



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO
DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS



**VALORACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA
NUCLEAR (RMN) DE MEZCLAS RACÉMICAS DE β -
HIDROXICETONAS EMPLEANDO CLORURO DE
NAPROXENO COMO AGENTE DE RESOLUCIÓN**

TRABAJO EN LA MODALIDAD:

Tesis

PARA OBTENER EL GRADO DE:
**MAESTRO EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN
EN QUÍMICA ORGÁNICA**

PRESENTA

L.Q. JOSÉ DEL CARMEN MÉNDEZ MORENO

DIRECTORES:

DRA. NANCY ROMERO CERONIO
DR. CARLOS ERNESTO LOBATO GARCIA

Cunduacán, Tab.

Abril de 2018



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias
Básicas



DIRECCIÓN

24 de enero de 2018

Lic. José del Carmen Méndez Moreno

Pasante de la Maestría en Ciencias
con Orientación en Química Orgánica
Presente.

Por medio del presente y de la manera más cordial, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado **"VALORACION POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE MEZCLAS RACEMIDAS DE β -HIDROXICETONAS EMPLEANDO CLORURO DE NAPROXENO COMO AGENTE DE RESOLUCIÓN"** en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL para obtener el grado de Maestro en Ciencias con orientación en Química Orgánica.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente.



DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS BÁSICAS


Dr. Gerardo Delgadillo Piñón
Director

C.c.p.- Archivo
Dr'GDP/Dr'JGPS/emt

Miembro CUMEX desde 2008
**Consortio de
Universidades
Mexicanas**
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Km.1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tab., México.
Tel/Fax: (993) 3581500 Ext. 6701 E-Mail: direccion.dacb@ujat.mx

www.ujat.mx

CARTA DE AUTORIZACIÓN

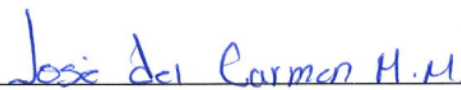
El que suscribe, autoriza por medio del presente escrito a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para que utilice tanto física como digitalmente la tesis de grado denominada **"VALORACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE MEZCLAS RACÉMICAS DE β -HIDROXICETONAS EMPLEANDO CLORURO DE NAPROXENO COMO AGENTE DE RESOLUCIÓN"**, de la cual soy autor y titular de los Derechos de Autor.

La finalidad del uso por parte de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de la tesis antes mencionada, será única y exclusivamente para difusión, educación y sin fines de lucro; autorización que se hace de manera enunciativa mas no limitativa para subirla a la Red Abierta de Bibliotecas Digitales (RABID) y a cualquier otra red académica con las que la Universidad tenga relación institucional.

Por lo antes manifestado, libero a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de cualquier reclamación legal que pudiera ejercer respecto al uso y manipulación de la tesis mencionada y para los fines estipulados en este documento.

Se firma la presente autorización en la ciudad de Villahermosa, Tabasco a los 24 días del mes de abril del año 2018.

AUTORIZÓ



Jose del Carmen Méndez Moreno
142A18003

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

*Compartir tus conocimientos, es una manera de conseguir
la inmortalidad.*

Dalai lama

Dedicatoria

A:

Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Mi madre **Rosa Moreno** y mi padre **Manuel Méndez**, por darme la vida, querermme mucho, creer en mí y porque siempre me apoyaron. Papis gracias por darme una carrera para mi futuro, todo esto se los debo a ustedes. Dios me los conserve.

Mis abuelos, por querermme y apoyarme siempre, esto también se lo debo a ustedes. Mis más grandes experiencias.

Mis hermanos, **Wilberth, Yeni, Julio, Manuel** y **Tomas** por estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho. No hay mejor cosa que tenerles, gracias Dios.

Mis sobrinos, porque son la bendición que motivan a seguir. El mejor regalo de un hermano, Dios me los aplaste de bendiciones.

Agradecimientos

Conforme se recorre el mundo y la vida, el ser humano conoce personas y yo he tenido el privilegio y la satisfacción de conocer a personas que de una u otra manera me han ayudado para crecer, mejorar y ser mejor cada día. Es por eso que quiero enlistar unas que fueron de gran satisfacción para mí el conocerlas.

A mis directores de tesis ³ la **Dra. Nancy Romero Ceronio** y al **Dr. Carlos Ernesto Lobato García**, por su excelente dirección en este trabajo, agradezco el tiempo prestado hacia mí, sus consejos y más que nada la paciencia que tuvieron y tienen conmigo. En verdad muchas gracias, Dios los bendiga.

A todos mis **profesores**, por el transmitir su conocimiento hacia a mí y brindarme las enseñanzas esperadas.

A la **universidad Juarez Autónoma de Tabasco** por permitir alojarme en sus aulas, sembrando en mí la semilla del éxito y por darme las armas necesarias para enfrentar el mundo actual.

A mis amigos: **Carolina, Reyes, Quirino, Wuendy, Liliana, Erika**, que quizás no son muchos, pero si los mejores, gracias por soportarme y por compartir los buenos y malos momentos. Dios conserve nuestra amistad.

Todos aquellos amigos que no recordé al momento de escribir esto. Ustedes saben quiénes son.

Este trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Química Orgánica del Centro de Investigación de Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco (C.I.C.T.A.T) de la División Académica de Ciencias Básicas de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, bajo la dirección de la Dra. Nancy Romero Ceronio y el Dr. Carlos Ernesto Lobato García, ambos profesores investigadores de la División Académica antes mencionada. La caracterización por RMN se realizó con el equipo que se encuentra en el C.I.C.T.A.T. Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo económico recibido por becas CONACyT con número de CVU: 633286 y beca PISA otorgada por la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

RESUMEN

La obtención de nuevos compuestos con características estructurales específicas, es un factor importante en el desarrollo de un proyecto de investigación. Dentro de este trabajo está la obtención de mezclas racémicas de productos aldólicos del tipo β -hidroxicetonas a partir de aldehídos y cetonas aromáticas, así como la derivatización de estas mezclas racémicas con la ayuda de un agente de resolución, en este caso un haluro de ácido para obtener las mezclas de diastereómeros.

La ³⁷espectroscopía por resonancia magnética nuclear, (RMN) se ha empleado como el método eficaz para la elucidación de estructuras moléculas, es por esto que en este trabajo esta se emplea para el análisis de mezclas de diastereómeros. Se observó en los resultados de los experimentos las señales correspondientes a la molécula de interés, lo que da pauta para decir que la espectroscopía por RMN es un método eficaz para el análisis de este tipo de compuestos.

ABSTRACT

Obtaining new compounds with specific structural characteristics is an important factor in the development of a research project. Within this work is the obtaining of racemic mixtures of aldolic products, type β -hydroxycetonas, from aldehydes and aromatic ketones, follow by derivatization of these mixtures racemic with the help of a resolution agent, in this case an acid halide to obtain the mixtures of diastereomers.

The nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), ¹⁷ has been used as the effective ³⁰ method for the elucidation of structures molecules, this is why this work is used for the analysis of mixtures of diastereomers. It was observed in the results of the experiments the signals corresponding to the molecule of interest, which gives a guideline to say that the NMR spectroscopy is an effective method for the analysis of this type of compounds.



CONTENIDO

ABREVIATURAS.....	III
ÍNDICE DE PRODUCTOS.....	V
CAPÍTULO 1.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	2
CAPÍTULO 2.....	5
2. GENERALIDADES.....	5
2.1 MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS (EPC).....	5
2.2 AGENTES DE RESOLUCIÓN.....	7
2.2.1 AGENTES DE RESOLUCIÓN PARA ÁCIDOS Y LACTONAS.....	8
2.2.2 AGENTES DE RESOLUCIÓN PARA BASES.....	9
2.2.3 AGENTES DE RESOLUCIÓN PARA AMINOÁCIDOS.....	10
2.2.4 AGENTES DE RESOLUCIÓN PARA ALCOHOLES, DIOLES, TIOLES, DITIOLES Y FENOLES.....	11
2.2.5 AGENTES DE RESOLUCIÓN PARA ALDEHÍDOS Y CETONAS.....	12
2.3 CONDENSACIONES ALDÓLICAS.....	13
2.3.1 MECANISMO DE REACCIÓN.....	14
2.3.2 EL ALCANCE DE LA REACCIÓN DE ALDOL PUEDE SER DISCUTIDO BAJO CINCO PUNTOS:.....	15
CAPITULO 3.....	18
3 ANTECEDENTES.....	18
CAPITULO 4.....	28
4.1 OBJETIVOS GENERAL.....	28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
CAPÍTULO 5.....	30
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	30
5.1 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE MEZCLAS RACÉMICAS DE β -HIDROXICETONAS.....	30
5.1.1 SÍNTESIS DEL β -HIDROXICETONA A PARTIR DE LA CONDENSACIÓN DEL 2-NITROBENZALDEHIDO Y ACETOFENONA EN MEDIO BÁSICO, 3.....	30
5.1.2 SÍNTESIS DEL β -HIDROXICETONA A PARTIR DE LA CONDENSACIÓN DEL 4-NITROBENZALDEHIDO Y ACETOFENONA EN MEDIO BÁSICO, 33.....	35

5.2 SÍNTESIS DEL CLORURO DE NAPROXENO.	39
5.3 PREPARACIÓN DEL PAR DIASTEROMÉRICO DE LA 2-BETAHIDROXICETONA CON EL CLORURO DE NAPROXENO.....	44
CAPITULO 6	54
6.1 ASPECTOS METODOLÓGICOS GENERALES.....	54
6.2 SÍNTESIS DEL β -HIDROXICETONA A PARTIR DE LA CONDENSACIÓN DEL 2-NITROBENZALDEHIDO Y ACETOFENONA EN MEDIO BÁSICO.	55
6.3 SÍNTESIS DEL β -HIDROXICETONA A PARTIR DE LA CONDENSACIÓN DEL 4-NITROBENZALDEHIDO Y ACETOFENONA EN MEDIO BÁSICO.	55
6.4 SÍNTESIS DEL CLORURO DE NAPROXENO.	56
6.5 RESOLUCIÓN DE LA 2-BETAHIDROXICETONA CON CLORURO DE NAPROXENO.....	57
CAPITULO 7	59
CONCLUSIONES.....	59
CAPITULO 8	61
REFERENCIAS	61
ANEXOS	64
A. ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LAS MATERIAS PRIMAS	64
ACETOFENONA	64
2- NITROBENZALDEHÍDO	67
4- NITROBENZALDEHÍDO.....	70

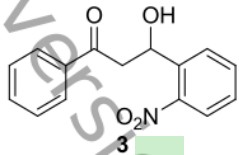
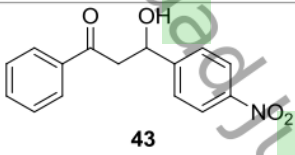
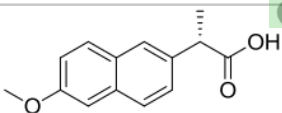
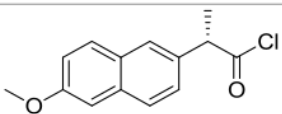
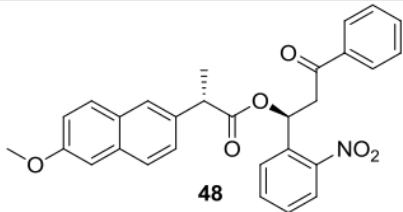
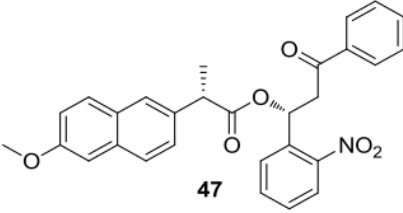
ABREVIATURAS

H	Horas
Dd	Dobles de dobles
J	Constante de acoplamiento
M	Molar
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
Mmol	Milimol
M.P	Materia prima
Rdto.	Rendimiento
RMN – ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN – ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno
COSY	Correlated Spectroscopy
¹HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Conectivities
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
EPC	Compuestos Enantioméricamente Puros
THF	Tetrahidrofurano

LDA	Diisopropilamida de litio
DMF	Dimetilformamida
CCF	Cromatografía en Capa Fina

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

ÍNDICE DE PRODUCTOS

Estructura	Nombre
 3	5 3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona
 43	5 3-hidroxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona
 23	Ácido (S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico
 28	Cloruro de (S)-2-(6-Metoxi-2-naftil)propionilo
 48	20 (S)-(S)-1-(2-nitrofenil)-3-oxo-3-fenilpropil 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de
 47	20 (S)-(R)-1-(2-nitrofenil)-3-oxo-3-fenilpropil 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de

ESPECTROS

Espectro 1. RMN – H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) del compuesto 3	31
Espectro 2. RMN – ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) del compuesto 3	33
Espectro 3. RMN – H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) del compuesto 33	36
Espectro 4. RMN – ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) del compuesto 33	38
Espectro 5. RMN – H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) del compuesto 17	41
Espectro 6. RMN – ^{13}C (600 MHz, $CDCl_3$) del compuesto 17	43
Espectro 7. RMN – H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) de la mezcla diastereomérica 36	46
Espectro 8. RMN – ^{13}C (600 MHz, $CDCl_3$) de la mezcla diastereomérica 36	47
Espectro 9. RMN – COSY (600 MHz, $CDCl_3$) de la mezcla diastereomérica 36 ...	49
Espectro 10. RMN – HSQC (600 MHz, $CDCl_3$) de la mezcla diastereoemrica 36.	50
Espectro 11. RMN – HMBC (600 MHz, $CDCl_3$) de la mezcla diastereomérica 36.	51
Espectro 12. RMN – H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) del compuesto 2	65
Espectro 13. RMN – ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) del compuesto 2	66
Espectro 14. RMN – H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) del compuesto 1	68
Espectro 15. RMN – ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) del compuesto 1	69
Espectro 16. RMN – H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) del compuesto 32	70
Espectro 17. RMN – ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) del compuesto 32	71

ESQUEMA

Esquema 1.	14
Esquema 2.	14
Esquema 3.	14
Esquema 4.	18
Esquema 5.	18
Esquema 6.	19
Esquema 7.	21
Esquema 8.	22
Esquema 9.	23
Esquema 10.	24
Esquema 11.	25
Esquema 12.	25
Esquema 13.	26
Esquema 14.	30
Esquema 15.	35
Esquema 16. Reacción general de la síntesis de cloruro de (S)-2-(6-metoxi-2-naftil) propionil	39
Esquema 17. Mecanismo de formación del cloruro (S)-2-(6-Metoxi-2-naftil) propionil con SOCl_2	40
Esquema 18. Resolución de la mezcla racémica de 3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona con cloruro de (S)-2-(6-Metoxi-2-naftil) propionil	44

FIGURAS

Figura 1. Agentes de resolución de ácidos y lactonas	8
Figura 2. Agentes de resolución para bases	10
Figura 3. Agentes de resolución para aminoácidos.....	10
Figura 4. Agentes de resolución para alcoholes, dioles, tioles, ditioles y fenoles.	12
Figura 5. Agentes de resolución para aldehídos y cetonas	12
Figura 6. Naproxeno.....	22
Figura 7. Cloruro de Naproxeno	24
Figura 8.	31
Figura 9. Estructura del 3-Hidroxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona	35
Figura 10. Naproxeno.....	39
Figura 11. Estructura del (S)-2-(6-Metoxi-2-naftil) propionil.....	40
Figura 12. Estructura de la mezcla racémica	45
Figura 13. Estructura de la acetofenona	64
Figura 14. Estructura del 2-nitrobenzaldehído.....	67
Figura 15. Estructura del 4 - nitrobenzaldehído.....	70

TABLAS

Tabla 1. Asignación de señales del espectro de ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)	31
Tabla 2. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)	33
Tabla 3. Asignación de señales del espectro de ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)	36
Tabla 4. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)	38
1 Tabla 5. Asignación de señales del espectro de ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)	41
1 Tabla 6. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)	43
1 Tabla 7. Asignación de señales del espectro de ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)	46
1 Tabla 8. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)	48
Tabla 9. Correlaciones de los espectros bidimensionales: Homonuclear y Heteronuclear.....	52
Tabla 10. Asignación de señales del espectro de ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)	65
Tabla 11. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)	66
Tabla 12. Asignación de señales del espectro de ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)	68
3 Tabla 13. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)	69
1 Tabla 14. Asignación de señales del espectro de ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)	70
1 Tabla 15. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)	71

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Capítulo 1

México.



A 500 ml Kimble KIMAX volumetric flask is shown, partially filled with a blue liquid. The flask has a scale for approximate volume in milliliters, ranging from 100 to 500. The liquid level is approximately at the 250 ml mark. The flask is labeled '500 ml', 'KIMAX®', 'KIMBLE', and 'NO. 10526 TAPER NO. 2'.

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN

Dentro las perspectivas de la química orgánica se encuentran una parte de ella dedicada a la síntesis de moléculas complejas con intereses biológicos, industriales o de investigación. A pesar de sus esfuerzos solo se han logrado sintetizar unas cuantas variantes de moléculas de las cientos que se pueden sintetizar. En los últimos años el mayor reto de un químico orgánico es el de crear moléculas más complejas a partir de sustratos menos complejos, esto se logra a través de la aplicación de conocidas reacciones ya reportadas por diversos autores o de algunas modificaciones de estas síntesis reportadas, así como del descubrimiento de nuevas reacciones o medios de reacción.

Debido a la necesidad que se enfrenta en el día a día se requieren la síntesis o métodos que sean más eficientes en la obtención de moléculas de importancia biológica, industrial, etc. Debido a esto se necesitan nuevas investigaciones donde se desarrollen metodologías que sean menos complejas para la obtención de estos compuestos. Dentro de estas metodologías como parte de la síntesis asimétrica podemos encontrar la derivatización, así como la resolución de mezclas racémicas. Cabe mencionar que este tipo de metodologías tiene gran auge en la industria farmacéutica para la obtención de fármacos con estereoquímica específica, el interés de obtener moléculas con estereoquímica específica se debe a la problemática que se enfrentó en los años 70's cuando el químico Grunenthal realizó la síntesis de la talidomida, este fármaco se comercializó como mezcla racémica, de la cual un enantiómero causaba efectos teratogénicos en fetos de mujeres embarazadas que ingerían este medicamento.

12

La primera síntesis orgánica data de 1828, cuando Friedrich Wöhler obtuvo urea a partir de cianato de plomo y amónico. Dentro del ámbito de la química orgánica se han desarrollado alrededor de 10 millones de compuestos orgánicos, los cuales han sido desarrollados o sintetizados a partir de moléculas menos complejas, tanto orgánicas como de la naturaleza inorgánica. Dentro de esta gran cantidad de

moléculas desarrolladas podemos encontrar moléculas las cuales son valiosas porque actúan como intermediarios en la construcción de moléculas más complejas como es el caso de los compuestos denominados β -hidroxicetonas conocidos como productos aldólicos. Este tipo de compuestos son obtenidos a partir de la adición de una cetona y un aldehído y son muy importantes por su aplicación como intermediarios de síntesis. Por ejemplo, estos compuestos participan en la formación de dioles y sulfitos que han presentado diversas actividades biológicas así como gran interés industrial en el ámbito de la química de polímeros.

La síntesis de compuestos aldólicos ha interesado a diversos grupos de investigación ya que en esta reacción se genera un nuevo centro quiral, numerosos reportes hacen referencia al uso de diferentes tipos de catalizadores en la preparación enantioselectiva de los productos aldólicos, entre estos, complejos heterobimetalicos quirales, y catalizadores de transferencia de fases quirales, así como el uso de organocatalizadores derivados de *L*-prolina.¹⁻³

En la química orgánica la quiralidad es una propiedad revalorada que se presenta en diversos niveles de la materia.⁴ A nivel molecular, esta propiedad, entendida como la no superponibilidad entre una entidad química y su imagen especular, juega un papel importante en ciencia y tecnología.^{5,6}

Lo anterior despertó nuestro interés por contribuir en el desarrollo de estrategias para la resolución de mezclas racémicas obtenidas a partir de condensaciones aldólicas. El presente trabajo consta de dos elementos importantes, el primero enfocado a la síntesis de β -hidroxicetonas en condiciones ecoamigables, mediante la condensación entre acetofenona y aldehídos nitro sustituidos. El segundo elemento de este trabajo, consistió en la resolución de mezclas racémicas de β -hidroxicetonas a partir de la formación de diastereoisómeros con la ayuda de un agente de resolución por medio de una esterificación. Como tercer elemento tenemos el análisis por RMN del crudo de reacción de la mezcla de diastereoisómeros correspondientes.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Capítulo 2:

Marco Teórico

CAPÍTULO 2

2. GENERALIDADES

Durante el desarrollo de la química históricamente ha sido fuente de sucesos desafortunados, como por ejemplo, la gran explosión de la planta nuclear de Chernóvil, el caso de la administración del fármaco talidomida como mezcla racémica lo que causo diversos efectos secundarios en fetos, entre otros. Fueron debido a este tipo de tragedias las que marcaron el rumbo de los desarrollos científicos. En caso particular de la talidomida a mediados de los años 70's, surge la necesidad de establecer estrategias sintéticas ¹⁰ que permitan la obtención de compuestos enantioméricamente puros.⁷

Por su parte las industrias farmacéuticas invierten grandes cantidades de recursos en el desarrollo de métodos de separación de mezclas racémicas que sean eficaces en la obtención de compuestos con estereoquímica específica que tengan gran valor biológico. A continuación, se presentan algunos de los métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

2.1 MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS (EPC).

Dentro de los ideales de la química orgánica existen diferentes ³⁸ métodos de obtención de compuestos enantioméricamente puros a partir de las mezclas de enantiómeros ya sea mezclas racémicas (1:1) o enriquecidas. A la separación de mezcla de enantiómeros se le llama *resolución*, en los métodos de resolución se necesita la ayuda de un inductor quiral, el cual puede ser un compuesto o un aparato, este recibe el nombre de agente de resolución. En todo proceso de resolución el rendimiento máximo de cada enantiómero será del 50%, cuando se parte de mezclas racémicas. De acuerdo a la literatura citada por Quiroga en su obra titulada "*estereoquímica*"^{8,9} este método se puede dividir en dos tipos los cuales consisten en:

A) Procesos físicos: Estos métodos se basan en procesos mecánicos para la separación de enantiómeros. La cristalización de mezclas racémicas en presencia de algún inductor quiral o en un disolvente quiral, este método estaba basado en los fenómenos cinéticos y termodinámicos, es decir se basan en la velocidad de cristalización o en la solubilidad de los compuestos.^{8,9}

B) Transformaciones químicas: Este es uno de los métodos de resolución basados en reacciones orgánicas en donde podemos tener control cinético o termodinámico. Para llevar a cabo este tipo de resolución se emplean agentes de resolución.^{8,9} Dentro de estos métodos se encuentran:

- **Conversión a diastereoisómeros**

¹ Este método se basa en el uso de un compuesto quiral (agente de resolución) que sea capaz de unirse de manera covalente con uno o el par de enantiómeros de la mezcla racémica, una vez unido el agente de resolución sobre el o los enantiómeros se obtiene una mezcla de diastereoisómeros. Obtenidos el o los diastereoisómeros se procede a la separación de estos, liberando después el agente de resolución del o los enantiómeros separados.^{8,9}

- **Resolución cinética**

Dentro de este método de resolución podemos mencionar que se basa en una reacción química en donde uno de los ¹⁰ enantiómeros de la mezcla racémica reacciona con el agente de resolución más rápido que el otro. Es decir, el o los diastereoisómeros se forman o reaccionan a diferentes velocidades.^{8,9}

2.2 AGENTES DE RESOLUCIÓN

Los agentes de resolución como todas las moléculas quirales tienen ciertas características y propiedades para su empleo. Para que una molécula sea considerada un buen agente de resolución debe tener algunas de estas propiedades: ¹⁰

- ✓ ⁶ El agente de resolución debe ser química y ópticamente estable en las condiciones de resolución.
- ✓ Los dos enantiómeros del agente de resolución deben ser asequibles y baratos.
- ✓ El agente de resolución debe ser recuperable después del proceso de resolución y reutilizable.
- ✓ El peso molecular de agente de resolución debe ser lo más bajo posible.
- ✓ ⁶ El centro estereogénico debe de estar lo más próximo posible al grupo funcional responsable de las características físicas del compuesto.
- ✓ La sal diastereoméricas debe tener una estructura moléculas rígida.
- ✓ Bases y ácidos fuertes generan mejores resultados que los débiles.

A continuación, se muestran algunos de ejemplos de agentes de resolución de para los principales grupos funcionales.

2.2.1 AGENTES DE RESOLUCIÓN PARA ÁCIDOS Y LACTONAS.

Estos agentes se muestran en la Figura 1 donde se reúne una amplia variedad de bases naturales, derivados de alcaloides y derivados terpénicos en particular, así como aminas sintéticas.¹¹ Figura 1.

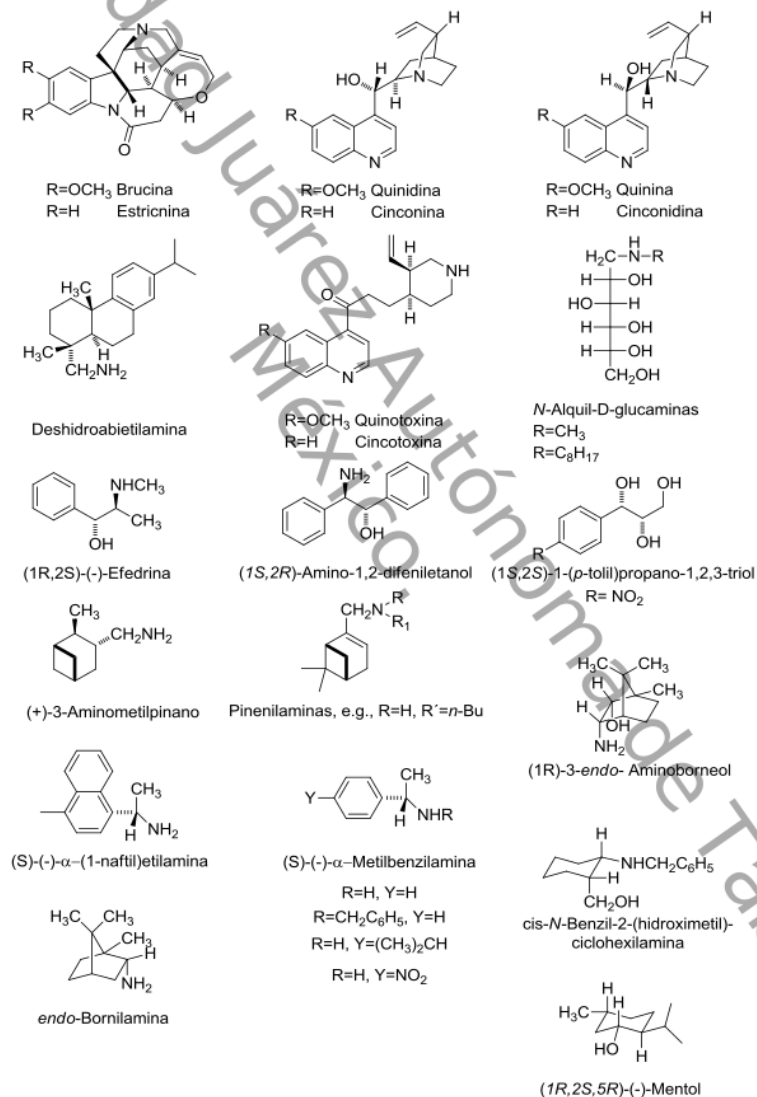
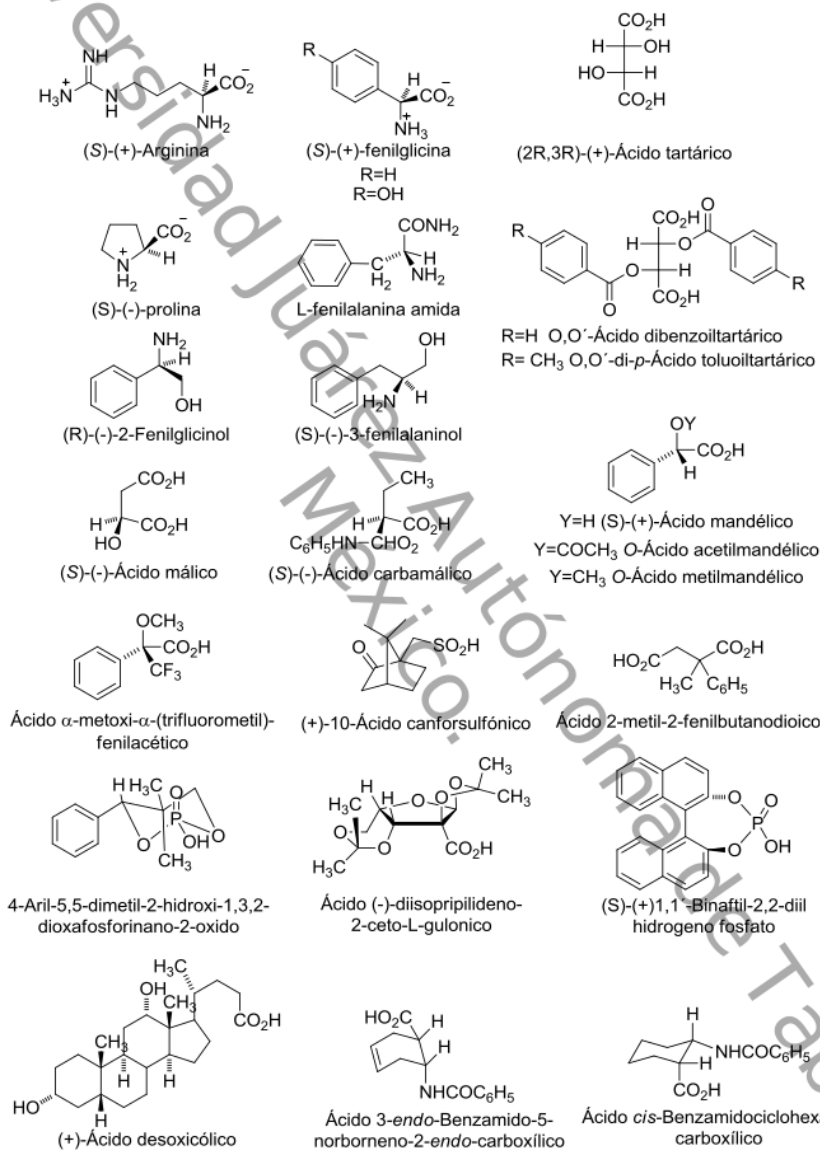


Figura 1. Agentes de resolución de ácidos y lactonas¹¹

2.2.2 AGENTES DE RESOLUCIÓN PARA BASES.

Estos agentes se muestran en la Figura 2 donde se reúnen una amplia variedad de compuestos derivados de ácidos y derivados de aminoácidos.¹¹ Figura 2.



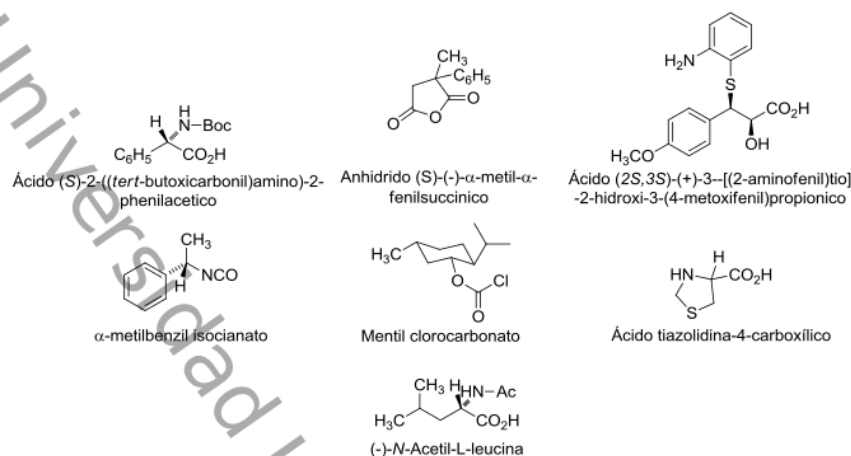


Figura 2. Agentes de resolución para bases¹¹

2.2.3 AGENTES DE RESOLUCIÓN PARA AMINOÁCIDOS.

Los aminoácidos son más a menudo resueltos de forma "protegido", principalmente a través de una derivatización del grupo amino. Los grupos que figuran de forma prominente en la metodología son *N*-Acetilo, *N*-formilo, *N*-benzoilo, *N*-tosilo, *N*-ftalilo, *N*-benciloxicarbo y *N*-(*p*-nitrofenil) sulfenilo. Estos aminoácidos pueden resolverse mediante la formación de la sal diastereomérica con agentes de resolución básicos, tales como brucina, quinina, efedrina, pseudoefedrina, base de cloranfenicol, tirosina hidrazida entre otros.¹¹ Figura 3.

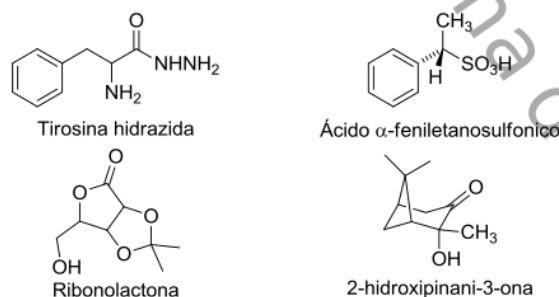
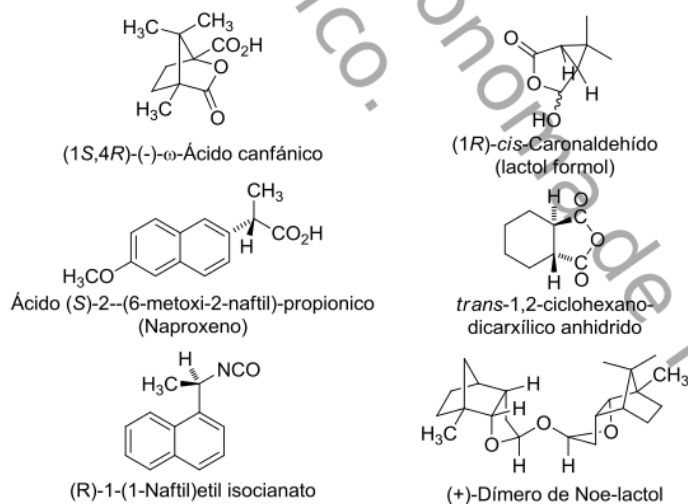


Figura 3. Agentes de resolución para aminoácidos¹¹

2.2.4 AGENTES DE RESOLUCIÓN PARA ALCOHOLES, DIOLES, TIOLES, DITIOLES Y FENOLES.

Anteriormente, para resolver mezclas racémicas de alcoholes éstas se transformaban en derivados de ftalato de hidrógeno, después los derivados ácidos se convertían en sales diastereoméricas por reacción con bases alcaloides. Una aplicación de este enfoque es la resolución de glicoles con ácido 4-boronobenzoico.¹¹

Hoy en día, el método del ftalato se utiliza raramente, más bien los alcoholes se resuelven por la conversión a ésteres diastereoméricos, estos últimos se separan por la cristalización o la cromatografía. Lo que ha cambiado más significativamente es la aplicación generalizada de agentes de resolución ácida sintéticos y semisintéticos a este proceso y la simplicidad con la que las mezclas de éster diastereoisómeros pueden separarse cromatográficamente. Los agentes de resolución aplicados a la resolución de alcoholes y dioles como ésteres diastereoméricos son los ácidos mandélico, *o*-cetilmandélico y el ácido *o*-metilmandélico, entre otros.¹¹ Figura 4.



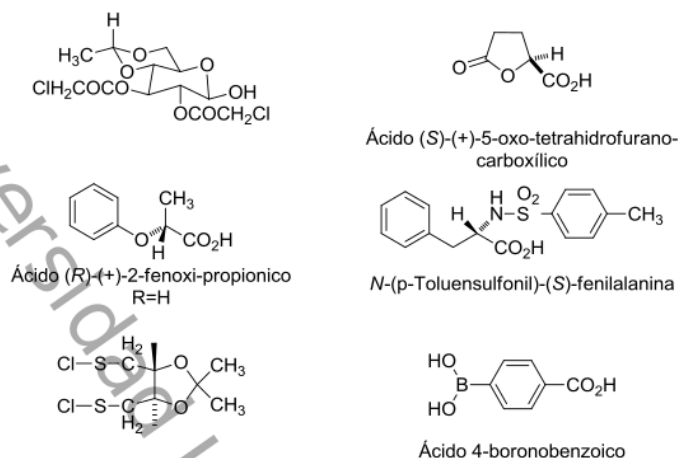


Figura 4. Agentes de resolución para alcoholes, dioles, tioles, ditiones y fenoles¹¹

2.2.5 AGENTES DE RESOLUCIÓN PARA ALDEHÍDOS Y CETONAS.

Las fórmulas de agentes de resolución para la resolución directa de aldehídos y cetonas se muestran en la Figura 5. Entre los tipos más obvios están los que conducen a acetales diastereoméricos y cetales, los derivados de ácido tartárico y (*R, R*) -2,3-butanodiol. Alfa-metilbencilsemioxamazida es un agente derivatizador de carbonilo que se ha aplicado a la resolución de cetonas.¹¹

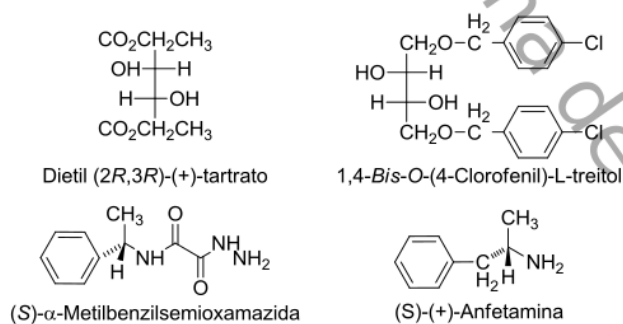


Figura 5. Agentes de resolución para aldehídos y cetonas¹¹

2.3 CONDENSACIONES ALDÓLICAS

La reacción aldólica descubierta por Wurtz en 1872 (previamente Kane había descrito lo que hoy conocemos como condensación aldólica), constituye unas de las reacciones orgánicas más antiguas. En este proceso se forma un enlace C-C por reacción de un compuesto carbonílico enolizable que actúa como nucleófilo con otro compuesto carbonílico que hace el papel de electrófilo, dando lugar a compuestos β -hidroxycarbonílicos conocidos como aldoles. Cuando el aldol sufre un proceso posterior de deshidratación para generar el compuesto carbonílico α,β -insaturado la reacción se conoce como condensación aldólica.¹²

La reacción aldólica puede estar catalizada por ácidos o bases y además del nuevo enlace C-C formado, se crean uno o varios centros estereogénicos.¹²

Las reacciones de condensación son una manera conveniente de sintetizar una molécula mayor funcionalizada, a partir de reactivos de partida más pequeños. Las reacciones de condensación se utilizan a menudo en la fabricación de productos farmacéuticos, revestimientos y plásticos.^{10,12}

Cabe mencionar que para este complejo de reacción existen tres terminologías relativas a las reacciones aldólicas y condensaciones los cuales consisten en:

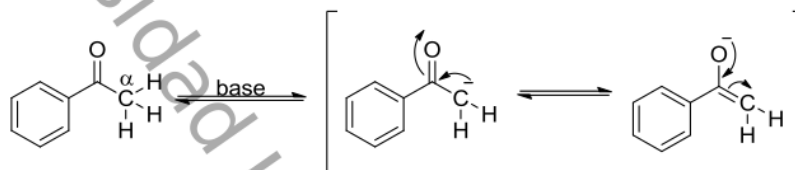
²⁴ Reacción de condensación: reacción química en la que se produce una pequeña molécula como producto secundario. A menudo, pero no siempre esta pequeña molécula es agua.^{10,12}

Reacción Aldólica: dos aldehídos o un aldehído y una cetona reaccionan juntos a través de un ion enolato para formar una molécula del tipo β -hidroxycarbonilo más grande.

Condensación Aldólica: Cuando el producto β -hidroxycarbonilo de una reacción aldólica se deshidrata y forma una molécula de carbonilo α,β -insaturada.^{12,13}

2.3.1 MECANISMO DE REACCIÓN

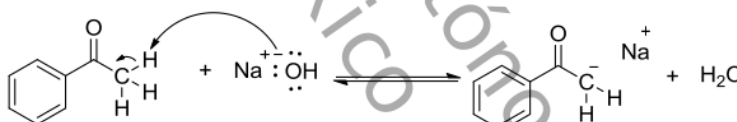
El hidrógeno unido a un carbono en la posición alfa (adyacente) a un carbonilo es un hidrógeno ácido, cuando éste es extraído por una base se forma un anión (desprotonación). El anión se llama ion enolato y es más estable que muchos otros carbaniones porque tiene dos formas de resonancia. **Esquema 1.**¹⁰



Esquema 1.

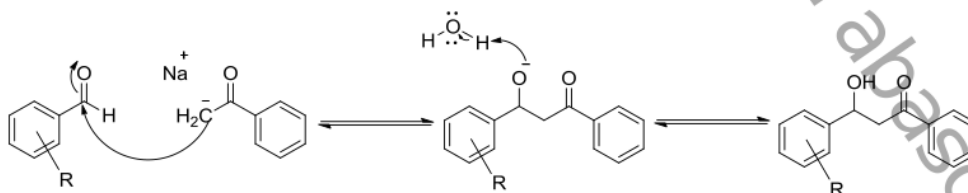
El mecanismo de reacción para la condensación de aldol entre acetona y benzaldehído se muestra en el **Esquema 2**. El primer paso del mecanismo es la formación de un ion enolato por la reacción del hidróxido de sodio con la acetofenona extrayendo un hidrógeno de un carbono α con respecto al carbonilo.

Esquema 2.¹⁰



Esquema 2.

El ion enolato actúa entonces como un nucleófilo y ataca el carbono parcialmente positivo del carbonilo del benzaldehído. Este anión luego recoge un protón de un agua y forma un compuesto *beta*-hidroxicarbonilo. **Esquema 3.**¹⁰



Esquema 3.

2.3.2 EL ALCANCE DE LA REACCIÓN DE ALDOL PUEDE SER DISCUTIDO BAJO CINCO PUNTOS:

1. Reacción entre dos moléculas del mismo aldehído. Las bases de hidróxido o alcóxido se usan en disolventes próticos, y la reacción es bastante factible. Muchos aldehídos se han convertido en aldoles y / o sus productos de deshidratación de esta manera. Los catalizadores más eficaces son resinas básicas de intercambio iónico. Por supuesto, el aldehído debe poseer un hidrógeno ácido en la posición α con respecto al carbonilo.¹⁰
2. Reacción entre dos moléculas de la misma cetona. La reacción se lleva a cabo con bases de hidróxido o alcóxido en disolventes próticos el equilibrio se encuentra bien a la izquierda y la reacción sólo es factible si el equilibrio puede ser desplazado. Esto se puede hacer a menudo haciendo que la reacción proceda en un extractor Soxhlet. Dos moléculas de la misma cetona también pueden condensarse sin un extractor de Soxhlet, por tratamiento con Al_2O_3 básica. Las cetonas asimétricas se condensan en el lado que tiene más hidrógenos. Una excepción es la butanona, que reacciona en el grupo CH_2 con catalizadores ácidos, aunque con catalizadores básicos, también reacciona en el grupo CH_3 .¹⁰
Alternativamente, el uso de una base amida, tal como LDA o hexametildisilazida de litio, en disolventes apróticos, tales como éter o THF, a bajas temperaturas, genera un anión enolato en condiciones en las que el equilibrio se encuentra más a la derecha. Entonces se puede añadir un segundo equivalente de cetona. Claramente, esta técnica es eficaz en las reacciones de aldehídos.¹⁰
3. Reacción entre dos diferentes aldehídos. En el caso más general, esto producirá una mezcla de cuatro productos (ocho, si se cuentan los alquenos). Sin embargo, si un aldehído no tiene un hidrógeno, sólo dos aldoles son posibles, y en muchos casos el producto cruzado es el principal. La reacción de aldólica cruzada se denomina a menudo reacción de Claisen-Schmidt. La reacción aldólica cruzada se logra fácilmente usando bases de amida en disolvente aprótico. El primer aldehído se trata

con LDA en THF a -78°C , por ejemplo, para formar el anión enolato. El tratamiento subsiguiente con un segundo aldehído conduce al producto aldólico mixto. El aldol cruzado de dos aldehídos se ha reportado utilizando *terc*-butóxido de potasio y $\text{Ti}(\text{OBu})_4$.¹⁰

4. Reacción entre dos cetonas diferentes. Esto rara vez se intenta con bases de hidróxido o alcóxido en disolventes próticos ya que consideraciones similares se aplican a las discutidas para aldehídos. Esta reacción se hace comúnmente con bases de amida en disolventes apróticos, pero con algo más de dificultad que con aldehídos.¹⁰
5. Reacción entre un aldehído y una cetona. Esto es usualmente posible con bases de hidróxidos o alcóxidos en disolventes próticos, particularmente cuando el aldehído no tiene hidrógeno, ya que no hay competencia de la cetona que se condensa con ella misma. Esta también se llama reacción de Claisen-Schmidt. Incluso cuando el aldehído tiene un hidrógeno, generalmente es un carbono de la cetona que se agrega al carbonilo del aldehído, no al revés. Sin embargo, normalmente se producen mezclas. Si la cetona o el aldehído se trata con una base amida en disolventes apróticos, se puede añadir un segundo aldehído o cetona para dar el aldol con alta regioselectividad. La reacción también puede hacerse regioselectiva preparando un derivado de enol de la cetona.¹⁰

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

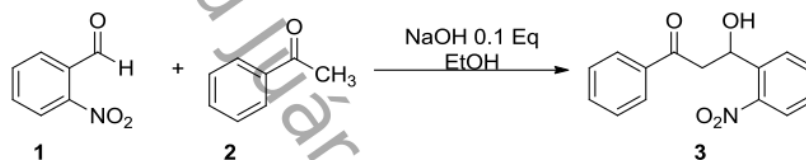
Capítulo 3:

Antecedentes

CAPITULO 3

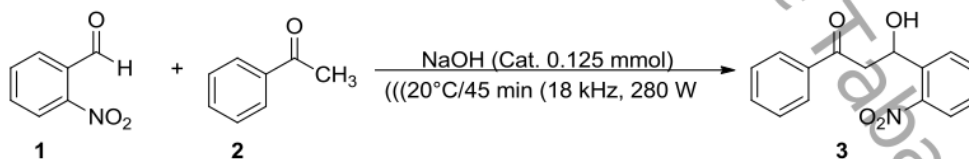
3 ANTECEDENTES

En el año 2014 Alarcón y colaboradores realizan la síntesis de β -hidroxicetonas a partir de 2-nitrobenzaldehído y acetofenona empleando una reacción de condensación aldólica, catalizada por NaOH y como medio de reacción una mezcla de $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$, en agitación constante por un tiempo de 2 horas a temperatura ambiente, reportan rendimientos del 90%.¹³ **Esquema 4.**



Esquema 4.

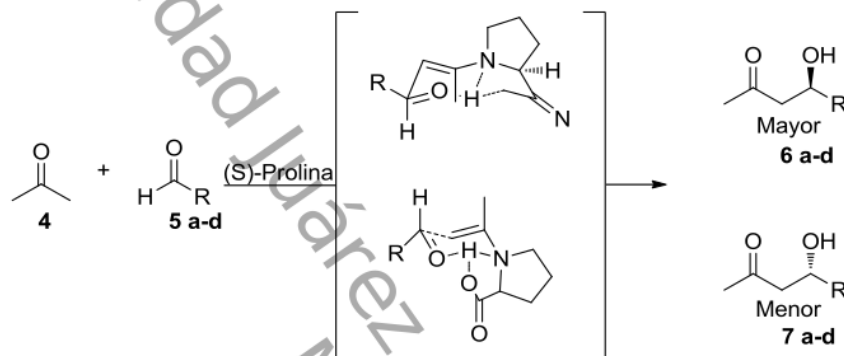
Se han reportado diferentes rutas para la síntesis de β -hidroxicetonas tanto enantioselectivas como racémicas, dentro de estas se puede mencionar la reportada por Cravotto y colaboradores en el año 2003, ellos reportaron el uso de la reacción aldólica como la forma de crear un nuevo enlace carbono-carbono, para lo cual hicieron reaccionar acetofenonas aromáticas con aldehídos no enolizables, en presencia de una solución acuosa de NaOH a 1.25×10^{-4} M, bajo condiciones ultrasónicas, **Esquema 5.** Obteniendo compuestos β -hidroxicetona sustituidos y chalconas con rendimientos que van del 20 al 78 % en tiempos de reacción menores a 1h.¹⁴



Esquema 5.

Con respecto a la síntesis quiral de β -hidroxicetonas, en el mismo año Bahmanyar y colaboradores realizaron la síntesis y simulación computacional de estos tipos de compuestos a partir de la condensación aldólica de acetona y diversos aldehídos, utilizando como catalizador y como inductor quiral a la (S)-prolina.

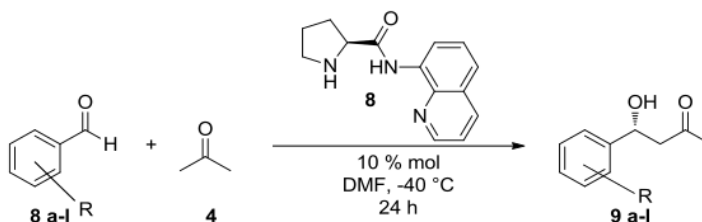
Esquema 6. Reportando resultados en la síntesis con una estereoselectividad de gran interés.¹⁵

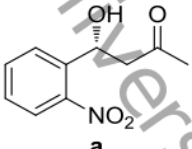
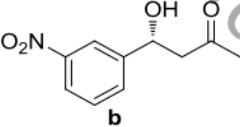
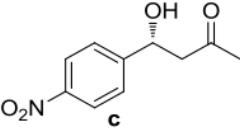
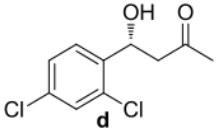
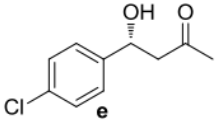
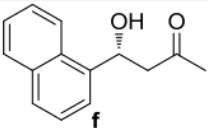
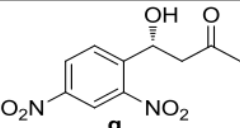
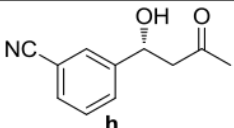


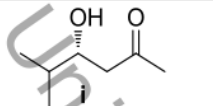
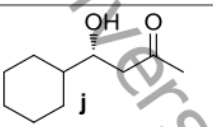
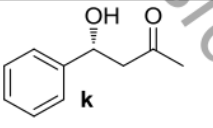
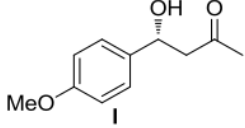
	R	Rendimiento %	e.e %
a	Ph	62	60
b	4-O ₂ NC ₆ H ₅	68	76
c	i-Pr	97	96
d	Tert-butil	81	99

Esquema 6.

Posteriormente, Subba y colaboradores, en el 2011 reportaron la síntesis enantioselectiva de una serie de β -hidroxicetonas, las cuales fueron preparadas por condensación aldólica entre diversos aldehídos y acetona en DMF, emplearon un derivado de prolina al 10% como organocatalizador; con estas condiciones de reacción obtuvieron rendimientos que van del 45 al 90 %. **Esquema 7.**¹⁶

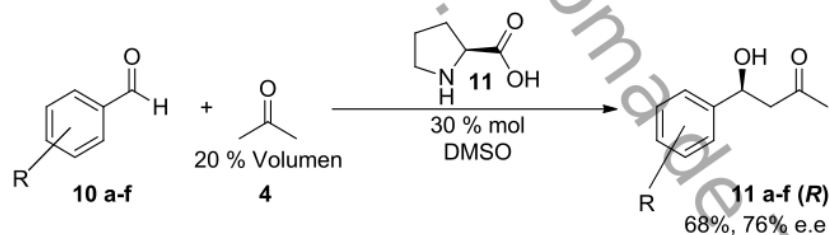


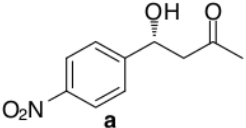
Productos	Rendimiento %	e.e %	Configuración
 a	90	92	<i>R</i>
 b	85	77	<i>R</i>
 c	87	80	<i>R</i>
 d	85	73	<i>R</i>
 e	85	65	<i>R</i>
 f	75	62	<i>R</i>
 g	90	70	<i>R</i>
 h	85	72	<i>R</i>

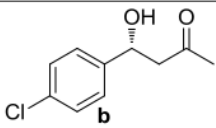
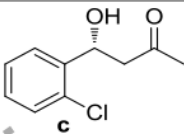
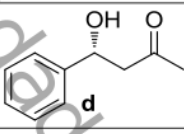
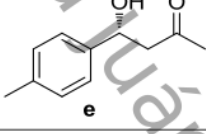
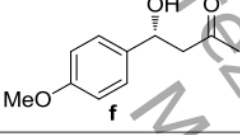
	55	52	<i>R</i>
	45	51	<i>R</i>
	75	63	<i>R</i>
	90	50	<i>R</i>

Esquema 7.

En el mismo marco de investigaciones, en 2011 Robak y equipo sintetizaron una serie de β -hidroxicetonas con rendimientos moderados mediante la condensación aldólica a partir de acetona y benzaldehídos sustituidos utilizando DMSO y L-prolina como inductor quiral a 30% mol, todo esto a reflujo a una temperatura de 60 °C y tiempos de reacción de cuatro horas. **Esquema 8.**¹⁷



Producto	Rendimiento %	e.e %
	82	96

 b	82	95
 c	72	93
 d	78	94
 e	69	92
 f	43	90

Esquema 8.

De acuerdo a la literatura y como se mencionó en el capítulo anterior, una estrategia para obtener compuestos quirales enantioméricamente puros después de la síntesis asimétrica, es por medio de la resolución de racematos a partir de agentes de resolución con naturaleza quiral, en este caso los haluros de acilo como pueden ser los derivados de naproxeno (ácido (S)-(+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalen-acético, **Figura 6**, que es un compuesto que corresponde a la clase de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs), es usado en el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis.¹⁸

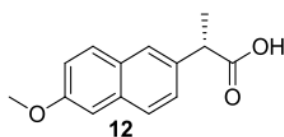


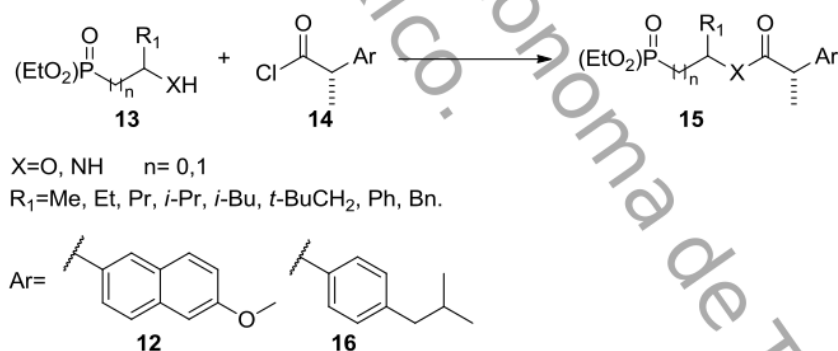
Figura 6. Naproxeno

El naproxeno (**Figura 6**) tiene un centro quiral definido el cual da lugar a 2 isómeros ópticos, la actividad farmacológica reside en el enantiómero (*S*)-(+), mientras que el enantiómero (*R*)-(-) causa algunos efectos secundarios no deseados. Por lo tanto, este es vendido como un solo enantiómero.¹⁸

A causa del carbono asimétrico, los derivados de naproxeno son también usados como agentes de derivación conveniente para la resolución enantiomérica de sulfoxidos, compuestos derivados de aminas y fosfonatos.¹⁸

La formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares formando complejos diastereoméricos, con solventes próticos, fue reportada para el compuesto quiral 2-butanol, para probar la posibilidad de usar (*S*)-naproxeno como un selector fluorescente para distinguir de una manera espectroscópica entre diastereómeros.¹⁸

En otro estudio, se realizó la síntesis de los cloruros de ácidos de (*S*)-Naproxeno y de (*S*)-Ibuprofeno para probar su utilidad como agentes en la resolución química y determinar los excesos enantioméricos de hidroxi y aminofosfonatos por RMN de P, mediante la estrategia que se muestra en el **Esquema 9**.¹⁹



Esquema 9.

Por otro lado, encontramos que los derivados del naproxeno han sido empleados como agentes de resolución de mezclas racémicas de aminas y alcoholes. Dentro de uno de los derivados de naproxeno se encuentra el cloruro de naproxeno (**Figura 7**) el cual resulta un agente de resolución de gran interés dentro de trabajo

de laboratorio. Las resoluciones de estos tipos de mezclas resultan de gran interés industrial según reportan numerosos artículos.

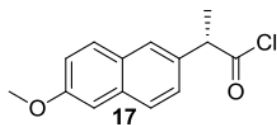
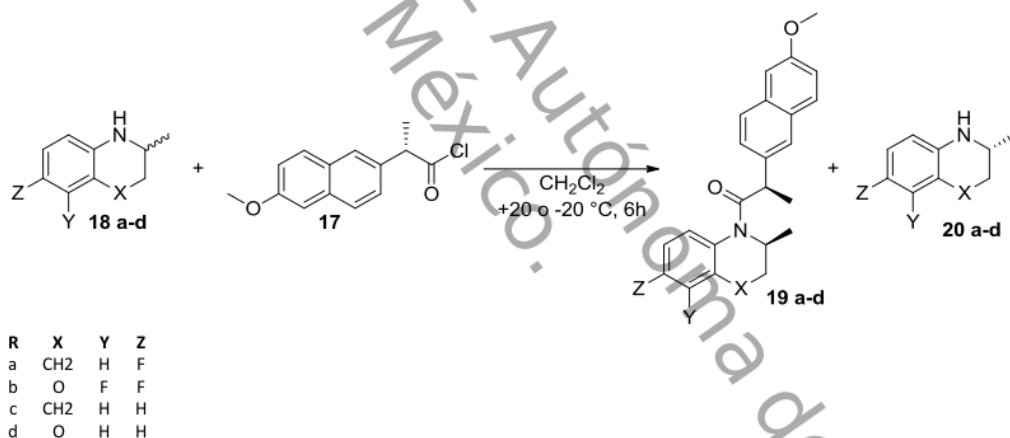


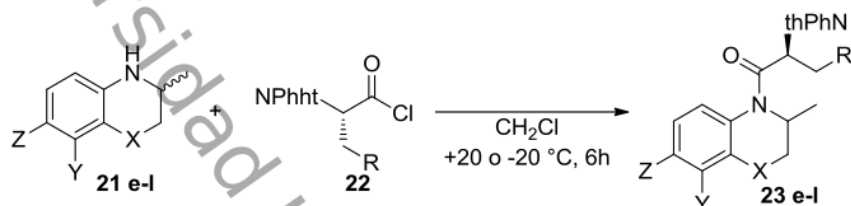
Figura 7. Cloruro de Naproxeno

Con respecto al empleo de derivados de ácidos carboxílicos como agentes de resolución encontramos que Dmitry y colaboradores, en el año 2013, realizaron la resolución de una mezcla racémica de aminas empleando dos cloruros de acilo en donde uno de ellos es el cloruro de naproxeno, derivatizando la mezcla por la formación de amidas por parte de un solo enantiomero. Variando las aminas con diferentes sustituyentes y heteroátomos. **Esquema 10.**²⁰



Esquema 10.

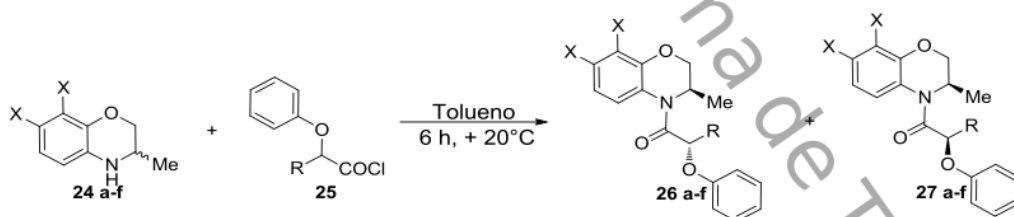
De igual manera Dmitry utiliza como agente de resolución el cloruro de (S)-N-ftaloil aminoácido para la resolución de las mezclas racémicas de aminas con diferentes heteroátomos. Obteniendo resultados satisfactorios para la resolución de las mezclas con e.e > 99 %. **Esquema 11.**²⁰



	R	X	Y	Z
e	Ph	CH ₂	H	F
f	Ph	O	F	F
g	i-Pr	CH ₂	H	F
h	Ph	O	F	F
i	Ph	CH ₂	H	H
j	Ph	O	H	H
k	i-Pr	CH ₂	H	H
l	i-Pr	O	H	H

Esquema 11.

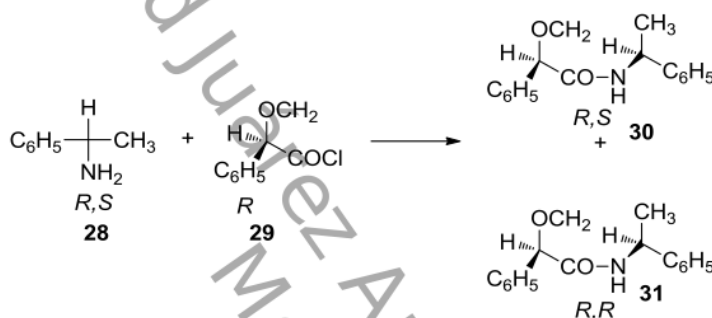
Posteriormente en el año 2015 Levit y colaboradores publican de nuevo la resolución de nuevos racematos de aminas por medio de agentes de resolución en estos casos cloruros de acilo para la formación de amidas. **Esquema 12.**²¹



	X	R
a	H	Me
b	H	i-Pr
c	H	Bn
d	F	Me
e	F	i-Pr
f	F	Bn

Esquema 12.

Como antecedente de la primera técnica de RMN aplicada en la determinación de la composición de enantiómeros, fue el análisis de la mezcla de diastereómeros covalentes. Este estudio fue realizado por Raban y colaboradores en el año 1969 se enfocó en la derivatización de alcoholes quirales y aminas con ácidos ópticamente activos. En este trabajo pionero, los alcoholes y aminas se convirtieron en ésteres y amidas, respectivamente, por reacción con el derivado quiral (CDA) (R) - (-) - O - metilmandeloil cloruro, para su posterior cuantificación de exceso por RMN. **Esquema 13.**¹¹



Esquema 13.

Raban y Milow señalaron la ventaja de tener núcleos diastereotópicos fácilmente identificables en el CDA que, en algunos casos, podría servir como un agente de resolución, así como servir para monitorear la resolución mediante RMN espectroscopia. Si en los espectros de RMN las señales aportados por el resto de diastereómero originario del analito no son nítidas y bien resueltas, para permitir una integración exacta, entonces los núcleos diastereotópicos aportados por el CDA, por ejemplo, los grupos CH₃ de isopropilo o los grupos CH₂ de acetato de cadena lateral en los mentoxiacetatos o mentoxiacetamidas podrían servir para este propósito.¹¹

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Capítulo 4:

Objetivos

CAPITULO 4

4.1 OBJETIVOS GENERAL

Derivatizar mezclas racémicas por medio de un ácido quiral como agente de resolución y estudiar por resonancia magnética la capacidad de resolución de este mismo.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar productos aldólicos, β -hidroxicetonas a partir de acetofenona y 2-nitrobenzaldehído (o-nitrobenzaldehído) o 4-nitrobenzaldehído (p-nitrobenzaldehído).
- Derivatizar la mezcla del compuesto 3 a diastereoisómeros, con un derivado de ácido (cloruro de naproxeno) a partir de una esterificación.
- Analizar la mezcla del par de diastereoisómeros, para su determinación estructural por RMN y valorar la capacidad de ácidos quirales como agentes de resolución.
- Valorar la capacidad de la RMN para el análisis de crudos de reacción para mezclas diastereoméricas.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Capítulo 5: Resultados y Discusión

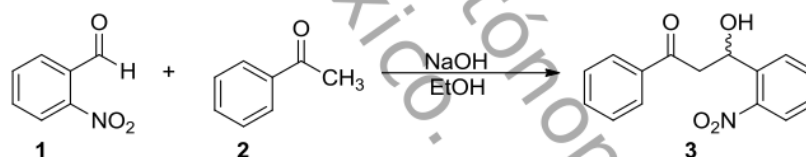
CAPÍTULO 5

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE MEZCLAS RACÉMICAS DE β -HIDROXICETONAS.

5.1.1 SÍNTESIS DEL β -HIDROXICETONA A PARTIR DE LA CONDENSACIÓN DEL 2-NITROBENZALDEHIDO Y ACETOFENONA EN MEDIO BÁSICO, 3.

Los compuestos **3** y **33** se sintetizaron como mezclas racémicas a partir de la metodología reportada por Alarcon y colaboradores. En el siguiente esquema se muestra la reacción correspondiente al 2-nitrobenzaldehído y la acetofenona. Esquema 14.¹³



Esquema 14.

La mezcla **3** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 90%. Fue purificada por recristalización, con punto de fusión de 124.5 °C.¹⁴ El producto **3**, fue caracterizado por RMN de ^1H y ^{13}C y las señales confirman la estructura propuesta, en la figura 8 se muestra la numeración empleada con fines de elucidación de los espectros obtenidos.

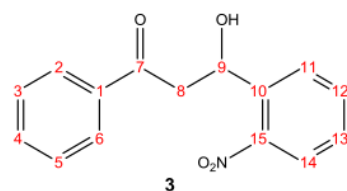
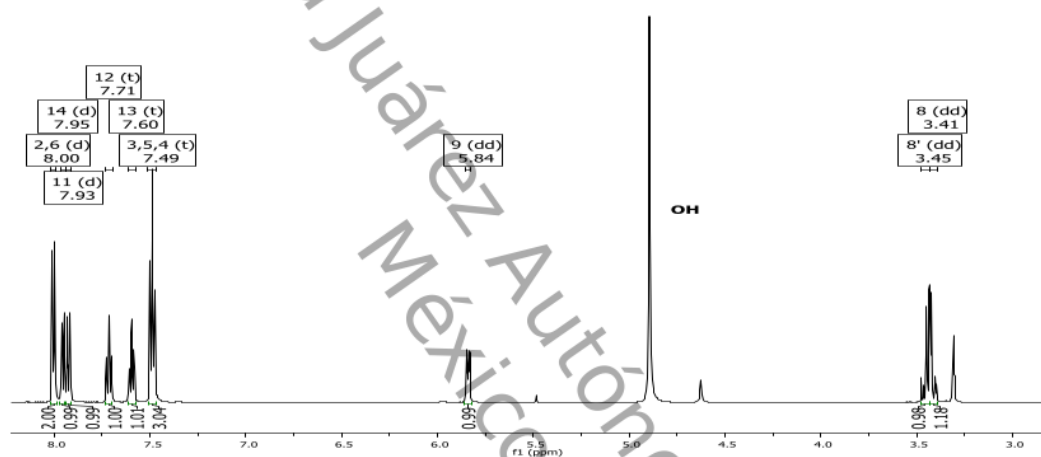


Figura 8.

El espectro **1** de RMN de hidrógeno que se obtuvo para el 3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona, **3**, se muestra a continuación y la asignación de señales se



resumen en la **Tabla 1**.

Espectro 1. RMN – H¹ (600 MHz, CDCl₃) del compuesto 3

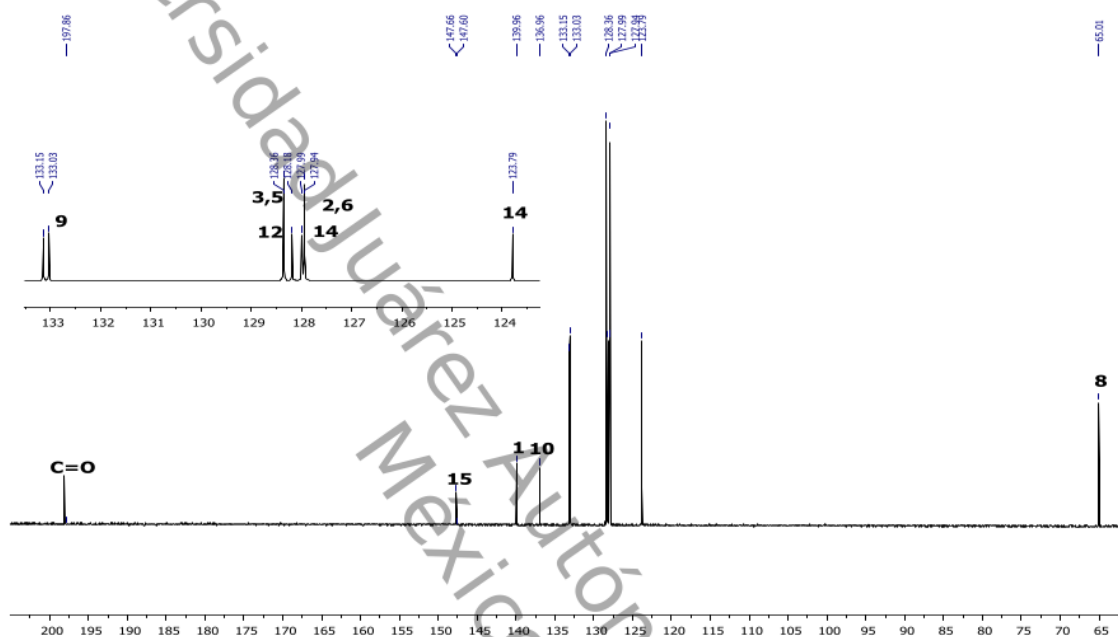
1

Tabla 1. Asignación de señales del espectro de ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ ppm	I, m, J (Hz)	Asignación
3.41	1H, dd (3.6, 16.8)	H8
3.45	1H, dd, (7.8, 16.2)	H8'
4.89	OH, s	OH
5.84	1H, dd, (4.2, 3.6)	H9
7.49	3H, t, (7.8)	H3,H5,H4
7.60	1H, t, (7.2)	H13
7.71	1H, t, (7.5)	H12
7.93	1H, d, (8.4)	H11
7.95	1H, d, (8.4)	H14
8	2H, d, (7.8)	H2,H6

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno del compuesto **3**, se observa en 3.41 ppm una señal doble de doble que integra para un hidrógeno y con las siguientes constantes de acoplamiento (J): 3.6 y 16.8 Hz, esta señal se asignó para uno de los hidrógenos diasterotópicos del grupo metileno ubicado en la posición 8. En 3.45 ppm se aprecia una señal doble de doble con constantes de acoplamiento de 7.8 y 16.2 Hz, que integra para un hidrógeno, la cual se asignó para el otro hidrógeno diasterotópico del grupo metileno ubicado en la posición 8. En 4.89 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno, esta se asignó al hidrógeno del grupo -OH. Por otra parte se observa en 5.84 ppm una señal identificada como doble de doble con constantes de acoplamiento de 4.2 y 3.6 Hz e integra para un hidrógeno, fue asignada para el hidrógeno del grupo metileno ubicado en la posición 9. En 7.49 ppm se aprecia una señal triple con una constante de acoplamiento de 7.8 Hz, que integra para tres hidrógenos, asignada a los hidrógenos enlazados a los carbonos 3, 5 y 4 del anillo aromático A; en 7.60 y 7.71 ppm se aprecian dos señales triples con constantes de acoplamiento de 7.2 y 7.5 Hz respectivamente, estas integran cada una para un hidrógeno, individualmente y se asignaron para los hidrógenos aromáticos enlazados al carbono 13 y 12. De igual manera en 7.93 y 7.95 ppm se observan dos señales dobles ambas con constante de acoplamientos de 8.4 Hz, que integran para un hidrógeno cada una, correspondientes a los hidrógenos aromáticos enlazados a los carbonos 11 y 14. Por último encontramos una señal doble en 8 ppm con una constante de acoplamiento de 7.8 Hz, que integra para dos hidrógenos, la cual se asignó para los hidrógenos enlazados en el carbono 2 y 6.

El Espectro 2 de RMN de ^{13}C que se obtuvo para la mezcla 3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona, **3**, se muestra a continuación y la asignación de señales se resume en la tabla 2.



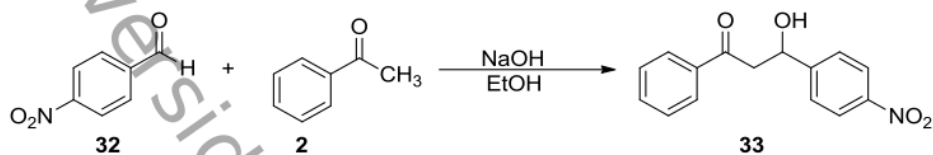
Espectro 2. RMN – ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) del compuesto **3**

Tabla 2. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)

δ ppm	Asignación
65.49	C8
124.30	C14
128.44	C2, C6
128.49	C13
128.68	C11
128.86	C3, C5
133.03	C9
133.53	C4
133.65	C12
137.45	C10
140.48	C1
148.15	C15
198.60	C=O

En el espectro de RMN – ^{13}C del compuesto 3, se observa en la región de los carbonos con hibridación sp^3 las dos señales esperadas para la estructura, en 65.49 ppm una señal, asignada a los C8 y C9. En 124.30 ppm se observa la señal asignada al C14; por otro lado la señal que se encuentra en 128.44 ppm le fue asignada a los C2 y C6. En 128.49 y 128.68 ppm se encuentran dos señales la primera se asignó al C13 la otra se asignó al C11. En 128.86 ppm se aprecia la señal asignada a los C3 y C5. Las señales encontradas en 133.53 y 133.65 ppm fueron asignadas a los C4 y C12. En campos relativamente más bajos se identificaron ¹ las señales de los tres carbonos *ipso* esperadas dentro de la estructura: en 137.45 ppm ² se observa la señal asignada al carbono de la posición C10. En otra región del espectro se encontró una señal en 140.48 la cual corresponde al C1 y por último, ligeramente más desplazada se asignó la señal del carbono C15 en 148.15 ppm. Por último se observó la señal en 198.60 ppm la cual fue asignada para el carbono de la posición 7 correspondiente al grupo carbonilo de la molécula.

5.1.2 SÍNTESIS DE LA β -HIDROXICETONA A PARTIR DE LA CONDENSACIÓN DEL 4-NITROBENZALDEHIDO Y ACETOFENONA EN MEDIO BÁSICO, 33.



Esquema 15.

La reacción tuvo como resultados un rendimiento de 98.3 % del compuesto **33** y un punto de fusión de 98 – 99 °C.

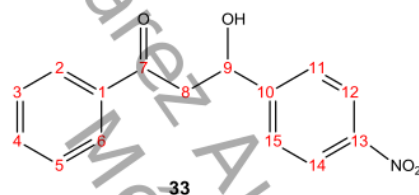
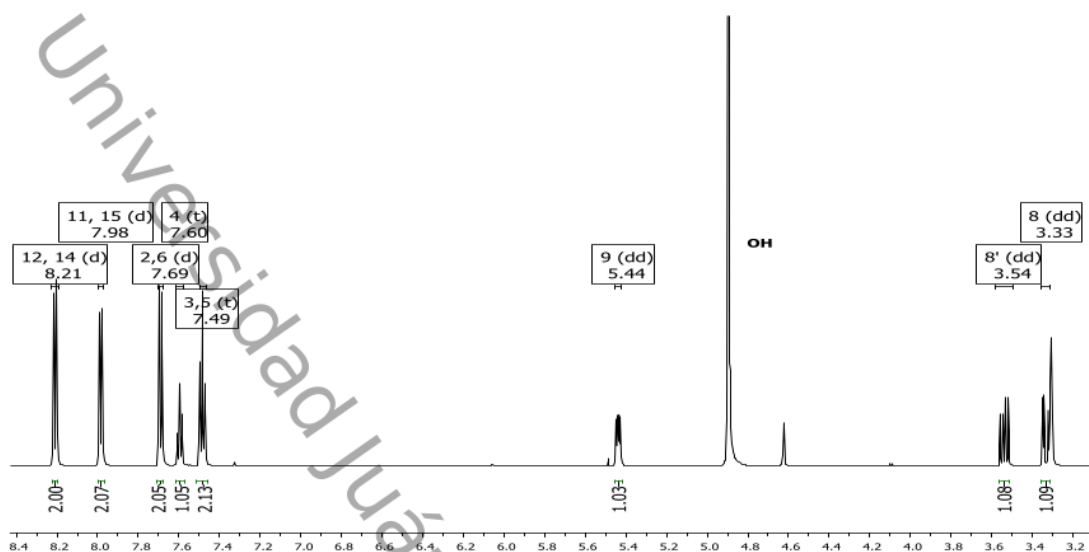


Figura 9. Estructura del 3-Hidroxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona

El espectro **3** de RMN de ¹H que se obtuvo para 3-hidroxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona se muestra a continuación y la asignación de señales se resume en la tabla 3.



Espectro 3. RMN – ^1H (600 MHz, CDCl_3) del compuesto 33

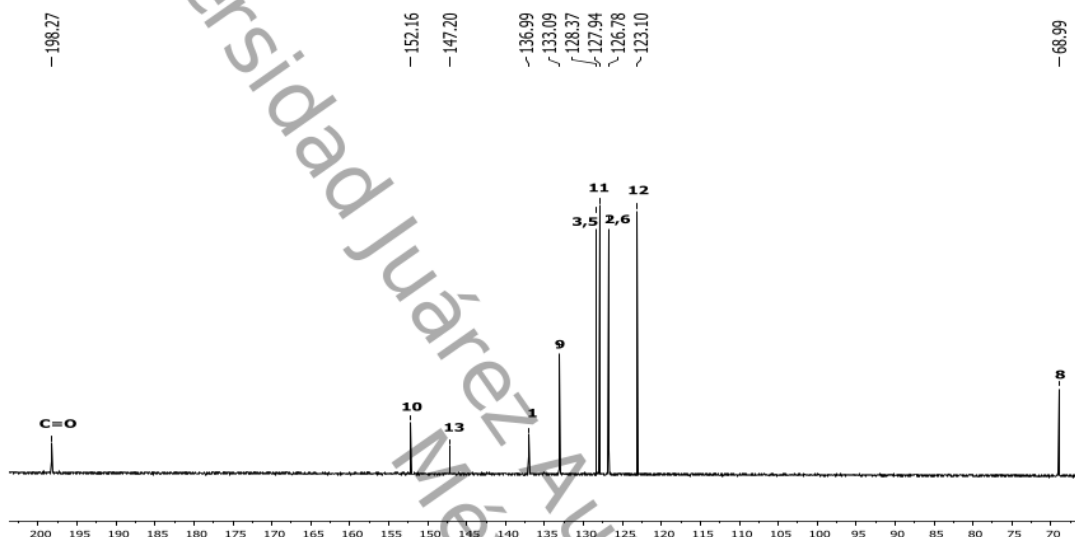
Tabla 3. Asignación de señales del espectro de ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

δ ppm	$1, m, J$ (Hz)	Asignación
3.33	1H, dd, (4.8, 16.8)	H8
3.54	1H, dd, (8.4, 14.4)	H8'
4.90	1H, s	-OH
5.44	1H, dd, (4.8, 8.4)	H9
7.49	2H, t, (7.8)	H3, H5
7.60	1H, t, (7.2)	H4
7.69	2H, d, (9)	H2, H6
7.98	2H, d, (7.8)	H11, H15
8.21	2H, d, (8.4)	H12, H14

En el espectro de RMN – ^1H del compuesto **33**, en este espectro se puede observar una señal centrada en 3.33 ppm identificada como doble de doble con una constante de acoplamiento de 4.8 y 16.8 Hz la cual integra para un hidrógeno, asignada a uno de los hidrógenos enlazados al carbono 8 es decir al grupo metileno. En el mismo espectro se encuentra una señal centrada en 3.54 ppm identificada como doble de doble con constantes de acoplamiento de 8.4 y 9 Hz, la cual integra para un hidrógeno, asignada a uno de los hidrógenos del grupo metileno de la posición 8. En 4.90 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno, asignada al hidrógeno del grupo –OH. En 5.44 ppm se tiene

una señal centrada identificada como doble de doble con constante de acoplamiento de 4.8 y 8.4 Hz, que integra para un hidrógeno la cual se asignó al metino de la posición 9. La señal triple centrada en 7.49 ppm con constante de acoplamiento de 7.8 Hz la cual integra para dos hidrógenos, se asignó para hidrógenos aromáticos homotópicos por simetría enlazados al carbono 3 y 5. La señal triple centrada en 7.60 ppm con constante de acoplamiento de 7.2 Hz que integra para un hidrógeno fue asignada al hidrógeno aromático enlazado al carbono 4. La señal que se aprecia centrada en 7.69 ppm identificada como un doble con una constante de acoplamiento de 9 Hz, que integra para dos hidrógenos es asignada a los hidrógenos simétricos enlazados en el anillo aromáticos sobre los carbonos 2 y 6, de igual manera la señal identificada como doble que se encuentra centrada en 7.98 con una constante de acoplamiento de 7.8 Hz, que integra para dos hidrógenos fue asignada a los hidrógenos simétricos del anillo aromáticos enlazados sobre los carbonos 11 y 15. Por último se encuentra una señal centrada en 8.21 ppm identificada como un doble con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz, la cual integra para dos hidrógenos, correspondientes a los hidrógenos aromáticos enlazados al carbono 12 y 14.

El espectro 4 de RMN de ^{13}C que se obtuvo el 3-hidroxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona se muestra a continuación y la asignación de señales se resume en la tabla 4.



Espectro 4. RMN – ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) del compuesto 33

Tabla 4. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)

δ ppm	Asignación
68.99	8
123.10	C12
126.78	C2,C6
127.94	C11
128.37	C3,C5
133.09	C9
136.99	C1
147.20	C13
152.16	C10
198.27	C=O

En el espectro de RMN – ^{13}C del compuesto 46, encontramos una señal en 68.99 ppm la cual fue asignada al C8; en 123.10 ppm se aprecia una señal asignada al C12. En 126.78 ppm se observa la señal correspondiente a los C2 Y C6. Al C11 le

fue asignada la señal que se observa en 127.94, por otra parte la señal que se encuentra en 128.37 ppm es la señal correspondiente al C3 y C5. En 133.09 ppm se tiene la señal que se le asignó al C9, en 136.99 ppm se observa la señal del carbono *ipso* C1. Las señales que se encuentran en 147.20 y 152.16 ppm fueron asignadas a los C13 y C10. Por último, en 198.27 se aprecia la señal correspondiente al carbono ubicado en la posición 7, correspondiente al grupo carbonilo de la molécula analizada.

5.2 SÍNTESIS DEL CLORURO DE NAPROXENO.

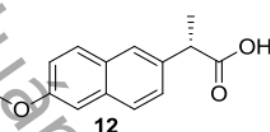
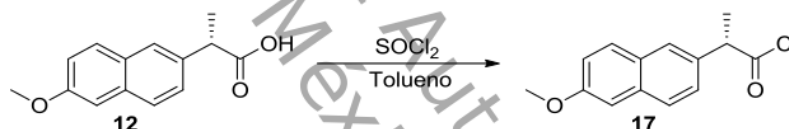


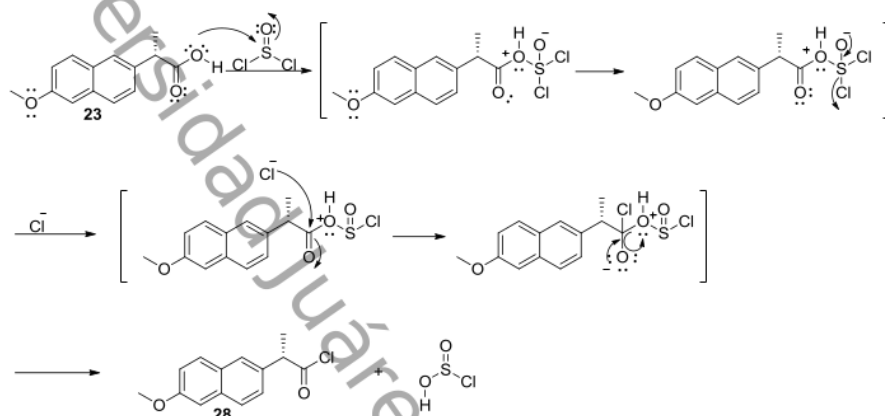
Figura 10. Naproxeno



Esquema 16. Reacción general de la síntesis de cloruro de (S)-2-(6-metoxi-2-naftil) propionil

2 Se obtuvo un polvo blanco – amarillo con un rendimiento del crudo de reacción de 99 %. El cual fue tratado de una manera especial, es decir disuelto en éter etílico, evaporando el disolvente en el rotavapor a vacío. Posteriormente se colocó a alto vacío por una hora para eliminar el exceso cloruro de tionilo, disolvente y además al contacto con la atmosfera se descompone nuevamente a naproxeno. En el esquema 18 se muestra una propuesta mecanística para esta reacción, como primer paso se tiene el ataque nucleofílico del par de electrones libres del oxígeno del hidroxilo del grupo carboxilo hacia el átomo de azufre del cloruro de tionilo provocando el desplazamiento de un ion cloruro y formándose un intermediario de clorosulfito de naproxeno que se encuentra protonado, posteriormente el ion cloruro lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica sobre el grupo

carbonilo del clorosulfito, favoreciendo por desplazamiento electrónico la salida del anión clorosulfito, que es un grupo saliente y se descompone en dióxido de azufre y ácido clorhídrico, obteniéndose así el cloruro de ácido correspondiente.



Esquema 17. Mecanismo de formación del cloruro (S)-2-(6-Metoxi-2-naftil) propionil con SOCl₂

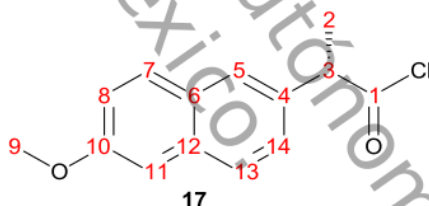
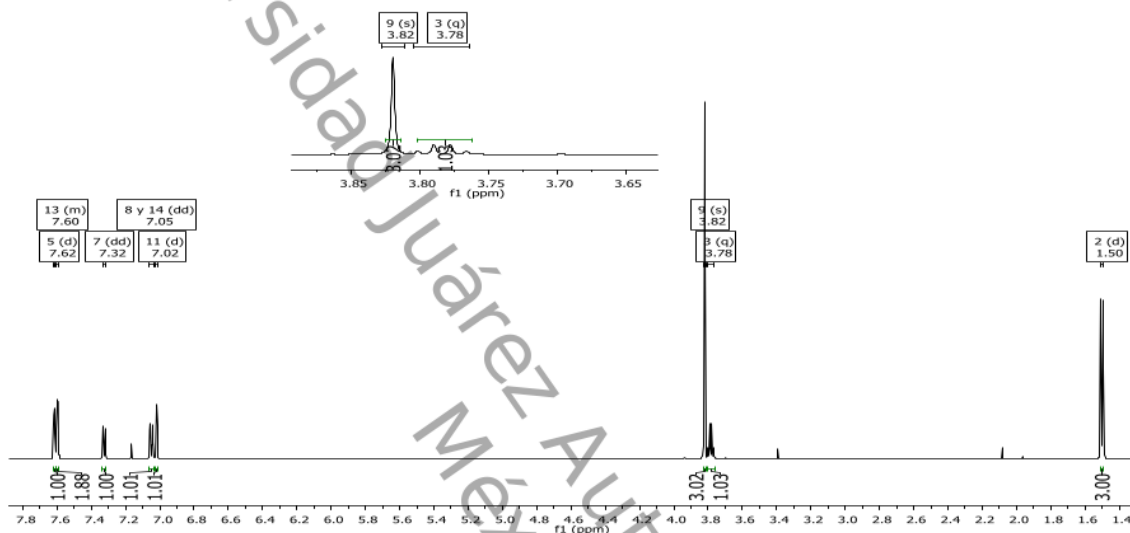


Figura 11. Estructura del (S)-2-(6-Metoxi-2-naftil) propionil

1

El espectro 5 de RMN de ^1H que se obtuvo para cloruro de (S)-2-(6-metoxi-2-naftil) propionil se muestra a continuación y la asignación de señales se resume en la tabla 5.



Espectro 5. RMN – ^1H (600 MHz, CDCl_3) del compuesto 17

1

Tabla 5. Asignación de señales del espectro de ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

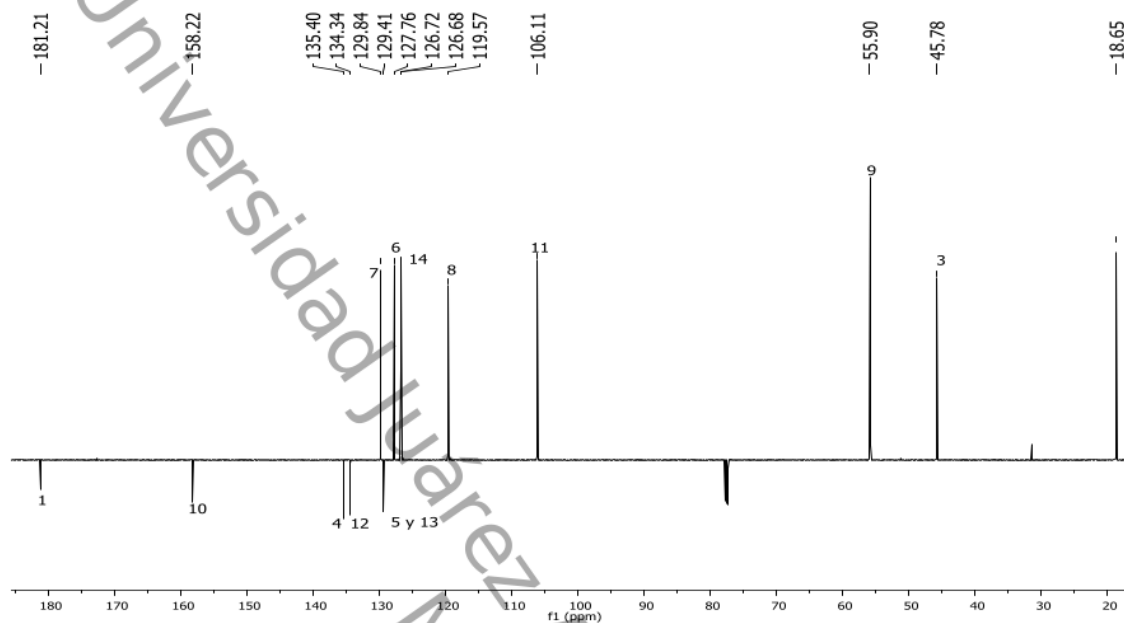
δ ppm	I, m, J (Hz)	Asignación
1.50	3H, d, (7.2)	H2
3.78	1H, q, (6.6, 7.2)	H3
3.82	3H, s	H9
7.02	1H, d, (1.8)	H11
7.05	2H, dd, (2.4, 9)	H8, H14
7.32	1H, dd, (1.8, 8.4)	H7
7.60	1H, m	H13
7.62	5H, d, (2.4)	H5

2

En el espectro de RMN – ^1H del compuesto 17, se observa una señal doble en 1.50 ppm la cual integra para tres hidrógenos, asignada para los hidrógenos enlazados al carbono 2 es decir para el grupo metilo de la posición 2. En 3.78 ppm se aprecia una señal cuádruple que integra para un hidrógeno, asignada al

hidrógeno del grupo metino de la posición 3. La señal simple observada en 3.82 ppm que integra para tres hidrógenos corresponde al grupo metilo de la posición 9 enlazado al oxígeno, es decir corresponde al grupo metoxilo de la molécula. En 7.02 ppm se tiene la presencia de una señal doble la cual integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno aromático enlazado en el carbono 11. La señal doble de doble que se tiene en 7.05 y la cual integra para dos hidrógenos fue asignada a los hidrógenos aromáticos enlazados en el carbono 8 y 14. La señal doble de doble observada en 7.32 ppm integra para un hidrógeno la cual corresponde para el hidrógeno enlazado en el carbono 7, la multiplicidad observada en 7.60 ppm que integra para un hidrógeno fue asignada para el hidrógeno aromático enlazado en el carbono 13. Por último para el hidrógeno enlazado al carbono 5, se le asignó la señal doble encontrada en 7.62 ppm.

El espectro 6 de RMN de ^{13}C que se obtuvo para cloruro de (S)-2-(6-metoxi-2-naftil) propionil se muestra a continuación y la asignación de señales se resume en la tabla 6.



Espectro 6. RMN – ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) del compuesto 17

Tabla 6. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)

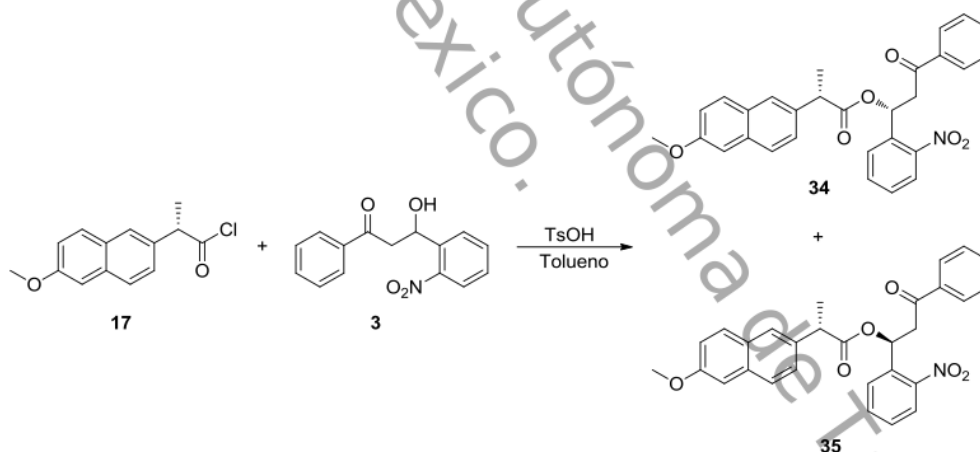
δ ppm	Asignación
181.21	C=O
158.22	C10
135.40	C4
134.34	C12
129.84	C7
129.41	C5, C13
127.76	C6
126.72	C14
119.57	C8
106.11	C11
55.90	C9
45.78	C3
18.65	C2

1

En el espectro de RMN – ^{13}C del compuesto 17, la señal observada en 181.21 ppm fue asignada al carbono de la posición 1, correspondiente al grupo carbonilo

C=O de la molécula. En 158.22 ppm se observa la señal asignada al carbono ipso C10. Encontramos en 135.40 la señal para el carbono ipso C4 y en 134.34 ppm se encuentra la señal asignada al C12. En 129.84 y 129.41 ppm se aprecia la señal correspondiente al C7 y la señal asignada al C5 y C13. En 127.76 ppm apreciamos la señal del C6 y por 126.72 la señal asignada al C14. En 119.57 ppm se observa la señal para el C8. Por otra parte la señal localizada en 106.11 ppm fue asignada al C11. La señal asignada para el C9 es el que se encuentra en 55.90 ppm la cual corresponde al carbono del grupo metoxilo y la señal asignada al C3 es la que se localiza en 45.78 ppm asignada al carbono del grupo metino. Por último la señal ubicada en 18.65 ppm se asignó al C2 correspondiente al grupo metilo.

5.3 PREPARACIÓN DEL PAR DIASTEROMÉRICO DE LA 2-BETAHIDROXICETONA CON EL CLORURO DE NAPROXENO.



Esquema 18. Resolución de la mezcla racémica de 3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona con cloruro de (S)-2-(6-Metoxi-2-naftil) propionil

Se observó la presencia de un cristal amarillo de olor agradable (dulce), al cual se le realizó cromatografía en capa fina del crudo de reacción y se observó la presencia de dos productos, sin la presencia de materia prima, lo que nos dio

pauta a la separación por cromatografía en columna con sílice y alúmina, sin obtener éxitos debido a la descomposición de los productos. Por último, se optó por una cristalización preferencial la cual no tuvo éxito en cuanto a la separación de los productos. Por esta razón, fue imposible determinar la conversión, el exceso diastereomérico, la selectividad y el rendimiento de la reacción. Sin embargo la mezcla de reacción se le midió punto de fusión el cual fue de 179 – 181, cabe mencionar que es un producto no reportado y se caracterizó por RMN de ^1H y ^{13}C . Las cuales se muestran en el espectro 13 y 14.

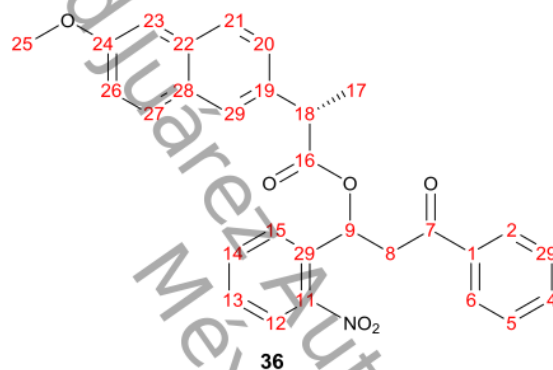
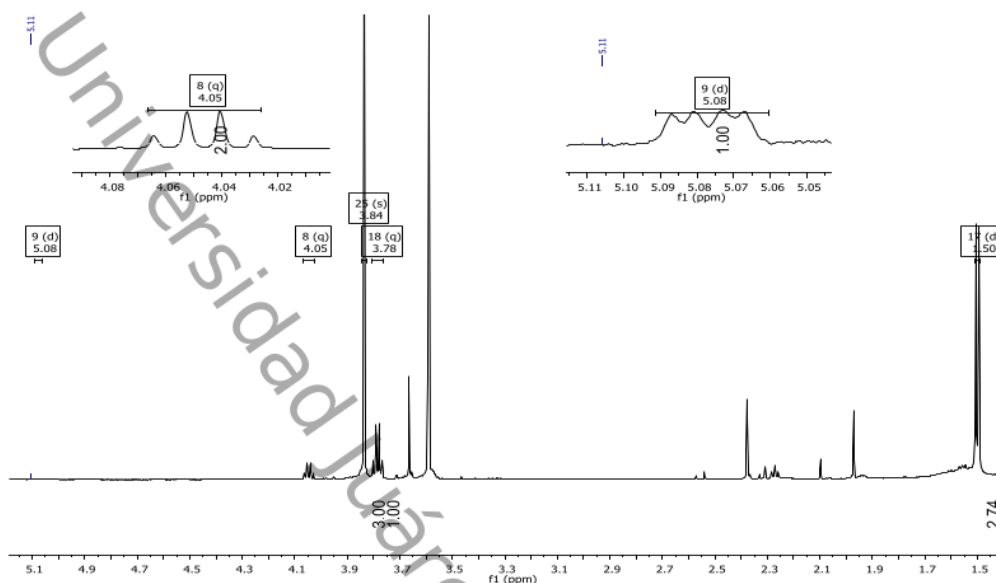


Figura 12. Estructura de la mezcla racémica

El espectro 7 de RMN de ^1H que se obtuvo para el compuesto **36** se muestra a continuación y la asignación de señales se resume en la tabla 7.



Espectro 7. RMN – ^1H (600 MHz, CDCl_3) de la mezcla diastereomérica 36

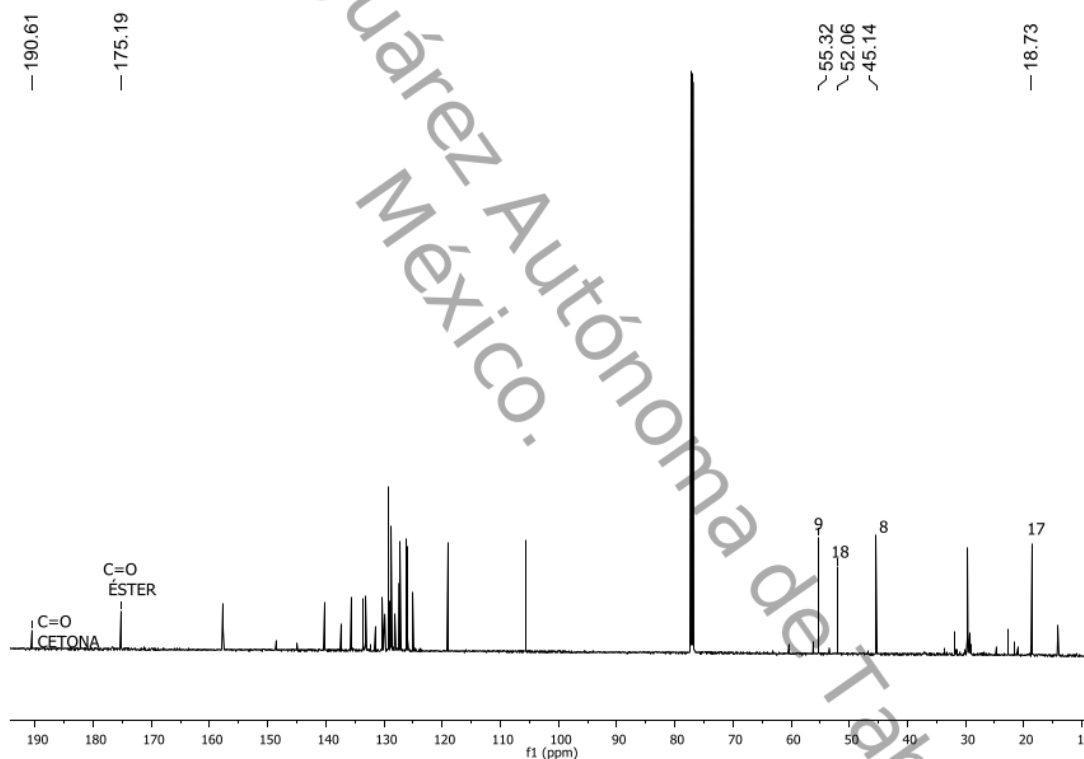
Tabla 7. Asignación de señales del espectro de ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

δ ppm	I, m, J (Hz)	Asignación
1.51	3H, d, (7.2)	H17
3.78	1H, q, (7.2)	H18
3.84	3H, s	H25
4.05	2H, q, (6.9)	H8
5.08	1H, dd, (3.6, 3.6)	H9

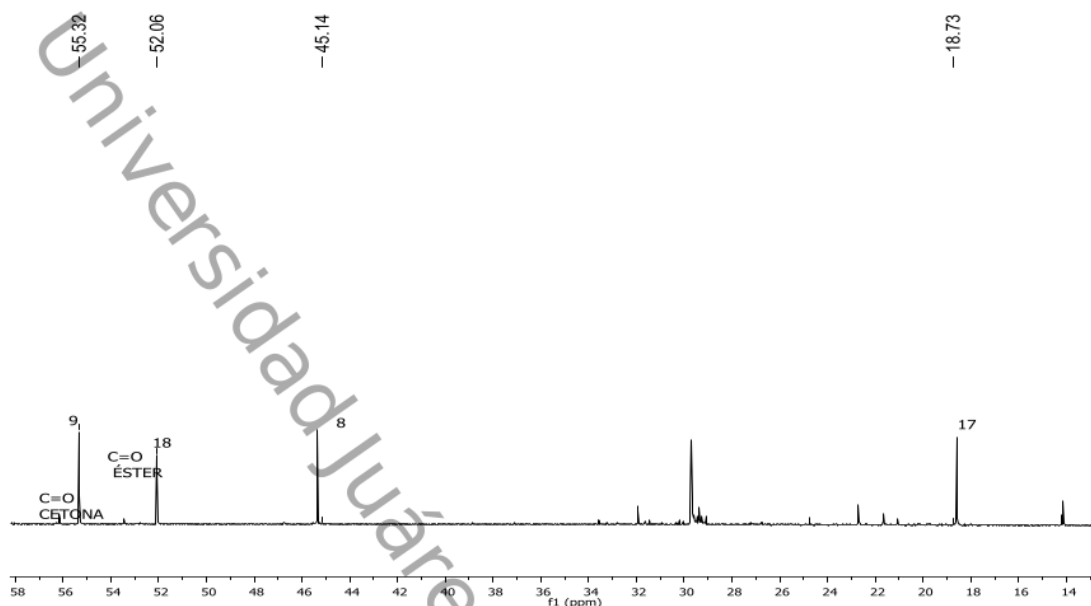
En el espectro de RMN – ^1H del compuesto **47** presenta una expansión donde se encontraron las señales más importantes, cabe señalar que es la parte donde se llevó la esterificación entre la dos moléculas es decir la formación del enlace entra la molécula del producto aldólico (β -hidroxicetona) y el agente de resolución (cloruro de naproxeno), en este espectro, se observa una señal centrada en 1.51 ppm identificada como doblete con una constante de acoplamiento de 7.2, la cual integra para tres hidrógenos, asignada para los hidrógenos enlazados al carbono 17 los cuales es un grupo metilo correspondientes al naproxeno. En 3.78 ppm se observa una señal cuádruple, la cual integra para un hidrógeno, asignada al metino de la posición 18. Por otro lado en campos ligeramente más bajos, en 3.84 ppm, se sitúa el singulete de los tres hidrógenos del grupo metoxilo de la posición, el efecto inductivo del oxígeno del grupo funcional ejerce una desprotección sobre

estos hidrógenos desplazándolos a campos más bajos. La señal centrada en 4.05 ppm fue identificada como cuádruple con dos constantes de acoplamiento una de 6.6 y otra de 7.2 Hz, esta señal integra para dos hidrógenos y fue asignada al grupo metileno de la posición 8. De igual manera se observó una señal identificada como doble en 5.08 ppm con una constante de acoplamiento de 3.6 Hz, la cual integra para un hidrógeno y que fue asignada para el grupo metilo de la posición 9.

1 El espectro **8** de RMN de ^{13}C que se obtuvo para el compuesto **36** se muestra a continuación y la asignación de señales se resume en la tabla 8.



Espectro 8. RMN – ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) de la mezcla diastereomérica **36**



Ampliación del espectro 8: de RMN – ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) de la mezcla diastereomérica 36

Tabla 8. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)

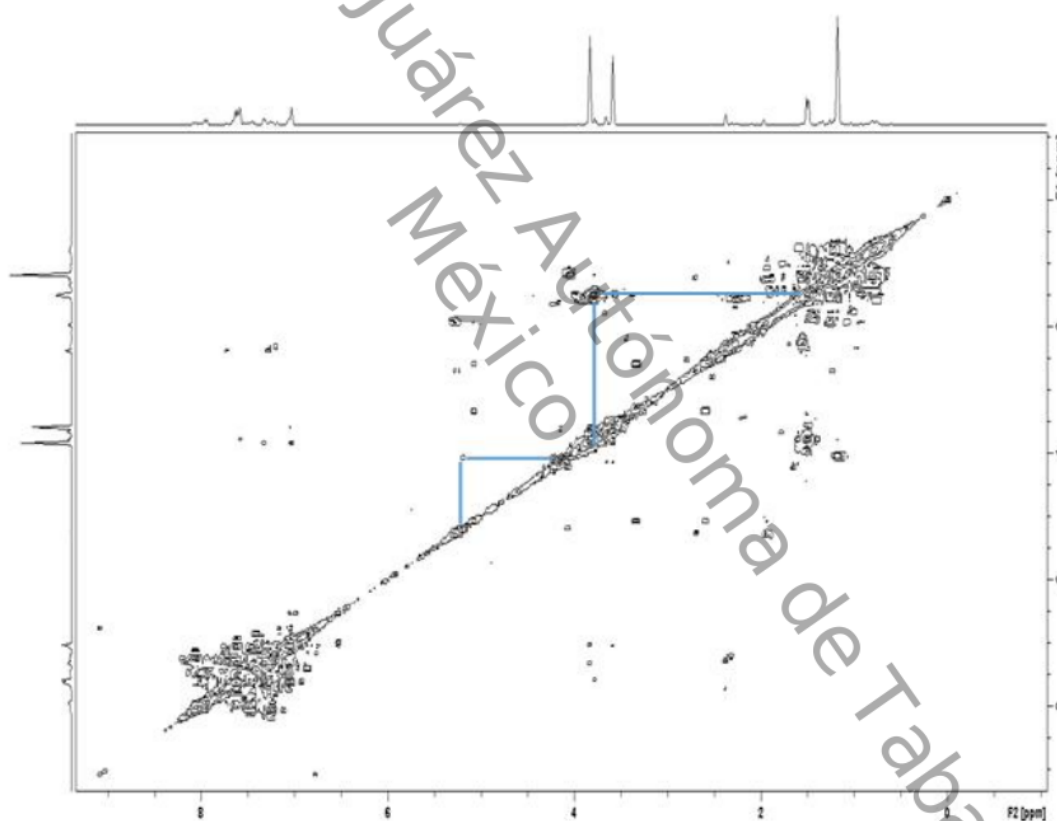
δ ppm	Asignación
18.43	C17
45.14	C8
52.06	C18
55.32	C9
175.19	C=O ester
190.61	C=O cetona

El Espectro de RMN- ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) presenta una expansión donde se encuentran las señales más importantes, se observa una señal en 18.43 ppm la cual fue asignada a C17. Dicho carbono pertenece al grupo metilo de la molécula de naproxeno. En 45.14 ppm se encuentra una señal asignada a C8, la cual corresponde al grupo metileno. En 52.06 ppm se observa la señal asignada a C18 la cual corresponde al carbono del grupo metino. De igual manera la señal observada en 55.32 ppm fue asignada al C9 el cual corresponde a la señal del carbono del grupo metino. En 190.61 ppm hay una señal que fue asignada al carbono del carbonilo correspondiente a la cetona, la cual se encuentra en la

posición C7, en 175.19 ppm se encuentra una señal la cual fue asignada al grupo carbonilo del grupo éster correspondiente al carbono ubicado en la posición 16, lugar donde se realiza la esterificación entre las dos moléculas.

Análisis de la espectroscopia bidimensional y heteronuclear de la mezcla diastereomérica 36

Se realizó el espectro bidimensional de correlación homonuclear COSY, así como los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC Y HMBC. Las principales interacciones encontradas se muestran en los espectros 9, 10 y 11 y

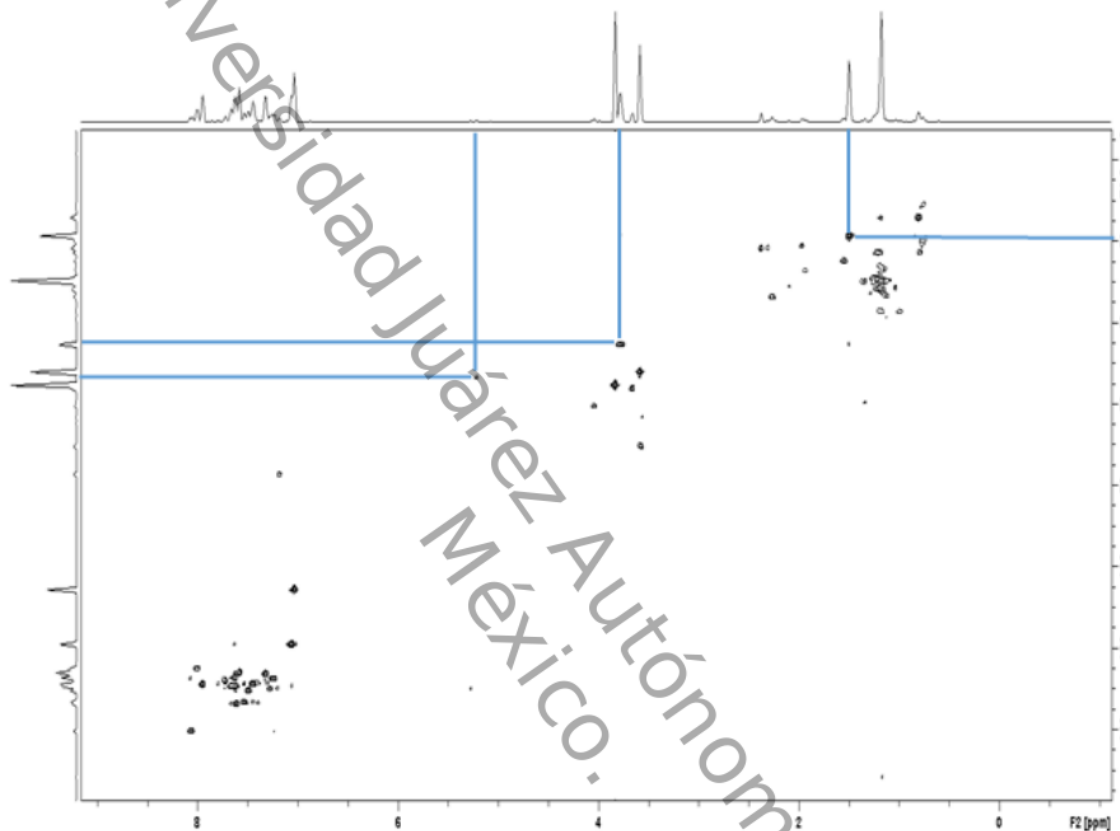


se resumen en la tabla 1.

Espectro 9. RMN – COSY (600 MHz, CDCl₃) de la mezcla diastereomérica 36

El espectro de RMN – COSY nos muestra las correlaciones de los hidrogenos a tres enlaces de H17 y H18 los cuales tienen correlaciones homonucleares, las

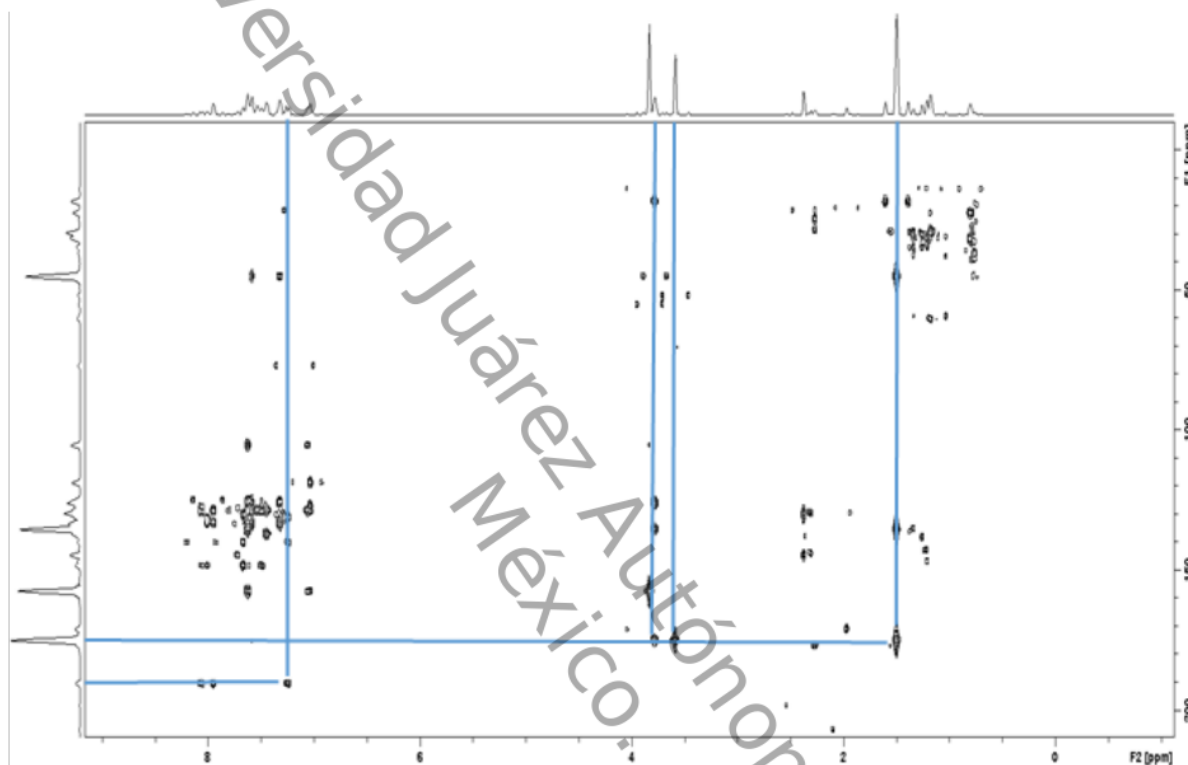
cuales se pueden confirmar con las constantes de acoplamiento (7.2 Hz) determinadas en el espectro de ^1H . De igual manera se observan las



correlaciones de los hidrogenos H8 y H9, de acuerdo a sus constantes de acoplamiento (7.2 Hz).

Espectro 10. RMN – HSQC (600 MHz, CDCl_3) de la mezcla diastereoemrica 36

El espectro de RMN – HSQC se pueden observar la correlacion de H9 con el carbono que se encuentra en 55.32 ppm asignado al carbono de la posicion 9. De igual manera se pueden observar las correlaciones de H17 con el carbono que se encuentra en 18.43 ppm, el cual ocupa la posicion 17. De igual manera encontramos la correlación de H17 con el carbono que se encuentra en 52.06 ppm. De acuerdo a estas correlaciones podemos concluir la estructura de la molécula.



Espectro 11. RMN – HMBC (600 MHz, CDCl₃) ¹de la mezcla diastereomérica 36

En el espectro de RMN – HMBC podemos concluir que a pesar de que se realizó el estudio del crudo de reacción, la resonancia resultó muy útil para la elucidación de la estructura de nuestro compuesto y para la valoración de la eficacia que tiene los derivados de ácidos quirales como agentes de resolución para la formación de diastereoisómeros de este tipos de mezclas, ya que se observaron las señales características de dicho compuesto, cabe mencionar que se observa la correlación que tienen los carbonilos con los hidrógenos correspondientes, se observa el carbonilo correspondiente a la amida que tiene correlaciones con los hidrógenos alifáticos y de igual manera se puede observar el carbonilo de cetona.

el cual tiene correlaciones con los hidrógenos aromáticos lo que nos permitió una mejor elucidación en la molécula. Lo antes mencionado se puede observar en la correlación que existe entre H17 con el carbono que se encuentra en 175.19 ppm el cual corresponde al carbono de la posición 1, el cual corresponde al carbonilo del grupo éster de la molécula 47. De igual manera tenemos la correlación del H18 con el carbono que se encuentra en 175.19 ppm, correspondiente al grupo carbonilo del grupo éster de la molécula. Se puede observar las correlaciones de H2 Y H6 con el carbono que se encuentra en 190.61 ppm de la posición 7, correspondiente al carbonilo del grupo cetona.

Tabla 9. Correlaciones de los espectros bidimensionales: Homonuclear y Heteronuclear

Espectro	Correlación encontrada
COSY	H17, H18
COSY	H8, H9
HSQC	C9, H9
HSQC	C17, H17
HSQC	C18, H18
HMBC	C16, H17
HMBC	C16, H18
HMBC	C7, H2
HMBC	C7, H6

A pesar de que se analizó el crudo de reacción se encontraron datos espectroscópicos útiles para la identificación de la mezcla del par de diastereomérico. Sin embargo los diversos intentos de separación con los recursos disponibles fueron infructuosos, llevando a la descomposición de los productos, esto marca un reto a futuro para la aplicación de otros métodos de separación que posibilite el aislamiento de la mezcla diastereomérica.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Capítulo 6:

Parte

Experimental

CAPITULO 6

En este capítulo se describen y discuten las condiciones empleadas en cada una de las etapas de síntesis, así como los métodos analíticos empleados.

6.1 ASPECTOS METODOLÓGICOS GENERALES

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC, HSQC se obtuvieron en el espectrómetro de RMN: Bruker (600MHz), usando TMS como referencia interna. Las asignaciones de ^1H se confirmaron con técnicas de correlación de ^1H - ^1H y ^1H - ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento en (J) MHz. La numeración usada para la elucidación espectroscópica es independiente a la nomenclatura.

Las rotaciones ópticas $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$ se determinaron en un polarímetro Pekin Elmer Modelo 341 a 25°C utilizando la línea D de sodio.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fisher –Jones y no fueron corregidos.

Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron hechas en cromatofolios Merck de Gel de sílice 60 con indicador fluorescentes 254nm, con un espesor de 0.2 nm detectándose los productos con luz ultravioleta a 254 y 365 nm.

Para las cromatografías en columna se utilizó Gel de sílice 60 (0.063-0.220mm) Aldrich.

Todos los reactivos empleados para la síntesis, así como para la caracterización espectroscópica fueron de grado analítico y espectroscópico respectivamente. (Sigma Aldrich).

6.2 SÍNTESIS DEL β -HIDROXICETONA A PARTIR DE LA CONDENSACIÓN DEL 2-NITROBENZALDEHIDO Y ACETOFENONA EN MEDIO BÁSICO.

De acuerdo a la literatura consultada la síntesis del 2-nitro- β -hidroxiketona **3** consistió en una reacción aldólica entre el aldehído sustituido **1** y la correspondiente acetofenona **2** en presencia de una solución acuosa básica al 0.02 M y 3 mL de etanol, siendo esta adicionada en un lapso de 20 minutos **3** conteniendo el matraz de reacción en un baño de hielo. Terminada la adición de la solución básica se dejó la reacción por un tiempo de 2.5 a 3.0 horas con agitación vigorosa dejando que el baño de hielo llegara a temperatura ambiente por sí solo. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF) cada 30 minutos, en contraste con la materia prima en donde se observó la presencia de un solo producto y el consumo total de la materia prima, obteniendo un $R_f = 0.19$ en una mezcla hexano/acetato de etilo 7:3. Se purificó por recristalización de par de disolventes Hex/DCM. Obteniendo como resultado un sólido blanco con rendimiento del 90%, $[\alpha]_D^{22} = 0.0$ y punto de fusión de 124.5 °C. **Esquema 14.**

6.3 SÍNTESIS DEL β -HIDROXICETONA A PARTIR DE LA CONDENSACIÓN DEL 4-NITROBENZALDEHIDO Y ACETOFENONA EN MEDIO BÁSICO.

3 Probada la metodología para la obtención del compuesto **3**, se procedió hacer la condensación aldólica de la acetofenona **2** y el 4-nitrobenzaldehído **32** para la obtención del compuesto **33**, bajo las mismas condiciones de reacción y purificación. **Esquema 15.** La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF) cada 30 minutos, en contraste con la materia prima en donde se observó la presencia de un solo producto y el consumo total de la materia prima, obteniendo un $R_f = 0.18$ en una mezcla hexano/acetato de etilo 7:3. **11** Se purificó por **3** recristalización de par de disolventes Hex/DCM. **2** Se obtuvo como resultado un

sólido blanco un rendimiento de 98.3 %, con un $[\alpha]_D^{22} = 0.0$ y punto de fusión de 125 °C.

6.4 SÍNTESIS DEL CLORURO DE NAPROXENO.

En un mortero con pistilo se maceraron dos tabletas de naproxeno comercial. Maceradas las tabletas se procedió a adicionar 10 mL de etanol y 2 gotas de ácido clorhídrico, agitando con el pistilo la muestra.

Se ensambló un equipo de destilación a vacío y la mezcla contenida en el mortero se filtró. Una vez filtrada se procedió a trasvasarla a un matraz redondo previamente limpio y pesado para así llevar al rota vapor para eliminar el disolvente, quedando el Naproxeno en el matraz en forma de un sólido de color blanco. Figura 12.

Nuevamente se procedió a pesar el naproxeno y una vez pesado se llevó a la estufa para su posterior secado.

Seco el naproxeno **12** se colocó 100 mg en un matraz redondo previsto de un agitador magnético, posteriormente se agregó 10 equivalentes de SOCl_2 , con 10 mL de éter etílico seco y se colocó a reflujo vigoroso por 1 hora.

Transcurrida la reacción se monitoreo por CCF y se observó el consumo total del compuesto **12** y se observó solo la presencia del compuesto **17** en forma de un sólido blanco en un rendimiento aproximado de 75-80 % con un punto de fusión de 85° C. Una vez confirmado el consumo de la materia prima **12** se procedió a evaporar el disolvente en el rotavapor y así eliminar restos de óxidos de azufre, eliminado lo anterior, seguidamente procedió a colocar la muestra 30 minutos a vacío para la total eliminación de los restos óxidos de azufre y las trazas de SOCl_2 .

6.5 RESOLUCIÓN DE LA 2-BETAHIDROXICETONA CON CLORURO DE NAPROXENO.

Terminada la síntesis del cloruro de naproxeno **17**, se procedió a diluir el 2-nitro- β -hidroxicetona **3** en éter o benceno resultando este último mejor disolvente para la reacción y se inyectó al matraz que contiene el cloruro de naproxeno **17** previamente sintetizado y posteriormente el matraz de reacción se colocó en un sistema a reflujo, previamente purgado en una atmósfera de nitrógeno.

Se dejó la reacción por una hora y media en condiciones de reflujo, monitoreando la reacción por CCF cada media hora, donde ²se observó por completo el consumo de la materia prima y la presencia de la mezcla diastereomérica del compuesto **34** y **35** en CCF. Estos compuestos fue imposible separarlos por cromatografía e columna, y cristalización preferencial. El rendimiento del crudo de reacción fue de 97.4 %. La mezcla fue caracterizada por RMN.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Capítulo 7

Conclusiones

CAPITULO 7

CONCLUSIONES

- ❖ Se obtuvieron los compuestos **3** y **33** con rendimientos mayores del 90 % por medio de una reacción de condensación aldólica de acetofenona con 2-nitrobenzaldehído o 4-nitrobenzaldehído. Obteniendo mezclas racémicas.
- ❖ A pesar de que se hizo el análisis del crudo de reacción los experimentos de RMN nuclear resultan ³¹útil para la determinación de la estructura de los compuestos contenidos en dicha mezcla así como para la evaluación de la eficacia de que tienen los derivados de ácidos quirales como agentes de resolución.
- ❖ Los derivados de ácidos quirales tienen la capacidad de derivatizar la mezcla de compuestos aldólicos del tipo β -hidroxicetonas a los diastereoisómeros correspondientes.
- ❖ Queda abierto un nuevo reto para la resolución de mezclas de β -hidroxicetonas a partir de agentes de resolución, así como el estudio de la separación de la mezcla de diastereoisómeros.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Capítulo 8

Referencias

CAPITULO 8

REFERENCIAS

1. Öge, A.; MAVIŞ, M. E.; YOLAÇAN, Ç.; & Aydoğan, F. *Turk J. Chem.*, **2012**, 36, 137.
2. Gryko D.; Giedyk M.; Chrominski. *Arkivoc*, **2014**; iv, 135.
3. Joshi N. N.; Jha S. C. *Arkivoc*, **2002**, vii, 167.
4. Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; & Palácios, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 2845-2874.
5. Guijarro, M. Yus. *The Origin of Chirality in the Molecules of Life: A revision from Awareness to the Current Theories and Perspectives of this Unsolved Problem*. RCS Publishing, **2008**.
6. Cintas. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4016-4024.
7. Stephens, T., Brynner, R. *Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine*, Cambridge, MA, Perseus, **2001**.
8. Wade, L. G. *Química Orgánica* volumen 1, Pearson, México, **2012**.
9. Quiroga, M. F. *Estereoquímica*, Editorial Síntesis, Madrid, **2007**.
10. Smith, M. B.; March, J. *March's Advance Organic Chemistry: Reactions Mechanisms, and Structure*. The United States of America. **2007**.
11. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of organic compounds*. New York. **1994**.
12. Aaron, C.; Dull, D.; Schumiegal, J. L.; Jaeger, D.; Ohashi, Y.; Masher, H. S. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2797.
13. Alarcón, E.; *Síntesis y Exploración de la Adición tipo Michael en Enonas y Determinación de la Actividad Antiinflamatoria de Nitrochalconas*. Tesis, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Cunduacán, Tabasco. Agosto **2014**.

- 9
14. Cravotto G.; Demetri A.; Nano G. M.; Palmisano A. P.; & Tagliapietra S.; *European Journal of Organic Chemistry*; **2003**; 2003; 4438-4444
15. Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Harry J. M.; List, B. *Journal American Chemical Society*, **2003**, 125, 2475-2479.
16. Subba, B. V.; Bhavani, A.; Yadav, J. S. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2011**, 22, 881– 886.
- 22
17. Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Tetrahedron*. **2011**, 67, 4412.
- 1
18. Yang, Y.; *et al.*, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2005**, 39, 815-818.
19. Blazewska, K.; Gadjia, T.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 2691-2702.
20. Dmitry A. G.; Evgeny N. C.; Levit, G. L.; Ezhikova M. A.; Kodess M. I.; Krasnov V.P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2013**, 24, 1240–1246.
21. Vakarov, S. A.; Gruzdev, D. A.; Sadretdinova, L. S.; Chulakov, E. N.; Pervova, M. G.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, 26, 312–319

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Anexos

ANEXOS

En este apartado presentamos los resultados de las caracterizaciones espectroscópicas de las moléculas de partida, dichos estudios se consideraron pertinente realizar con la finalidad de contar con datos de referencia útiles para la caracterización de los productos de reacción.

A. ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LAS MATERIAS PRIMAS

ACETOFENONA

La estructura de la acetofenona se muestra a continuación:

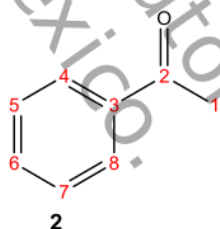
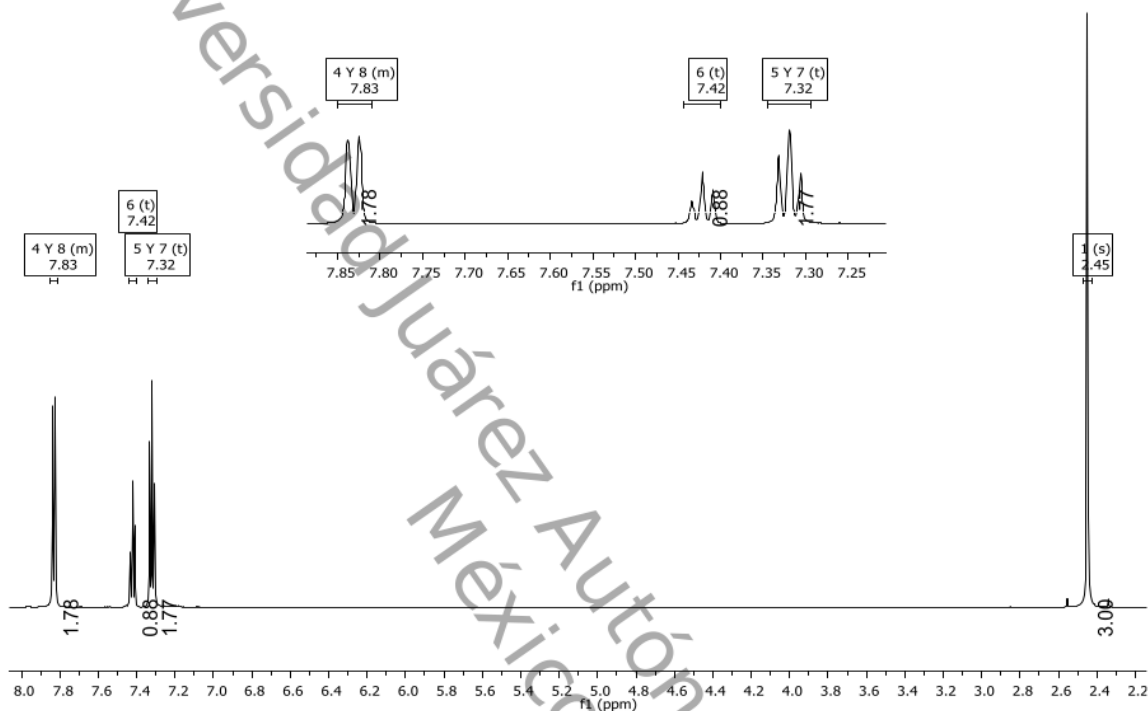


Figura 13. Estructura de la acetofenona

El espectro **12** de RMN- ^1H que se obtuvo para la acetofenona y la asignación de señales se resume en la Tabla 10.



Espectro 12. RMN – ^1H (600 MHz, CDCl_3)

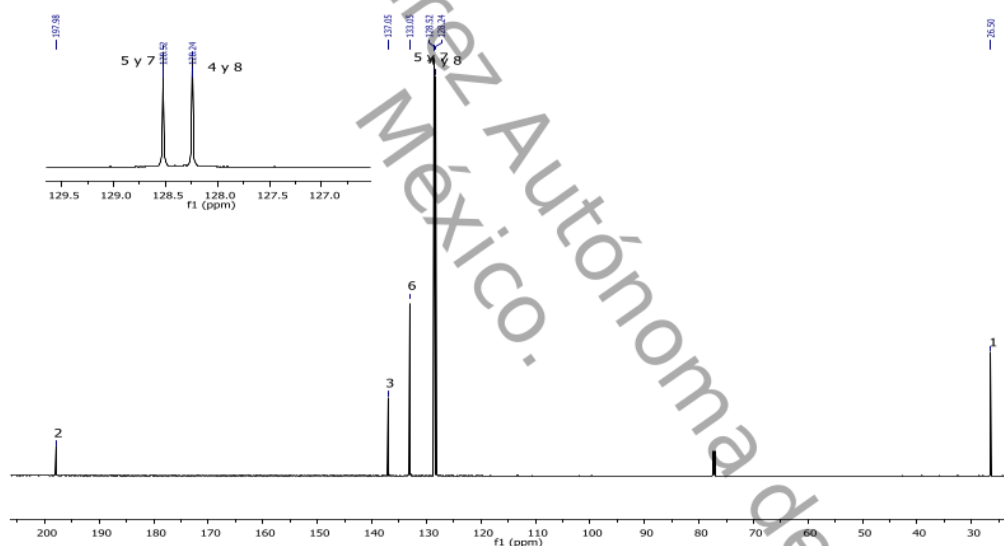
Tabla 10. Asignación de señales del espectro de ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

δ ppm	I, m, J (Hz)	Asignación
2.45	3H, s,	H1
7.32	2H, t, (7.5)	H5, H7
7.42	1H, t, (7.8)	H6
7.83	2H, m,	H4, H8

En el espectro de RMN – ^1H del compuesto **2**, se observa en 2.45 ppm una señal simple, que integra para tres hidrógenos la cual fue asignada a los hidrógenos del carbono 1 correspondiente al metilo de la molécula. En 7.32 ppm aparece una señal triple con una constante de acoplamiento de 7.5 Hz, que integra para dos hidrógenos y que se asignó a los hidrógenos aromáticos de las posiciones 5 y 7 ya que se puede identificar en la estructura que estos hidrógenos son

magnéticamente equivalentes por simetría de la molécula. En 7.42 ppm se encuentra una señal triple la cual posee una constante de acoplamiento de 7.8Hz, que integra para un hidrógeno, que se asignó al hidrógeno unido al carbono de la posición 6. Por último se tiene una señal múltiple en 7.83 ppm, que integra para dos hidrógenos, dicha señal se asignó a los hidrógenos aromáticos de las posiciones 4 y 8, las cuales se pueden identificar en la estructura de la molécula que estos hidrógenos son magnéticamente equivalentes es por eso que se puede observar solo una señal.

El espectro ¹³C de RMN de ¹³C que se obtuvo para la acetofenona se muestra a continuación y la asignación de señales se resume en la tabla 11.



Espectro 13. RMN – ¹³C (150 MHz, CDCl₃) del compuesto 2

Tabla 11. Asignación de señales del espectro de ¹³C-RMN (150 MHz)

δ ppm	Asignación
197.97	C=O
137.05	C3
133.04	C6
128.52	C5,C7
128.24	C4, C8
26.49	C1

En el espectro de RMN – ^{13}C del compuesto **2**, se observa una señal en 197.97 ppm asignada al grupo carbonilo de la cetona; aparece una señal en 137.05 ppm la cual se asignó al carbono *ipso* de la posición C3. La señal encontrada en 133.04 ppm se asignó al C6. La simetría de la molécula provoca que las posiciones 5 y 7 sean magnéticamente equivalentes y presenten una señal en 128.52 ppm, esta misma propiedad estructural hace que las posiciones 4 y 8 aparezcan como una sola señal en 128.24 ppm. Además se presenta una señal en 26.49 ppm, asignada al C1.

2- NITROBENZALDEHÍDO

La estructura del 2 - nitrobenzaldehído se muestra a continuación

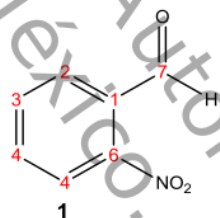
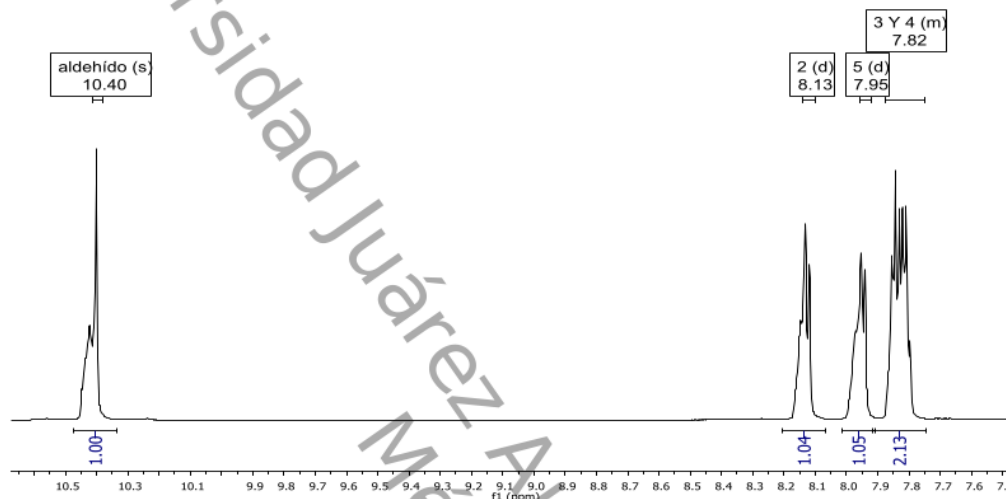


Figura 14. Estructura del 2-nitrobenzaldehído

El espectro **14** de RMN-¹H que se obtuvo para el 2-nitrobenzaldehído y la asignación de señales se resume en la Tabla 12.



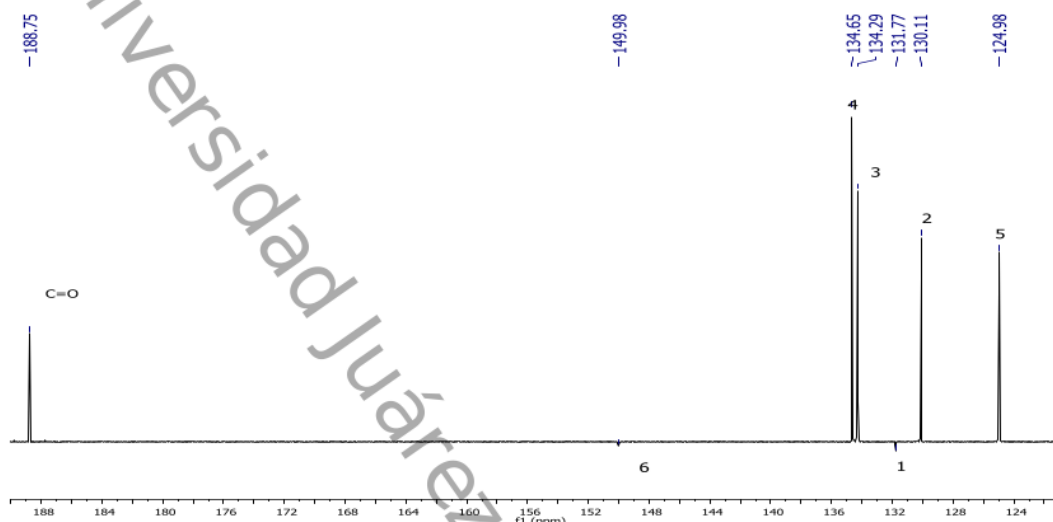
Espectro 14. RMN – H¹ (600 MHz, CDCl₃) del compuesto 1

Tabla 12. Asignación de señales del espectro de ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃)

δ ppm	I, m, J (Hz)	Asignación
7.82	2H, m	H3, H4
7.95	1H, d (7.4)	H5
8.13	1H, d (8)	H2
10.40	1H, S	H1

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **1**, se observa en 7.82 ppm una señal múltiple que integra para dos hidrógenos, la señal se asignó a los hidrógenos enlazados al carbono 3 y 4. En 7.95 ppm se aprecia una señal doble con una constante de acoplamiento de 7.4 Hz, que integra para un hidrógeno, la cual se asignó al hidrógeno enlazado al carbono 5. De igual manera se observa una señal doble en 8.13 ppm con una constante de acoplamiento de 8 Hz, que integra para un hidrógeno, asignada al hidrógeno enlazado al carbono 2. Por último en 10.40 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno, asignada al hidrógeno enlazado al carbono 1, correspondiente al carbonilo del grupo aldehído.

1 El espectro 15 de RMN de ^{13}C que se obtuvo para el 2-Nitrobenzaldehído se muestra a continuación y la asignación de señales se resume en la tabla 13.



Espectro 15. RMN – ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) del compuesto 1

Tabla 13. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)

δ ppm	Asignación
188.75	C=O
124.98	C5
130.11	C2
131.77	C1
134.29	3
134.65	4
149.98	6

1 En el espectro de RMN – ^{13}C del compuesto 1, se observa una señal en 188.75 ppm, asignada al grupo carbonilo C=O del aldehído; de igual manera se puede apreciar una señal en 124.98 ppm, asignada al C5. En 130.11 ppm se observa una señal asignada al C2, seguida de esta señal se observa una en 131.77 ppm correspondiente al carbono *ipso* C1. En 134.29 ppm y 134.65 ppm aparecen dos señales, las cuales corresponden al C3 y C4. Por último se observa una señal en 149.98 ppm asignada al carbono *ipso* C6.

4- NITROBENZALDEHÍDO

La estructura del 4 –nitrobenzaldehído se muestra a continuación

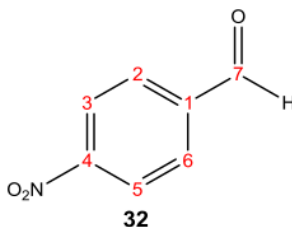
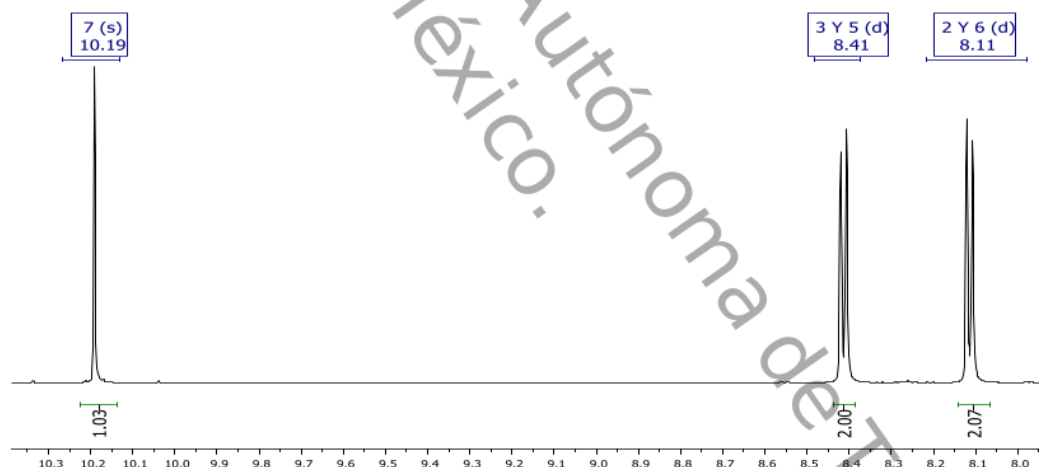


Figura 15. Estructura del 4 - nitrobenzaldehído

El espectro **16** de RMN- ^1H que se obtuvo para el 4-nitrobenzaldehído y la asignación de señales se resume en la Tabla 14.



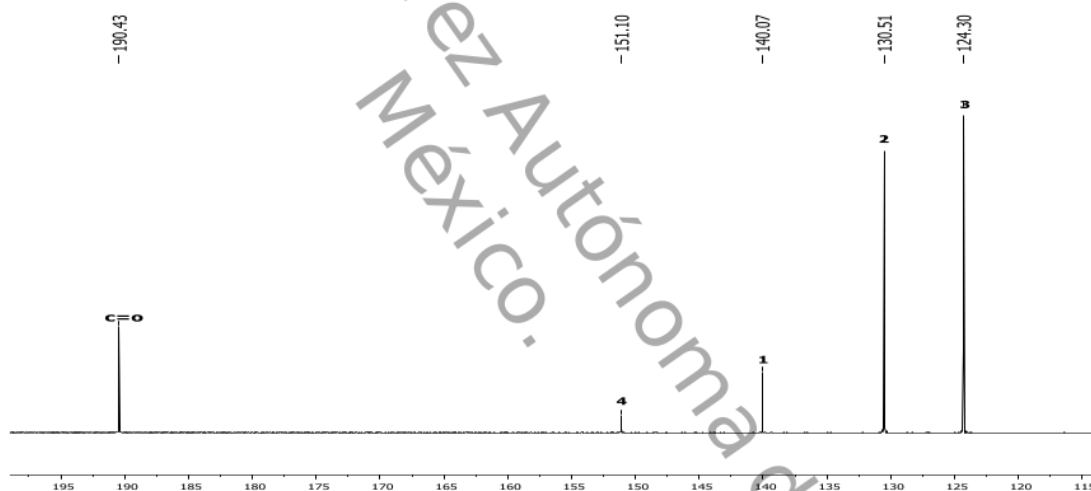
Espectro 16. RMN – H^1 (600 MHz, CDCl_3) del compuesto 32

Tabla 14. Asignación de señales del espectro de ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3)

δ ppm	I, m, J (Hz)	Asignación
8.11	2H, d, (8.4)	H2, H6
8.41	2H, d, (8.4)	H3, H5
10.19	1H, s	H7

En el espectro de RMN – ^1H del compuesto **32**, se observa una señal doble en 8.11 ppm la cual posee una constante de acoplamiento de 8.4 Hz, la cual integra para dos hidrógenos, asignada para los hidrógenos simétricos enlazados al carbono 2 y 6. En 8.41 ppm se observa una señal doble con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz, que integra para dos hidrógenos, la cual se asignó a los hidrógenos simétricos enlazados al carbono 3 y 5. Por último se observa una señal simple en 10.19 ppm, que integra para un hidrogeno, asignada al hidrogeno enlazado al carbono 7, correspondiente al grupo aldehído.

El espectro **17** de RMN de ^{13}C que se obtuvo para el 4-nitrobenzaldeído se muestra a continuación y la asignación de señales se resume en la tabla 15.



Espectro 17. RMN – ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) del compuesto **32**

Tabla 15. Asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN (150 MHz)

δ ppm	Asignación
124.30	C3
130.51	C2
140.07	C1
151.10	C4
190.43	C=O

1

En el espectro de RMN – ^{13}C del compuesto **32**, se aprecia una señal en 124.30 ppm, asignada al C3, por otra parte en 130.51 ppm se tiene una señal, asignada para el C2; de igual manera en 140.07 ppm se tiene una señal que corresponde al carbono *ipso* C1. En 151.10 ppm, se observa una señal la cual se asignó para el carbono *ipso* C4 y por último en 190.43 ppm se aprecia una señal que se asignó al grupo carbonilo C=O del aldehído.

VALORACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE MEZCLAS RACÉMICAS DE β HIDROXICETONAS EMPLEANDO CLORURO DE NAPROXENO COMO AGENTE DE RESOLUCIÓN

ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	hdl.handle.net Internet	427 words — 4%
2	repositorioinstitucional.buap.mx Internet	280 words — 3%
3	ri.ujat.mx Internet	217 words — 2%
4	1library.co Internet	127 words — 1%
5	archivos.ujat.mx Internet	74 words — 1%
6	www.doctoradoquimed.es Internet	60 words — 1%
7	www.coursehero.com Internet	48 words — < 1%
8	repositorio.unb.br Internet	45 words — < 1%
9	pdffox.com Internet	37 words — < 1%

10	www.tdx.cat Internet	35 words — < 1 %
11	fdocuments.ec Internet	34 words — < 1 %
12	www.quimicaorganica.org Internet	24 words — < 1 %
13	eprints.uanl.mx Internet	23 words — < 1 %
14	www.ehu.eus Internet	22 words — < 1 %
15	Jones, D. Michael, Bo Nilsson, and Michael Szelke. "A short stereocontrolled synthesis of hydroxyethylene dipeptide isosteres", The Journal of Organic Chemistry, 1993. Crossref	20 words — < 1 %
16	patents.google.com Internet	18 words — < 1 %
17	www.archive.org Internet	16 words — < 1 %
18	dgsa.uaeh.edu.mx:8080 Internet	15 words — < 1 %
19	es.scribd.com Internet	15 words — < 1 %
20	RAÚL PÉREZ RUIZ. "Ciclorreversión de iones radicales de oxetanos", 'Universitat Politecnica de Valencia', 2015 Internet	14 words — < 1 %

21	ds.amu.edu.et Internet	14 words — < 1 %
22	manu56.magtech.com.cn Internet	14 words — < 1 %
23	www.bdigital.unal.edu.co Internet	14 words — < 1 %
24	alldokument.com Internet	11 words — < 1 %
25	archive-ouverte.unige.ch Internet	11 words — < 1 %
26	Stephen Kumar Celestina, Kaveri Sundaram, Subban Ravi. "Novel Derivatives of Rhodanine-3-Hippuric Acid as Active Inhibitors of Aldose Reductase: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Analysis", Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2019 Crossref	10 words — < 1 %
27	www.ingenieros.es Internet	10 words — < 1 %
28	Ramón Tejada Oliveros. "Optimización de las propiedades de tenacidad e impacto de formulaciones de ácido poliláctico (PLA), mediante mezclas con polímeros flexibles y optimización de los sistemas de compatibilización", Universitat Politecnica de Valencia, 2023 Crossref Posted Content	9 words — < 1 %
29	es.vrachi.name Internet	9 words — < 1 %
30	repositorio.utfpr.edu.br Internet	9 words — < 1 %

31	www.jove.com Internet	9 words — < 1 %
32	Carrion Lozoya, Pedro. "Estudio comparativo de catalizadores metaloceno soportados", Proquest, 20111109 ProQuest	8 words — < 1 %
33	Vera Colon, Ariesny Gisselle. "Sintesis y Caracterizacion Fisicoquimica de Pillar[5]arenos Funcionalizados con Aminoacidos: Evaluacion Como Organocatalizador en Reacciones Aldolicas Y/O de Michael.", Pontificia Universidad Catolica de Chile (Chile), 2020 ProQuest	8 words — < 1 %
34	addi.ehu.es Internet	8 words — < 1 %
35	bsqm.org.mx Internet	8 words — < 1 %
36	de.slideshare.net Internet	8 words — < 1 %
37	digital.csic.es Internet	8 words — < 1 %
38	stutzartists.org Internet	8 words — < 1 %
39	zaguan.unizar.es Internet	8 words — < 1 %
40	idoc.pub Internet	7 words — < 1 %
41	Alam Yair Hidalgo, Nancy Romero-Ceronio, Carlos Ernesto Lobato-García, Maribel Herrera-Ruiz et al.	6 words — < 1 %

"Position Matters: Effect of Nitro Group in Chalcones on Biological Activities and Correlation via Molecular Docking", Scientia Pharmaceutica, 2024

Crossref

EXCLUDE QUOTES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE SOURCES OFF

EXCLUDE MATCHES OFF