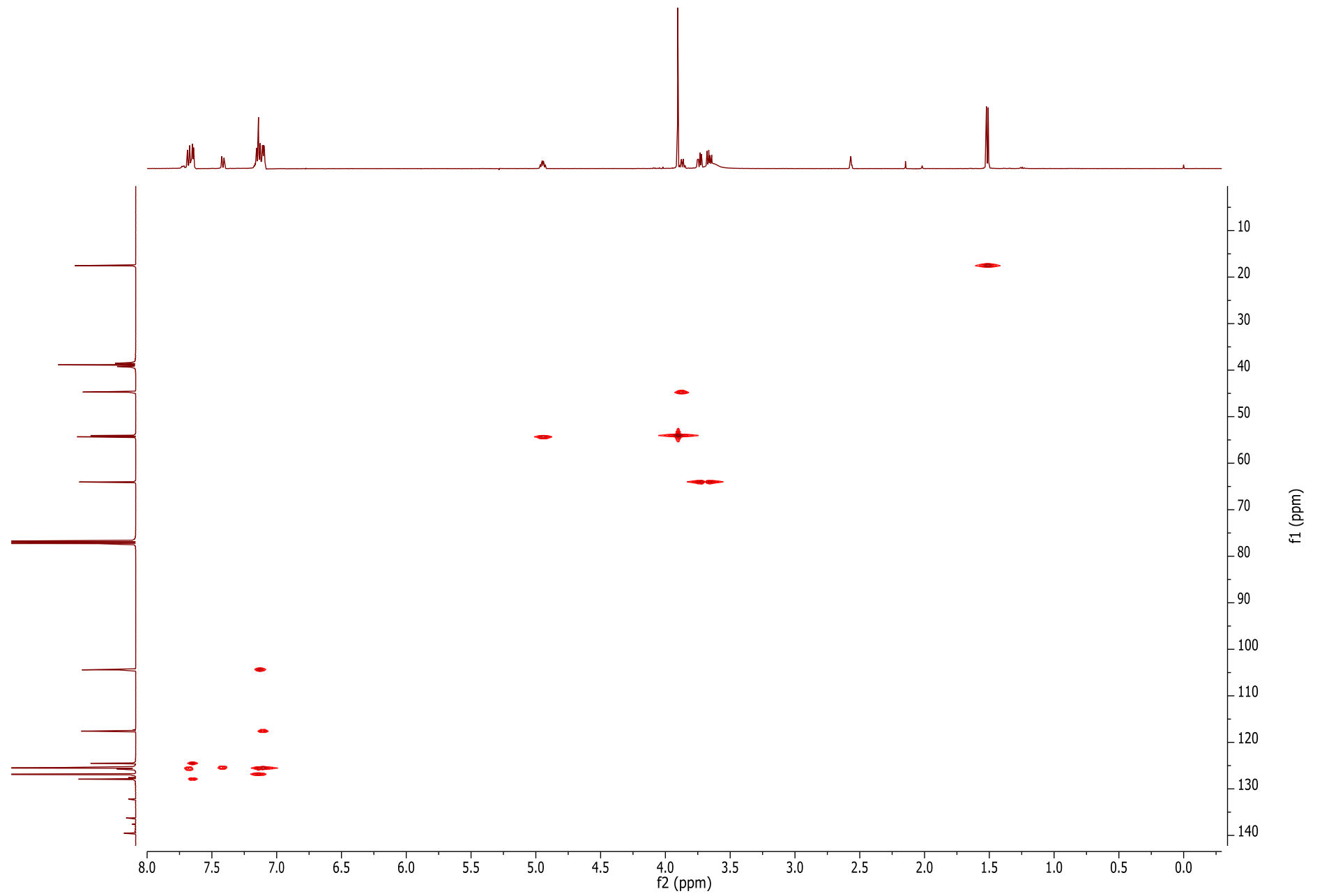


Espectro 44. HSQC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*R*)-fenilglicina (500 MHz).

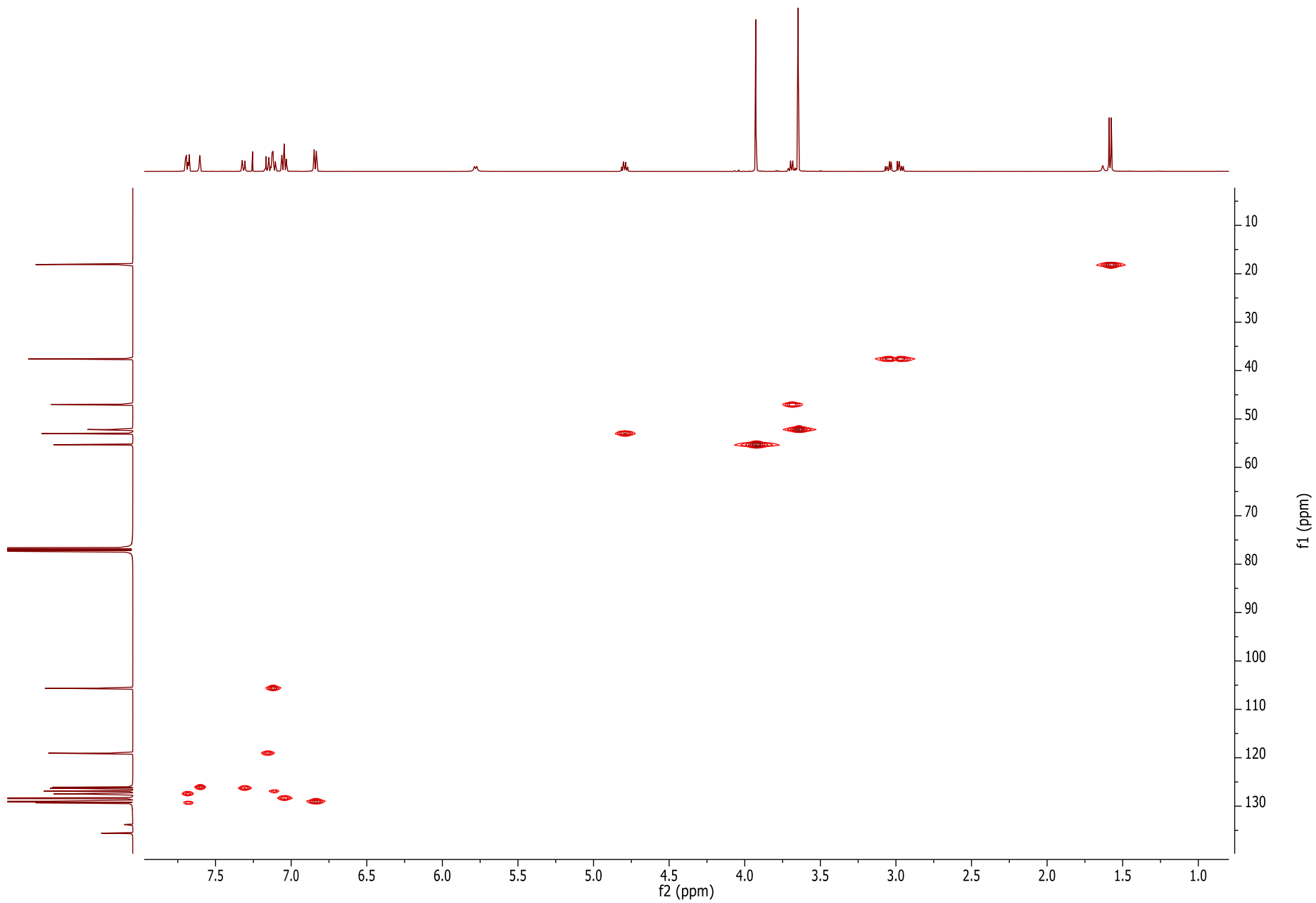


Espectro 45. HSQC de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*S*)-fenilglicinol (500 MHz).

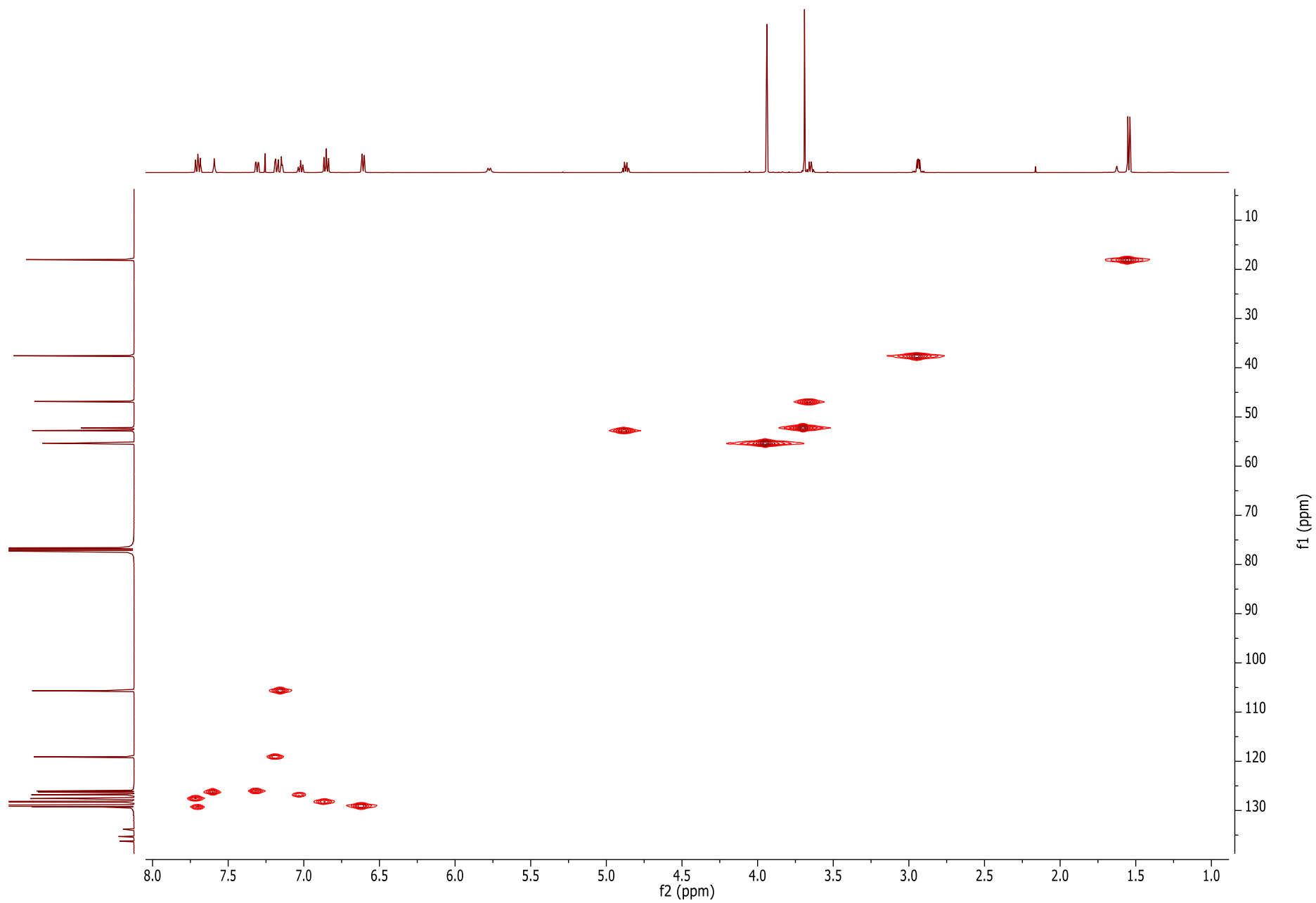




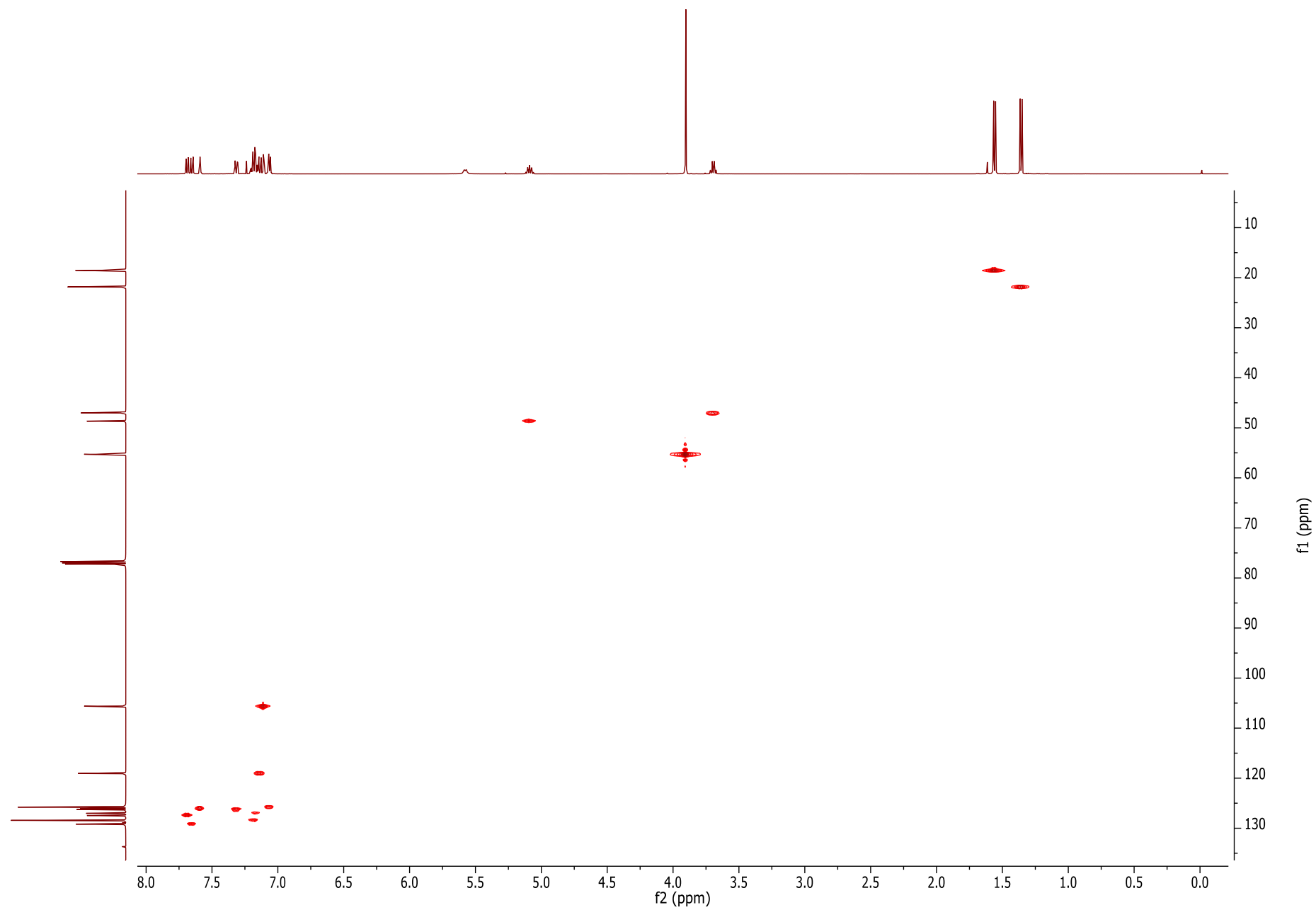
Espectro 46. HSQC de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*R*)-fenilglicinol (500 MHz).



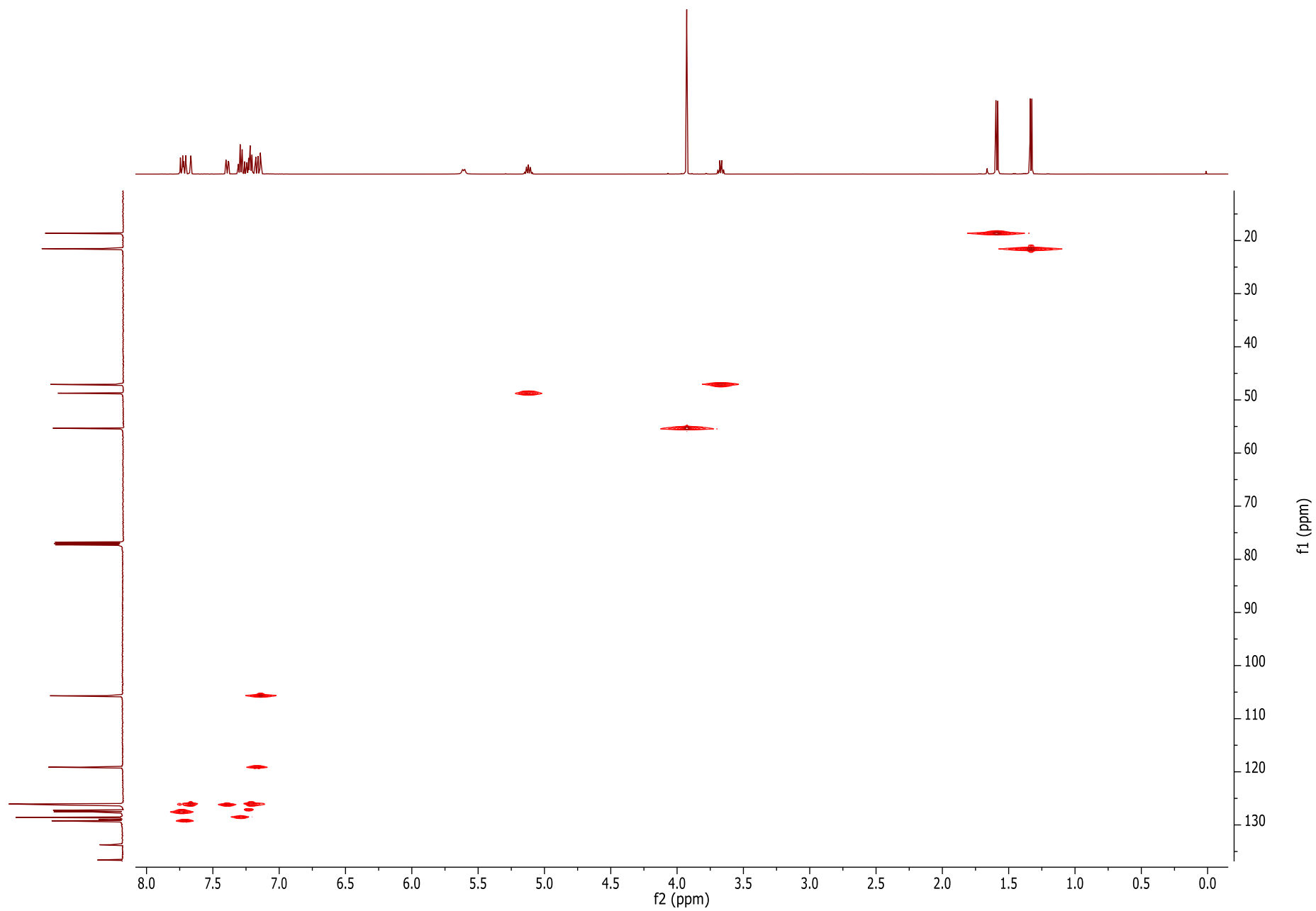
Espectro 47. HSQC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoyl]-(*L*)-fenilalanina (500 MHz).



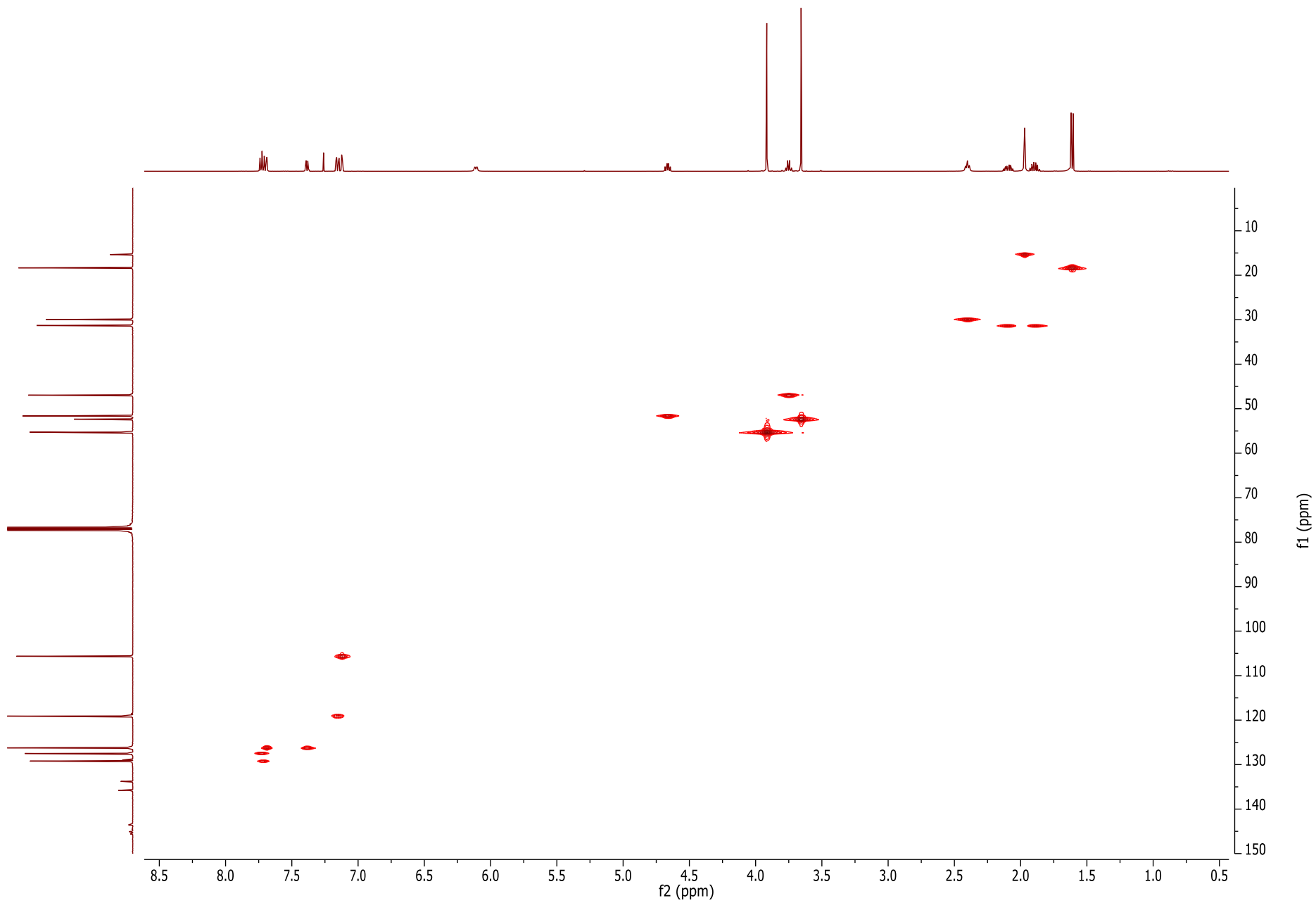
Espectro 48. HSQC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*D*)-fenilalanina (500 MHz).



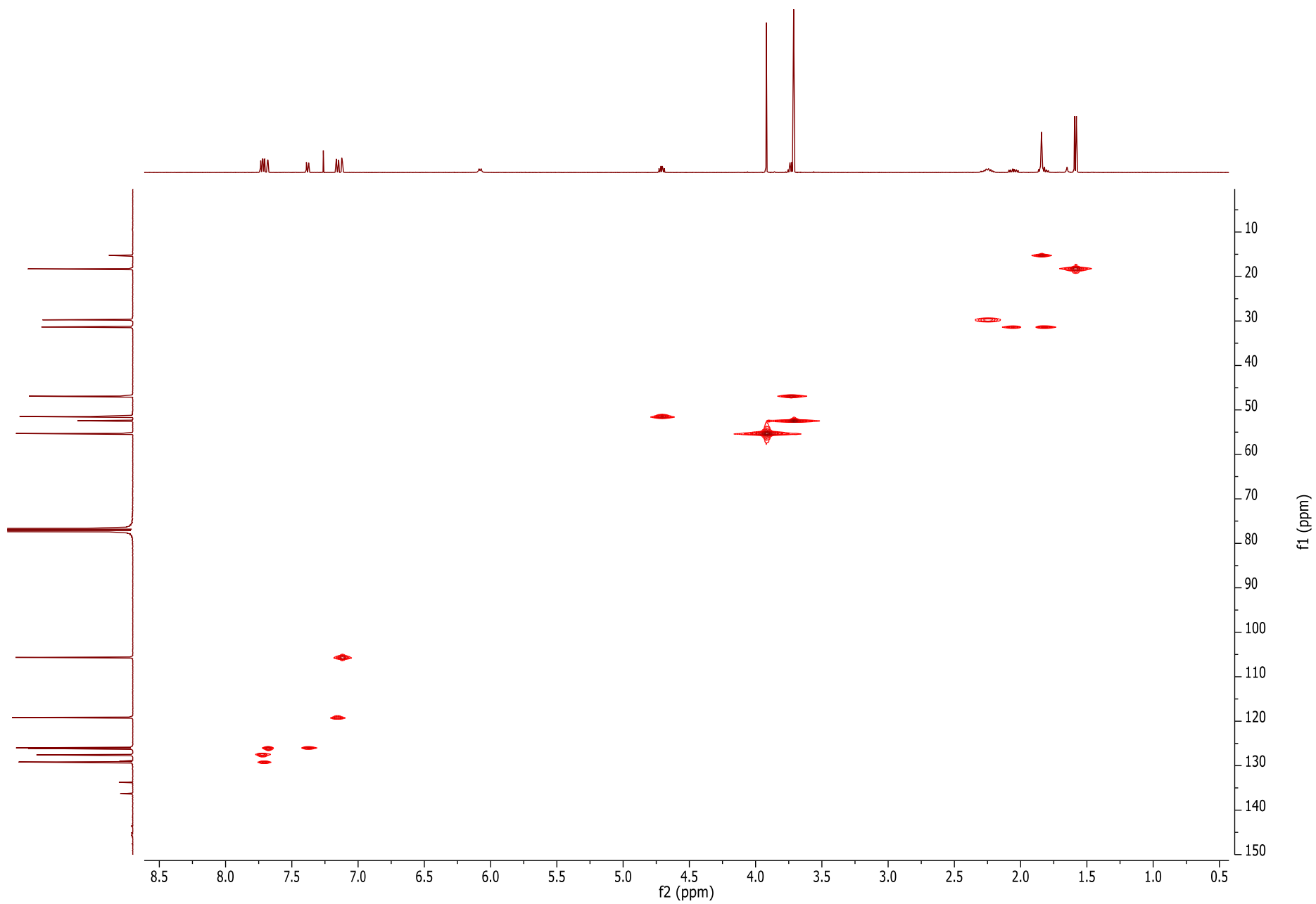
Espectro 49. HSQC de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*S*)-feniletilamina (500 MHz).



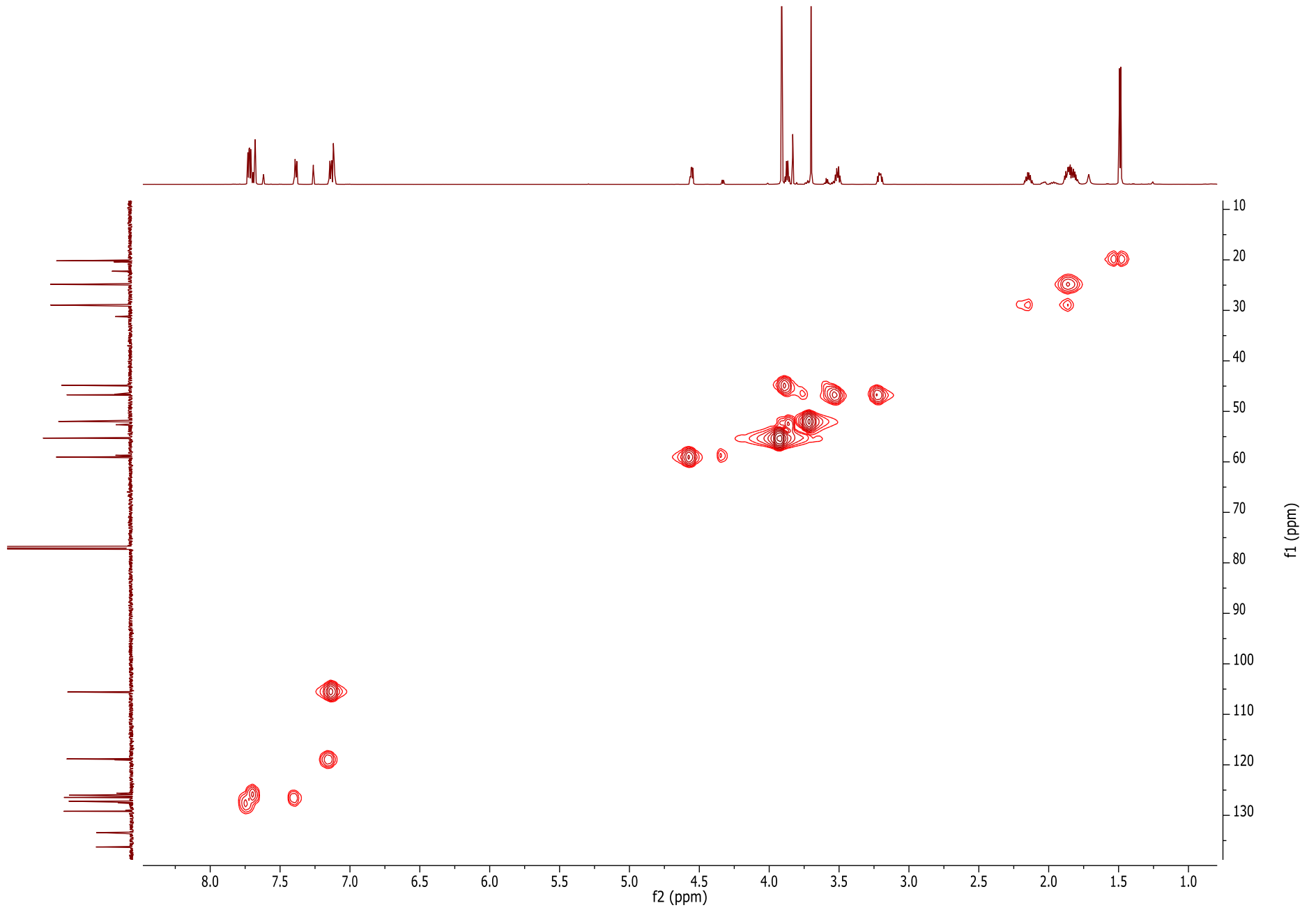
Espectro 50. HSQC de [*N*-(*S*)-naproxenoil]-(*R*)-feniletilamina (500 MHz).



Espectro 51. HSQC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoyl]-(*L*)-metionina (500 MHz).

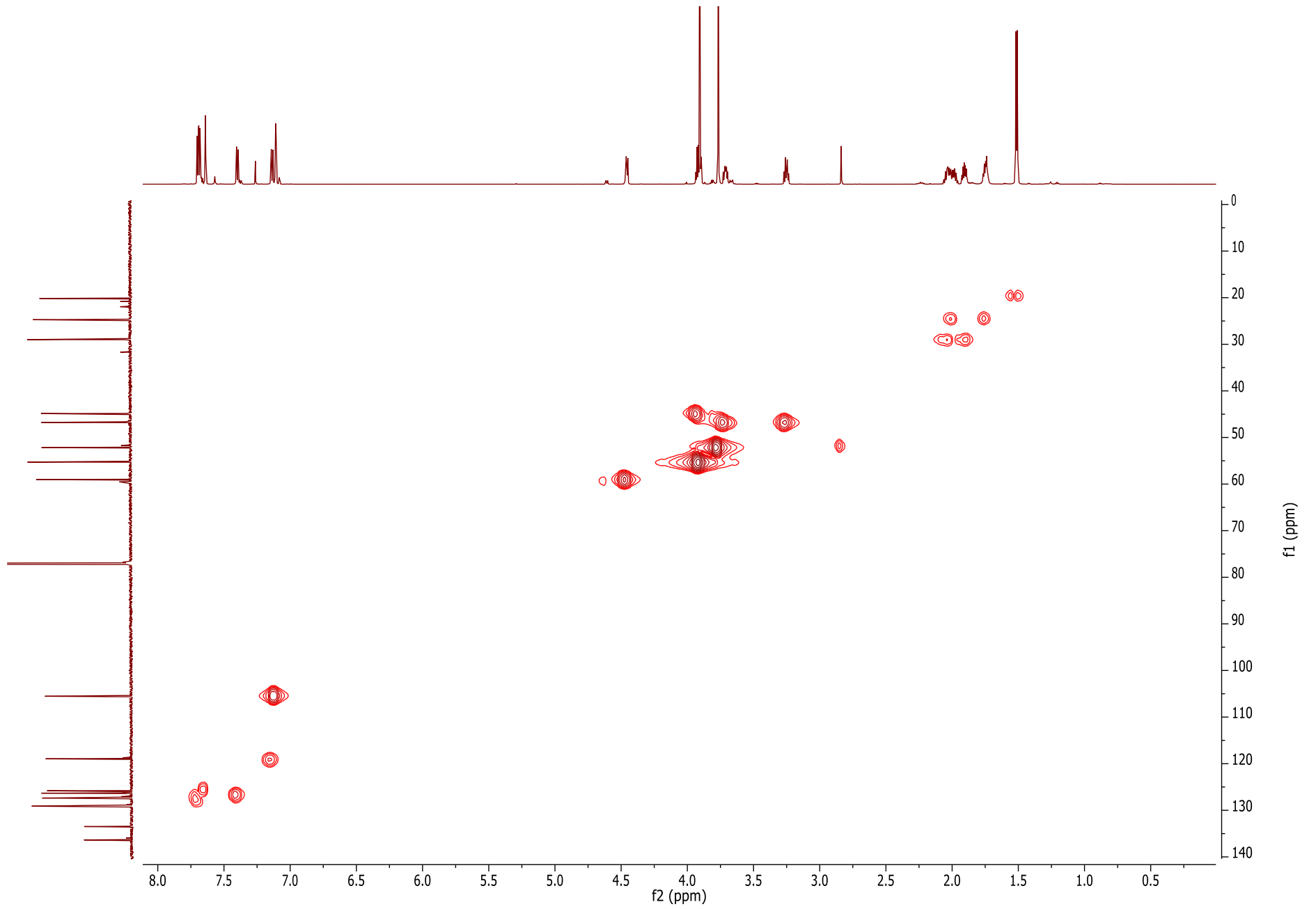


Espectro 52. HSQC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*D*)-metionina (500 MHz).

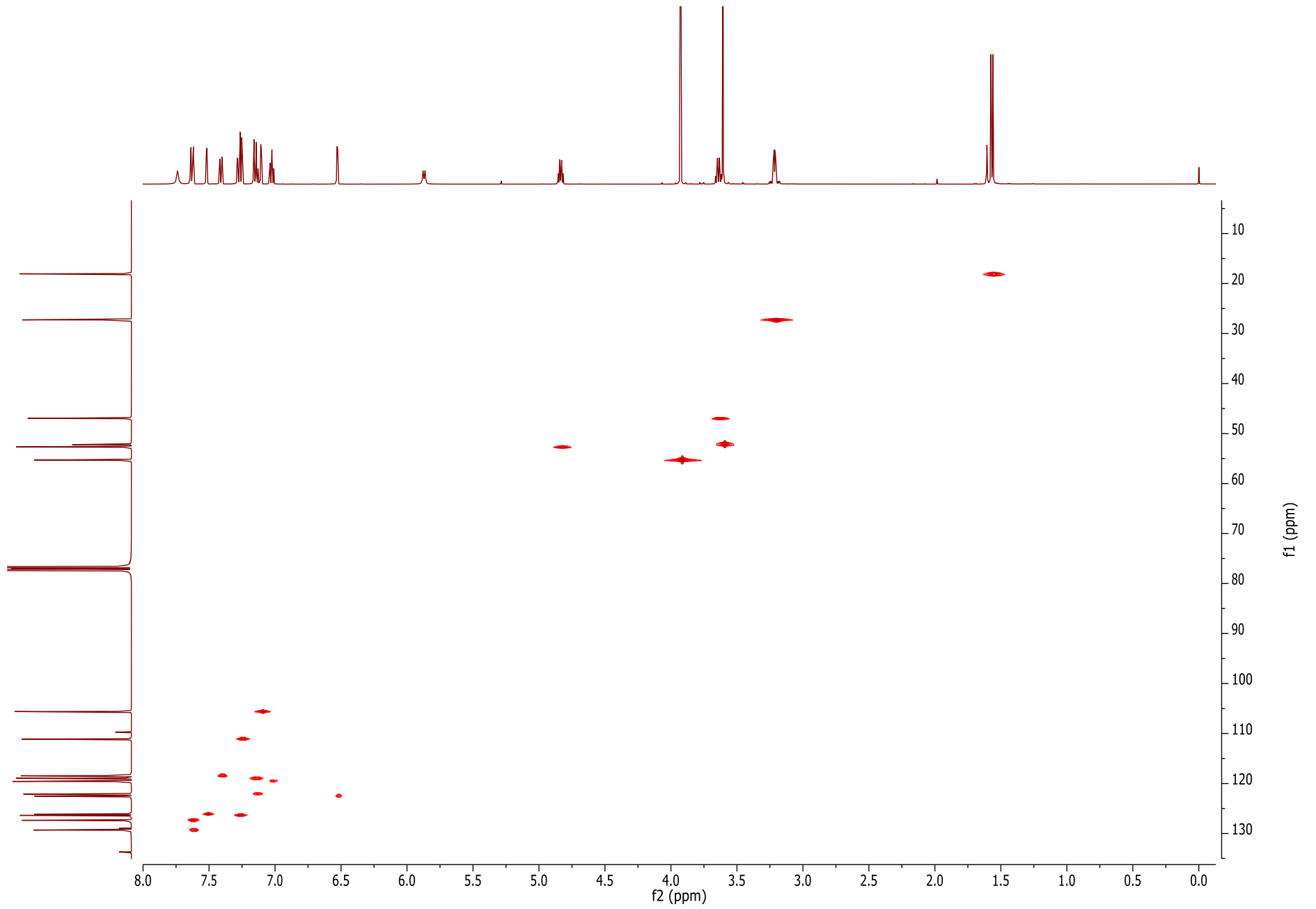


Espectro 53. HSQC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoyl]-(*L*)-prolina (700 MHz).

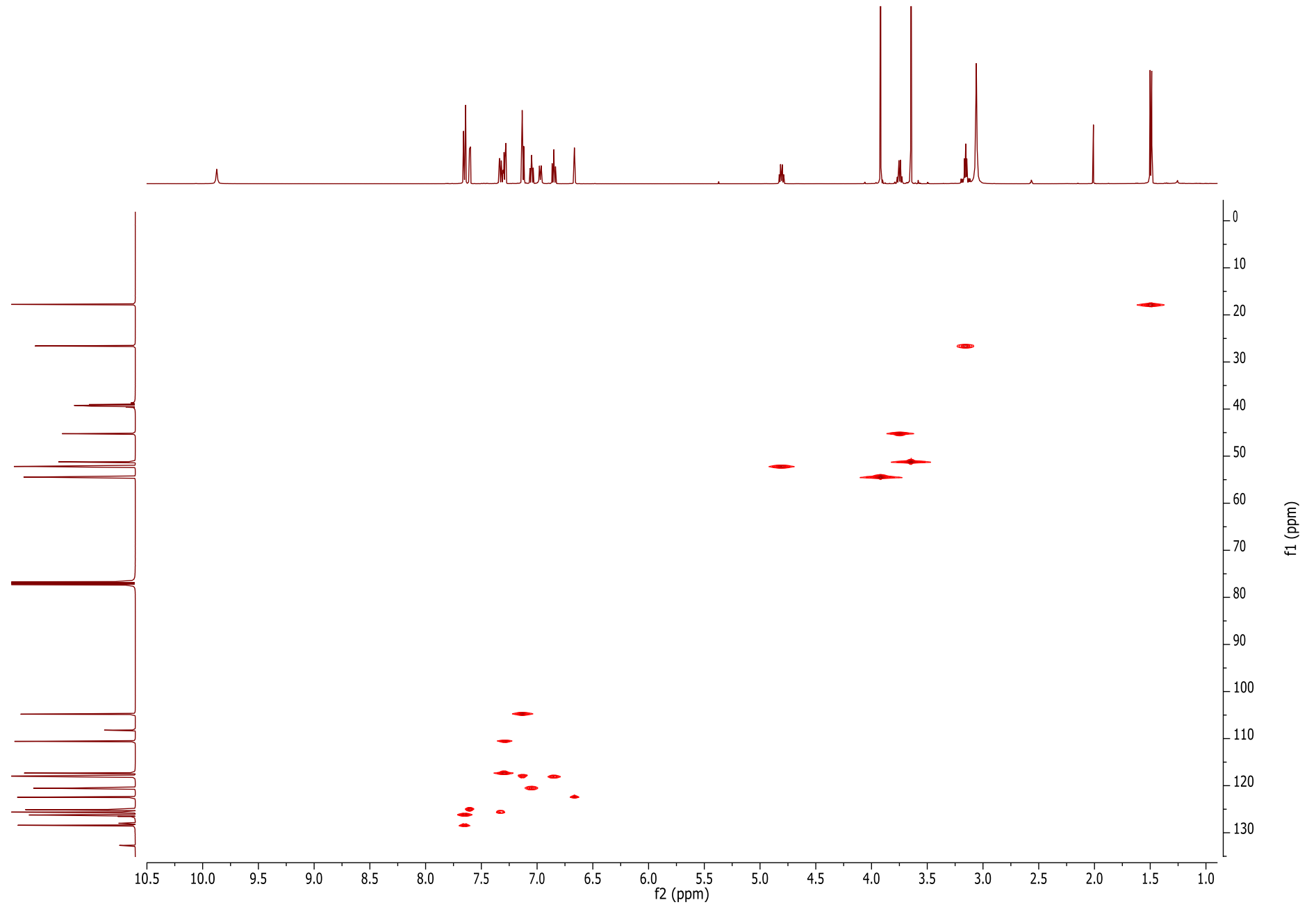




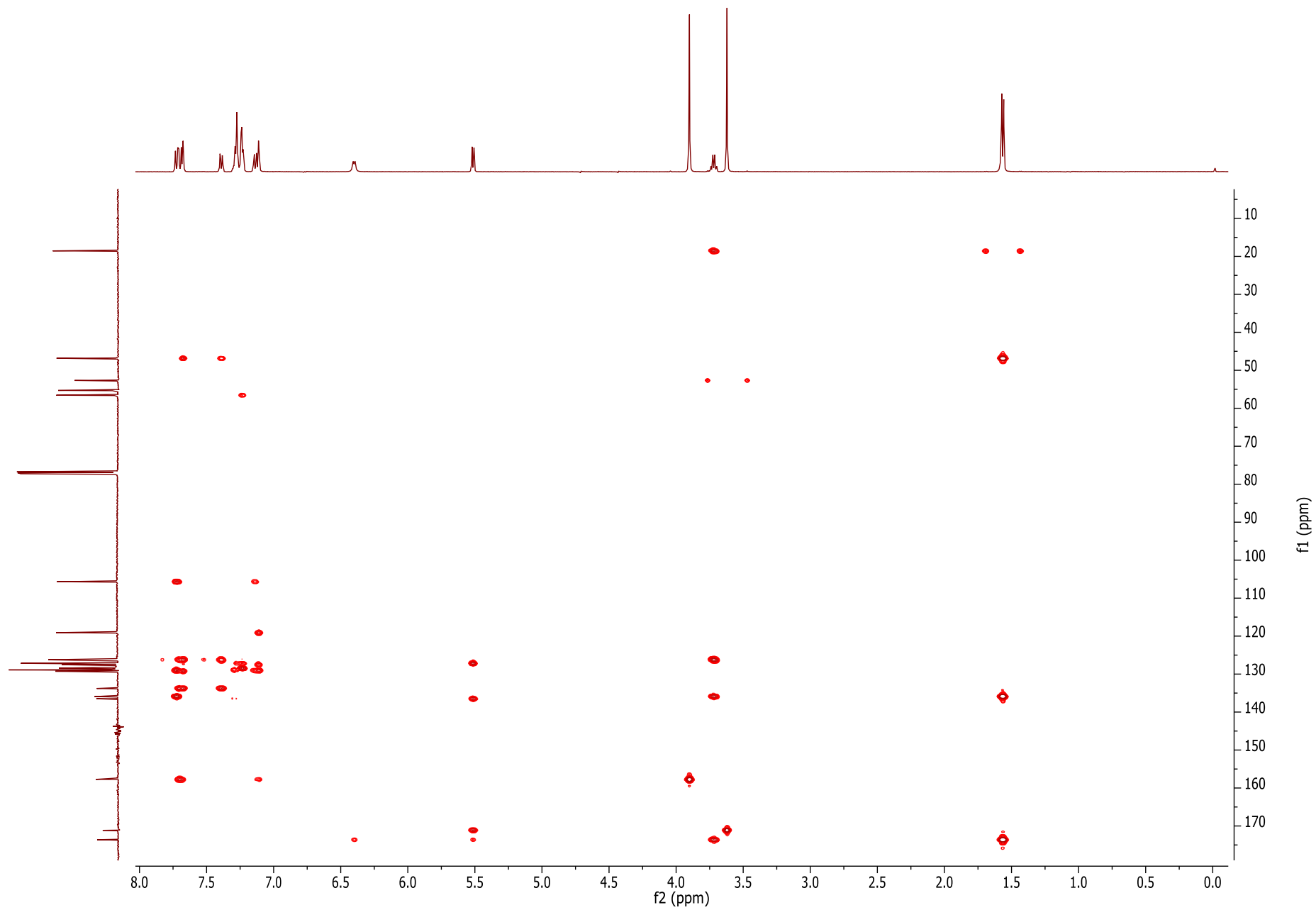
Espectro 54. HSQC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*D*)-prolina (700 MHz).



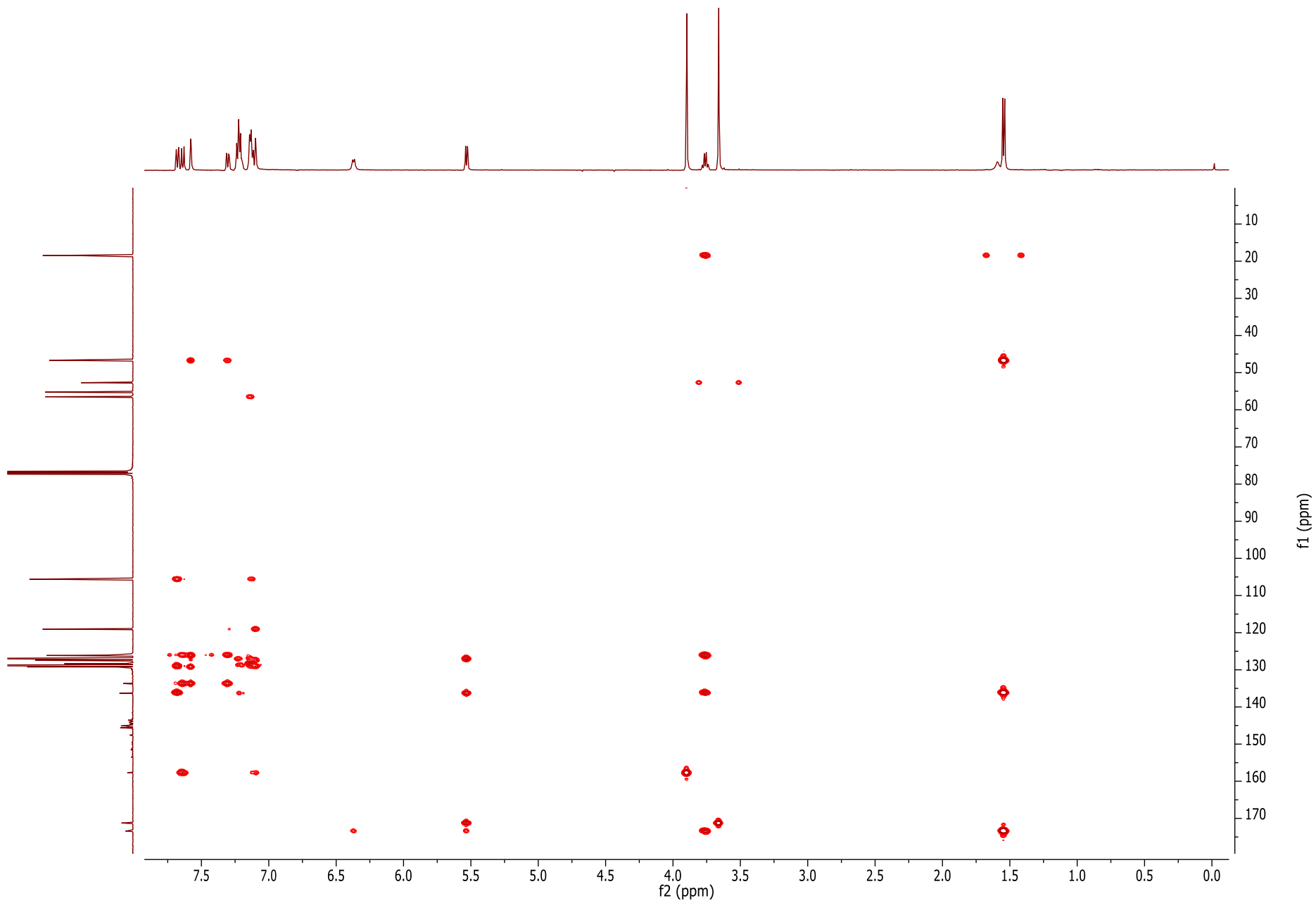
Espectro 55. HSQC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*L*)-triptófano (500 MHz).



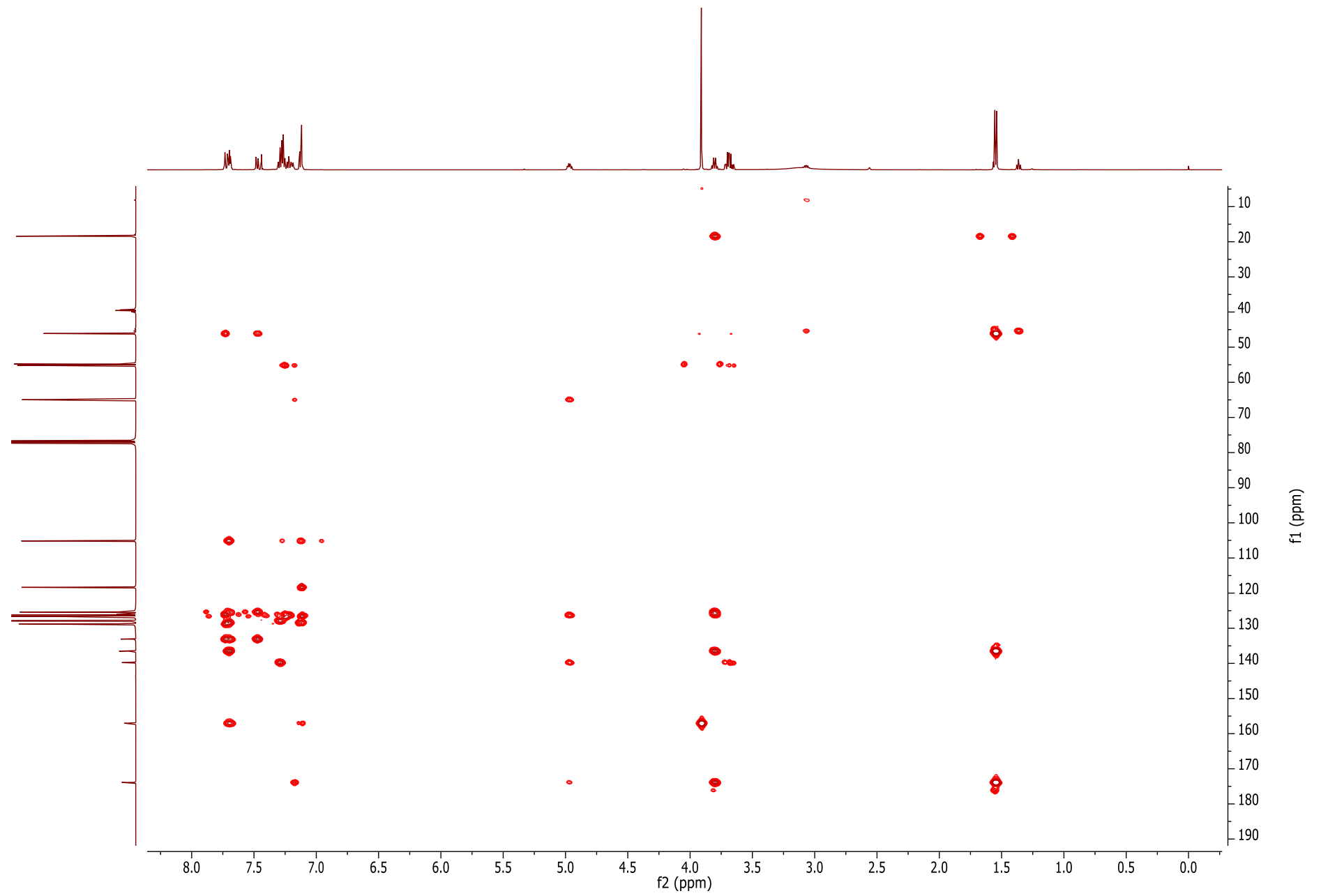
Espectro 56. HSQC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*D*)-triptófano (500 MHz).



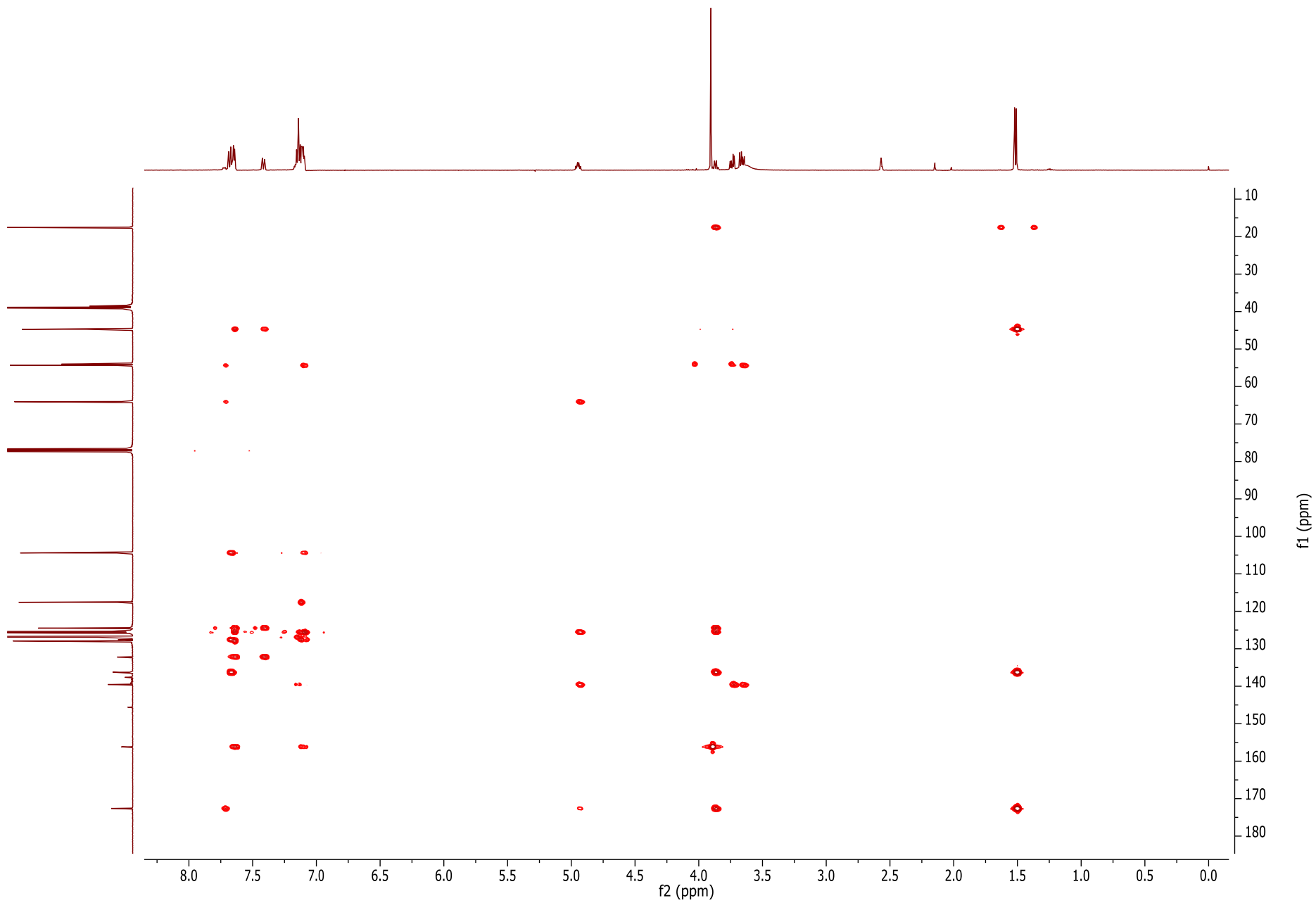
Espectro 57. HMBC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*S*)-fenilglicina (500 MHz).



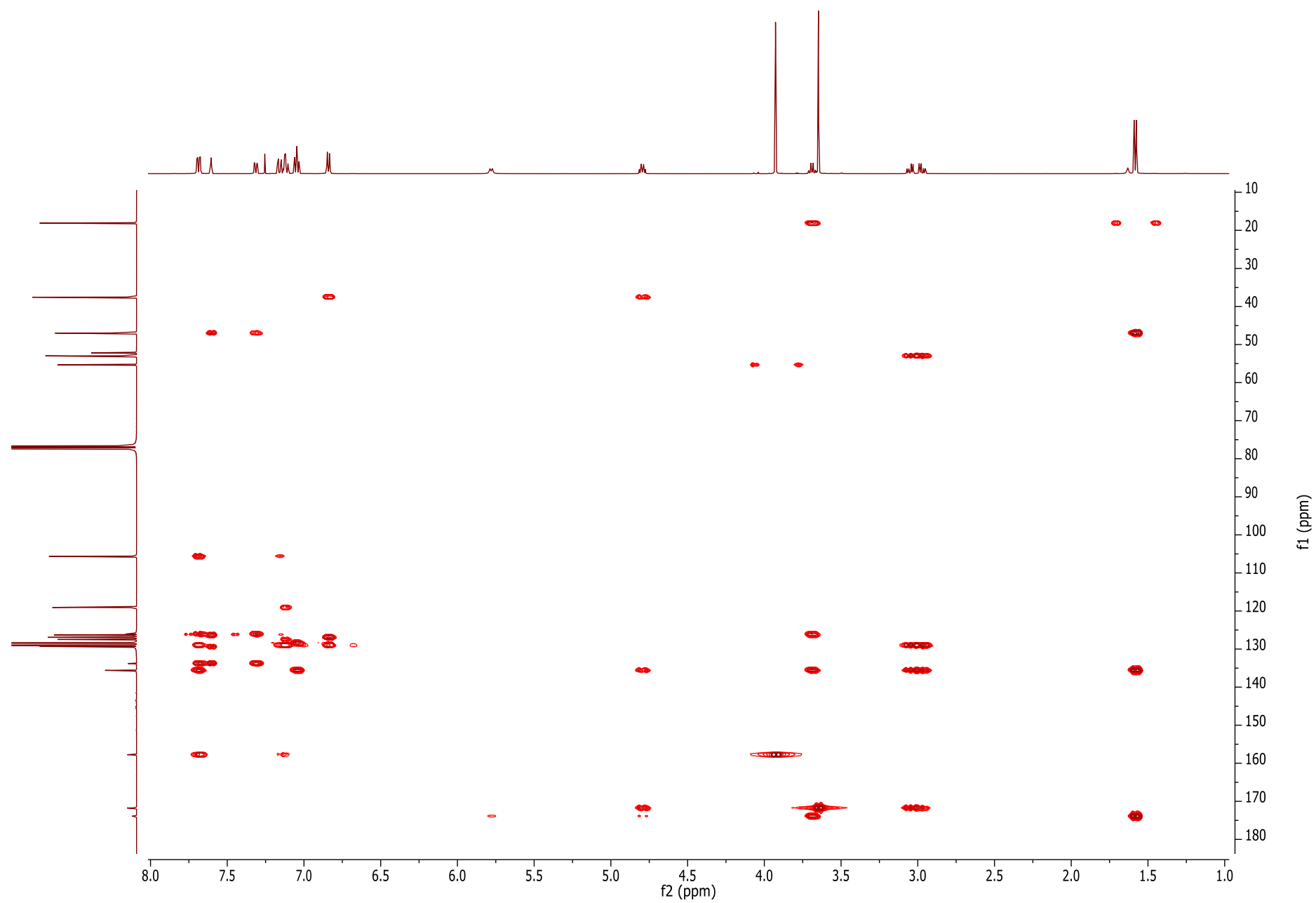
Espectro 58. HMBC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*R*)-fenilglicina (500 MHz).



Espectro 59. HMBC de  $[N-(S)\text{-naproxenoil}]\text{-}(S)\text{-fenilglicinol}$  (500 MHz).

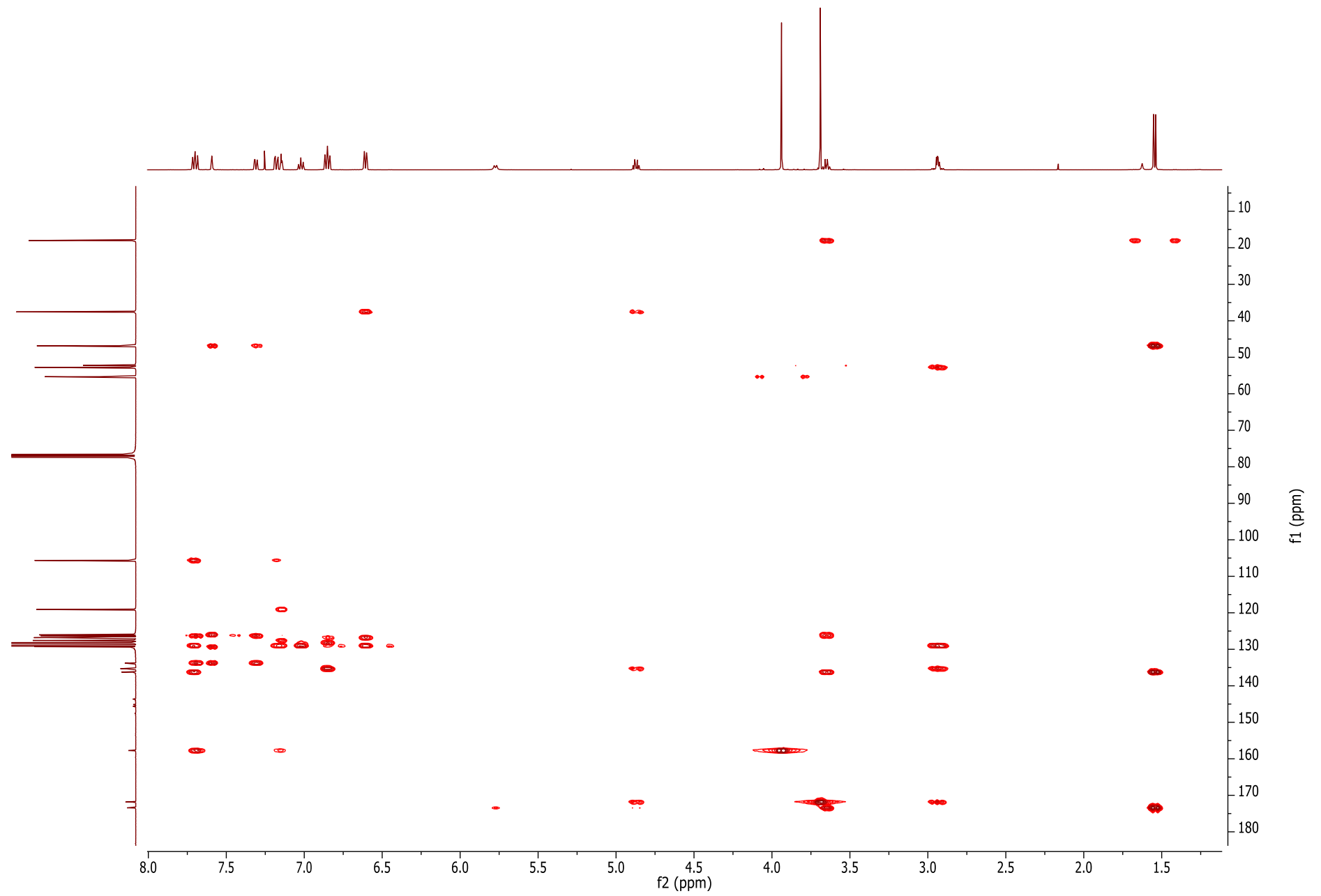


Espectro 60. HMBC de  $[N-(S)\text{-naproxenoil}]\text{-}(R)\text{-fenilglicinol}$  (500 MHz).

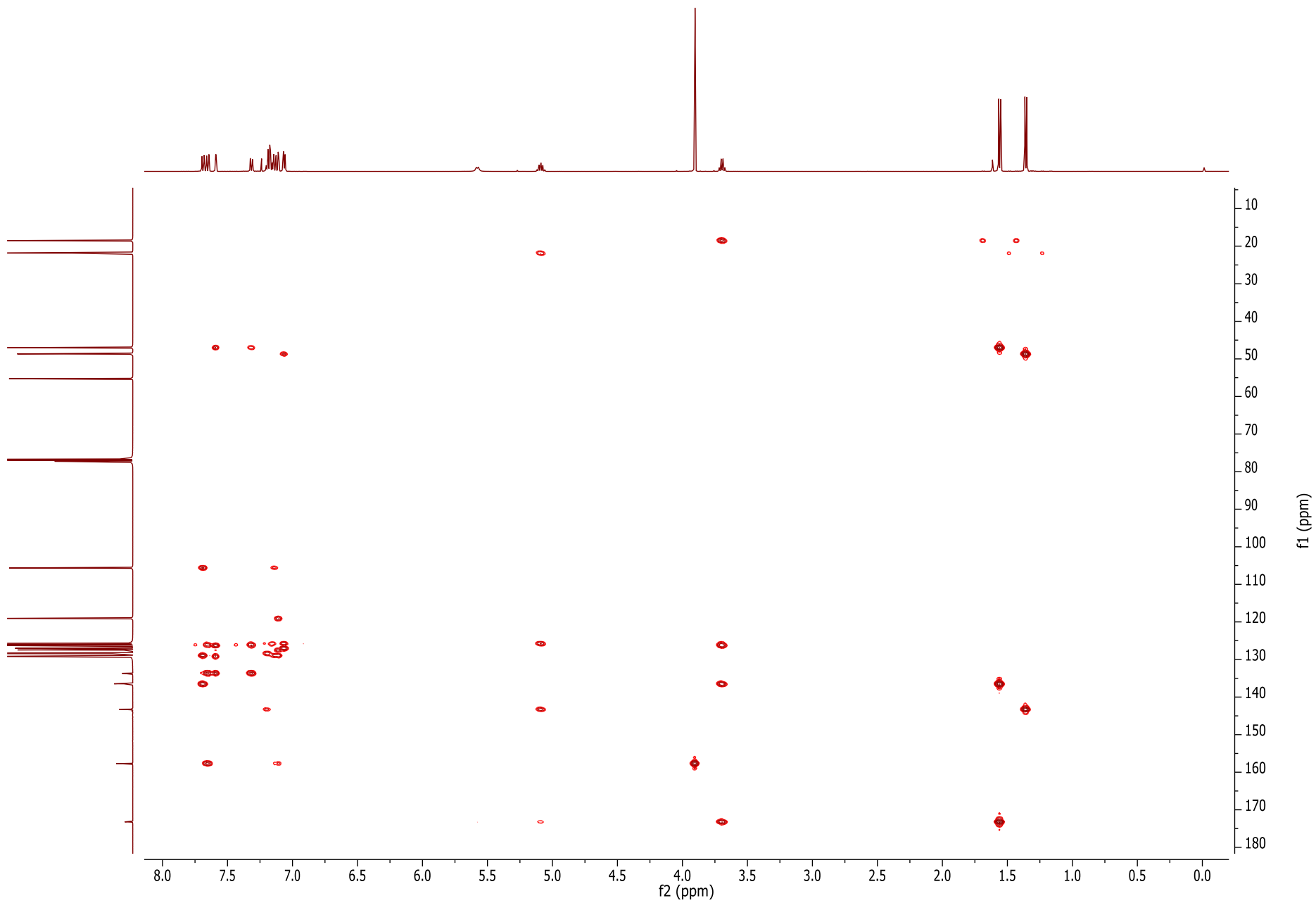


Espectro 61. HMBC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoyl]-(*L*)-fenilalanina (500 MHz).

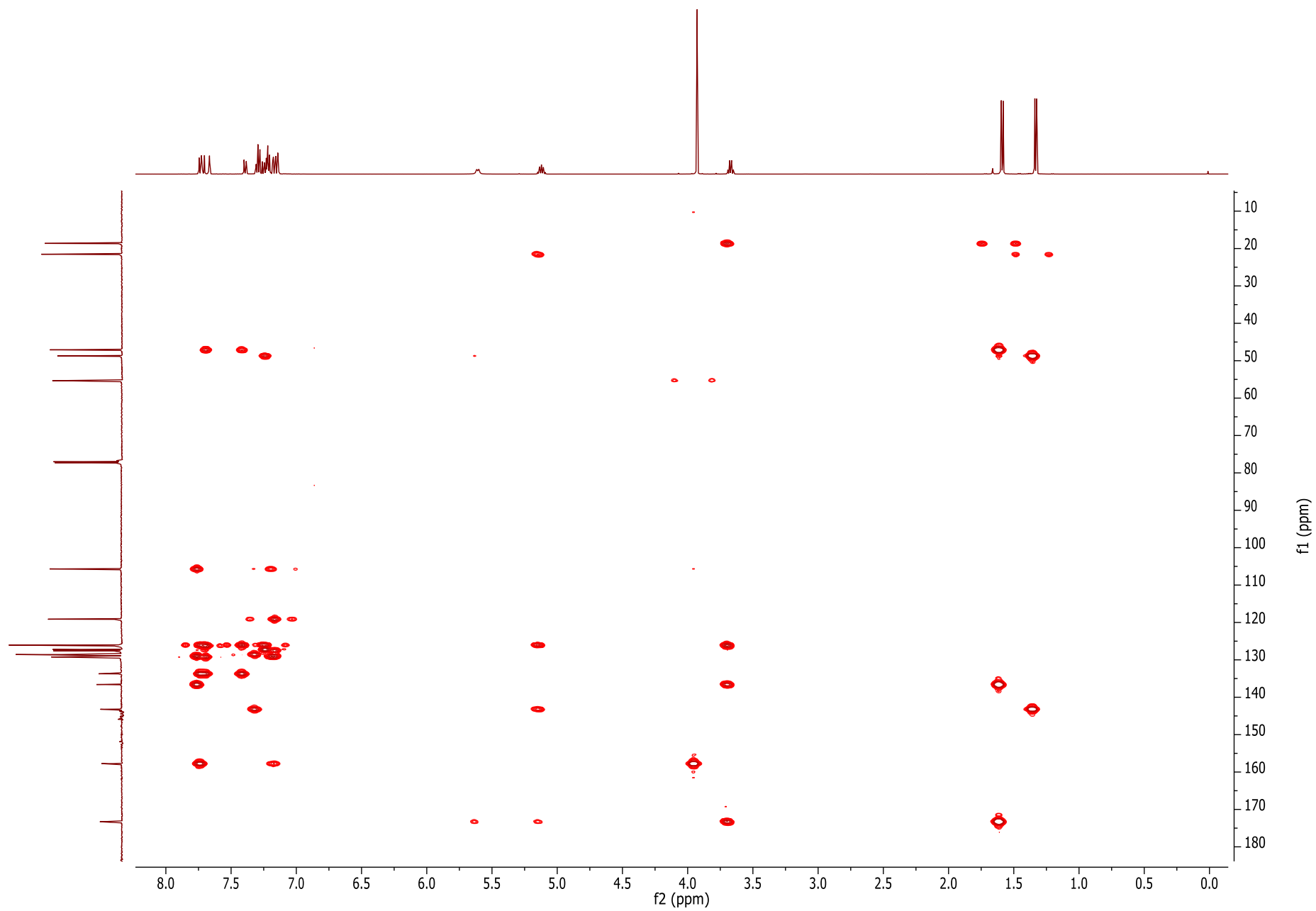




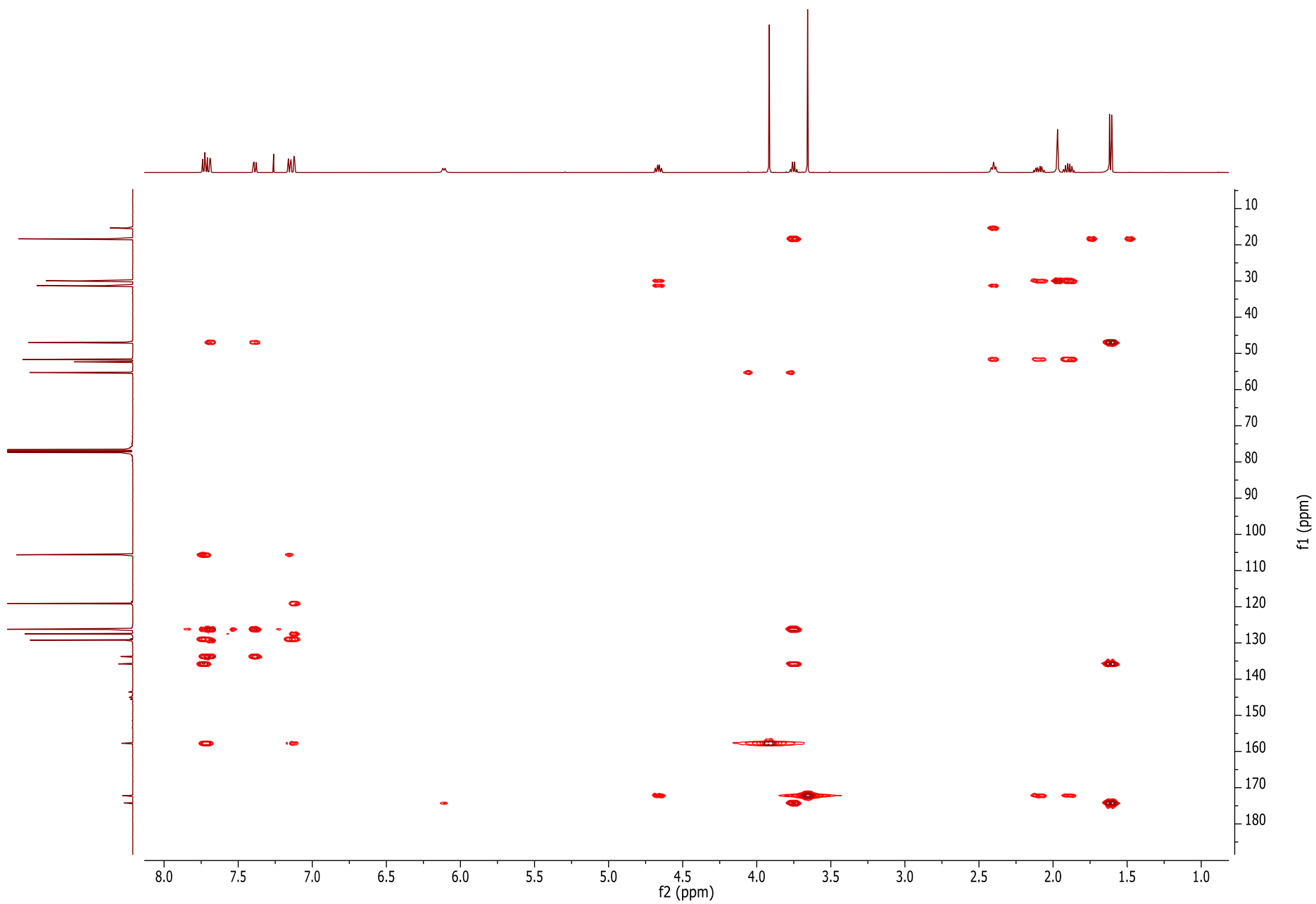
Espectro 62. HMBC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*D*)-fenilalanina (500 MHz).



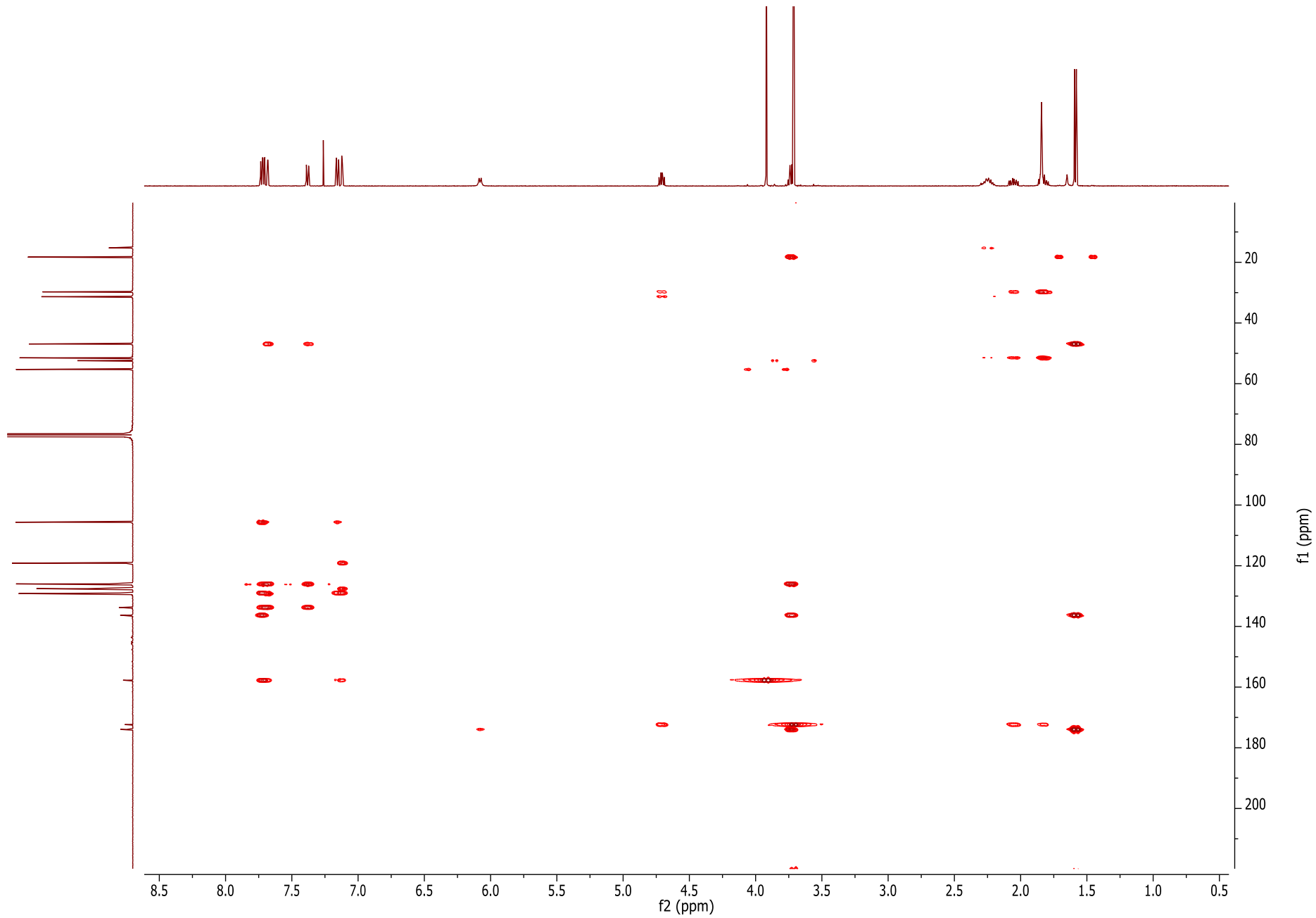
Espectro 63. HMBC de  $[N-(S)\text{-naproxenoil}]\text{-}(S)\text{-feniletilamina}$  (500 MHz).



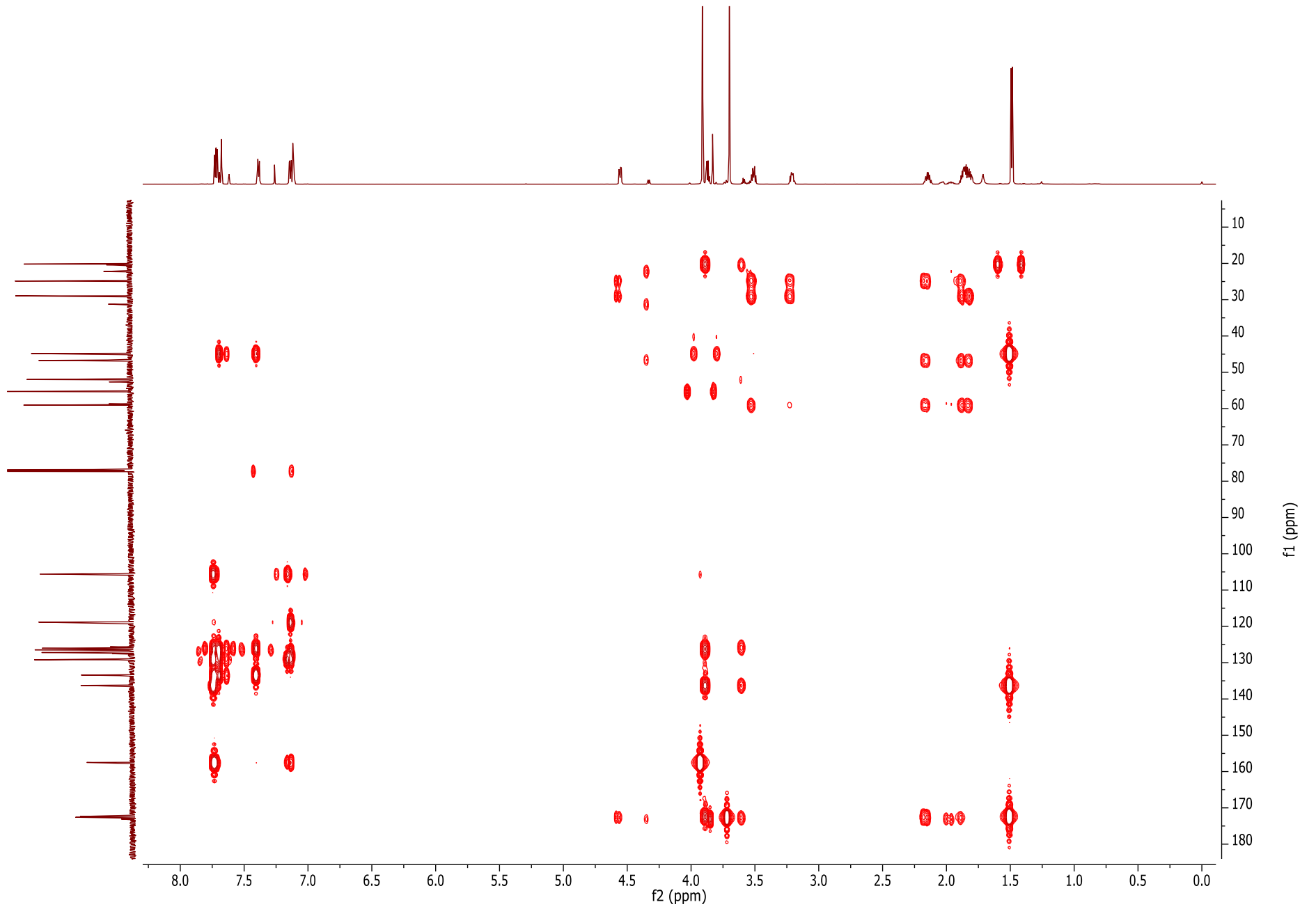
Espectro 64. HMBC de  $[N-(S)\text{-naproxenol}]\text{-}(R)\text{-feniletilamina}$  (500 MHz).



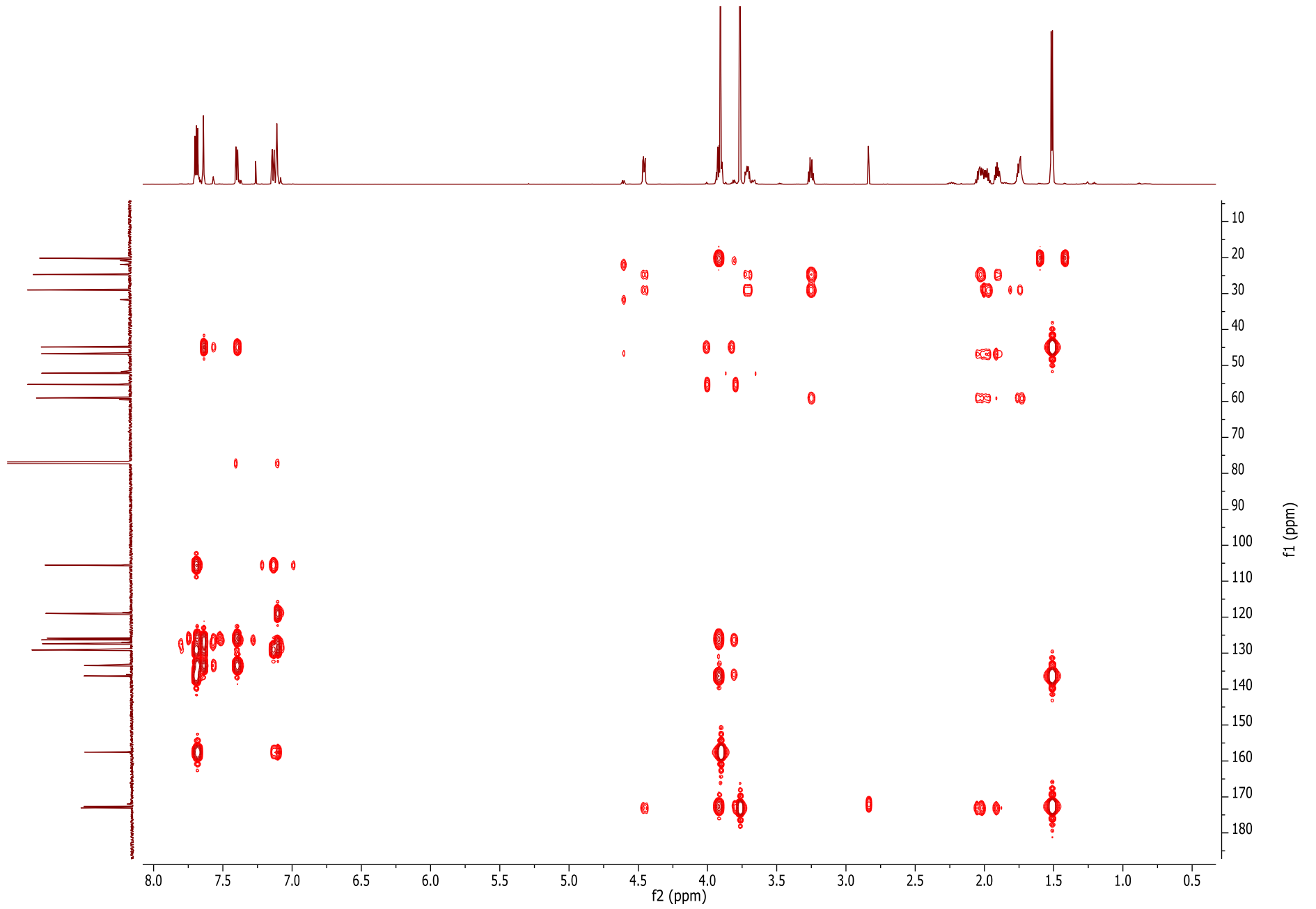
Espectro 65. HMBC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*L*)-metionina (500 MHz).



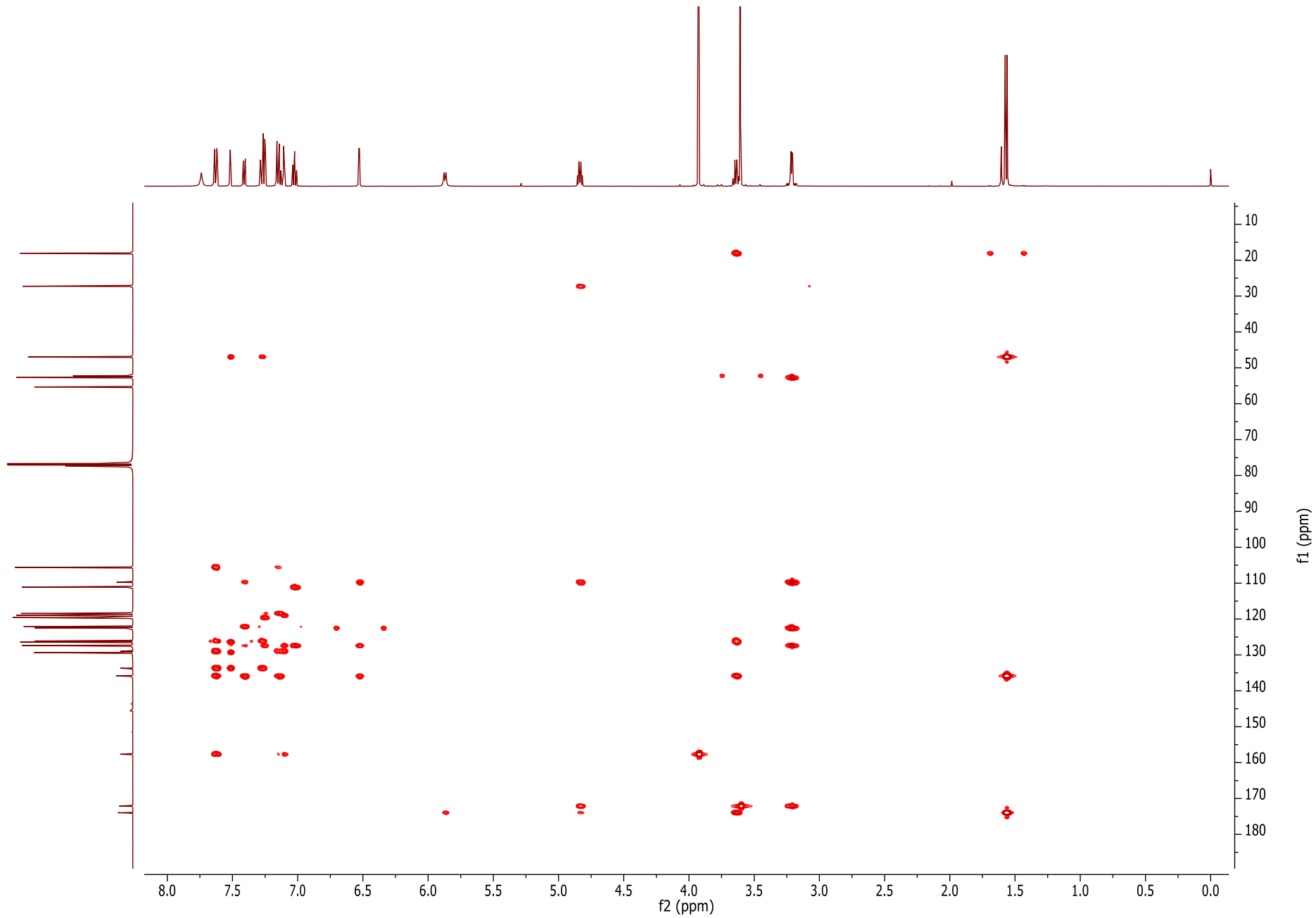
Espectro 66. HMBC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*D*)-metionina (500 MHz).



Espectro 67. HMBC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*L*)-prolina (700 MHz).

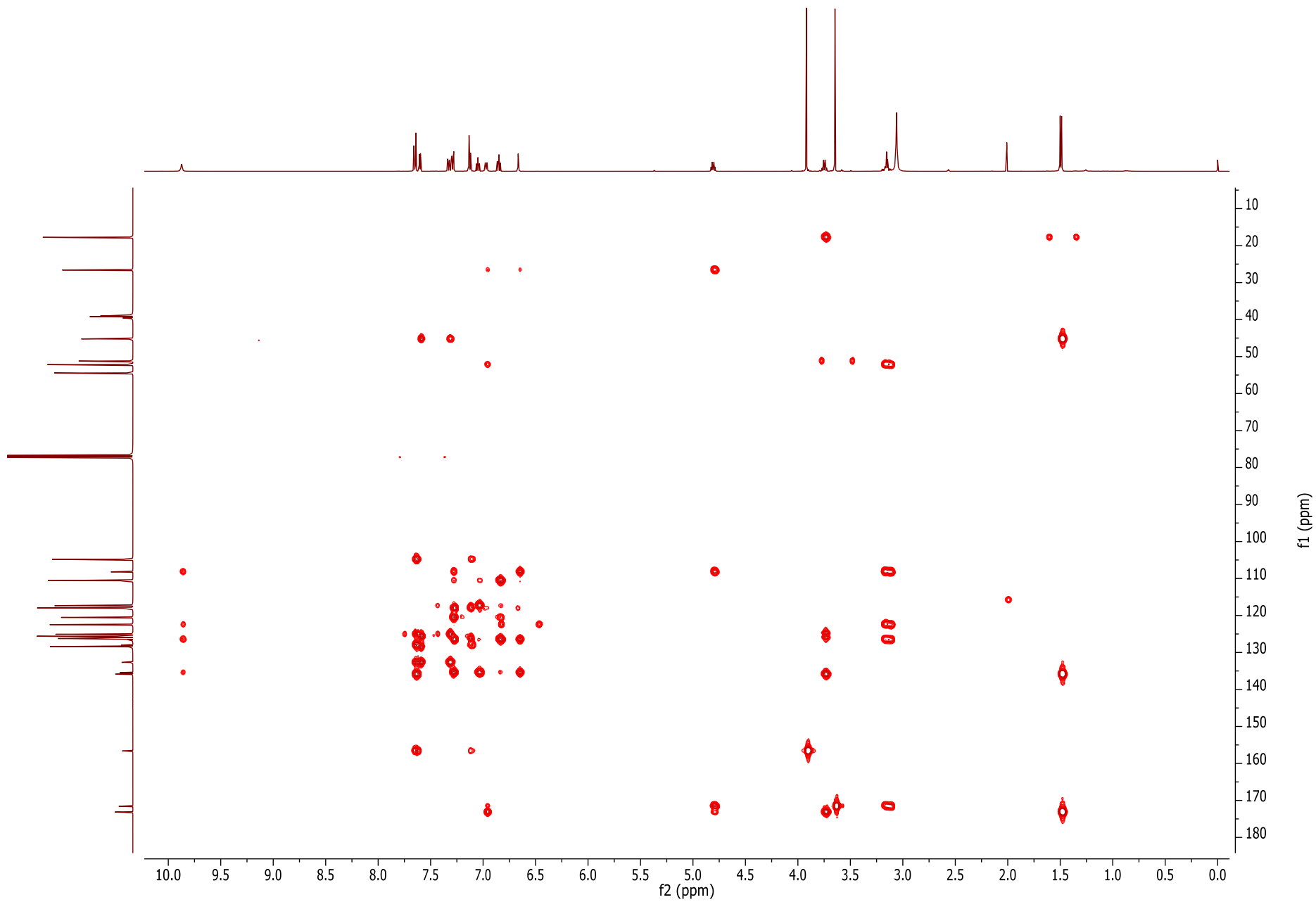


Espectro 68. HMBC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*D*)-prolina (700 MHz).

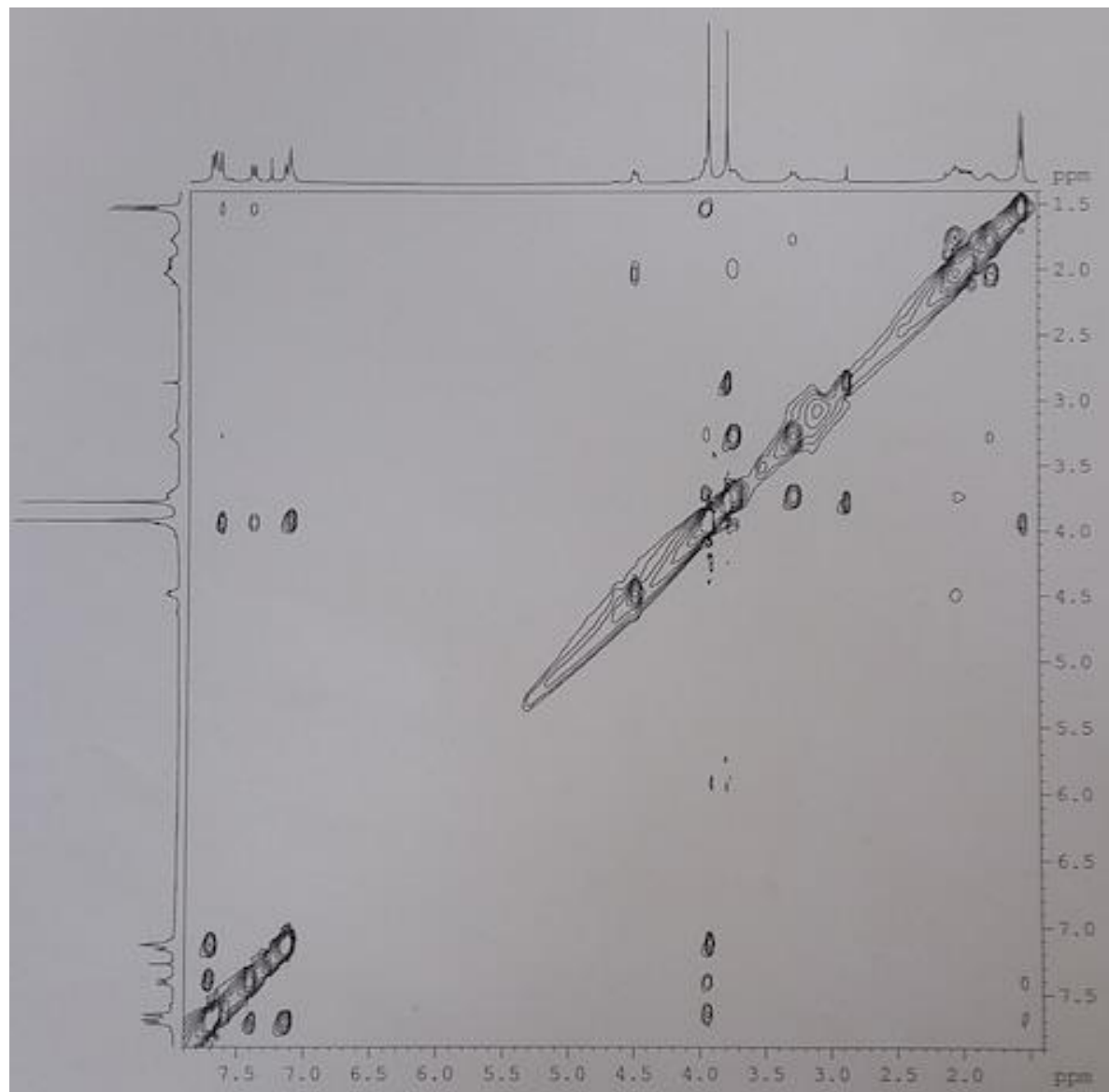


Espectro 69. HMBC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenol]-(*L*)-triptófano (500 MHz).

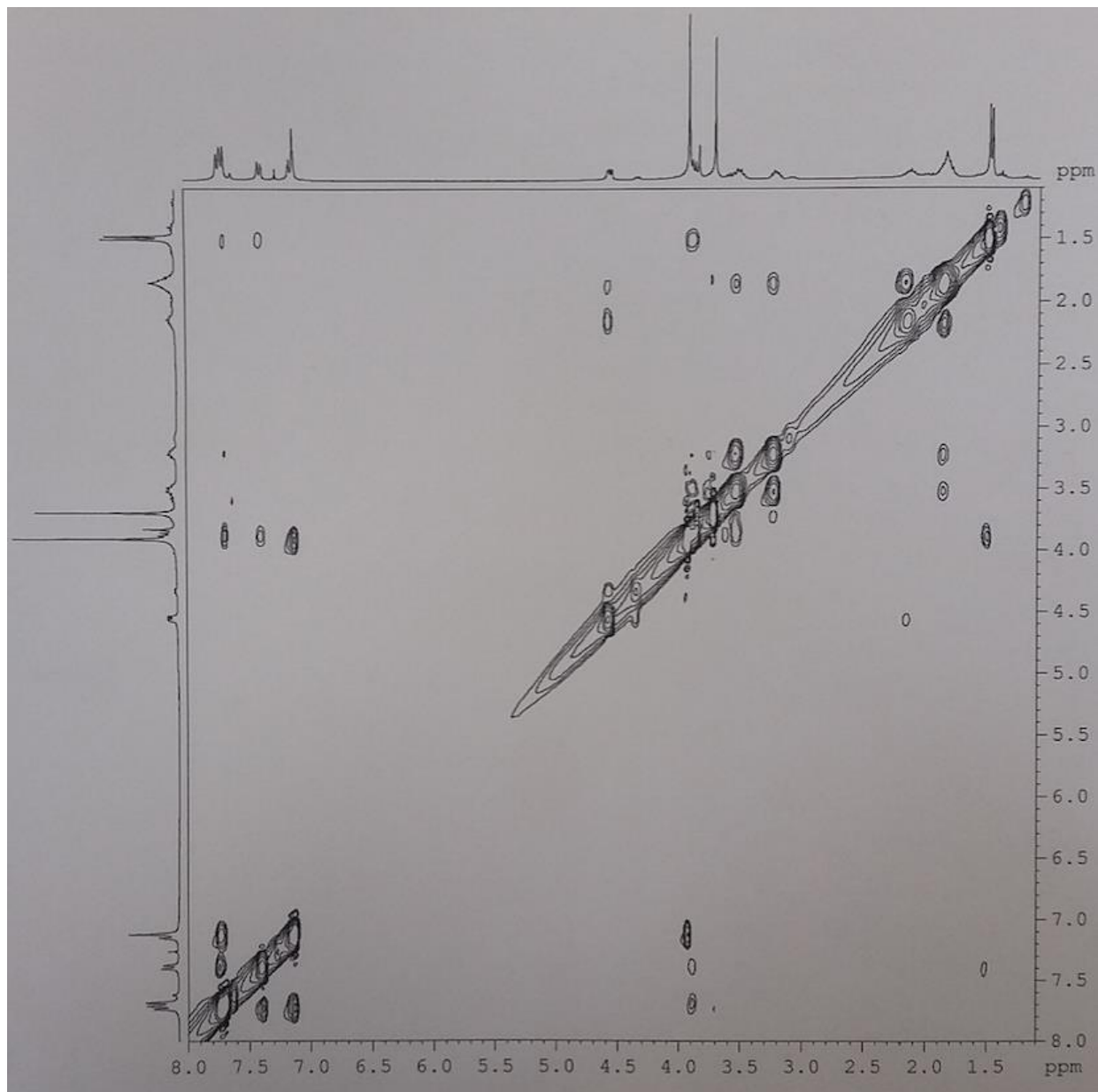




Espectro 70. HMBC del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*D*)-triptófano (500 MHz).



Espectro 71. NOESY del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenoyl]-(*L*)-prolina (300 MHz).



Espectro 72. NOESY del éster metílico de [*N*-(*S*)-naproxenil]-(*D*)-prolina (300 MHz).