



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

Agentes quirales de derivación para diferenciación y
asignación de la configuración absoluta de aminas y
alcoholes α -quirales por RMN.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA

PRESENTA

Jessica Sifuentes Vázquez

ASESOR

Dr. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez

CDMX

AÑO 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez

VOCAL: Dr. José Federico del Rio Portilla

SECRETARIO: Dr. José Norberto Farfán García

1er. SUPLENTE: Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla

2° SUPLENTE: Dr. Cesar Augusto Fernández Gijón.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**Instituto de química, departamento de productos naturales,
laboratorio 2-8.**

Asesor del tema:

Dr. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez

Supervisor técnico:

M. EN C. ERÉNDIRA TORALES GÓMEZ

Sustentante:

Jessica Sifuentes Vázquez

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, la cual me ha brindado la oportunidad de realizar mis metas ofreciéndome la mejor calidad educativa.

El presente trabajo contó con el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), en el programa de Apoyo a Proyectos de Investigación (PAPITT), proyecto IN209818.

Al Dr. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez, por permitirme formar parte de su equipo de trabajo y brindarme su conocimiento para seguir creciendo.

A la M. en C. Eréndira Torales Gómez, por sus consejos y aportaciones, así como por la supervisión y apoyo.

A los sinodales que revisaron y compartieron su conocimiento que ayudaron a enriquecer este trabajo:

- Dr. José Federico del Rio Portilla.
- Dr. José Norberto Farfán García.
- Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla.
- Dr. Cesar Augusto Fernández Gijón.

A los técnicos académicos del Instituto de Química

Al Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez por la adquisición de los espectros de RMN.
A la Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya por la adquisición de los espectros de IR y la determinación de la rotación óptica.

A la Dra. María del Carmen García González por la adquisición de los experimentos de espectrometría de masas.

A mi mamá, quién siempre ha estado apoyándome en las buenas y en las malas, por todo el amor y cariño que me diste para poder llegar a este punto. Te quiero.

A mi padre, por enseñarme que las cosas buenas cuestan y que nunca ha dudado en apoyarme y motivarme para seguir adelante. Te quiero.

A mi hermano, que nunca ha dudado en apoyarme en cada una de las actividades que realizó, así como brindarme su cariño y conocimiento, y por motivarme a siempre seguir adelante. Te quiero.

A Andrea, que nunca ha dudado en apoyarme, por sus consejos y cariño, y por no dejar que me rindiera.

A la familia Vázquez, por acompañarme durante el camino y apoyarme en las buenas y en las malas. Gracias.

A la familia Sifuentes, por mostrarme que la vida puede ser muy alegre y por todo el cariño que siempre me han dado. Gracias.

A Laura por su conocimiento y apoyo.

A mis queridos amigos, Mayra, Cristina, Andrés, Tonatiuh, Lalo y Moisés, por todo su cariño, apoyo, consejos y por no dejar que me diera por vencida antes de llegar a la meta.

A todas y cada una de las personas que me han acompañado durante mi vida y que me han permitido llegar hasta donde estoy.

ÍNDICE

1.	ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	7
2.	INTRODUCCIÓN.....	8
3.	ANTECEDENTES	9
3.1.1	Enantiómeros en la naturaleza.....	11
3.1.2	Configuración relativa y absoluta.....	13
3.2	Métodos de caracterización para compuestos quirales.....	13
3.2.1	Difracción de rayos X.....	13
3.2.2	Rotación óptica.....	13
3.2.3	Dicroísmo circular (DC).....	16
3.2.4	Dicroísmo Circular Vibracional (VCD).....	17
3.2.5	Espectroscopía de Actividad Óptica Raman (AOR).....	17
3.2.6	Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	19
4.	OBJETIVOS	30
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	31
5.1	Diferenciación enantiomérica de aminas α -quirales por RMN	31
5.1.1	Diferenciación enantiomérica de aminas α -quirales por RMN usando los agentes de derivación quiral cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (17) y cloruro de (1R)-(-)-(10)-canforsulfonilo (18)	31
5.1.2.	Diferenciación enantiomérica de aminas α -quirales por RMN usando como ADQ el (1R)-(-)-cloroformiato de mentilo (19).....	43
5.2	Diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales por RMN.....	48
5.2.1	Diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales por RMN usando como ADQ el (1R)-(-)-cloroformiato de mentilo (19).....	48
5.2.2	Diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales por RMN usando como ADQ el (-)-clorometil mentil éter (20).....	54
5.2.3	Diferenciación enantiomérica del 2-BUTANOL por RMN usando como ADQ el cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (17).....	60
6	CONCLUSIONES.....	63
7	SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	65

8	REFERENCIAS	100
9.	Anexos	103
9.1	Tablas del cálculo del $\Delta\delta$ en RMN- ¹³ C.....	103
9.2	Espectros de RMN.....	125

1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

a:	Ancha.
A:	Muy ancha.
AcOEt:	Acetato de etilo.
ADQ:	Agentes de derivación quiral.
AMP:	Ácido α -metoxifenilacético.
Anh:	Anhidro.
AOR:	Actividad óptica Raman.
b:	Baja intensidad.
cd:	Cuarteto de dobletes.
CD:	Dicroísmo circular.
CLSR:	Reactivos de desplazamiento de lantánidos quirales.
CSA:	Agentes de solvatación quiral.
d:	Doblete.
DCP:	Polarización circular dual.
dd:	Doble de dobles.
EMAR:	Espectrometría de masas de alta resolución.
ESI:	Ionización por Electro spray.
f:	Fina.
F:	Muy fina.
Hz:	Hertz.
i:	Intensa.
I:	Muy intensa.
ICP:	Polarización circular incidente.
IR:	Infrarrojo.
J:	Constante de acoplamiento.
m:	Media.
m:	Multiplete.
MTPA:	Ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético.
p.f. :	Punto de fusión.
ppm:	Partes por millón.
RMN:	Resonancia magnética nuclear.
RO:	Rotación óptica.
s:	Singulete.
sa:	Singulete ancho.
SCP:	Polarización circular dispersa.
THF:	Tetrahidrofurano.
VCD:	Dicroísmo circular vibracional.
δ:	Desplazamiento químico.
$\Delta\delta$:	Diferencia en el desplazamiento químico.

2. INTRODUCCIÓN.

La quiralidad es la propiedad que tienen ciertas moléculas de existir bajo dos formas, que son imágenes especulares la una de la otra; como ejemplo sencillo, la mano izquierda humana no es superponible con su imagen especular (la mano derecha).

La cuantificación e identificación de los compuestos quirales constituye una cuestión fundamental, tanto para la industria farmacéutica como para las áreas de investigación. Esto se debe a que los enantiómeros pueden tener diferente actividad y/o toxicidad dependiendo del enantiómero que se tiene. Un ejemplo de esto es el propranolol, donde el enantiómero *R*(+) se emplea como anticonceptivo, mientras que el enantiómero *S*(-) es un β -bloqueador, el cuál es un grupo de fármacos que producen un bloqueo competitivo y reversible de aquellas acciones que las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores β -adrenérgicos.¹⁻²

Ejemplos como el anterior han provocado una intensa búsqueda en la obtención de compuestos ópticamente puros, estimulando una mayor investigación para conseguirlos. Como parte de este desarrollo, es necesario incrementar las técnicas dedicadas al desarrollo de métodos directos para la diferenciación de los enantiómeros.

La espectroscopia de RMN tiene un enorme potencial en el campo de las determinaciones estructurales, pero las señales correspondientes de los enantiómeros no se pueden distinguir debido a que residen en el mismo entorno químico, por lo tanto son isócronos.

El problema de la equivalencia intrínseca de los núcleos enantiotópicos puede superarse colocándolos en un entorno diastereoisomérico, lo que los convierte en diastereoisómeros, por lo tanto distinguibles por RMN.

El entorno diastereoisomérico puede originarse a partir de la reacción de los dos enantiómeros con un auxiliar quiral enantioméricamente puro (agentes de derivación quiral, ADQ) para obtener pares de diastereoisómeros en los que el sustrato y el auxiliar quiral se ensamblan covalentemente.³

Esta tesis se centra en la prueba de nuevos agentes de derivación quiral (ADQ) para determinar su viabilidad en la diferenciación y asignación de la configuración absoluta de aminas y alcoholes α -quirales, por medio de RMN.

3. ANTECEDENTES

En la naturaleza existen miles de moléculas de suma importancia para la vida y desarrollo del ser humano. Conocer la estructura de éstas, su reactividad, saber cómo identificarlas y cuantificarlas es un trabajo importante.

La estereoquímica tiene un papel predominante en los campos químico, físico, biológico y farmacéutico. Actualmente las moléculas quirales están al frente de las estrategias para el desarrollo de fármacos más seguros y eficaces. El hecho de que los enantiómeros puedan tener efectos farmacológicos diferentes ha provocado que la síntesis asimétrica se haya convertido en una de las prácticas más habituales.⁴

Por lo cual, la determinación de la configuración de los compuestos quirales ha atraído mucha atención y ha abierto la puerta a diferentes métodos para determinar la pureza enantiomérica y la determinación de la configuración absoluta de dichos compuestos.⁴⁻⁹

3.1 Concepto de quiralidad

El termino quiral proviene de la palabra griega *Kheir*, cuya traducción al castellano es mano. en la actualidad usamos la palabra quiral para definir aquellos objetos que, como las manos, no son superponibles a su imagen especular. La utilización de la palabra quiralidad se la debemos a Lord Kelvin (1824 – 1907) que la introdujo en 1884:¹⁰

“Llamo a cualquier figura, o grupo de puntos quirales, y digo que tiene quiralidad, si su imagen en un espejo plano, diseñado idealmente, no puede coincidir consigo mismo”¹⁰

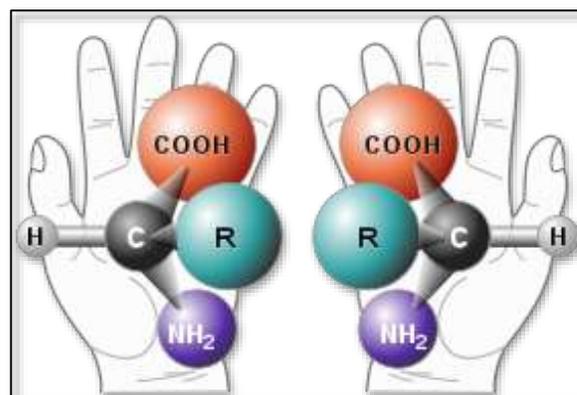


Figura 1: Imagen especular de un aminoácido quiral. ¹¹

Un compuesto quiral es un tipo de isómero en el cual su imagen especular no es superponible; por ende, se entiende que un compuesto no quiral es aquel cuya imagen especular si es superponible. La nomenclatura de estas moléculas depende de su centro quiral; para ello se consideran las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.¹²

Estas especies quirales se subdividen en más grupos para poder estudiarlas de manera minuciosa. Estas categorías son:

- Estereoisómeros: Compuestos con la misma fórmula molecular y misma secuencia de átomos enlazados, pero diferente arreglo espacial (isómeros ópticos).

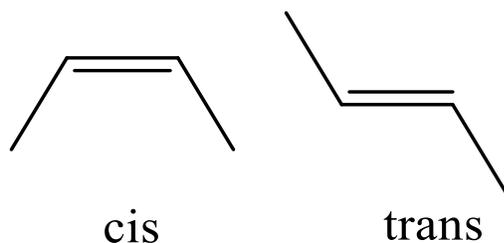


Figura 2: Ejemplo de un estereoisómero.

- Enantiómeros: Es la imagen especular de una molécula quiral.

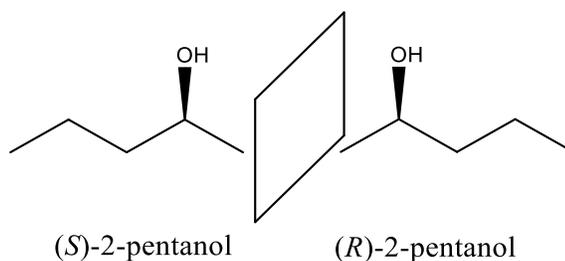
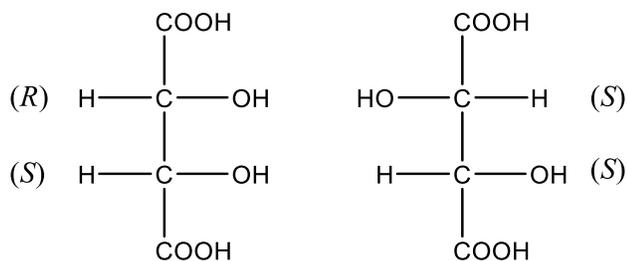


Figura 3: Enantiómeros del 2-pentanol.

- Diastereoisómero: Molécula que difiere de al menos un centro quiral.



Ácido tartárico

Figura 4: Diastereoisómeros del ácido tartárico.

- Epímero: Molécula que difiere específicamente en un centro quiral, cuando se tienen más de dos átomos quirales y es un caso particular de diastereoisómeros.¹¹

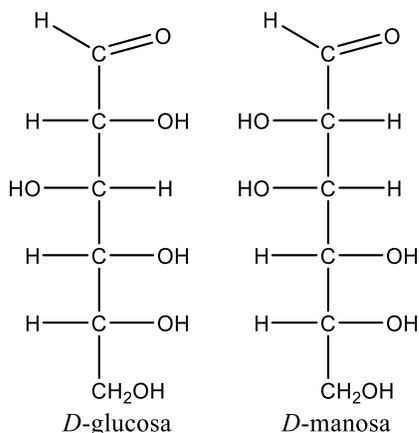


Figura 5: Ejemplo de un epímero.

Existen muchas moléculas quirales y no quirales; entre las que podemos mencionar a la alanina como molécula asimétrica y el ácido acetilsalicílico como una no quiral. A continuación, se presentan sus estructuras para notar la presencia o ausencia de carbonos quirales (figura 6).

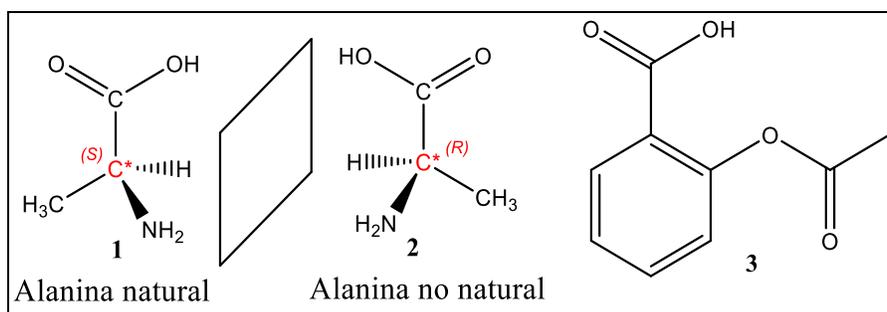


Figura 6: Se muestra a la molécula de Alanina, la cual es quiral y la molécula del ácido acetilsalicílico la cual no es quiral.

3.1.1 ENANTIÓMEROS EN LA NATURALEZA

Existen varios medicamentos y productos naturales que poseen una actividad fisicoquímica y biológica única, muchos de los cuales son enantioméricamente puros. La actividad de un fármaco quiral o producto natural puede ser fuertemente dependiente de su estereoquímica. En la mayoría de los casos solo uno de los enantiómeros es efectivo como medicamento específico, mientras que otro puede estar inactivo, tener una actividad diferente o podría ser potencialmente peligroso.¹³

Un ejemplo sobre la importancia de los enantiómeros en la naturaleza es la Carvona, donde dependiendo de la configuración de su carbono quiral (si es *R* o *S*) tendremos una molécula con propiedades organolépticas diferentes; además de los diferentes usos en la agricultura. El enantiómero (*R*)-(-)-carvona (**4**) tiene olor a alcaravea y se usa como repelente de mosquitos; y su enantiómero (*S*)-(+)-carvona (**5**) tiene olor a menta y se usa para prevenir el brote prematuro de papas durante el almacenamiento (figura 7).¹⁴

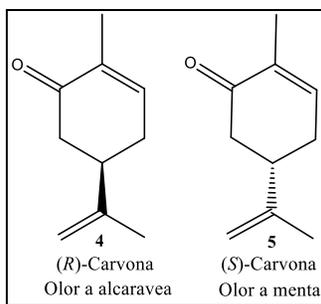


Figura 7: Enantiómeros de Carvona.

Existen compuestos en los cuales uno de los isómeros ópticos posee propiedades farmacéuticas y el otro es altamente tóxico. Tal es el caso de la talidomida, un fármaco que se usa como sedante y calmante de las náuseas durante el embarazo; industrialmente se obtiene a partir de una mezcla racémica. El enantiómero (*R*)-talidomida (**6**) es el estereoisómero que posee las propiedades sedantes, que son de gran utilidad durante el embarazo; por otra parte el enantiómero (*S*)-talidomida (**7**) es teratogénico (figura 8).¹⁴

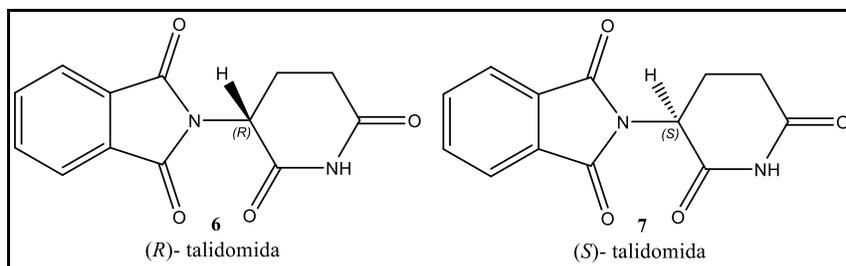


Figura 8: Enantiómeros de la talidomida.

Por este motivo es necesario conocer que compuesto quiral es el que se está produciendo, para no comercializar mezclas racémicas, a no ser que se haya demostrado que uno de los enantiómeros no es activo, por lo que no represente un daño a la salud del consumidor.¹⁵

3.1.2 CONFIGURACIÓN RELATIVA Y ABSOLUTA.

La configuración absoluta de un compuesto quiral es la disposición espacial de los cuatro átomos o grupos distintos enlazados o unidos al átomo quiral. Por otro lado, la configuración relativa es la relación determinada experimentalmente entre las configuraciones de dos moléculas; aun cuando no se conozcan sus configuraciones absolutas.¹⁶

3.2 Métodos de caracterización para compuestos quirales.

3.2.1 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. Esta técnica 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.¹⁷

El principal problema que presenta esta técnica es que requiere un cristal de la sustancia a analizar. Por ello se debe intentar la cristalización de la sustancia, esto a menudo no es fácil; más aún cuando se dispone de poca cantidad de producto. Además, en esta técnica no se puede aplicar en disoluciones, sistemas biológicos *in vivo*, sistemas amorfos (que son la mayoría dentro de los productos sólidos) o en gases.¹⁷

3.2.2 ROTACIÓN ÓPTICA

Antes de que se conociera la relación entre quiralidad y la actividad óptica, a los enantiómeros se les llamaba isómeros ópticos; ya que parecían idénticos, con la excepción de su interacción con la luz polarizada en un plano. Sin embargo, el término se aplicaba libremente a más de un tipo de isomería entre los compuestos ópticamente activos, este término ambiguo ha sido reemplazado por el término que los define con exactitud, *enantiómeros*. Dos enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas, excepto por la dirección en la que giran el plano de la luz polarizada.

La rotación óptica se refiere a la capacidad de una sustancia quiral para rotar el plano en el que oscila la luz polarizada linealmente. ¹⁸⁻²⁰

“Los compuestos enantioméricos giran el plano de la luz polarizada con la misma magnitud, pero en sentido opuesto”

Dependiendo del enantiómero desviará la luz en una cierta dirección: las sustancias que rotan la luz en sentido de las agujas del reloj son dextrógiras o isómero óptico (+), mientras que las que rotan la luz en la dirección opuesta son levógiras o isómero óptico (-). Los símbolos *R* y *S* así como α y β también se emplean para indicar la configuración. ²¹

Esta propiedad puede entenderse si se considera la luz polarizada linealmente como una superposición 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 (figura 9).

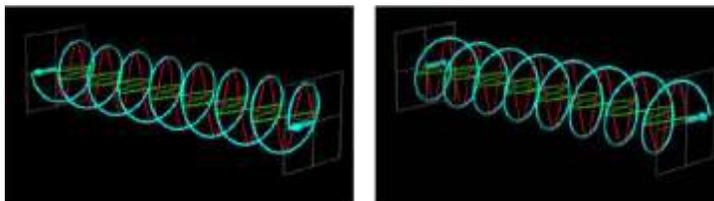


Figura 9: Luz polarizada circularmente a la derecha y luz polarizada circularmente a la izquierda. *Tomado de la referencia.* ²²

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. ¹⁸En seguida se muestra la descripción gráfica de dicho efecto (figura 10):

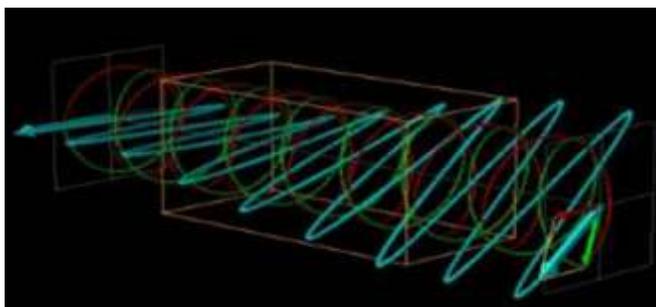


Figura 10: Desviación de la luz linealmente polarizada por la muestra. *Tomado de la referencia.* ²²

La polarimetría es una técnica conveniente para distinguir entre sí isómeros ópticamente activos, a partir de la medición de la rotación óptica de una sustancia; también es un criterio importante de identidad y pureza enantiomérica, pudiendo emplearse con fines cuantitativos. La rotación óptica varía con la temperatura, la longitud de onda de la luz incidente, el disolvente utilizado, la naturaleza de la sustancia y su concentración.

Si una solución contiene dos sustancias ópticamente activas y éstas no reaccionan entre sí, el ángulo de desviación será la suma algebraica de los ángulos de desviación de ambas (figura 11).

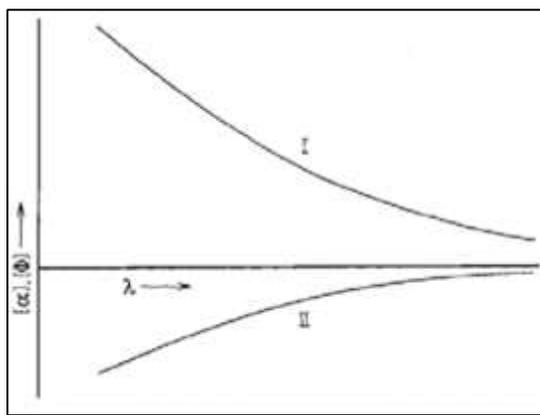


Figura 11: Comportamiento de α al variar la longitud de onda para un compuesto dextrógiro (I) y un compuesto levógiro (II). Tomado de la referencia.¹⁹

La rotación óptica proporciona datos de pureza óptica rápidos y de forma sencilla; sin embargo, su aplicación en la determinación exacta de excesos enantioméricos es muy limitada por una serie de razones:¹⁹

- El conocimiento de la rotación óptica específica del enantiómero puro es imprescindible.
- El valor de la rotación óptica depende de múltiples factores: pH, concentración del analito, temperatura, naturaleza o pureza del solvente.
- El analito debe poseer un poder óptico rotatorio medio o alto para poder determinar correctamente pequeñas diferencias de excesos enantioméricos.
- Una cantidad relativa de muestra es necesaria.
- La muestra no debe contener ningún otro analito quiral que contribuya al poder óptico rotatorio total.¹⁹

3.2.3 DICROÍSMO CIRCULAR (DC)

El dicroísmo circular es una técnica espectroscópica que utiliza dos haces circularmente polarizados; se define como la diferencia entre la absorción de luz polarizada circularmente hacia la derecha menos la absorción de luz polarizada circularmente hacia la izquierda ($CD = A^L - A^R$). El campo eléctrico usado tiene una longitud constante, pero rota según la dirección de propagación, formando un tipo de hélice en el espacio. Dependiendo de la forma de la hélice podemos tener luz polarizada hacia la izquierda (levógira) o hacia la derecha (dextrógira) (figura 12).¹⁰

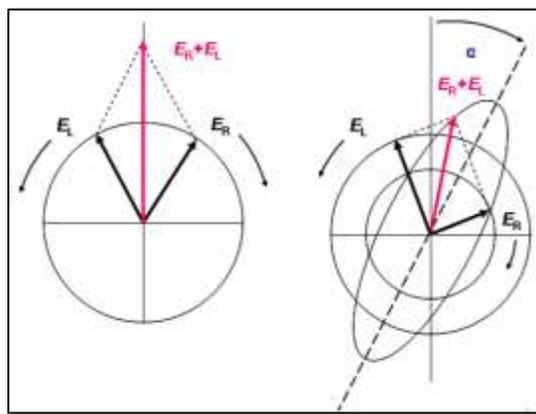


Figura 12: Luz polarizada circularmente E_L : Levógira, E_R : Dextrógira. Tomado de la referencia.¹⁰

El dicroísmo circular encuentra sus aplicaciones más importantes en el análisis conformacional y estructural de biomacromoléculas, como proteínas y ácidos nucleicos. Sin embargo, 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.²⁰

Dos enantiómeros de un compuesto presentan un espectro de DC idéntico, pero de signo contrario; de tal manera que una mezcla de ambos presenta una señal, que es la diferencia de ambos espectros. Si se conoce la elipticidad de un enantiómero puro, por comparación puede calcularse la pureza óptica de una mezcla. Además, el uso del DC y en particular el método del excitón quiral permiten establecer la configuración absoluta de moléculas orgánicas en disolución a nivel de microescala debido a su alta sensibilidad.

El fundamento de este método consiste en la interacción a través del espacio de los momentos de transición eléctrica entre dos cromóforos de un sistema quiral. Esta interacción provoca una división de los estados excitados cuyo resultado se observa en el espectro de UV-VIS y en el de DC. Por lo tanto, esta técnica sólo requiere de la presencia de dos o más cromóforos orientados de forma asimétrica, no tienen por qué ser iguales, ni tienen que estar presentes en la misma molécula para poder interaccionar. Su principal inconveniente es que no es una técnica de rutina, por lo que no se dispone de ella en muchos laboratorios; también posee los mismos inconvenientes que los expuestos para rotación óptica y es necesario que en la molécula estén presentes cromóforos.²¹

3.2.4 DICROÍSMO CIRCULAR VIBRACIONAL (VCD).

El dicroísmo circular vibracional puede ser visto como una extensión del dicroísmo circular, sólo que en este caso se utiliza energía en el rango del infrarrojo, por ello el término de vibracional. Esta pequeña diferencia permite analizar prácticamente todas las moléculas orgánicas, dado que por DC sólo se podían analizar moléculas que presentan cromóforos.

Es una de las técnicas más sencillas, ya que presenta ciertas ventajas respecto a otras; se realiza en disolución y en suspensión, situación que no aplica con la difracción de rayos X, no requiere una alta pureza enantiomérica, así como una excesiva purificación (siempre y cuando las impurezas no sean quirales).

La principal dificultad para espectros de VCD radica en el hecho de que las bandas que son ópticamente activas presentan muy baja intensidad, siendo diez mil a cien mil veces menos intensas que las del infrarrojo clásico, generando una gran demanda en los requerimientos ópticos y electrónicos de los instrumentos.¹⁰

3.2.5 ESPECTROSCOPIA DE ACTIVIDAD ÓPTICA RAMAN (AOR).

La actividad óptica Raman (AOR) es la espectroscopia quiróptica que se basa en el efecto Raman. Su definición es análoga a la del VCD, pero debido a la presencia de dos radiaciones de diferente origen, incidente y dispersada, hay más posibilidades de modular la polarización, y por tanto más formas de definir el fenómeno AOR. La espectroscopia Raman es especialmente útil para la caracterización de anillos y enlaces apolares o poco polares.

La primera definición de AOR llamada polarización circular incidente (incident circular polarization, ICP) corresponde a la forma original que se tenía de medir el fenómeno. Aquí se modula la radiación incidente en las dos formas circulares: polarizando a la derecha y polarizando a la izquierda, y se hace interaccionar con la muestra. La siguiente definición apareció en 1988, denominada polarización circular dispersada (scattered circular polarization, SCP) donde se observa el grado de polarización circular de la radiación dispersada. Las dos últimas formas de ROA son combinaciones de las dos primeras y se denominan DCP I y DCP II (Dual Circular Polarization).¹³ Estas cuatro definiciones de AOR se encuentran esquematizadas en la figura 13.¹⁰

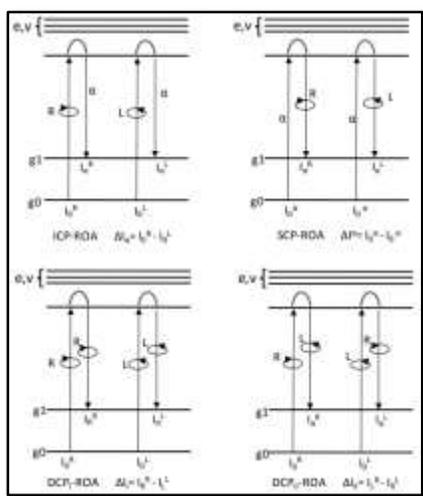


Figura 13: Diagramas de niveles de energía de las cuatro de definiciones ROA. Circular Dichroism: Principles and Applications. Copyright © 2000, John Wiley and Sons.

Algunas desventajas de la espectroscopia Raman son las siguientes:

- Para observar el débil esparcimiento Raman, es necesaria una fuente láser. Esto puede causar calentamiento local y/o fotodescomposición de la muestra.
- Algunos compuestos presentan fluorescencia al ser irradiados con un láser.
- Es más difícil obtener espectros con alta resolución.
- Un equipo Raman es mucho más caro.

Aunque cabe aclarar que la AOR puede ser aplicada a muestras en estado sólido, gaseoso o en solución.²²

3.2.6 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

La clave en el reconocimiento quiral es la formación de complejos diastereoisoméricos entre los enantiómeros y un selector quiral. El uso de la espectroscopia de RMN para la determinación de la composición enantiomérica de un compuesto se informó por primera vez en 1965; en este trabajo pionero, Raban y Mislow, reconocieron que la derivatización de un par de enantiómeros con un reactivo enantioméricamente puro daría como resultado diastereoisómeros que podrían tener diferentes desplazamientos químicos en el espectro de RMN. El área de los picos se usó para determinar la composición enantiomérica de la mezcla; el análisis del éster de 1- (o-fluorofenil) etanol con la mezcla racémica del ácido 2-fenilpropiónico, en este primer informe demostró la viabilidad de la espectroscopia de RMN para la determinación de la composición enantiomérica.²³

En 1966, Pirkle demostró que la estrategia descrita por Raban y Mislow para determinar la composición enantiomérica también podría explotarse mediante el uso de un agente de solvatación quiral enantioméricamente puro. En lugar de formar complejos diastereoisoméricos acoplados covalentemente, un agente solvatante quiral se asocia con el compuesto en estudio a través de interacciones no covalentes. La diferenciación de los enantiómeros es posible, porque los complejos asociados son diastereoisoméricos y / o porque los enantiómeros a menudo tienen diferentes constantes de asociación con el agente de solvatación quiral.

En 1970, Whitesides y Lewis describieron la primera aplicación de un complejo de lantánido quiral para determinar la composición enantiomérica en la espectroscopia de RMN. Bajo intercambio rápido, los complejos metálicos quirales son más similares en función a los agentes de solvatación quirales; bajo intercambio lento, los complejos metálicos quirales son similares a los agentes de derivación quiral.^{3,23}

Los núcleos de enantiómeros no se pueden distinguir, ya que residen en el mismo entorno químico; por lo tanto, son isócronos (mismo desplazamiento químico). El problema de la equivalencia intrínseca de los núcleos enantiotópicos puede superarse colocándolos en un entorno diastereoisomérico, lo que los convierte en diastereotópicos; por lo cual, distinguibles por RMN.

Esto puede llevarse acabo de diferentes maneras, entre las cuales destacan:

- a) **Derivación:** Al trabajar con mezclas de enantiómeros, éstos se hacen reaccionar, de manera individual, con un auxiliar quiral (agente de derivación quiral, ADQ), para obtener pares de diastereoisómeros en los que el sustrato y el auxiliar quiral se ensamblan covalentemente, los cuales generarán espectros de RMN diferenciables.²⁵
- b) **Uso de disolventes quirales:** Al usar disolventes ópticamente activos (agentes de solvatación quirales, CSA) los compuestos en cuestión serán solvatados por estos, dando lugar a agregados diastereoisoméricos, 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 paramagnético (reactivos de desplazamiento de lantánidos quirales, CLSR). Dicha unión provocará la formación de complejos diastereoisoméricos, cuyos espectros de RMN serán diferenciables.

Una vez que se han diferenciado las señales de los enantiómeros, la determinación del exceso enantiomérico simplemente requiere la identificación de las resonancias correspondientes de los dos enantiómeros y su integración en condiciones cuantitativas.^{3, 25}

3.2.6.1 Agentes que contienen algún metal en su estructura

Son compuestos que forman complejos organometálicos con los sustratos; los más clásicos son los reactivos lantánidos de desplazamiento quiral (CSLR). Estos utilizan metales lantánidos paramagnéticos como el europio y praseodimio, aunque en la última década se han desarrollado también con metales de transición paramagnéticos como el Pt.^{28,29}

Los reactivos lantánidos se forman a través de la reacción de una 1,3-dicetona con un haluro o nitrato lantánido trivalente en medio básico, produciendo un *tris*-dicetonato del metal lantánido o reactivo de desplazamiento (figura 14).

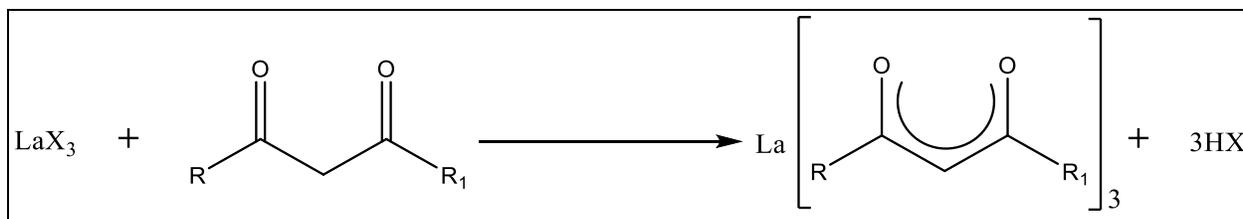


Figura 14: Formación de los reactivos lantánidos de desplazamiento.

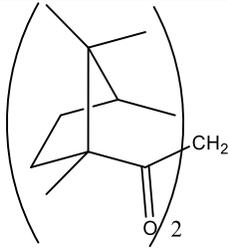
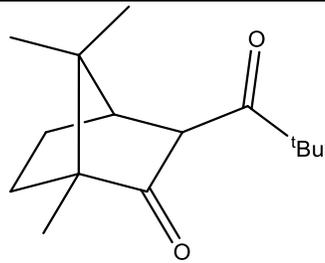
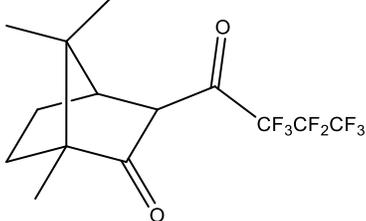
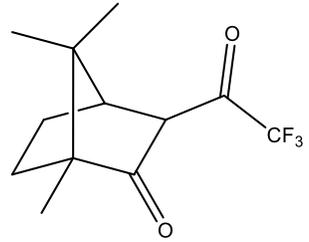
El complejo hexacoordinado resultante es un ácido de Lewis que forma complejos débiles de adición con una variedad de bases orgánicas.

Los reactivos lantánidos producen en RMN un desplazamiento a campos más bajos, la magnitud del desplazamiento refleja la distancia de cada protón al punto de la molécula ligada al lantánido. Este desplazamiento se llama *desplazamiento inducido*.²⁹

El origen del problema del estudio de los compuestos paramagnéticos radica en que frecuentemente es difícil encontrar condiciones adecuadas para su observación de manera directa, debido a tres causas fundamentales:

- ❖ Estos compuestos tienen como principal mecanismo de relajación una contribución espín electrónica, la cual es la contribución más eficiente y que da lugar a tiempos de relajación muy cortos que por consiguiente implican señales anchas.
- ❖ Los electrones no apareados crean un desplazamiento isotrópico importante debido al acoplamiento espín-nuclear con espín-electrónico. Esto da como resultado unas señales en los espectros con desplazamientos químicos totalmente inusuales.
- ❖ El paramagnetismo de los iones lantánidos también provoca el ensanchamiento de las señales, que es más pronunciada en campos altos que son los más utilizados hoy en día. Por esta razón se ha disminuido el uso de estos reactivos.²⁹

Tabla1: Reactivos de desplazamiento quiral comerciales

Estructura	Lantánido (L)	Abreviatura
 <p>Dicumyl-d-metanato</p>	Eu	Eu(dcm) ₃
 <p>pivaloil-d-canforato</p>	Eu	Eu(pvc) ₃
 <p>Heptafluoropropilhidroximetilén-d-canforato</p>	Eu Pr Yb	Eu(hfbc) ₃ Pr(hfbc) ₃ Yb(hfbc) ₃
 <p>Trifluoro hidroximetilén-d-canforato</p>	Eu Pr Yb	Eu(tfc) ₃ Pr(tfc) ₃ Yb(tfc) ₃

3.2.6.2 Agentes de solvatación quiral (CSA)

Los Agentes de solvatación quiral (CSA), son compuestos ópticamente puros que forman complejos diastereoisoméricos temporales con cada una de las formas enantioméricas del soluto (R^* y S^*). Los complejos formados son diastereoisómeros y por lo tanto son diferenciables en RMN; donde la integración de sus bandas determina la pureza enantiomérica.

La formación de los complejos es a través de un equilibrio rápido y reversible donde el disolvente juega un papel muy importante. Las señales en RMN para cada enantiómero corresponden a la media de la señal del enantiómero libre y el enantiómero asociado.²⁹

El uso de los (CSLR) y (CSA) en los experimentos de RMN permite conocer los excesos enantioméricos, pero no permiten asignar la estereoquímica absoluta de los diastereoisómeros formados por los desplazamientos químicos inducidos por el uso de disolventes quirales o reactivos de desplazamiento quiral.

3.2.6.3 Agentes de derivación quirales (ADQ)

Los métodos para la asignación de la configuración absoluta mediante agentes derivatizantes quirales (ADQ) se basan en las diferencias en los desplazamientos químicos que se observan en los espectros de RMN de dos diastereoisómeros formados. Los diastereoisómeros se pueden formar entre el sustrato con los dos enantiómeros de un ADQ o los dos enantiómeros del sustrato con uno de los enantiómeros del ADQ, para así lograr una mayor rigidez conformacional y diferencias significativas en los espectros de RMN.

Este método suele ser de aplicación general y se utilizan tanto para la determinación de la configuración absoluta como para la composición enantiomérica.²⁵

Existen varios criterios que se deben cumplir cuando se usa un ADQ para el análisis de la diferenciación enantiomérica, los criterios son:

- a) El ADQ debe ser enantioméricamente puro.
- b) No puede haber pérdida de configuración de los reactivos durante el procedimiento de derivación.
- c) Es esencial que no haya resolución cinética en la reacción de derivación. La resolución cinética ocurre si un enantiómero reacciona más rápido que el otro y la reacción no se ha ejecutado lo suficiente como para asegurar que ambos enantiómeros hayan reaccionado completamente con el agente derivatizante quiral.

Muchos de estos sistemas implican la formación de un derivado que adopta una conformación específica, de modo que las resonancias en el derivado exhiben perturbaciones predecibles en sus desplazamientos químicos que pueden usarse para asignar la configuración absoluta (figura 15).^{15, 25}

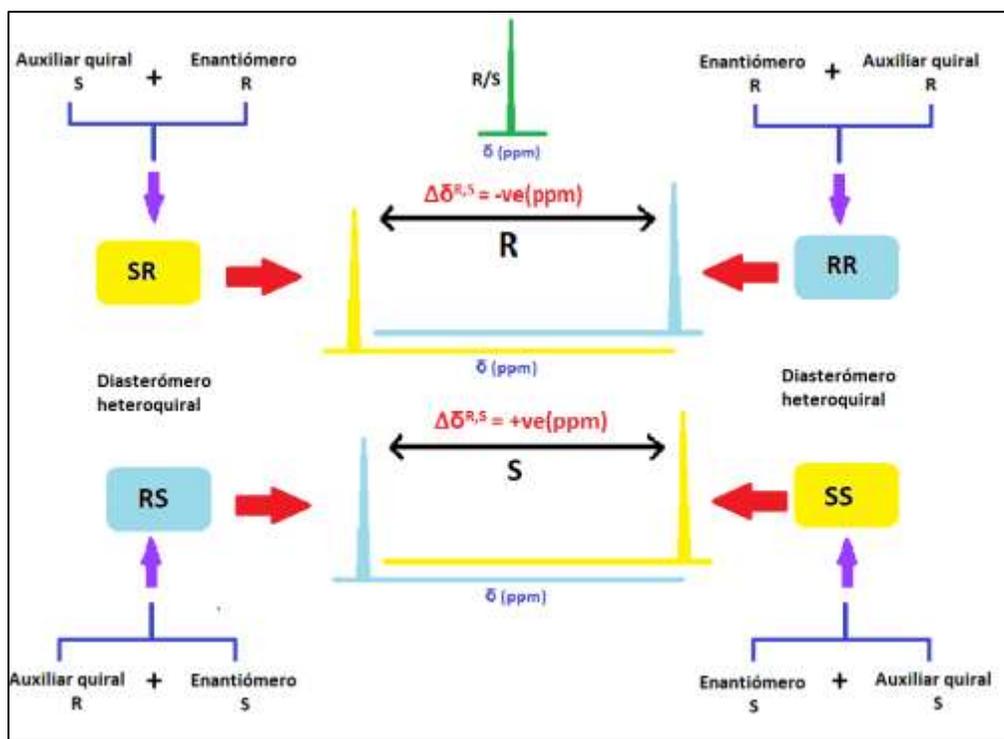


Figura 15: Diagrama de la estrategia para la asignación de la configuración absoluta por RMN.

El primer informe en el que se utilizaron agentes de derivación quirales en la asignación de la configuración absoluta fue de Dale y Mosher en 1973. En este estudio histórico, el ácido α -metoxi- α trifluorometilfenilacético (1-MTPA) se usó como un agente derivatizante quiral para la asignación de la configuración absoluta de los alcoholes secundarios. La derivatización produce un éster y dos características clave permiten la asignación de la configuración absoluta: una es que el derivado de éster adopta una conformación preferida y el otro es que el anillo de fenilo del MTPA protege el sustrato y permite la diferenciación de los dos grupos sustituyentes del alcohol secundario. El protocolo consiste en preparar derivados del compuesto en estudio con (R) y (S) –MTPA; los cambios químicos se miden en cada uno de los derivados y se restan entre sí. Si el valor en el derivado (S) se resta del valor en el derivado (R), se obtiene una serie de valores de $\Delta\delta^{RS}$ (figura 16).²⁵

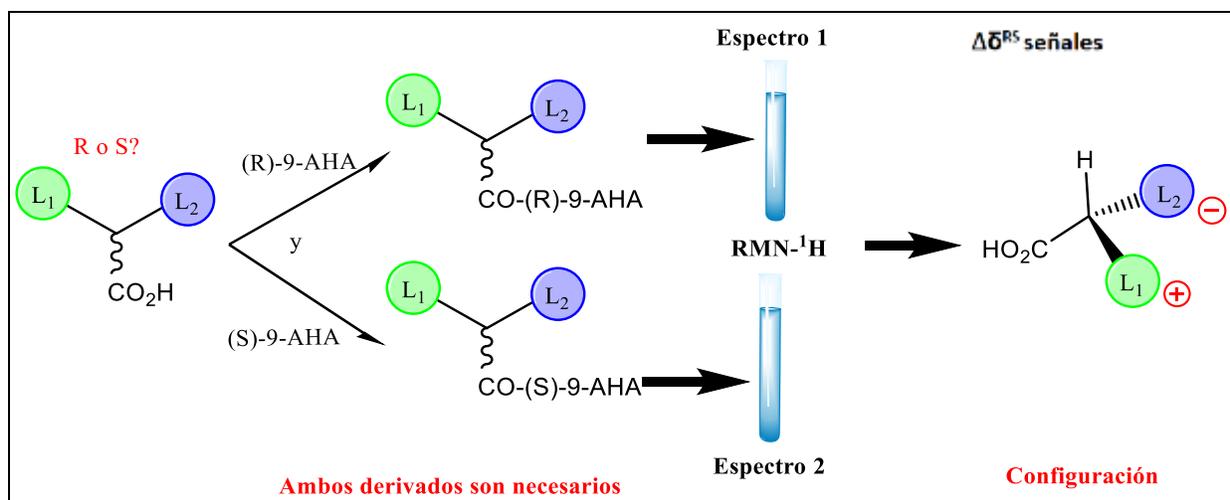


Figura 16: Modelo para la asignación de la configuración absoluta de ácidos carboxílicos.

Las características generales observadas con MTPA (adopción de una conformación preferida y un anillo aromático para el blindaje) se han explotado en muchos otros agentes de derivación de RMN quirales. De hecho, en su primer informe, Dale y Mosher examinaron el ácido α -metoxifenilacético (2-AMP) y el ácido mandélico, como agentes de derivación quiral y observaron que los valores de $\Delta\delta^{RS}$ con ambos eran mayores que aquellos con MTPA; Un problema con el 2-AMP en los primeros estudios fue la racemización excesiva del reactivo.

Hoy en día, el "método Mosher modificado" combina el uso de instrumentos de alto campo con métodos de RMN 2D para determinar los cambios químicos de las resonancias superpuestas en los espectros de RMN ¹H. Es posible usar RMN-¹³C también, lo que puede ser especialmente útil si uno o más de los grupos sustituyentes del compuesto en estudio no tiene átomos de hidrógeno.

En espectros de RMN-¹H complicados con resonancias superpuestas es posible registrar un espectro de RMN unidimensional excitado selectivamente como una forma de simplificar el espectro. Este procedimiento se demostró en los derivados de MPA de mentol, borneol y varios productos naturales. Usando una mezcla de derivatización que consta de dos partes (R)-MPA y una parte (S)-MPA es posible analizar ambos derivados simultáneamente en el mismo tubo de RMN y eliminar la necesidad de dos reacciones de derivatización separadas.

Los métodos descritos hasta ahora para asignar la configuración absoluta implican el uso de la forma (*R*) y (*S*) del reactivo quiral; a veces es posible preparar un derivado del compuesto quiral en estudio con solo un enantiómero del agente derivatizante quiral, registrar los cambios en los cambios químicos que ocurren al disminuir la temperatura de la sonda de RMN y correlacionar los valores de $\Delta\delta^{\text{Temp}_1\text{Temp}_2}$ con configuración absoluta (figura 17).²⁵

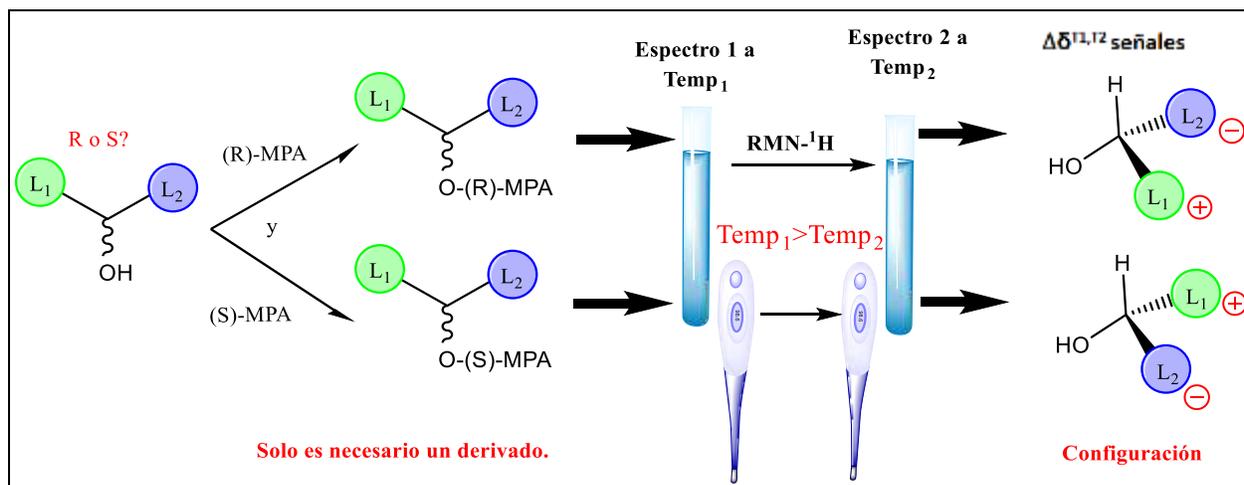


Figura 17: Modelo para la asignación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios por derivatización simple.

Los ADQ's más clásicos y conocidos son el ácido de Mosher o ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético (MTPA) (**8,9**) y su correspondiente cloruro de ácido (**10,11**)^{9,26}. (Figura 18)

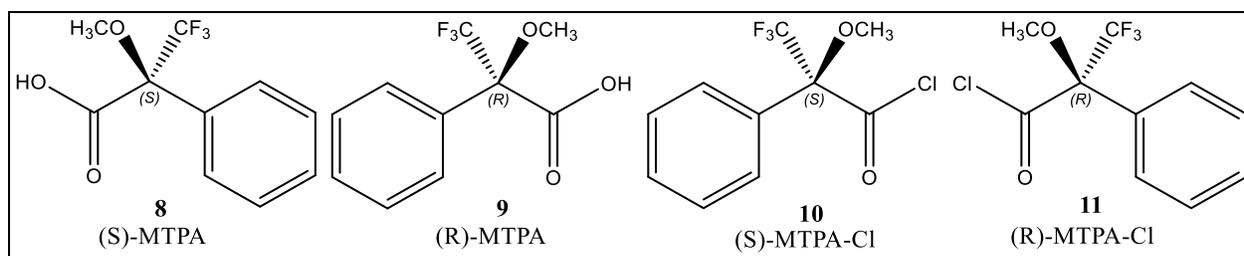


Figura 18: Enantiómeros del ácido de Mosher (MTPA-(*R,S*)) y su correspondiente cloruro de ácido.

Aparte del MTPA, también son muy conocidos como ADQ's el ácido fenilmetoxiacético (MPA, **12**), el ácido 9-antrilmetoxiacético (9-AMA, **13**), 9-antrilhidroxiaacetato de etilo (9-AHA, **14**), la Boc-fenilglicina (BPG, **15**) y el ácido 2-naftil-2-terc-butoxiacético (2-NTBA, **16**). Todos estos reactivos poseen ciertas características estructurales comunes tales como un grupo que permite realizar en anclaje al sustrato (grupo ácido o un hidroxilo), un grupo polar necesario para fijar una determinada conformación (OMe, BocNH, CF₃, O^tBu, etc.) y finalmente, el grupo con un marcado carácter anisotrópico (fenilo, antrilo, etc.) (Figura 19).²⁷

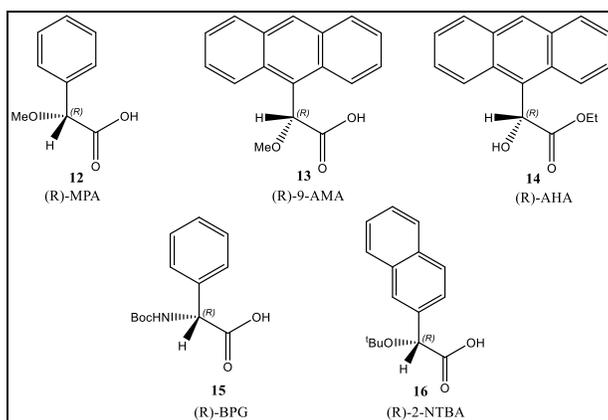


Figura 19: Agentes quirales de derivación comunes para análisis de RMN.

La elección del ADQ adecuado depende de la naturaleza o grupo funcional del sustrato. El MPTA normalmente se utiliza con sustratos que son alcoholes o aminas, formando ésteres o amidas diastereoisoméricas (figura 20).²⁷

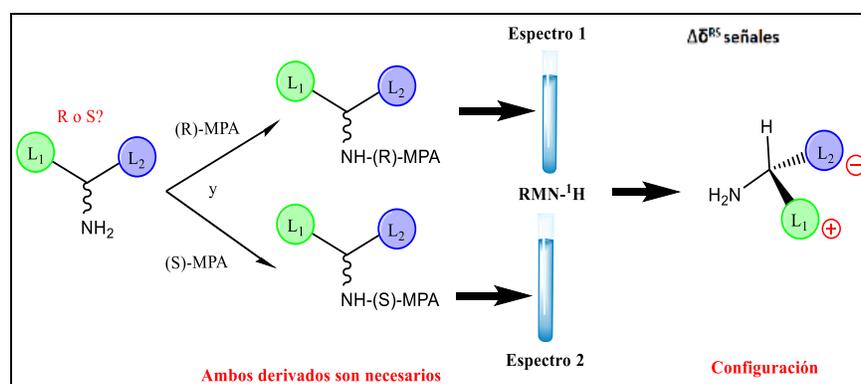


Figura 20: Modelo para la asignación de la configuración absoluta de aminas primarias por derivación doble (MPA como reactivo).

Otro aspecto que se debe de tomar en cuenta para elegir al ADQ adecuado es que las señales de los espectros de RMN de los derivados diastereoisoméricos no estén demasiado cerca una de otra ($\Delta\delta^{RS}$ pequeña). En este caso, un cambio a un reactivo potente puede ser una solución costosa en algunos casos (por ejemplo, MPA para 9-AMA con alcoholes secundarios) debido a que es necesaria la preparación de un nuevo derivado. Otras alternativas para aumentar los valores de $\Delta\delta^{RS}$ incluyen adquirir espectros de RMN a temperaturas más bajas o añadiendo una sal de bario a la muestra de RMN, pero estos funcionan cuando se usa una MPA como reactivo auxiliar y alcoholes secundarios como sustratos. Del mismo modo, bajar la polaridad del disolvente de RMN conduce a un aumento de los valores de $\Delta\delta^{RS}$, pero solo en aminas usando MPA.

Por estas razones es necesario encontrar agentes de derivación quiral (ADQ), los cuales sean viables en la diferenciación y asignación de la configuración absoluta de aminas y alcoholes α -quirales.

Este trabajo se centra en probar el uso de diferentes agentes de derivación quiral para la diferenciación y asignación de la configuración absoluta de aminas y alcoholes α -quirales. Se propone el uso de los agentes de derivación quiral: cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) y cloruro de (1R)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**) para la diferenciación y asignación de la configuración absoluta de aminas α -quirales; ya que se han presentado estudios donde se utilizan como agentes derivatizantes en aminas para la diferenciación enantiomérica por medio de la técnica de Rayos X.³³

También se propone el uso del ADQ (1R)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) para la diferenciación y asignación de la configuración absoluta de aminas α -quirales, debido a que en los trabajos de Haberhaver, T. et & al.³⁴ y de Westhey, J. et & al.³⁵ se utiliza como agente derivatizante en aminas para la diferenciación enantiomérica por medio de la técnica de cromatografía de gases.

Para la diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales se propone el uso del agente de derivación quiral (1R)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**), ya que se han presentado estudios donde se utiliza como agente derivatizante en alcoholes para la diferenciación enantiomérica por medio de cromatografía de gases³⁵ y líquidos³⁹.

También se propone el uso del ADQ cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) para la diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales, debido a que en los trabajos de Redondo, J. et & al.³⁶, Jurczak, J. et & al.³⁷ y Bondi, S. et & al.³⁸ se utiliza como agente derivatizante en alcoholes para la diferenciación enantiomérica por medio de RMN-¹H.

Finalmente se propone el uso del agente derivación quiral (-)-clorometil mentil éter (**20**) para la diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales; ya que en el trabajo de Frank A.L. Anet et & al.⁴⁰ se analiza su funcionamiento como agente derivatizante debido a que adopta una conformación específica.

Se probará si estos compuestos son importantes en su uso como agentes de derivación quiral, por lo que se plantea hacer derivados con estos agentes propuestos y un sustrato (aminas y alcoholes α -quirales). Se analizará si los diastereoisómeros formados generan diferencias significativas en el desplazamiento químico en el experimento de RMN de ¹H y ¹³C; es decir, diferencias mayores al error experimental que es de 0.1 ppm.⁴¹

La manera en que se formaran los diastereoisómeros de las aminas α -quirales es por medio del anclaje de los diferentes ADQ a las aminas; por medio de reacciones con un mecanismo de tipo S_N2 , para posteriormente llevar a cabo el análisis de los espectros de RMN de los pares de diastereoisómeros y obtener el $\Delta\delta$. Con lo cual se determinará su viabilidad como agentes de derivación quiral en la diferenciación y asignación de la configuración absoluta.

Por otro lado, la forma en que se llevara a cabo la formación de los diastereoisómeros de los alcoholes α -quirales es mediante el anclaje de los diferentes agentes de derivación quiral con la mezcla racémica de los alcoholes; por medio de reacciones con un mecanismo de tipo S_N2 , para posteriormente llevar a cabo el análisis de los espectros de RMN de la mezcla de los diastereoisómeros y obtener el $\Delta\delta$. Con lo cual se determinará su viabilidad como agentes de derivación quiral en la diferenciación enantiomérica.

4. OBJETIVOS

Determinar si los compuestos propuestos son funcionales como agentes quirales de derivación para la diferenciación enantiomérica y la determinación de la configuración absoluta de aminas y alcoholes α -quirales por RMN- ^1H y RMN- ^{13}C . Los agentes de derivación propuestos son: **17**, **18**, **19** y **20** (Figura 21).

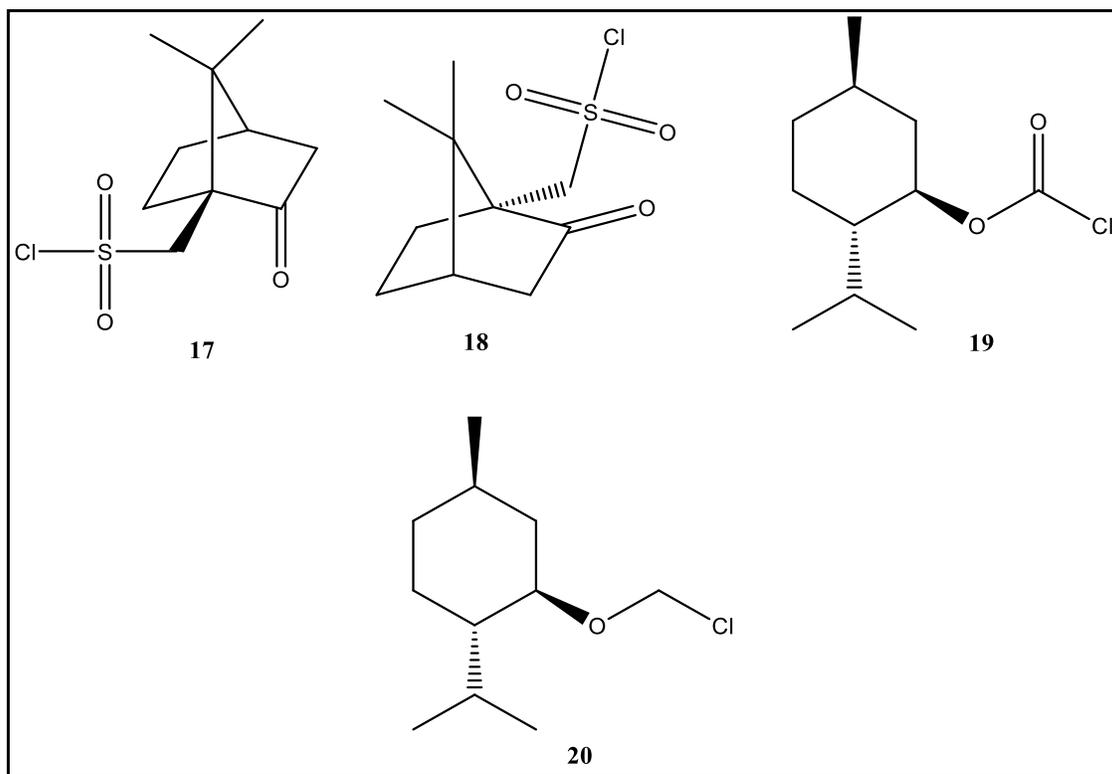


Figura 21: Agentes quirales de derivación propuestos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Diferenciación enantiomérica de aminas α -quirales por RMN

5.1.1 DIFERENCIACIÓN ENANTIOMÉRICA DE AMINAS ALFA-QUIRALES POR RMN USANDO LOS AGENTES DE DERIVACIÓN QUIRAL CLORURO DE (1S)-(+)-(10)-CANFORSULFONILO (17) Y CLORURO DE (1R)-(-)-(10)-CANFORSULFONILO (18)

Las distintas aminas α -quirales (**21**, **22**, **23**, **24**, **25**, **26**, **27** y **28**) (figura 22), las cuales provienen de aminoácidos protegidos en su extremo ácido carboxílico y tienen una estereoquímica S, se hicieron reaccionar con los agentes de derivación quiral: cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) y cloruro de (1R)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**); para generar las sulfonamidas (**31a**, **31b**, **32a**, **32b**, **33a**, **33b**, **34a**, **34b**, **35a**, **35b**, **36a**, **36b**, **37a**, **37b**, **38a** y **38b**) a través de un mecanismo S_N2 (figura 23). Las reacciones se llevaron a cabo en un medio alcalino utilizando como base Et₃N y como disolvente CH₂Cl₂, el cual se llevó a reflujo hasta que la cromatografía en capa fina no reveló la presencia de materia prima. Los productos se purificaron por medio de cromatografía en columna tipo flash, lo que redujo el rendimiento en algunos de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas.

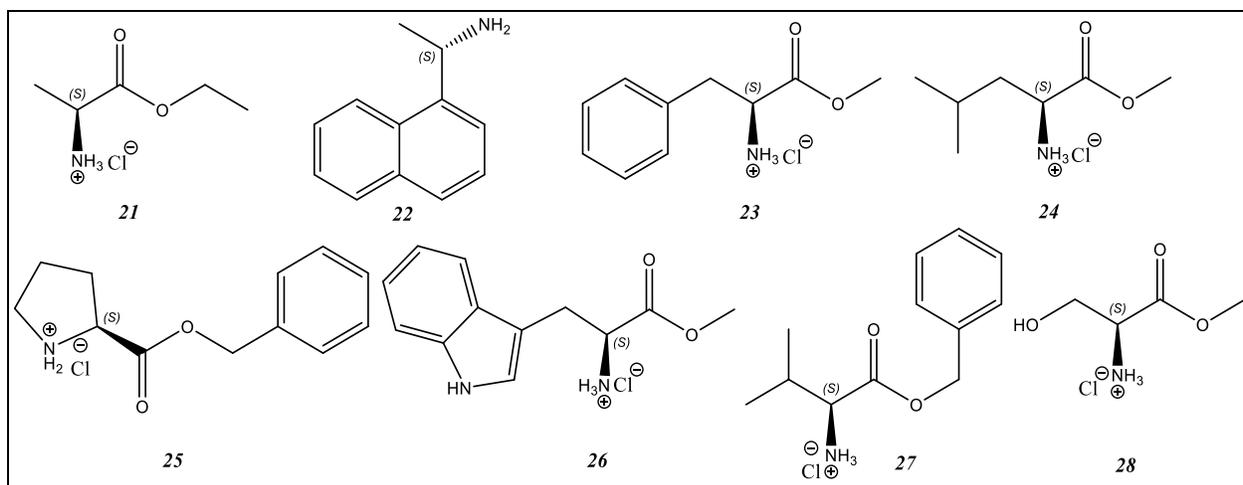


Figura 22: Aminas α -quirales empleadas para síntesis de los diastereoisómeros de las sulfonamidas.

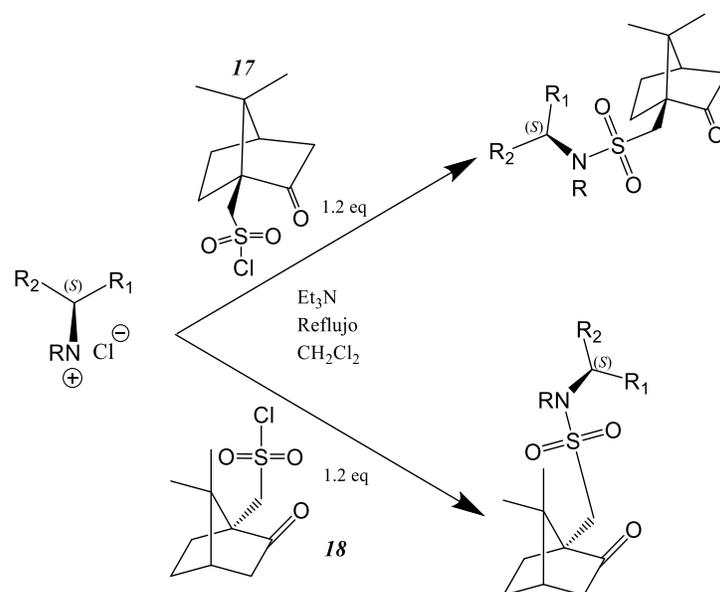


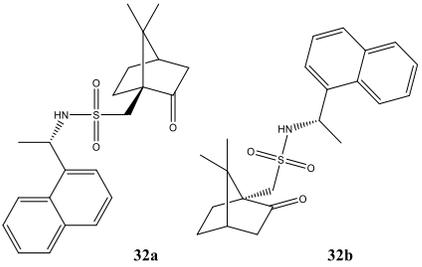
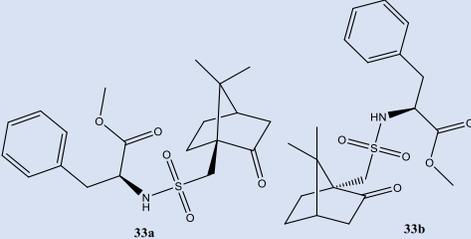
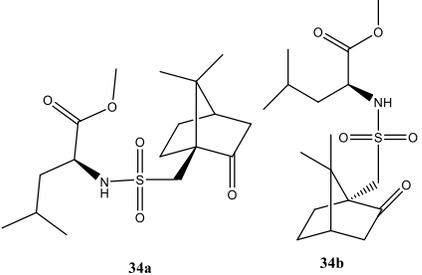
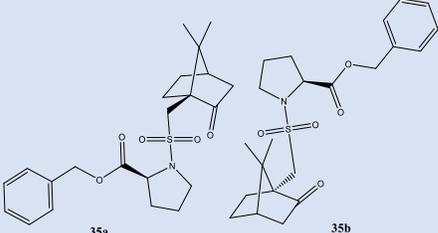
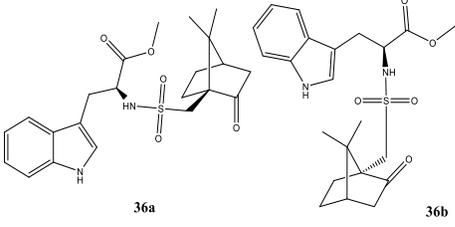
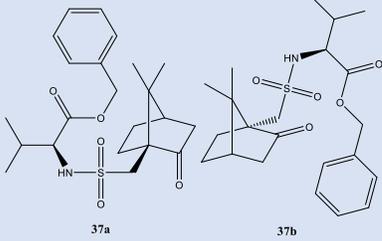
Figura 23: Síntesis general de las sulfonamidas (**31a**, **31b**, **32a**, **32b**, **33a**, **33b**, **34a**, **34b**, **35a**, **35b**, **36a**, **36b**, **37a**, **37b**, **38a** y **38b**), empleando como agentes de derivación quiral a el cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) y al cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**).

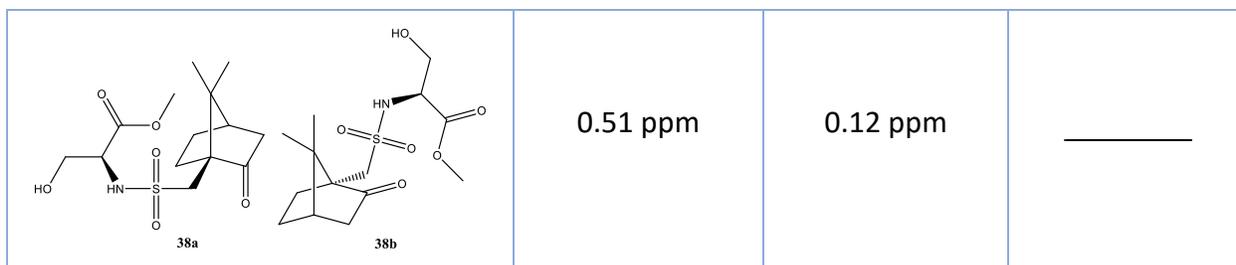
Una vez obtenidos los pares de diastereoisómeros (**31a-31b**, **32a-32b**, **33a-33b**, **34a-34b**, **35a-35b**, **36a-36b**, **37a-37b** y **38a-38b**) se adquirió la espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C , con el objetivo de determinar las diferencias entre sus desplazamientos químicos.

En la tabla 2 se presentan las principales diferencias de desplazamiento químico del experimento de RMN- ^1H de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas generadas.

Tabla 2: Análisis de las principales diferencias observadas a partir del experimento de RMN- ^1H , de los diferentes pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas sintetizadas.

Par de diastereoisómeros	$\Delta\delta^{a-b}$ NH de la sulfonamida	$\Delta\delta^{a-b}$ protones del metileno α a la sulfonamida del canforsulfonilo	$\Delta\delta^{a-b}$ protones de los metilos del canforsulfonilo.
	0.57 ppm	—	—

 <p>32a 32b</p>	0.60 ppm	a) -0.62 ppm b) -0.35 ppm	a) 0.28 ppm b) 0.61 ppm
 <p>33a 33b</p>	0.52 ppm	a) 0.18 ppm b) 0.22 ppm	_____
 <p>34a 34b</p>	0.74ppm	a) 0.11 ppm	_____
 <p>35a 35b</p>	_____	a) 0.16 ppm	_____
 <p>36a 36b</p>	0.39 ppm $\Delta\delta^{36a-36b}$ de 0.32 ppm en el NH del indol	a) 0.37 ppm b) 0.3 ppm	a) 0.12 ppm b) 0.29 ppm
 <p>37a 37b</p>	0.93 ppm	_____	_____



Para ejemplificar estas diferencias en la figura 24, se presenta la superposición de los experimentos de RMN-¹H de los compuestos **32a** y **32b**.

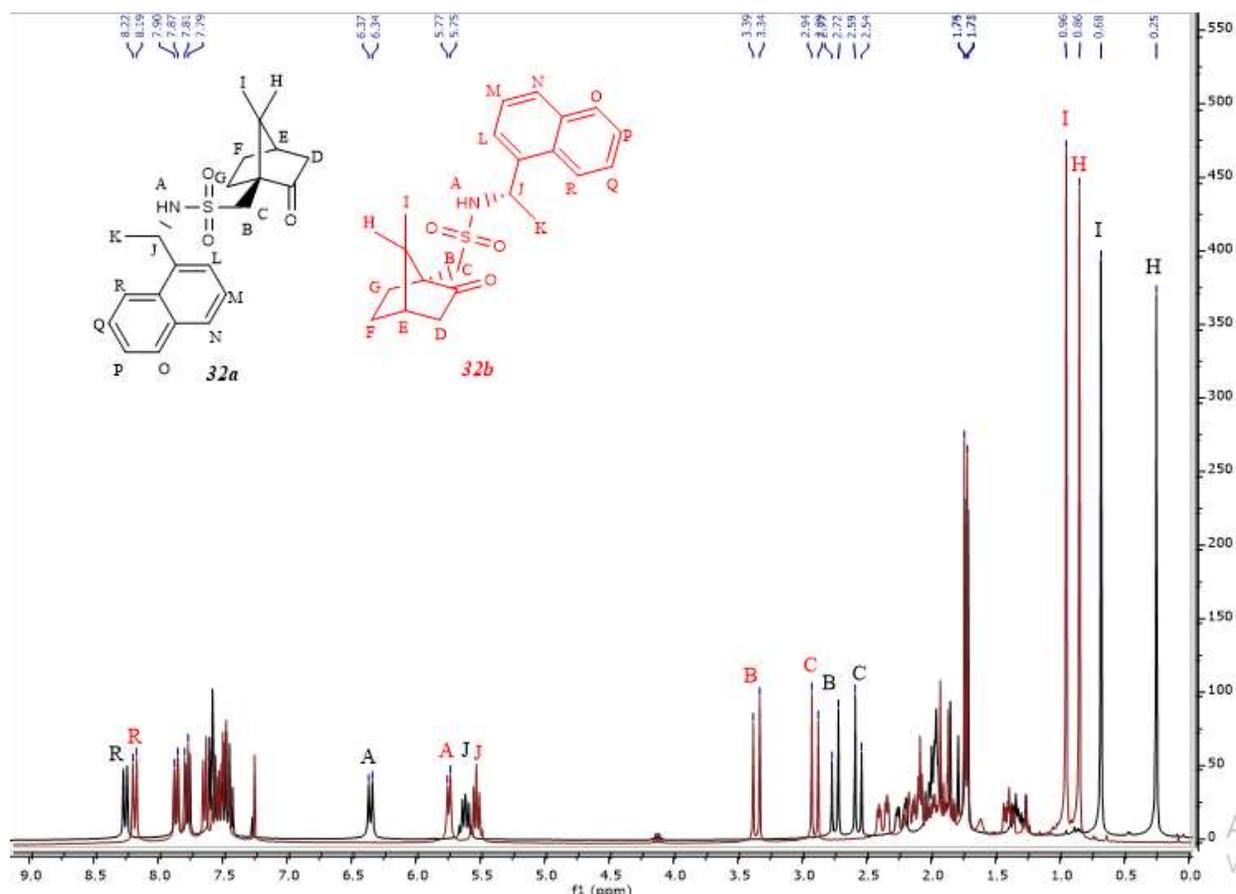


Figura 24. Comparación entre los espectros de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) de las sulfonamidas **32a** y **32b**.

En la figura 25 se presentan las estructuras de menor energía realizado por mecánica molecular (MM2), el cual se realizó en el programa ChemBio3D Ultra 13.0 para el par de diastereoisómeros **32a** y **32b**; con el objetivo de observar el arreglo conformacional de menor energía que toman cada uno de los diastereoisómeros. Se observa que el diastereoisómero (**32b**) del cloruro de (1*R*)-(10*S*)-canforsulfonilo (**18**) posee una configuración en la cual el protón de la sulfonamida está alineado en el mismo plano con uno de los oxígenos de la misma, lo que provoca una protección

y un desplazamiento hacia campo alto. Sin embargo, en el diastereoisómero (**32a**) del cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) y el protón de la sulfonamida no se encuentra en el mismo plano que los oxígenos, por lo que se genera una desprotección y un desplazamiento hacia campo bajo.

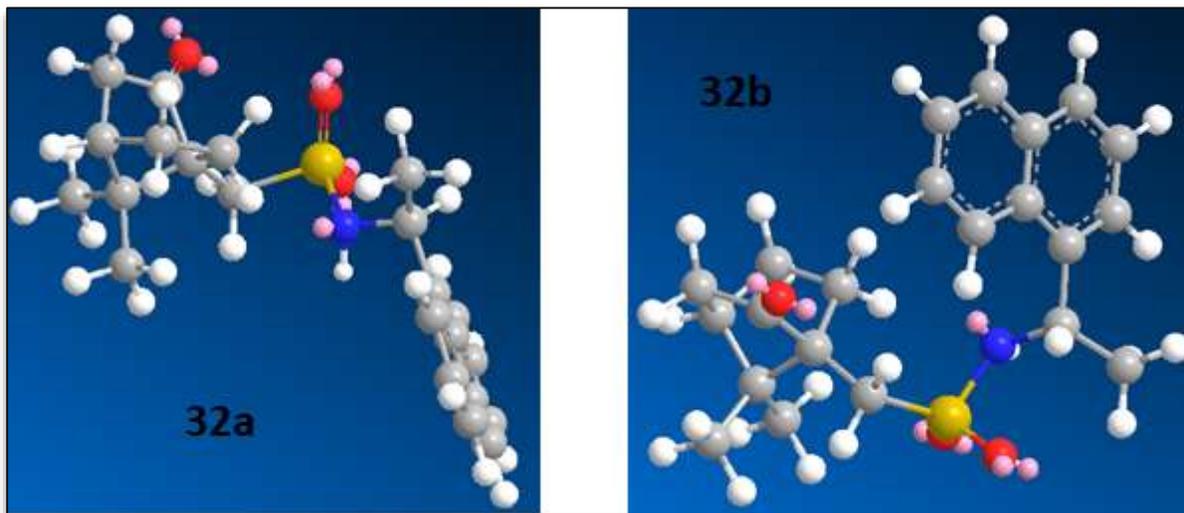
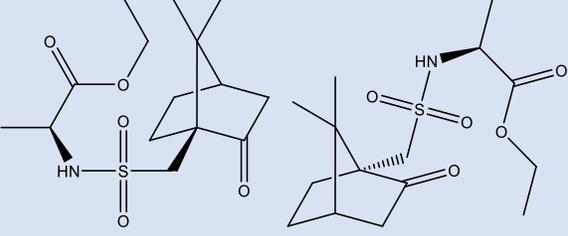
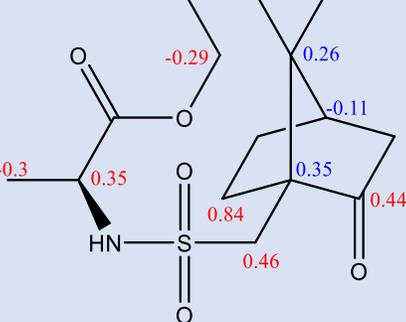
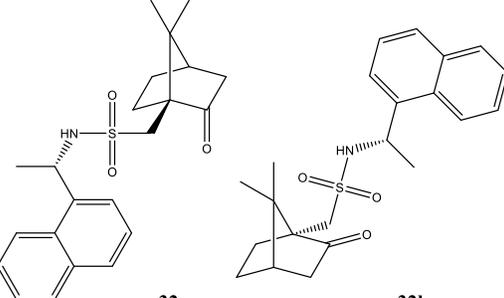
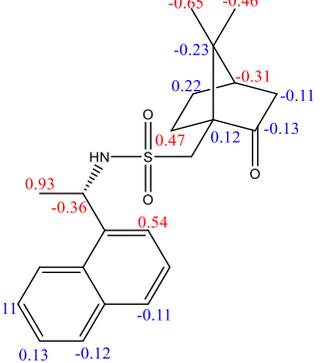
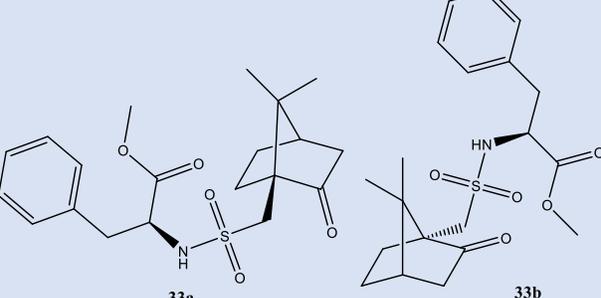
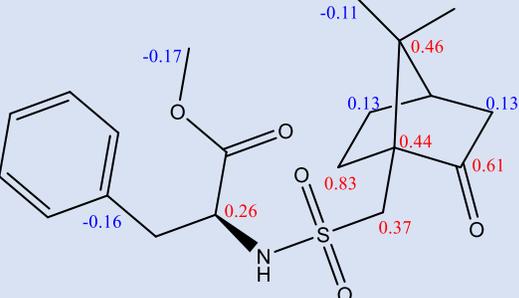
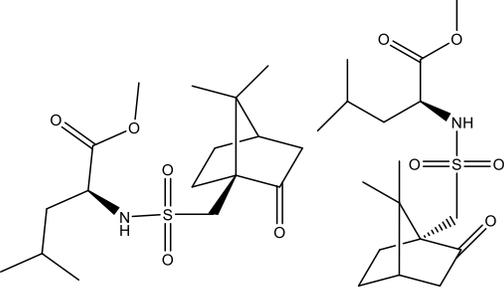
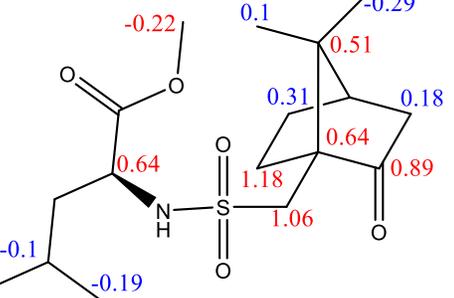


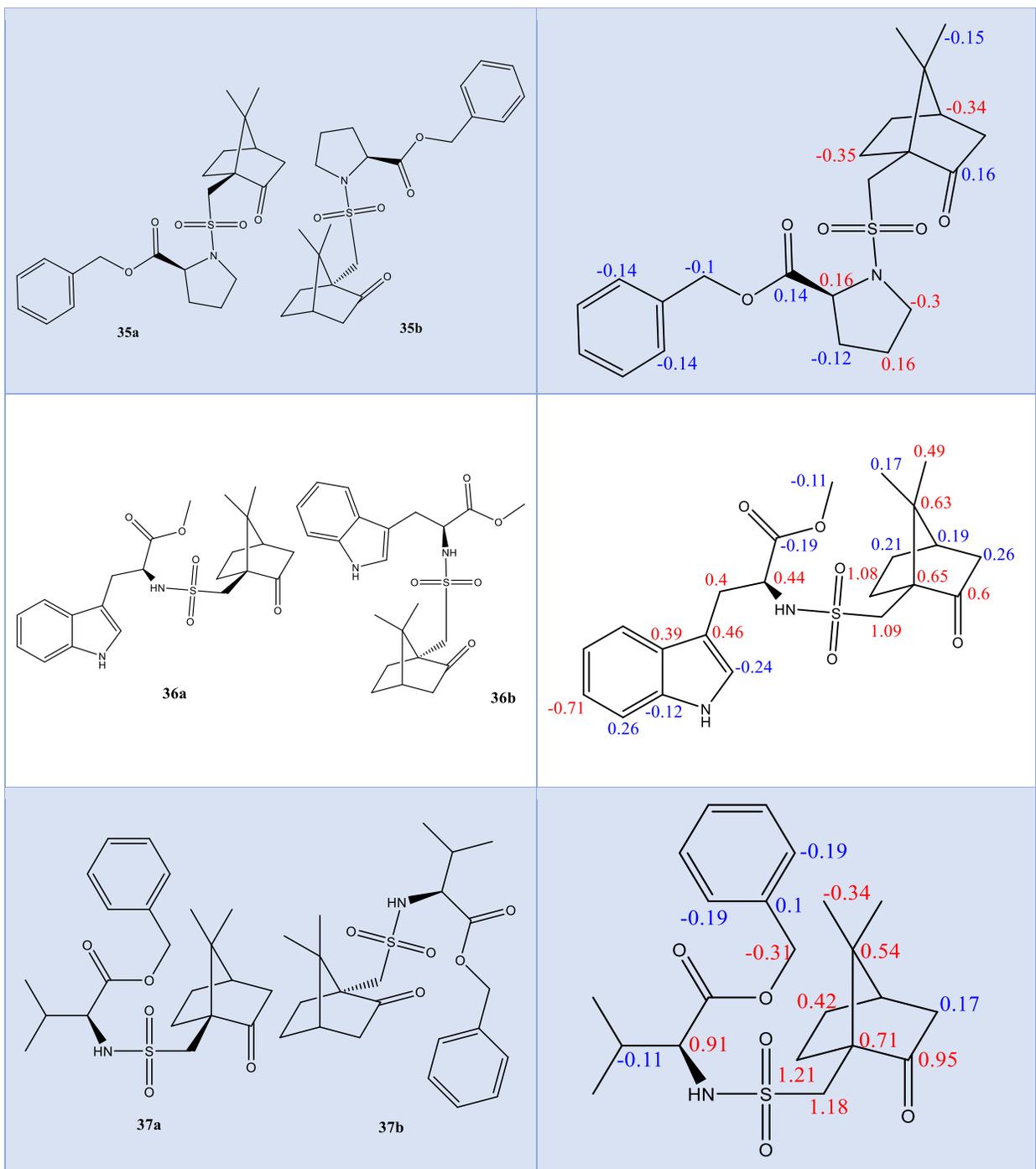
Figura 25. Representación en 3D de las sulfonamidas **32a** y **32b**.

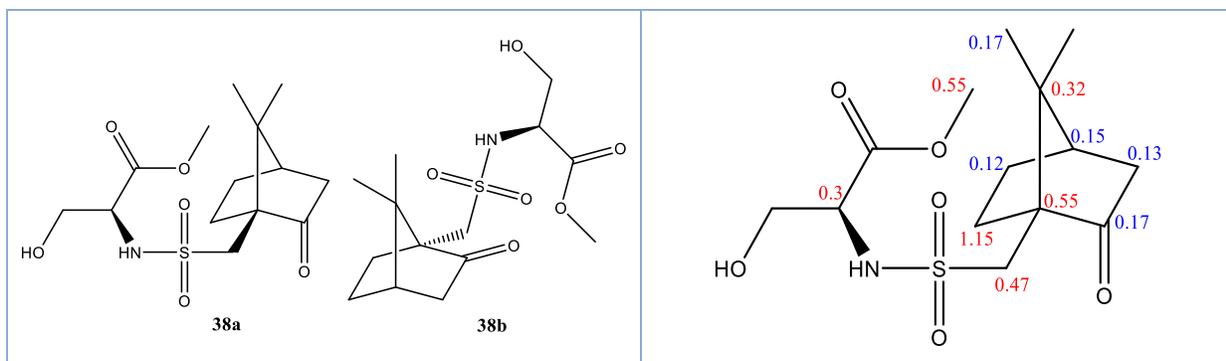
De manera general se puede expresar que los pares de diastereoisómeros (**31a-31b**, **32a-32b**, **33a-33b**, **34a-34b**, **35a-35b**, **36a-36b**, **37a-37b** y **38a-38b**) presentan diferencias significativas en el desplazamiento químico en el experimento de RMN-¹H en el protón de la sulfonamida (Tabla 2) con diferencias que van de 0.39 ppm a 0.93 ppm del desplazamiento químico entre diferentes pares de diastereoisómeros; además se observó que cuando la amina tiene un sustituyente aromático se observan cambios en el metileno α al canforsulfonilo y en los metilos del canforsulfonilo, esto puede deberse a la anisotropía del sustituyente aromático.

Por otro lado, en la tabla 3 se presentan las principales deltas en el desplazamiento químico experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas generadas; los $\Delta\delta$ mayores se encuentran de color rojo y los $\Delta\delta$ menores se encuentran de color azul. Dichas diferencias se llevaron a cabo restando las señales del diastereoisómero del cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) con las del cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**).

Tabla 3: Análisis de las principales deltas en el desplazamiento observadas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los diferentes pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas sintetizadas.

Par de diastereoisómeros	$\Delta\delta$ a partir de la RMN- ¹³ C
 <p>31a 31b</p>	
 <p>32a 32b</p>	
 <p>33a 33b</p>	
 <p>34a 34b</p>	





Para ejemplificar estas diferencias en la figura 26, se presenta el experimento de RMN-¹³C de los compuestos **37a** y **37b**, donde se observan las diferencias señaladas en la tabla 3.

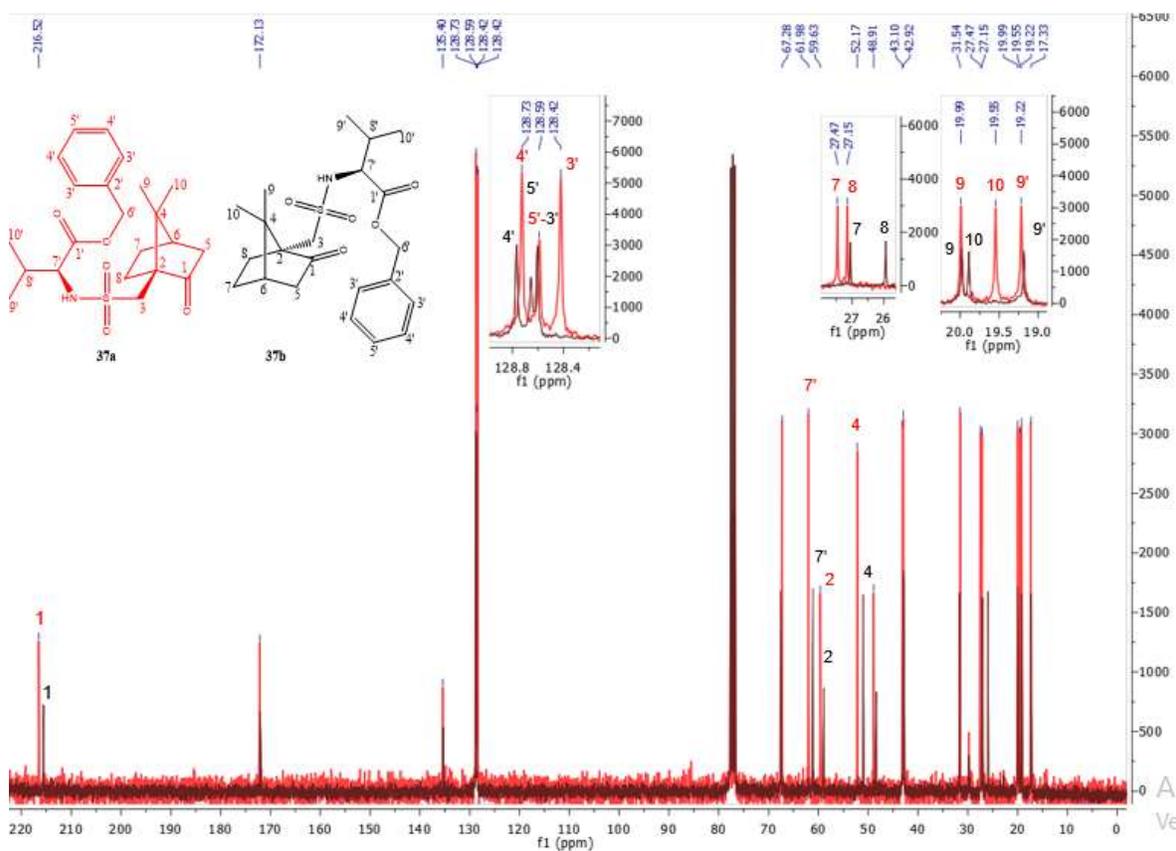


Figura 26. Comparación entre los espectros de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) de las sulfonamidas **37a** y **37b**.

De manera general se puede expresar que los pares de diastereoisómeros (**31a-31b**, **32a-32b**, **33a-33b**, **34a-34b**, **35a-35b**, **36a-36b**, **37a-37b** y **38a-38b**) presentan diferencias significativas en el desplazamiento químico obtenido a partir del experimento de RMN-¹³C, estos cambios se observan en la tabla 4.

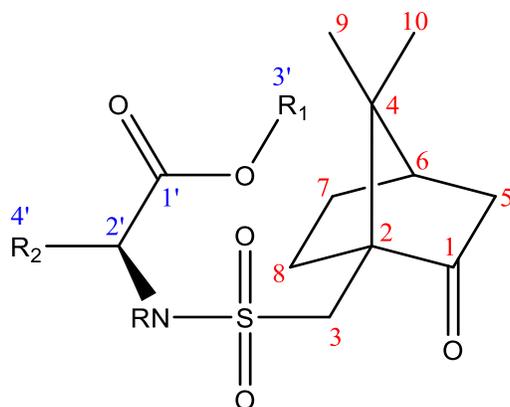


Figura 27: Estructura general de las sulfonamidas.

Tabla 4: Diferencias generales en el desplazamiento químico observadas a partir de los espectros de RMN-¹³C de los pares de diastereoisómeros generados.

Carbono	Intervalo del $\Delta\delta^{a-b}$
Carbono de la cetona (C_1)	-0.13 ppm a 0.95 ppm
Carbono cuaternario α a la cetona (C_2)	0.12 ppm a 0.71 ppm
Metileno α a la sulfonamida (C_3)	0.37 ppm a 1.18 ppm
Carbono cuaternario α a los metilos del canforsulfonilo (C_4)	-0.23 ppm a 0.63 ppm
Metileno β de la cetona del canforsulfonilo (C_8)	-0.35 ppm a 1.21 ppm
Metino asimétrico α al nitrógeno (C_2')	-0.36 ppm a 0.91 ppm
Carbono α al oxígeno del éster (C_3')	-0.31 ppm a 0.55 ppm
Carbono α al metino asimétrico de la sulfonamida (C_4')	-0.3 ppm a 0.93 ppm

De manera general se observa que el cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) genera un entorno químico en los diastereoisómeros formados distinto al que se genera con el cloruro de (1R)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**). Esto se aprecia en el cambio en el desplazamiento que tienen los carbonos de los diastereoisómeros con cada uno de los ADQ; lo cual se debe a la conformación espacial que toma cada una de estas moléculas.

A continuación, con el objetivo de determinar si las diferencias en el desplazamiento químico que se observan en RMN de H^1 y C^{13} se mantienen al cambiar la forma de hacer la derivación quiral, se hizo reaccionar al cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) con la mezcla racémica de la DL-Serina clorhidrato de éster metílico (**29**) para generar las sulfonamidas **39a** y **39b** correspondientes, (figura 28).

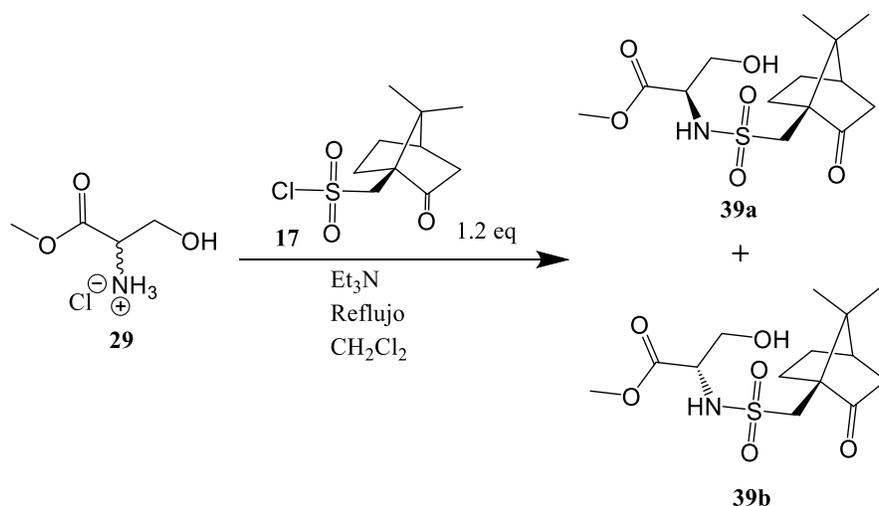


Figura 28: Síntesis general de las sulfonamidas (**39a** y **39b**), empleando como ADQ cloruro de (1*S*)-(+)-(10*S*)-canforsulfonilo (**17**).

Una vez generada la mezcla diastereoisomérica (**39a** y **39b**) se adquirió la espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C , con la finalidad de obtener las diferencias entre sus desplazamientos químicos.

En la figura 29 se presenta el experimento de RMN- ^1H del par de diastereoisómeros **39a** y **39b**, en el cual se observa que el protón de la sulfonamida **39a**, que exhibe un desplazamiento químico de 6.51 ppm, se desplaza a campo alto en el compuesto **39b** por lo que se genera un $\Delta\delta^{40a-40b}$ de 0.79 ppm.

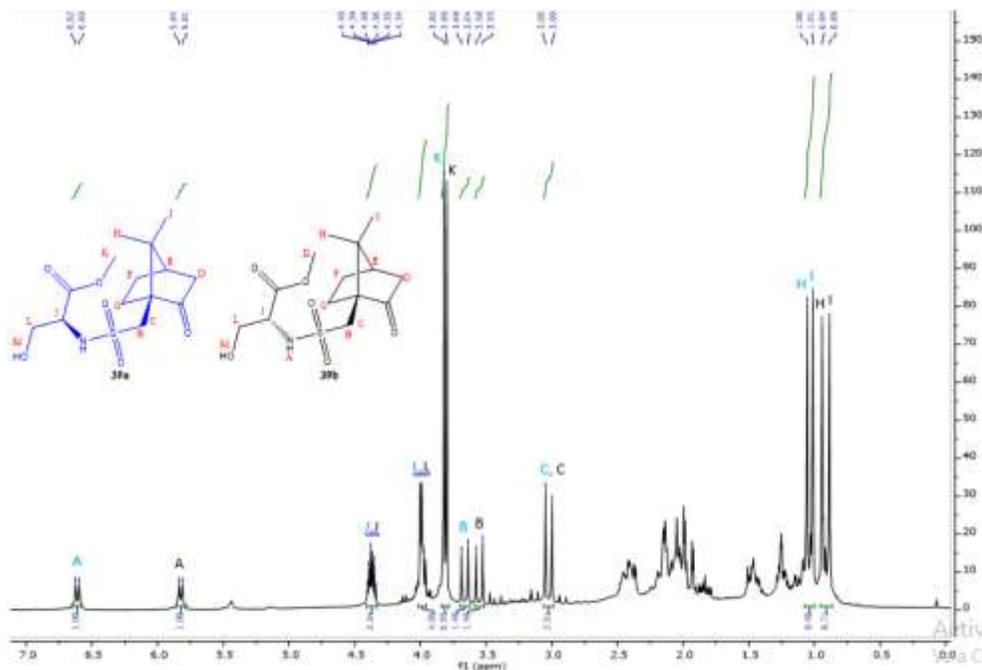


Figura 29: Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la mezcla de diastereoisómeros **39a** y **39b**.

En la figura 30 se presentan las principales diferencias de desplazamiento del experimento de RMN-¹³C de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas **39a-39b** generadas; los $\Delta\delta$ mayores se encuentran de color rojo y los $\Delta\delta$ menores se encuentran de color azul. Dichas diferencias se llevaron a cabo restando las señales del diastereoisómeros de la L-serina clorhidrato de éster metílico con las de la D-serina clorhidrato de éster metílico.

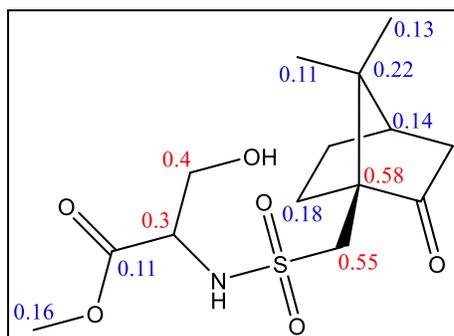


Figura 30: Diferencias en el desplazamiento químico del experimento de RMN-¹³C de los pares de diastereoisómeros **39a-39b**

En la figura 31 se presenta la comparación del experimento de RMN-¹³C del par de diastereoisómeros **39a-39b**, en él se aprecia distintos $\Delta\delta^{39a,39b}$ entre los carbonos de las sulfonamidas.

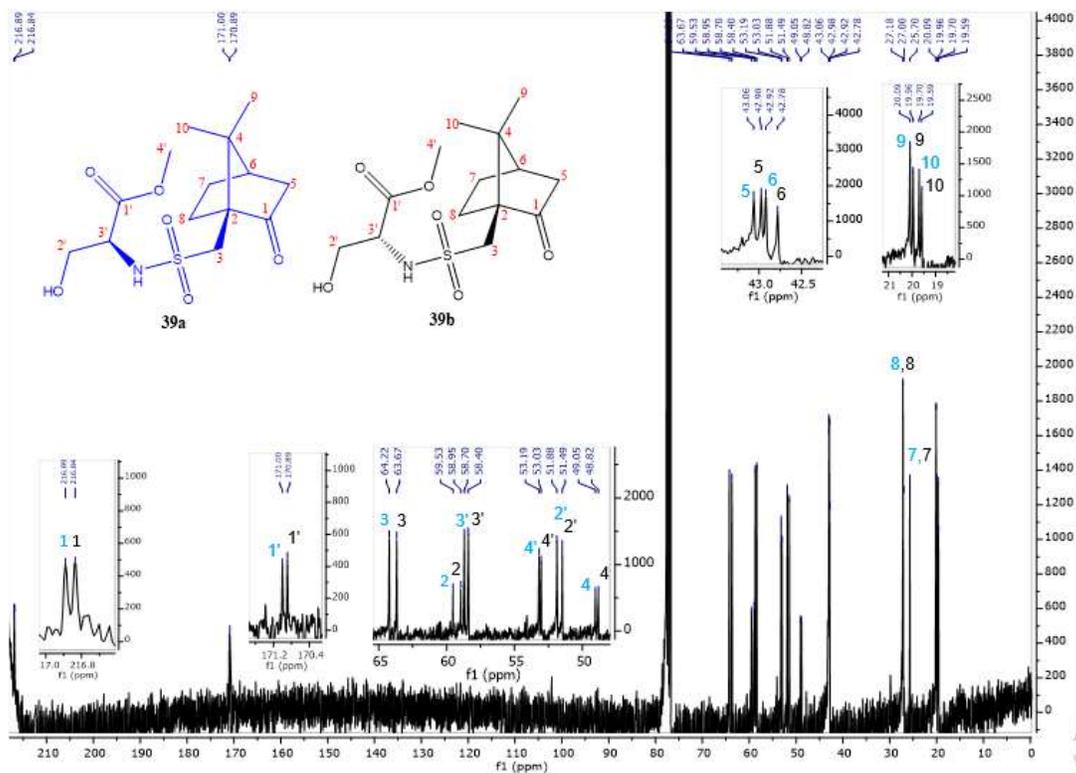


Figura 31: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) de la mezcla de las sulfonamidas **39a** y **39b**.

Analizando las diferencias entre los pares de diastereoisómeros (**38a-38b** y **39a-39b**) se aprecia que si se hace reaccionar la mezcla racémica de la amina con uno solo de los enantiómeros del ADQ (**39a-39b**) se observan mayores diferencias significativas en los carbonos de la amina. Al contrario, si se hace reaccionar uno solo de los enantiómeros de la amina con ambos enantiómeros del agente quiral de derivación se aprecia una mayor cantidad de diferencias significativas en los carbonos del canforsulfonilo; además de presentar diferencias más grande en el desplazamiento químico. (Figura 32).

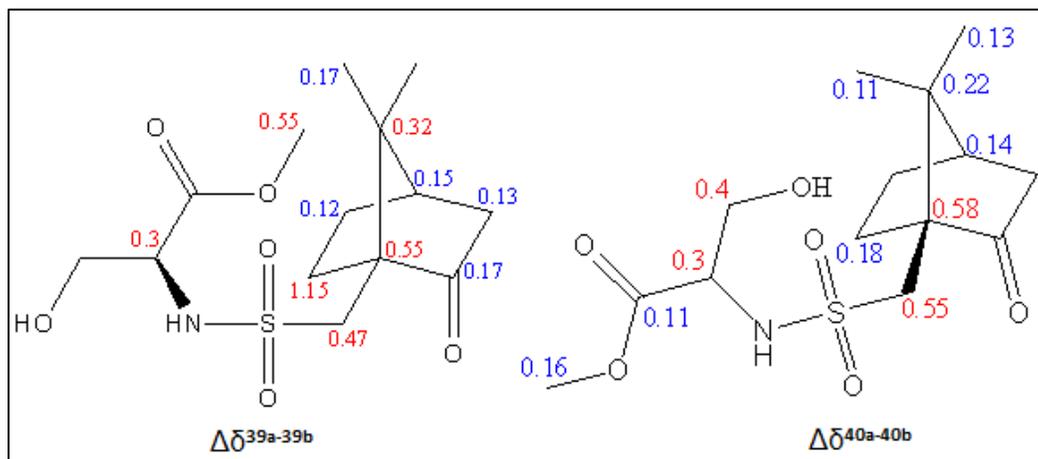


Figura 32: Diferencias en el desplazamiento químico del experimento de RMN-¹³C de los pares de diastereoisómeros **38a-38b** y **39a-39b**

Finalmente, se puede decir que los auxiliares quirales: cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) y cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**) diferencian a los enantiómeros y determinan la configuración absoluta de aminas α-quirales por medio de RMN-¹H; ya que presenta Δδ mayores a 0.1 ppm, el cual representa el error experimental.

Además, si se tuviera una amina de la cual no se tenga evidencia previa de su estereoquímica (*R* o *S*) se podría determinar su configuración absoluta haciendo reaccionar la amina con los ADQ: cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) y cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**), de manera separada; y a través del experimento de RMN-¹H determinar que si el Δδ obtenido al restar el diastereoisómero formado por el cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) con la amina menos el diastereoisómero formado por la amina con el cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**); si es positiva entonces la amina tiene una configuración *S* y si es negativa entonces su configuración sería *R*.

5.1.2. DIFERENCIACIÓN ENANTIOMÉRICA DE AMINAS ALFA-QUIRALES POR RMN USANDO COMO ADQ EL (1*R*)-(-)-CLOROFORMIATO DE MENTILO (**19**).

Con el objetivo de probar el (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) como agente de derivación quiral para la diferenciación enantiomérica de aminas α -quirales por medio de RMN se formaron carbamatos diastereoisoméricos. Se hizo reaccionar la mezcla racémica de la DL-Serina clorhidrato de éster metílico (**29**) con el ADQ (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) para generar los carbamatos (**40a** y **40b**), a través de un mecanismo S_N2 . La reacción se llevó a cabo en un medio alcalino utilizando como base hidrotalcita y como disolvente CH_2Cl_2 , en un medio anhidro (figura 33).

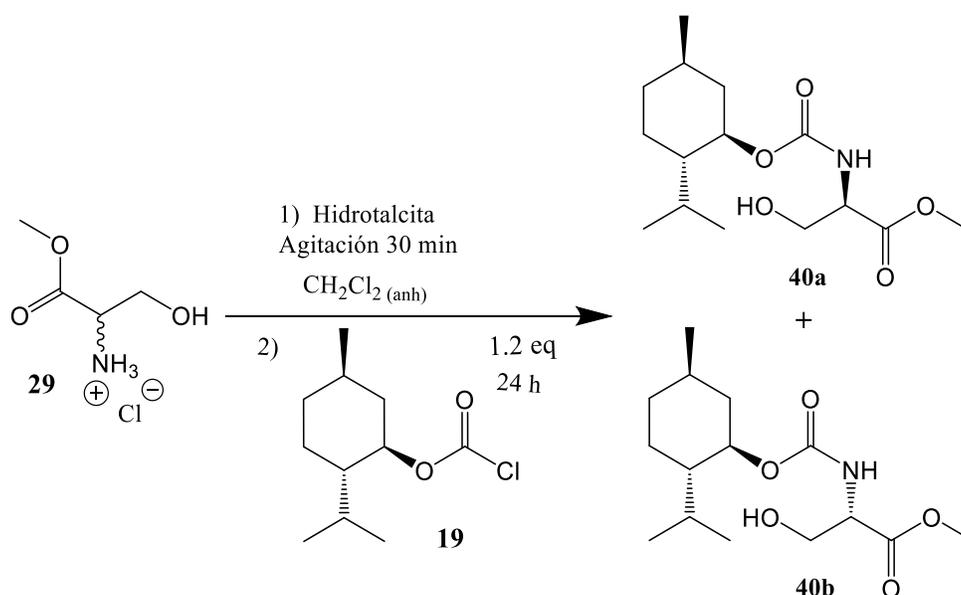


Figura 33: Síntesis de los carbamatos **41a** y **41b**, empleando como ADQ (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**18**) utilizando diclorometano anhidro como medio de reacción.

Además, se hizo reaccionar la L-fenilalanina clorhidrato de éster metílico (**23**) y la D-fenilalanina clorhidrato de éster metílico (**30**) con el ADQ (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) para generar los carbamatos (**41a** y **41b**) correspondientes (figura 30), por medio de un mecanismo S_N2 . La reacción se llevó a cabo en un medio alcalino utilizando como base hidrotalcita y como disolvente CH_2Cl_2 , en un medio anhidro; el producto se purificó por recristalización en hexano (figura 34).

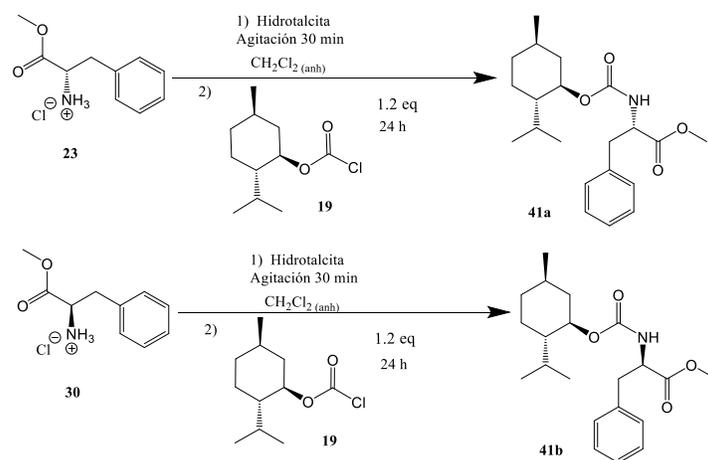


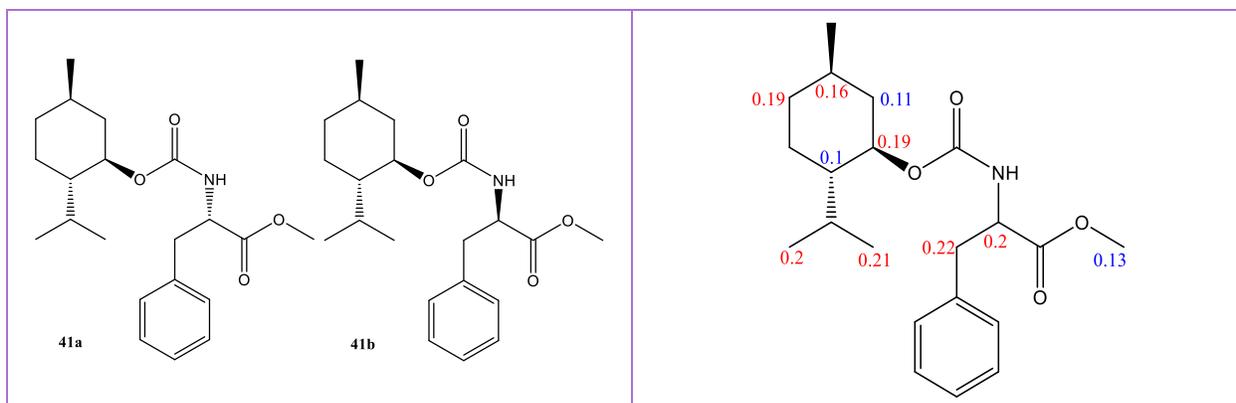
Figura 34: Síntesis de los carbamatos **41a** y **41b**, empleando como ADQ (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) utilizando diclorometano anhidro como medio de reacción.

Una vez elaborados los pares de diastereoisómeros (**40a-40b**, **41a-41b**), se adquirió la espectroscopia de RMN de ¹H y ¹³C, con el fin de determinar las diferencias entre sus desplazamientos químicos. Analizando los experimentos de RMN-¹H no se observaron diferencias significativas en el desplazamiento químico entre los pares de diastereoisómeros de los carbamatos generados (**40a-40b**, **41a-41b**).

Posteriormente, se analizó el experimento de RMN-¹³C, en la tabla 5 se presentan las principales diferencias de desplazamiento encontradas para los pares de diastereoisómeros de los carbamatos generados. Dichas diferencias se registraron de la siguiente manera: en el caso del par de diastereoisómeros **40a-40b** restando las señales de campo bajo con las señales de campo alto y del par de diastereoisómeros **41a-41b** se restaron las señales de la L-fenilalanina clorhidrato de éster metílico (**23**) con las de la D-Fenilalanina clorhidrato de éster metílico (**30**); los Δδ mayores se encuentran de color rojo y los Δδ menores se encuentran de color azul.

Tabla 5: Análisis de las principales diferencias en el desplazamiento observadas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los diferentes pares de diastereoisómeros de los carbamatos sintetizados.

Par de diastereoisómeros	Observaciones a partir de la RMN- ¹³ C
<p>40a 40b</p>	<p>0.41, 0.12, 1.14, 0.12, 0.17, 0.11, 0.11, 0.25, 0.45</p>



Para ejemplificar estas diferencias en la figura 35, se representa el espectro de RMN-¹³C de los compuestos **41a** y **41b**, donde se observan las diferencias señaladas en la tabla 5.

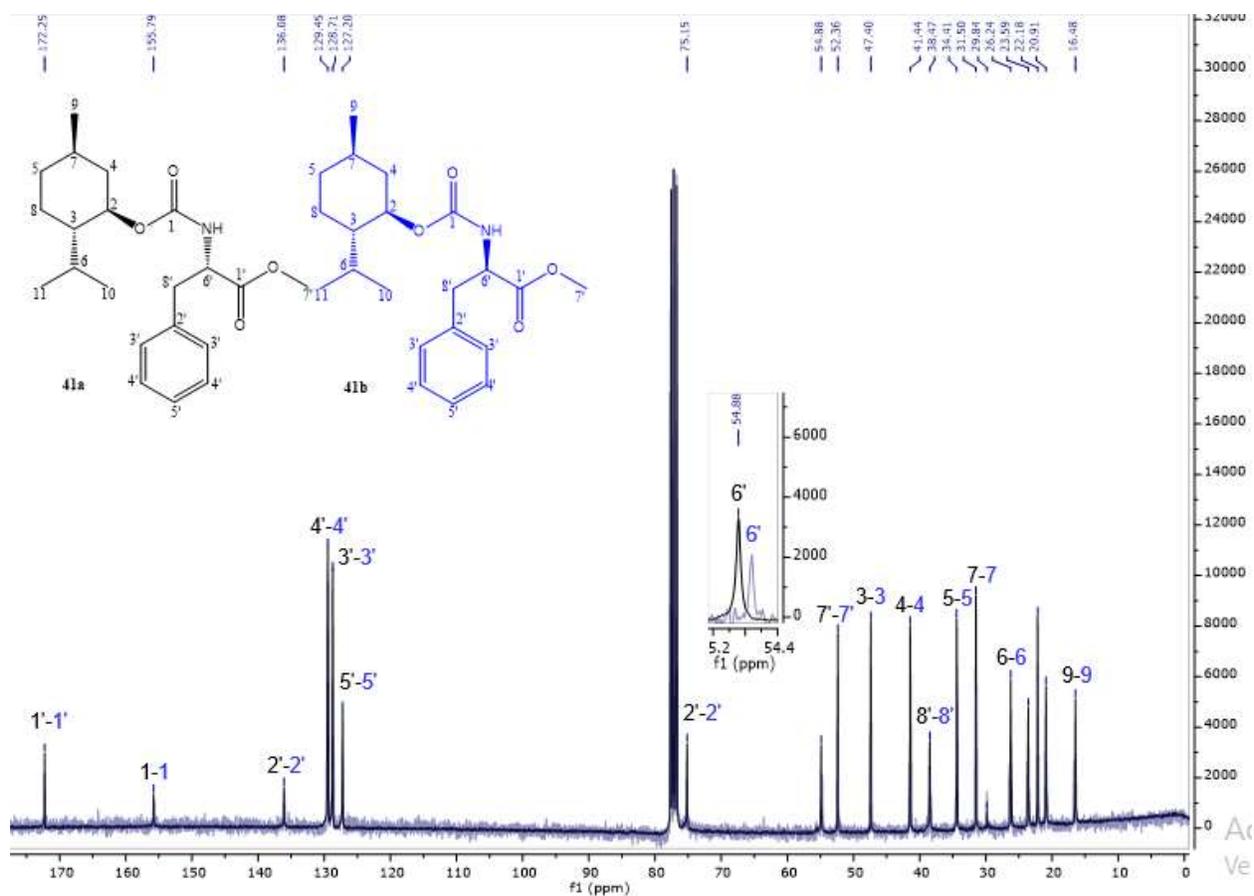


Figura 35: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) de la mezcla de los carbamatos **41a** y **41b**.

De manera general se puede indicar que los pares de diastereoisómeros (**40a-40b**, **41a-41b**) no presentan diferencias significativas en el desplazamiento químico; es decir, no presentan $\Delta\delta$ mayores a 0.1 ppm el cual representa el error experimental en el experimento de RMN-¹H. En cambio, presentan diferencias significativas en el desplazamiento químico obtenido a partir del experimento de RMN-¹³C para estos pares de diastereoisómeros, los cambios se observan en la tabla 6.

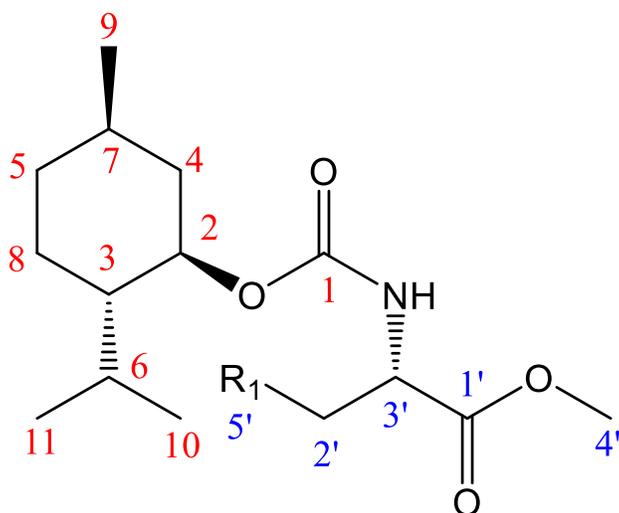


Figura 36: Estructura general de los carbamatos.

Tabla 6: Diferencias generales en el desplazamiento químico observadas a partir de los espectros de RMN-¹³C de los pares de diastereoisómeros generados.

Carbono	Intervalo del $\Delta\delta^{a-b}$
Metino base del isopropilo (C₃)	0.1 ppm a 0.12 ppm
Metileno α al metino base del carbamato (C₄)	0.11 ppm a 1.14 ppm
Metileno α al metino base del metilo (C₅)	0.19 ppm a 0.41 ppm
Metino base del metilo (C₇)	0.12 ppm a 0.16 ppm
Metilos del isopropilo (C₁₀ y C₁₁)	0.11 ppm a 0.21 ppm
Metino asimétrico α al nitrógeno del carbamato (C_{3'})	0.25 ppm a 0.34 ppm
Metilo α al oxígeno del éster (C_{4'})	0.13 ppm a 0.45 ppm

Finalmente se puede decir que el auxiliar quiral (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) diferencia a los enantiómeros de las aminas α -quirales por medio de RMN-¹³C; ya que presenta $\Delta\delta$ mayores a 0.1 ppm, el cual se estima que es el error experimental para esta técnica.³³

Sin embargo, las diferencias en el desplazamiento son ligeramente mayores al error experimental y son menores que con los agentes de derivación quiral (1*S*)-(+)-cloruro de 10-alcanforsulfonilo (**17**) y (1*R*)-(-)-cloruro de 10-alcanforsulfonilo (**18**).

Además se observa que en el diastereoisómero formado con el enantiómero L de la amina y el (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) los carbonos se desplazan hacia campo bajo en comparación con los carbonos del diastereoisómero formado con el enantiómero D de la amina y el (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**).

5.2 Diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales por RMN

5.2.1 DIFERENCIACION ENANTIOMÉRICA DE ALCOHOLES ALFA-QUIRALES POR RMN USANDO COMO ADQ EL (1R)-(-)-CLOROFORMIATO DE MENTILO (19).

Con la finalidad de probar el (1R)-(-)-cloroformiato de mentilo (19) como agente de derivación quiral para la diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales por medio de RMN se formaron carbonatos diastereoisoméricos. Esto se llevó a cabo mediante la reacción de diferentes mezclas racémicas de alcoholes α -quirales (42, 43, 44, 45 y 46) figura 37, con el ADQ (1R)-(-)-cloroformiato de mentilo (19) para generar los carbonatos (47a, 47b, 48a, 48b, 49a, 49b, 50a, 50b, 51a y 51b); a través de una síntesis de Williamson con un mecanismo S_N2 . La reacción se llevó a cabo en un medio alcalino utilizando como base NaH 60% y como disolvente THF_{anh}, (figura 38); para obtener la mezcla racémica de los alcoholes 44 y 45-46 se realizó la reducción de la acetofenona (58) y la mezcla racémica del alcanfor (59) con NaBH₄.

La purificación de la mezcla de los diastereoisómeros formados se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de tipo flash. Fue necesario llevar a cabo más de una columna de tipo flash para obtener el producto con la pureza adecuada; lo cual disminuyó sustancialmente el rendimiento.

Las reacciones no se optimizaron debido a que el objetivo principal era analizar si se generaban diferencias en RMN entre los pares de los diastereoisómeros generados y no tanto la síntesis de estos.

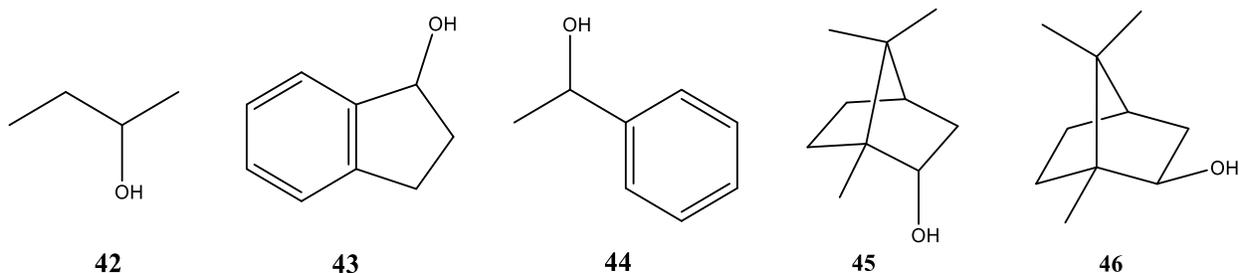


Figura 37: Alcoholes α -quirales empleadas para síntesis de los diastereoisómeros de los carbonatos.

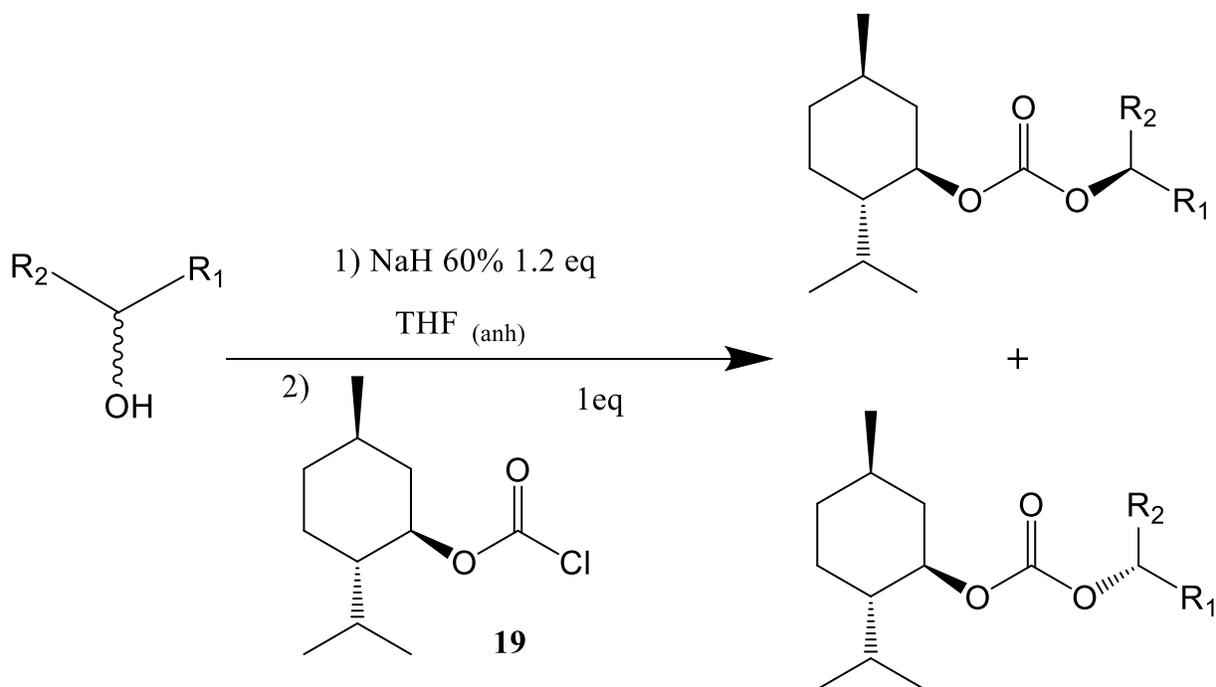


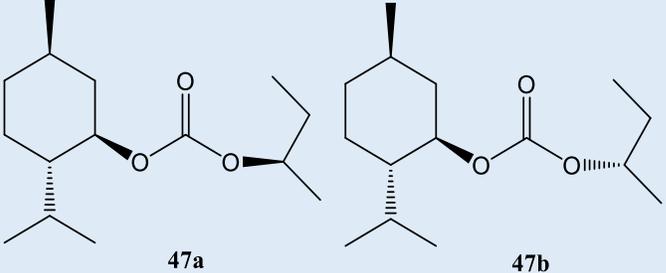
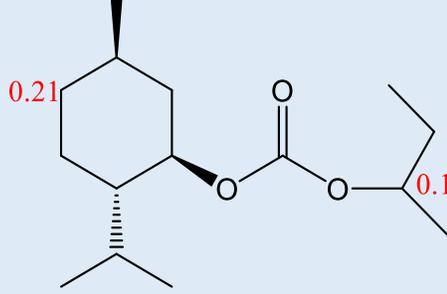
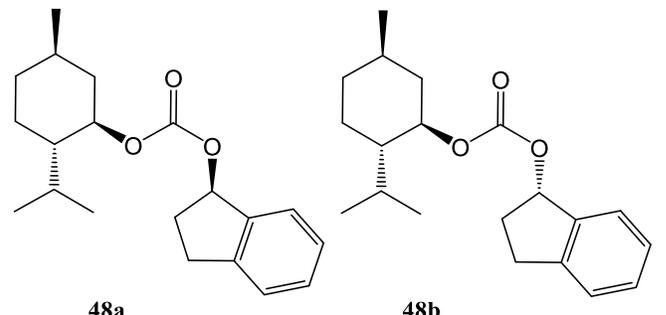
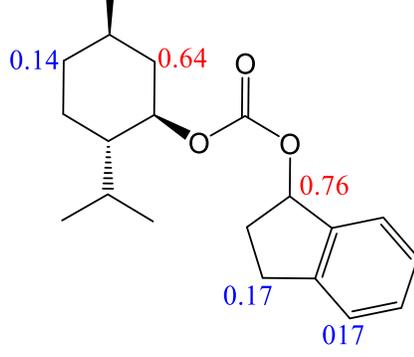
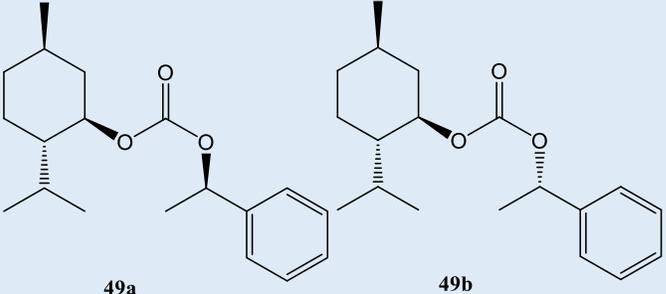
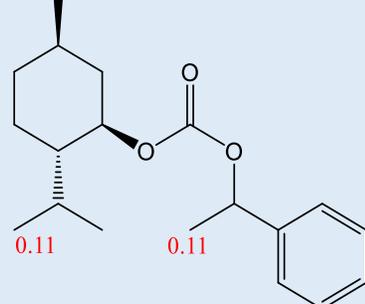
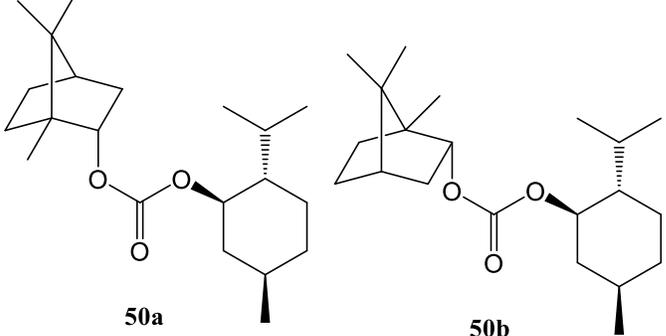
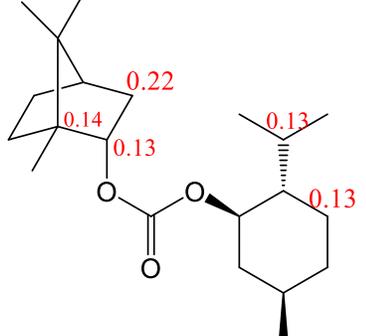
Figura 38: Síntesis general de los carbonatos (**47a**, **47b**, **48a**, **48b**, **49a**, **49b**, **50a**, **50b**, **51a** y **51b**), empleando como ADQ (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) utilizando THF como medio de reacción y se realizó en un baño hielo-agua.

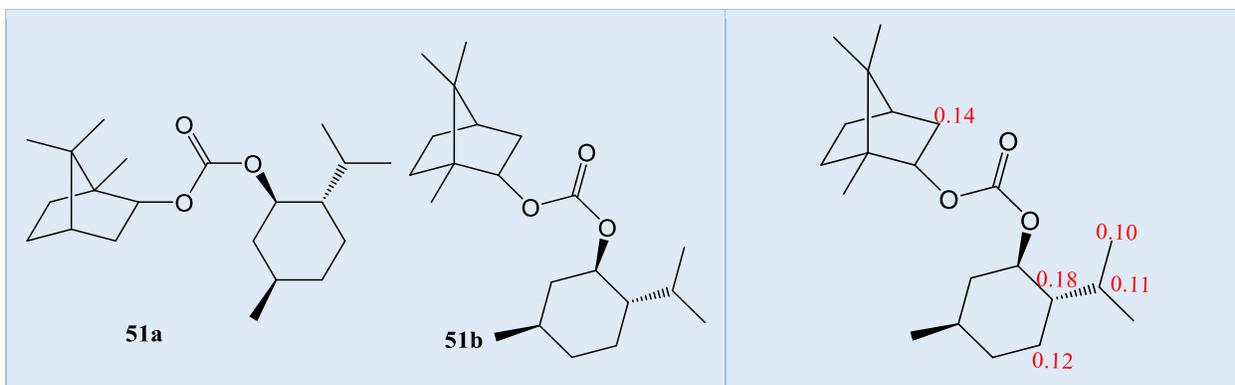
Una vez obtenidos los pares de diastereoisómeros (**47a-47b**, **48a-48b**, **49a-49b**, **50a-50b** y **51a-51b**), se adquirió la espectroscopia de RMN de 1H y ^{13}C , con el objetivo de determinar las diferencias entre sus desplazamientos químicos.

Analizando los experimentos de RMN- 1H , se apreció que no ocurrieron diferencias significativas entre los desplazamientos químicos de los pares de diastereoisómeros de los carbonatos generados (**47a-47b**, **48a-48b**, **49a-49b**, **50a-50b** y **51a-51b**); es decir, el $\Delta\delta$ entre cada uno de los diastereoisómeros no fue mayor a 0.1 ppm, lo representa el error experimental.

Posteriormente se realizó el análisis del experimento de RMN- ^{13}C , en el cual se encontraron diferencias significativas en el desplazamiento químico de los pares de diastereoisómeros de los carbonatos generados. Las diferencias se muestran en la tabla 7, los $\Delta\delta$ mayores se encuentran de color rojo y los $\Delta\delta$ menores se encuentran de color azul, dichas diferencias se obtuvieron restando las señales de campo bajo con las señales de campo alto para cada carbono.

Tabla 7: Análisis de las principales diferencias en el desplazamiento químico observadas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los diferentes pares de diastereoisómeros de los carbonatos sintetizados.

Par de diastereoisómeros	Observaciones a partir de la RMN- ¹³ C
 <p>47a 47b</p>	 <p>0.21 0.1</p>
 <p>48a 48b</p>	 <p>0.14 0.64 0.76 0.17</p>
 <p>49a 49b</p>	 <p>0.11 0.11</p>
 <p>50a 50b</p>	 <p>0.22 0.14 0.13 0.13</p>



Para ejemplificar estas diferencias en la figura 39, se muestra el experimento de RMN-¹³C de los compuestos **48a** y **48b**, donde se observan las diferencias señaladas en la tabla 5.

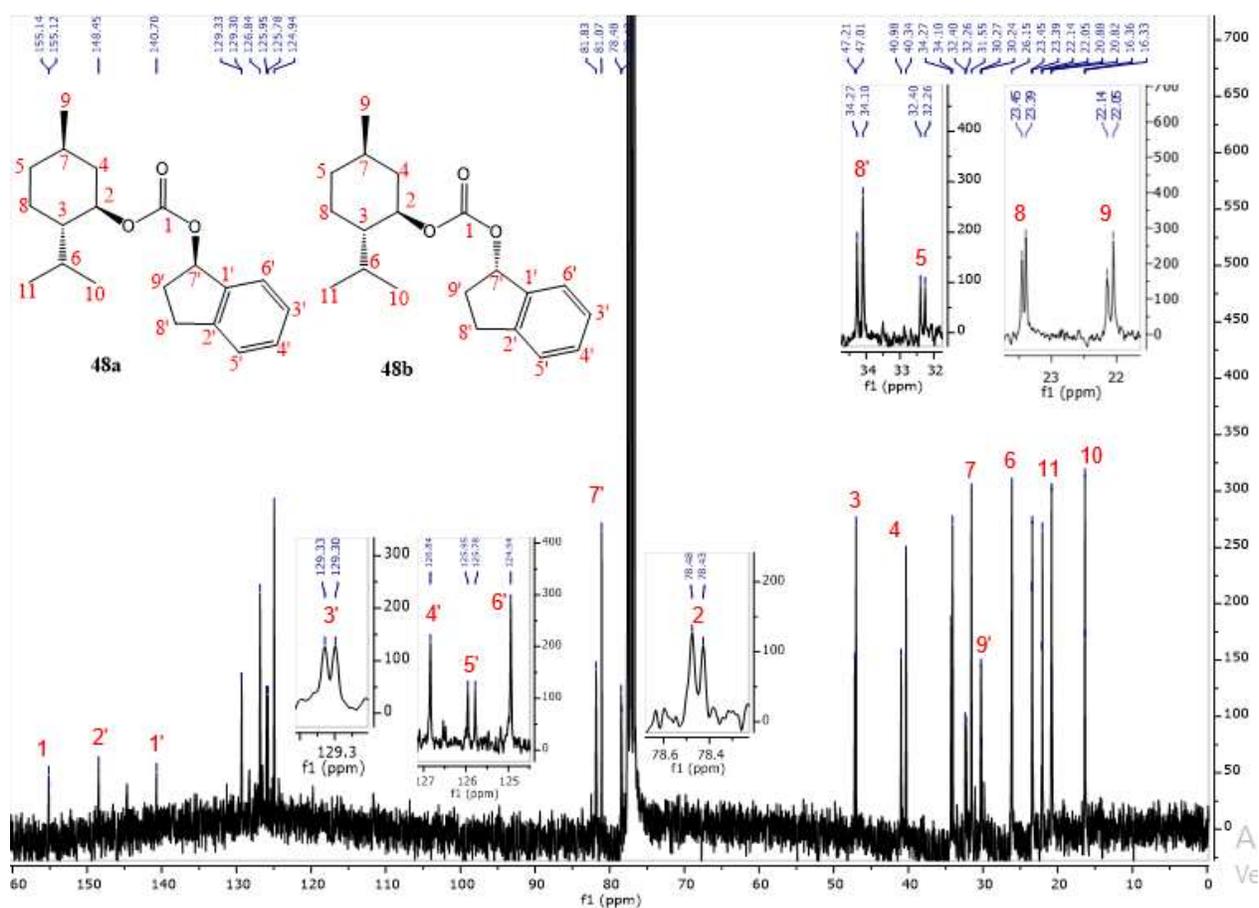


Figura 39: Espectro de RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃) de la mezcla de los carbamatos **48a** y **48b**.

De manera general se puede denotar que los pares de diastereoisómeros (**47a-47b**, **48a-48b**, **49a-49b**, **50a-50b** y **51a-51b**) no presentan diferencias significativas en el desplazamiento químico en el experimento de RMN-¹H; es decir, las diferencias entre las señales de los pares de diastereoisómeros son nulas o son muy pequeñas, esto nos indica que no hay efectos anisotrópicos importantes debido a la conformación de los diastereoisómeros.

En cambio, se observan diferencias significativas en el desplazamiento químico obtenido a partir del experimento de RMN-¹³C para estos pares de isómeros. Sin embargo, no se observa una tendencia en los carbonos que presentan estas diferencias en el desplazamiento químico. Los $\Delta\delta$ más grandes en el espectro de RMN-¹³C entre los pares de diastereoisómeros de encuentran en la tabla 8.

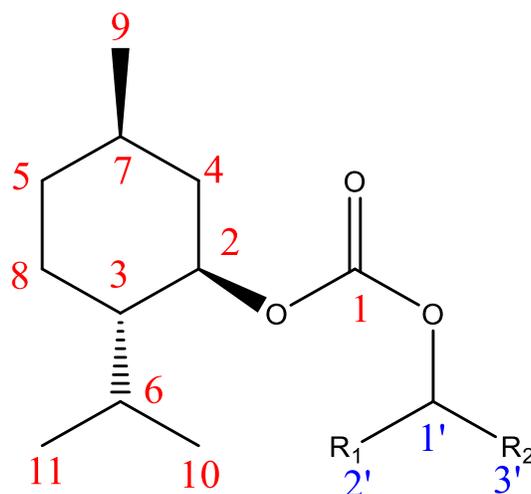


Figura 40: Estructura general de los carbonatos generados.

Tabla 8: Mayores diferencias en el desplazamiento químico observadas a partir de los espectros de RMN-¹³C de los pares de diastereoisómeros generados.

Carbono	Intervalo del $\Delta\delta^{a-b}$	Par de diastereoisómeros
C₅	0.21 ppm a 0.14 ppm	45a-45b y 46a-46b
Metino base del alcohol (C_{1'})	0.1 ppm a 0.76 ppm	45a-45b, 46a-46b y 48a-48b
Metileno α al metino base del alcohol (C_{3'})	0.14 ppm a 0.22 ppm	50a-50b y 51a-51b

Finalmente se puede decir que el auxiliar quiral (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) diferencia a los enantiómeros de los alcoholes α -quirales por medio de RMN-¹³C, ya que presenta $\Delta\delta$ mayores a 0.1 ppm el cual representa el error experimental. Algunas de estas diferencias se pueden deber a la cercanía que tienen los carbonos con los centros quirales; sin embargo, no se observa una tendencia en los carbonos que presentan estas diferencias en el desplazamiento químico entre las diferentes mezclas racémicas de los alcoholes α -quirales.

Además de que las diferencias en el desplazamiento químico no son muchas y son ligeramente mayores al error experimental, a excepción de algunas; esto puede deberse a que el alcohol es una molécula muy pequeña como es el caso del par de diastereoisómeros **47a-47b** o a que el alcohol es una molécula muy rígida, como en los carbamatos **49a-49b**.

5.2.2 DIFERENCIACION ENANTIOMÉRICA DE ALCOHOLES ALFA-QUIRALES POR RMN USANDO COMO ADQ EL (-)-CLOROMETIL MENTIL ÉTER (20).

Con el objetivo de probar el (-)-clorometil mentil éter (20) como ADQ para la diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales por medio de RMN se formaron diéteres diastereoisoméricos. Esto se llevó a cabo haciendo reaccionar las diferentes mezclas racémicas de alcoholes α -quirales (42, 43, 44 y 46) figura 41, con el agente de derivación quiral (-)-clorometil mentil éter (20) para generar los diéteres (52a, 52b, 53a, 53b, 54a, 54b, 55a y 55b) correspondientes; a través de la síntesis de Williamson, la cual transcurre por medio de un mecanismo S_N2 . La reacción se llevó a cabo en un medio alcalino utilizando como base NaH 60% y como disolvente $CH_2Cl_2_{anh}$ (figura 42).

La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de tipo flash; fue necesario llevar a cabo más de una columna de tipo flash para obtener el producto con la pureza adecuada, lo cual disminuyó sustancialmente el rendimiento. Otro motivo por el cual los rendimientos son bajos se debe a que no se optimizaron las reacciones, esto se debió a que el objetivo principal era analizar si se generaban diferencias en RMN entre los pares de los diastereoisómeros generado y no tanto la síntesis de estos.

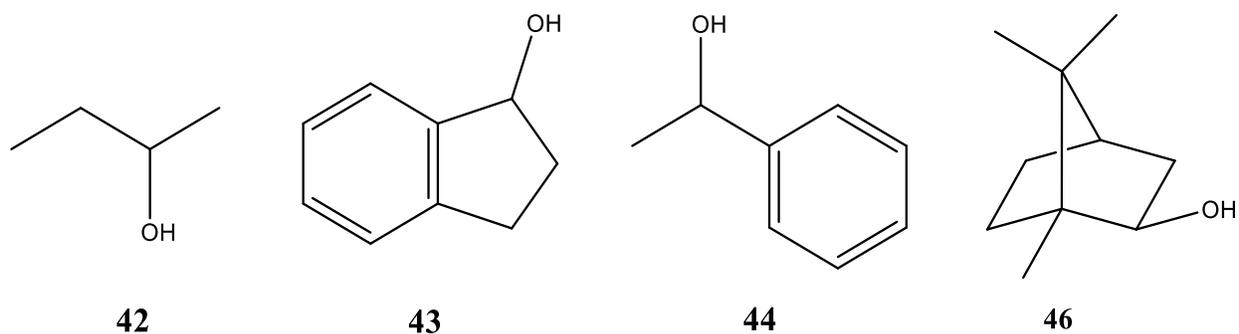


Figura 41: Alcoholes α -quirales empleadas para síntesis de los diastereoisómeros de los carbonatos.

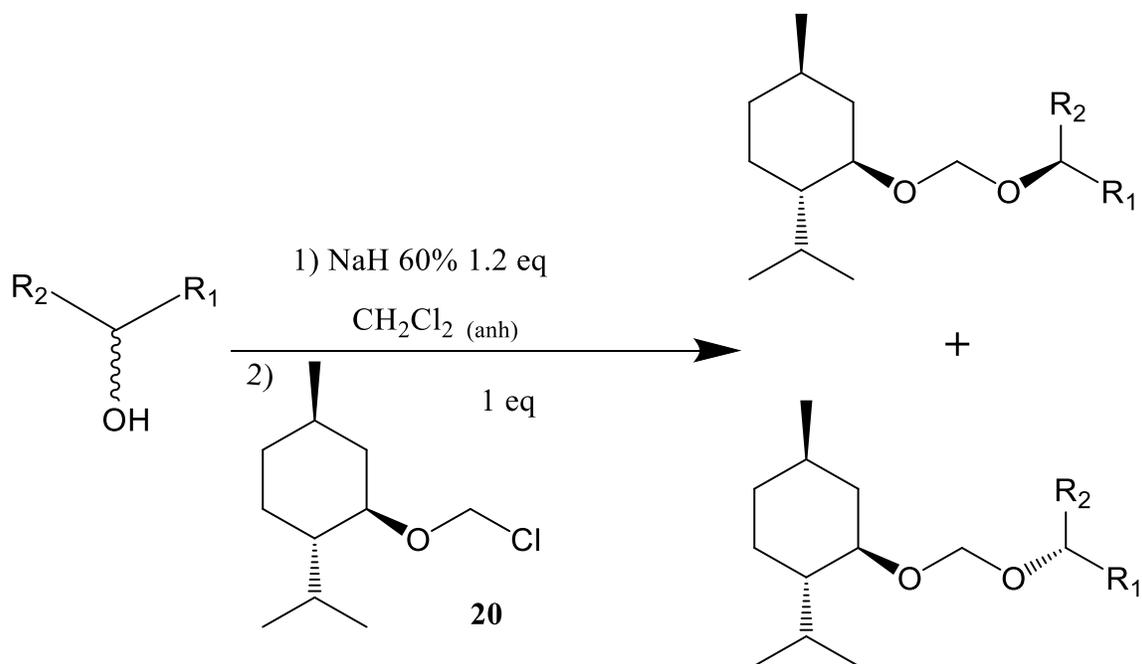


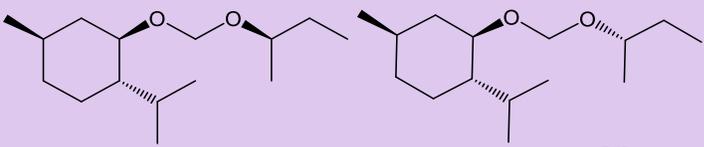
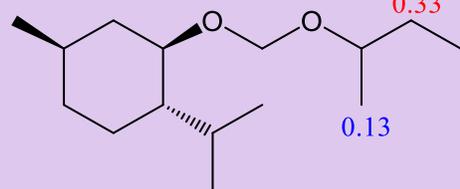
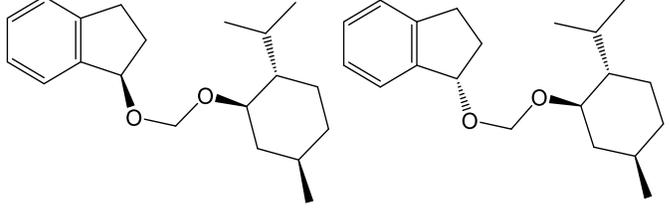
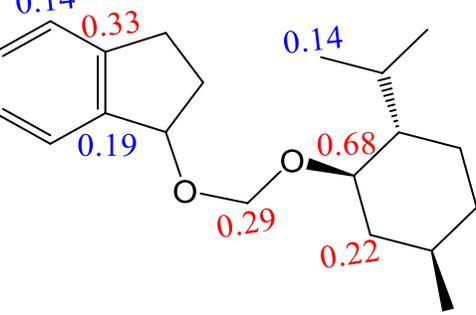
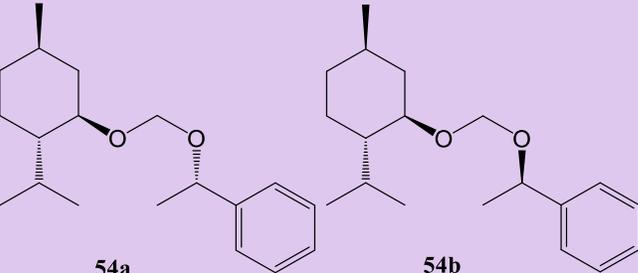
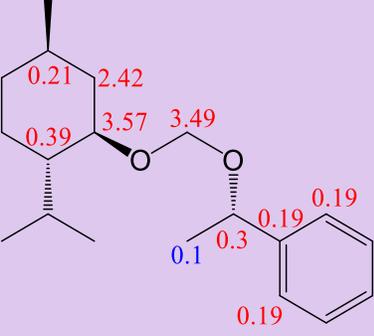
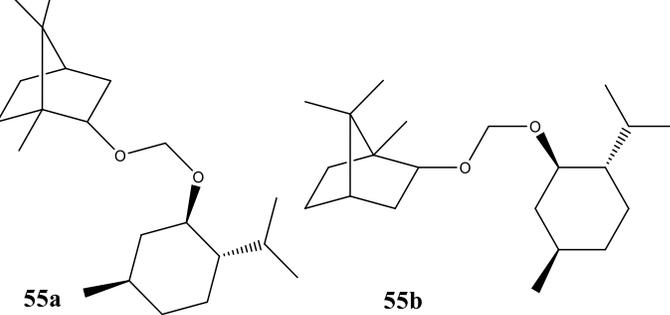
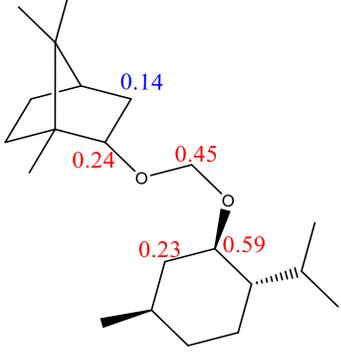
Figura 42: Síntesis general de los diéteres (**52a**, **52b**, **53a**, **53b**, **54a**, **54b**, **55a** y **55b**), empleando como ADQ (-)-clorometil mentil éter (**20**) utilizando diclorometano anhidro como medio de reacción y se llevó a cabo en un baño hielo-agua

Una vez generada la mezcla de los pares de diastereoisómeros (**52a-52b**, **53a-53b**, **54a-54b** y **55a-55b**) se obtuvo la espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C , con la finalidad de determinar las diferencias entre sus desplazamientos químicos.

Analizando los experimentos de RMN- ^1H , se encontró que no ocurrieron diferencias de desplazamiento entre los pares de diastereoisómeros de los diéteres (**52a-52b**, **53a-53b**, **54a-54b** y **55a-55b**); es decir, el $\Delta\delta$ entre cada uno de los diastereoisómeros no fue mayor a 0.1 ppm, lo representa el error experimental.

Posteriormente se realizó el análisis del experimento de RMN- ^{13}C , en el cual se encontraron diferencias significativas en el desplazamiento químico de los pares de diastereoisómeros de los diéteres generados. Las diferencias se muestran en la tabla 9, los $\Delta\delta$ mayores se encuentran de color rojo y los $\Delta\delta$ menores se encuentran de color azul; dichas diferencias se obtuvieron restando las señales de campo bajo con las señales de campo alto para cada carbono.

Tabla 9: Análisis de las principales diferencias observadas a partir del experimento de RMN- ^{13}C , de los diferentes pares de diastereoisómeros de los diéteres sintetizados.

Par de diastereoisómeros	Observaciones a partir de la RMN- ¹³ C
 <p style="text-align: center;">52a 52b</p>	
 <p style="text-align: center;">53a 53b</p>	
 <p style="text-align: center;">54a 54b</p>	
 <p style="text-align: center;">55a 55b</p>	

Para ejemplificar estas diferencias en la figura 43, se representa el experimento de RMN-¹³C de los compuestos **54a** y **54b**, donde se observan las diferencias señaladas en la tabla 9.

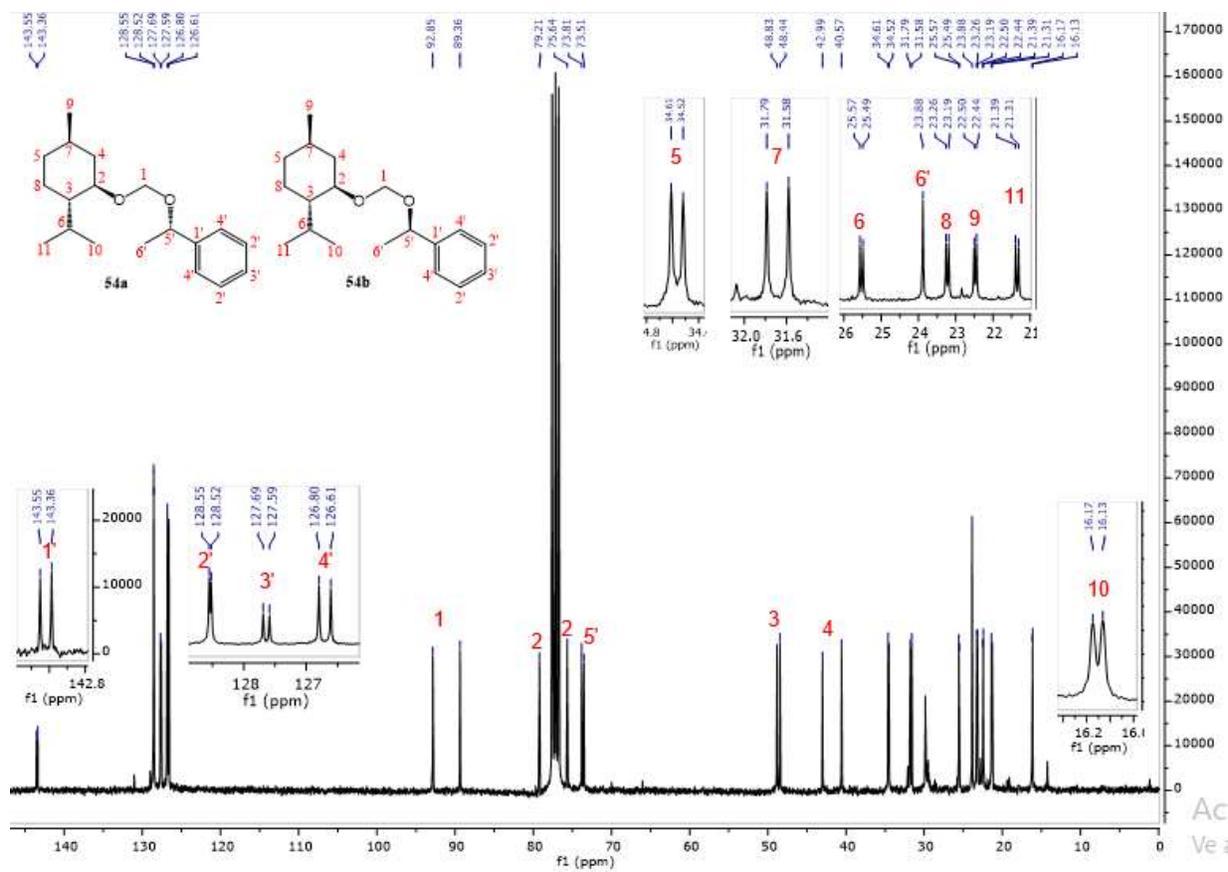


Figura 43: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) de la mezcla de los carbamatos **54a** y **54b**.bbbbbbbbbbbbbbbbbb

De manera general, se puede observar que la mezcla de los pares de diastereoisómeros (**52a-52b**, **53a-53b**, **54a-54b** y **55a-55b**) no presenta diferencias significativas en el desplazamiento químico en el experimento de RMN-¹H; es decir, las diferencias entre las señales de los pares de diastereoisómeros son nulas o menores al error experimental; lo que nos indica que no se presentan efectos anisotrópicos importantes debido a la conformación de los diastereoisómeros.

En cambio, en el experimento de RMN-¹³C se presentan diferencias significativas para estos pares de diastereoisómeros. Los $\Delta\delta$ se muestran en la tabla 10. Además, se observa que en el par de **52a-52b** no se observan grandes diferencias en el desplazamiento químico en el experimento de RMN-¹³C; esto se puede deber a que el 2-Butanol (**42**) es una molécula muy pequeña.

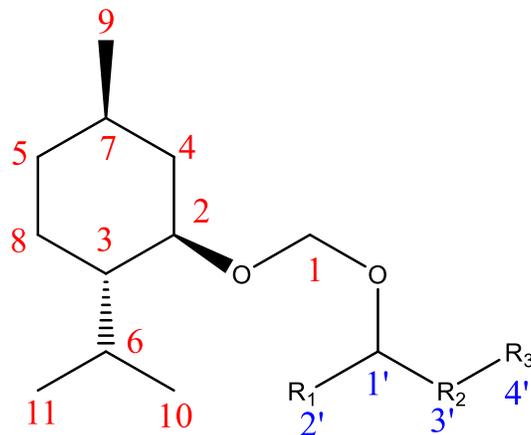


Figura 44: Estructura general de los diéteres generados.

Tabla 10: Diferencias generales en el desplazamiento químico observadas a partir de los espectros del experimento de RMN-¹³C de los pares de diastereoisómeros generados.

Carbono	Intervalo del $\Delta\delta^{a-b}$	Par de diastereoisómeros
Dioximetileno (C_1)	0.29 ppm a 3.49 ppm	Todos
Metino base del ADQ (C_2)	0.59 ppm a 3.57 ppm	Todos
Metileno α al metino base del auxiliar (C_4)	0.22 ppm a 2.42 ppm	Todos
Metino estereogénico del alcohol ($C_{1'}$)	0.24 ppm a 0.3 ppm	54a-54b y 55a-55b
Carbono α al metino estereogénico del alcohol ($C_{2'}$-$C_{3'}$)	0.1 ppm a 0.33 ppm	Todos
Carbono β al metino estereogénico del alcohol ($C_{4'}$)	0.19 ppm a 0.33 ppm	53a-53b y 54a-54b

Se observa que el auxiliar quiral (-)-clorometil mentil éter (**20**) en el experimento de RMN-¹³C presenta $\Delta\delta$ mayores a 0.1 ppm, lo que representa el error experimental; además se tienen diferencias en el desplazamiento químico de los carbonos de hasta 3.49 ppm en el dioximetileno (C_1) y de 3.57 ppm en el metino base del ADQ (C_2). Estos cambios se deben a los efectos beta y gama y compresión estérica, ya que en el espectro de RMN-¹H no se muestran cambios significativos en el $\Delta\delta$ ya que el efecto no se debe a efectos anisotrópicos.

Con estos datos podemos decir que el agente de derivación quiral (-)-clorometil mentil éter (**20**) es funcional para la diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales por medio de RMN- ^{13}C , debido a que genera $\Delta\delta$ mucho mayores al error experimental, además de que se observan tendencias en los $\Delta\delta$ entre los carbonos de los distintas mezclas de diastereoisómeros.

Por lo tanto, podemos concluir que el (-)-clorometil mentil éter (**20**) es un mejor agente de derivación quiral que el (1R)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**); ya que genera mayores diferencias en el desplazamiento químico entre los pares de diastereoisómeros en el experimento de RMN- ^{13}C ; además de presentar tendencia entre los carbonos que presentan estas $\Delta\delta$ entre las distintas mezclas de los diastereoisómeros formados.

5.2.3 DIFERENCIACION ENANTIOMÉRICA DEL 2-BUTANOL POR RMN USANDO COMO ADQ EL CLORURO DE (1S)-(+)-(10)-CANFORSULFONILO (17).

Con la finalidad de demostrar el funcionamiento del (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) como agente derivatizante quiral para la diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales por medio de RMN se llevó a cabo la reacción de la mezcla racémica del 2-butanol (**42**) con el ADQ (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**), para generar la mezcla de los sulfonatos diastereoisoméricos (**56a** y **56b**), a través de un mecanismo S_N2 . La reacción se llevó a cabo en un medio alcalino utilizando como base NaH 60% y como disolvente CH_2Cl_2 anh (figura 45). La mezcla de los sulfonatos se purificó por medio de cromatografía en columna de tipo flash.

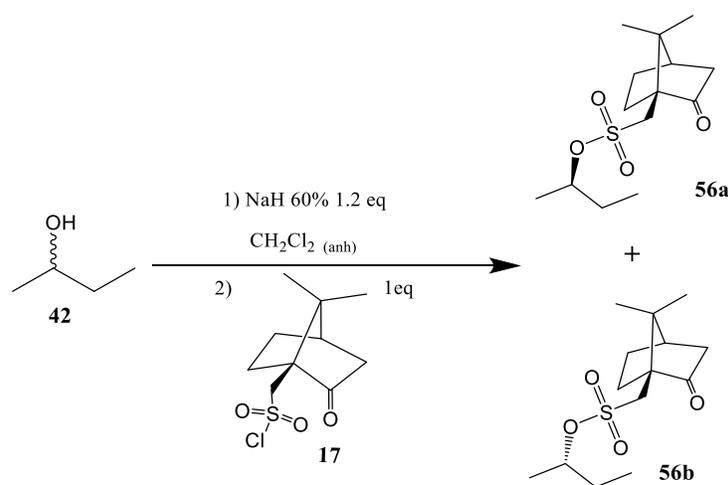


Figura 45: Síntesis general de los sulfonatos (**56a** y **56b**), empleando como ADQ cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) utilizando diclorometano anhidro como medio de reacción y se llevó a cabo en un baño hielo-agua.

Se trató de realizar el acoplamiento de las diferentes mezclas racémicas de alcoholes (**43**, **44**, **45** y **46**) con el agente de derivación quiral cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) para generar las diferentes mezclas de diastereoisómeros; sin embargo, no se pudieron obtener los productos deseados, aun haciendo variaciones en las condiciones de reacción. Esto pudo deberse a que el ADQ no estaba 100 % puro, debido a que tenía 50 % del ácido, lo cual provocó que la reacción no se llevara a cabo. Por lo cual solo se describen los resultados obtenidos de la mezcla de los diastereoisómeros generados con la mezcla racémica del 2-Butanol (**42**).

Una vez obtenido el par de diastereoisómeros (**56a-56b**), se adquirió la espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C , con el fin de determinar las diferencias entre sus desplazamientos químicos.

Examinando los experimentos de RMN-¹H, se advirtió que no ocurrieron diferencias significativas de desplazamiento entre el par de diastereoisómeros de los sulfonatos generados (**56a-56b**); es decir, el $\Delta\delta$ entre cada uno de los diastereoisómeros no fue mayor a 0.1 ppm, lo representa el error experimental.

Posteriormente se llevó a cabo el análisis del experimento de RMN-¹³C, en el cual se encontró diferencias significativas en el desplazamiento químico entre los carbonos de los sulfonatos, las cuales se muestran en la figura 46. Dichas diferencias se obtuvieron restando las señales de campo bajo con las señales de campo alto de cada carbono.

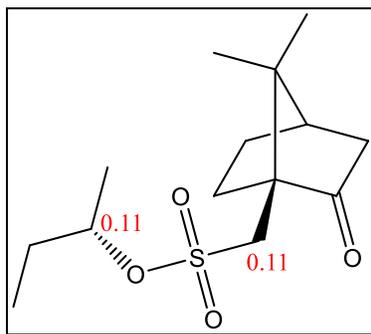


Figura 46: Diferencias en el desplazamiento químico del experimento de RMN-¹³C de los pares de diastereoisómeros **56a-56b**

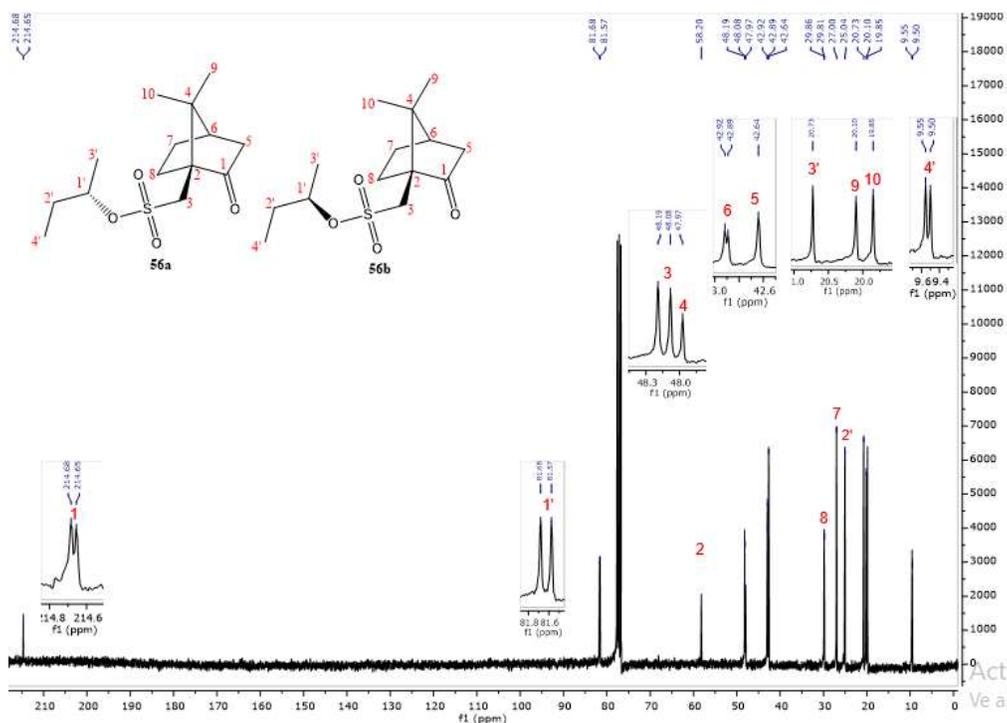


Figura 47: Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) de la mezcla de los carbamatos **56a** y **56b**.

Con los resultados encontrados se puede decir que el ADQ cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) no presenta diferencias en el desplazamiento químico en el experimento de RMN-¹H y presenta pequeñas diferencias en el $\Delta\delta$ en el experimento de RMN-¹³C; esto se puede deber a que el 2-butanol (**42**) es una molécula pequeña.

Debido a que el (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) no se encontraba 100 % puro ya que contenía 50% del ácido canfórico, no se pudo llevar a cabo el acoplamiento del ADQ con las mezclas racémicas de los alcoholes (**43**, **44**, **45** y **46**) y así formar los pares de diastereoisómeros correspondientes.

No se puede concluir si el agente de derivación quiral cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) funciona o no para la diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales, así mismo no se puede comparar con los otros ADQ. Debido a que solo se pudo llevar a cabo la derivatización con la mezcla del 2-butanol (**42**).

6 CONCLUSIONES

- Los ADQ: cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) y cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**) diferencian a los enantiómeros y determinan la configuración absoluta de aminas α -quirales por medio de RMN-¹H; ya que presenta $\Delta\delta$ mayores a 0.1 ppm, el cual representa el error experimental.
- Se puede determinar la configuración absoluta de una amina a través del experimento de RMN-¹H. Para determinarlo, se calcula el $\Delta\delta$ que se obtiene al restar el desplazamiento químico del diastereoisómero formado por el cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) con la amina, menos el desplazamiento del diastereoisómero formado por la amina con el cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**); si el $\Delta\delta$ es positivo entonces la amina tiene una configuración *S* y si es negativo entonces su configuración sería *R*.
- El agente quiral de derivación, (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) es funcional para la diferenciación enantiomérica de aminas α -quirales por medio de RMN-¹H y RMN-¹³C.
- De entre los ADQ empleados en este trabajo para la derivatización de aminas α -quirales se concluye que los mejores son el (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) y el cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**), debido a que generan una mayor $\Delta\delta$ en RMN-¹³C entre los pares de diastereoisómeros formados y presentan diferencias en el desplazamiento químico en RMN-¹H en los pares de diastereoisómeros formados.
- El agente quiral de derivación (-)-clorometil mentil éter (**20**) es más adecuado para la diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales que el (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**); debido a que genera mayores diferencias en el $\Delta\delta$ en el experimento de RMN-¹³C, además de presentar tendencia entre los carbonos que presentan estas diferencias en el desplazamiento químico entre las distintas mezclas de los diastereoisómeros formados.

- No se puede concluir si el agente de derivación quiral cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) funciona o no para la diferenciación enantiomérica de alcoholes α -quirales; así mismo no se puede comparar con los otros ADQ debido a que solo se pudo llevar a cabo la derivatización con la mezcla del 2-butanol (**42**).

7 SECCIÓN EXPERIMENTAL

Notas:

- Los reactivos empleados son de la marca Aldrich y los disolventes empleados en las reacciones y en la purificación de los productos se destilaron y secaron de acuerdo con lo descrito en la literatura.²⁷
- Para la purificación se utilizó sílica gel de malla 230-400 como fase estacionaria en las cromatografías en columna. La técnica empleada fue de tipo flash.²⁸
- El avance de las reacciones fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina usando cromatoplasmas Macherey-Nagel, usando como reveladores: una lámpara de UV de onda corta, una solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N, una solución de ninhidrina al 0.1% en agua/etanol y yodo sólido.
- La espectroscopia de infrarrojo (IR) se adquirió usando un espectrofotómetro IR Brucker Tensor 27.
- En la descripción de la espectroscopia de IR, (I) significa muy intensa, (i) intensa, (m) media, (b) baja intensidad, (A) muy ancha, (a) ancha, (f) fina, (F) muy fina y las bandas están en una escala de cm^{-1} .
- La espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C se obtuvo en un equipo Bruker-Avance de 300 MHz. Los desplazamientos químicos están dados en ppm, frente a TMS y CDCl_3 . Las constantes de acoplamiento se indican en Hz.
- En RMN- ^1H , la multiplicidad se describe de la siguiente manera; (s): singulete, (d): doblete, (dd): doble de dobles, (m): multiplete, (sa): singulete ancho, (cd): cuarteto de dobletes y (J): constante de acoplamiento.
- Las rotaciones ópticas fueron determinadas en un espectropolarímetro Jasco, J720.
- La espectroscopia de masas fue obtenida en un equipo Jeol AX505HA y solo se describe el ion molecular.
- Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Método general para el acoplamiento de las aminas con los agentes de derivación quiral cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (17) y cloruro de (1R)-(-)-(10)-canforsulfonilo (18).

En un matraz de fondo redondo se adiciona la amina α -quiral (**21**, **22**, **23**, **24**, **25**, **26**, **27**, **28** y **29**), CH_2Cl_2 como disolvente y Et_3N (2.28 eq). Posteriormente se adiciona lentamente el ADQ correspondiente, cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) (1.2 eq); por otro lado se añade el cloruro de (1R)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**) (1.2 eq), debido a que se deben formar los dos isómeros. La mezcla de reacción se mantiene en agitación constante a reflujo hasta que en cromatografía de capa fina no se observa materia prima. Al término de la reacción se evapora la Et_3N a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en AcOEt, se lava con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (3 X 4 mL), una solución acuosa de K_2CO_3 al 5 % (4 mL) y salmuera hasta pH 7, se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, se filtra y se concentra al vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna tipo flash.

(((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-alaninato de etilo (31a).

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Alanina clorhidrato de éster etílico (**21**) (0.160 g, 1.04 mmol), Et_3N (0.4 mL, 2.87 mmol) y cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) (0.405 g, 1.62 mmol). Con un tiempo de reflujo de 12.50 h.

Se adquirió un líquido amarillo claro (0.137 g, 51.04%).

Datos espectroscópicos:

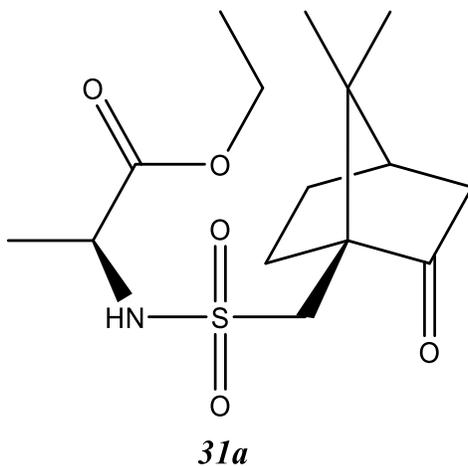
RO: $[\alpha]_D^{25} - 1.15$ ($C = 8.73 \text{ mg/mL}$, CHCl_3).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm^{-1}), 3283 (d, a), 2960 (d, a), 1734(l, F), 1335 (i, F), 1131 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm], 6.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.18(m, 2H), 4.13 (c, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 15.0$, 1H), 2.34 (dt, $J = 21, 3$ Hz, 1H), 1.80-2.20 (m, 4H), 1.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 216.18 (C_{cuat}), 172.76 (C_{cuat}), 61.53 (CH₂), 59.16 (C_{cuat}), 52.15 (CH), 51.46 (CH₂), 48.6 (C_{cuat}), 42.81 (CH₂), 42.67 (CH), 26.94 (CH₂), 26.57 (CH₂), 19.85 (CH₃), 19.8 (CH₃), 19.43 (CH₃), 14.04 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺ (DART) calculado para C₁₅H₂₆NO₅S: 332.15317, obtenido 332.15258.



(((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-alaninato de etilo (31b).

Llevando a cabo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Alanina clorhidrato de éster etílico (**21**) (0.160 g, 1.04 mmol), Et₃N (0.4 mL, 2.87 mmol) y cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**) (0.405 g, 1.62 mmol). Con un tiempo de reflujo de 11.50 h.

Se obtuvo un líquido incoloro (0.098 g, 36.51%)

Datos espectroscópicos:

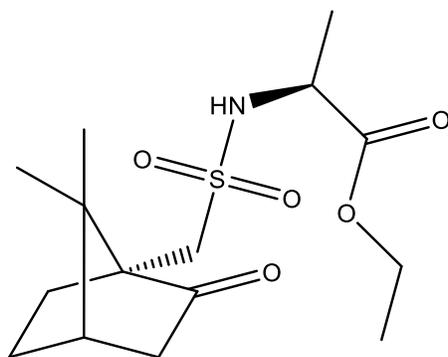
RO: $[\alpha]_D^{25} - 27.70$ ($C = 5.56$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3286 (d, a), 2960 (d, a), 1735 (l, F), 1334 (i, F), 1133 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 5.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.45 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.29-2.39 (m, 2H), 1.73-2.10 (m, 4H), 1.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 215.74 (C_{cuat}), 172.78 (C_{cuat}), 61.82 (CH₂), 58.81 (C_{cuat}), 51.8 (CH), 51.0 (CH₂), 48.34 (C_{cuat}), 42.78 (CH₂), 42.78 (CH), 26.98 (CH₂), 25.73 (CH₂), 19.85 (CH₃), 19.73 (CH₃), 19.73 (CH₃), 14.13 (CH₃).

EMAR (ESI): $m/z[M+H]^+$ (DART) calculado para C₁₅H₂₆NO₅S: 332.15317, obtenido 332.15405.



31b

1-((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)-N-((S)-1-(naftalen-1-il)etil)metanosulfonamida (32a)

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron (S)-(-)-1-(1-Naftil)etilamina (**22**) (0.084 mL, 0.52 mmol), Et₃N (0.24 mL, 1.72 mmol) y cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) (0.209 g, 0.834 mmol). Con un tiempo de reflujo de 24 h.

Se obtuvo un sólido amarillo-blancuzco (0.103 g, 64.08%), con un punto de fusión de 110-112 °C.

Datos espectroscópicos:

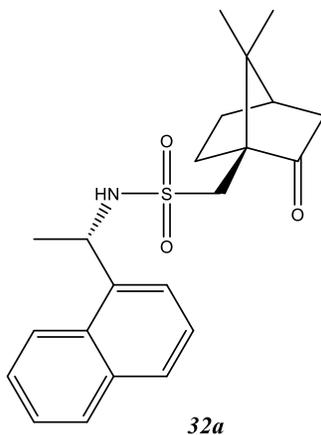
RO: $[\alpha]_D^{25} + 51.49$ ($C = 2.02$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3260 (d, a), 2958 (d,a) 2924 (d, a), 1726 (l, F), 1330 (l, F), 1148 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 8.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54 (m, 4H), 6.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.6 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 2.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 2.7, 4.6$ Hz, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 0.67 (s, 3H), 0.24 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 216.65 (C_{cuat}), 138.87 (C_{cuat}), 133.99 (C_{cuat}), 130.39 (C_{cuat}), 128.98 (CH), 128.26 (CH), 126.68 (CH), 125.98 (CH), 125.59 (CH), 124.00 (CH), 123.07 (CH), 59.51 (C_{cuat}), 52.13 (CH₂), 49.72 (CH), 48.45 (C_{cuat}), 42.94 (CH₂), 42.63 (CH), 27.56 (CH₂), 26.0 (CH₂), 24.46 (CH₃), 19.34 (CH₃), 19.16 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺(DART) calculado para C₂₂H₂₈NO₃S: 386.17899, obtenido 386.17978.



1-((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)-N-((-)-1-(naftalen-1-il)etil)metanosulfonamida (32b).

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron (S)-(-)-1-(1-Naftil)etilamina (**22**) (0.084 mL, 0.52 mmol), Et₃N (0.24 mL, 1.72 mmol) y cloruro de (1R)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**) (0.209 g, 0.834 mmol). Con un tiempo de reflujo de 24 h.

Se obtuvo un líquido amarillo claro (0.076 g, 47.27%).

Datos espectroscópicos:

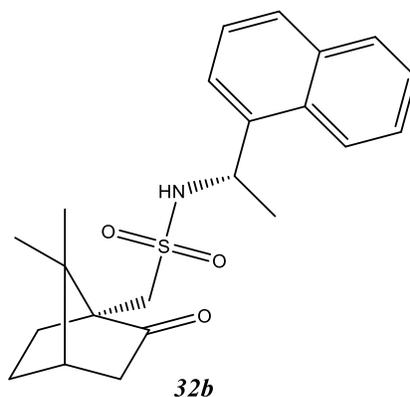
RO: $[\alpha]_D^{25} - 12.69$ ($C = 2.26$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3283 (d, a), 2960 (d, a), 1735 (l, F), 1325 (i, F), 1146 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.0$, 1H), 7.54 (m, 3H), 5.75 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.54 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.9 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 2.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 3.1, 4.6$ Hz, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 216.69 (C_{cuat}), 138.81 (C_{cuat}), 134.09 (C_{cuat}), 130.34 (C_{cuat}), 129.1 (CH), 128.37 (CH), 126.57 (CH), 125.85 (CH), 125.6 (CH), 123.46 (CH), 123.06 (CH), 59.39 (C_{cuat}), 52.04 (CH₂), 50.08 (CH), 48.68 (C_{cuat}), 43.05 (CH₂), 42.94 (CH), 27.09 (CH₂), 26.78 (CH₂), 23.53 (CH₃), 19.99 (CH₃), 19.62 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z [M+H]⁺(DART) calculado para C₂₂H₂₈NO₃S: 386.17899, obtenido 386.17899.



(((1*S*, 4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-fenilalaninoato de metilo (33a**).**

Seguindo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Fenilalanina clorhidrato de éster metílico (**23**) (0.108 g, 0.5 mmol), Et₃N (0.16 mL, 1.14 mmol) y cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) (0.153 g, 0.6 mmol). Con un tiempo de reflujo de 6.27 h.

Se obtuvo un líquido amarillo blancuzco (0.035 g, 25.33 %).

Datos espectroscópicos:

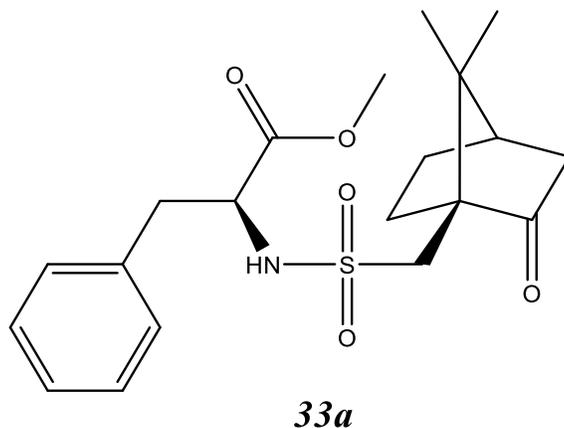
RO: $[\alpha]_D^{25} + 19.44$ ($C = 2.88$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3280 (d, a), 2955 (d, a), 1737 (l, F), 1332 (m, f), 1145 (i, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 7.26 (m, 5H), 5.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.53 (dt, $J = 6.3, 9.2$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 3.1, 4.9$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 3.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.91 (m, 4H), 1.41 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 216.0 (C_{cuat}), 172.07 (C_{cuat}), 135.68 (C_{cuat}), 129.59 (CH), 128.72 (CH), 127.32 (CH), 59.19 (C_{cuat}), 57.57 (CH), 52.53 (CH₃), 51.6 (CH₂), 48.74 (C_{cuat}), 42.94 (CH₂), 42.84 (CH), 39.75 (CH₂), 27.13 (CH₂), 26.58 (CH₂), 19.98 (CH₃), 19.59 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z [M+H]⁺(DART) calculado para C₂₀H₂₈NO₅S: 394.16882, obtenido 394.16716.



(((1*R*, 4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-fenilalaninoato de metilo (33b**).**

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionó L-Fenilalanina clorhidrato de éster metílico (**23**) (0.108 g, 0.5 mmol), Et₃N (0.16 mL, 1.14 mmol) y cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**) (0.154 g, 0.61 mmol). Con un tiempo de reflujo de 9.50 h.

Se obtuvo un sólido blanco (0.048 g, 40%) de punto de fusión 80-82°C.

Datos espectroscópicos:

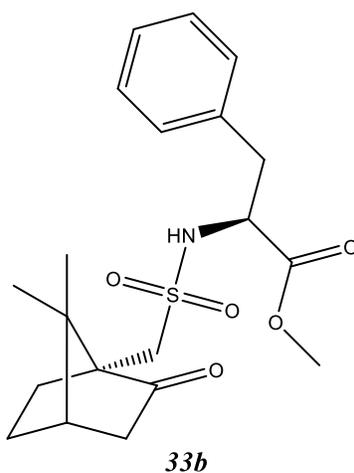
RO: $[\alpha]_D^{25} - 15.95$ ($C = 3.7$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3284 (d, a), 2956 (d, a), 1739 (l, F), 1328 (m, f), 1146 (m, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 7.25 (m, 5H), 5.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.48 (dt, $J = 5.4, 8.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 5.2, 13.6$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 7.4, 13.8$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.31 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.39 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 215.39 (C_{cuat}), 172.11 (C_{cuat}), 135.84 (C_{cuat}), 129.63 (CH), 128.78 (CH), 127.38 (CH), 58.75 (C_{cuat}), 57.31 (CH), 52.7 (CH₃), 51.23 (CH₂), 48.28 (C_{cuat}), 42.81 (CH₂), 42.78 (CH), 39.52 (CH₂), 27 (CH₂), 25.75 (CH₂), 19.92 (CH₃), 19.7 (CH₃).

EMAR (ESI): $m/z[M+H]^+$ (DART) calculado para C₂₀H₂₈NO₅S: 394.16882, obtenido 394.16713.



**((1*S*, 4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-leucinato de metilo
(**34a**).**

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Leucina clorhidrato de éster metílico (**24**) (0.184 g, 1 mmol), Et₃N (0.32 mL, 2.28 mmol) y cloruro de (1*S*)-(+)-(1*O*)-canforsulfonilo (**17**) (0.304 g, 1.21 mmol). Con un tiempo 24 h.

Se obtuvo un sólido amarillo blancuzco (0.046 g, 12.8%) de punto de fusión 68-70°C.

Datos espectroscópicos:

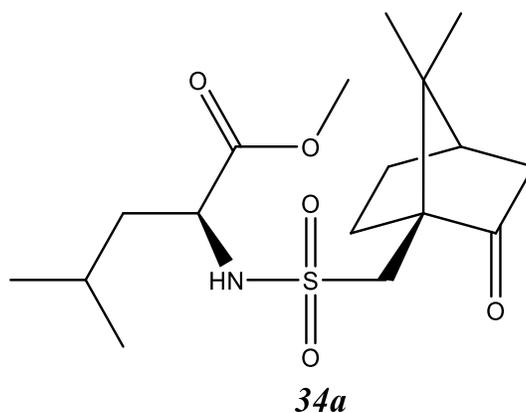
RO: $[\alpha]_D^{25} - 14.64$ ($C = 2.8$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3199 (d, a), 2931 (m, f), 2936 (d, a), 1731 (l, F), 1326 (i, F), 1141 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 6.25 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.20 (dt, $J = 6.21, 8.21$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 2.3, 4.7$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 2.4, 4.7$ Hz, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.50 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 216.56 (C_{cuat}), 173.51 (C_{cuat}), 59.54 (C_{cuat}), 55.17 (CH), 52.38 (CH₃), 52.1 (CH₂), 48.84 (C_{cuat}), 43.02 (CH₂), 42.83 (CH), 42.25 (CH₂), 27.3 (CH₂), 27.07 (CH₂), 24.4 (CH), 22.81 (CH₃), 21.56 (CH₃), 19.98 (CH₃), 19.5 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺(DART) calculado para C₁₇H₃₀NO₅S: 360.18447, obtenido 360.18434.



**((1*R*, 4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-leucinato de metilo
(**34b**).**

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Leucina clorhidrato de éster metílico (**24**) (0.184 g, 1 mmol), Et₃N (0.32 mL, 2.28 mmol) y cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**) (0.306 g, 1.22 mmol). Con un tiempo de reflujo de 24 h.

Se obtuvo un sólido blanco (0.081 g, 22.55%) de punto de fusión 76-78°C.

Datos espectroscópicos:

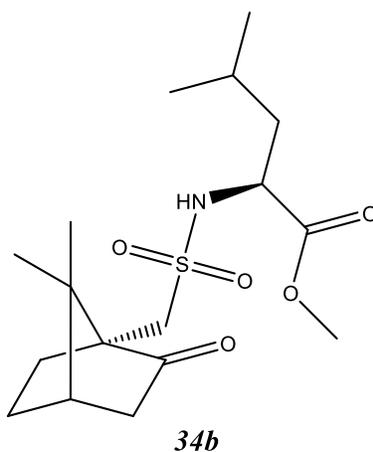
RO: $[\alpha]_D^{25} - 31.33$ ($C = 3.0$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3220 (d, a), 2956 (m, f), 2891 (d, a), 1736 (l, F), 1336 (i, F), 1141.20 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 5.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.17 (dt, $J = 6.24, 8.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 1.5 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.86 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (DEPT): 215.67 (C_{cuat}), 173.54 (C_{cuat}), 58.9 (C_{cuat}), 54.53 (CH), 52.6 (CH₃), 51.04 (CH₂), 48.33 (C_{cuat}), 42.84 (CH₂), 42.79 (CH), 42.32 (CH₂), 26.99 (CH₂), 25.89 (CH₂), 24.5 (CH), 22.73 (CH₃), 21.75 (CH₃), 19.88 (CH₃), 19.79 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺(DART) calculado para C₁₇H₃₀NO₅S: 360.18447, obtenido 360.18399.



**(((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-prolinoato de bencilo
(35a).**

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Prolina clorhidrato de éster bencílico (**25**) (0.250 g, 1.03 mmol), Et₃N (0.45 mL, 3.23 mmol) y cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) (0.316 g, 1.26 mmol). Con un tiempo de reflujo de 24 h.

Se obtuvo un sólido amarillo-blancuzco (0.173 g, 65.46%) de punto de fusión 80-82°C.

Datos espectroscópicos:

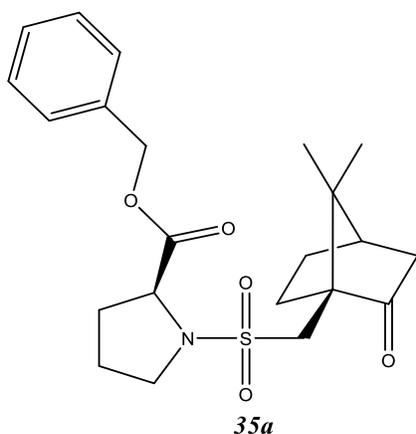
RO: $[\alpha]_D^{25} - 121.25$ ($C = 4.0$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 2964 (d, a), 2877 (d, a), 1738 (l, F), 1329 (l, F), 1140 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 7.33 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.53 (dd, $J=3.96, 8.4$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.11 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 2.37 (m, 4H), 2.0 (m, 5H), 1.64 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 215.14 (C_{cuat}), 172.44 (C_{cuat}), 135.49 (C_{cuat}), 128.6 (CH), 128.33 (CH), 128.07 (CH), 66.99 (CH₂), 60.6 (CH), 58.33 (C_{cuat}), 48.36 (CH₂), 47.92 (C_{cuat}), 47.87 (CH₂), 42.61 (CH), 42.61 (CH₂), 30.91 (CH₂), 26.97 (CH₂), 25.01 (CH₂), 24.98 (CH₂), 19.94 (CH₃), 19.69 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺(DART) calculado para C₂₂H₃₀NO₅S: 420.18447, obtenido 420.18382.



**(((1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-prolinoato de bencilo
(35b).**

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Prolina clorhidrato de éster bencílico (**25**) (0.250 g, 1.03 mmol), Et₃N (0.45 mL, 3.23 mmol) y cloruro de (1R)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**) (0.316 g, 1.26 mmol). Con un tiempo de reflujo de 24 h.

Se obtuvo un líquido amarillo mostaza (0.123 g, 46.46%).

Datos espectroscópicos:

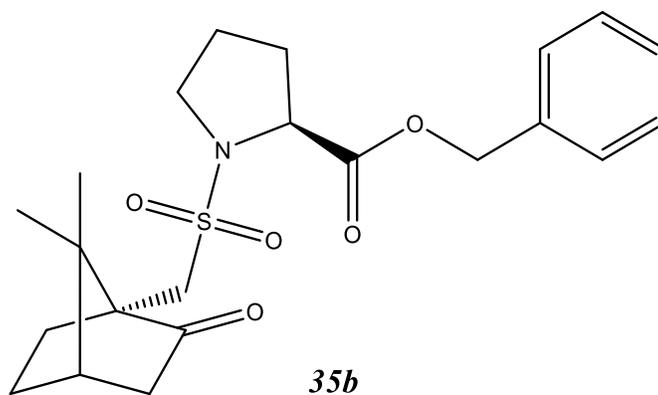
RO: $[\alpha]_D^{25} - 212.5$ ($C = 4.0$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 2957 (d, a), 2888 (d, a), 1738 (l, F), 1335 (l, F), 1141 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 7.35 (m, 5H), 5.18 (d, $J = 1.71$ Hz, 2H), 4.54 (dd, $J = 3.2, 8.3$ Hz, 1H), 3.6 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.37 (m, 4H), 2.0 (m, 5H), 1.61 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 214.98 (C_{cuat}), 172.3 (C_{cuat}), 135.53 (C_{cuat}), 128.6 (CH), 128.34 (CH), 128.21 (CH), 67.09 (CH₂), 60.44 (CH), 58.38 (C_{cuat}), 48.28 (CH₂), 48.17 (C_{cuat}), 47.85 (CH₂), 42.95 (CH), 42.63 (CH₂), 31.03 (CH₂), 26.9 (CH₂), 25.36 (CH₂), 24.82 (CH₂), 19.98 (CH₃), 19.84 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺(DART) calculado para C₂₂H₃₀NO₅S: 420.18447, obtenido 420.18497.



(((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-triptófoanoato de metilo (36a).

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Triptófano clorhidrato de éster metílico (**26**) (0.254 g, 0.997 mmol), Et₃N (0.4 mL, 2.87 mmol) y cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) (0.310 g, 1.24 mmol). Con un tiempo de reflujo de 14.50 h. El producto se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de AcOEt/hexano 15:85.

Se obtuvo un sólido blanco (0.160 g, 59.66%), con un punto de fusión de 198-200°C.

Datos espectroscópicos:

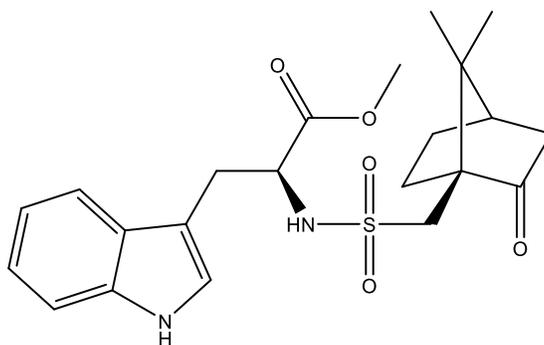
RO: $[\alpha]_D^{25} + 41.82$ ($C = 1.1$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3380 (m, F), 3307 (d, a), 2961 (d, a), 1740 (l, F), 1336 (i, f), 1148 (i, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 8.13 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.04 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.6 (dt, $J = 5.7, 8.9$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.45 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 2.16, 5.7$ Hz, 2H), 2.88 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 3.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 3.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.98 (m, 4H), 1.39 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 216.17 (C_{cuat}), 172.48 (C_{cuat}), 136.23 (C_{cuat}), 127.54 (C_{cuat}), 123.49 (CH), 122.27 (CH), 119.75 (CH), 118.77 (CH), 111.38 (CH), 109.71 (C_{cuat}), 59.29 (C_{cuat}), 57.01 (CH), 52.62 (CH₃), 51.75 (CH₂), 48.74 (C_{cuat}), 42.97 (CH₂), 42.9 (CH), 29.6 (CH₂), 27.13 (CH₂), 26.7 (CH₂), 19.98 (CH₃), 19.62 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺(DART) calculado para C₂₂H₂₉N₂O₅S: 433.17972, obtenido 433.18015.



36a

**(((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-triptófanoato de metilo
(36b).**

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Triptófano clorhidrato de éster metílico (**26**) (0.254 g, 0.997 mmol), Et₃N (0.4 mL, 2.87 mmol) y cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**) (0.310 g, 1.24 mmol). Con un tiempo de reflujo de 15 h. El producto se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de AcOEt/hexano 15:85.

Se obtuvo un sólido marrón (0.082 g, 30.58%), con un punto de fusión de 145-147°C.

Datos espectroscópicos:

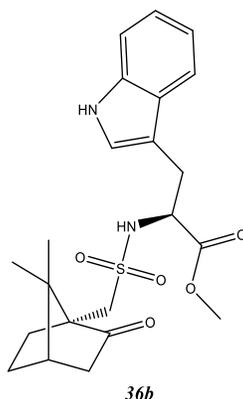
RO: $[\alpha]_D^{25} - 19.13$ ($C = 4.6$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3454 (m, f), 3304 (m, f), 2938 (d, a), 1740 (l, F), 1322 (i, f), 1123 (m, f).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 8.45 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (m, 3H), 5.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.53 (dt, $J = 4.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.36 (dd, $J = 5.8, 9.51$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.36 (dd, $J = 5.8, 9.5$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 7.2, 7.8$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.34 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.56 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 215.57 (C_{cuat}), 172.67 (C_{cuat}), 136.35 (C_{cuat}), 127.15 (C_{cuat}), 124.2 (CH), 122.24 (CH), 119.74 (CH), 118.51 (CH), 111.62 (CH), 109.25 (C_{cuat}), 58.64 (C_{cuat}), 56.57 (CH), 52.73 (CH₃), 50.66 (CH₂), 48.11 (C_{cuat}), 42.71 (CH₂), 42.71 (CH), 29.2 (CH₂), 26.92 (CH₂), 25.62 (CH₂), 19.49 (CH₃), 19.45 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺(DART) calculado para C₂₂H₂₉N₂O₅S: 433.17972, obtenido 433.17828.



**(((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonyl)-L-valinato de bencilo
(37a).**

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Valina clorhidrato de éster bencílico (**27**) (0.125 g, 0.513 mmol), Et₃N (0.2 mL, 1.43 mmol) y cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonyl (**17**) (0.210 g, 0.838 mmol). Con un tiempo de reflujo de 24 h. El producto se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de AcOEt/hexano 10:90.

Se obtuvo un sólido blanco (0.054 g, 30.57%), con un punto de fusión de 89-91°C.

Datos espectroscópicos:

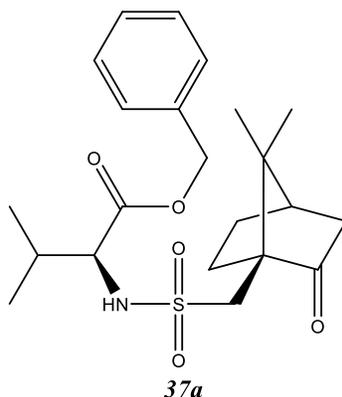
RO: $[\alpha]_D^{25} - 2.94$ ($C = 1.7$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3217 (d, a), 2947 (d, a), 1732 (l, F), 1324 (i, F), 1131 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 7.35 (m, 5H), 6.41 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.13 (dd, $J = 4.5, 9.7$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 2.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.12 (m, 5H), 1.43 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.87 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 216.52 (C_{cuat}), 172.13 (C_{cuat}), 135.4 (C_{cuat}), 128.73 (CH), 128.59 (CH), 128.42 (CH), 67.28 (CH₂), 61.98 (CH), 59.63 (C_{cuat}), 52.17 (CH₂), 48.91 (C_{cuat}), 43.1 (CH₂), 42.92 (CH), 31.54 (C_{cuat}), 27.47 (CH₂), 27.15 (CH₂), 19.99 (CH₃), 19.55 (CH₃), 19.22 (CH₃), 17.33 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺(DART) calculado para C₂₂H₃₂NO₅S: 422.20012, obtenido 422.19973.



37a

**(((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-valinato de bencilo
(37b).**

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Valina clorhidrato de éster bencílico (**27**) (0.125 g, 0.513 mmol), Et₃N (0.2 mL, 1.43 mmol) y cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**) (0.210 g, 0.838 mmol). Con un tiempo de reflujo de 24 h. El producto se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de AcOEt/hexano 10:90.

Se obtuvo un líquido verde-blancuzco (0.022 g, 12.46%).

Datos espectroscópicos:

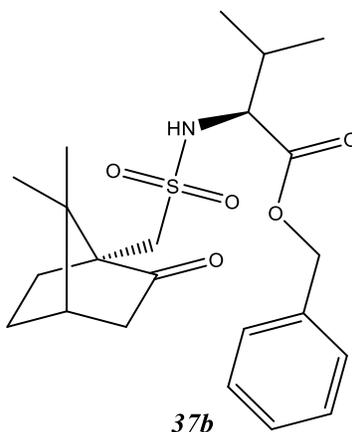
RO: $[\alpha]_D^{25} - 20.18$ ($C = 1.14$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3288 (d, a), 2961 (d, a), 1736 (l, F), 1331 (i, F), 1133 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 7.37 (m, 5H), 5.48 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.24 (c, $J = 8.6, 11.9$ Hz, 2H), 4.11 (dd, $J = 4.6, 9.3$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.37-1.98 (m, 6H), 1.42 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 215.57 (C_{cuat}), 172.09 (C_{cuat}), 135.3 (C_{cuat}), 128.77 (CH), 128.66 (CH), 128.61 (CH), 67.59 (CH₂), 61.07 (CH), 58.92 (C_{cuat}), 50.99 (CH₂), 48.37 (C_{cuat}), 42.93 (CH₂), 42.84 (CH), 31.65 (C_{cuat}), 27.05 (CH₂), 25.94 (CH₂), 19.98 (CH₃), 19.89 (CH₃), 19.18 (CH₃), 17.34 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z [M+H]⁺(DART) calculado para C₂₂H₃₂NO₅S: 422.20012, obtenido 422.19951.



**(((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)methyl)sulfonil)-L-serinato de metilo
(**38a**).**

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Serina clorhidrato de éster metílico (**28**) (0.080 g, 0.51 mmol), Et₃N (0.16 mL, 1.14 mmol) y cloruro de (1*S*)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) (0.154 g, 0.6 mmol). Con un tiempo de reflujo de 5.50 h.

Se obtuvo un sólido naranja (0.066 g, 66 %), de punto de fusión 85-87°C.

Datos espectroscópicos:

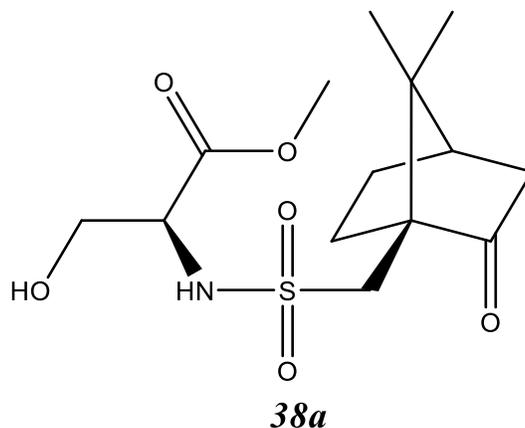
RO: $[\alpha]_D^{25} + 0.59$ ($C = 0.34$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3522 (d, A), 3282 (d, a), 2956 (d, a), 1734 (l, F), 1330 (m, f), 1127 (i, f).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 6.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.33 (dt, $J = 3.8, 7.9$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 1.93, 4.1$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 2.7, 4.7$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 2.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.8 (m, 4H), 1.44 (m, 1H), 1.0 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 216.65 (C_{cuat}), 171.4 (C_{cuat}). 64.04 (CH), 59.36 (C_{cuat}), 58.59 (CH₂), 52.9 (CH₂), 51.73 (CH₃), 48.85 (C_{cuat}), 42.95 (CH), 42.85 (CH₂), 27.08 (CH₂), 26.69 (CH₂), 19.98 (CH₃), 19.56 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z [M+H]⁺(DART) calculado para C₁₄H₂₄NO₆S: 334.13243, obtenido 334.13241.



**(((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-serinato de metilo
(38b).**

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron L-Serina clorhidrato de éster metílico (**28**) (0.162 g, 1.04 mmol), Et₃N (0.4 mL, 2.87 mmol) y cloruro de (1*R*)-(-)-(10)-canforsulfonilo (**18**) (0.408 g, 1.63 mmol). Con un tiempo de reflujo de 9.20 h.

Se obtuvo un líquido amarillo (0.104 g, 38.27 %).

Datos espectroscópicos:

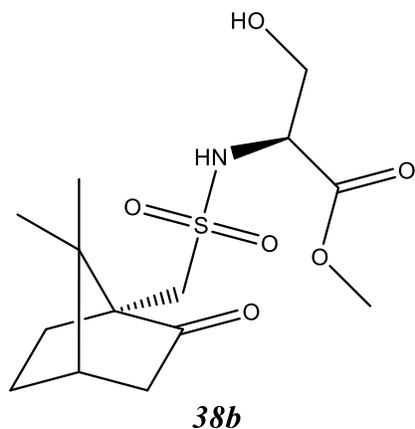
RO: $[\alpha]_D^{25} - 22.94$ ($C = 10.2$ mg/mL, CHCl₃).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3504 (d, A), 3287 (d, a), 2956 (d, a), 1734 (l, F), 1331 (m, f), 1126 (i, f).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 6.05 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.08 (c, $J = 7.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.41 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 216.48 (C_{cuat}), 171.0 (C_{cuat}). 63.57 (CH), 58.81 (C_{cuat}), 58.29 (CH₂), 52.96 (CH₂), 51.18 (CH₃), 48.53 (C_{cuat}), 42.8 (CH), 42.72 (CH₂), 26.96 (CH₂), 25.54 (CH₂), 19.81 (CH₃), 19.62 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺(DART) calculado para C₁₄H₂₄NO₆S: 334.13243, obtenido 334.13150



**(((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)D-serinoato de metilo(39a).
(((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)L-serinoato de metilo (39b).**

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionaron DL-Serina clorhidrato de éster metílico (**29**) (0.060 g, 0.39 mmol), Et₃N (2.5 mL, 19.93 mmol) y cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) (0.203 g, 0.81 mmol). Con un tiempo de reflujo de 24 h.

Se obtuvo un líquido naranja (0.019 g, 14.07 %).

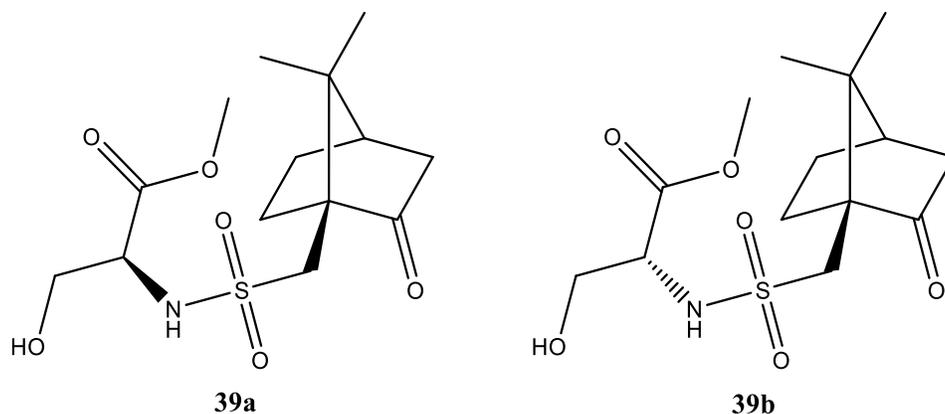
Datos espectroscópicos:

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3307 (d, A), 2957 (m, a), 1738 (l, F), 1331 (m, f), 1131 (m, f).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 6.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.99 (m, 8H), 1.47 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 216.65 (C_{cuat}), 216.48 (C_{cuat}), 171.04 (C_{cuat}), 171.0 (C_{cuat}), 64.04 (CH), 63.57 (CH), 59.36 (C_{cuat}), 58.81 (C_{cuat}), 58.59 (CH₂), 58.29 (CH₂), 52.96 (CH₂), 52.9 (CH₂), 51.73 (CH₃), 51.18 (CH₃), 48.85 (C_{cuat}), 48.53 (C_{cuat}), 42.95 (CH), 42.85 (CH₂), 42.8 (CH), 42.72 (CH₂), 27.08 (CH₂), 26.96 (CH₂), 26.69 (CH₂), 25.54 (CH₂), 19.99 (CH₃), 19.81 (CH₃), 19.56 (CH₃), 19.62 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺(DART) calculado para C₁₄H₂₄NO₆S: 334.13243, obtenido 334.13308.



Método general para el acoplamiento amina-(1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (19)

En un matraz de fondo redondo, se adiciona la amina α -quiral (1.2 eq) (**29**, **23** y **30**), hidrotalcita (55 mg) y diclorometano (20 mL). Pasada media hora, se adiciona (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (1 eq) (**19**); la mezcla de reacción se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente. Una vez acabada la reacción, la mezcla de reacción se filtra sobre celita al vacío para así recuperar la hidrotalcita y evaporar el disolvente. El residuo obtenido se disuelve en AcOEt, se lava con una solución acuosa K₂CO₃ al 5 % (3 X 2 mL), una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (3 X 2 mL), y salmuera hasta pH 7, se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente se filtra y se concentra al vacío.

(((1*R*,2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)-L-serinoato de metilo (40a).

(((1*R*,2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)-D-serinoato de metilo(40b).

Utilizando la metodología general de reacción, se adicionó DL-Serina clorhidrato de éster metílico (**30**) (0.048 g, 0.309 mmol) y (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) (0.054 mL, 0.252 mmol). Con un tiempo de reacción de 19.50 h.

Se obtuvo un líquido amarillo pálido (0.024 g, 31.62%).

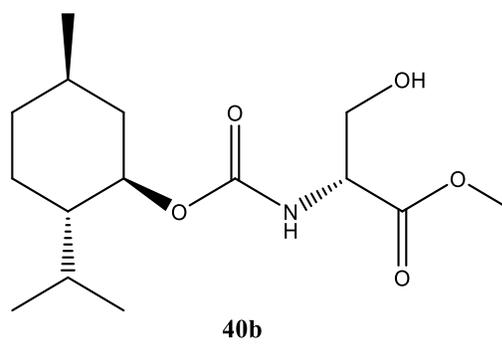
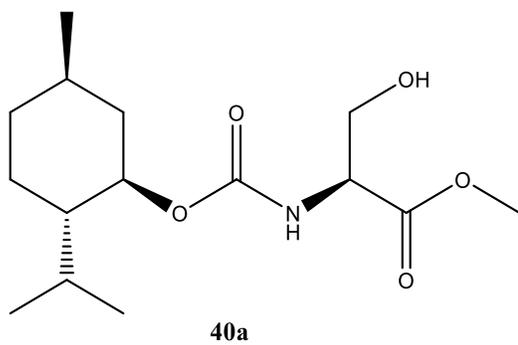
Datos espectroscópicos:

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3431 (d, A), 2953 (m, a), 2868 (m, f), 1693 (l, f), 1509 (m, f), 1206 (l, a), 1046 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 5.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.73 (td, J = 4.48, 10.9 Hz, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.93 (dq, J = 2.80, 7.0, 14.0 Hz, 2H), 1.69 (m, 8H), 1.47 (m, 4H), 0.94 (d, J = 3.9 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 171.35 (C_{cuat}), 171.30 (C_{cuat}), 150.12 (C_{cuat}), 84.16 (CH), 63.35 (CH₂), 52.75 (CH), 47.42 (CH₃), 46.97 (CH₃), 41.4 (CH₂), 40.26 (CH₂), 34.35 (CH₂), 33.94 (CH₂), 31.61 (CH), 31.49 (CH), 26.44 (CH), 26.32 (CH), 23.61 (CH₂), 23.56 (CH₂), 22.12 (CH), 21.95 (CH), 20.89 (CH₃), 20.64 (CH₃), 16.52 (CH₃), 16.41 (CH₃).

EMAR (ESI): $m/z[M+H]^+$ (DART) calculado para $C_{15}H_{28}NO_5$: 302.19675, obtenido 302.19652.



(((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)-L-fenilalaninato de metilo (41a).

Utilizando la metodología general de reacción, se adicionó L-Fenilalanina clorhidrato de éster metílico (**23**) (0.055 g, 0.26 mmol) y (1*R*)-(-)-cloroforniato de mentilo (**19**) (0.064 mL, 0.298 mmol). Con un tiempo de reacción de 24 h.

Se obtuvo un sólido blanco (0.021 g, 30.77%), con un punto de fusión de 100-102 °C.

Datos espectroscópicos:

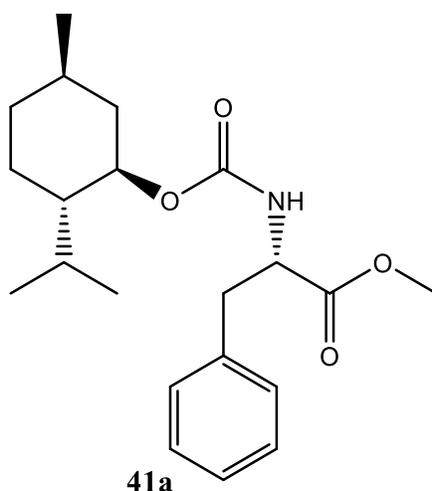
RO: $[\alpha]_D^{25} + 4.52$ ($C = 1.55$ mg/mL, $CHCl_3$).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3391 (d, f), 2912 (m, a), 1738 (l, F), 1693 (l, F), 1517 (l, F), 1251 (l, f) 1045 (i, f).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 7.28 (m, 3H), 7.12 (dd, $J = 1.9, 8.0$ Hz, 2H), 5.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.53 (td, $J = 4.33, 10.33$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.2-1.7 (m, 8H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 172.25 (C_{cuat}), 155.79 (C_{cuat}), 136.08 (C_{cuat}), 129.45 (CH), 128.71 (CH), 127.2 (CH), 75.15 (CH), 54.89 (CH), 52.36 (CH₃), 47.4 (CH), 41.44 (CH₂), 38.48 (CH₂), 34.41 (CH₂), 31.5 (CH), 26.24 (CH), 23.59 (CH₂), 22.18 (CH₃), 20.91 (CH₃), 16.48 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z [M+H]⁺(DART) calculado para C₂₁H₃₂NO₄: 362.23313, obtenido 362.23273.



(((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)-D-fenilalaninoato de metilo (41b).

Utilizando la metodología general de reacción, se adicionó D-Fenilalanina clorhidrato de éster metílico (**30**) (0.085 g, 0.39 mmol) y (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) (0.070 mL, 0.326 mmol). Con un tiempo de reacción de 24 h.

Se obtuvo un sólido blanco (0.021 g, 23.01%), con un punto de fusión de 72-74 °C.

Datos espectroscópicos:

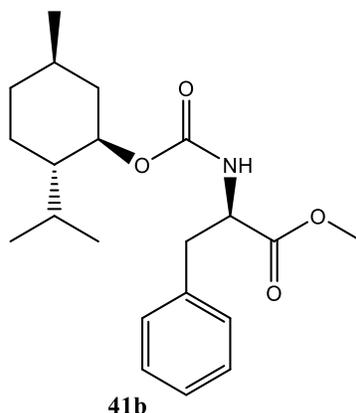
RO: $[\alpha]_D^{25} - 92.86$ ($C = 3.5$ mg/mL, $CHCl_3$).

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 3335 (m, f), 2919 (m, a), 2850 (m, a), 1736 (l, F), 1686 (l, F), 1533 (l, F), 1254 (l, f), 1054 (m, f).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 7.27 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.53 (td, $J = 4.2, 10.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 5.7, 3.7$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 6.2, 13.5$ Hz, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.3-1.9 (m, 8H), 0.91 (d, $J = 2.36$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 172.28 (C_{cuat}), 155.70 (C_{cuat}), 136.0 (C_{cuat}), 129.48 (CH), 128.63 (CH), 127.19 (CH), 74.96 (CH), 54.55 (CH), 52.23 (CH₃), 47.3 (CH), 41.33 (CH₂), 38.26 (CH₂), 34.22 (CH₂), 31.34 (CH), 26.3 (CH), 23.58 (CH₂), 21.97 (CH₃), 20.71 (CH₃), 16.52 (CH₃).

EMAR (ESI): $m/z[M+H]^+$ (DART) calculado para C₂₁H₃₂NO₄: 362.23313, obtenido 362.23313.



Reducción de acetofenona (57)

En un matraz de fondo redondo, en un baño de agua-hielo, se adicionó acetofenona (**57**) (0.117 mL, 1.0 mmol, 1 eq) y NaBH₄ (0.126 g, 3.33 mmol, 3.33 eq), en THF (20 mL) y H₂O (1.0 mL); la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante en frío durante 4.50 h. Pasado este tiempo, se adicionaron un par de gotas de ácido acético, se evaporó la mezcla de reacción para eliminar el disolvente. Del líquido obtenido se extrajo con AcOEt (3 X 10 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera hasta pH 7 y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, se filtró y se concentró al vacío.

Se obtuvo la mezcla racémica del 1-feniletanol, un líquido incoloro (0.123 g, 99.9%).

Reducción del alcanfor (58).

En un matraz de fondo redondo, en un baño de agua-hielo, se adicionó la mezcla racémica del alcanfor (**59**) (0.210 g, 1.32 mmol, 1 eq) y NaBH₄ (0.264 g, 6.98 mmol, 5.28 eq), en metanol (20 mL); la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante en frío durante 3.50 h. Pasado este tiempo, se vació la mezcla de reacción en un baño de agua-hielo, se filtró al vacío el sólido obtenido y se secó.

Se obtuvo un sólido blanco (0.061 g, 29.96%), con una proporción de (±)-Borneol (**45**) / Isoborneol (**46**) de 11:89.

Metodología general para el acoplamiento alcohol-(1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (19)

En un matraz de fondo redondo, en un baño de agua-hielo, se adiciona la mezcla racémica del alcohol α-quiral (1 eq) (**42,43, 44 y 45-46**), NaH 60% (1.2 eq) y THF_{anh} (15 mL). Pasados quince minutos se adiciona en frío el (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (1 eq) (**19**); la mezcla de reacción se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente. Una vez terminado el tiempo de reacción, se adiciona 1.5 mL de una disolución saturada de NH₄Cl, se evapora la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el disolvente. Del líquido obtenido se extrae con acetato de etilo (3 X 10 mL), la fase orgánica se lava con salmuera hasta pH 7, se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, se filtra y se concentra al vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna tipo flash.

(R)-sec-butyl ((1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil) carbonato (47a).

(S)-sec-butyl ((1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil) carbonato (47b).

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionó (\pm)-2-butanol (**42**) (1.0 mL, 0.3 mmol), NaH 60% (0.020 g, 0.833 mmol) y (1R)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) (0.064 mL, 0.30 mmo). Con un tiempo de reacción de 24 h.

Se obtuvo un líquido transparente (0.011 mg, 14.33%). El producto se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de hexano.

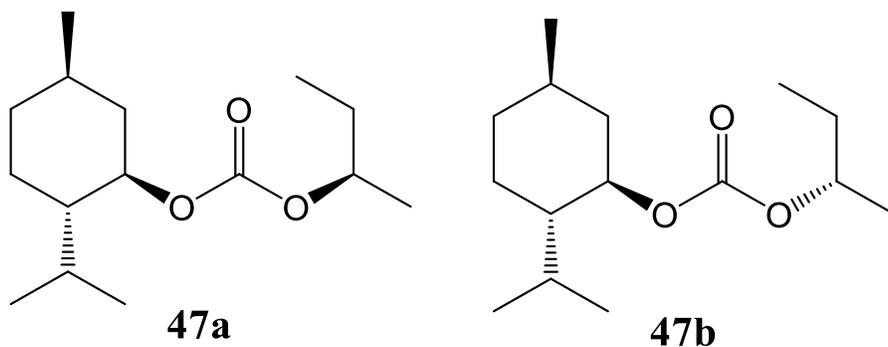
Datos espectroscópicos:

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 2924 (i, a), 2855 (d, a), 1810 (d, a), 1734 (i, f), 1167 (l, F), 1144 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 4.71 (m, 2H), 4.63 (td, $J = 4.4, 10.9$ Hz, 1H), 4.52 (td, $J = 4.3, 10.9$ Hz, 1H), 2.06 (m, 8H), 1.55 (m, 14H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 0.93 (m, 12 H), 0.82 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H), 0.80 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 155.58 (C_{cuat}), 83.52 (CH), 83.45 (CH), 78.2 (CH), 78.18 (CH), 49.22 (C_{cuat}), 49.16 (C_{cuat}), 48.14 (C_{cuat}), 47.18 (CH), 47.0 (CH), 44.94 (CH), 44.91 (CH), 40.98 (CH₂), 40.95 (CH₂), 36.65 (CH₂), 36.51 (CH₂), 33.89 (CH₂), 33.81 (CH₂), 32.07 (CH), 29.51 (CH₂), 27.09 (CH₂), 26.41 (CH), 26.3 (CH), 23.68 (CH₂), 23.56 (CH₂), 22.84 (CH₃), 20.85 (CH₃), 20.8 (CH₃), 18.98 (CH₃), 16.56 (CH₃), 16.46 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺ (DART) calculado para C₁₅H₂₉O₃: 257.21167, obtenido 257.21212.



Carbonato de (R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo((1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil) (48a).
Carbonato de (S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo((1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil) (48b).

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionó (\pm)-1-Indanol (**43**) (0.043 mg, 0.32 mmol), NaH 60% (0.020 g, 0.833 mmol) y (1R)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) (0.064 mL, 0.30 mmo). Con un tiempo de reacción de 24 h. El producto se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de hexano.

Se obtuvo un líquido amarillo (0.015 mg, 15.67%).

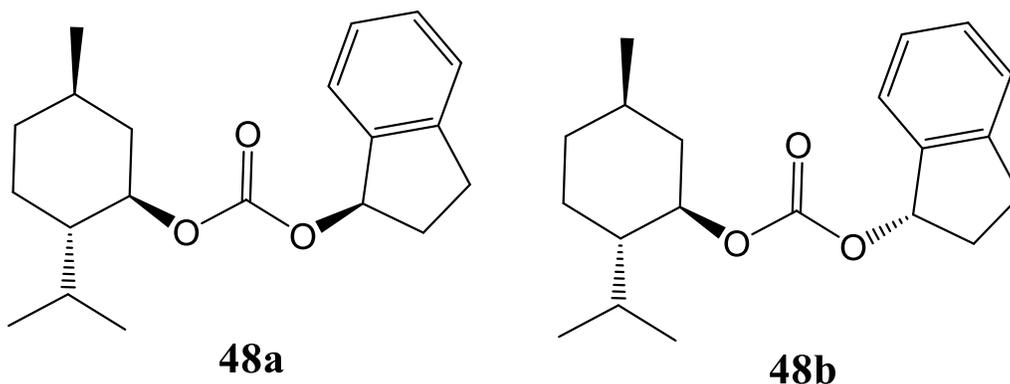
Datos espectroscópicos:

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 2925 (m, a), 2668 (d, a), 1808 (d, a), 1732 (i, f), 1253 (l, f), 1143 (i, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.29 (m, 6H), 6.10 (td, $J = 3.2, 6.4$ Hz, 2H), 4.60 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.06 (m, 6H), 1.55 (m, 12H), 0.92 (m, 12H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 155.14 (C_{cuat}), 155.12 (C_{cuat}), 148.45 (C_{cuat}), 140.7 (C_{cuat}), 129.33 (CH), 129.3 (CH), 126.84 (CH), 125.95 (CH), 125.78(CH), 124.94 (CH), 81.83 (CH), 81.07 (CH), 78.48 (CH), 78.43 (CH), 47.05 (CH), 46.85 (CH), 40.98 (CH₂), 40.34 (CH₂), 34.27 (CH₂), 34.1 (CH₂), 32.4 (CH₂), 32.26 (CH₂), 31.6 (CH), 31.55 (CH), 30.27 (CH₂), 30.24 (CH₂), 26.21 (CH), 26.15 (CH), 23.45 (CH₂), 23.39 (CH₂), 22.14 (CH₃), 22.05 (CH₃), 20.88 (CH₃), 20.82 (CH₃), 16.36 (CH₃), 16.33 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z [M+H]⁺ (DART) calculado para C₂₀H₂₈O₃ + Na: 339.28992, obtenido 339.28899.



(1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil((*R*)-1-feniletil) carbonato (49a).

(1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil((*S*)-1-feniletil) carbonato (49b).

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionó (\pm)-1-feniletanol (**44**) (0.030 mg, 0.345 mmol), NaH 60% (0.020 g, 0.833 mmol) y (1*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo (**19**) (0.053 mL, 0.245 mmo). Con un tiempo de reacción de 24 h. El producto se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de hexano.

Se obtuvo un líquido amarillo (0.011 mg, 14.77%).

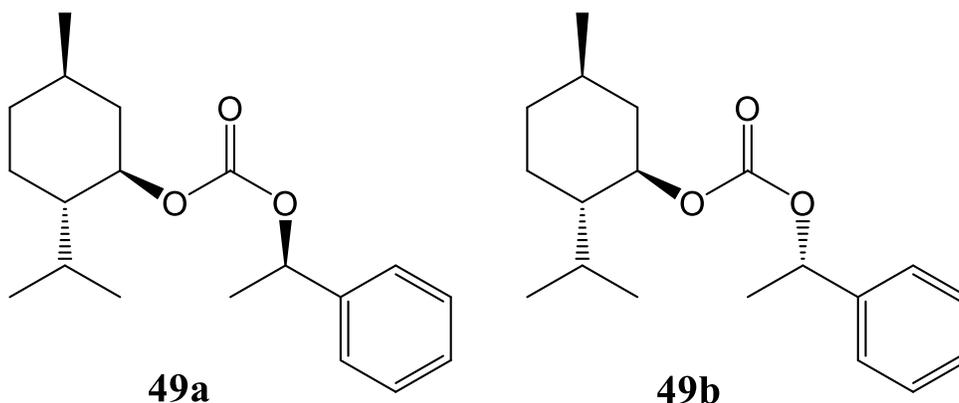
Datos espectroscópicos:

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 2954 (m, a), 2868 (d, a), 1737 (i, f), 1253 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 7.35 (m, 10H), 5.72 (c, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.50 (m, 2H), 1.93 (m, 6H), 1.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.41 (m, 12H), 0.89 (m, 12H), 0.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C13 y DEPT): 154.46 (C_{cuat}), 154.43 (C_{cuat}), 141.6 (C_{cuat}), 141.58 (C_{cuat}), 128.68 (CH), 128.63 (CH), 128.13 (CH), 128.08 (CH), 126.06 (CH), 125.98 (CH), 78.52 (CH), 78.46 (CH), 76.2 (CH), 76.14 (CH), 47.18 (CH), 40.92 (CH₂), 34.28 (CH₂), 31.57 (CH), 31.55 (CH), 26.23 (CH), 26.17 (CH), 23.52 (CH₃), 23.41 (CH₃), 22.60 (CH₂), 22.13 (CH₃), 22.07 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.79 (CH₃), 16.34 (CH₃).

EMAR (ESI): *m/z*[M+H]⁺ (DART) calculado para C₁₉H₂₉O₃: 305.21167, obtenido 305.21143.



(1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil ((1S, 2R, 4R/1R, 2S, 4S)-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-il)carbonato (50a-50b).

(1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil ((2S, 2S, 4R/2R, 2R, 4S)-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-il)carbonato (51a-51b).

Siguiendo la metodología general de reacción, se adicionó una mezcla de (±)-Borneol (**46**)-Isoborneol (**47**) 11:89 (0.065 mg, 0.42 mmol), NaH 60% (0.030 g, 1.25 mmol) y (1R)-(-)-cloroformiato de mentilo (**18**) (0.11 mL, 0.513 mmol). Con un tiempo de reacción de 24 h. El producto se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de hexano.

Se obtuvo un líquido amarillo (0.028 mg, 20.67%).

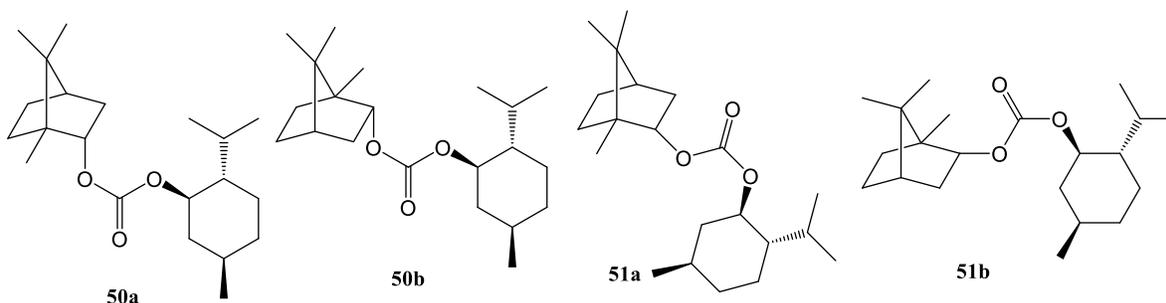
Datos espectroscópicos:

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 2923 (m, a), 2870 (d, a), 1735 (i, f), 1257 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 4.84 (m, 2H), 4.54 (m, 6H), 2.35 (m, 16H), 1.68 (m, 48H), 0.91 (m, 36H), 0.80 (m, 36H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 155.58 (C_{cuat}), 155.12 (C_{cuat}), 84.68 (CH), 84.55 (CH), 83.52 (CH), 83.45 (CH), 78.2 (CH), 78.18 (CH), 78.08 (CH), 78.04 (CH), 49.22 (C_{cuat}), 49.16 (C_{cuat}), 49.08 (C_{cuat}), 48.18 (C_{cuat}), 48.14 (C_{cuat}), 47.18 (CH), 47.13 (CH), 47.0 (CH), 45.09 (CH), 44.94 (CH), 44.91 (CH), 41.06 (CH₂), 40.98 (CH₂), 40.95 (CH₂), 38.76 (CH₂), 38.54 (CH₂), 36.65 (CH₂), 36.51 (CH₂), 34.34 (CH₂), 33.89 (CH₂), 33.81 (CH₂), 32.07 (CH), 31.6 (CH), 29.85 (CH₂), 29.51 (CH₂), 27.15 (CH₂), 27.09 (CH₂), 26.49 (CH), 26.41 (CH), 26.36 (CH), 26.3 (CH), 23.78 (CH₂), 23.68 (CH₂), 23.65 (CH₂), 23.56 (CH₂), 22.84 (CH₃), 22.15 (CH₃), 20.85 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.71 (CH₃), 20.24 (CH₃), 20.15 (CH₃), 19.88 (CH₃), 18.98 (CH₃), 16.6 (CH₃), 16.56 (CH₃), 16.53 (CH₃), 16.46 (CH₃), 14.26 (CH₃), 13.68 (CH₃), 13.62 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺ (DART) calculado para C₂₁H₃₇O₃: 337.27427, obtenido 337.27434.



Método general para el acoplamiento alcohol-(-)-clorometil mentil éter (20)

En un matraz de fondo redondo, en un baño de agua-hielo,

se adiciona la mezcla enantiomérica del alcohol α -quiral (1 eq) (**42**, **43**, **44** y **45-46**), NaH 60% (1.2 eq) y $\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{anh}}$ (15 mL). Pasados quince minutos, se adiciona en frío el (-)-clorometil mentil éter (1 eq) (**20**); la mezcla de reacción se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente. Una vez acabada la reacción, se adiciona 1.5 mL de una disolución saturada de NH_4Cl , se evapora la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el disolvente. Del líquido obtenido se extrae con AcOEt (3 X 10 mL), la fase orgánica se lava con salmuera hasta pH 7, se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente se filtra y se concentra al vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna tipo flash.

(1S,2R, 4R)-2-((R)-sec-butoximetoxi)-1-isopropil-4-metilciclohexano (52a).

(1S,2R, 4R)-2-((S)-sec-butoximetoxi)-1-isopropil-4-metilciclohexano (52b).

Utilizando la metodología general de reacción, se adicionó (\pm)-2-butanol (**42**) (0.022 g, 0.3 mmol), NaH 60% (0.015 g, 0.625 mmol) y (-)-clorometil mentil éter (**20**) (0.063 mL, 0.30 mmo). Con un tiempo de reacción de 20 h. El producto se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de hexano.

Se obtuvo un líquido blanco claro (0.017 mg, 23.38%).

Datos espectroscópicos:

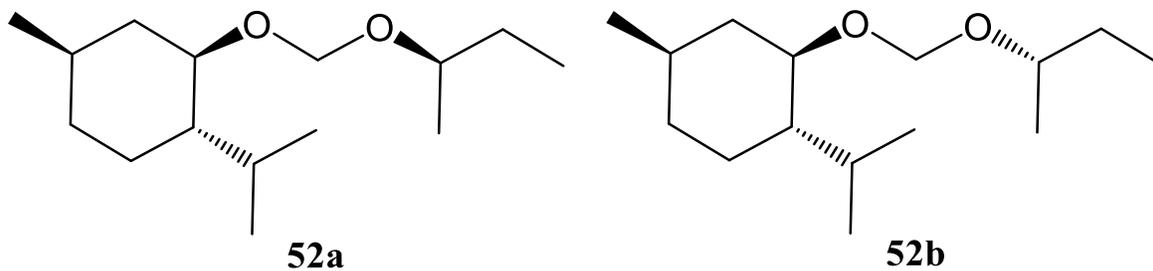
IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm^{-1}), 2922 (l, a), 2854 (i, a), 1458 (m, f), 1034 (i, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm], 4.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.34 (tdd, $J = 2.0, 4.5, 10.6$ Hz, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.5 (m, 16H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H), 0.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H), 0.75 (d, $J = 2.5$ Hz, 6H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (C^{13} y DEPT): 91.51 (CH_2), 77.26 (CH), 73.47 (CH), 48.72 (CH), 48.7(CH), 41.77 (CH_2), 41.73 (CH_2), 34.57 (CH_2), 31.65 (CH), 29.35 (CH_2), 29.02 (CH_2), 25.39 (CH),

23.22 (CH₂), 22.45 (CH₃), 21.35 (CH₃), 19.3 (CH₃), 19.17 (CH₃), 16.18 (CH₃), 16.16 (CH₃), 9.69 (CH₃), 9.61 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺ (DART) calculado para C₁₅H₃₁O₂: 243.23240, obtenido 243.23294.



(R)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)metoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno (53a).

(S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)metoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno (53b).

Utilizando la metodología general de reacción, se adicionó (\pm)-1-Indanol (**43**) (0.042 g, 0.31 mmol), NaH 60% (0.015 g, 0.625 mmol) y (-)-clorometil mentil éter (**20**) (0.064 mL, 0.31 mmo). Con un tiempo de reacción de 23 h. El producto se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de AcOEt/hexano 5:95

Se obtuvo un líquido amarillo (0.012 mg, 12.71%).

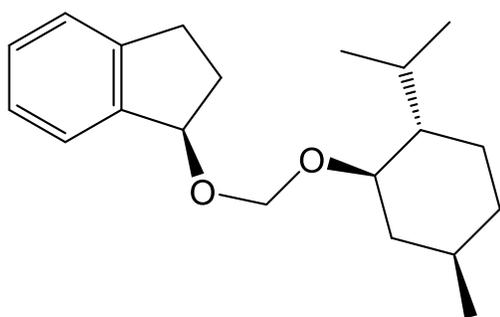
Datos espectroscópicos:

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 2921 (m, a), 2868 (d, a), 1717 (m, f), 1022 (l, F).

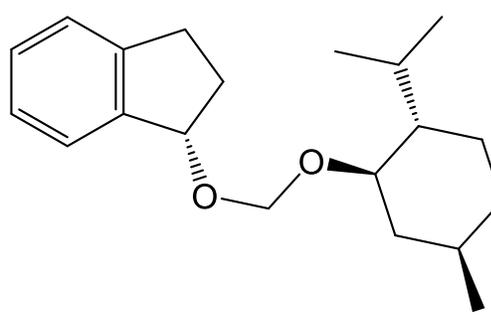
RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 7.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.26 (m, 6H), 5.28 (m, 2H), 4.98 (dd, $J = 7.3, 17.9$, 2H), 4.83 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.06-2.47 (m, 12H), 1.34 (m, 10H), 0.95 (m, 12H), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 144.4 (C_{cuat}), 144.07 (C_{cuat}), 143.06 (C_{cuat}), 142.87 (C_{cuat}), 128.5 (CH), 128.41 (CH), 126.46 (CH), 126.4 (CH), 125.21 (CH), 125.07 (CH), 124.98 (CH), 92.18 (CH₂), 91.89 (CH₂), 80.04 (CH), 79.36 (CH), 77.71 (CH), 77.66 (CH), 48.74 (CH), 48.7 (CH), 41.96 (CH₂), 41.74 (CH₂), 34.57 (CH₂), 32.88 (CH₂), 31.71 (CH), 31.69 (CH), 30.28 (CH₂), 30.21 (CH₂), 25.52 (CH), 23.28 (CH₃), 23.24 (CH₂), 22.48 (CH₃), 21.36 (CH₃), 16.29 (CH₃), 16.15 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺ (DART) calculado para C₂₀H₃₀O₂ + NH₄⁺: 320.25895, obtenido 320.25852.



53a



53b

((S)-1-(((1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)metoxi)etil)benceno (54a).

((R)-1-(((1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)metoxi)etil)benceno (54b).

Utilizando la metodología general de reacción, se adicionó (\pm)-1-feniletanol (**44**) (0.075 g, 0.61 mmol), NaH 60% (0.048 g, 0.72 mmol) y (-)-clorometil mentil éter (**20**) (0.125 mL, 0.60 mmo). Con un tiempo de reacción de 24 h. El producto se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de hexano.

Se obtuvo un líquido amarillo-verdoso (0.066 mg, 37.87%).

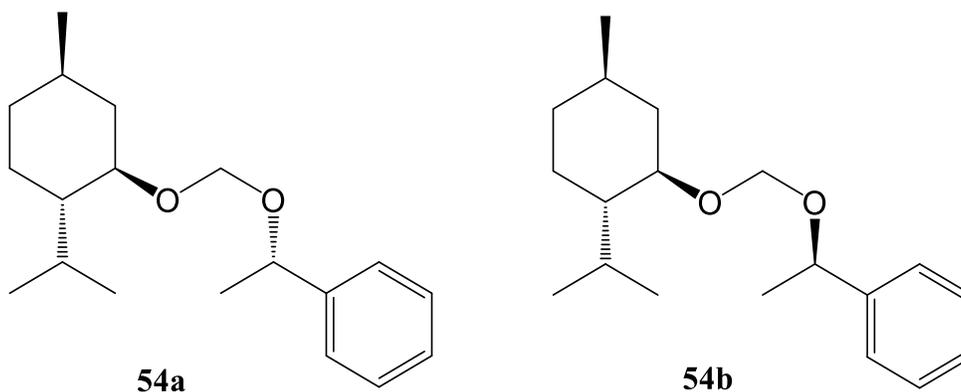
Datos espectroscópicos:

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm^{-1}), 2922 (m, a), 2868 (d, a), 1022 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm], 7.33 (m, 10H), 4.83 (m, 4H), 4.66 (m, 2H), 3.47 (td, $J = 4.4, 10.6$ Hz, 1H), 3.31 (td, $J = 4.4, 10.6$ Hz, 1H), 2.34 (m, 4H), 2.10 (m, 6H), 1.65 (m, 8H), 1.47 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.92 (m, 12H), 0.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (C^{13} y DEPT): 143.55 (C_{cuat}), 143.36 (C_{cuat}), 128.55 (CH), 128.52 (CH), 127.69 (CH), 127.59 (CH), 126.8 (CH), 126.61 (CH), 92.85 (CH_2), 89.36 (CH_2), 79.21 (CH), 75.64 (CH), 73.81 (CH), 73.51 (CH), 48.83 (CH), 48.44 (CH), 42.99 (CH_2), 40.57 (CH_2), 34.61 (CH_2), 34.52 (CH_2), 31.79 (CH), 31.58 (CH), 25.57 (CH), 25.49 (CH), 23.88 (CH_3), 23.26 (CH_2), 23.19 (CH_2), 22.5 (CH_3), 22.44 (CH_3), 21.39 (CH_3), 21.31 (CH_3), 16.17 (CH_3), 16.13 (CH_3).

EMAR (ESI): m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (DART) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2 + \text{NH}_4^+$: 308.25895, obtenido 308.25807.



**(1S, 2R, 4R)-2-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil) oxi) metoxi)-1,7,7-trimetilbiciclo
[2.2.1] heptano (55a).**

**(1S, 2R, 4S)-2-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil) oxi) metoxi)-1,7,7-trimetilbiciclo
[2.2.1] heptano (55b).**

Utilizando la metodología general de reacción, se adicionó una mezcla de (±)-Borneol (**45**)-Isoborneol (**46**) 12:88 (0.027 g, 0.19 mmol), NaH 60% (0.019 g, 0.79 mmol) y (-)-clorometil mentil éter (**20**) (0.048 mL, 0.29 mmo). Con un tiempo de reacción de 24 h. El producto se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de hexano.

Solo se obtuvo uno de los pares de diastereoisómeros (**55a-55b**), se obtuvo un líquido amarillo claro (0.014 mg, 21.9%).

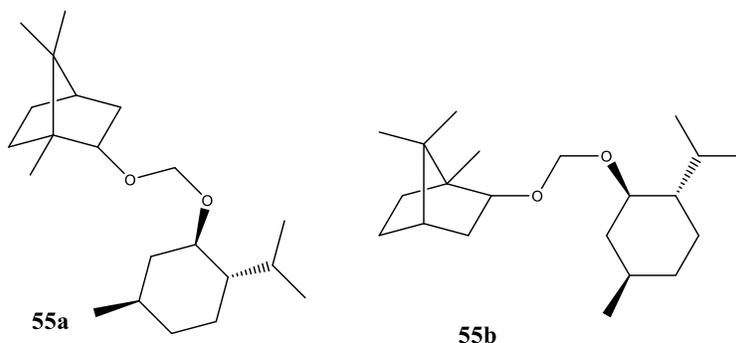
Datos espectroscópicos:

IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 2923 (m, a), 2870 (d, a), 1027 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 4.72 (m, 4H), 3.60 (td, *J* = 3.8, 8.1 Hz, 2H), 3.33 (td, *J* = 4.3, 10.5 Hz, 2H), 2.18 (m, 10H), 1.64 (m, 22H), 0.98 (s, 6H), 0.31 (m, 12H), 0.81 (s, 12H), 0.79 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 92.91 (CH₂), 92.46 (CH₂), 83.79 (CH), 83.55 (CH), 77.36 (CH), 76.77 (CH), 48.74 (CH), 48.67 (CH), 46.75 (C_{cuat}), 46.73 (C_{cuat}), 45.22 (CH), 41.95 (CH₂), 41.72 (CH₂), 38.94 (CH₂), 38.8 (CH₂), 34.6 (CH₂), 31.67 (CH), 27.4 (CH₂), 25.39 (CH), 23.30 (CH₂), 22.51 (CH₃), 22.48 (CH₃), 21.4 (CH₃), 20.38 (CH₃), 20.28 (CH₃), 20.26 (CH₃), 16.43 (CH₃), 16.39 (CH₃), 12.19 (CH₃), 11.95 (CH₃).

EMAR (ESI): m/z[M+H]⁺ (DART) calculado para C₂₁H₃₈O₂ + NH₄⁺: 340.32155, obtenido 340.32017.



Metodología para el acoplamiento del (\pm)-2-butanol (**42**)- cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**)

(S)-sec-butil ((1S, 4R) -7,7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1] heptan-1-il) metansulfonato (56a).
(R)-sec-butil ((1S, 4R) -7,7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1] heptan-1-il) metansulfonato (56b).

En un matraz de fondo redondo, en un baño de agua-hielo, se adicionó el (\pm)-2-butanol (**42**) (1.0 mL, 0.3 mmol, 1 eq), NaH 60% (0.020 g, 0.833 mmol, 1.2 eq) y THF_{anh} (15 mL). Pasados quince minutos, se adicionó en frío el cloruro de (1S)-(+)-(10)-canforsulfonilo (**17**) (0.103 g, 0.41 mmol, 1.2 eq); la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 24 h. Pasado este tiempo, se adicionó 1.5 mL de una disolución de NH₄Cl, se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el disolvente. Del líquido obtenido se extrajo con AcOEt (3 X 10 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente se filtró y se concentró al vacío. El producto obtenido se purificó a través de una cromatografía en columna de tipo flash, usando un sistema de AcOEt/hexano 5:95. Se obtuvo un líquido transparente (0.016 g, 18.49%).

Datos espectroscópicos:

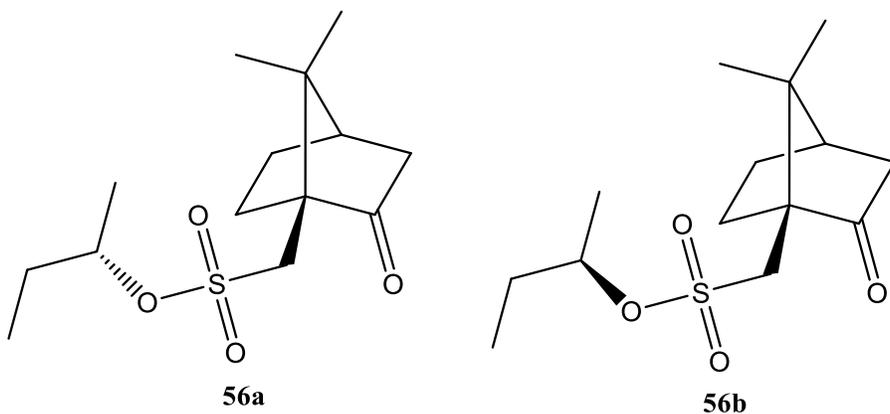
IR (ATR): (FTIR por reflectancia ATR) λ^{-1} (cm⁻¹), 2966 (m, a), 2886 (d, a), 1744 (i, f), 1340 (m, a), 1167 (i, f), 895 (l, F).

RMN-¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm], 4.81 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.70 (m,

12H), 1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.14 (s, 6H), 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 0.89 (s, 6H).

RMN-¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (C¹³ y DEPT): 214.68 (C_{cuat}), 214.65 (C_{cuat}), 81.68 (CH), 81.57 (CH), 58.2 (C_{cuat}), 48.19 (CH₂), 48.08 (CH₂), 47.97 (C_{cuat}), 42.92 (CH₂), 42.89 (CH₂), 42.64 (CH₂), 29.86 (CH₂), 29.81 (CH₂), 27.0 (CH₂), 25.04 (CH₂), 20.73 (CH₃), 20.1 (CH₃), 19.85 (CH₃), 9.55 (CH₃), 9.50 (CH₃).

EMAR (ESI): $m/z[M+H]^+$ (DART) calculado para C₁₄H₂₅O₄S: 289.14735, obtenido 289.14713.



8 REFERENCIAS

1. Some new protocols for the assignment of absolute configuration by NMR spectroscopy using chiral solvating agents and CDAs. *Tetrahedron*. **2017**, 179, 1220-1232.
2. Tamargo J. Farmacología de los bloqueantes beta-adrenérgicos. *Rev. Esp. Cardiol.* **1997**; 50: 30.
3. Uccello-Barretta, G., Balzano, F. "Chiral NMR Solvating Additives for Differentiation of Enantiomers", Springer. **2013**, 341:69-132.
4. Seco, J. M.; Quiñóá, E.; Riguera, R. Assignment of the Absolute Configuration of Polyfunctional Compounds by NMR Chiral Derivatizing Agents. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 8, 4603-4641.
5. Freire, F.; Seco, J.M.; Quiñóá, E.; Riguera, Chiral 1,2-diols: The assignment of their absolute configuration by NMR made easy. *Org. Lett.* **2010**, 12,2, 208-211.
6. Wagner, A. J.; David, J.G.; Rychnovsky, S.D. Determination of Absolute Configuration Using Kinetic Resolution Catalysts. *Org. Lett.* **2011**, 13, 16, 4470-4473.
7. Fleming, A. M.; Orendt, A. M.; He, Y.; Zhu, J.; Dukor, R. K.; Burrows, Reconciliation of Chemical, Enzymatic, Spectroscopic and Computational Data To Assign The Absolute Configuration of the DNA Base Lesion Spiroiminodihydantoin. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 48, 18191-18204.
8. Shi, Y.; Y.; Li, L.; Qu, J.; Ma, S.; Yu, S. Chiral Resolution and Absolute Configuration of a Pair of Rare Racemic Spirodienone Sasquineolignand from *Xanthium Sibiricum*. *Org. Lett.* **2014**, 16,20, 5406-5409.
9. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113,4092.
10. Ortega, B. Quiralidad en estructuras supramoleculares: Espectroscopias de Dicroísmo circular (ECD, VCD y ROA). Tesis doctoral. Universidad de Málaga, Málaga, España, **2014**.
11. Carbó, N. Diseño y síntesis de ligandos quirales derivados de aminoácidos como receptores quirales y su aplicación en organocatálisis. Tesis doctoral. Universitat Jaume I de Castellón, Castellón de la Plana, España, **2013**.
12. Bruice, P, Y. Química Orgánica. E.U.A. Pearson, **2007**, Quinta edición.
13. Martínez, E., Métodos fisicoquímicos en biotecnología. Ciudad de México, México, **2013**.
14. Carvone: Why and how should one bother to produce this terpene. *Food Chemistry*. **2006**, 95, 413-422.

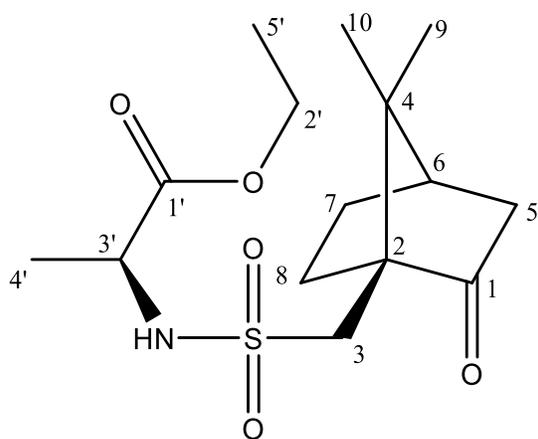
15. Cedrón, J. Methods for the assignment of the absolute configuration of an organic molecule, *Revista de Química PUCP*. **2005**, 22 (1), 19-31.
16. L. G. Wade, Jr. *Química Orgánica*. 7th Ed. Vol 1. Pearson, México, **2011**, 181- 185.
17. F.A. Carey. *Organic Chemistry*. 9th Ed. Mc. Graw Hill, México, **2014**, 1233.
18. *Applied Photophysics. Tutorial: An Introduction to Circular Dichroism Spectroscopy*. **2015**.
19. E. Juaristi. *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*. 1st Ed. El Colegio Nacional, México, **2007**, 296.
20. N. Berova, L. Di Bari, et al., "Application of electronic circular dichroism in configurational and conformational analysis of organic compounds", *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36: 914-931.
21. Nakanishi, K.; Berova, N.; Woody, R. W. "Circular dichroism" Wiley-VCH, Inc., New York, **2000**.
22. Ferraro J. R. Nakamoto K. Brown C. W. *Introductory Raman Spectroscopy*. Academic Press, **2003**.
23. Volker Schuring. *Differentiation of Enantiomers II*, Springer, **2013**.
24. Sánchez, G. A. *Estudio de derivados diastereoméricos del fármaco naproxeno y su caracterización espectroscópica*. Tesis de maestría. UNAM, CD. MX, México, **2017**.
25. Seco, J.M.; Quinoa, E.; Riguera, R. "A practical guide for the assignment for the absolute configuration of alcohols, amines and carboxylic acids by NMR". *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, 12, 2915-2925.
26. Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2143.
27. Del. J.A.; Mosher. H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95. 512.
28. Ucello-Barretta, G.; Bernardini, R.; Balzano, F.; Salvatori, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 123.
29. Goering, H, L.; Eikenberry, J.N.; Koermer, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5913.
30. Armarego, W.L.F.; Chai, C.L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier Science: USA, **2003**.
31. Still, W.; Kahn, M.; Mitra, A. *Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with modern Resolution*, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2935.
32. Enrech, R. *Síntesis y estudio de nuevos agentes de solvatación quiral polifuncionales*. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, **2011**.
33. Christoffers, J.; Schulze, Y.; Pickardt, J. "Synthesis, resolution, and absolute configuration of *trans*-1-amino-2-dimethylaminocyclohexane." *Tetrahedron*. **2001**, 57, 1765-1769.
34. Haberhauer-Troyer, C.; Álvarez-Llamas, G.; Zitting, E.; Rodríguez-González, P.; Rosenberg, E.; Sanz-Medel, A. "Comparison of different chloroformates for the derivatisation of

- Seleno amino acids for gas chromatographic analysis." Elsevier, Journal of Chromatography A. **2003**, 1015, 1-10.
35. Westley, J.; Halpern, B. "The use of (-)-Menthyl chloroformate in the optical analysis of asymmetric amino and hydroxyl compounds by gas chromatography." The Journal of Organic Chemistry. **1968**, 3978-3980.
36. Redondo, J.; Capdevila, A.; Ciudad, S. "Determination of the enantiomeric purity of the antiasthmatic drug Montelukast by means of ^1H NMR spectroscopy" CHIRALITY. **2013**, 25, 780-786.
37. Jurczak, J.; Konowal, A.; Krawczyk, Z. "Application of ^1H NMR-Eu(fod) $_3$ -shifted spectra for the determination of the enantiomeric composition and absolute configuration of secondary alcohols, using (-)- ω -camphanic esters." Organic magnetic resonance. **1981**, Vol. 17, No. 1, 51-52.
38. Bondi, S.; Lobasso, T.; Iwanoski, C. "NMR determination of enantiomeric composition of chiral alcohols using camphorsulfonate esters." The Fordham Undergraduate Research Journal. **2011**, Vol. 1, 64-66.
39. Kim, K.H.; Choi, P. W.; Hong, S-P.; Kim H. J. "Chiral purity test of Metoprolol enantiomer after derivatization with (-)-methyl chloroformate by reversed-phase high performance liquid chromatography." Arch Pharm Res. **1999**, Vol. 22, No. 6, 614-618.
40. Frank A.L. Anet.; Yavari, I. "Generalized anomeric effect and barrier to internal rotation about the oxygen-methylene bond in chloromethyl methyl ether" J. Am. Chem. Soc. **1977**, 99, 20, 6752-6753.
41. Granger, P.; Bourdonneau, M.; Assémat, O.; Piotto, M. "NMR chemical shift measurements revisited: High precision measurements." Wiley Periodicals, Inc. Concepts Magn Reson Part A. **2007**, 30A, 184-193.

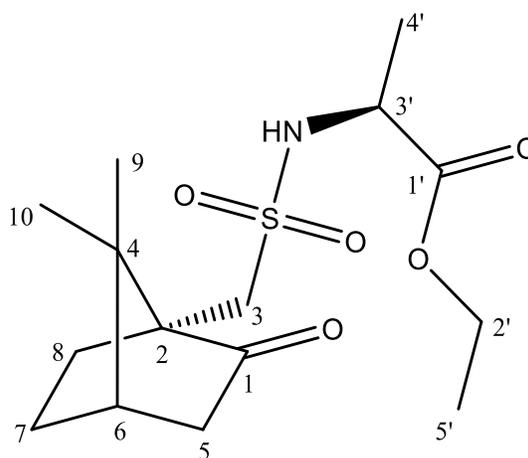


9. ANEXOS

9.1 Tablas del cálculo del $\Delta\delta$ en RMN- ^{13}C .



31a



31b

Tabla 7: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas **31a** y **31b**.

Número de carbono	Desplazamiento en RMN- ¹³ C		
	(+)-(10)-canforsulfonilo	(10)-(-)-canforsulfonilo	Δδ
1	216.18	215.74	0.44
1'	172.76	172.78	-0.02
2'	61.53	61.82	-0.29
2	59.16	58.81	0.35
3'	52.15	51.8	0.35
3	51.46	51.0	0.46
4	48.6	48.34	0.26
5	42.81	42.78	0.03
6	42.67	42.78	-0.11
7	26.94	26.98	-0.04
8	26.57	25.73	0.84
9	19.85	19.85	0
10	19.8	19.73	0.07
4'	19.43	19.73	-0.3
5'	14.04	14.13	-0.09

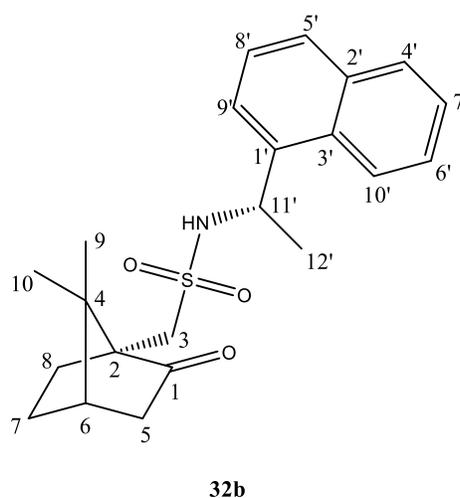
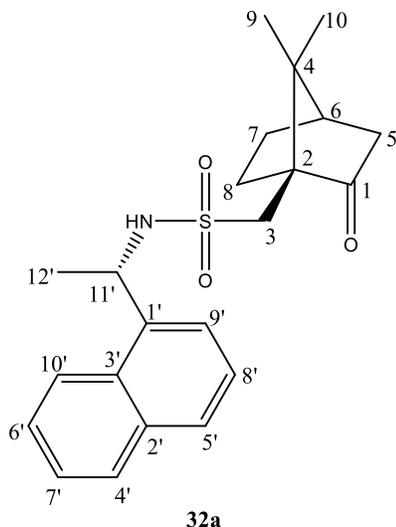


Tabla 8: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas **32a** y **32b**.

Número de carbono	Desplazamiento en RMN- ¹³ C		
	(+)-(10)-canforsulfonilo	(-)-(10)-canforsulfonilo	Δδ
1	216.56	216.69	-0.13
1'	138.87	138.81	0.06
2'	133.99	134.09	-0.1
3'	130.39	130.34	0.05
4'	128.98	129.1	-0.12
5'	128.26	128.37	-0.11
6'	126.68	126.57	0.11
7'	125.98	125.85	0.13
8'	125.59	125.6	-0.01
9'	124.00	123.46	0.54
10'	123.07	123.06	0.01
2	59.51	59.39	0.12
3	52.13	52.04	0.09
11'	49.72	50.08	-0.36
4	48.45	48.68	-0.23
5	42.94	43.05	-0.11
6	42.63	42.94	-0.31
8	27.56	27.09	0.47
7	27.00	26.78	0.22
12'	24.46	23.53	0.93
9	19.34	19.99	-0.65
10	19.16	19.62	-0.46

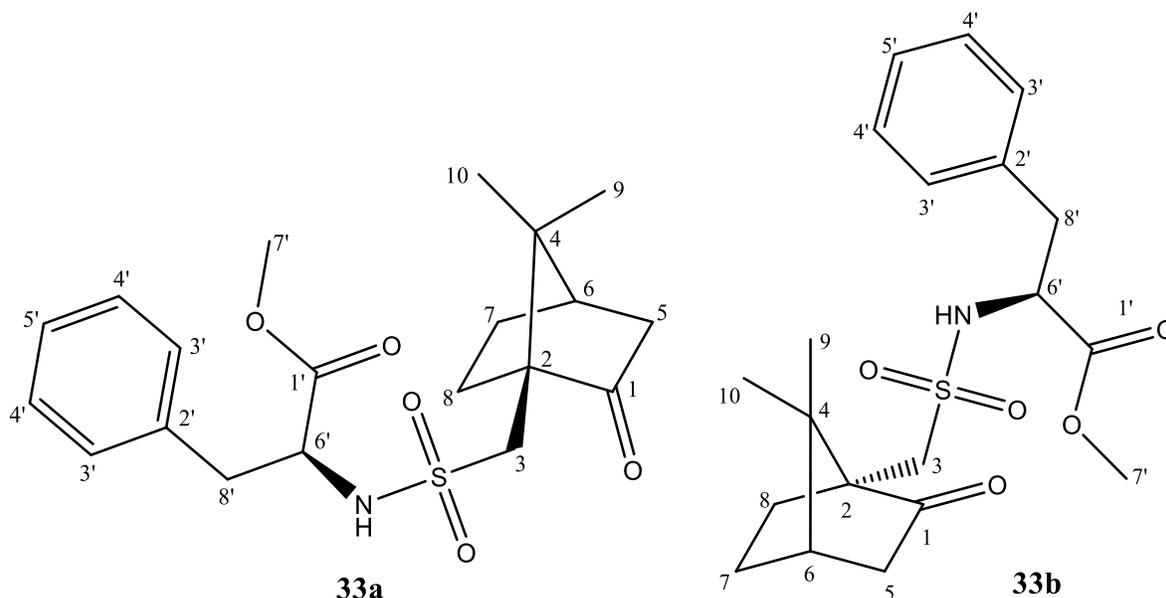


Tabla 9: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas **33a** y **33b**.

Número de carbono	Desplazamiento en RMN- ¹³ C		
	(+)-(10)-canforsulfonilo	(-)-(10)-canforsulfonilo	$\Delta\delta$
1	216	215.39	0.61
1'	172.07	172.11	-0.04
2'	135.68	135.84	-0.16
4'	129.59	129.63	-0.04
3'	128.72	128.78	-0.06
5'	127.32	127.38	-0.06
2	59.19	58.75	0.44
6'	57.57	57.31	0.26
7'	52.53	52.7	-0.17
3	51.6	51.23	0.37
4	48.74	48.28	0.46
5	42.94	42.81	0.13
6	42.84	42.78	0.06
8'	39.75	39.52	0.23
7	27.13	27	0.13
8	26.58	25.75	0.83
10	19.98	19.92	0.06
9	19.59	19.7	-0.11

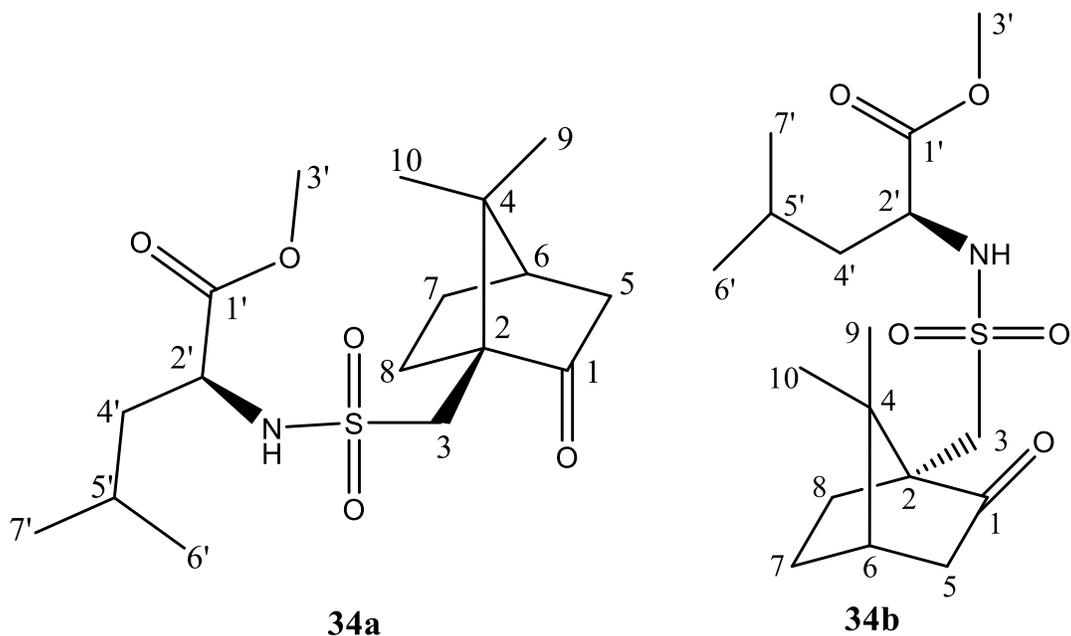


Tabla 10: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas **34a** y **34b**.

Número de carbono	Desplazamiento en RMN- ¹³ C		
	(+)-(10)-canforsulfonilo	(-)-10-canforsulfonilo	Δδ
1	216.56	215.67	0.89
1'	173.51	173.54	-0.03
2	59.54	58.9	0.64
2'	55.17	54.53	0.64
3'	52.38	52.6	-0.22
3	52.1	51.04	1.06
4	48.84	48.33	0.51
5	43.02	42.84	0.18
6	42.83	42.79	0.04
4'	42.25	42.32	-0.07
7	27.3	26.99	0.31
8	27.07	25.89	1.18
5'	24.4	24.5	-0.1
6'	22.81	22.73	0.08
7'	21.56	21.75	-0.19
10	19.98	19.88	0.1
9	19.5	19.79	-0.29

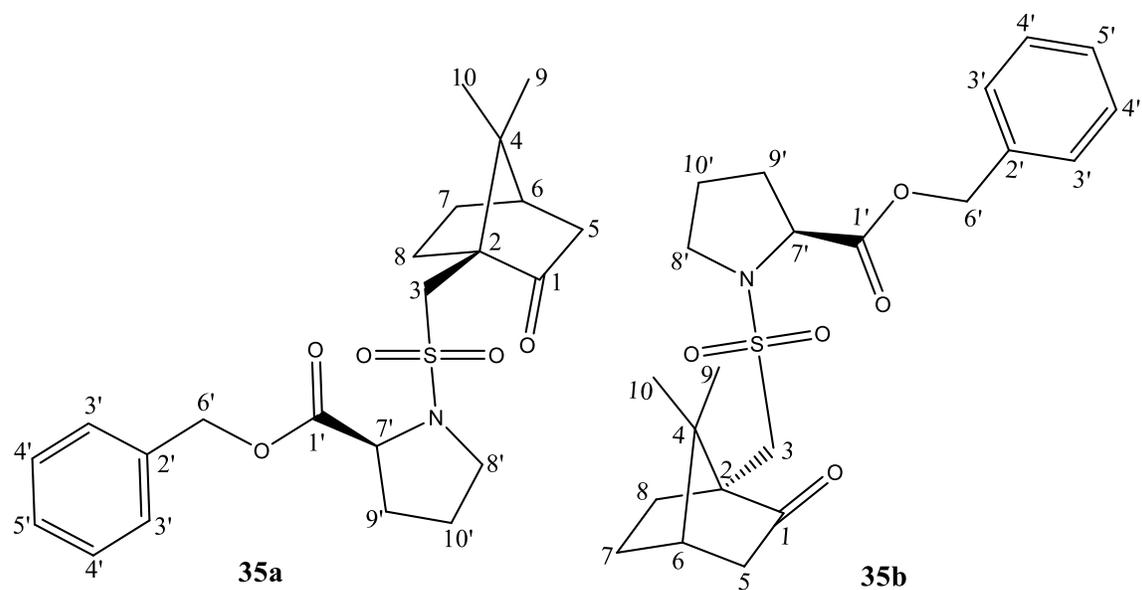


Tabla 11: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas **35a** y **35b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		
	(+)-(10)-canforsulfonilo	(-)-(10)-canforsulfonilo	$\Delta\delta$
1	215.14	214.98	0.16
1'	172.44	172.3	0.14
2'	135.49	135.53	-0.04
4'	128.6	128.6	0
5'	128.33	128.34	-0.01
3'	128.07	128.21	-0.14
6'	66.99	67.09	-0.1
7'	60.6	60.44	0.16
2	58.33	58.38	-0.05
3	48.36	48.28	0.08
4	47.92	47.85	0.07
8'	47.87	48.17	-0.3
6	42.61	42.95	-0.34
5	42.61	42.63	-0.02
9'	30.91	31.03	-0.12
7	26.97	26.9	0.07
8	25.01	25.36	-0.35
10'	24.98	24.82	0.16
10	19.94	19.98	-0.04
9	19.69	19.84	-0.15

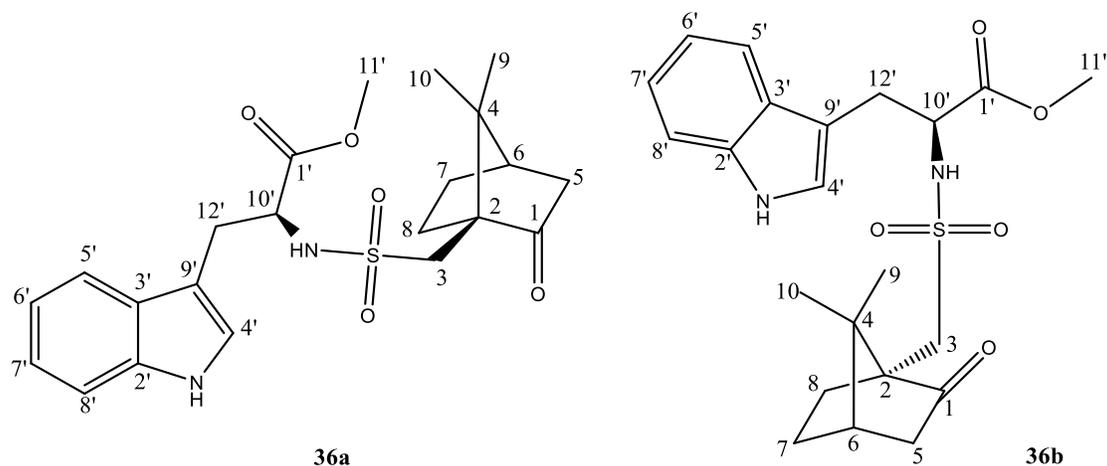


Tabla 12: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas **36a** y **36b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		
	(+)-(10)-canforsulfonilo	(-)-(10)-canforsulfonilo	Δδ
1	216.17	215.57	0.6
1'	172.48	172.67	-0.19
2'	136.23	136.35	-0.12
3'	127.54	127.15	0.39
7'	123.49	124.2	-0.71
6'	122.27	122.24	0.03
5'	119.75	119.74	0.01
8'	118.77	118.51	0.26
4'	111.38	111.62	-0.24
9'	109.71	109.25	0.46
2	59.29	58.64	0.65
10'	57.01	56.57	0.44
11'	52.62	52.73	-0.11
3	51.75	50.66	1.09
4	48.74	48.11	0.63
5	42.97	42.71	0.26
6	42.9	42.71	0.19
12'	29.6	29.2	0.4
7	27.13	26.92	0.21
8	26.7	25.62	1.08
9	19.98	19.49	0.49
10	19.62	19.45	0.17

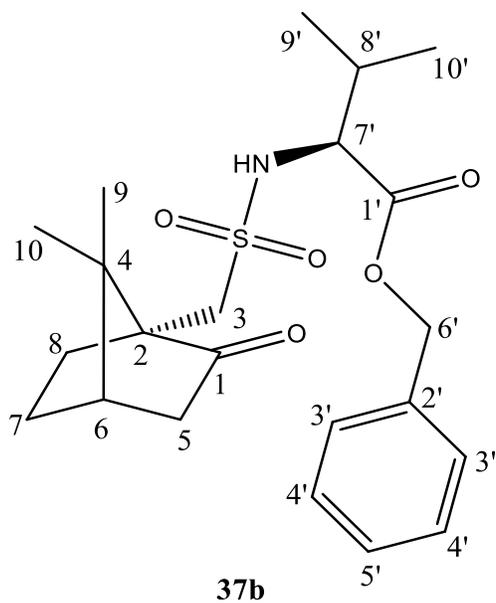
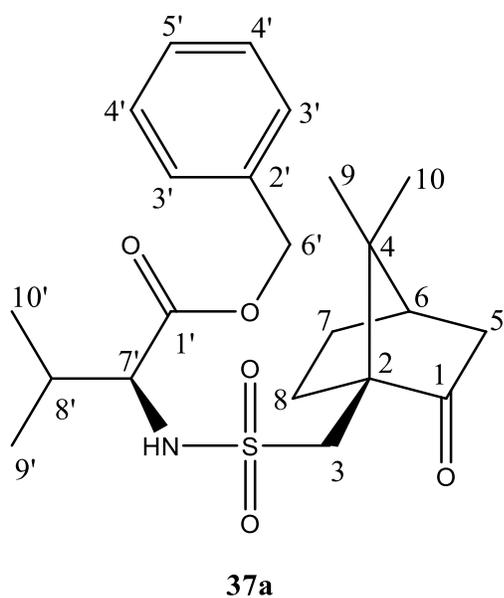


Tabla 13: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas **37a** y **37b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		Δδ
	(+)-(10)-canforsulfonilo	(-)-(10)-canforsulfonilo	
1	216.52	215.57	0.95
1'	172.13	172.09	0.04
2'	135.4	135.3	0.1
4'	128.73	128.77	-0.04
5'	128.59	128.66	-0.07
3'	128.42	128.61	-0.19
3	67.28	67.59	-0.31
7'	61.98	61.07	0.91
2	59.63	58.92	0.71
6'	52.17	50.99	1.18
4	48.91	48.37	0.54
5	43.1	42.93	0.17
6	42.92	42.84	0.08
8'	31.54	31.65	-0.11
7	27.47	27.05	0.42
8	27.15	25.94	1.21
10	19.99	19.98	0.01
9	19.55	19.89	-0.34
9'	19.22	19.18	0.04
10'	17.33	17.34	-0.01

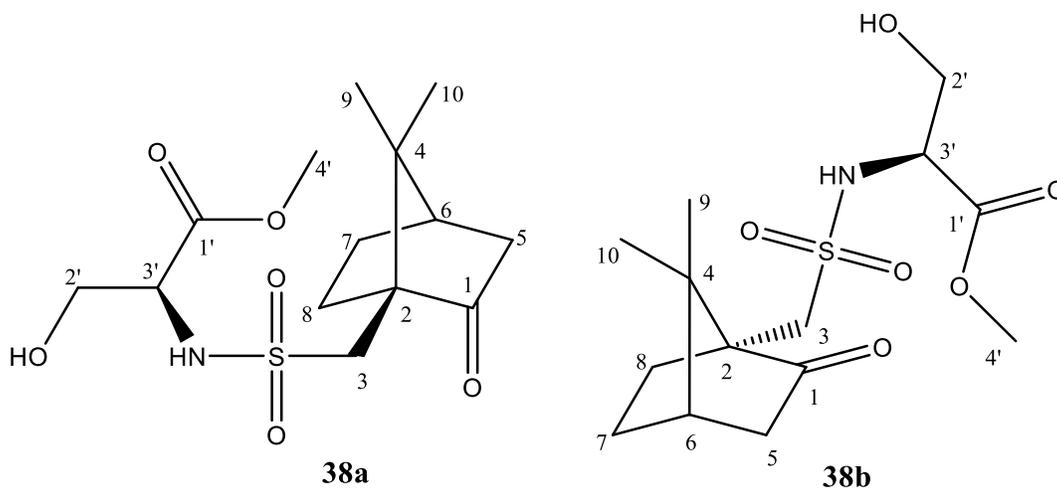


Tabla 14: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas **38a** y **38b**

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		
	(+)-(10)-canforsulfonilo	(-)-(10)-canforsulfonilo	$\Delta\delta$
1	216.65	216.48	0.17
1'	171.04	171	0.04
3'	64.04	63.57	0.47
2	59.36	58.81	0.55
3	58.59	58.29	0.3
2'	52.9	52.96	-0.06
4'	51.73	51.18	0.55
4	48.85	48.53	0.32
6	42.95	42.8	0.15
5	42.85	42.72	0.13
7	27.08	26.96	0.12
8	26.69	25.54	1.15
9	19.98	19.81	0.17
10	19.56	19.62	-0.06

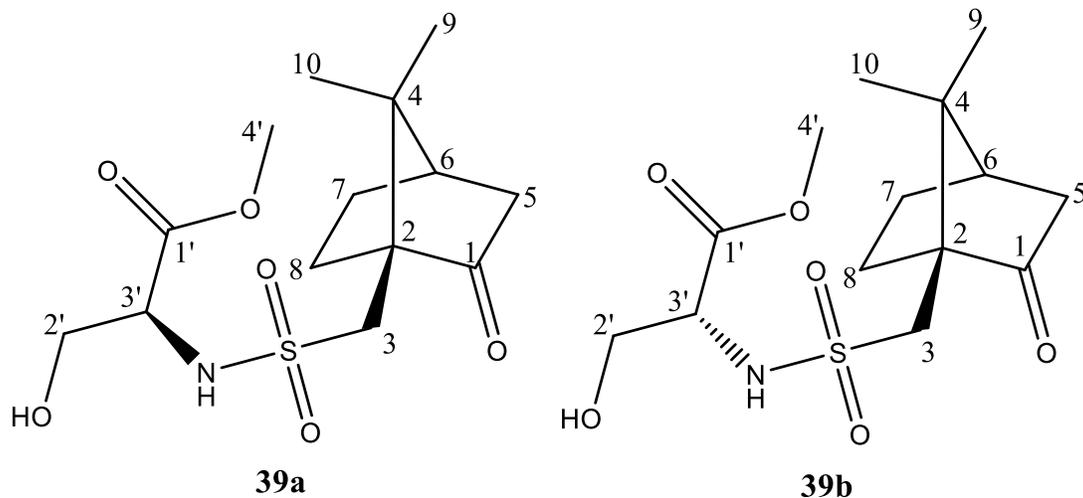


Tabla 15: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de las sulfonamidas **39a** y **39b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		
	Campo bajo	Campo alto	Δδ
1	216.89	216.84	0.05
1'	171.00	170.89	0.11
3	64.22	63.67	0.55
2	59.53	58.95	0.58
3'	58.70	58.40	0.3
4'	53.19	53.03	0.16
2'	51.88	51.49	0.39
4	49.05	48.82	0.23
5	43.06	42.98	0.08
6	42.92	42.78	0.14
8	27.18	27.00	0.18
7	25.70		
9	20.09	19.96	0.13
10	19.70	19.59	0.11

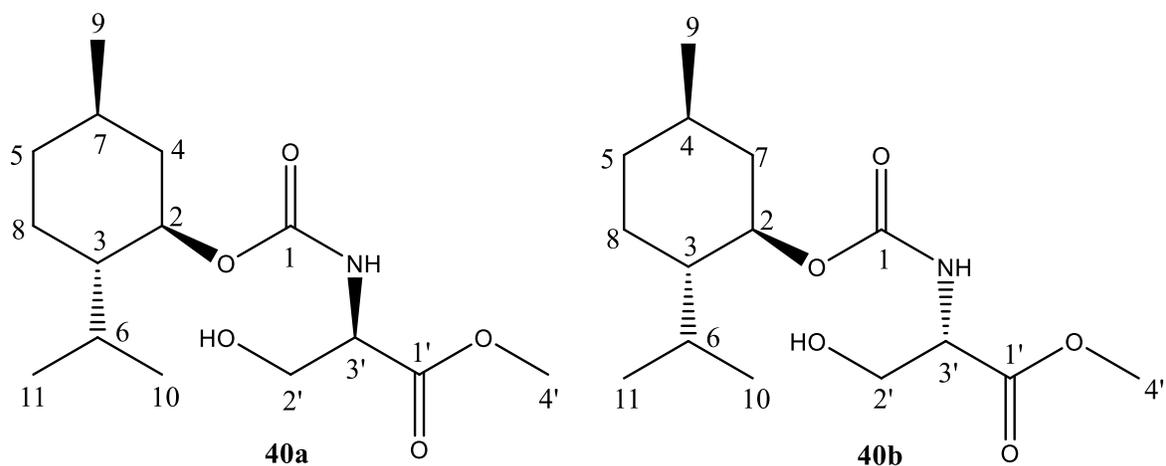


Tabla 16: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de los carbamatos **40a** y **40b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		
	Campo bajo	Campo alto	$\Delta\delta$
1'	171.35	171.3	0.05
1	150.12		
2	84.16		
2'	63.35		
3'	52.75		
4'	47.42	46.97	0.45
4	41.4	40.26	1.14
5	34.35	33.94	0.41
3	31.61	31.49	0.12
7	26.44	26.32	0.12
8	23.61	23.56	0.05
6	22.12	21.95	0.17
9	20.89	20.64	0.25
10	16.52	16.41	0.11
11			

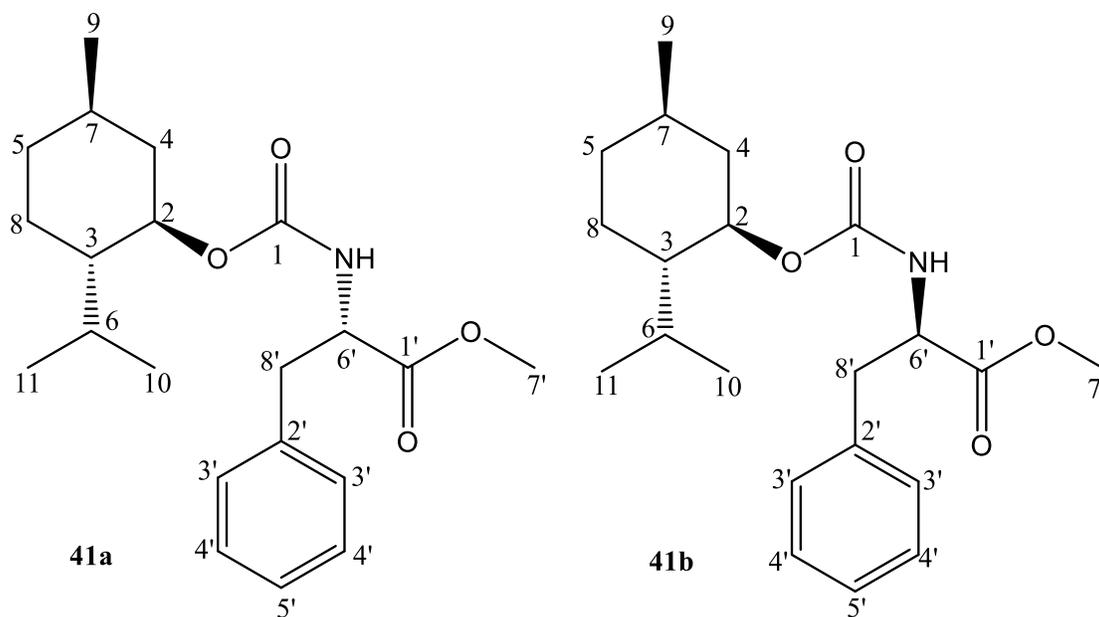


Tabla 17: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de los carbamatos **41a** y **41b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		
	L-PheOMe	D-PheOMe	Δδ
1'	172.25	172.28	-0.03
1	155.79	155.7	0.09
2'	136.08	136	0.08
4'	129.45	129.48	-0.03
3'	128.71	128.63	0.08
5'	127.2	127.19	0.01
2	75.15	74.96	0.19
6'	54.89	54.55	0.34
7'	52.36	52.23	0.13
3	47.4	47.3	0.1
4	41.44	41.33	0.11
8'	38.48	38.26	0.22
5	34.41	34.22	0.19
7	31.5	31.34	0.16
6	26.24	26.3	-0.06
8	23.59	23.58	0.01
10	22.18	21.97	0.21
11	20.91	20.71	0.2
9	16.48	16.52	-0.04

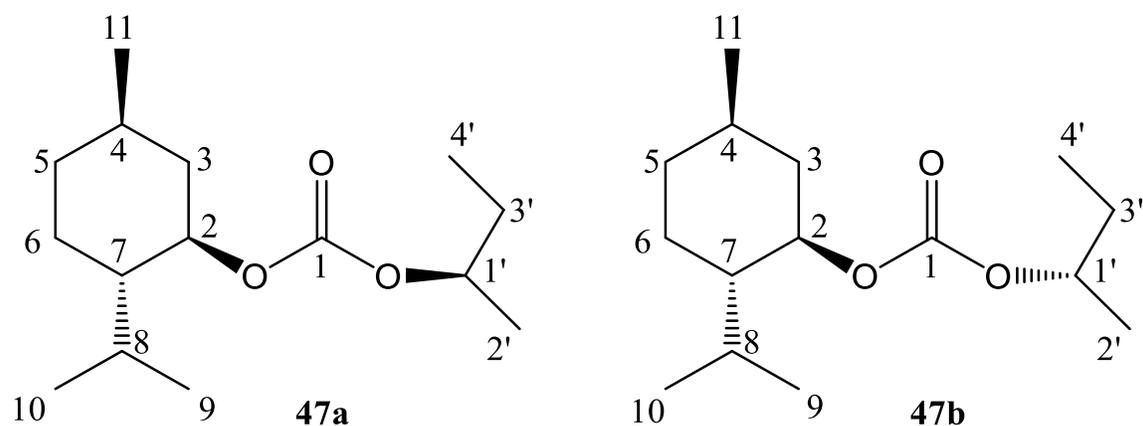


Tabla 18: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de los carbonatos **47a** y **47b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		$\Delta\delta$
	Campo bajo	Campo alto	
1	148.45		
2	81.08		
1'	78.05	78.03	0.02
3	47.02		
4	40.34		
5	34.31	34.1	0.21
7	31.58	31.55	0.03
2'	29.02	28.98	0.04
6	26.25	26.16	0.09
8	23.4		
9	22.15	22.05	0.1
11	20.87	20.82	0.05
3'	19.63	19.59	0.04
10	16.39	16.34	0.05
4'	9.83	9.74	0.09

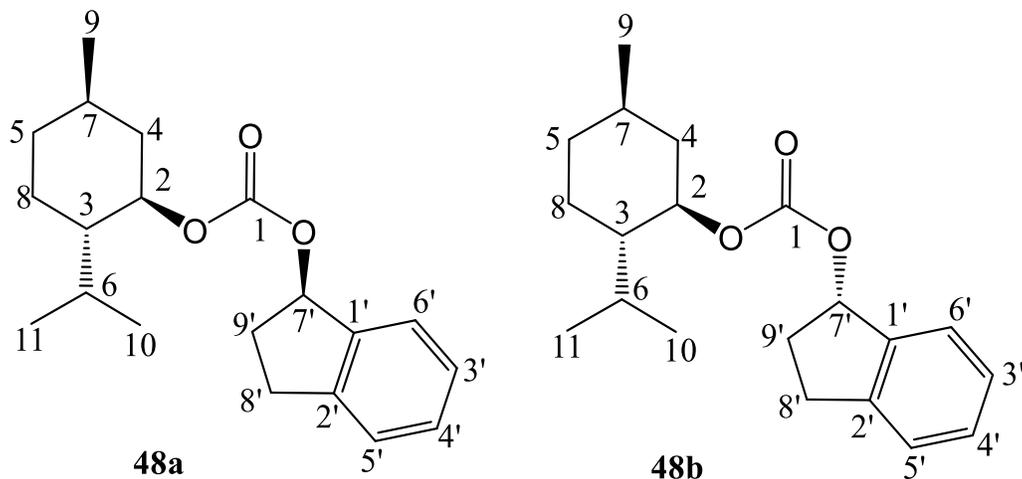


Tabla 19: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de los carbonatos **48a** y **48b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		Δδ
	Campo bajo	Campo alto	
1	155.14	155.12	0.02
2'	148.45		
1'	140.7		
3'	129.33	129.3	0.03
4'	126.84		
5'	125.95	125.78	0.17
6'	124.94		
7'	81.83	81.07	0.76
2	78.48	78.43	0.05
3	47.05	46.85	0.2
4	40.98	40.34	0.64
8'	34.27	34.1	0.17
5	32.4	32.26	0.14
7	31.6	31.55	0.05
9'	30.27	30.24	0.03
6	26.21	26.15	0.06
8	23.45	23.39	0.06
9	22.14	22.05	0.09
11	20.88	20.82	0.06
10	16.36	16.33	0.03

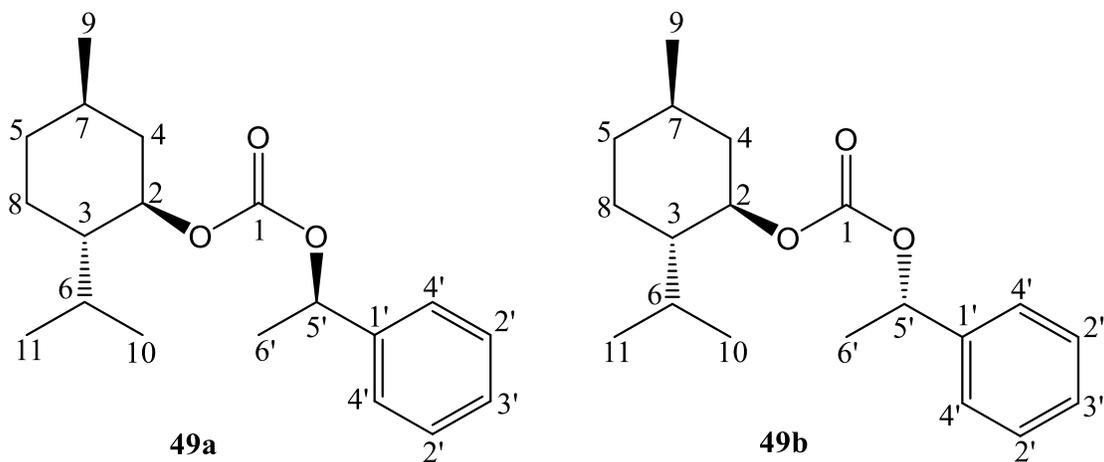


Tabla 20: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de los carbonatos **49a** y **49b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		
	Campo bajo	Campo alto	$\Delta\delta$
1	154.46	154.43	0.03
1'	141.6	141.58	0.02
2'	128.68	128.63	0.05
3'	128.13	128.08	0.05
4'	126.06	125.98	0.08
2	78.52	78.46	0.06
5'	76.2	76.14	0.06
3	47.18		
4	40.92		
5	34.28		
7	31.57	31.55	0.02
6	26.23	26.17	0.06
6'	23.52	23.41	0.11
8	22.60		
9	22.13	22.07	0.06
11	20.9	20.79	0.11
10	16.34		

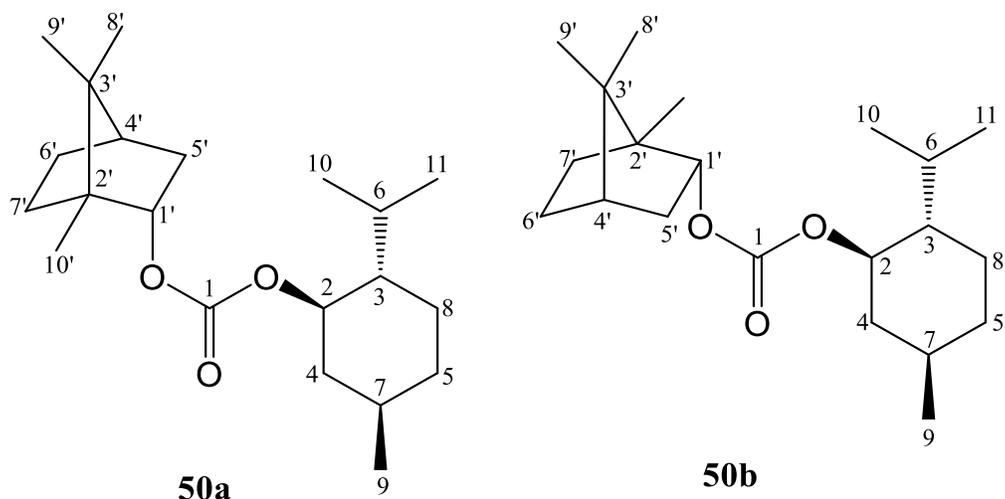


Tabla 21: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de los carbonatos **50a** y **50b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		
	Campo bajo	Campo alto	Δδ
1	155.12		
1'	84.68	84.55	0.13
2	78.08	78.04	0.04
2'	49.22	49.08	0.14
3'	48.14		
3	47.18	47.13	0.05
4'	45.09		
4	41.06		
5'	38.76	38.54	0.22
5	34.34		
7	31.6		
7'	29.85		
6'	27.15		
6	26.49	26.36	0.13
8	23.78	23.65	0.13
9	22.15		
8'	20.8	20.71	0.09
9'	20.15		
11	19.88		
10	16.6	16.53	0.07
10'	14.26		

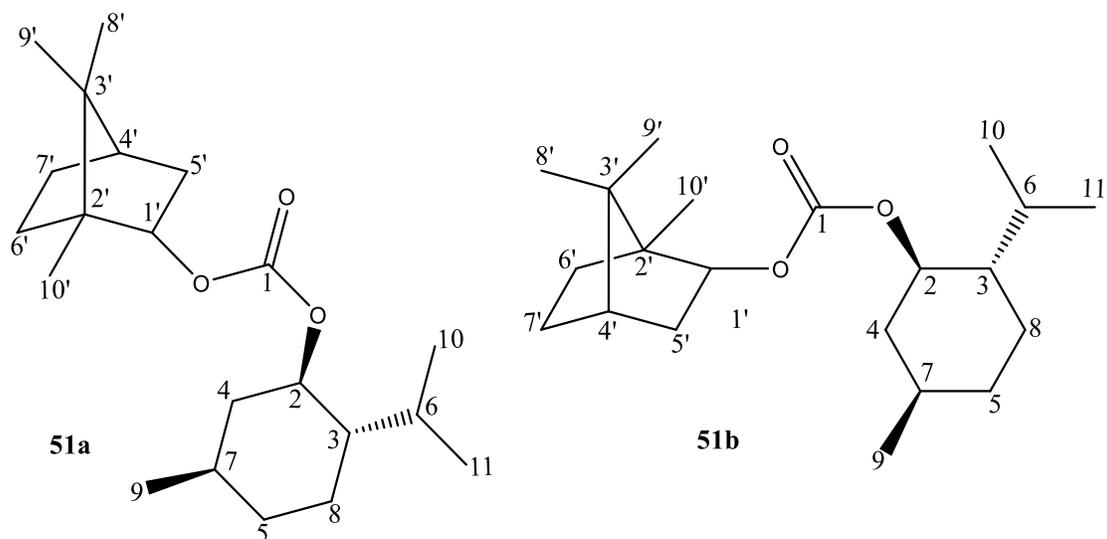


Tabla 22: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de los carbonatos **51a** y **51b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		Δδ
	Campo bajo	Campo alto	
1	155.58		
1'	83.52	83.45	0.07
2	78.2	78.18	0.02
2'	49.22	49.16	0.06
3'	48.14		
3	47.18	47	0.18
4'	44.94	44.91	0.03
4	40.98	40.95	0.03
5'	36.65	36.51	0.14
5	33.89	33.81	0.08
7	32.07		
6'	29.51		
7'	27.09		
6	26.41	26.3	0.11
8	23.68	23.56	0.12
9	22.84		
8'	20.85	20.8	0.05
9'	20.24		
11	18.98		
10	16.56	16.46	0.1
10'	13.68	13.62	0.06

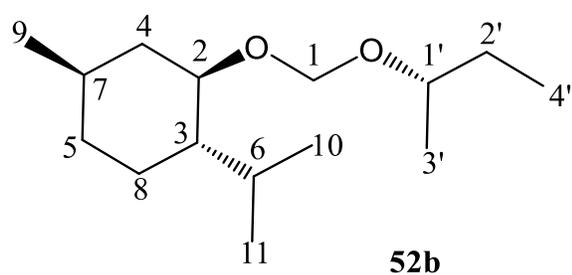
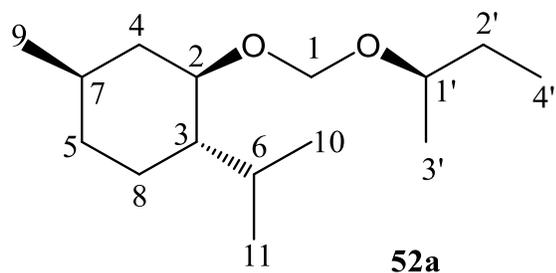


Tabla 23: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de los diéteres **52a** y **52b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		Δδ
	Campo bajo	Campo alto	
1	91.51		
2	77.26		
1'	73.47		
3	48.72	48.7	0.02
4	41.77	41.73	0.04
8	34.57		
7	31.65		
2'	29.35	29.02	0.33
6	25.39		
5	23.22		
9	22.45		
11	21.35		
3'	19.3	19.17	0.13
10	16.18	16.16	0.02
4'	9.69	9.61	0.08

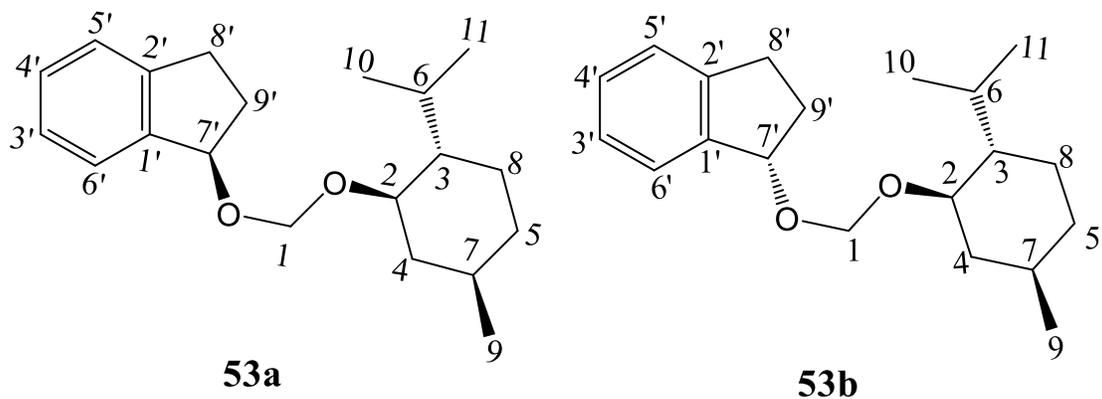


Tabla 24: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de los diéteres **53a** y **53b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		Δδ
	Campo bajo	Campo alto	
2'	144.4	144.07	0.33
1'	143.06	142.87	0.19
3'	128.5	128.41	0.09
4'	126.46	126.4	0.06
5'	125.21	125.07	0.14
6'	124.98		
1	92.18	91.89	0.29
2	80.04	79.36	0.68
7'	77.71	77.66	0.05
3	48.74	48.7	0.04
4	41.96	41.74	0.22
8'	34.57		
5	32.88		
7	31.71	31.69	0.02
9'	30.28	30.21	0.07
6	25.52		
8	23.28	23.24	0.04
9	22.48		
11	21.36		
10	16.29	16.15	0.14

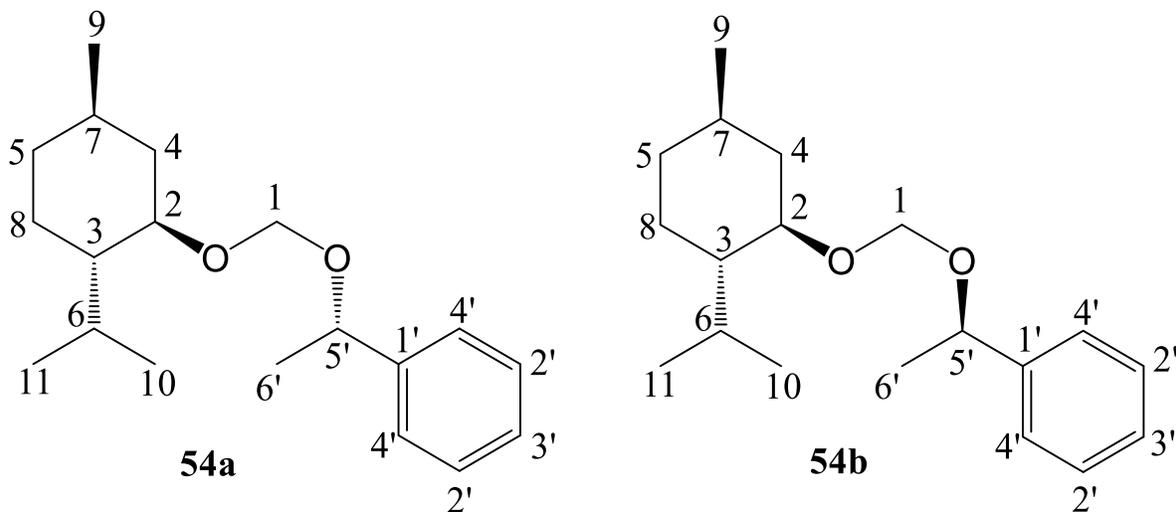


Tabla 25: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de los diéters **54a** y **54b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		Δδ
	Campo bajo	Campo alto	
1'	143.55	143.36	0.19
2'	128.55	128.52	0.03
3'	127.69	127.59	0.1
4'	126.8	126.61	0.19
1	92.85	89.36	3.49
2	79.21	75.64	3.57
5'	73.81	73.51	0.3
3	48.83	48.44	0.39
4	42.99	40.57	2.42
5	34.61	34.52	0.09
7	31.79	31.58	0.21
6	25.57	25.49	0.08
6'	23.88		
8	23.26	23.19	0.07
9	22.5	22.44	0.06
11	21.39	21.31	0.08
10	16.17	16.13	0.04

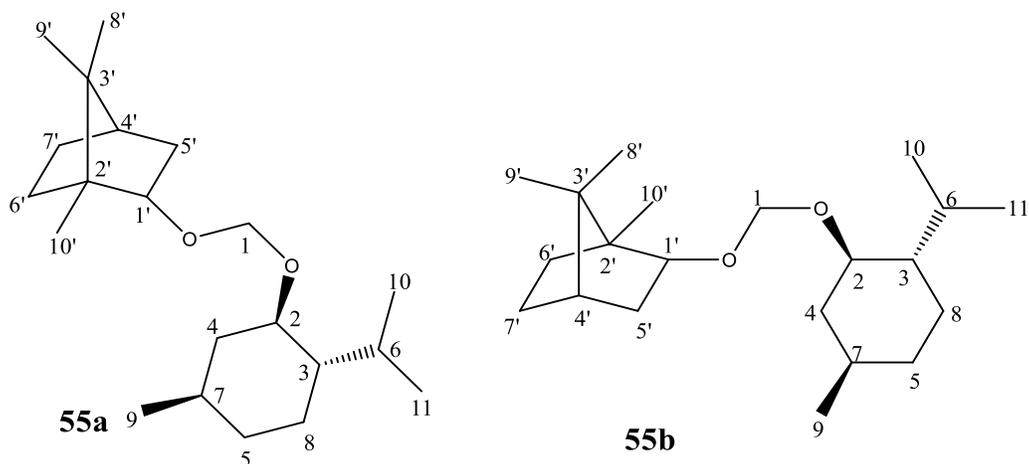


Tabla 26: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, de los pares de diastereoisómeros de los diéteres **55a** y **55b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		
	Campo bajo	Campo alto	$\Delta\delta$
1	92.91	92.46	0.45
1'	83.78	83.55	0.23
2	77.53	76.80	0.73
3	48.74	48.66	0.07
2'	46.75		
3'	46.73		
4'	45.22		
4	41.95	41.72	0.23
5'	38.94	38.8	0.14
5	34.6		
6'	34.6		
7	31.67		
7'	27.4		
6	25.39		
8	23.30		
9	22.51	22.48	0.03
11	21.4		
9'	20.38		
8'	20.28	20.26	0.02
10	16.43	16.39	0.04
10'	12.19	11.95	0.24

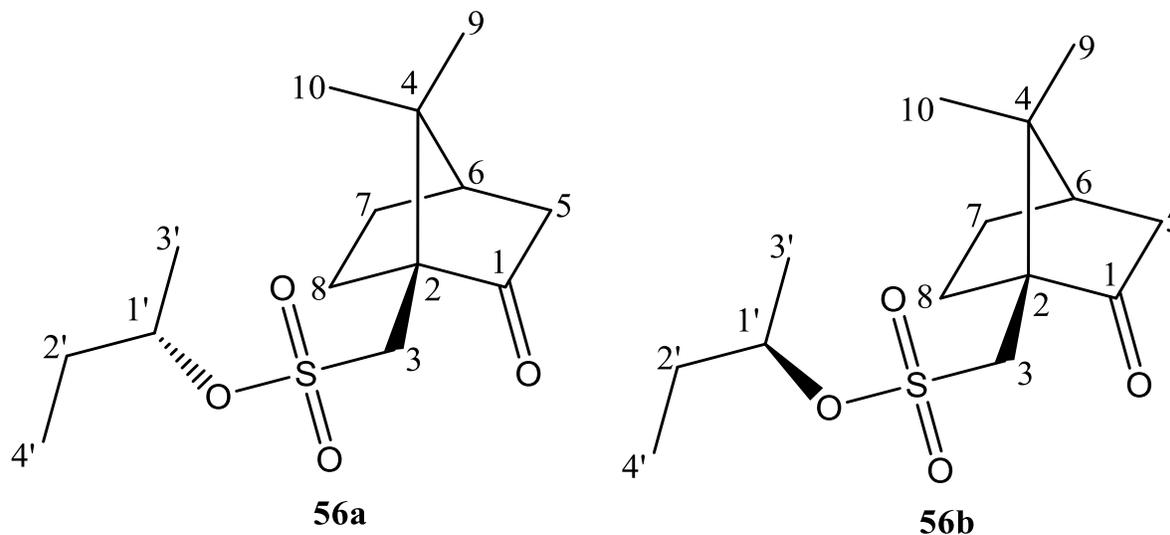
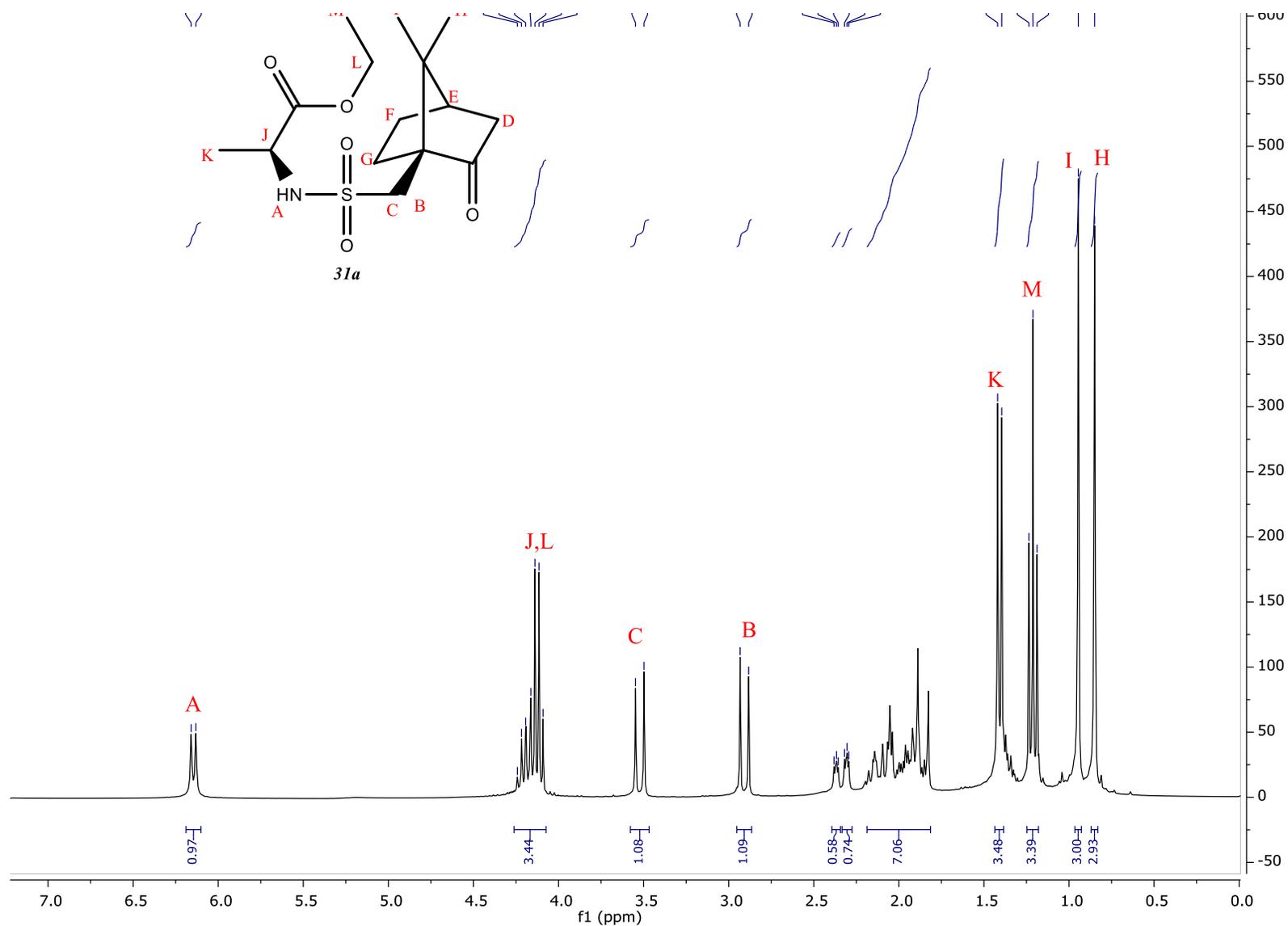


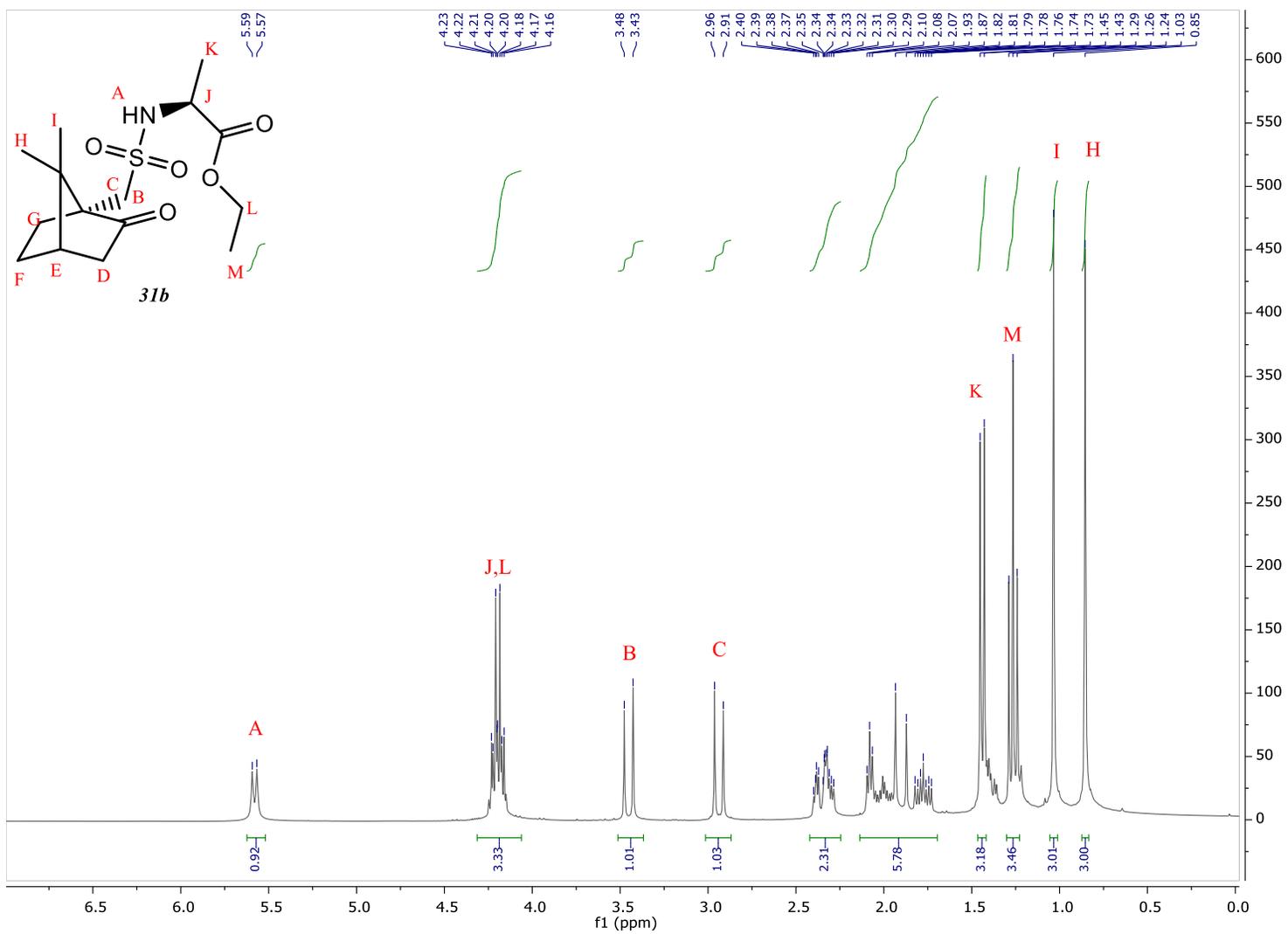
Tabla 27: Análisis de las diferencias obtenidas a partir del experimento de RMN-¹³C, del par de diastereoisómeros de los sulfonatos **56a** y **56b**.

Número de carbono	Desplazamiento de RMN- ¹³ C		
	Campo bajo	Campo alto	Δδ
1	214.68	214.65	0.03
1'	81.68	81.57	0.11
2	58.2		
3	48.19	48.08	0.11
4	47.97		
6	42.92	42.89	0.03
5	42.64		
8	29.86	29.81	0.05
7	27.00		
2'	25.04		
3'	20.73		
9	20.1		
10	19.85		
4'	9.55	9.5	0.05

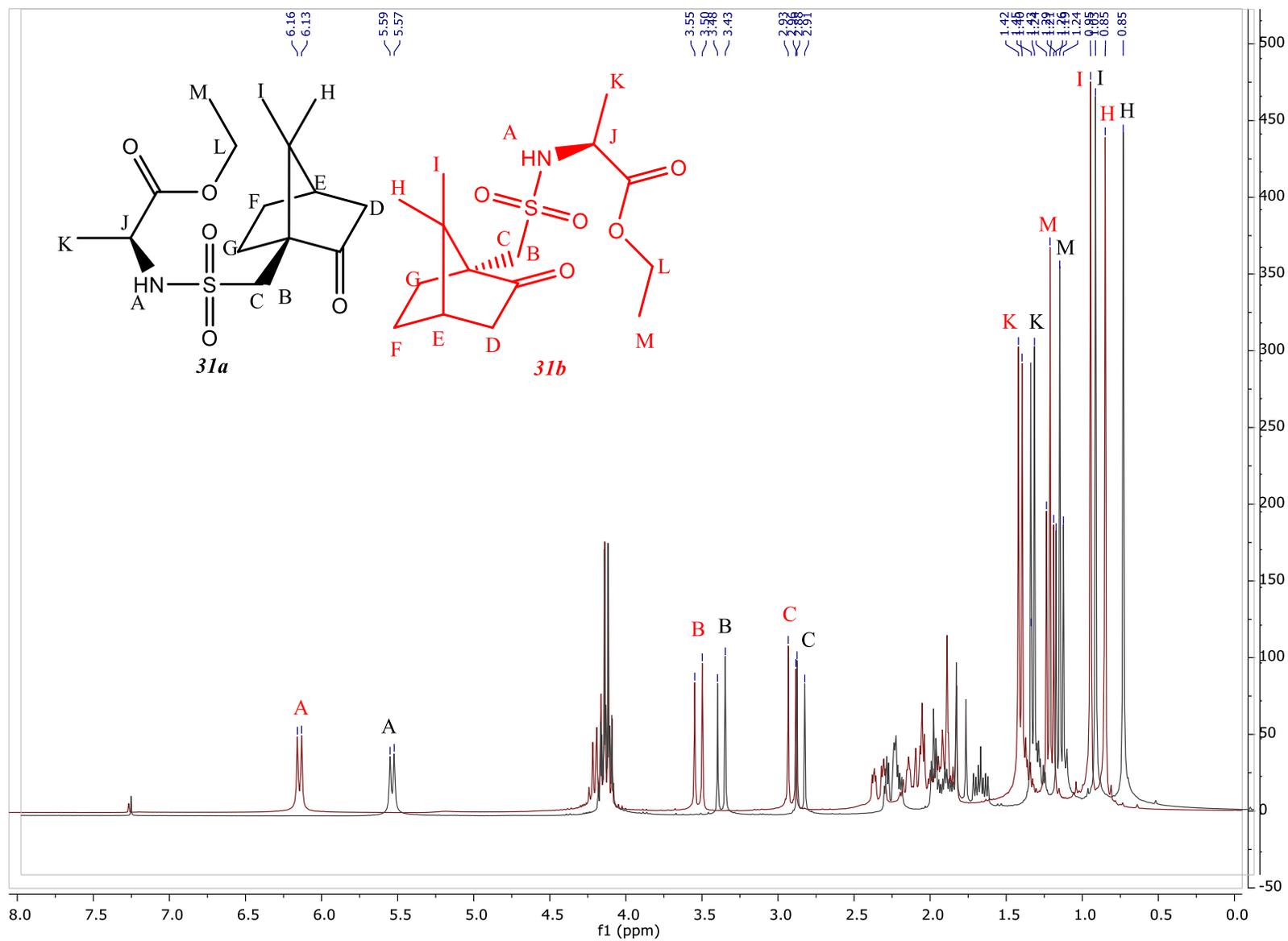
9.2 Espectros de RMN



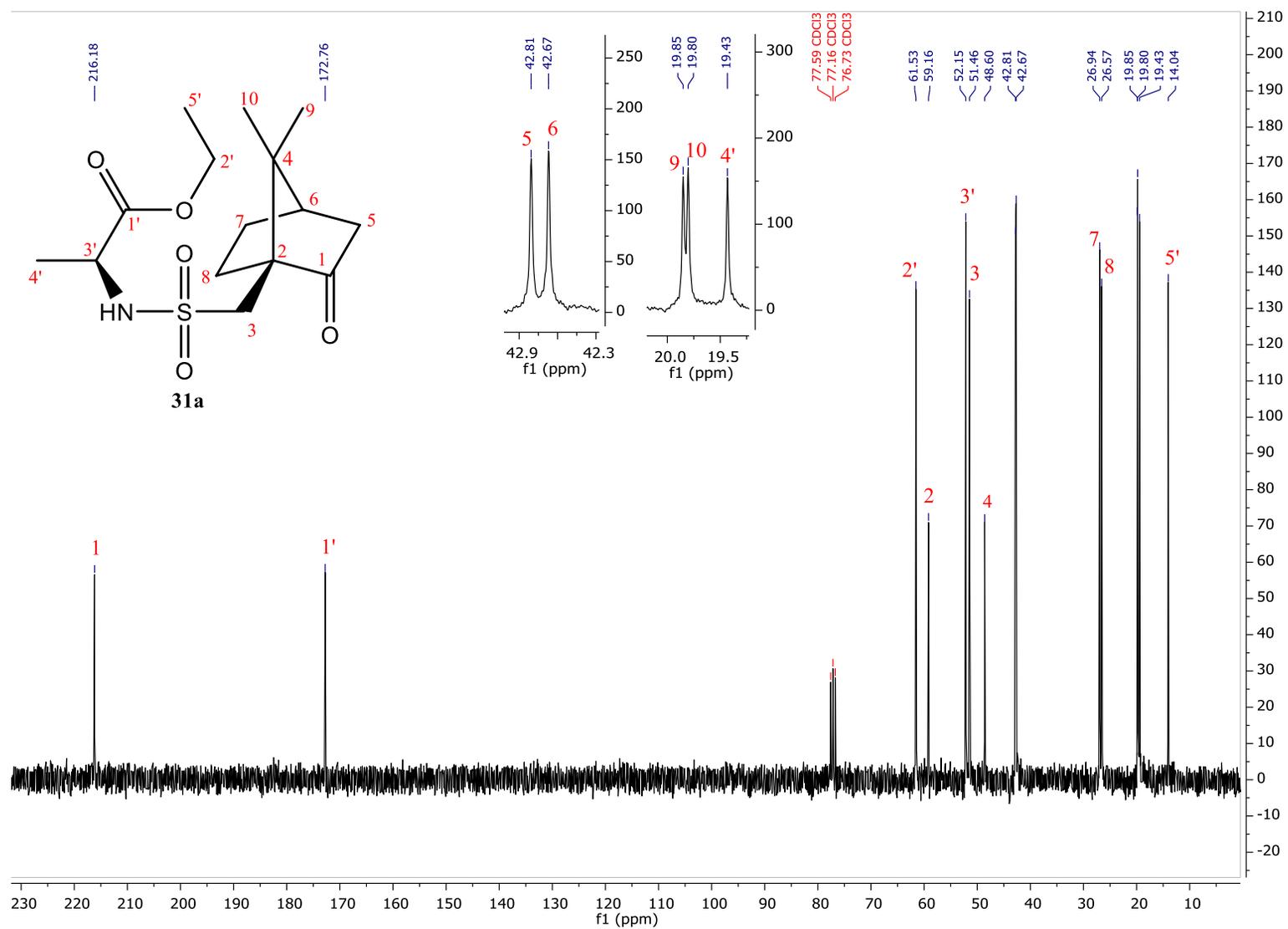
Espectro 1. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-alaninato de etilo (**31a**).



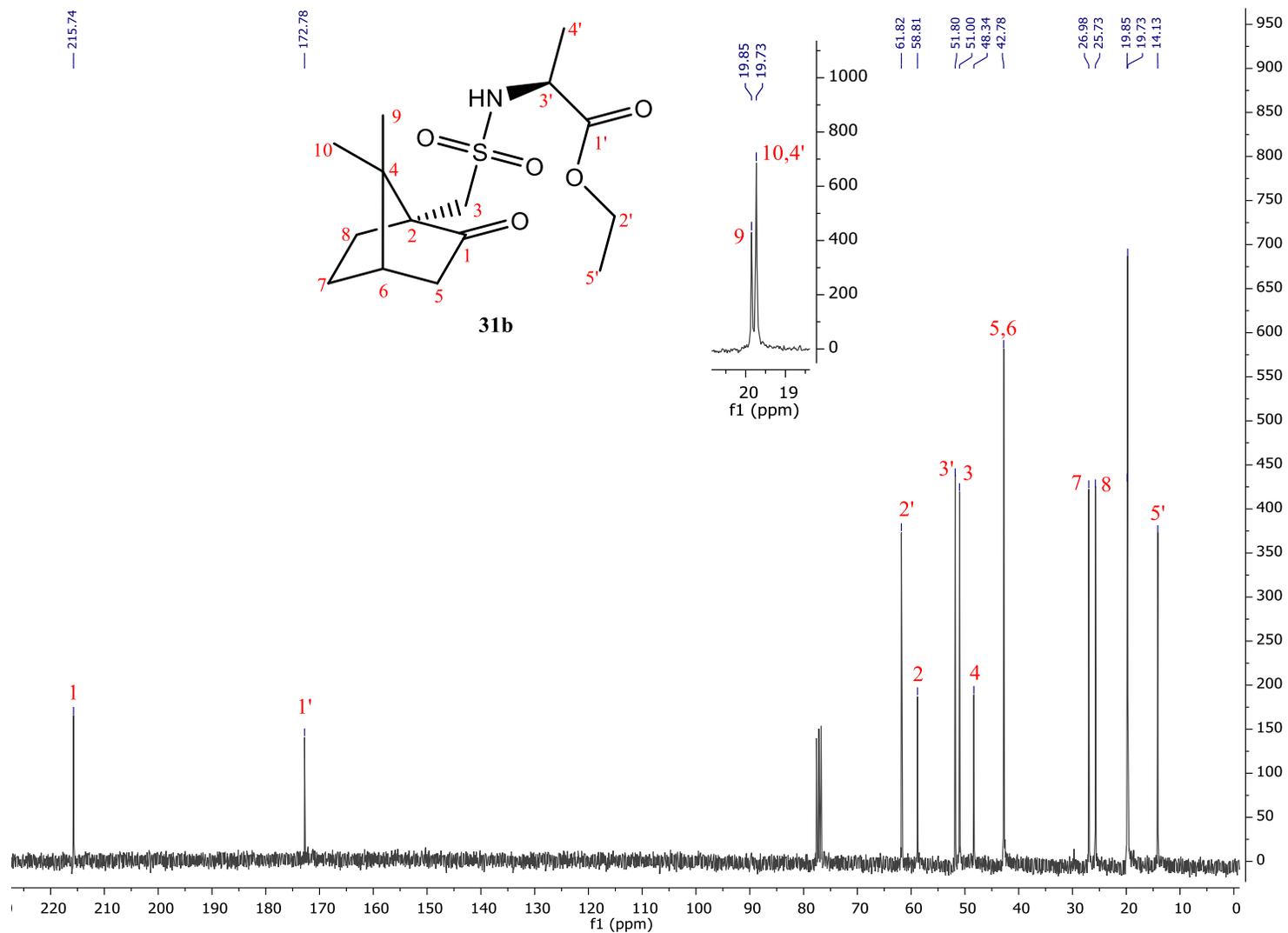
Espectro 2. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-alaninoato de etilo (**31b**).



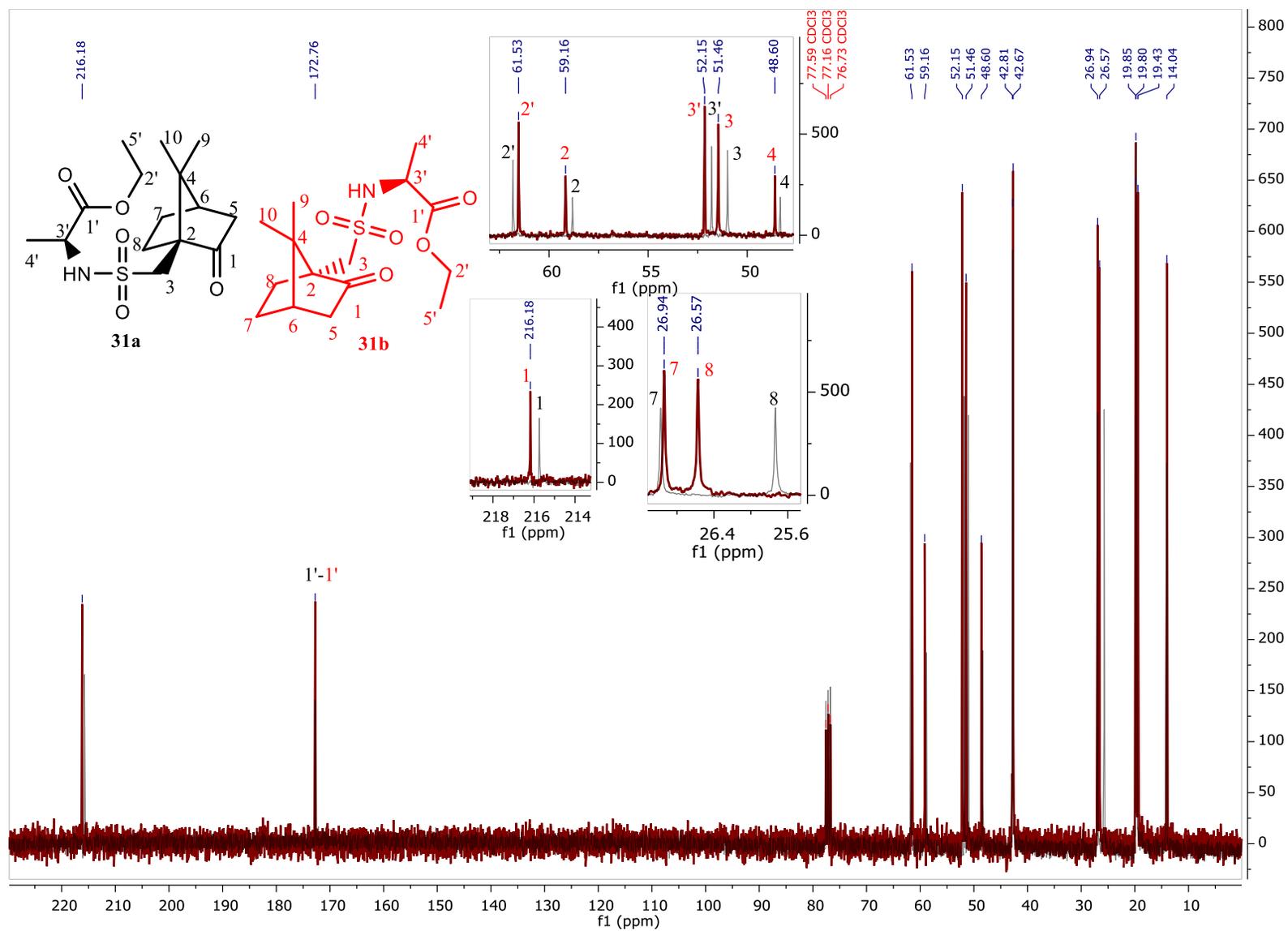
Espectro 3. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). Espectros del par de diastereoisómeros **31** y **31b**.



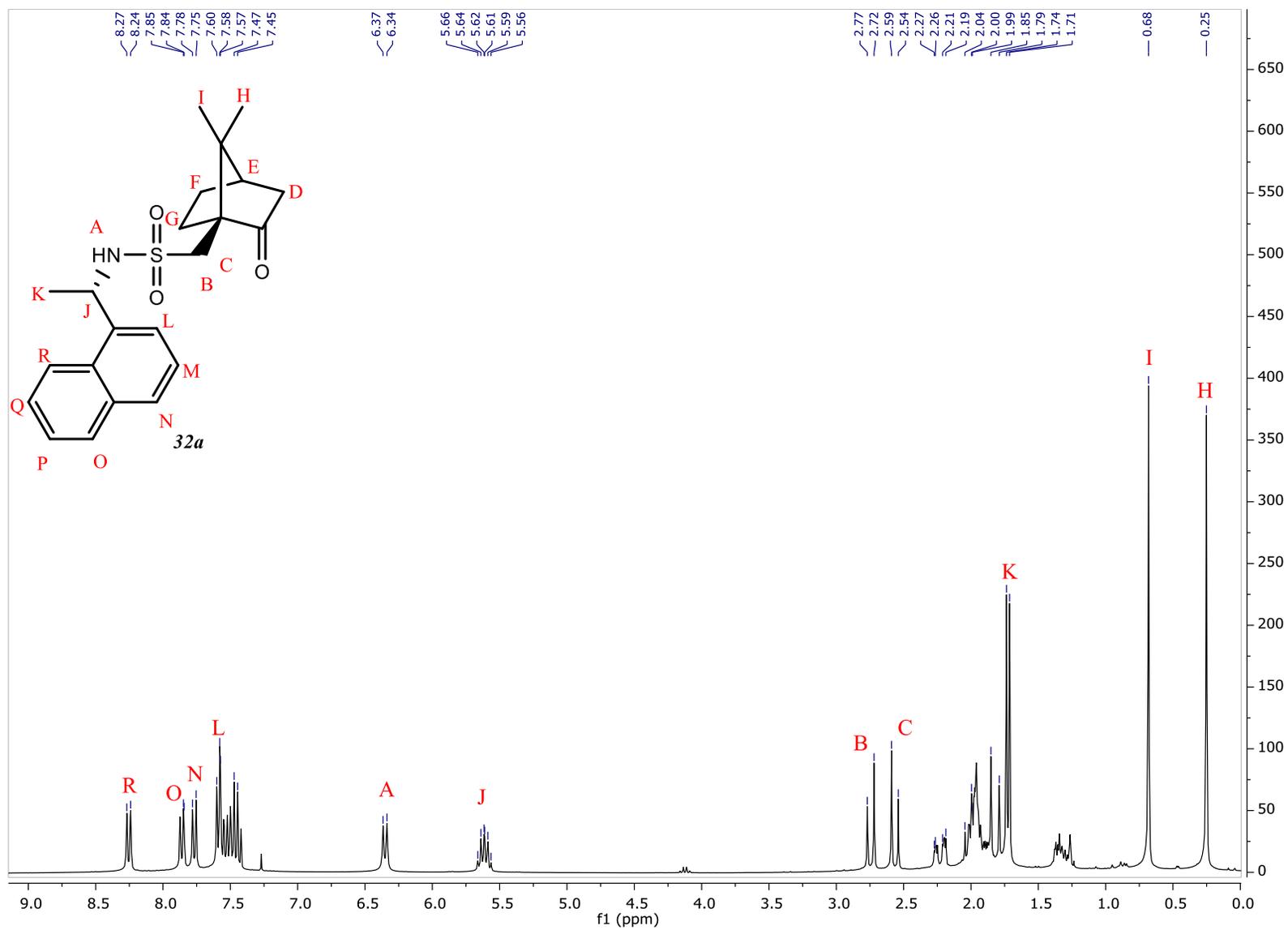
Espectro 4. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-alaninato de etilo (**31a**).



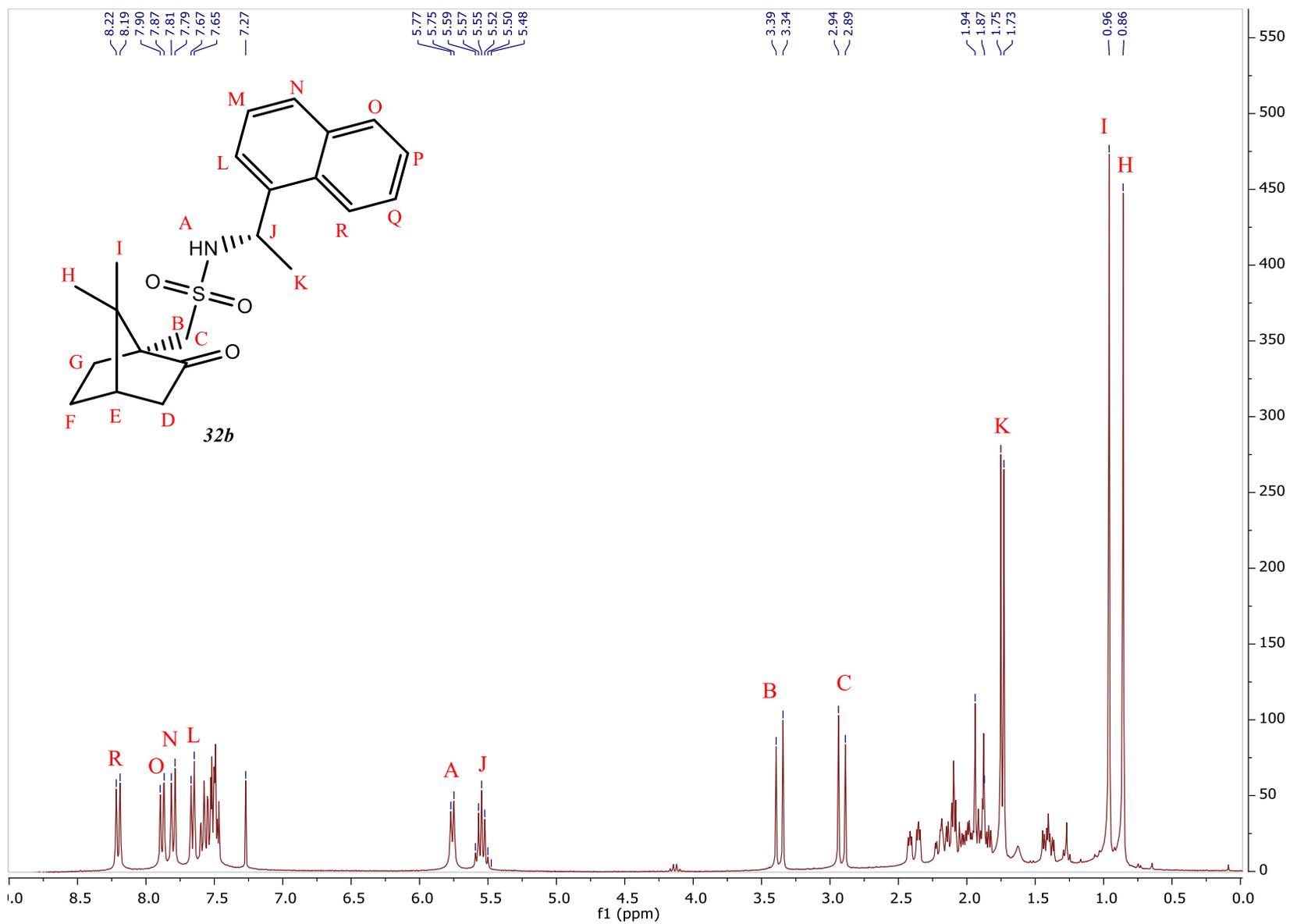
Espectro 5. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). (((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-alaninato de etilo (**31b**).



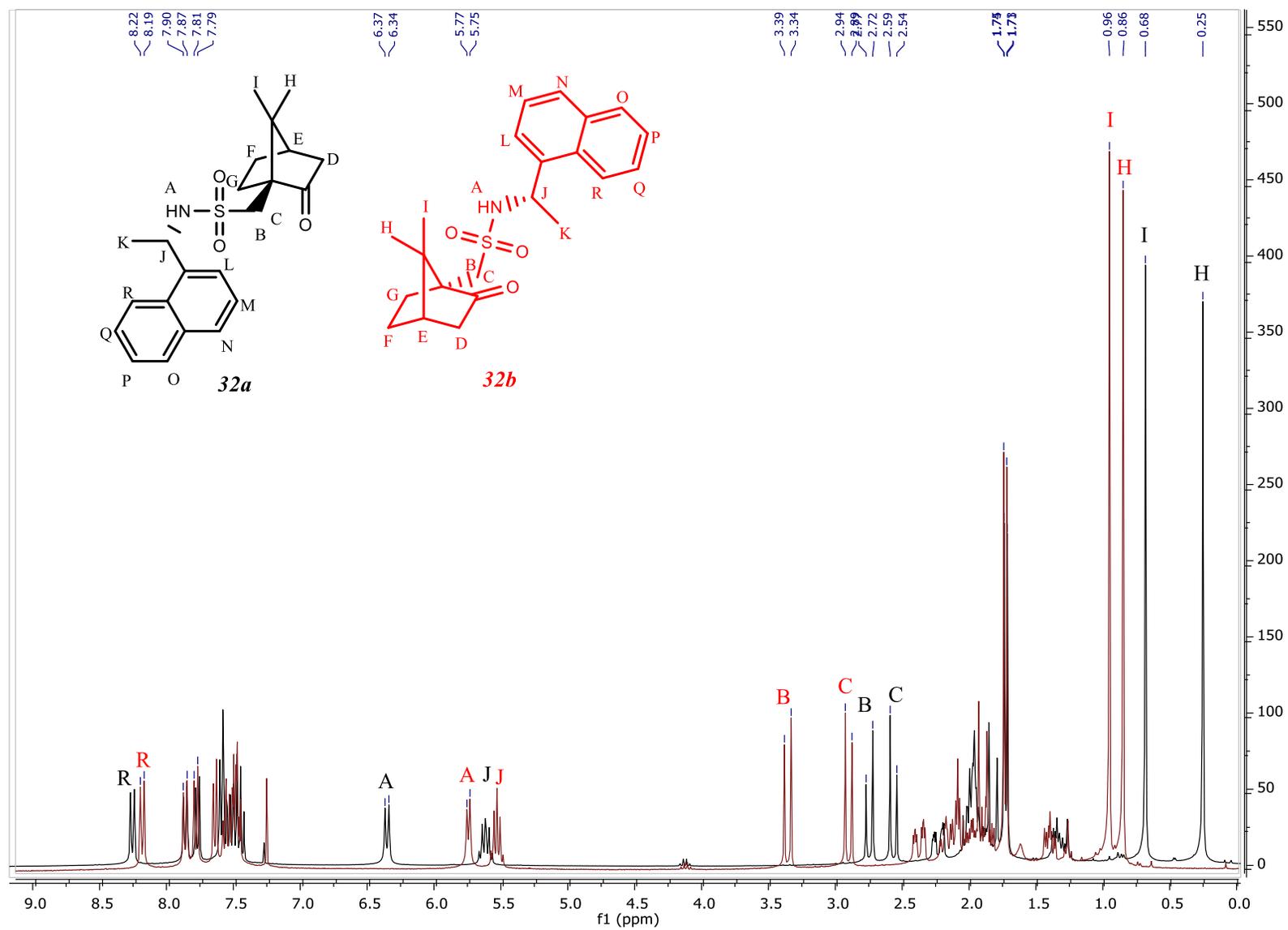
Espectro 6. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^{13}C del par de diastereoisómeros **31a** y **31b**.



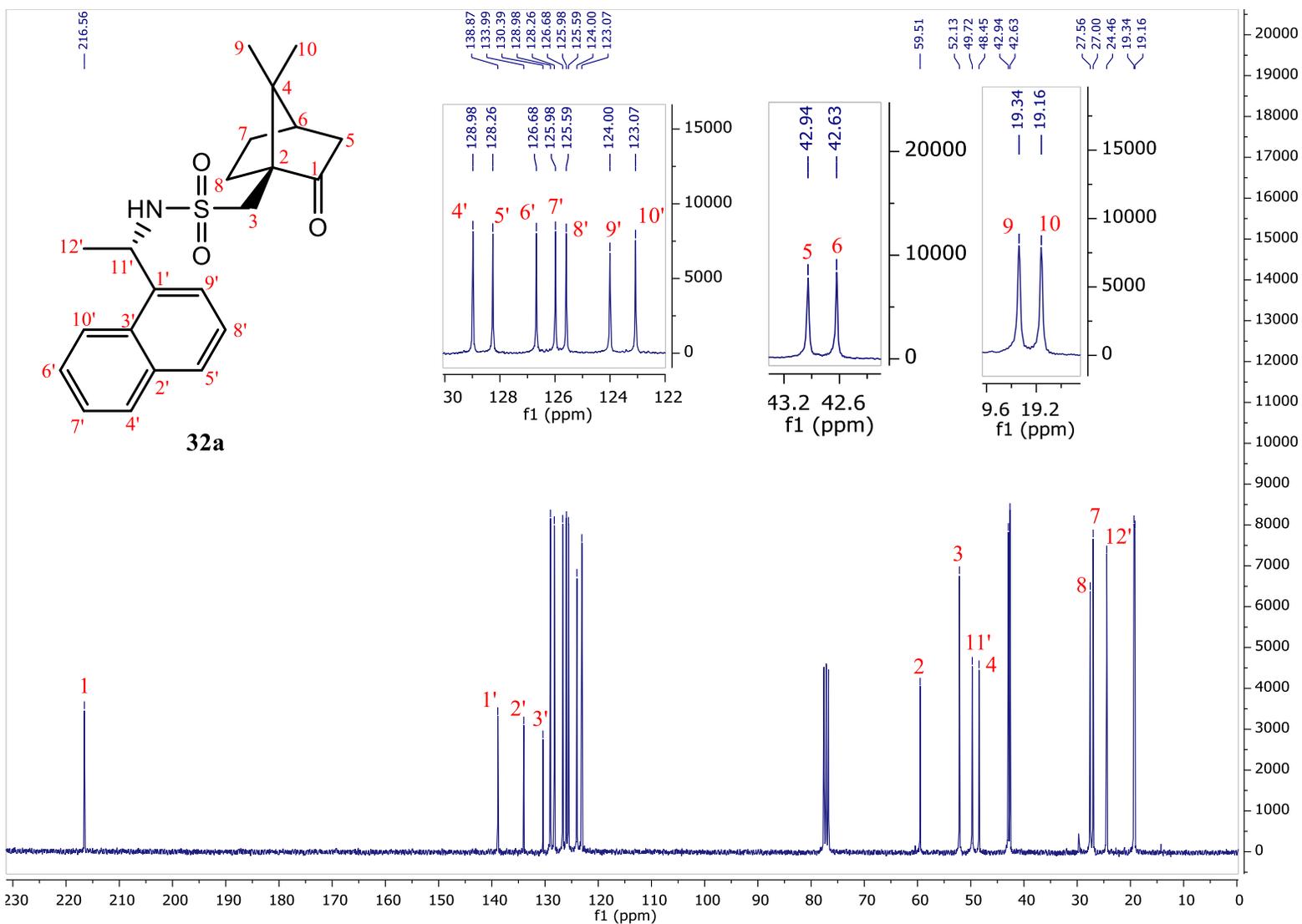
Espectro 7. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). 1-((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-N-((*S*)-1-(naftalen-1-il)etil)metanosulfonamida (**32a**).

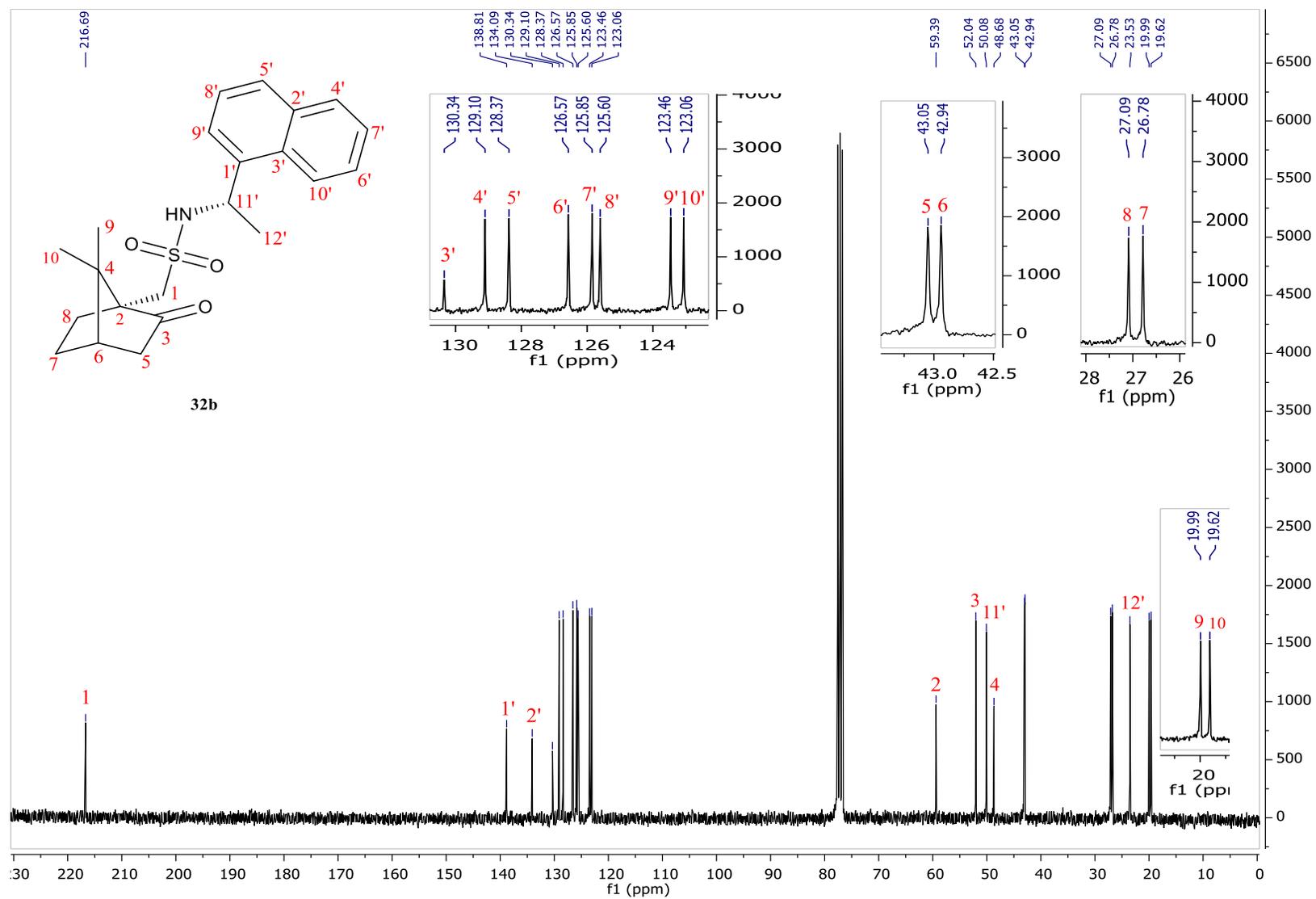


Espectro 8. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). 1-((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)-N-((*S*)-1-(naftalen-1-il)etil)metanosulfonamida (**32b**).

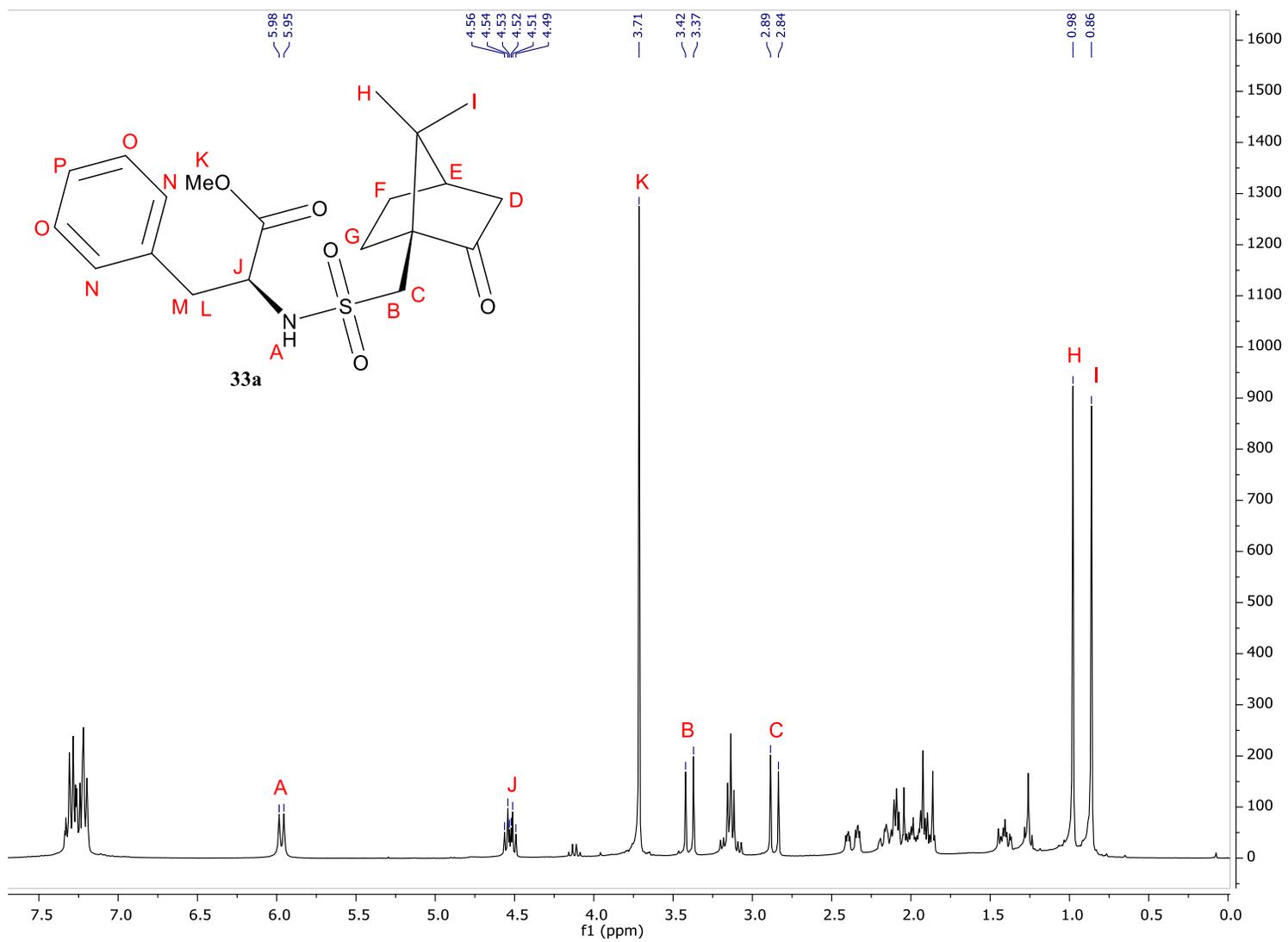


Espectro 9. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3). Espectros del par de diastereoisómeros **32a** y **32b**.

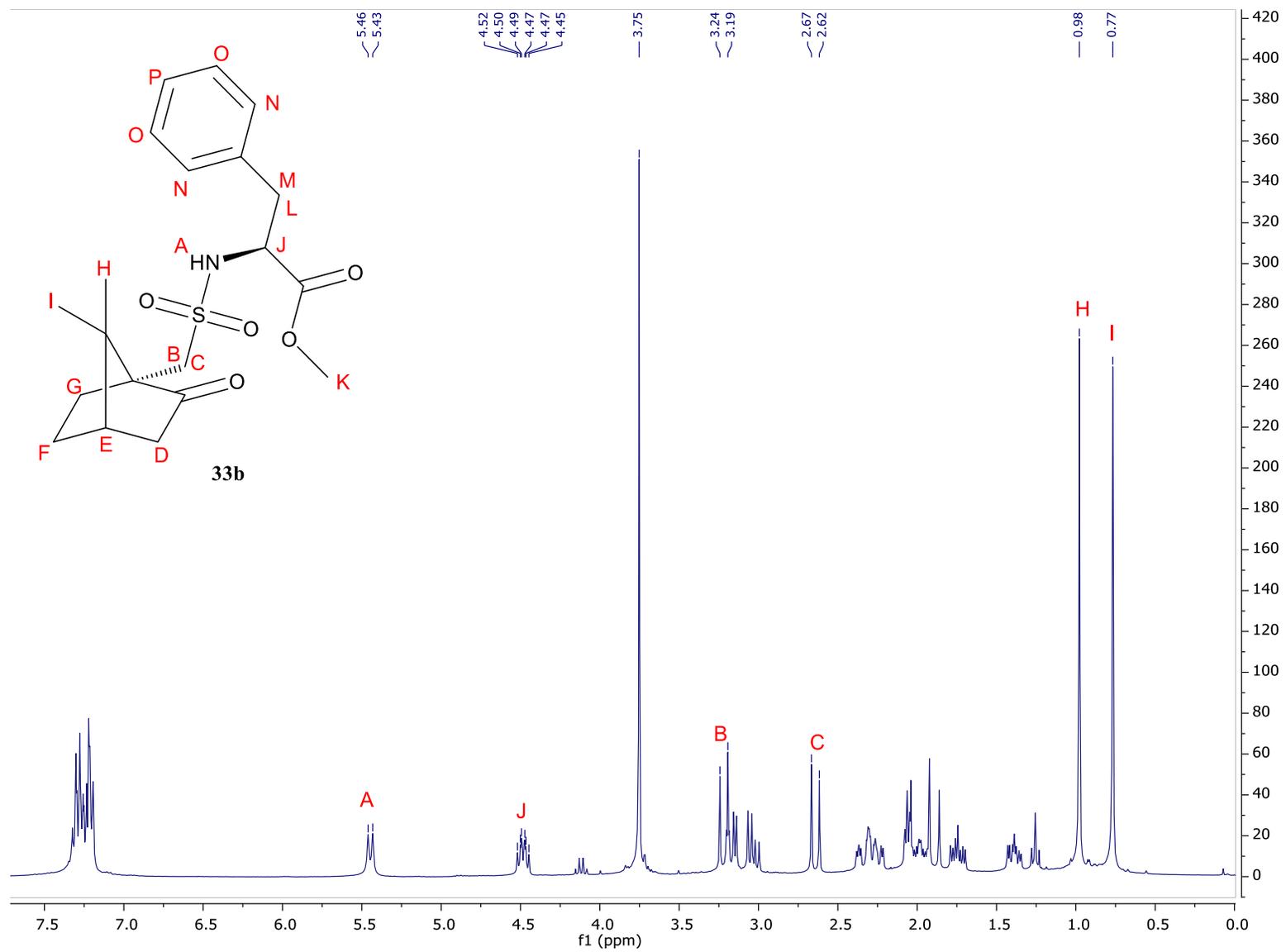




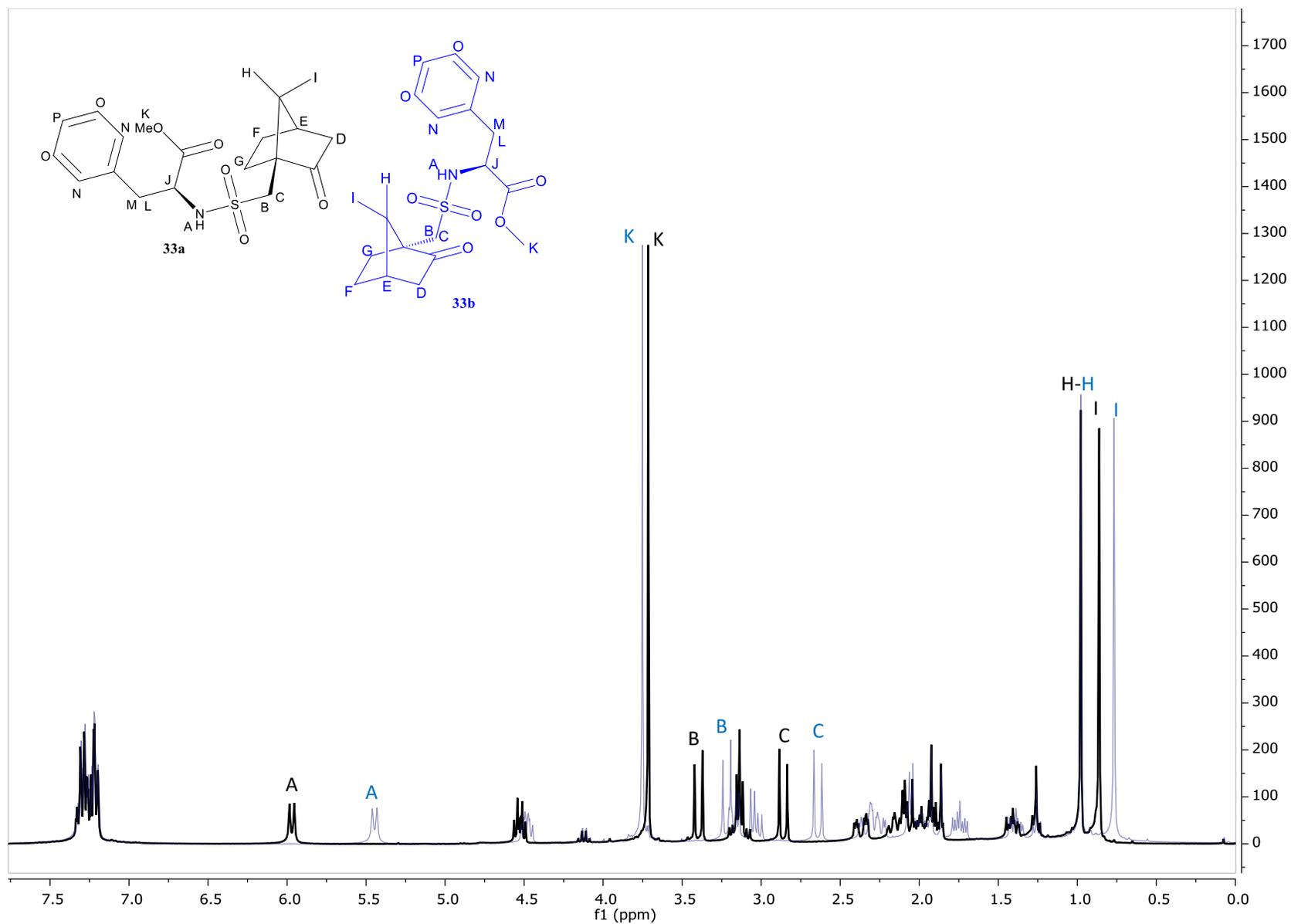
Espectro 11. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). 1-((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)-N-((S)-1-(naftalen-1-il)etil)metanosulfonamida (**32b**)



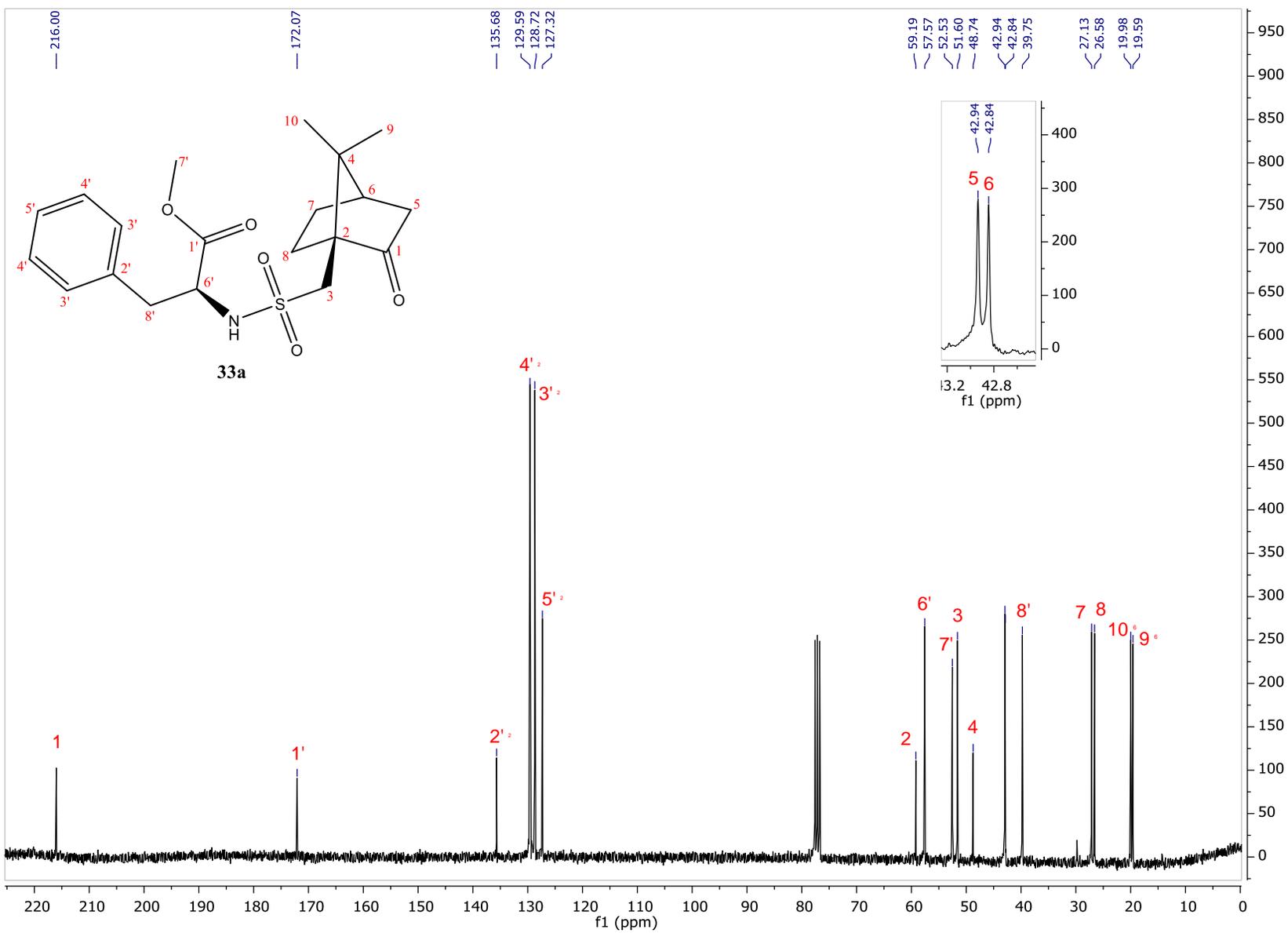
Espectro 13. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*S*, 4*R*)-7-7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-fenilalanoato de metilo (**33a**).



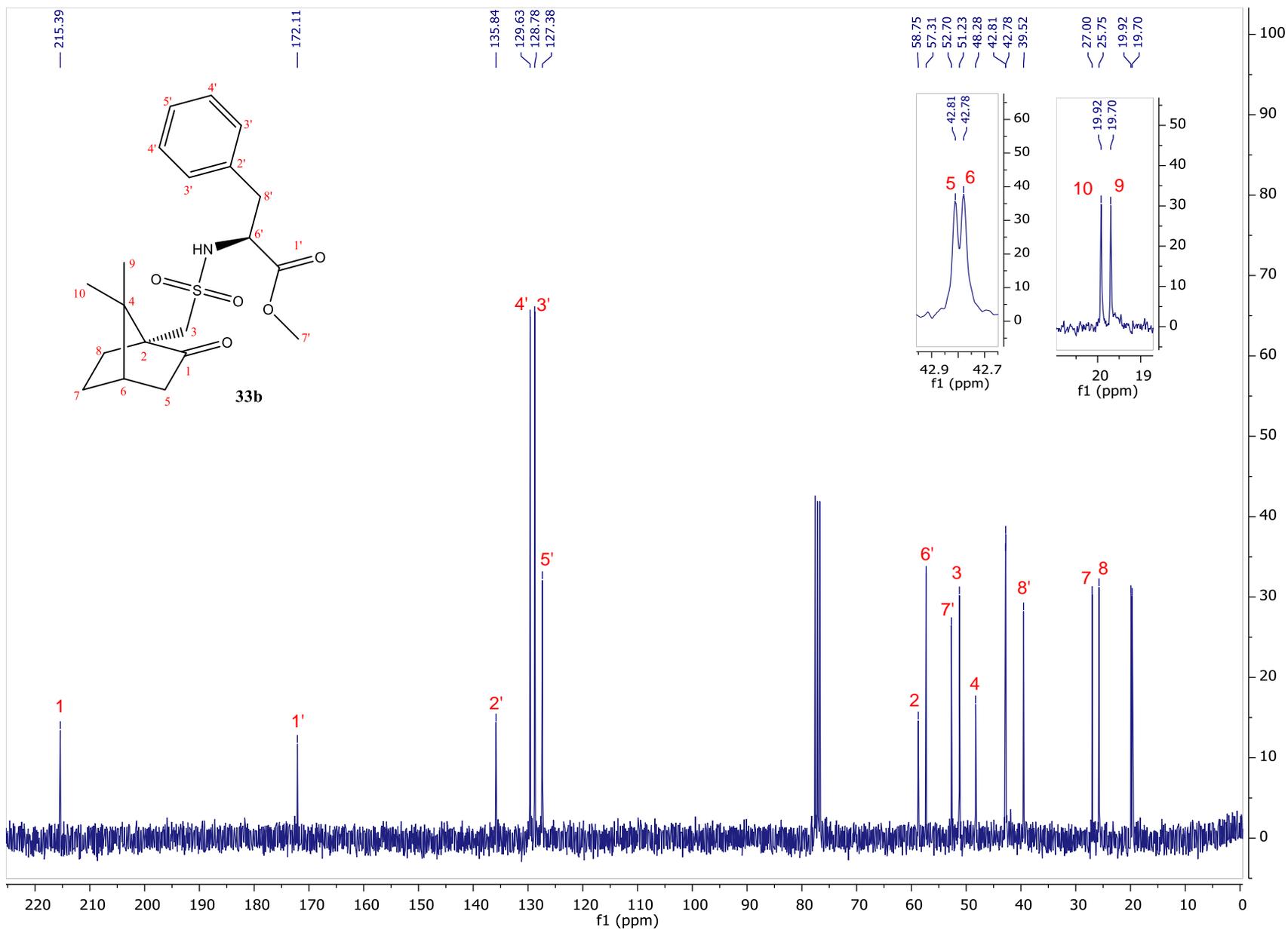
Espectro 14. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*R*, 4*S*)-7-7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-fenilalanoato de metilo (**33b**).



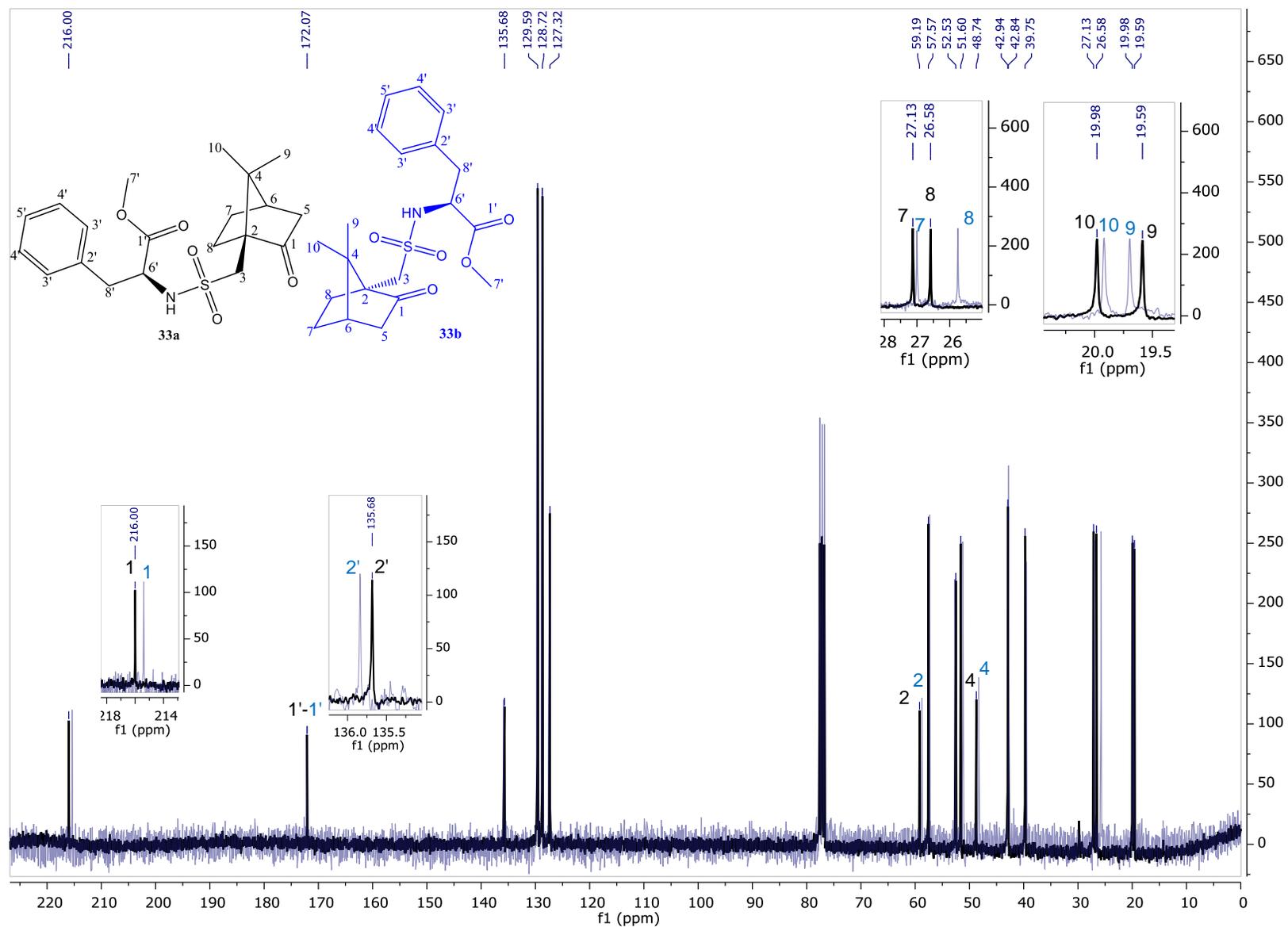
Espectro 15. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^1H del par de diastereoisómeros 33a y 33b.



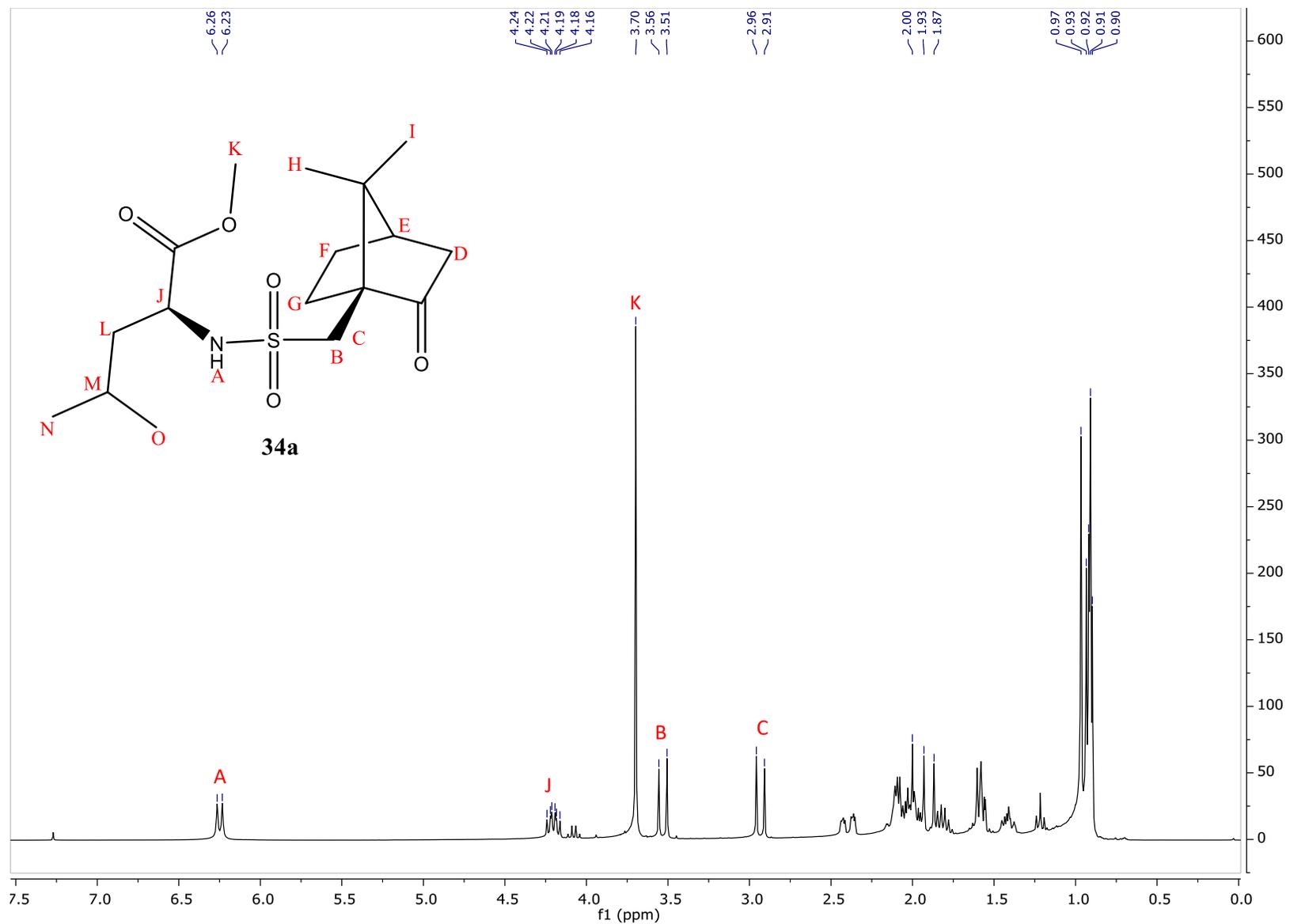
Espectro 16. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). (((1*S*, 4*R*)-7-7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-fenilalaninato de metilo (**33a**).



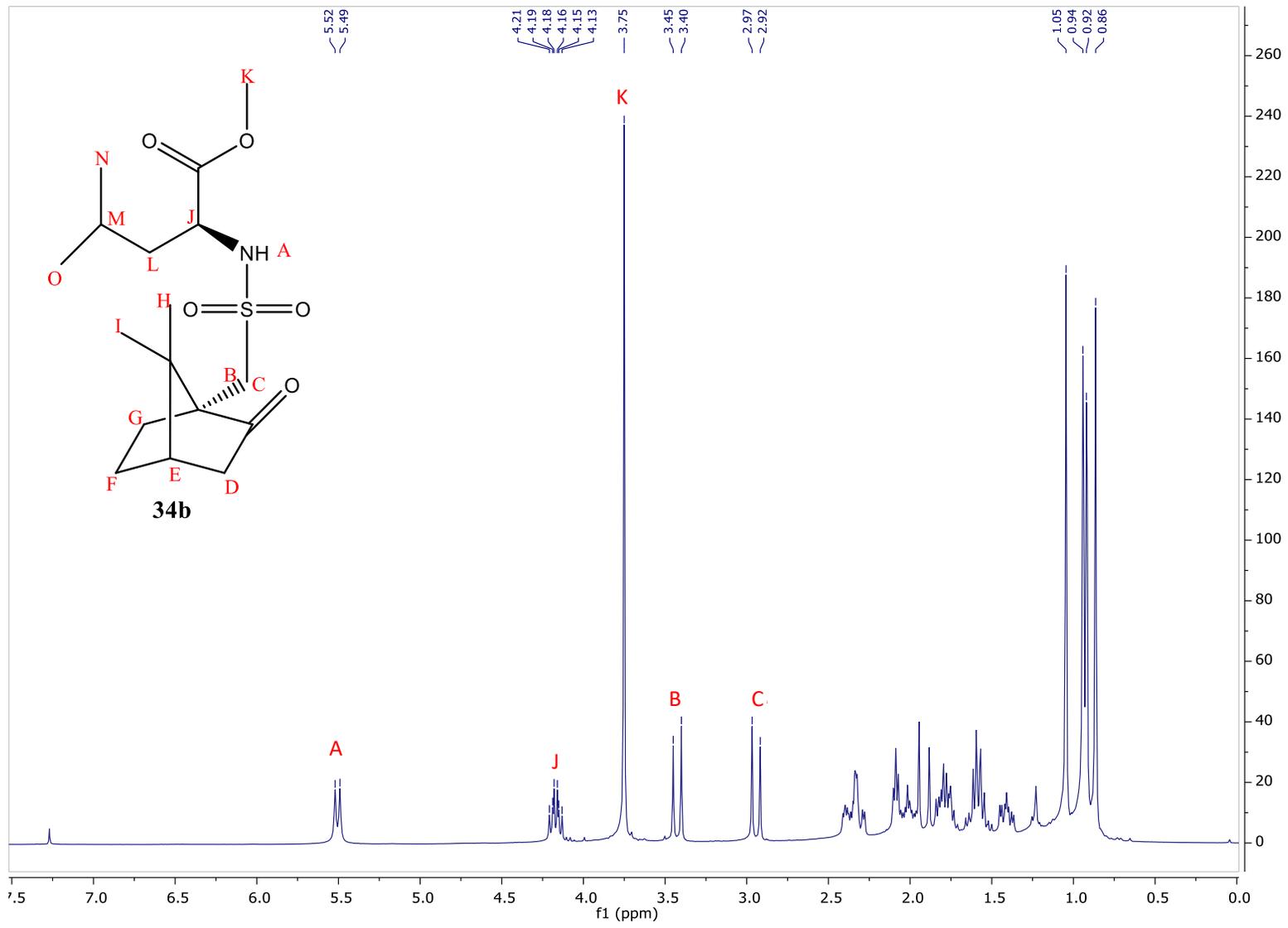
Espectro 17. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). (((1*R*, 4*S*)-7-7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonyl)-L-fenilalaninoato de metilo (**33b**).



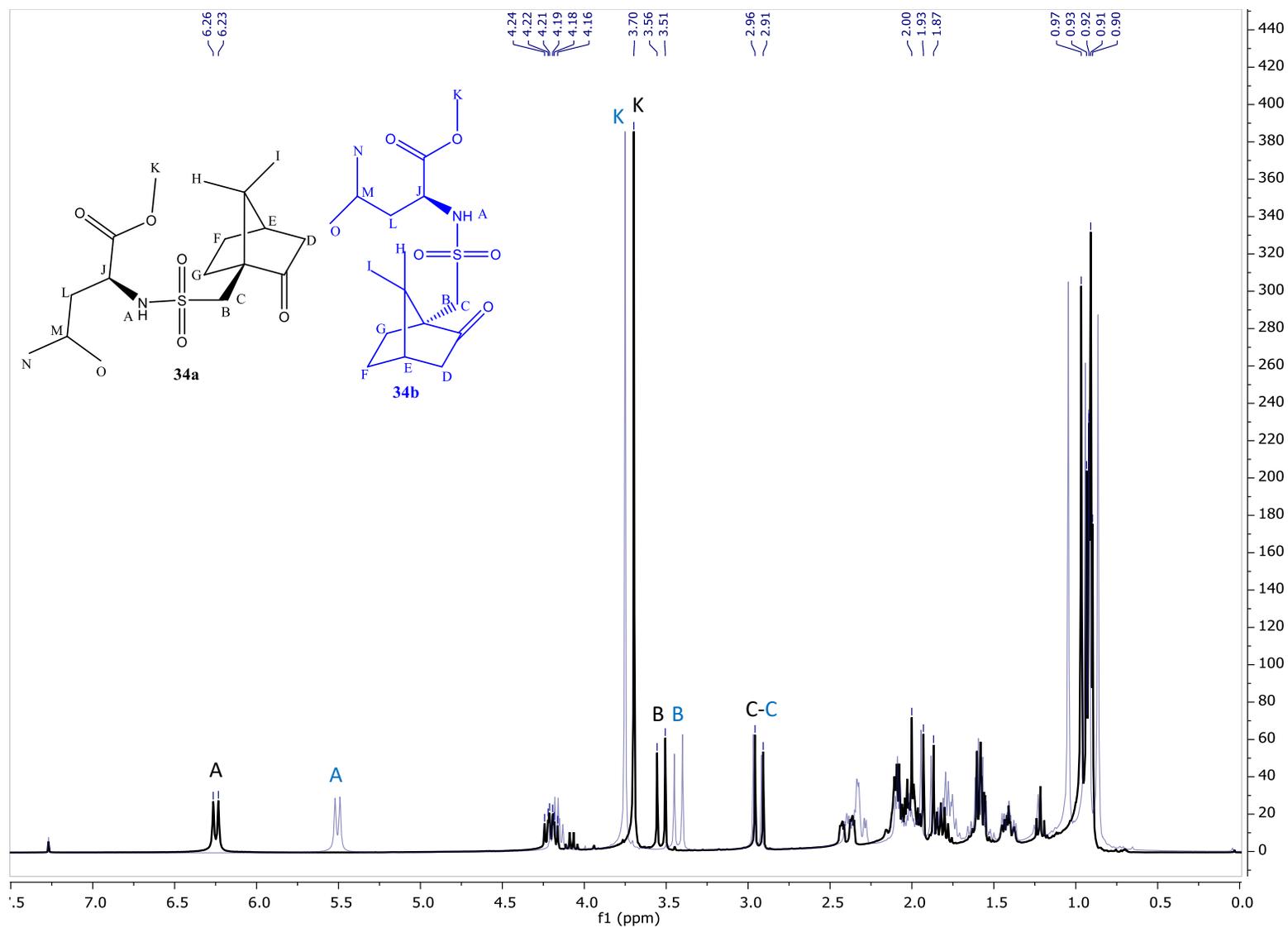
Espectro 18. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^{13}C del par de diastereoisómeros **33a** y **33b**.



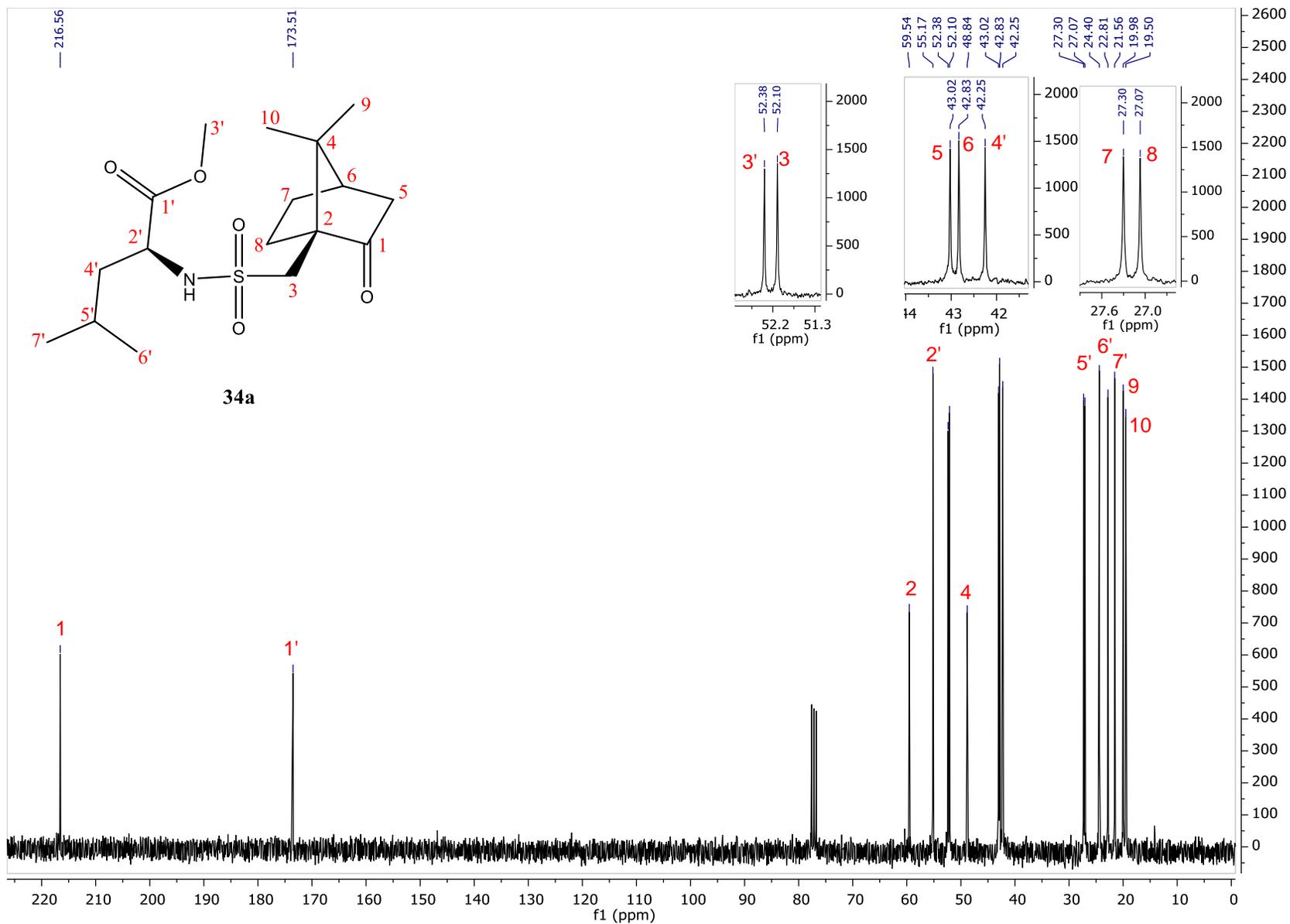
Espectro 19. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3). (((1*S*, 4*R*)-7-7-dimetil-2-oxobiclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonyl)-L-leucinato de metilo (**34a**).



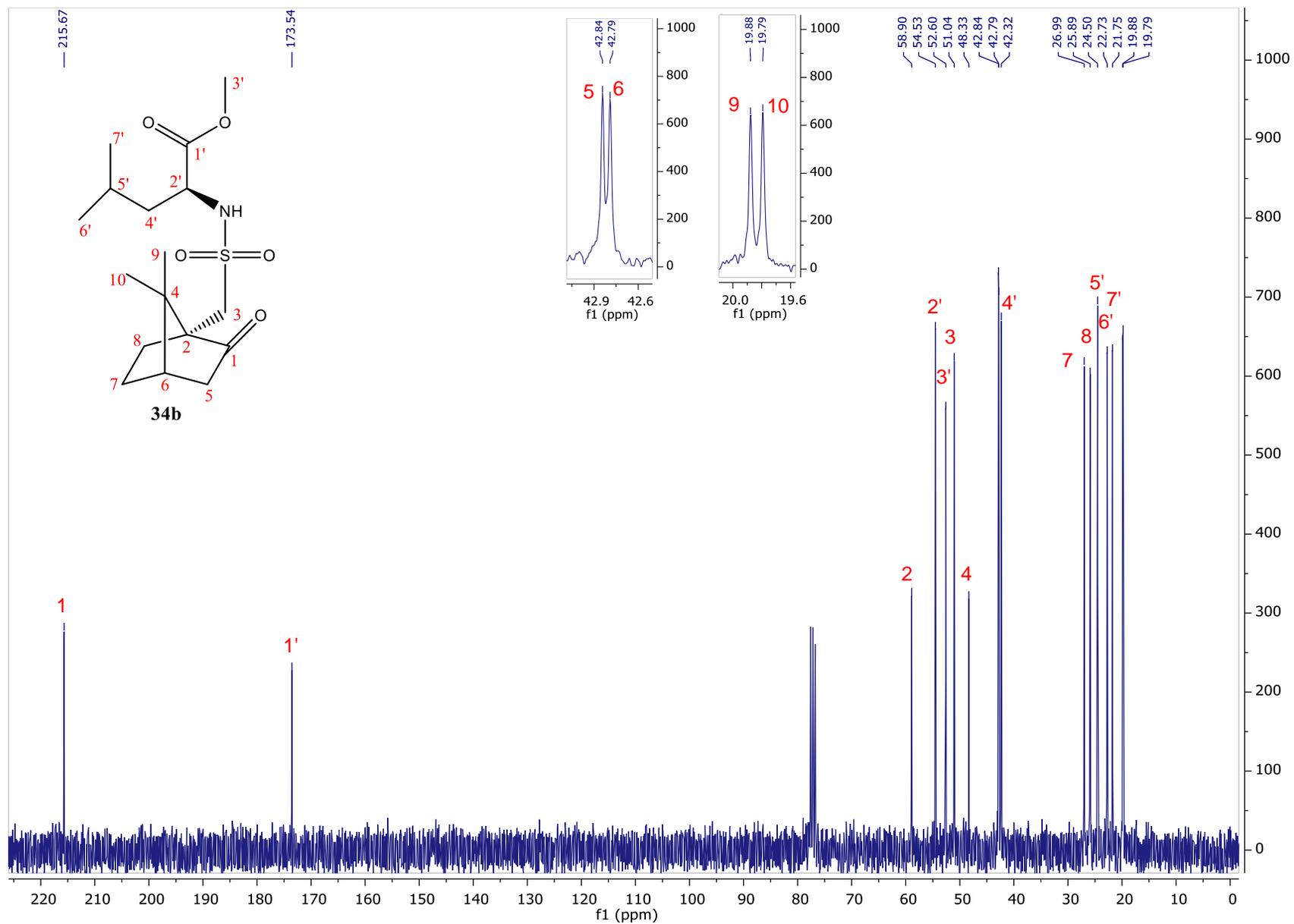
Espectro 20. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*R*, 4*S*)-7-7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonyl)-L-leucinato de metilo (**34b**).



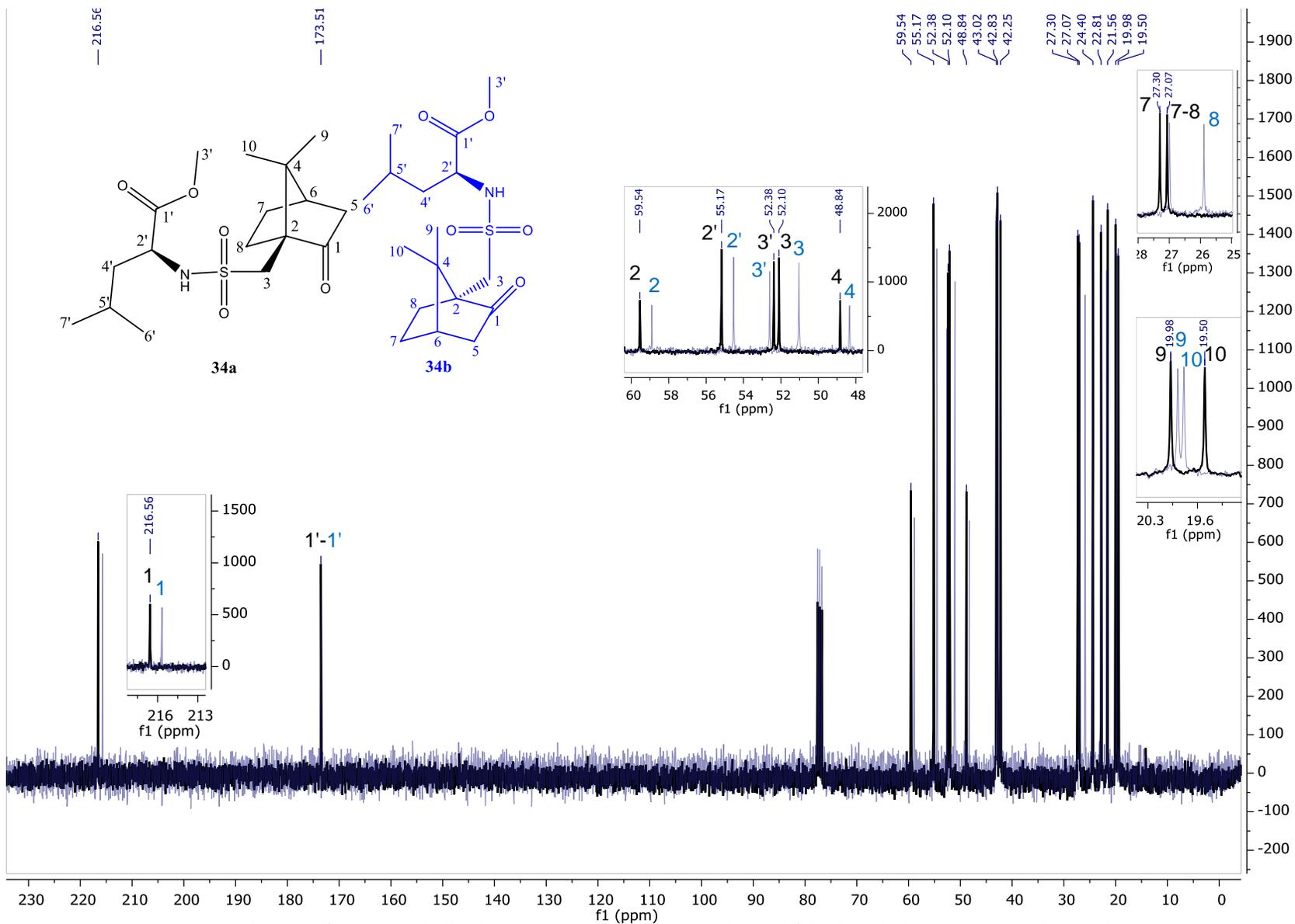
Espectro 21. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). Comparación entre los espectros de RMN-¹H del par de diastereoisómeros **34a** y **34b**.



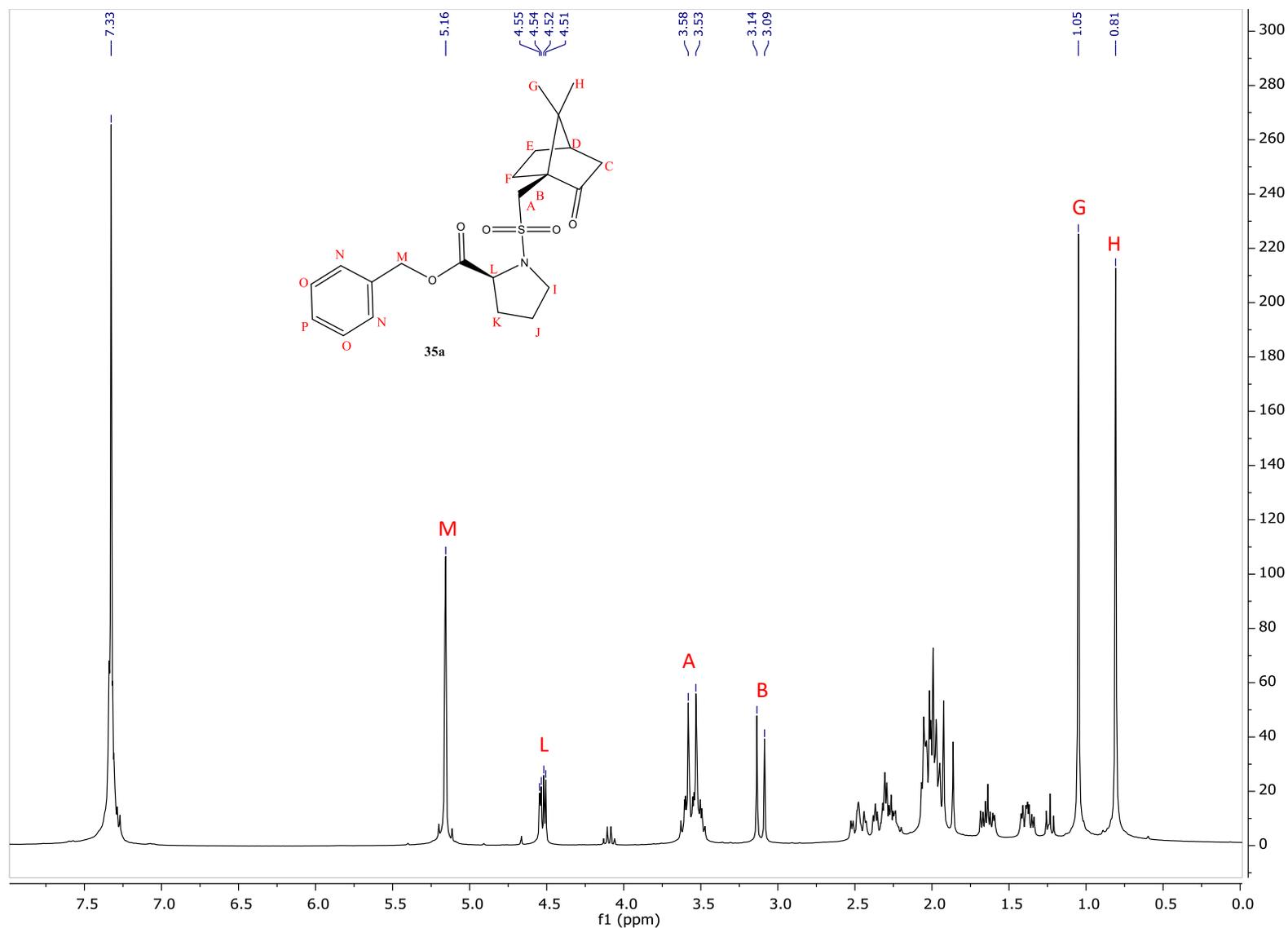
Espectro 22. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). (((1*S*, 4*R*)-7-7-dimetil-2-oxobiclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonyl)-L-leucinato de metilo (**34a**).



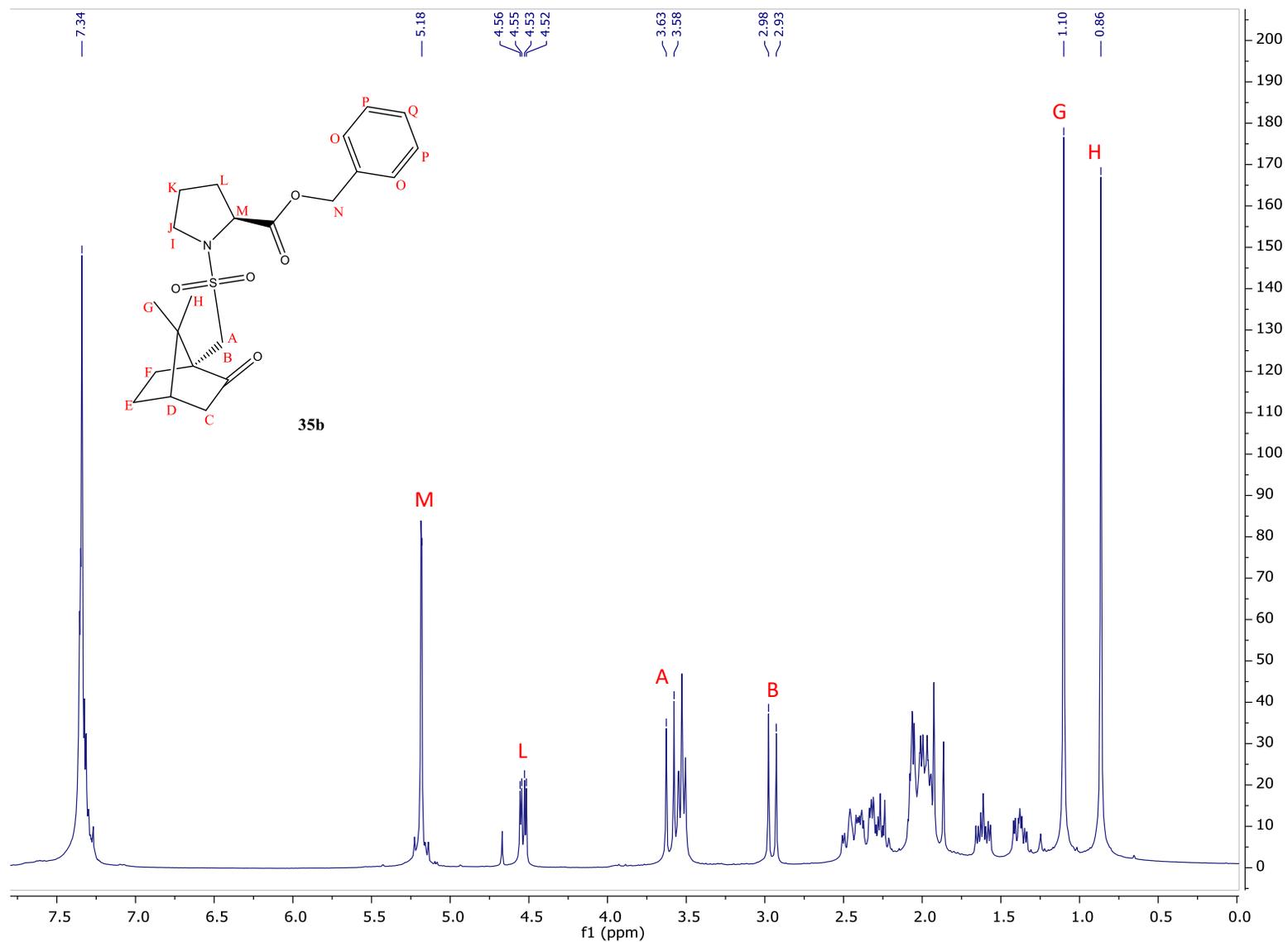
Espectro 23. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). (((1*R*, 4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-leucinato de metilo (**34b**).



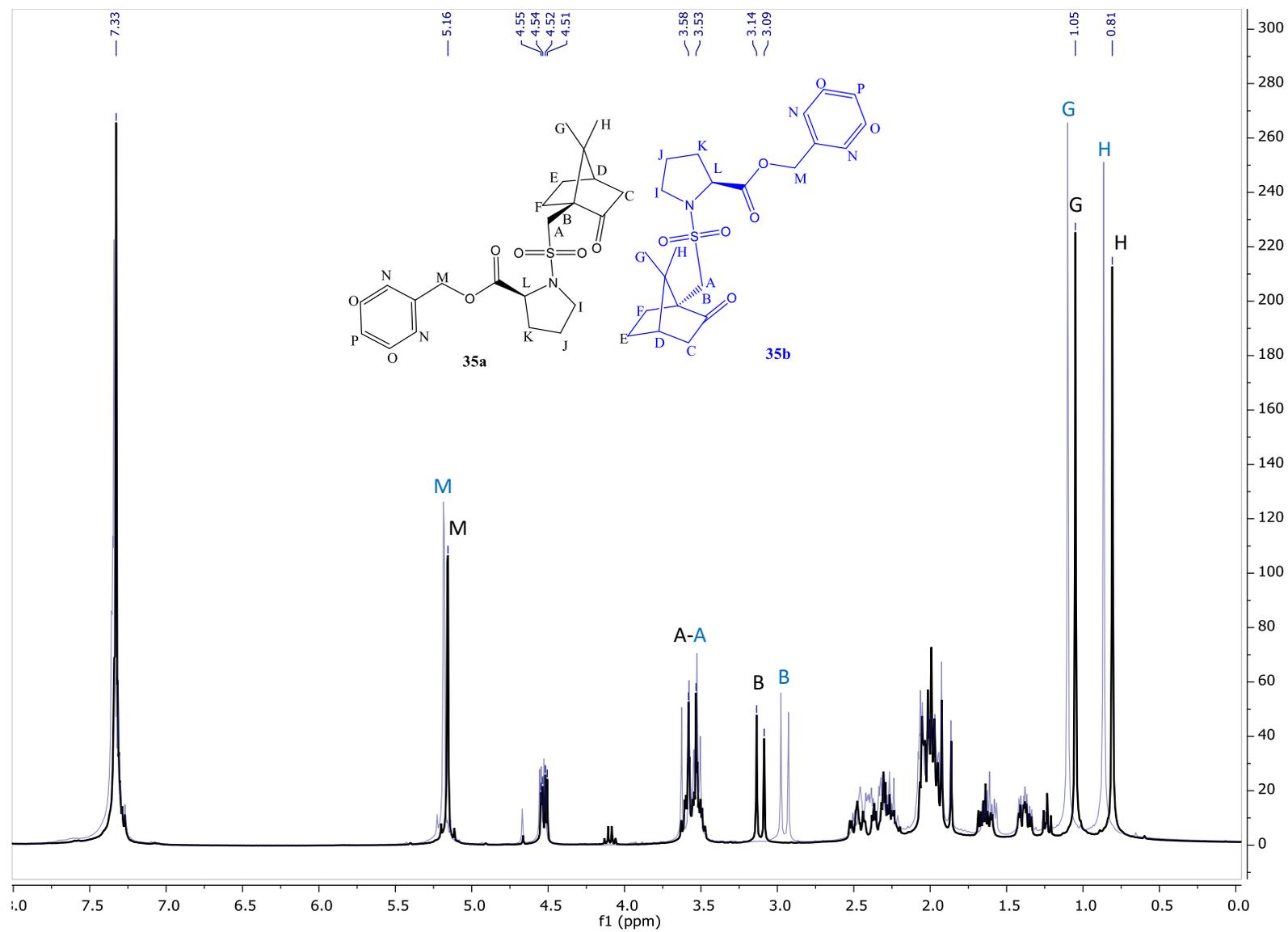
Espectro 24. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^{13}C del par de diastereoisómeros **34a** y **34b**.



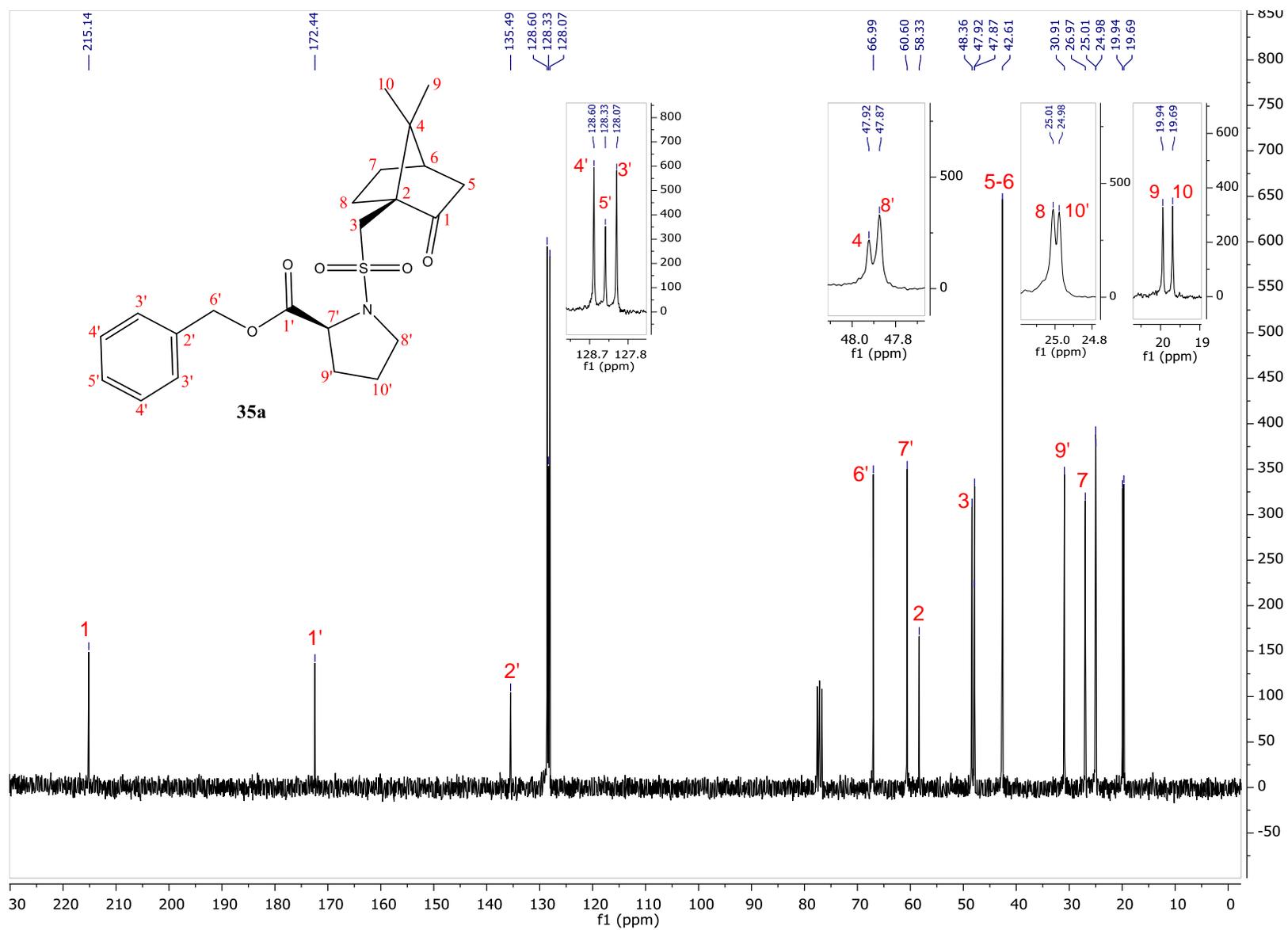
Espectro 25. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-prolinoato de bencilo (**35a**).



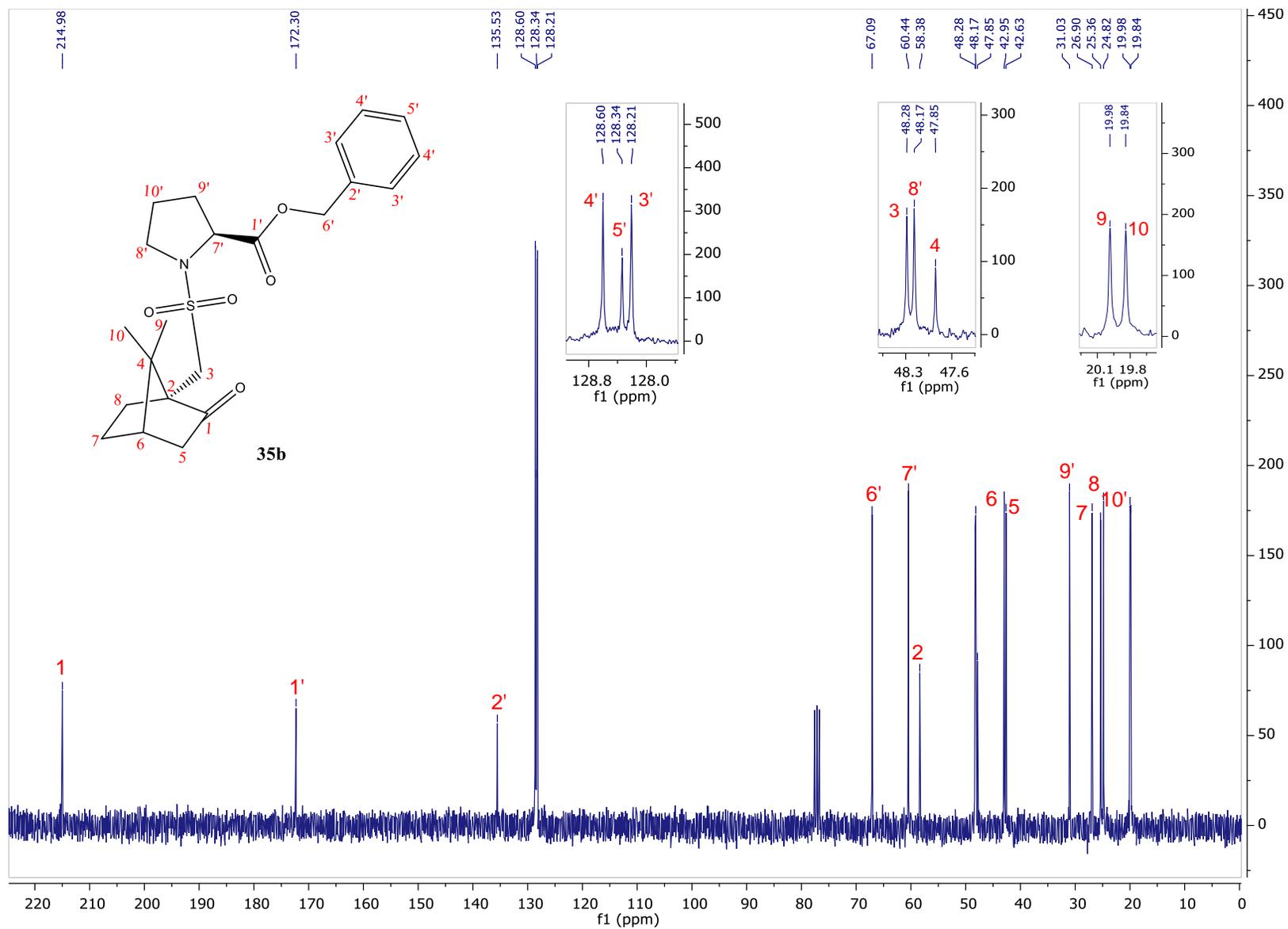
Espectro 26. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-prolinoato de bencilo (**35b**).



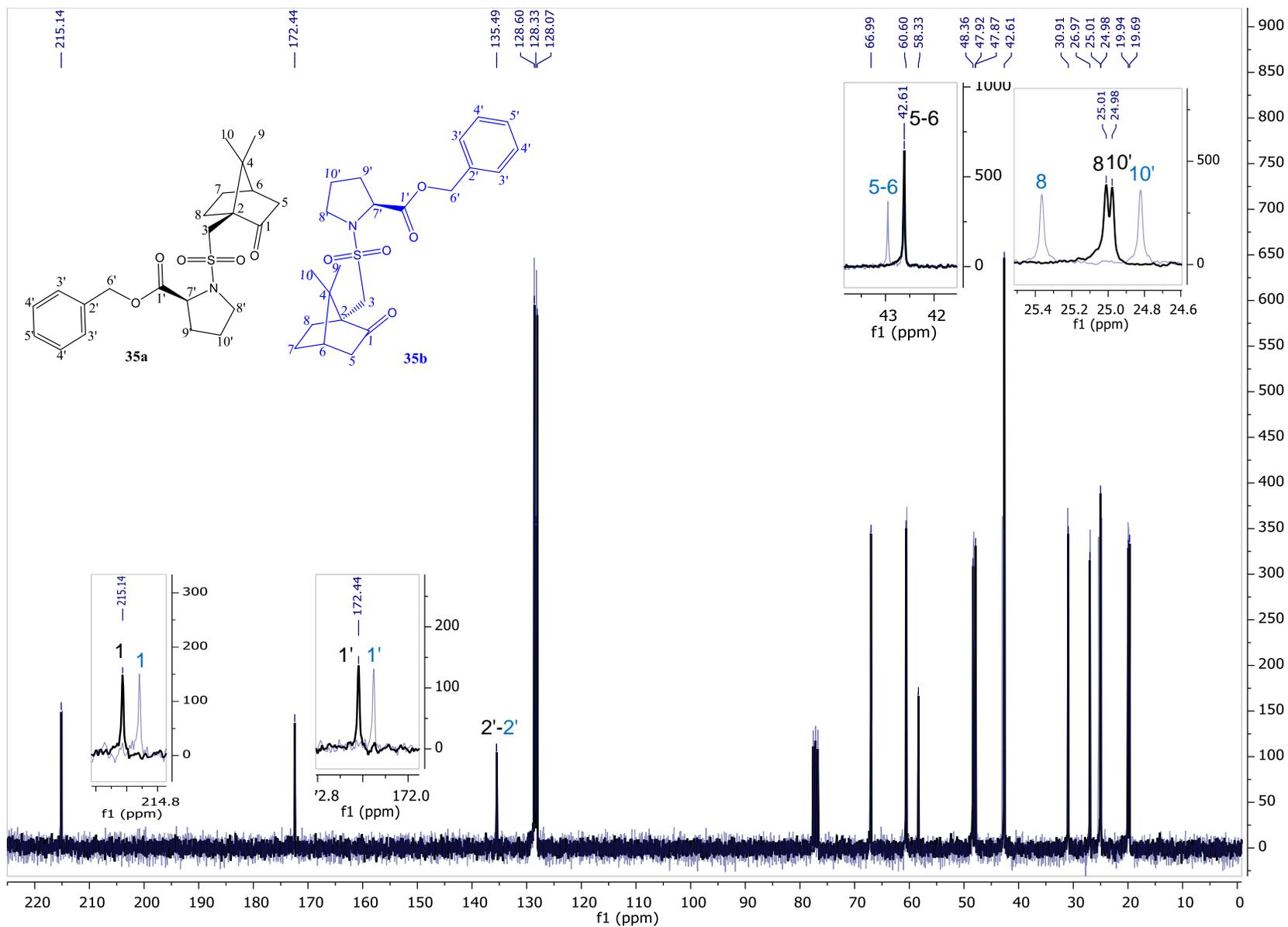
Espectro 27. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^1H del par de diastereoisómeros **35a** y **35b**.



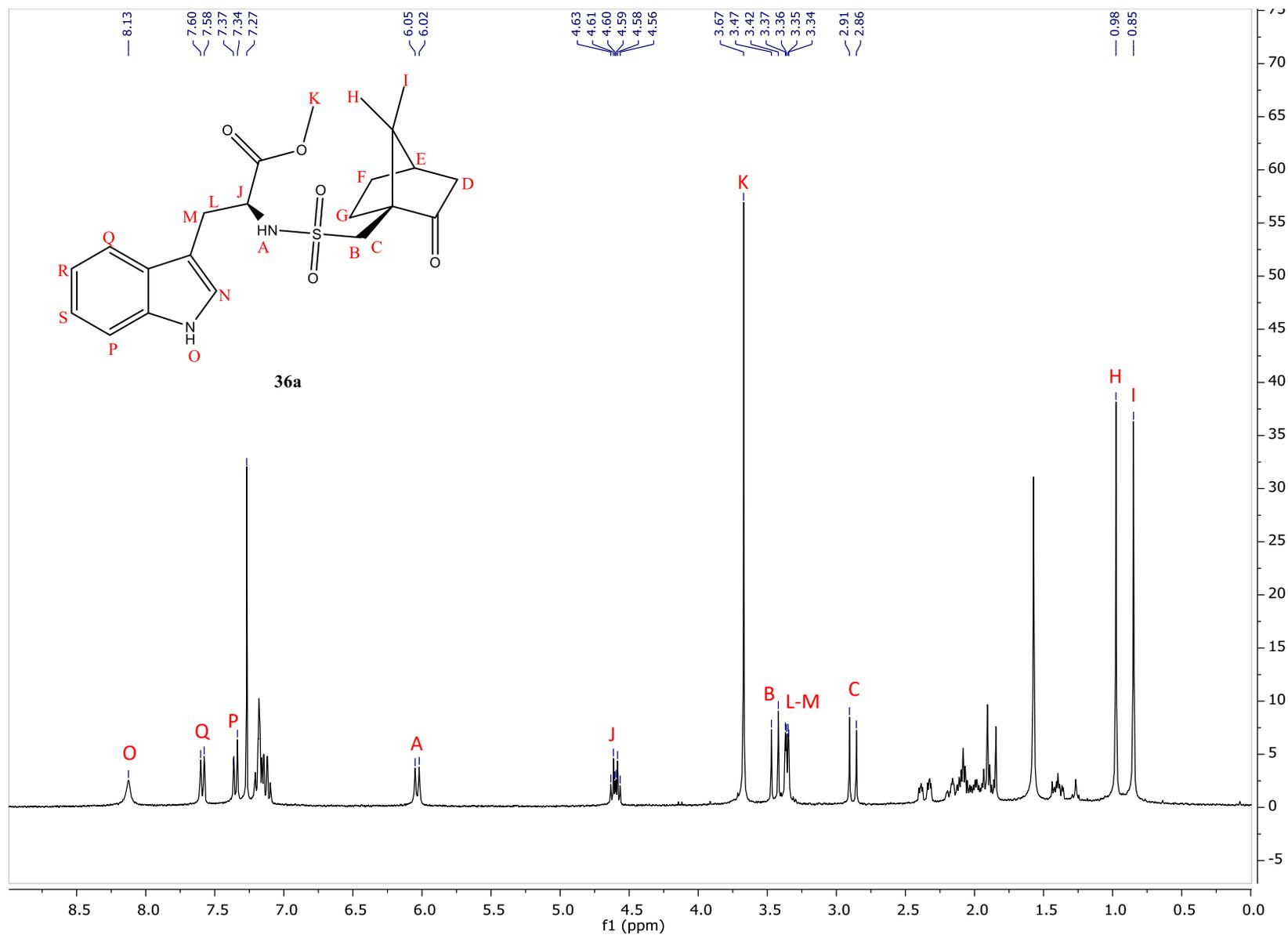
Espectro 28. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). (((1*S*,4*R*)-7-7-dimetil-2-oxobiclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonyl)-L-prolinoato de bencilo (**35a**).



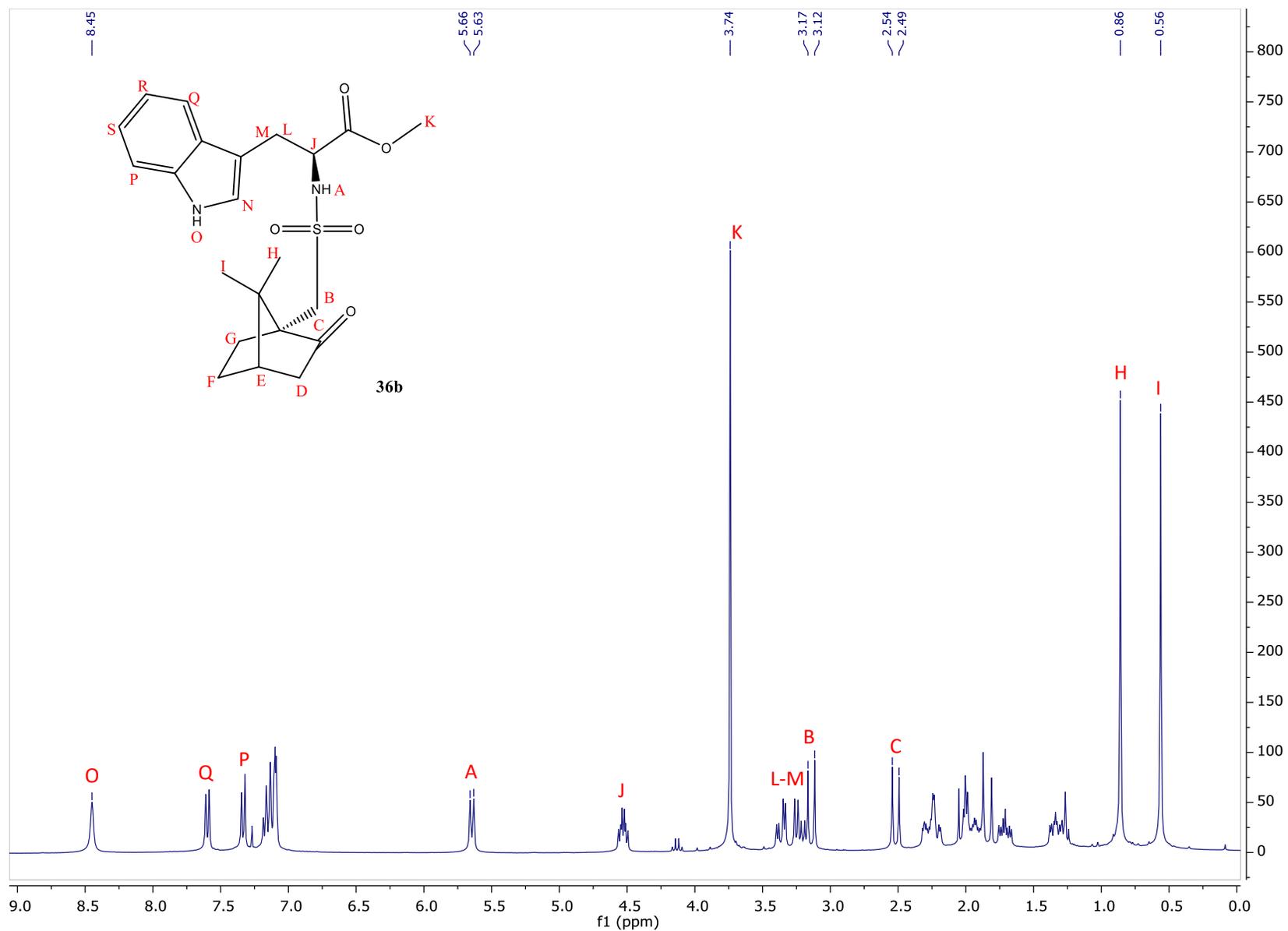
Espe o 29. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). (((1R,4S)-7-7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-prolinoato de bencilo (**35b**).



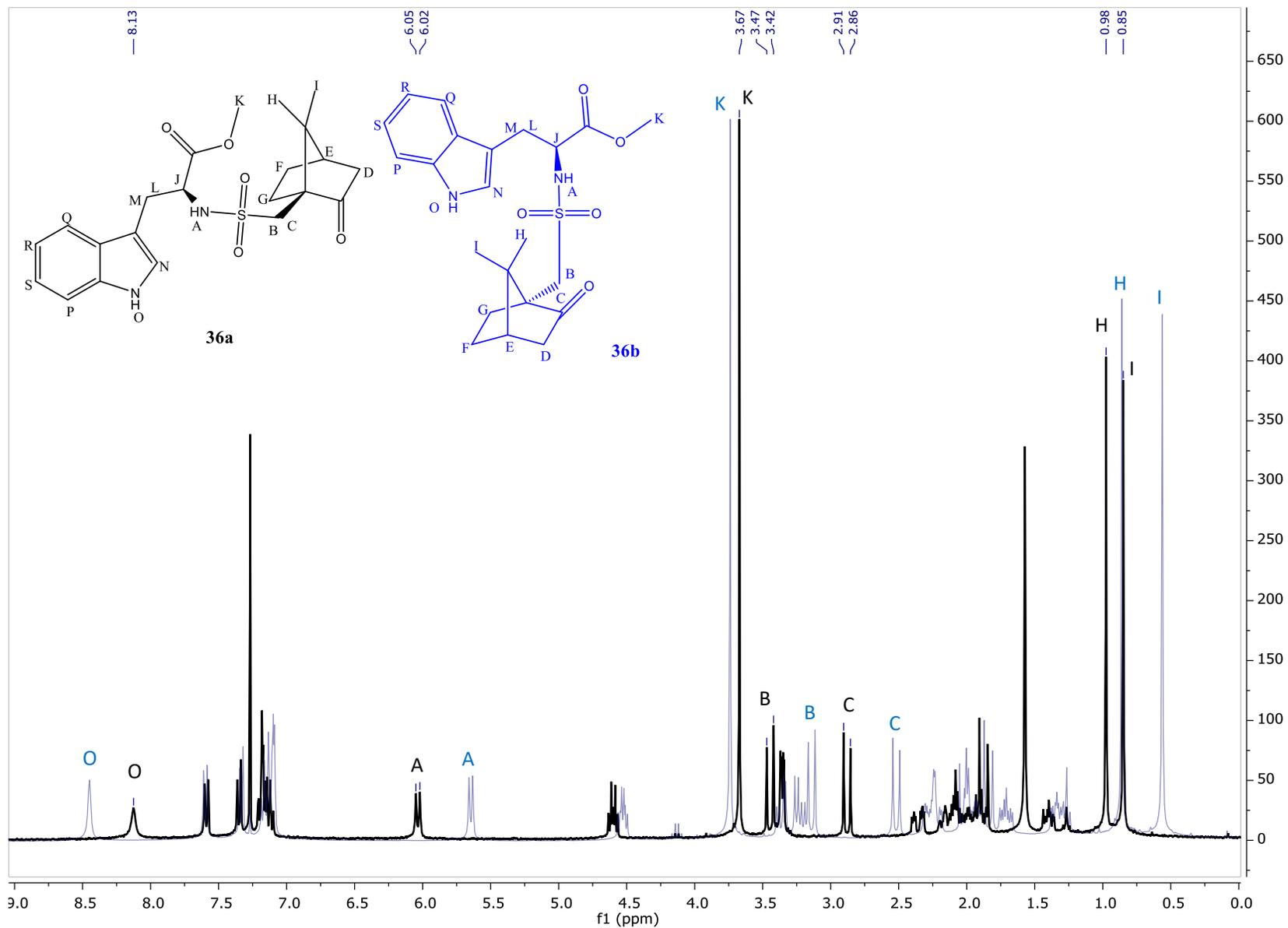
Espectro 30. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^{13}C del par de diastereoisómeros **35a** y **35b**.



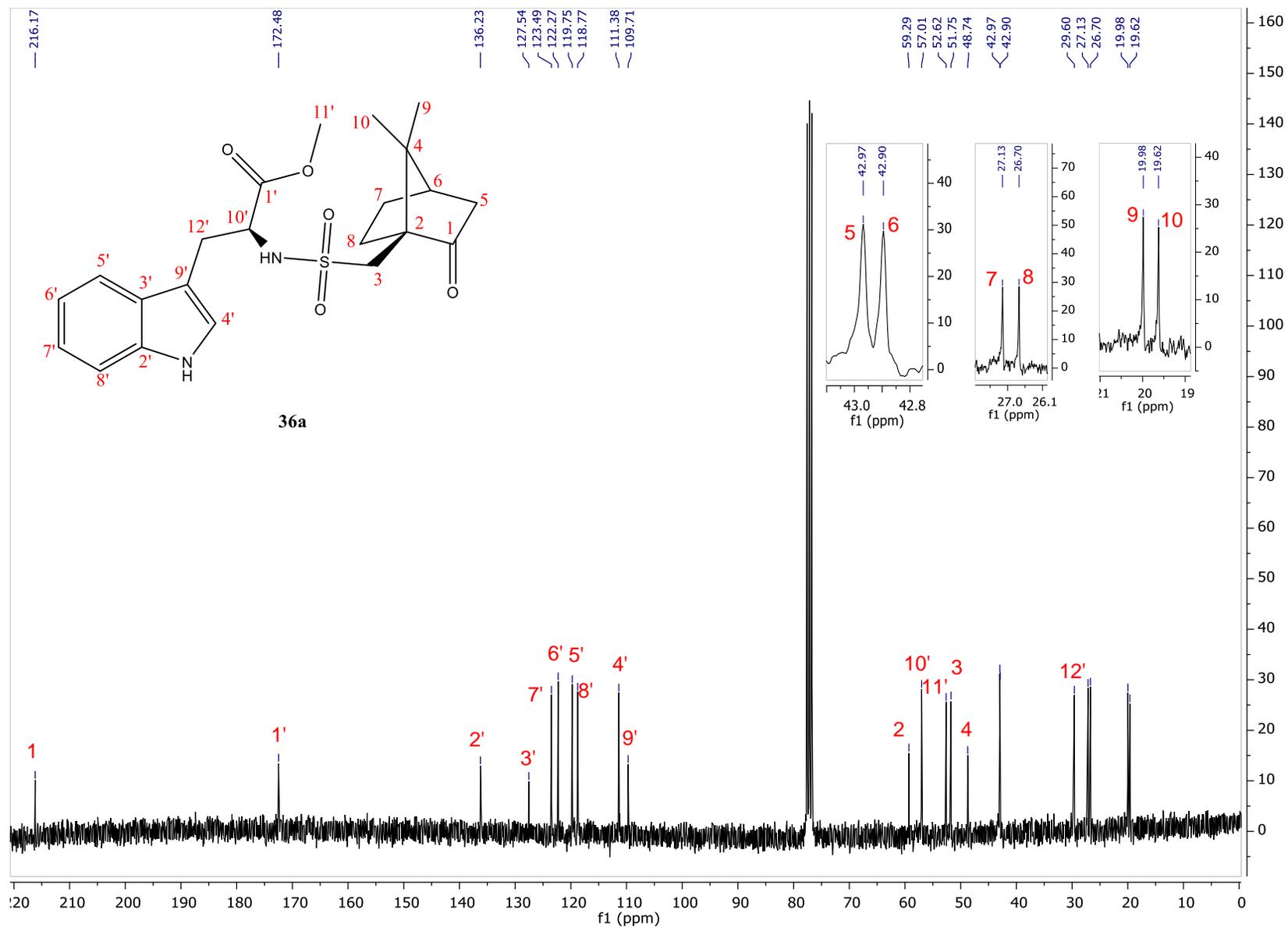
Espectro 31. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-triptófanoato de metilo (**36a**).



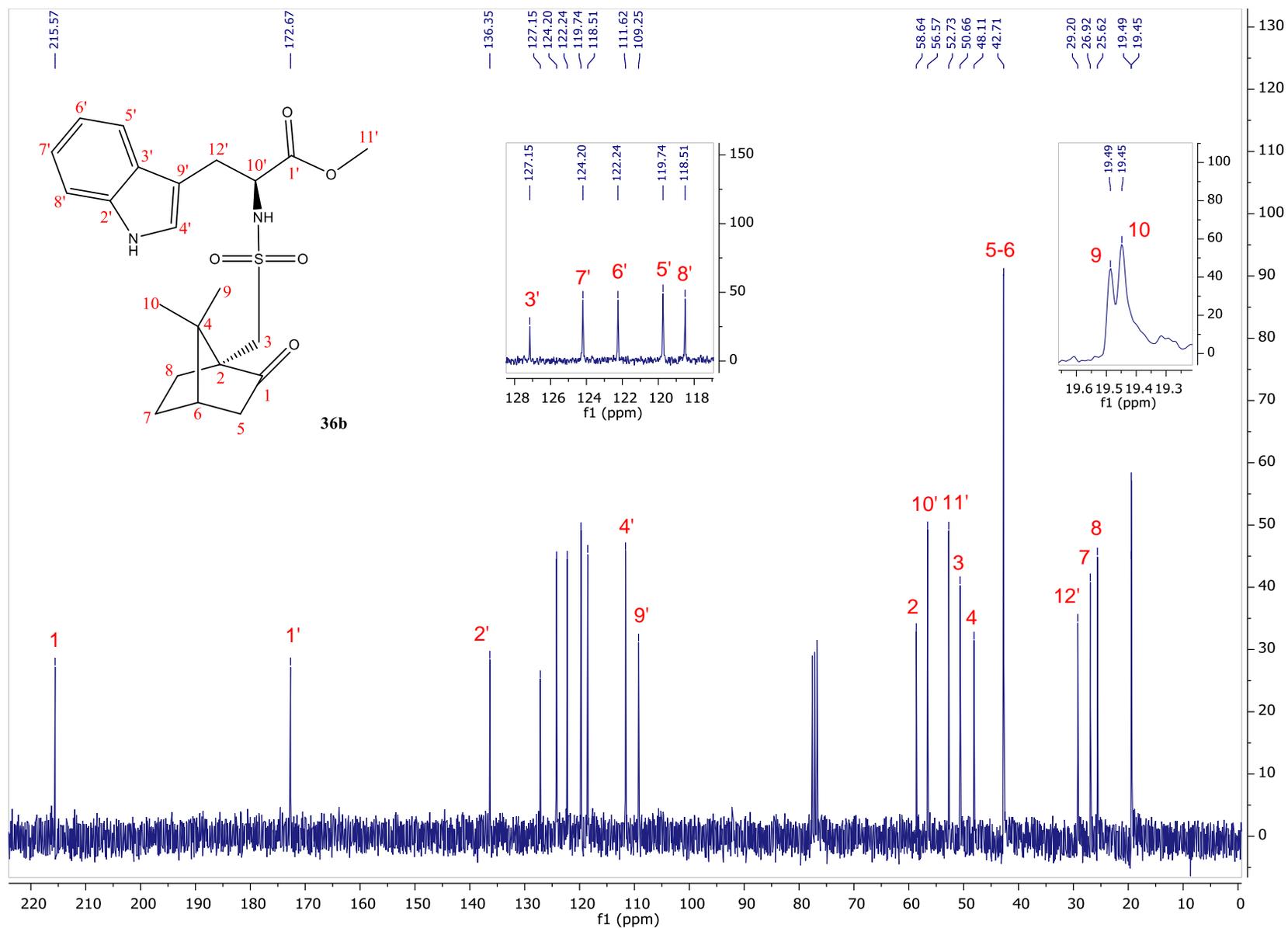
Espectro 32. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-triptófanoato de metilo (**36b**).



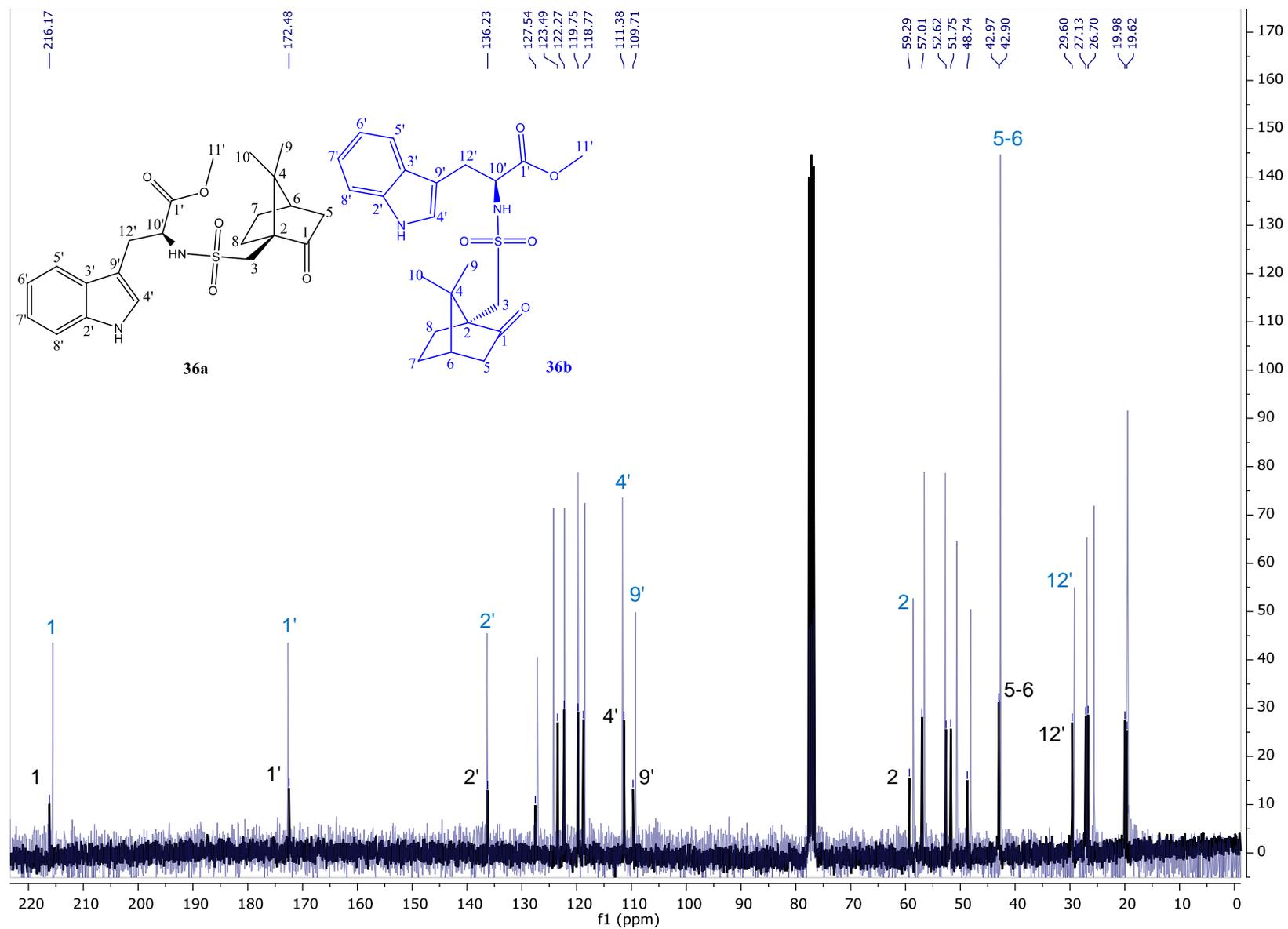
Espectro 33. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^1H del par de diastereoisómeros **36a** y **36b**.



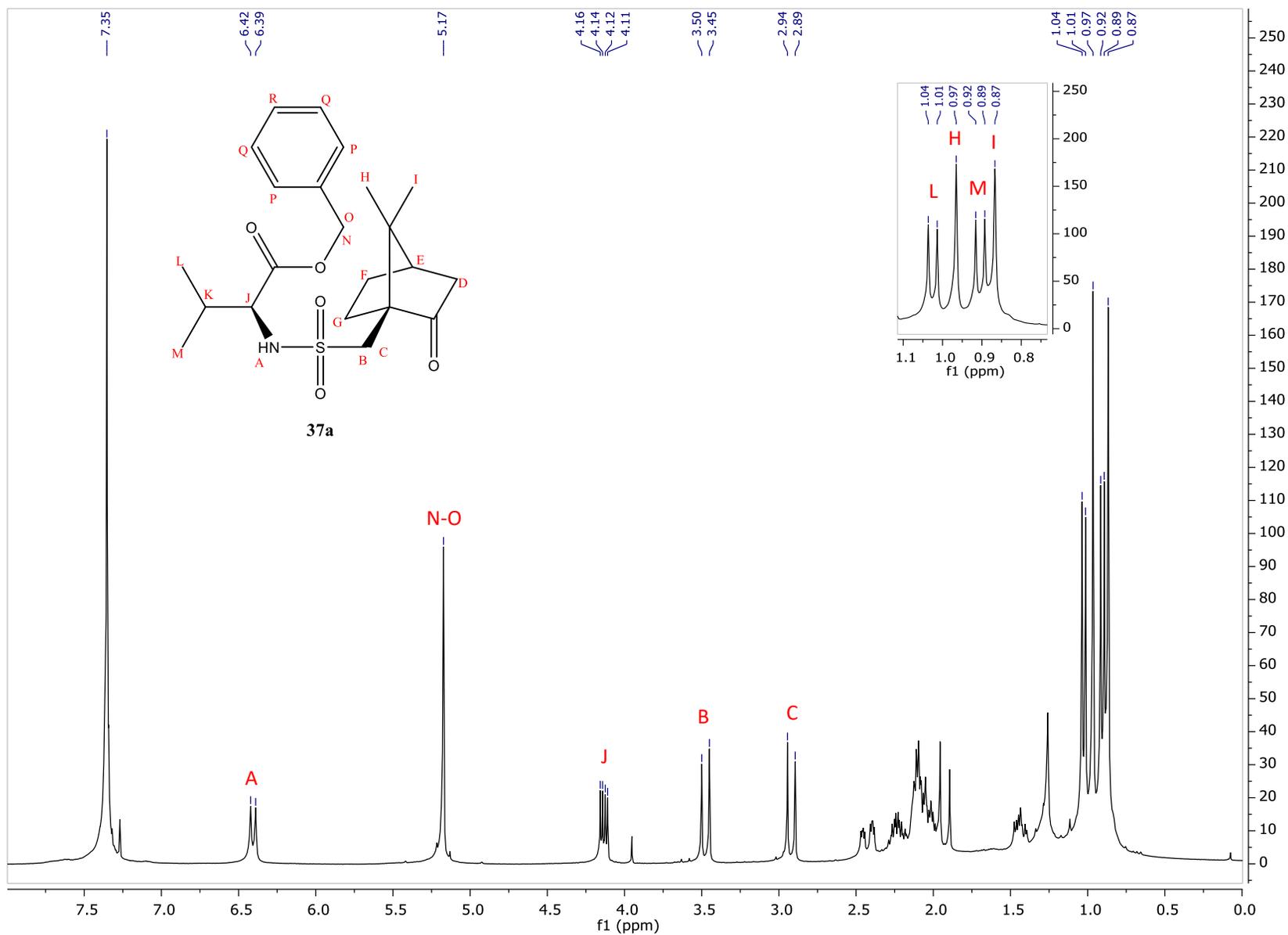
Espectro 34. RMN-¹³C (75 MHz, CDC₃). (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonyl)-L-triptófanoato de metilo (**36a**).



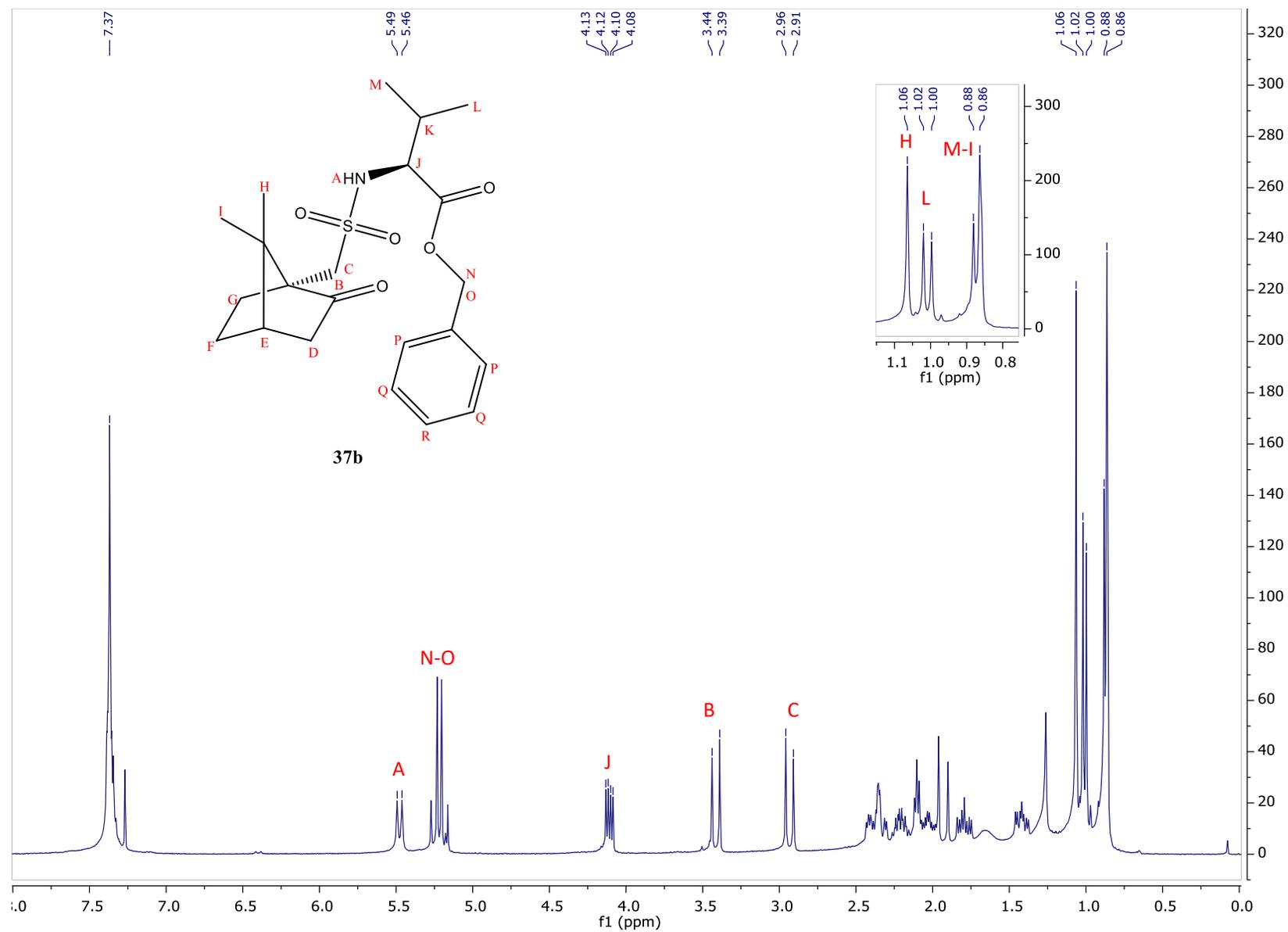
Espectro 35. RMN-¹³C (75 MHz) **35.** RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). (((1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-triptófanoato de metilo (**36b**).



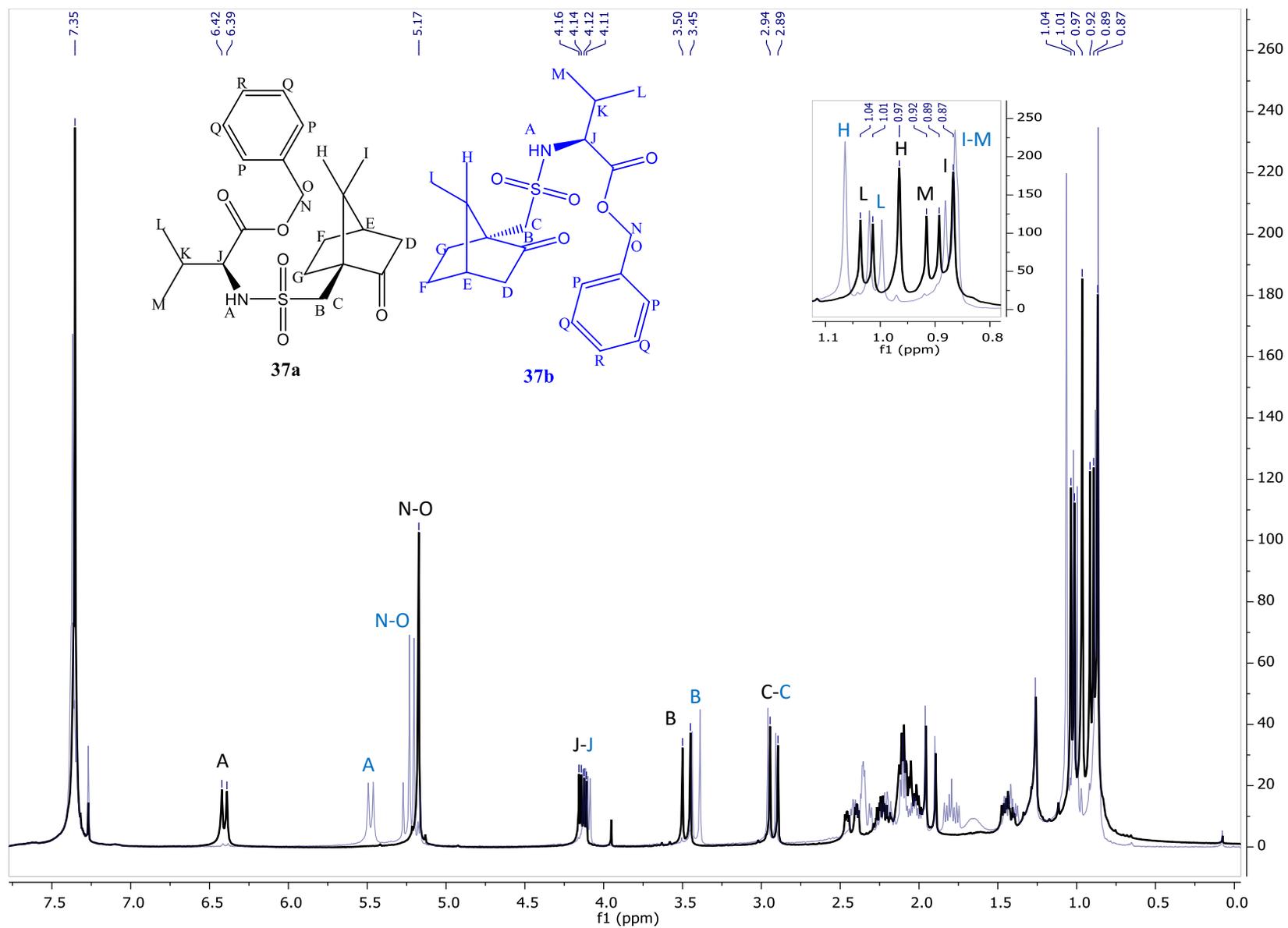
Espectro 36. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^{13}C del par de diastereoisómeros **36a** y **36b**.



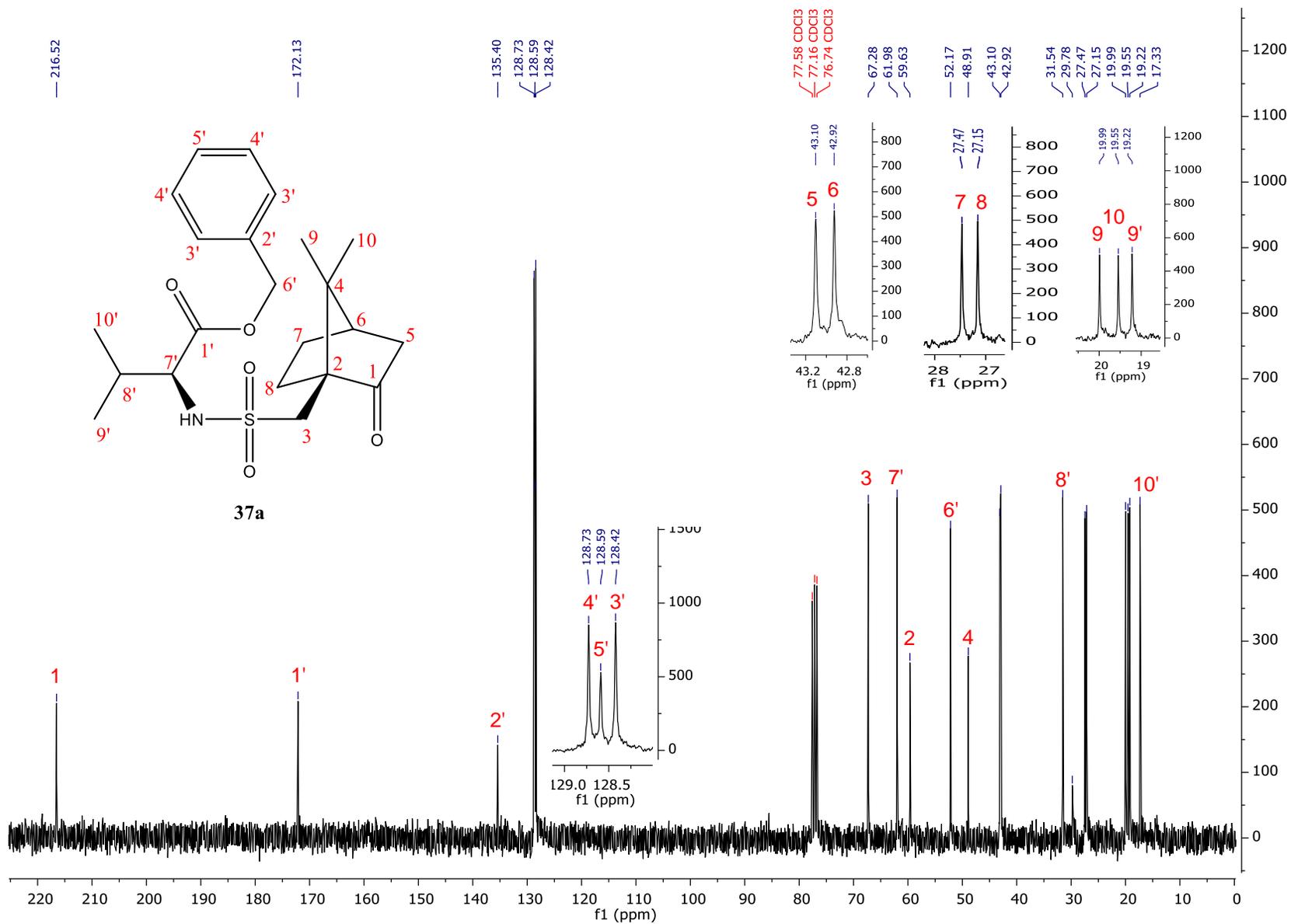
Espectro 37. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-valinato de bencilo (**37a**).



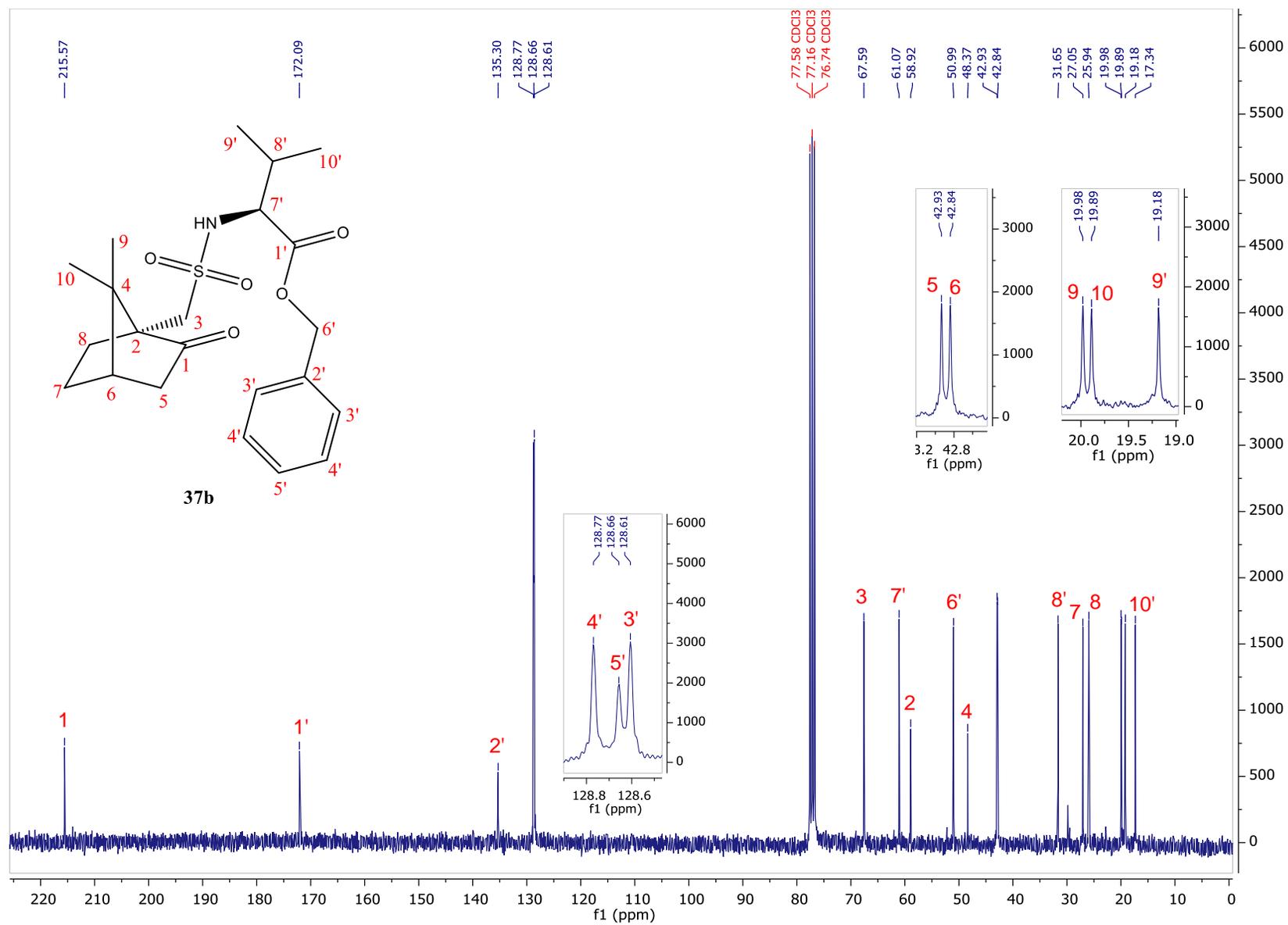
Espectro 38. RMN^{-1}H (300 M00 MHz, CDCl_3). (((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonyl)-L-valinato de bencilo (**37b**).



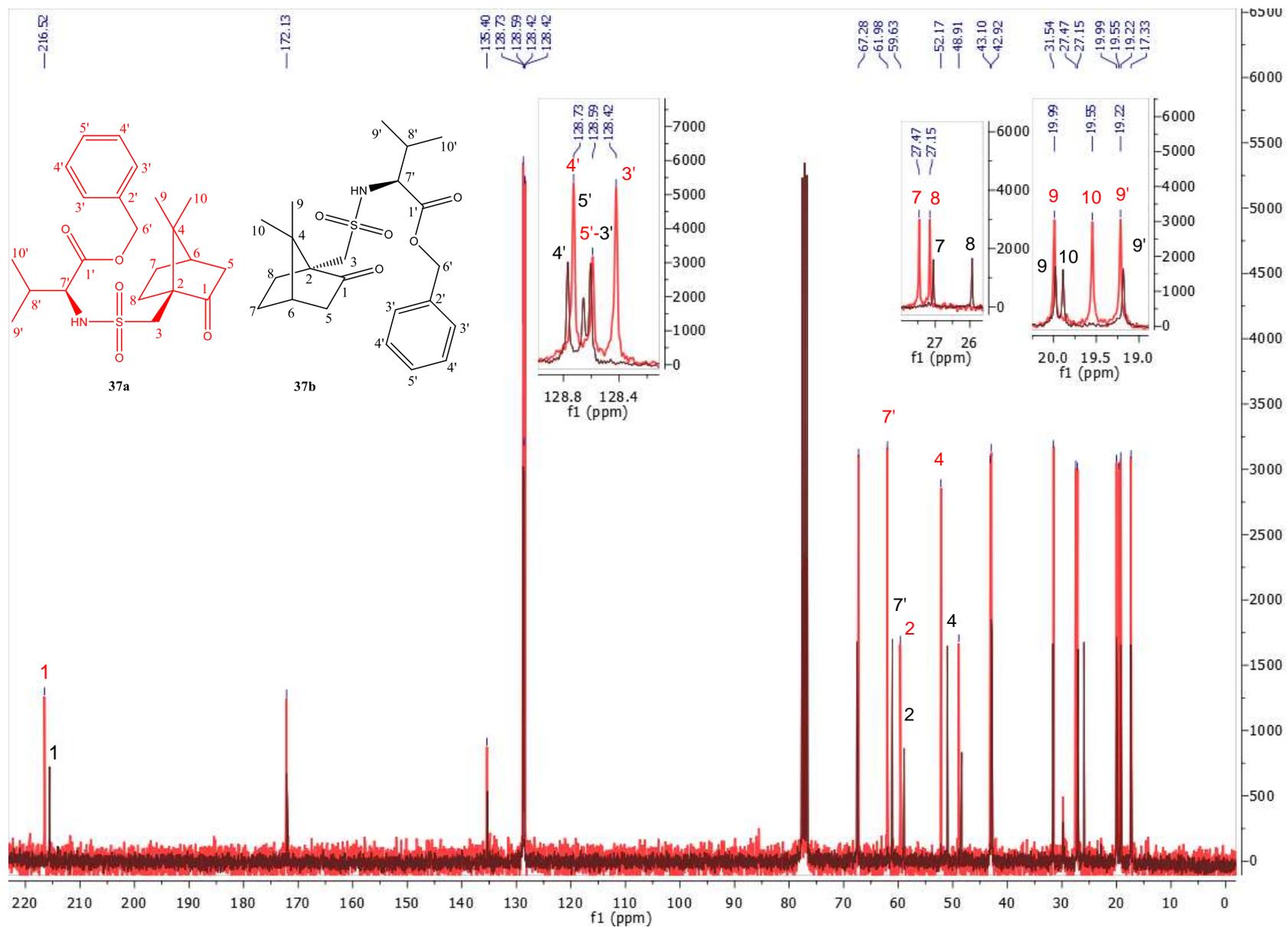
Espectro 39. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^1H del par de diastereoisómeros **37a** y **37b**.



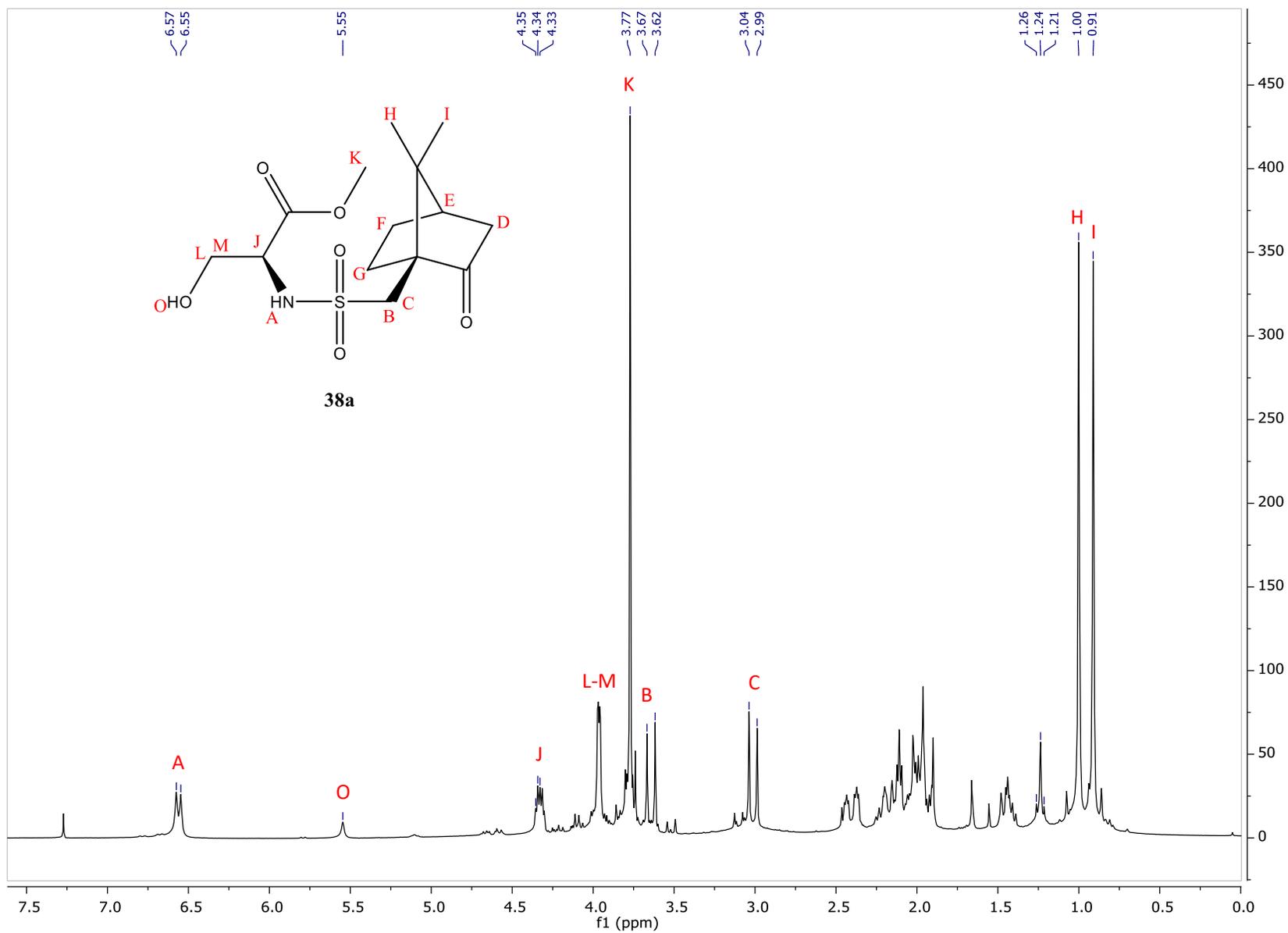
Espectro 40. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonyl)-L-valinato de bencilo (**37a**).



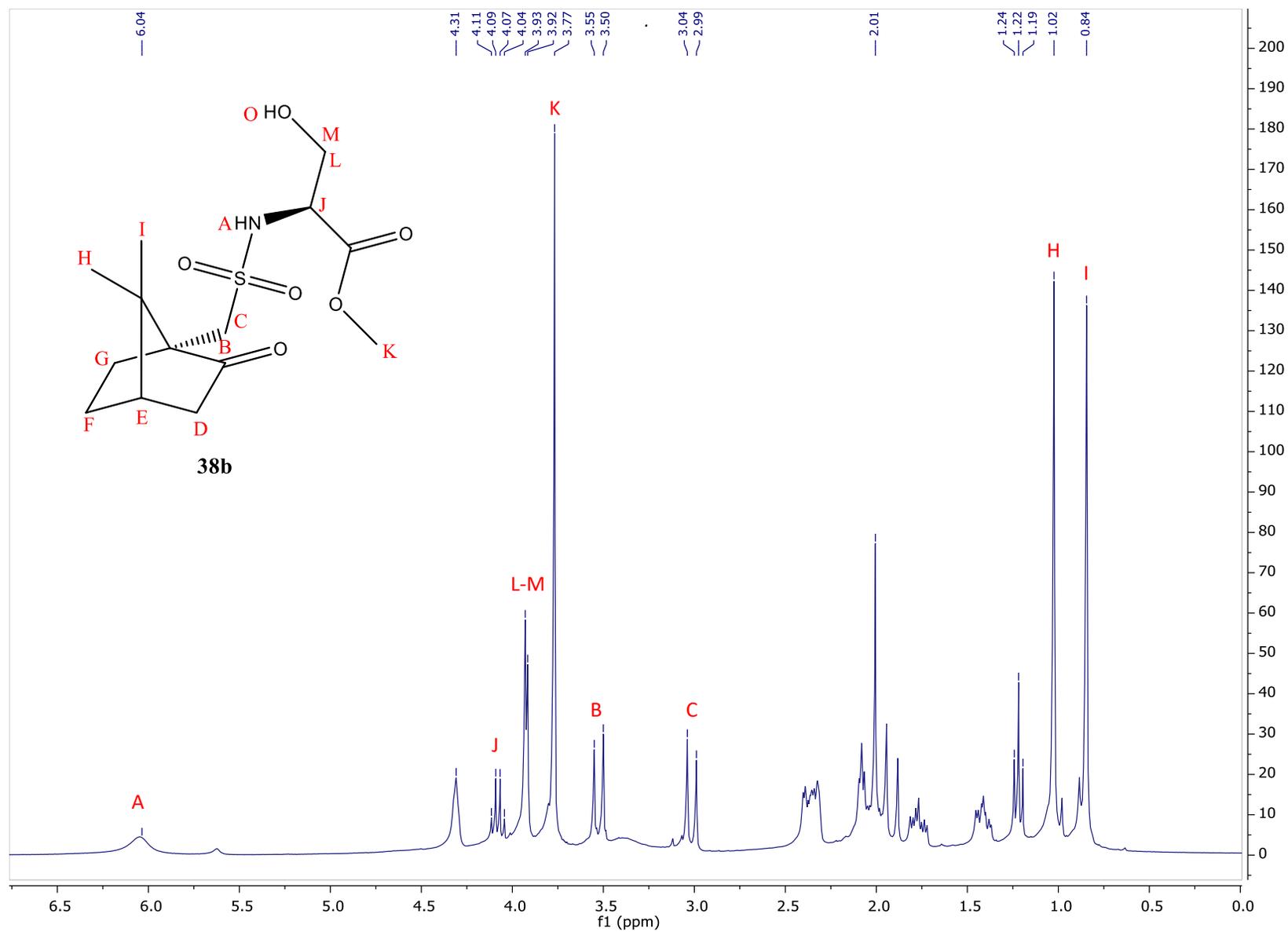
Espectro 41. RMN- ^{13}C (((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-valinato de bencilo (**37b**).



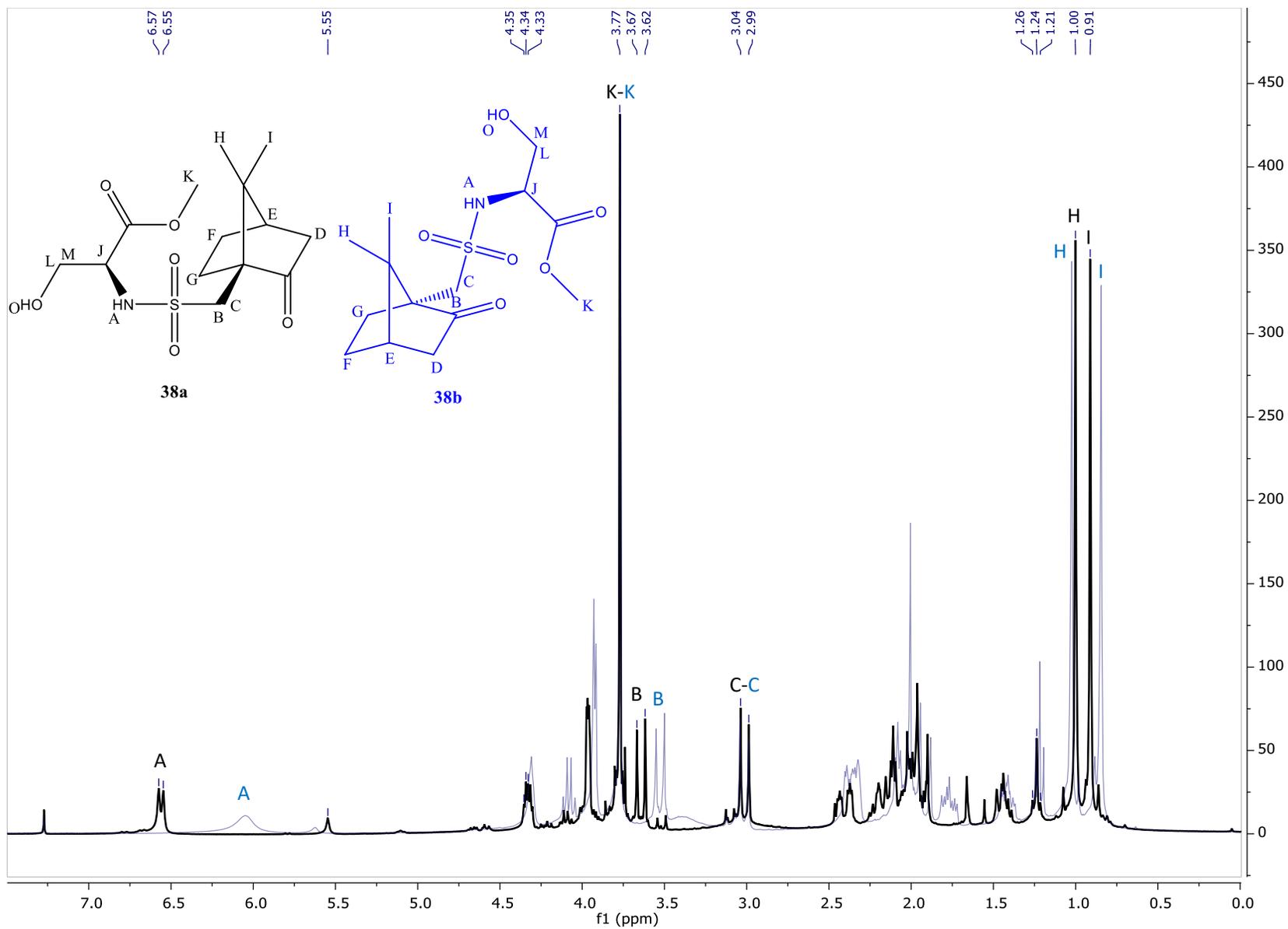
Espectro 42. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^{13}C del par de diastereoisómeros **37a** y **37b**.



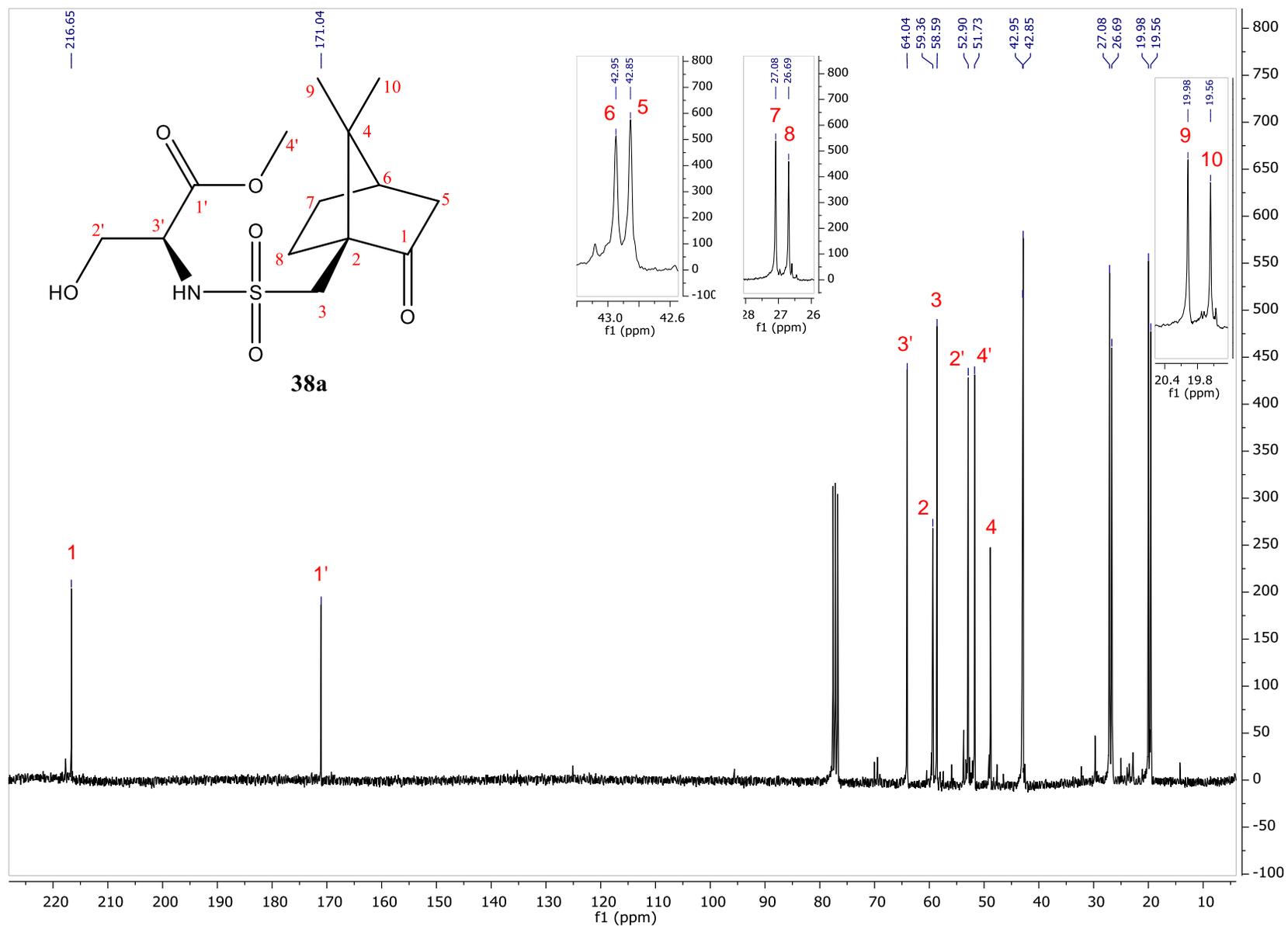
Espectro 43. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)methyl)sulfonil)-L-serinoato de metilo (**38a**).



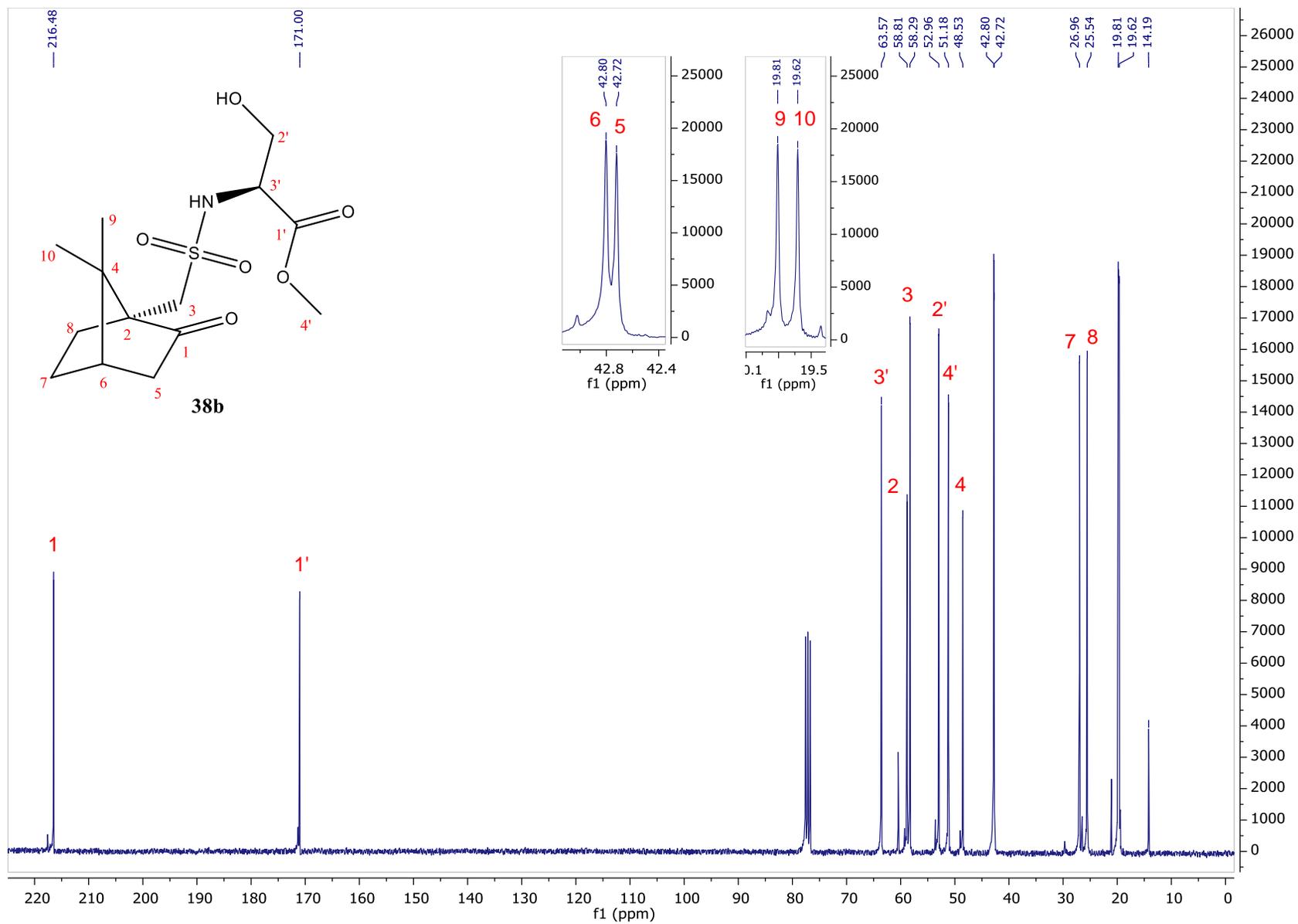
Espectro 44. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-serinato de metilo (**38b**).



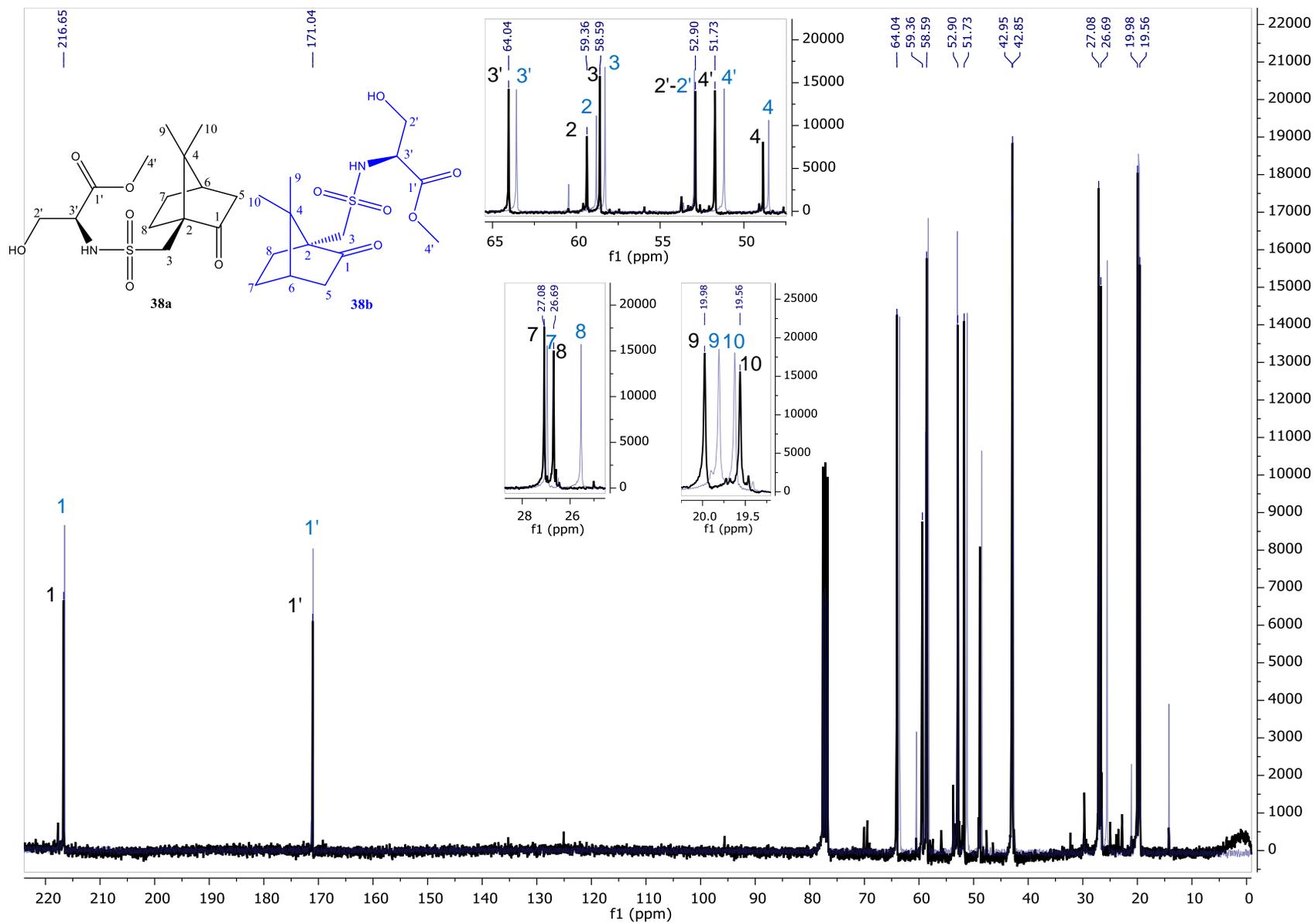
Espectro 45. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^1H del par de diastereoisómeros **38a** y **38b**.



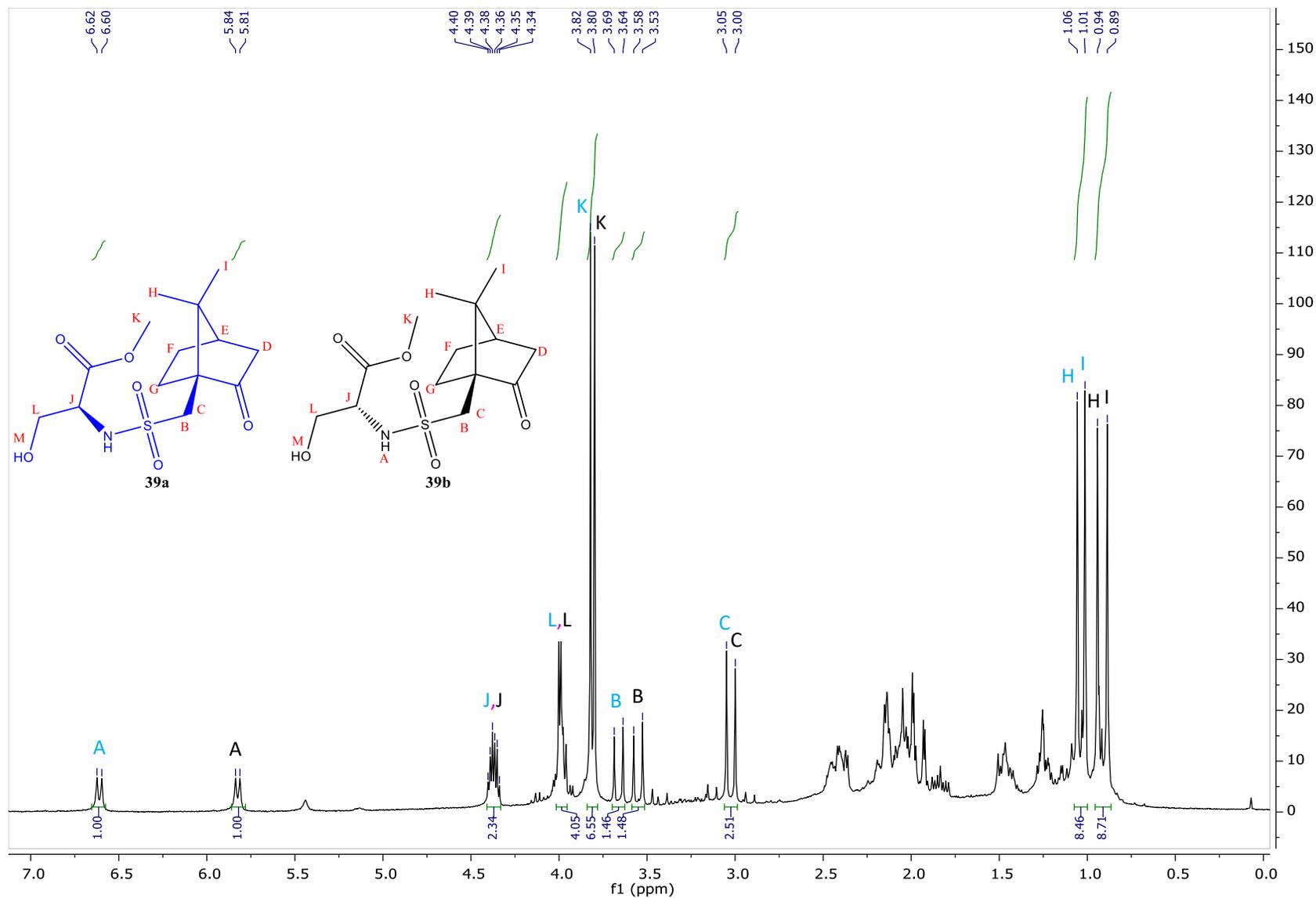
Espectro 46. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)methyl)sulfonil)-L-serinato de metilo (**38a**).



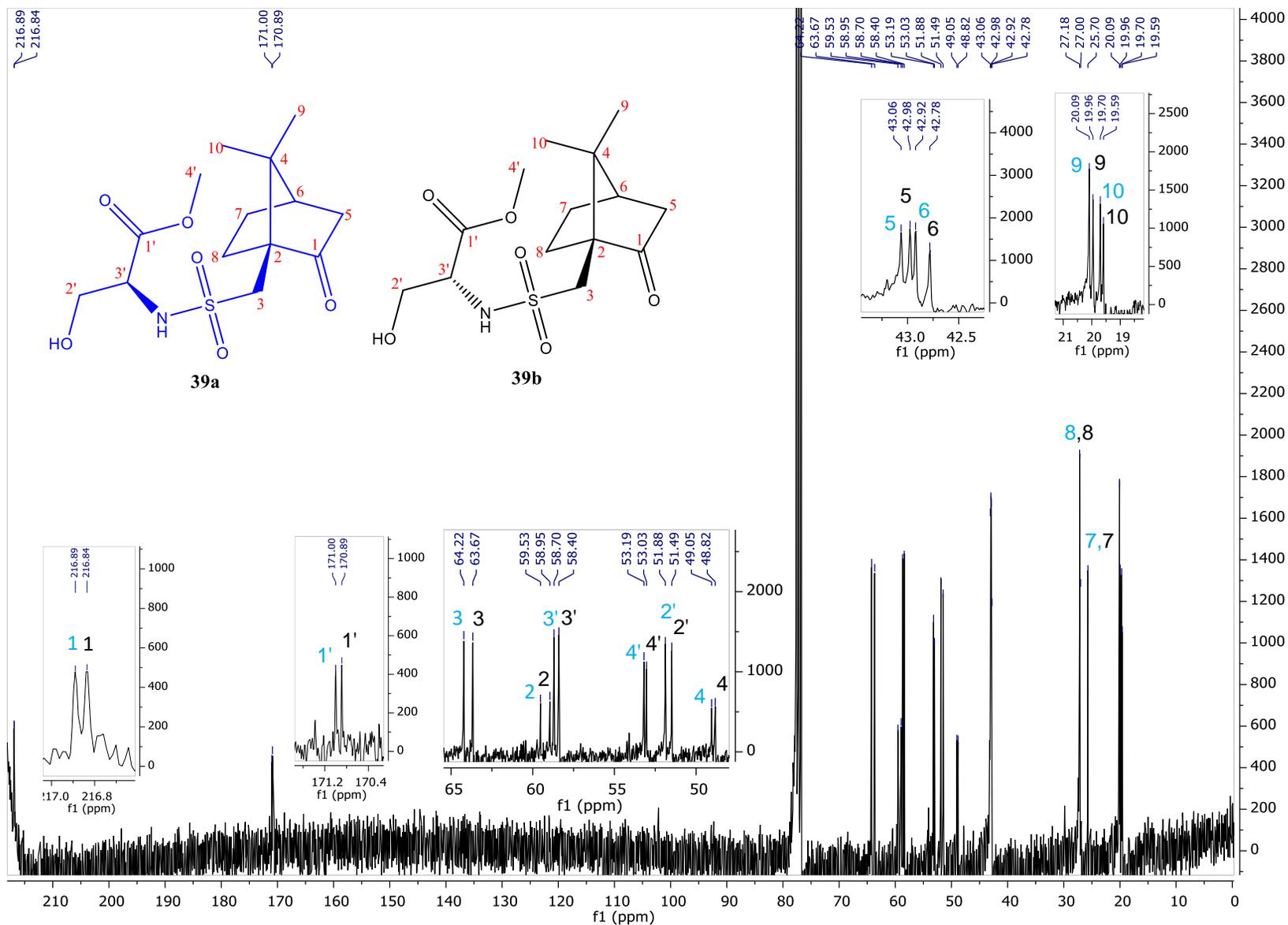
Espectro 47. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). (((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)-L-serinato de metil (**38b**).



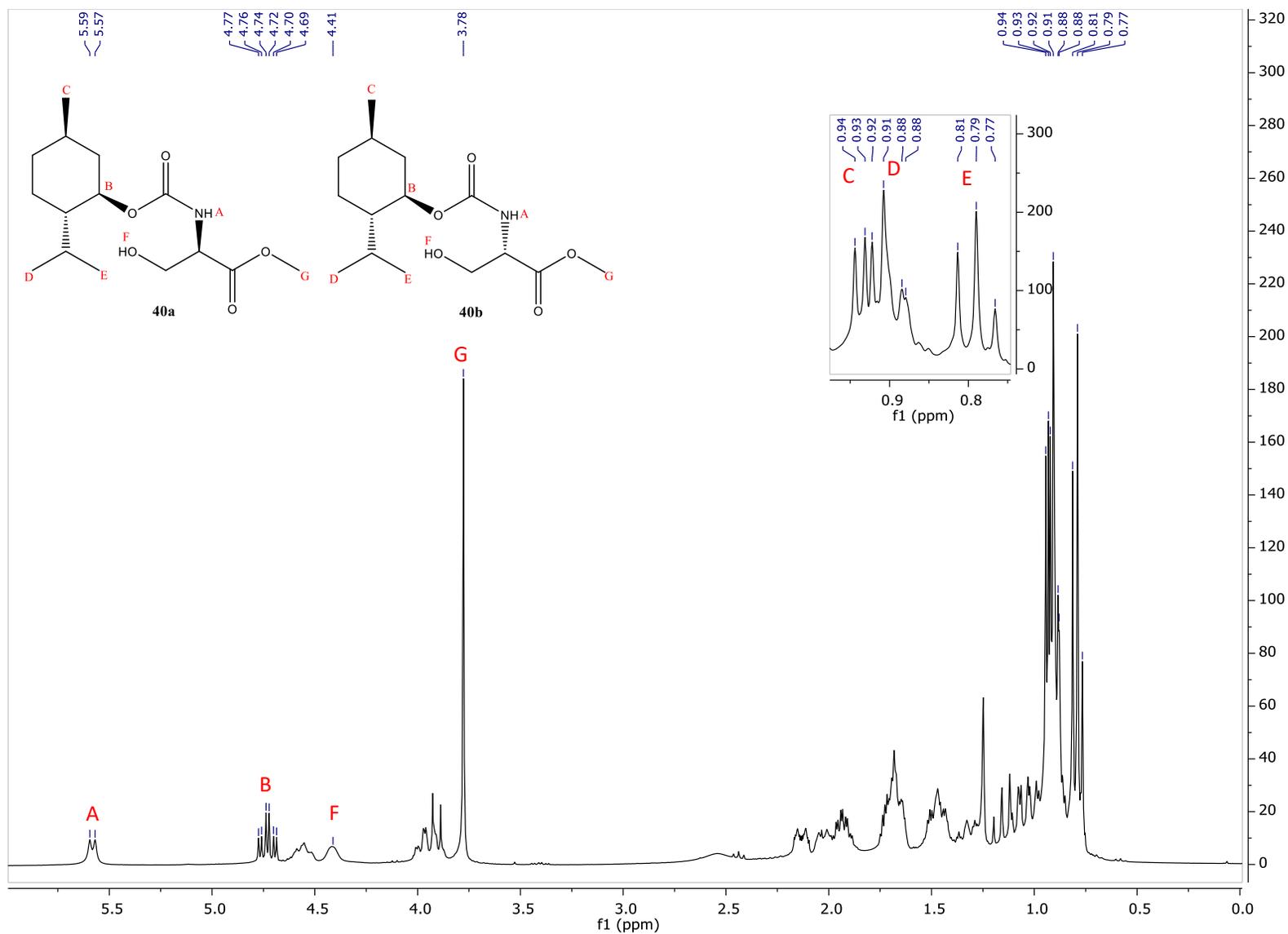
Espectro 48. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^{13}C del par de diastereoisómeros **38a** y **38b**.



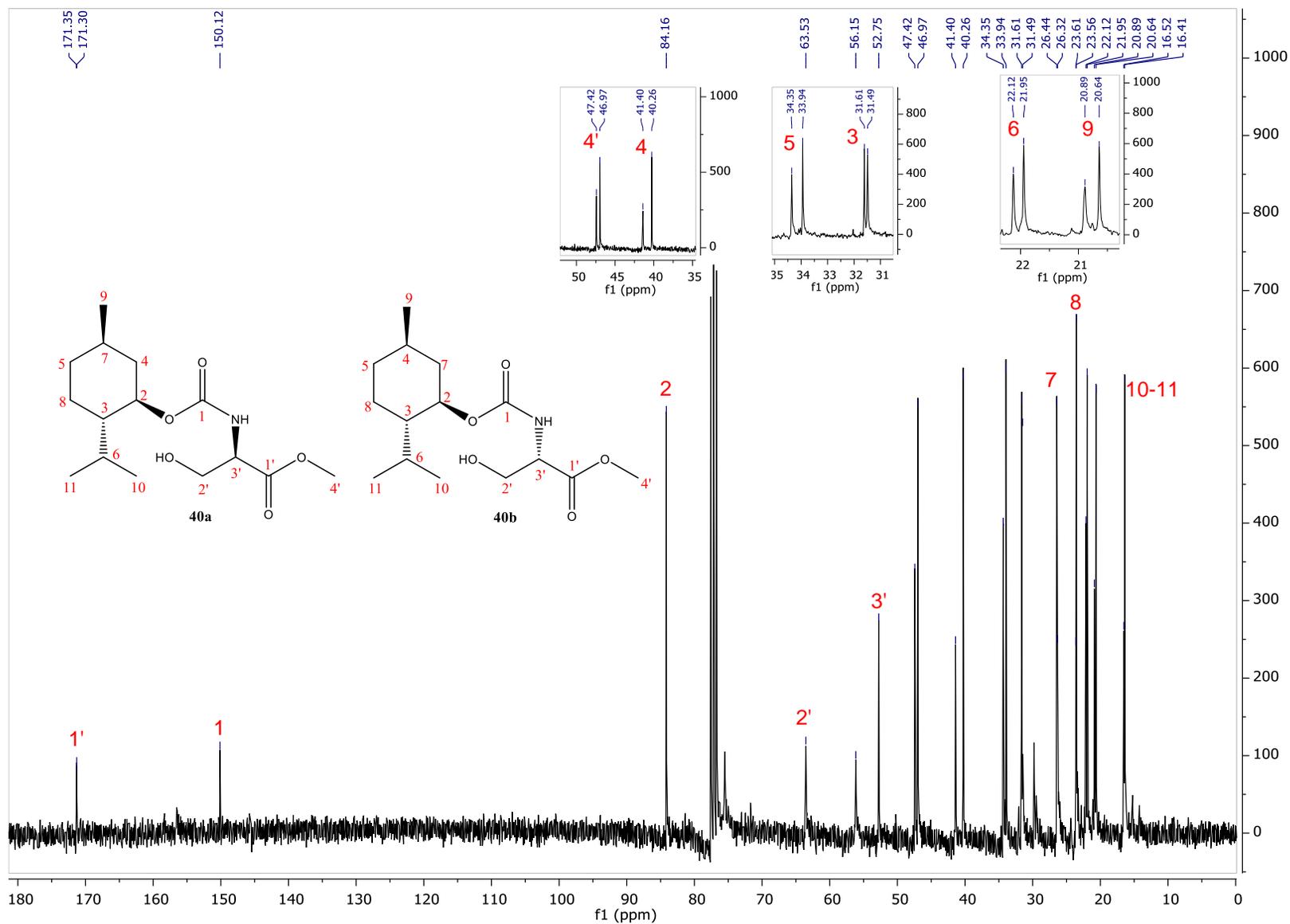
Espectro 49. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)D-serinato de metilo (**39a**) y (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonil)L-serinato de metilo (**39b**).



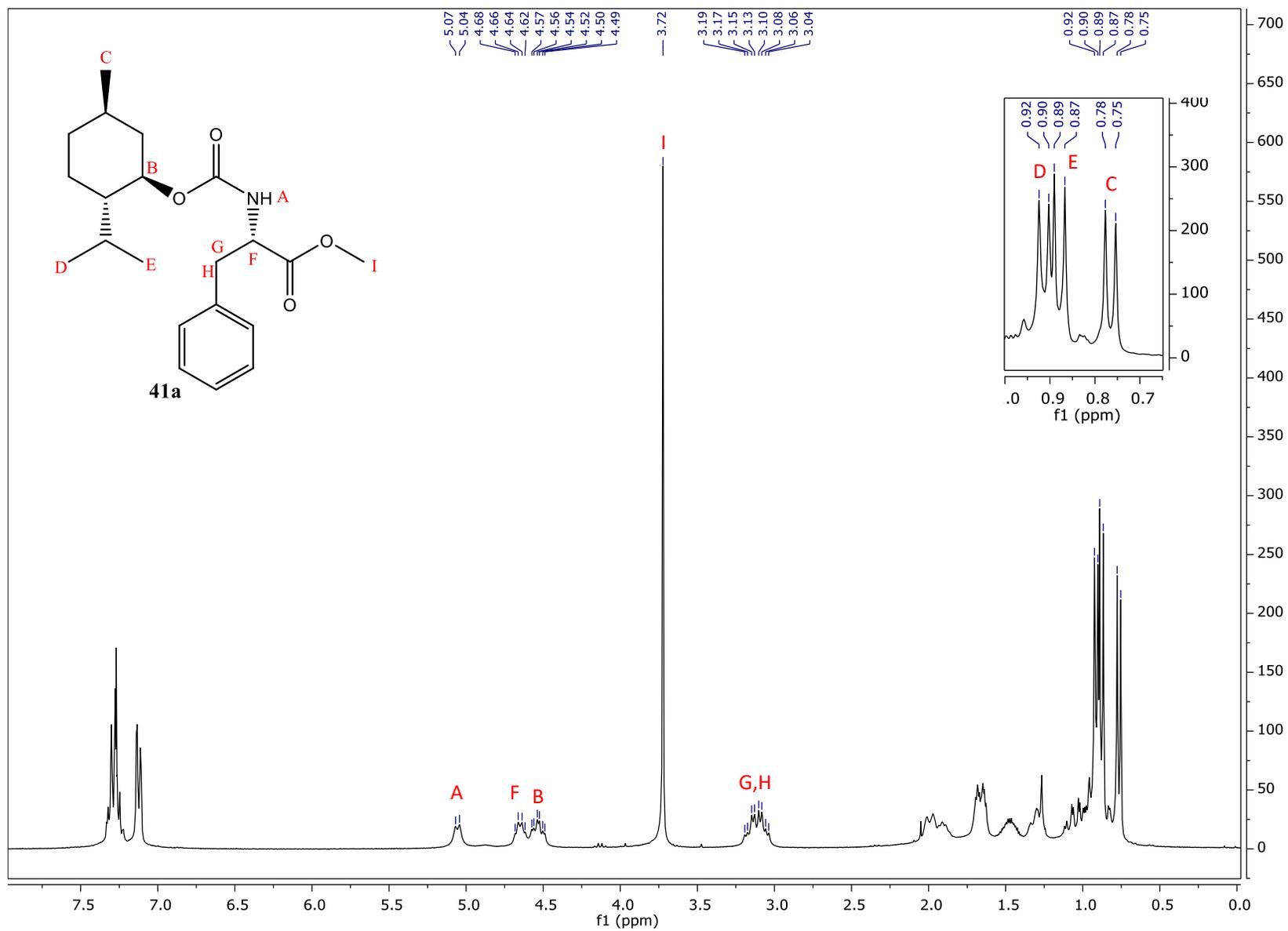
Espectro 50. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). Mezcla de los diastereoisómeros (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonyl)D-serinoato de metilo (**39a**) y (((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)sulfonyl)L-serinoato de metilo (**39b**).



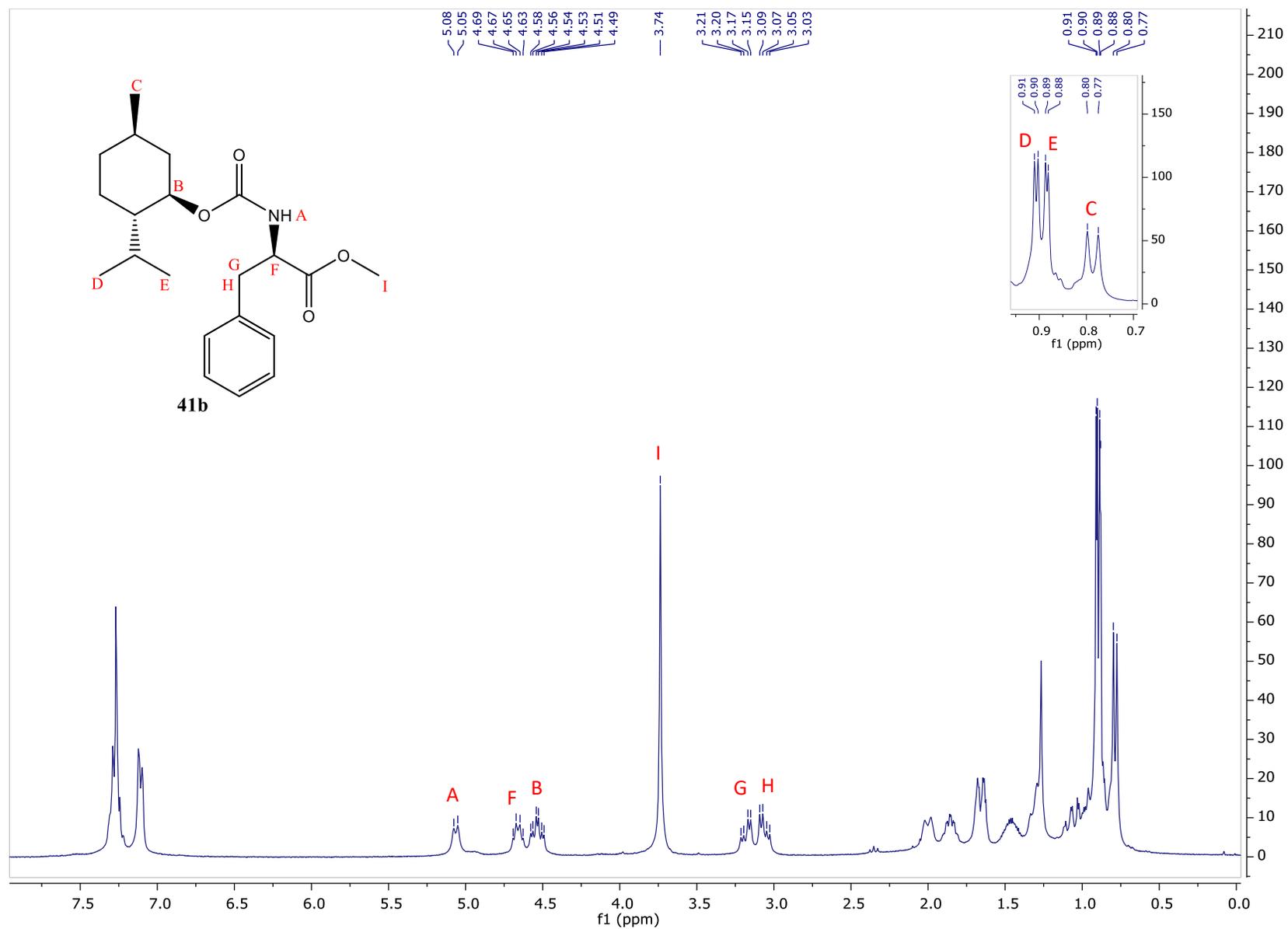
Espectro 51. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros (((1*R*,2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)-L-serinato de metilo (**40a**) y (((1*R*,2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)-D-serinato de metilo (**40b**).



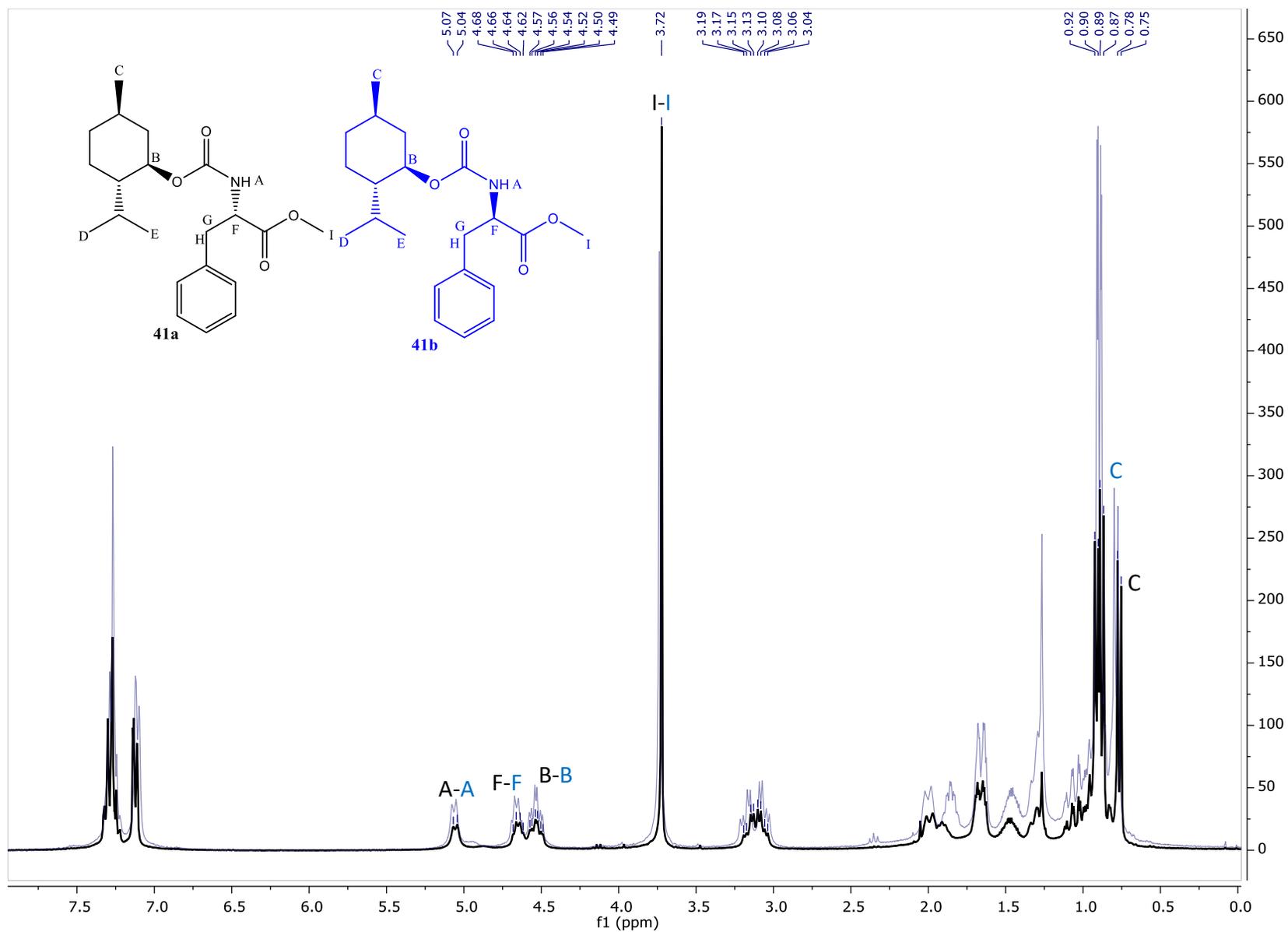
Espectro 52. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros (((1R,2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)-L-serinato de metilo (**40a**) y (((1R,2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)-D-serinato de metilo (**40b**).



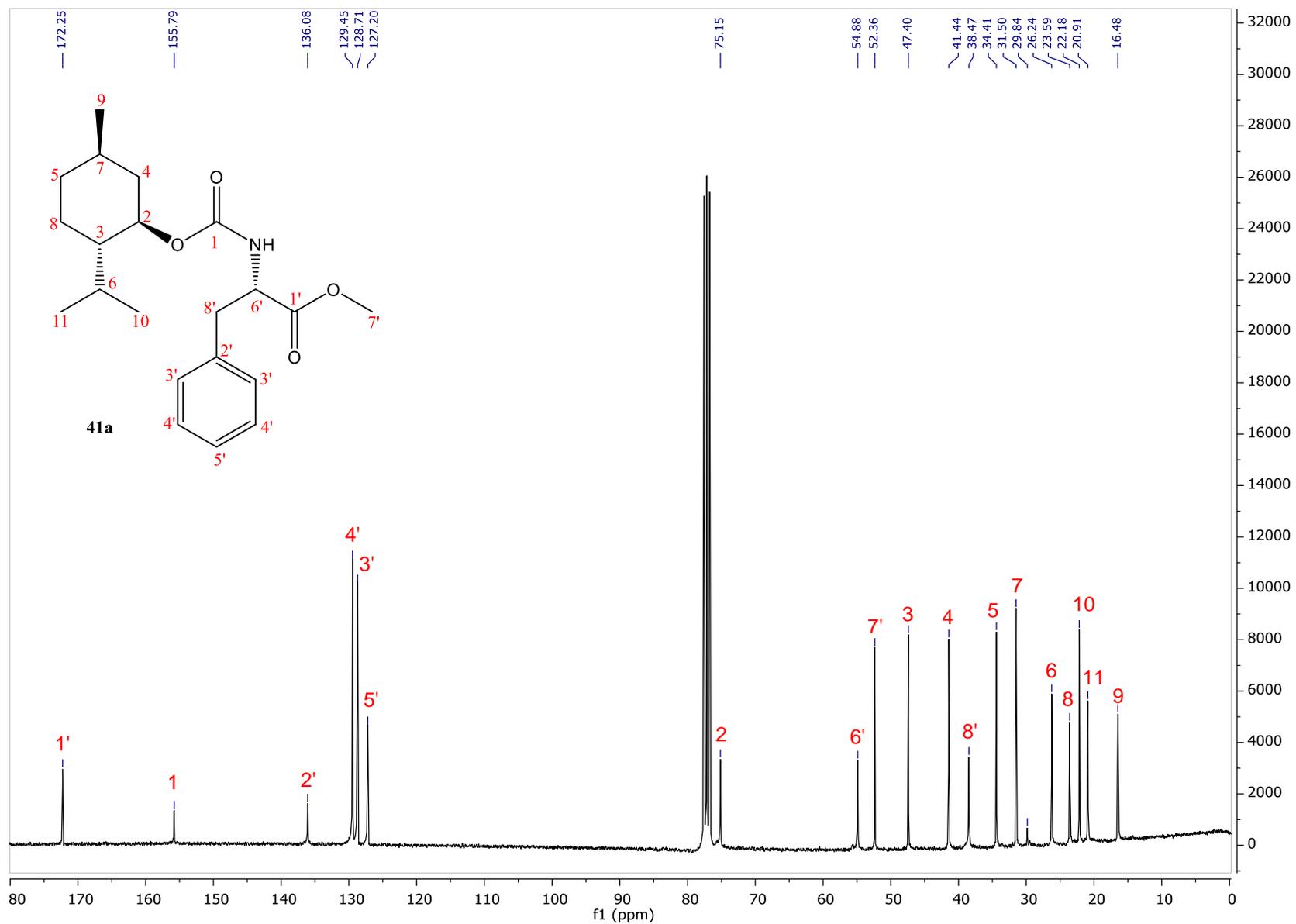
Espectro 53. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil-L-fenilalaninato de metilo (**41a**).



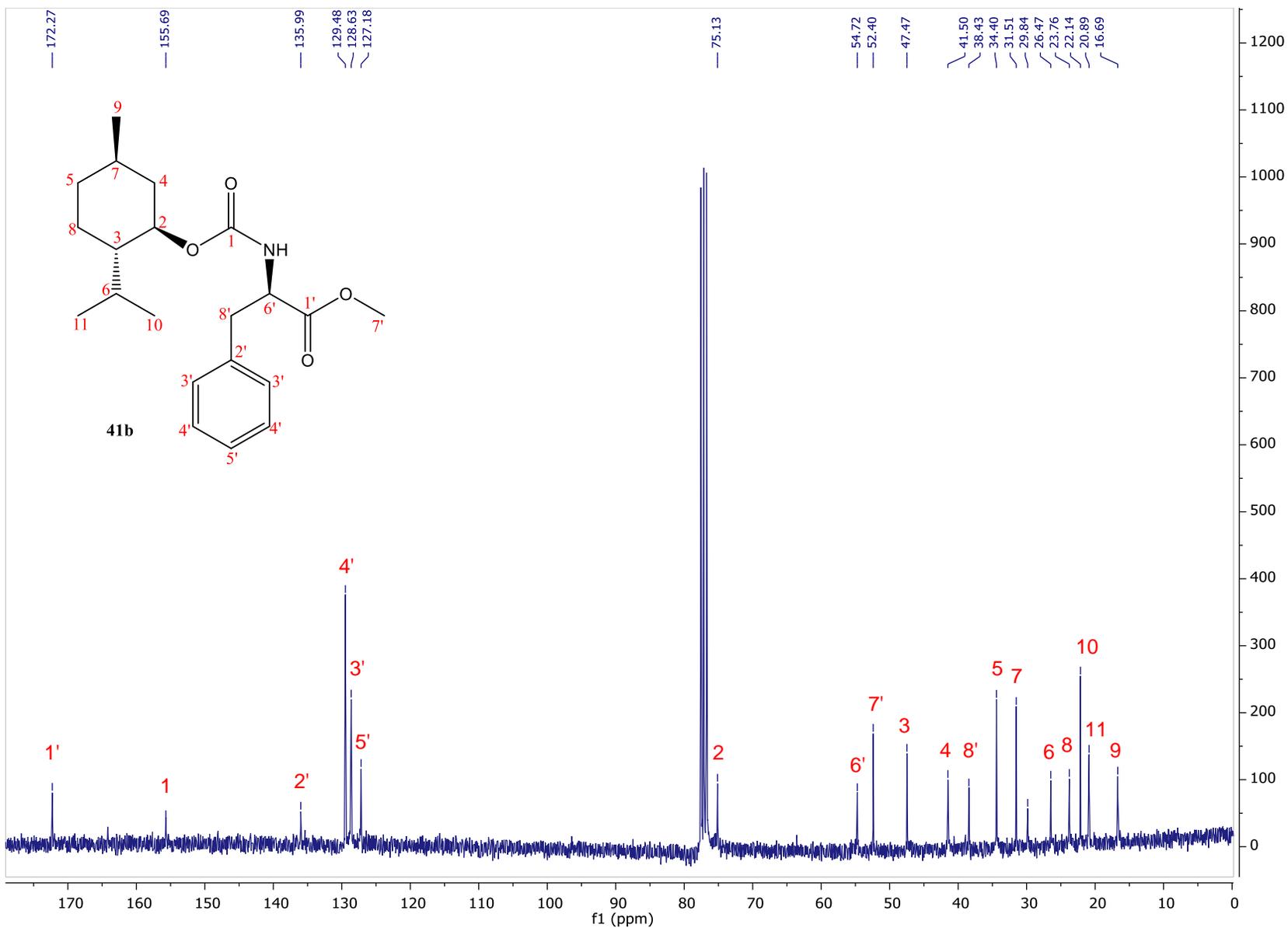
Espectro 54. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). (((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)-*D*-fenilalanoato de metilo (**41b**).



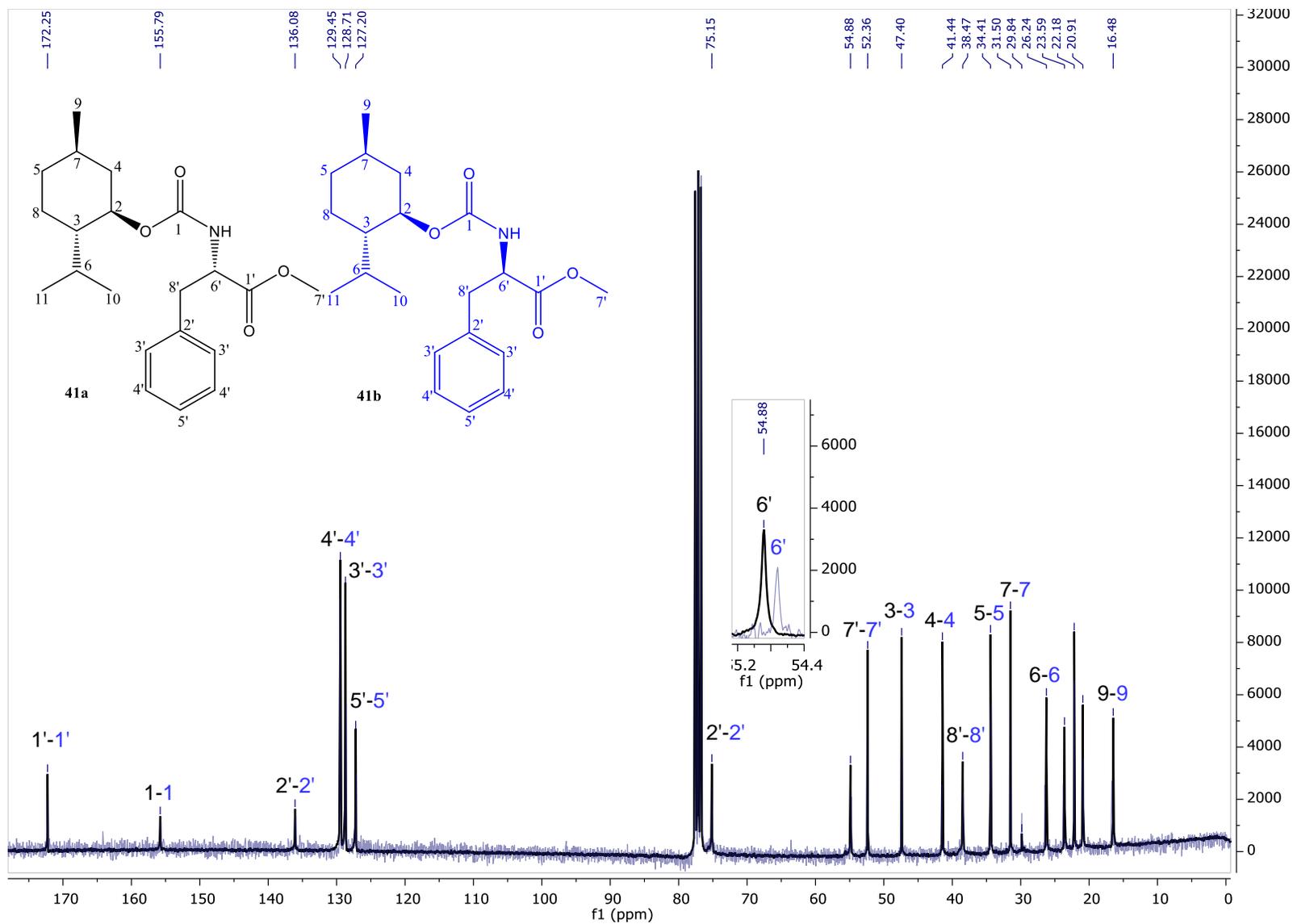
Spectro 55. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3). Comparación entre los espectros de RMN- ^{13}C del par de diastereoisómeros **41a** y **41b**.



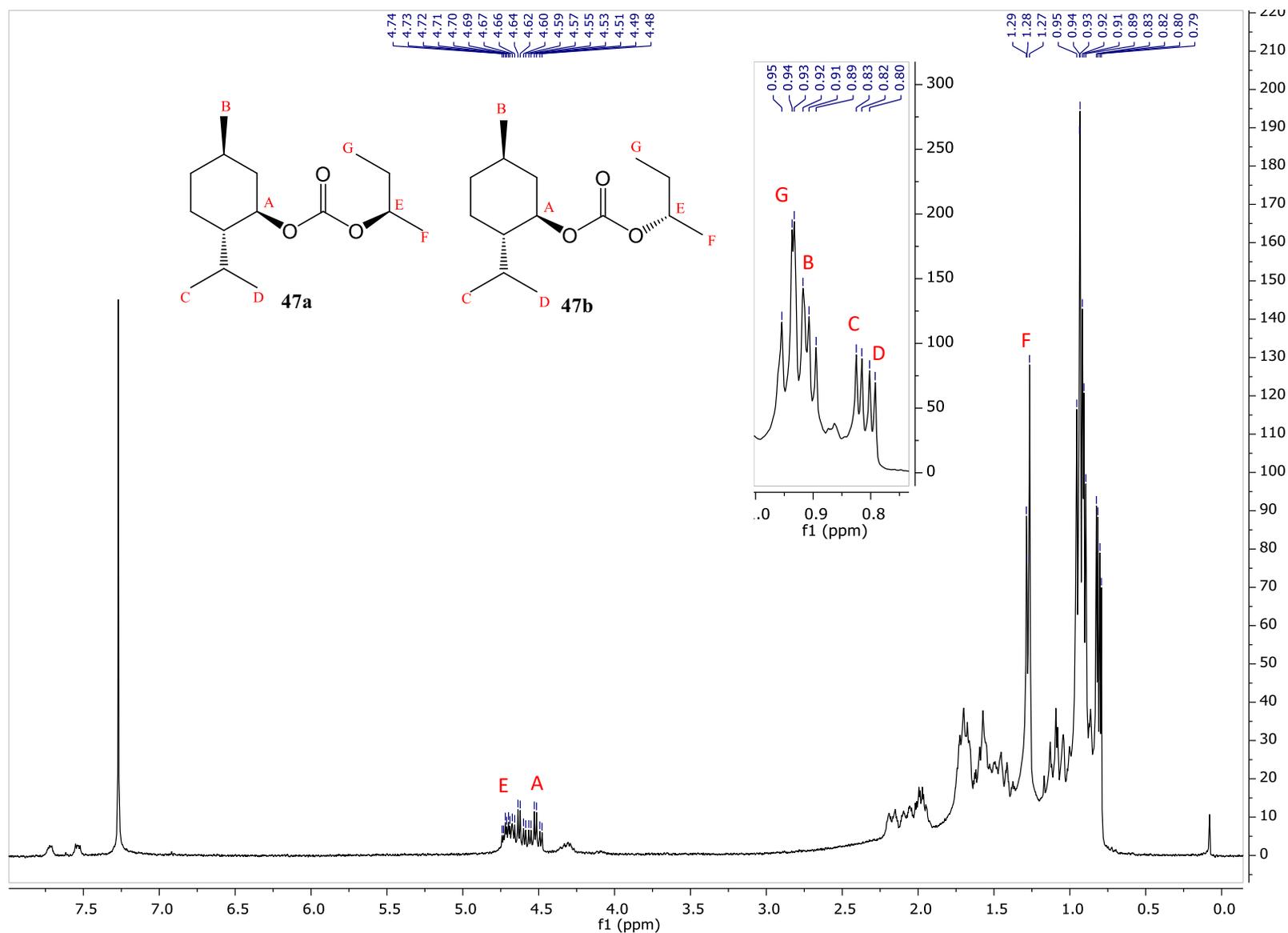
Espectro 56. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). (((1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)-L-fenilalanoato de metilo (**41a**).



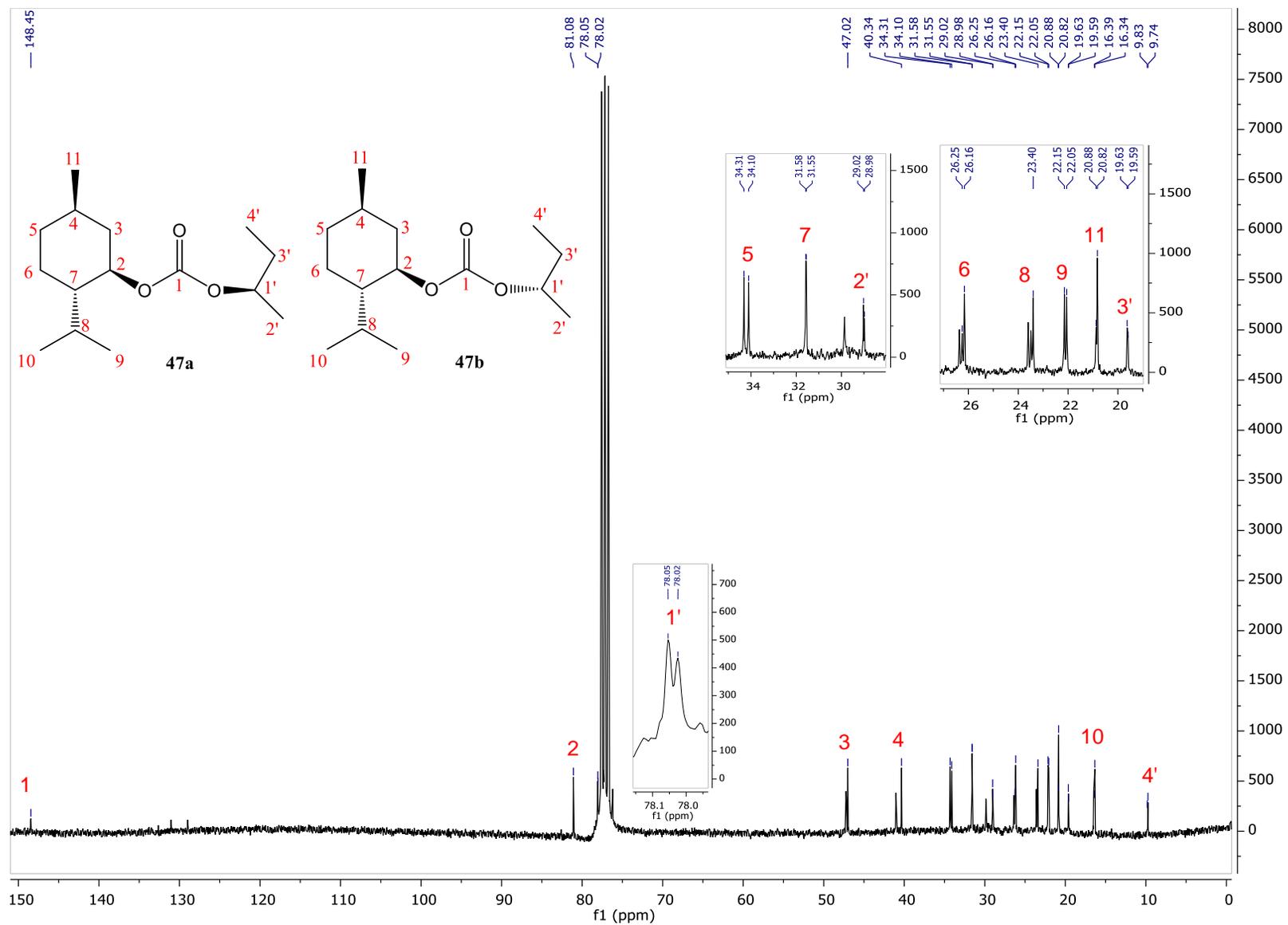
Espectro 57. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). (((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)-*D*-fenilalaninato de metilo (**41b**).



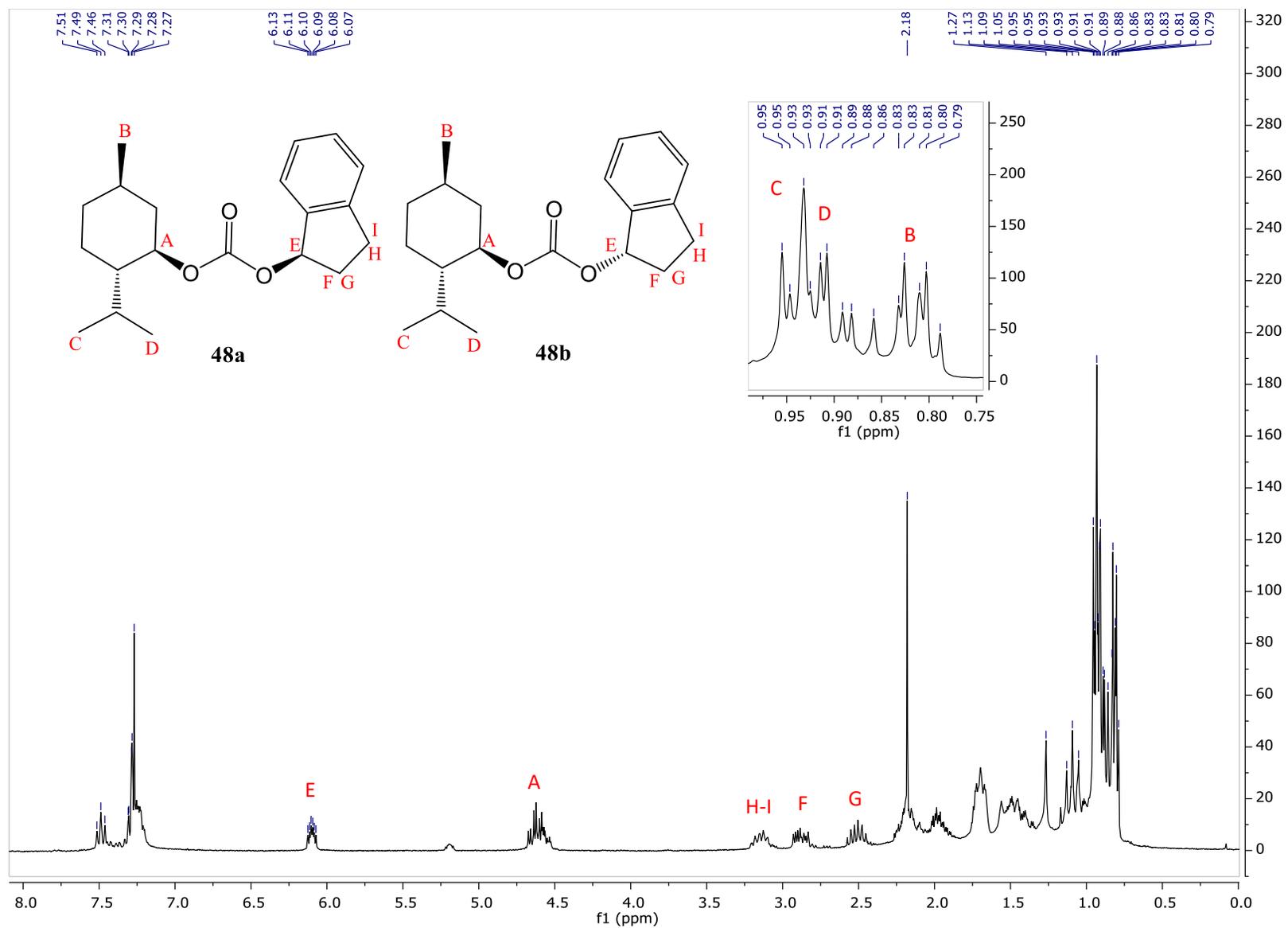
Espectro 58. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). Comparación entre los espectros de RMN-¹³C del par de diastereoisómeros **41a** y **41b**.



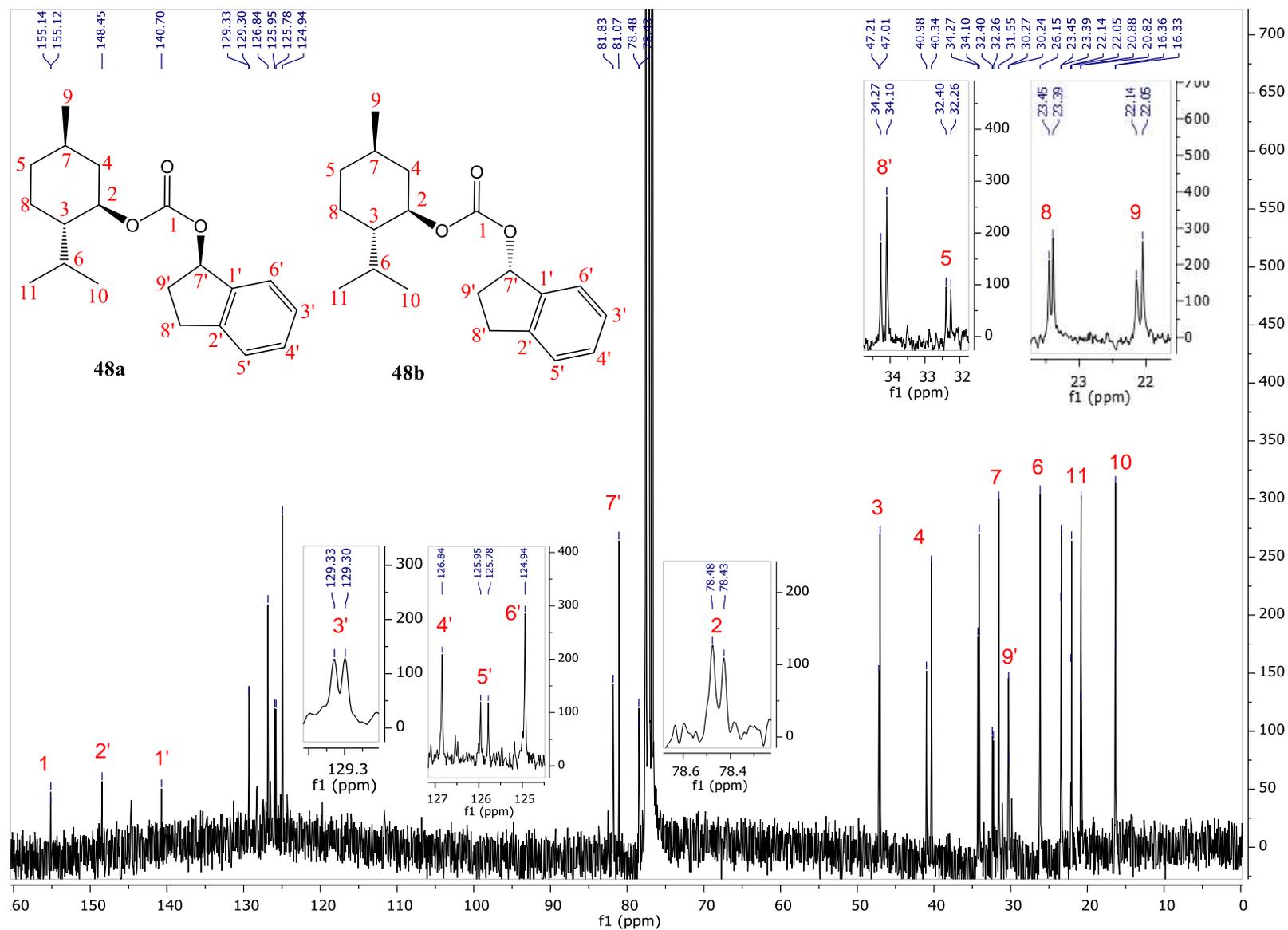
Espectro 59. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros (*R*)-*sec*-butil ((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) carbonato (**47a**) y (*S*)-*sec*-butil ((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) carbonato (**47b**).



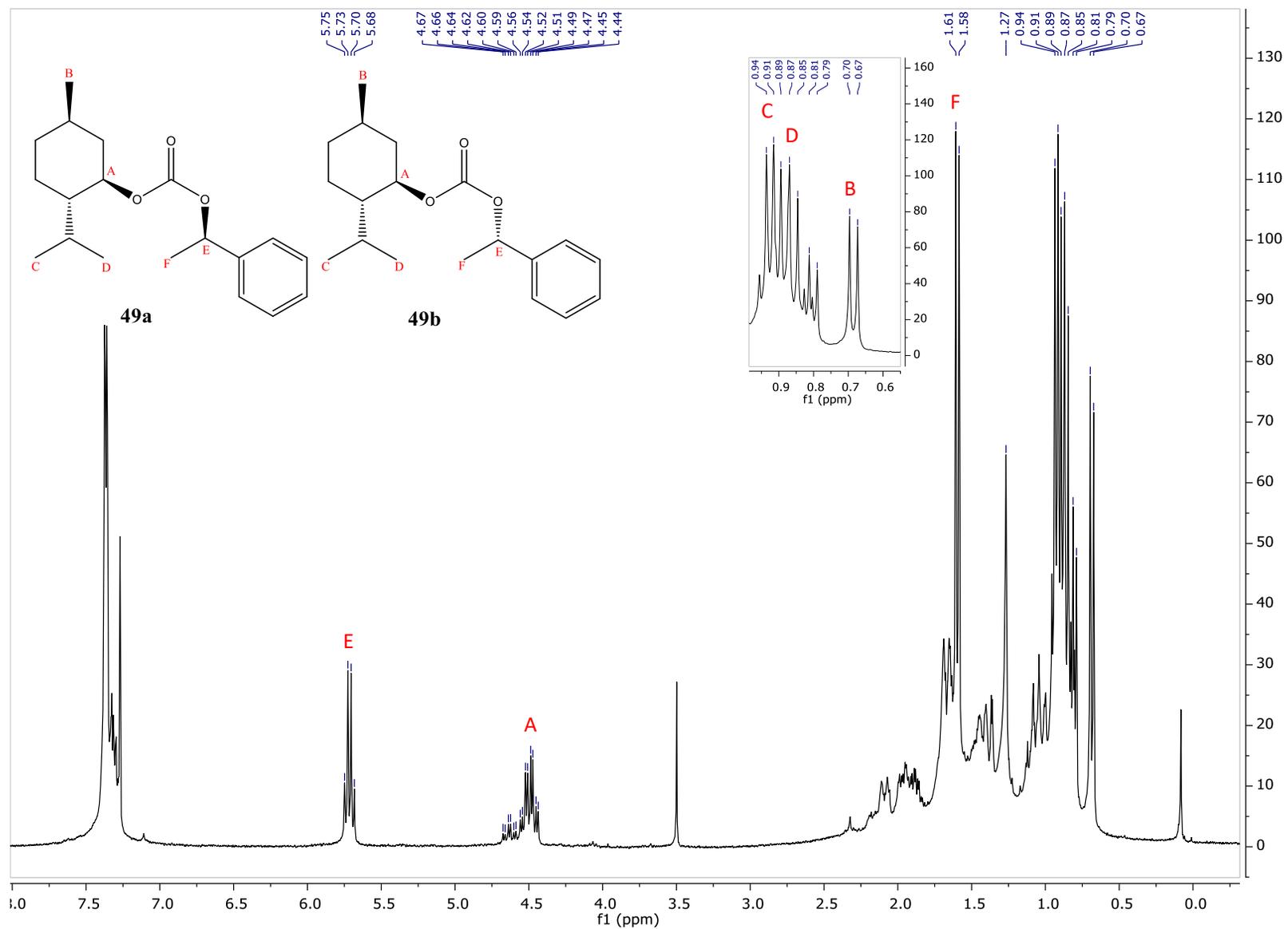
Espectro 60. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). Mezcla de los diastereoisómeros (*R*)-*sec*-butil ((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) carbonato (**47a**) y (*S*)-*sec*-butil ((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) carbonato (**47b**).



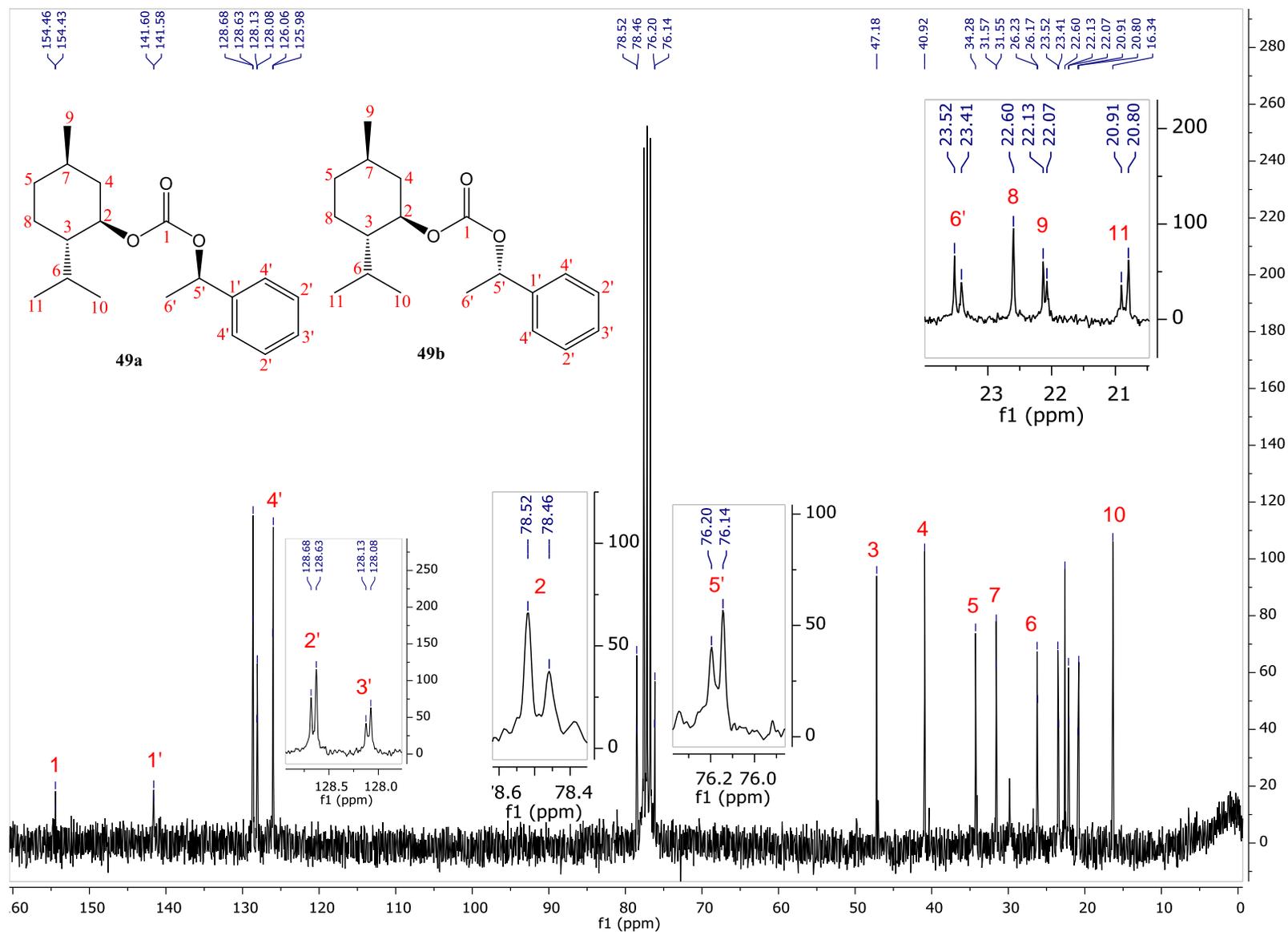
Espectro 61. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). Mezcla de los carbonatos (*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) (**48a**) y carbonato de (*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) (**48b**).



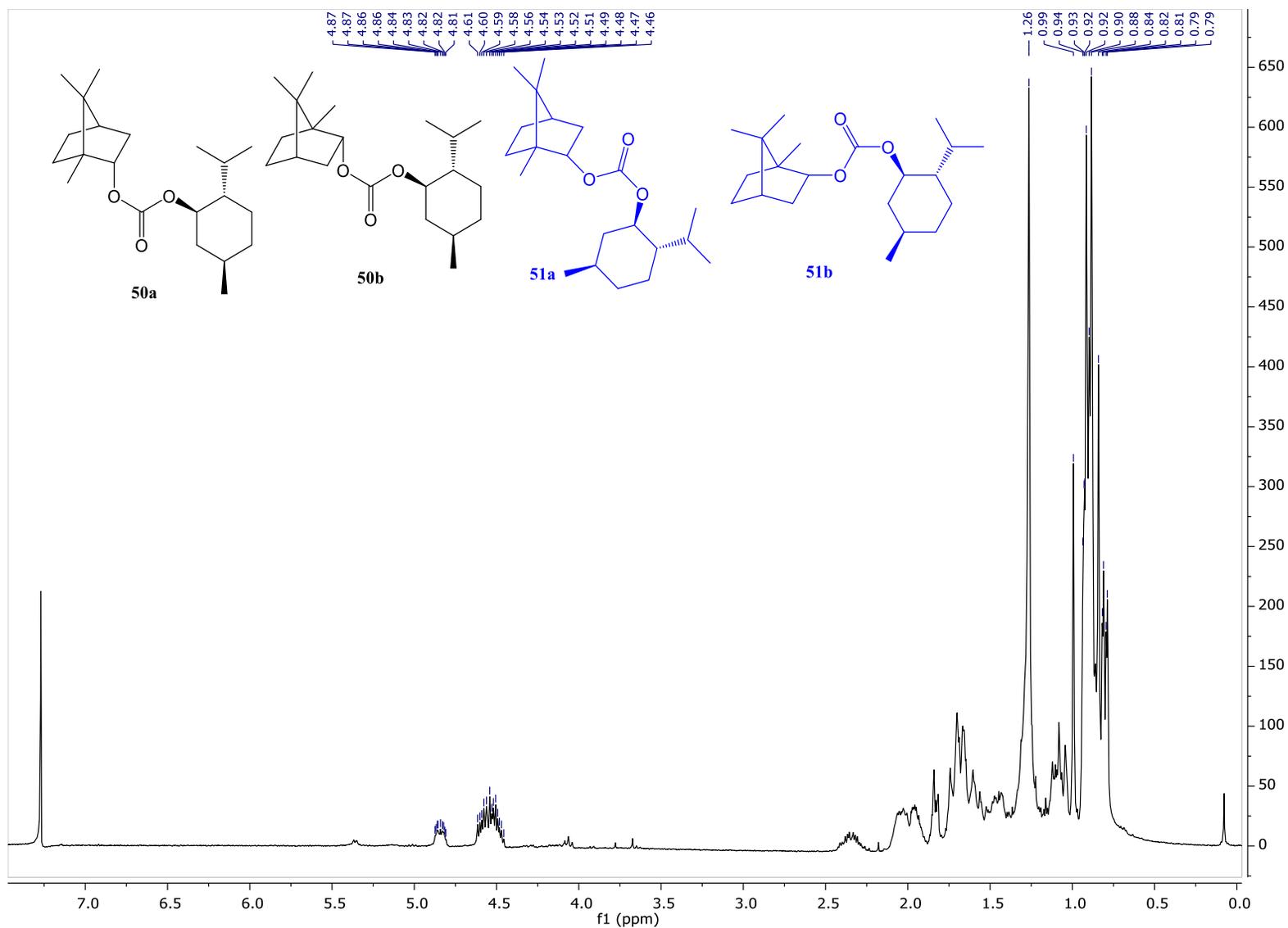
Espectro 62. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). Mezcla de los carbonatos (*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) (**48a**) y carbonato de (*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) (**48b**).



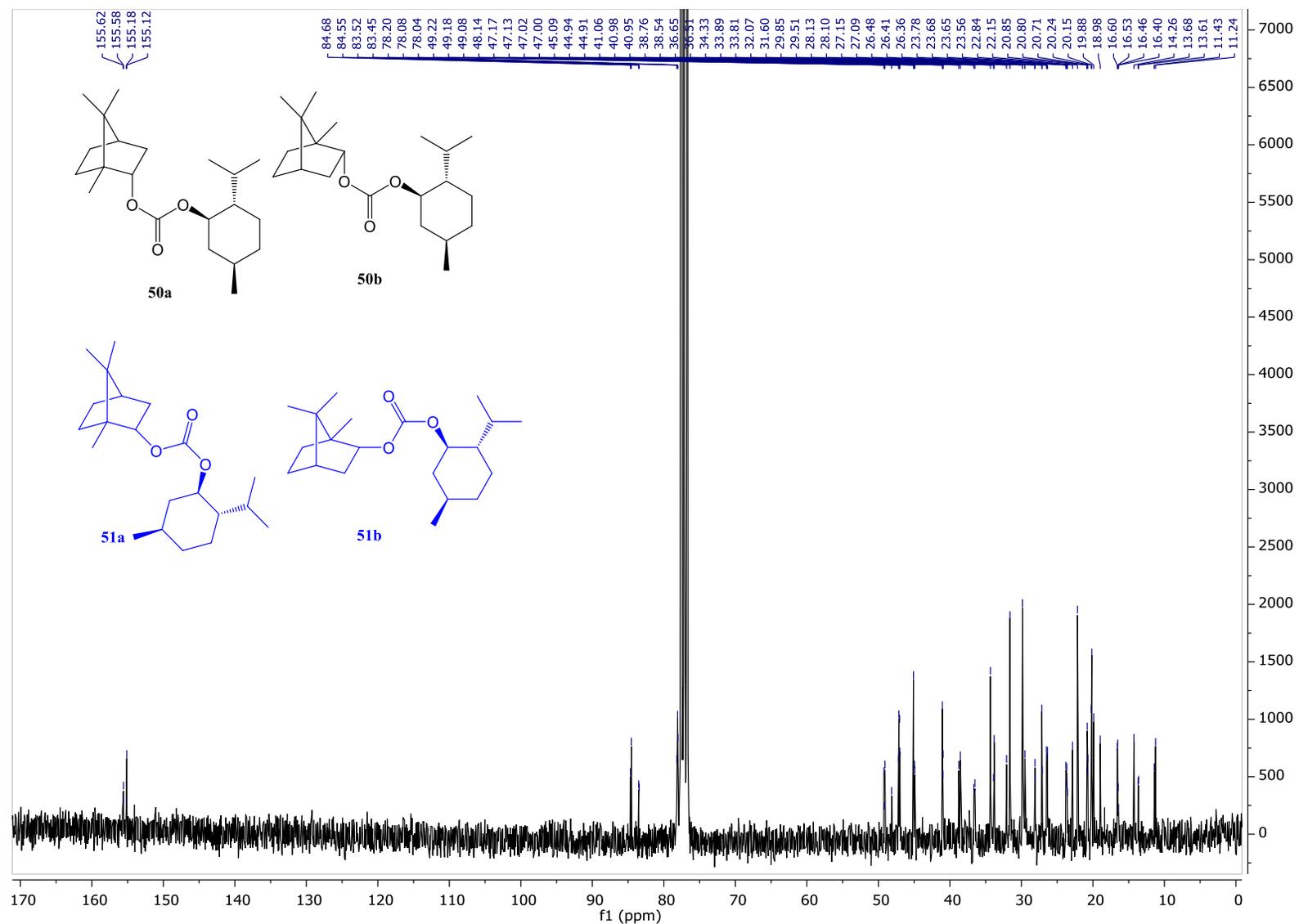
Espectro 63. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil((*R*)-1-feniletil) carbonato (**49a**) y (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil((*S*)-1-feniletil) carbonato (**49b**).



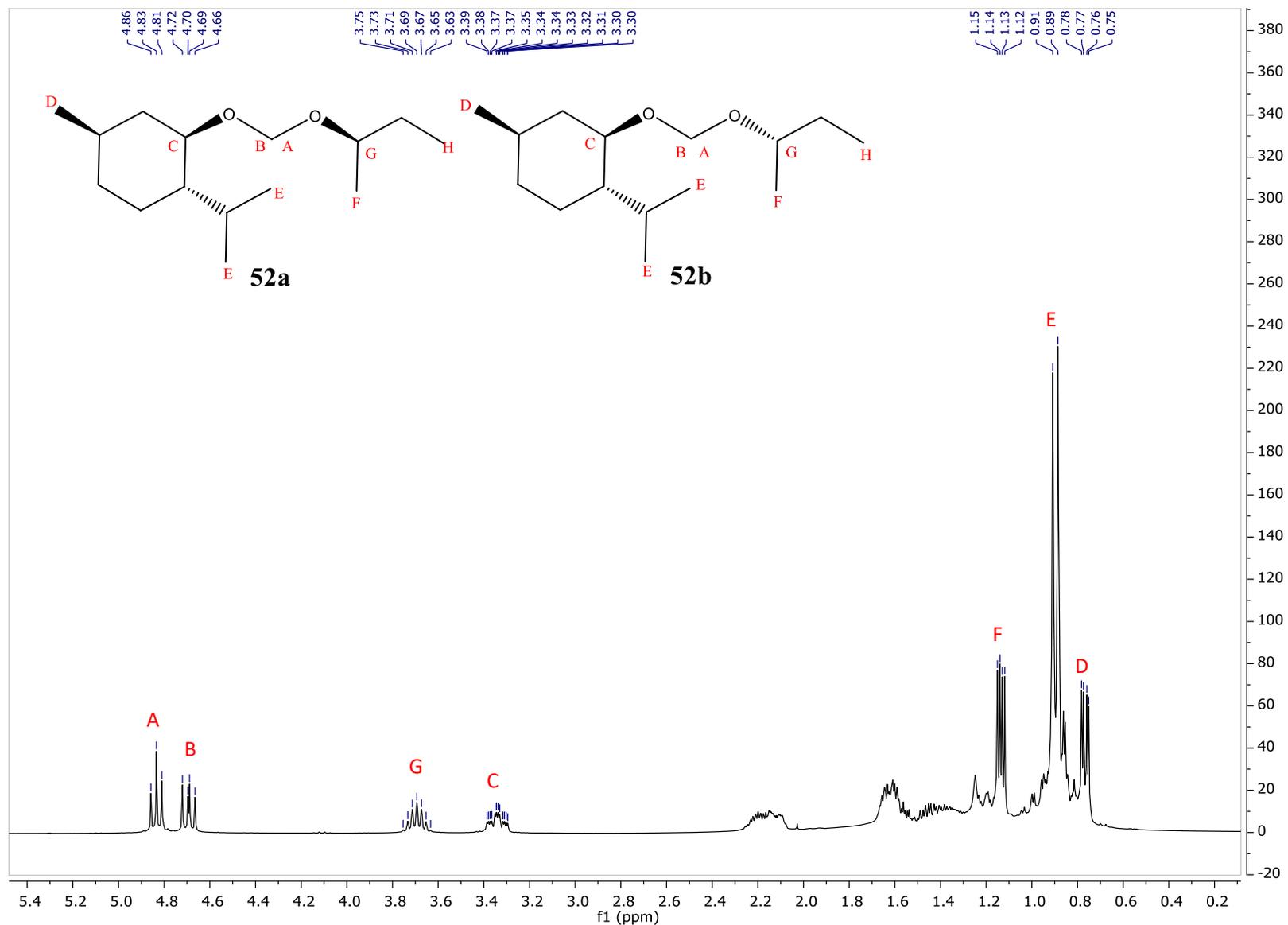
Espectro 64. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). Mezcla de los diastereoisómeros (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil((*R*)-1-feniletil) carbonato (**49a**) y (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil((*S*)-1-feniletil) carbonato (**49b**).



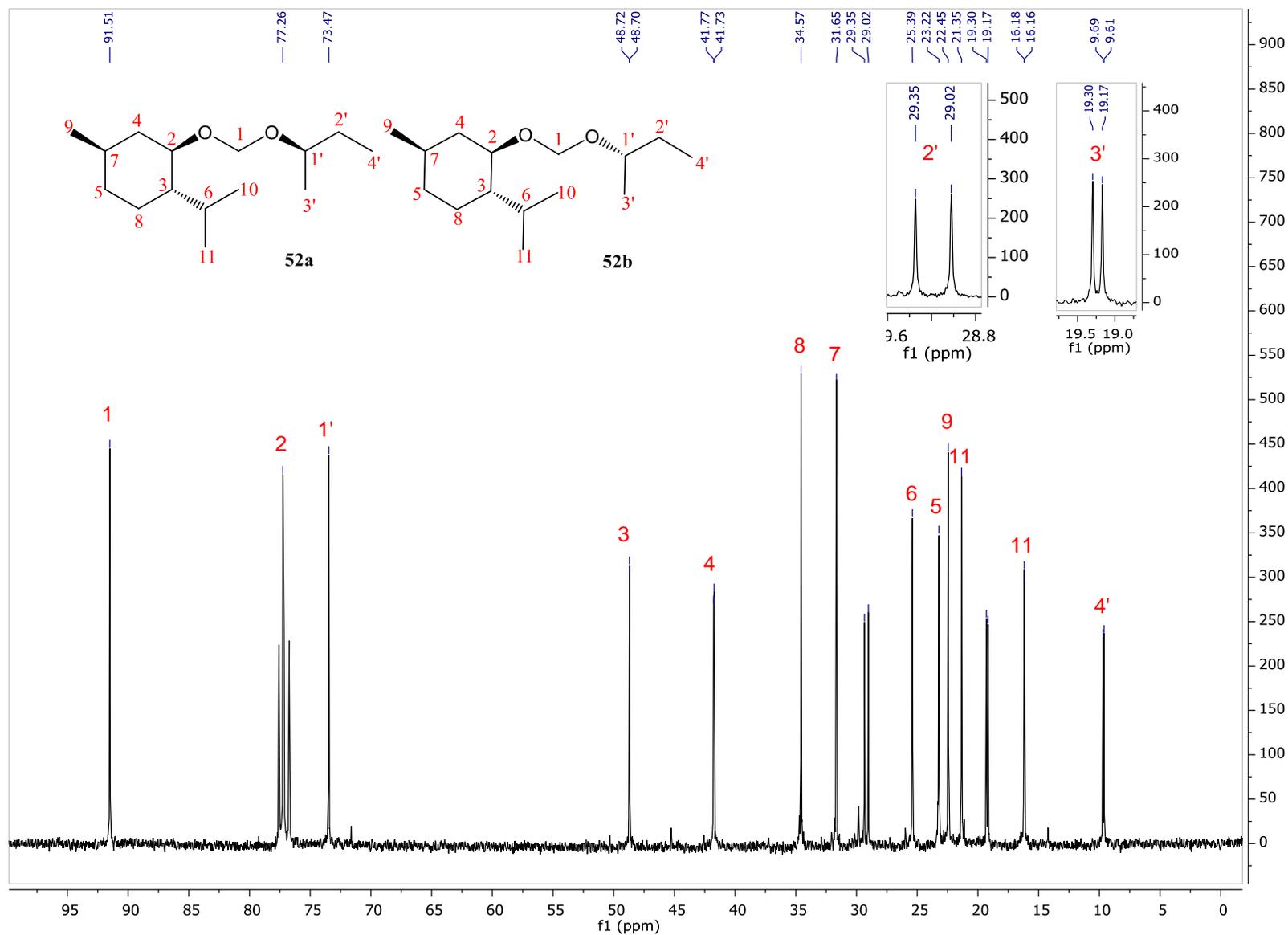
Espectro 65. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). Mezcla de los pares de diastereoisómeros (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil ((1*S*, 2*R*, 4*R*)-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-il)carbonato (**50a**)-(1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil ((1*R*, 2*S*, 4*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-il)carbonato (**50b**) y (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil ((2*S*, 2*S*, 4*R*)-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-il)carbonato (**51a**)-(1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil ((2*R*, 2*R*, 4*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-il)carbonato (**51b**).



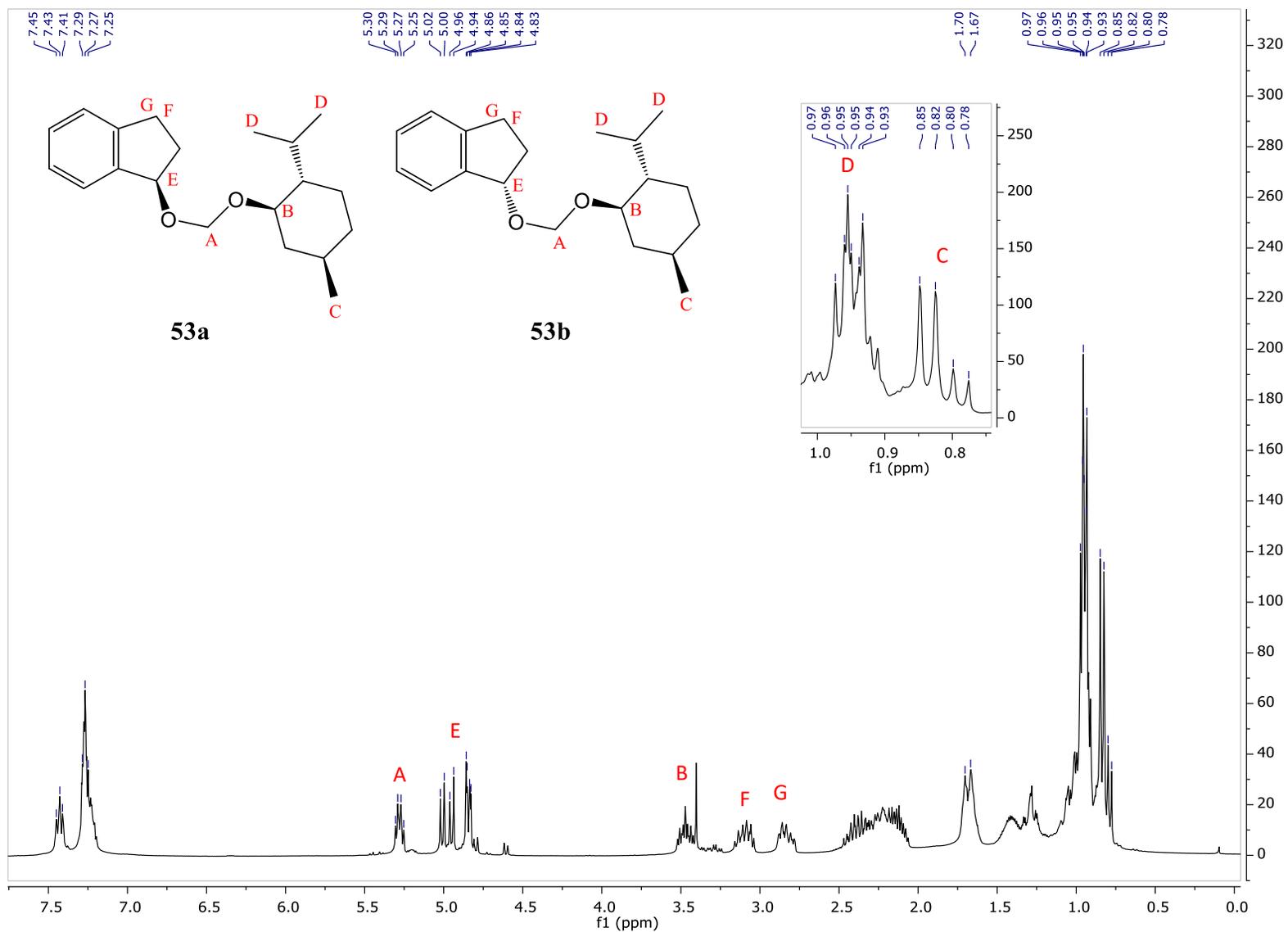
Espectro 66. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3). Mezcla de los pares de diastereoisómeros (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil ((1*S*, 2*R*, 4*R*)-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-il)carbonato (**50a**)-(1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil ((1*R*, 2*S*, 4*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-il)carbonato (**50b**) y (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil ((2*S*, 2*S*, 4*R*)-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-il)carbonato (**51a**)-(1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil ((2*R*, 2*R*, 4*S*)-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-il)carbonato (**51b**).



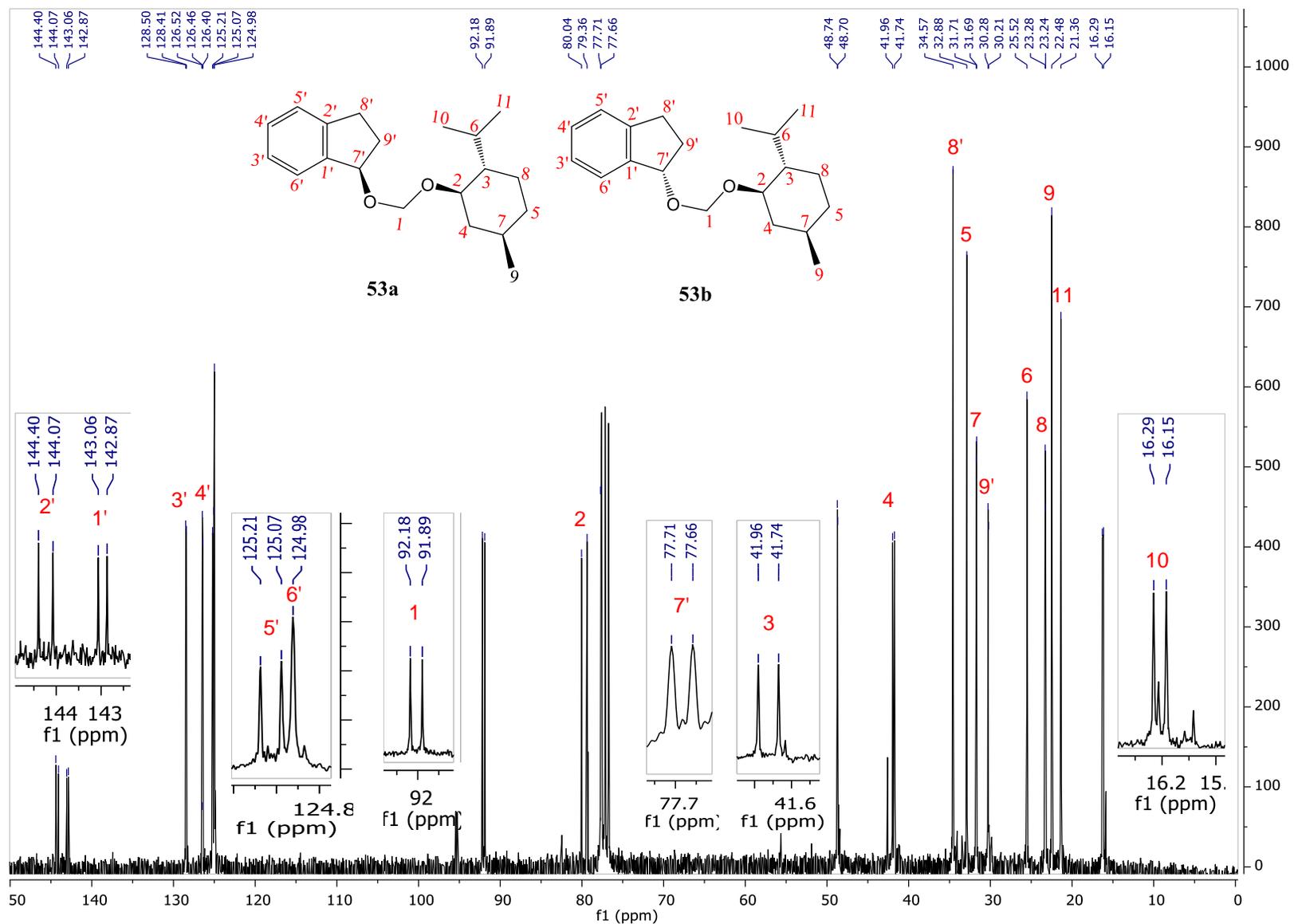
Espectro 67. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros (1*S*,2*R*, 4*R*)-2-((*R*)-sec-butoximetoxi)-1-isopropil-4-metilciclohexano (**52a**) y (1*S*,2*R*, 4*R*)-2-((*S*)-sec-butoximetoxi)-1-isopropil-4-metilciclohexano (**52b**).



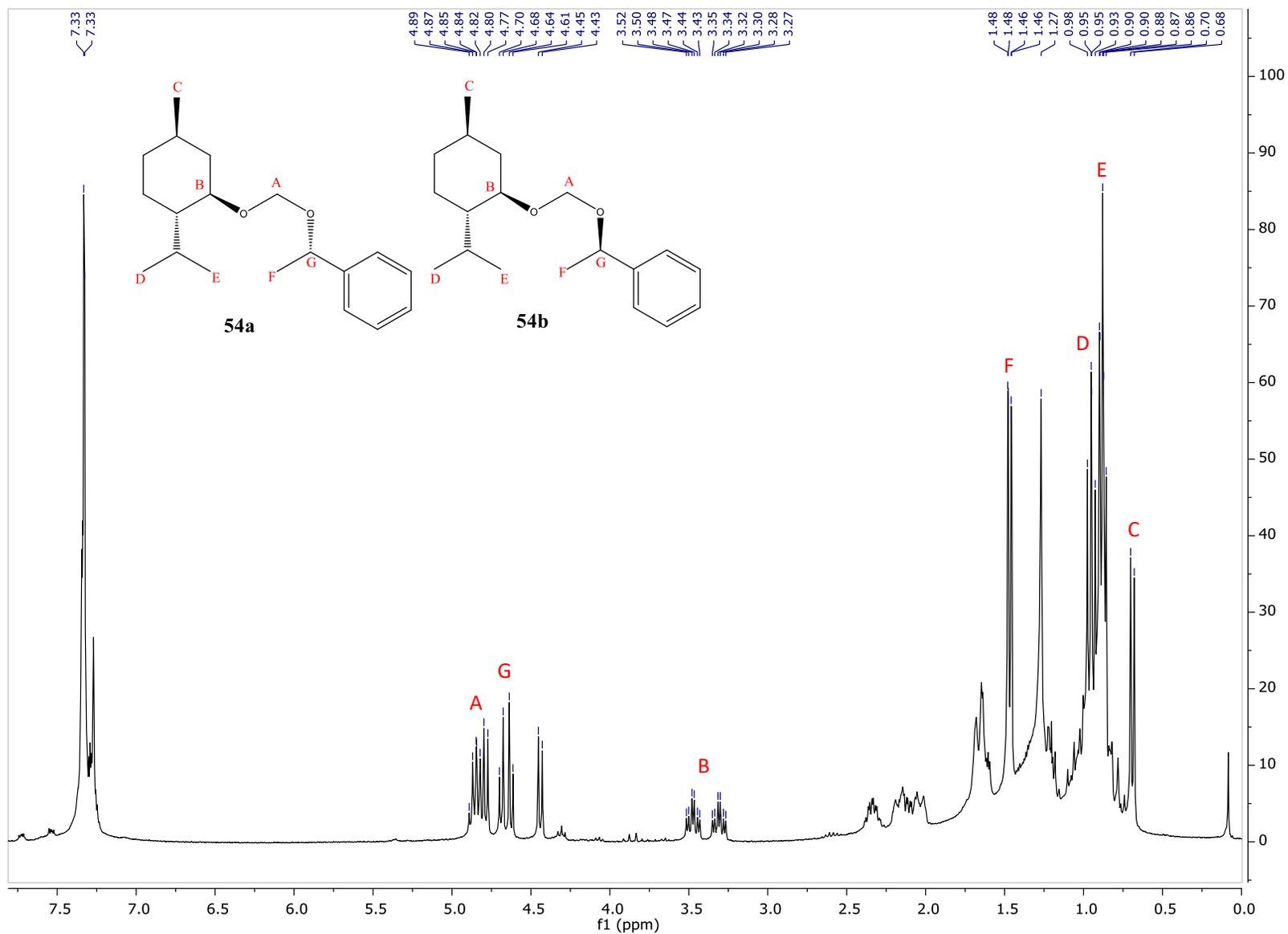
Espectro 68. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros (1*S*,2*R*, 4*R*)-2-((*R*)-sec-butoximetoxi)-1-isopropil-4-metilciclohexano (**52a**) y (1*S*,2*R*, 4*R*)-2-((*S*)-sec-butoximetoxi)-1-isopropil-4-metilciclohexano (**52b**).



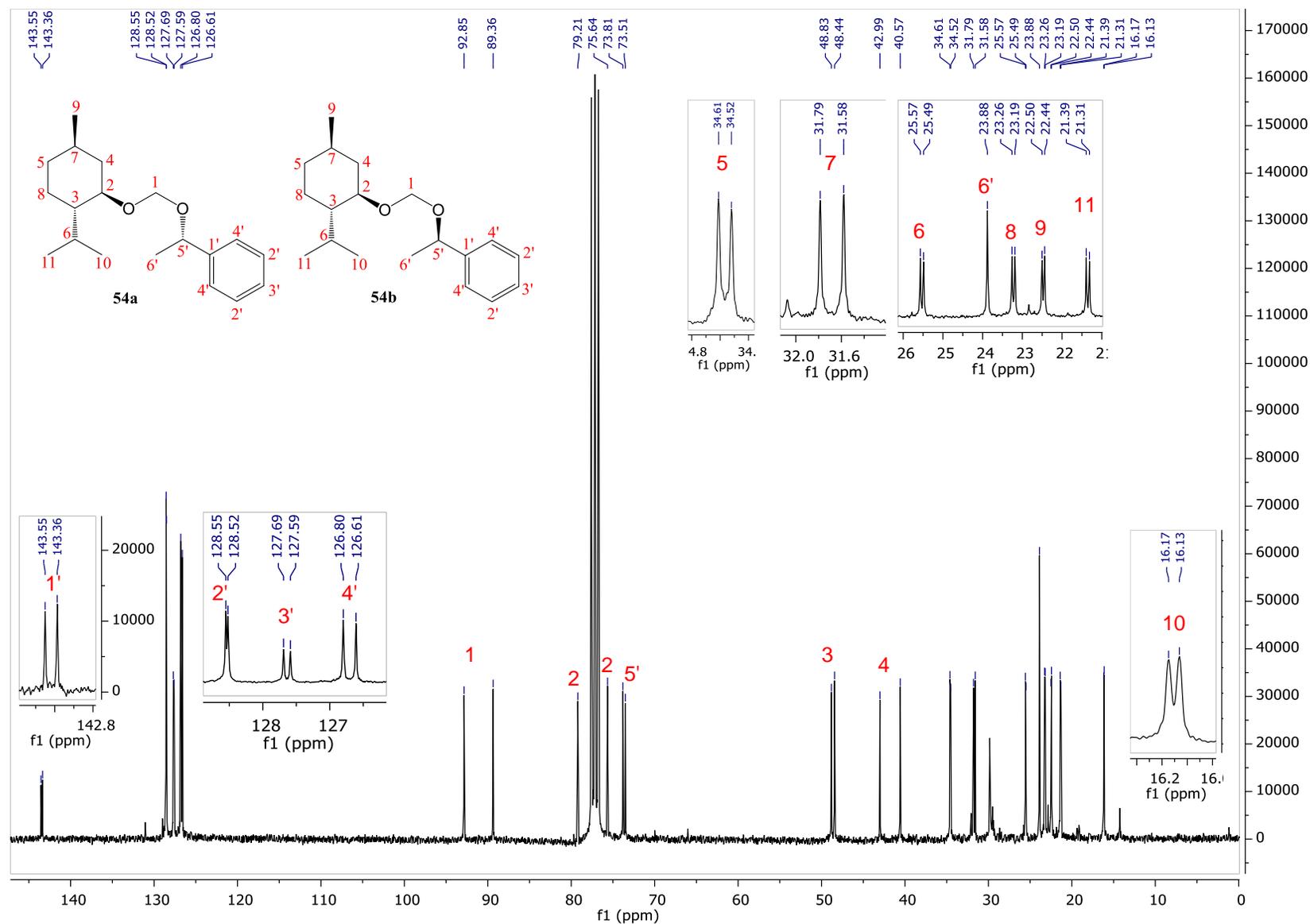
Espectro 69. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3). Mezcla de los diastereoisómeros (*R*)-1-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)metoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno (**53a**) y (*S*)-1-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)metoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno (**53b**).



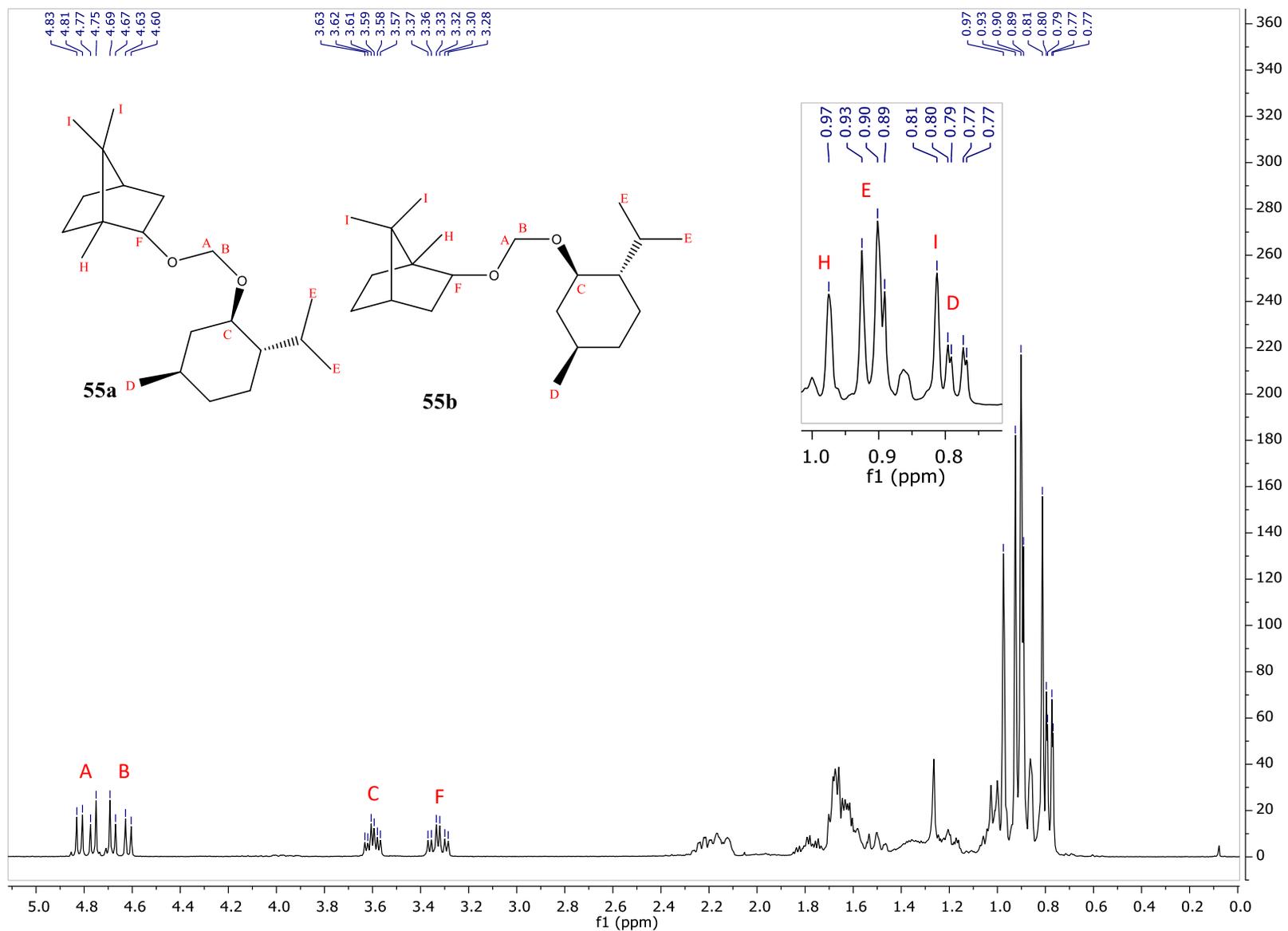
Espectro 70. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros (*R*)-1-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)metoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno (**53a**) y (*S*)-1-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)metoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno (**53b**).



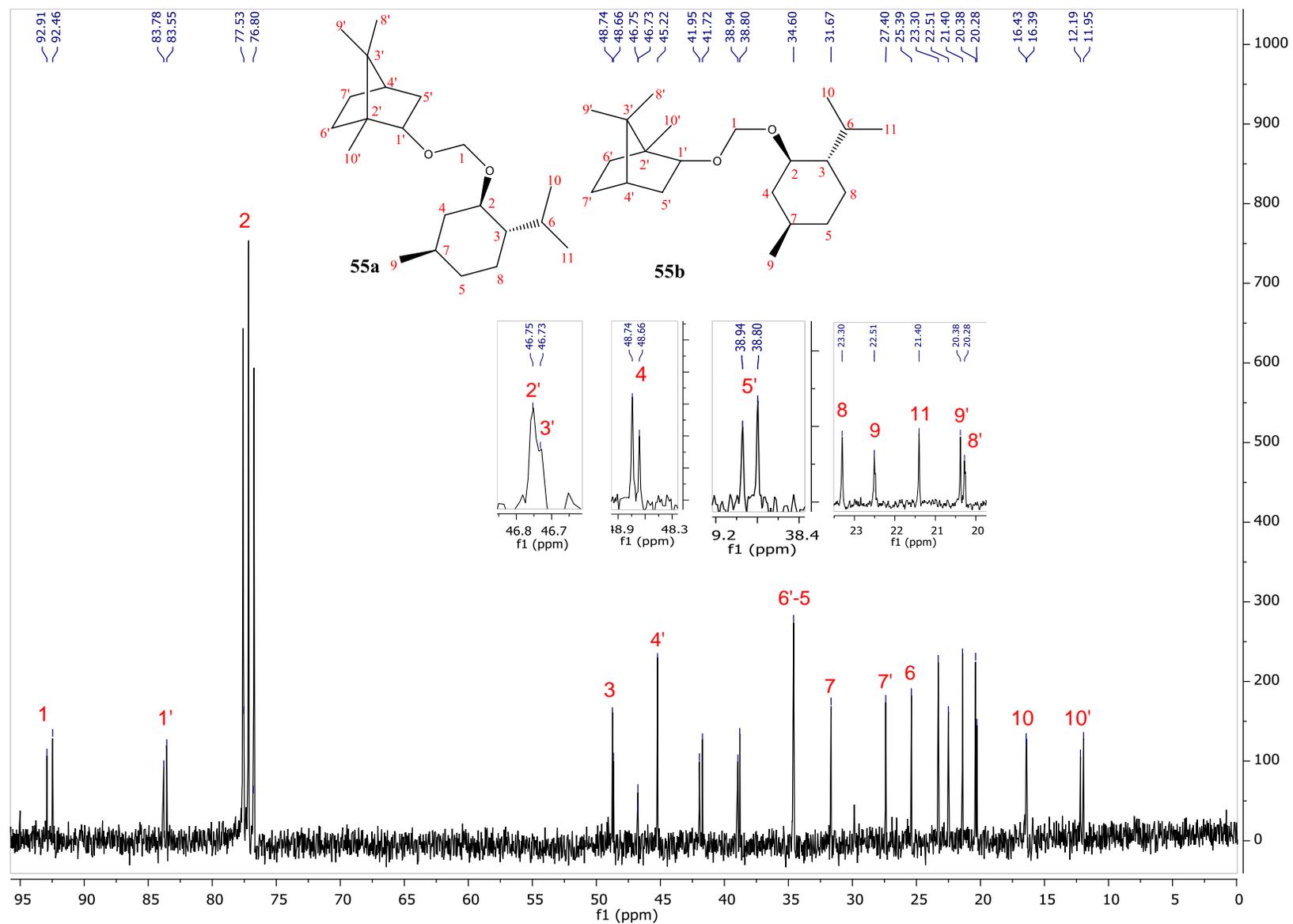
Espectro 71. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3). Mezcla de los diastereoisómeros (S) -1-(((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)metoxi)etil)benceno (**54a**) y (R) -1-(((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)metoxi)etil)benceno (**54b**).



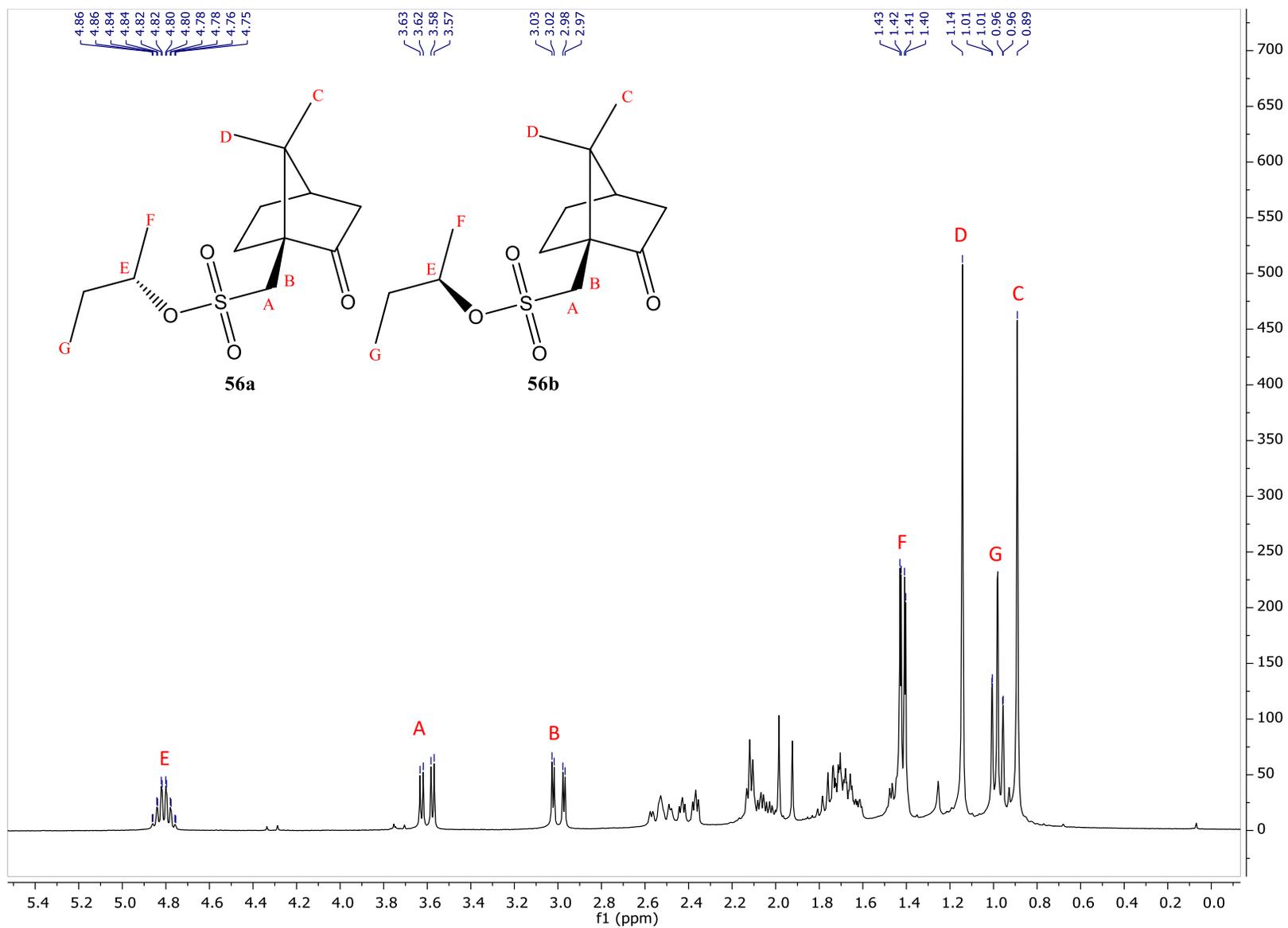
Espectro 72. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros ((*S*)-1-(((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)metoxi)etil)benceno (**54a**) y ((*R*)-1-(((1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)metoxi)etil)benceno (**54b**).



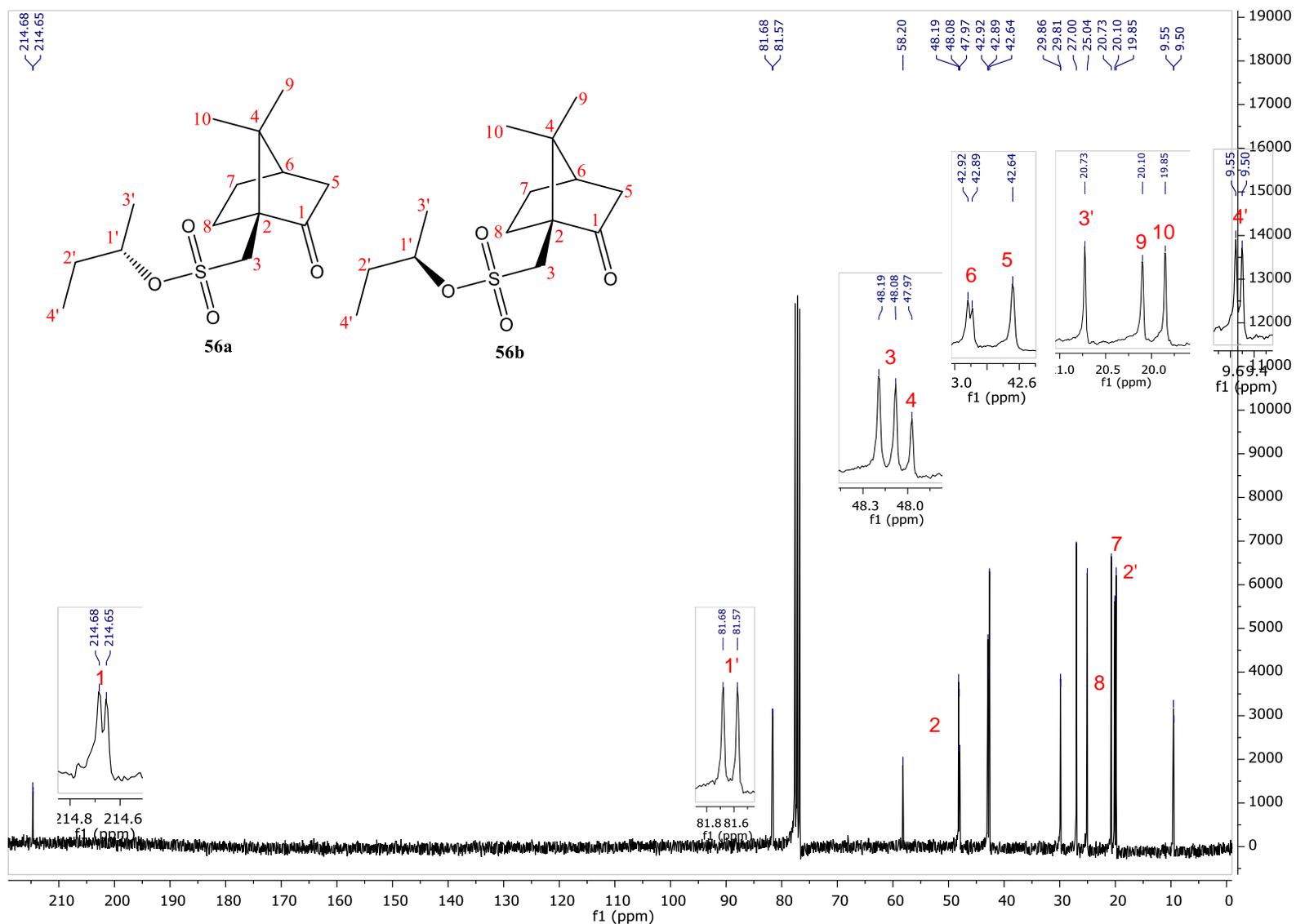
Espectro 73. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros (1*S*, 2*R*, 4*R*)-2-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) oxo) metoxi-1,7,7-trimetilbicyclo [2.2.1] heptano (**55a**) Y (1*R*, 2*S*, 4*S*)-2-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) oxo) metoxi-1,7,7-trimetilbicyclo [2.2.1] heptano (**55b**).



Espectro 74. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros (1*S*, 2*R*, 4*R*)-2-((((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) oxo) metoxi)-1,7,7-trimetilbicyclo [2.2.1] heptano (**55a**) Y (1*R*, 2*S*, 4*S*)-2-((((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil) oxo) metoxi)-1,7,7-trimetilbicyclo [2.2.1] heptano (**55b**).



Espectro 75. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros (*S*)-*sec*-butil ((1*S*, 4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1] heptan-1-il) metansulfonato (**56a**) y (*R*)-*sec*-butil ((1*S*, 4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo [2.2.1] heptan-1-il) metansulfonato (**56b**).



Espectro 76. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃). Mezcla de los diastereoisómeros (*S*)-*sec*-butil ((1*S*, 4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo [2.2.1] heptan-1-il) metansulfonato (**56a**) y (*R*)-*sec*-butil ((1*S*, 4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo [2.2.1] heptan-1-il) metansulfonato (**56b**).