

DETERMINACIÓN DE EXCESOS ENANTIOMÉRICOS Y ASIGNACIÓN DE CONFIGURACIONES ABSOLUTAS POR ANÁLISIS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Marcelo Daniel Preite

Instituto de Química Orgánica de Síntesis (CONICET-UNR) - Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas - Universidad Nacional de Rosario - Casilla de Correo 991 - 2000 Rosario - Argentina

Recebido em 22/6/93; cópia revisada em 8/10/93

Absolute configuration and enantiomeric excess determinations of optically active compounds became important goals for pharmaceutical, synthetic and natural products chemists. Some methods using chiral derivatizing agents as well as chiral shift reagents, all involving NMR techniques, are considered.

Keywords: Absolute configuration of secondary alcohols; enantiomeric excess determinations; MTPA; O-methyl mandelates; CFPA, α -naphthylethyl isocyanates; lanthanide shift reagents.

INTRODUCCIÓN

La determinación de configuraciones absolutas de compuestos orgánicos es un importante objetivo tanto de los químicos de productos naturales como de los químicos orgánicos sintéticos.¹ En estos últimos años, por el marcado interés en el desarrollo de secuencias sintéticas enantioselectivas y por la introducción de un cierto número de drogas quirales sintéticas en el mercado de fármacos, se incrementó notablemente la necesidad de determinar la composición enantiomérica de productos sintéticos.²

A pesar de que el número de productos aislados de fuentes naturales, y provenientes de síntesis asimétricas va en continuo aumento, la cantidad de muestra disponible para la determinación de sus estructuras, incluyendo configuración relativa y absoluta, es cada día menor.

Debido a su practicidad, rapidez, no destructividad, bajo requerimiento de muestra y confiabilidad, la metodología más usada por el químico orgánico moderno es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). En esta revisión se analizarán algunos esfuerzos dirigidos a la búsqueda, aplicación y estudio de los alcances y las limitaciones de reactivos que permiten la determinación de excesos enantioméricos y la asignación de configuraciones absolutas de alcoholes secundarios utilizando RMN.

1. ACIDO α -METOXI- α -TRIFLUOROMETILFENILACÉTICO

El ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético (MTPA = α -methoxy- α -trifluoromethyl phenylacetic acid), fue encontrado luego de una serie de ensayos con compuestos similares (ácidos fenilacéticos), por Mosher y colaboradores⁶ al estudiar la determinación de excesos enantioméricos de alcoholes secundarios quirales⁷ por métodos de RMN y cromatografía de partición gas-líquido.⁸ Los demás reactivos estudiados no dieron el resultado esperado con alcoholes secundarios estéricamente impedidos debido a racemización del centro quiral del carbono α - del ácido.^{6,8}

En los primeros intentos de usar RMN para la determinación de excesos enantioméricos, con los aparatos existentes (de 60-100 MHz), eran difíciles de resolver las pequeñas diferencias en desplazamiento químico de los átomos diastereotópicos. Por eso se trató de utilizar derivados fluorados, para así realizar la medición por RMN de ¹⁹F.⁹

La metodología consiste en hacer reaccionar el ácido quiral o su cloruro de ácido, con la mezcla racémica de alcoholes quirales para dar los correspondientes ésteres diastereoisoméricos (Figura 1).⁹ En el caso de usar el ácido es conveniente realizar la esterificación en condiciones suaves, para evitar su posible racemización (Figura 2).¹⁰

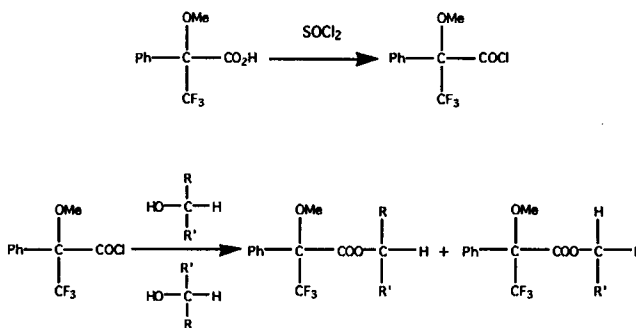


Figura 1

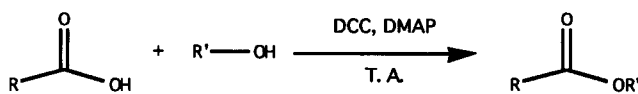


Figura 2

Las ventajas de este reactivo son su facilidad de preparación y resolución (Figura 3),⁹ y las buenas separaciones en las señales de los espectros de ¹H de los ésteres diastereoisoméricos, con lo que es fácil la determinación de los excesos enantioméricos. Además, la presencia de los grupos trifluorometilos permite usar RMN de ¹⁹F, y operar en una zona espectral que no está congestionada, aunque esto suele dar resultados erróneos.⁹ Por otra parte, su eficacia no depende del poder rotatorio de la muestra, y no es necesario resolverla previamente. El método se puede aplicar a alcoholes o aminas.

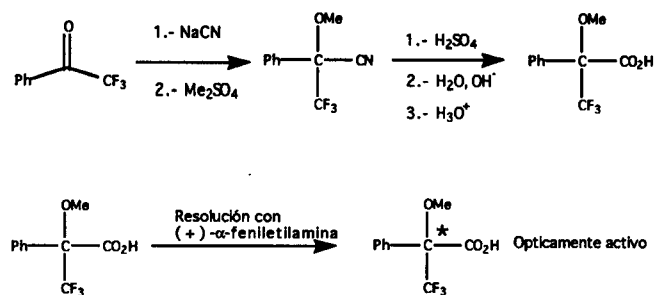


Figura 3

1.1. Método de Mosher de asignación de configuraciones absolutas con MTPA-RMN

Se realizaron estudios comparando espectros de mezclas de los ésteres diastereoisoméricos de ácido mandélico, atroláctico, metoxitri fluorometilfenilacético (MTPA) y O-metilmandélico con metil, *tert*-butil carbinol total o parcialmente resuelto (Figura 4).¹¹ Las mejores correlaciones con las mediciones de poder rotatorio las dieron los ésteres del MTPA y del ácido O-metilmandélico. Además, usando RMN de ^1H y aprovechando las configuraciones absolutas conocidas de los ácidos, se diseñó un método para predecir las configuraciones absolutas de alcoholes secundarios. Para ello, se postuló la existencia de un conformero preferido por los ésteres mandélico o atroláctico (Figura 5). En estas conformaciones, los efectos anisotrópicos del grupo fenilo protegen al correspondiente grupo L_2 ó L_3 del alcohol.

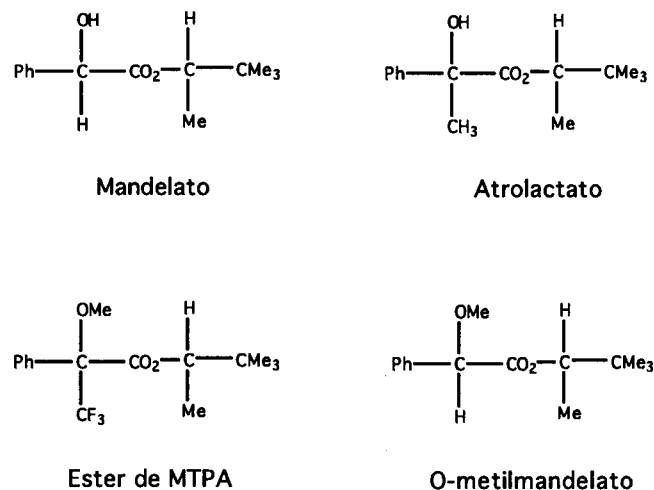


Figura 4

De un modo similar, y aunque en este caso no sea posible el puente de hidrógeno intramolecular, también se postuló un modelo para los ésteres de MTPA (Figura 6).

También se intentó asignar configuraciones absolutas utilizando espectros de RMN de ^{19}F .¹² Sin embargo, como se verá posteriormente, este método suele dar resultados erróneos.

Mori y colaboradores intentaron resolver las dos formas ópticamente activas de seudenol (1) utilizando sus ésteres diastereoisoméricos de MTPA.¹³ En este caso, los espectros de RMN de ^1H de ambos ésteres diastereoisoméricos eran muy similares, pero el agregado de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-

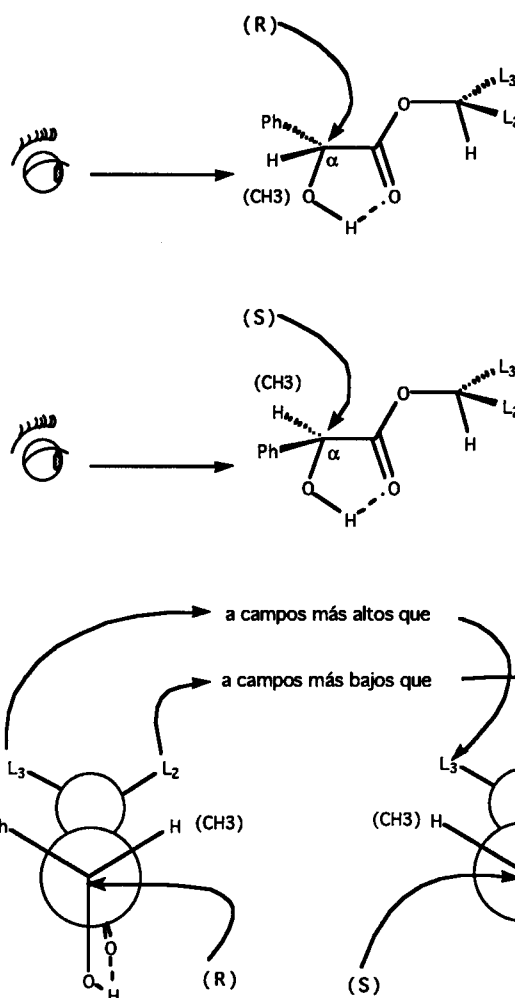
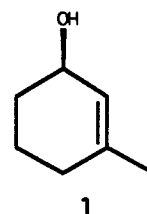


Figura 5. Modelo de Mosher para Mandelatos y Atrolactatos (entre paréntesis).



heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octanodionato de europio), permitió observar las diferencias. En este caso, aprovechando una combinación de técnicas: ésteres de MTPA y RMN de ^1H junto con reactivos de desplazamiento, se consiguió solucionar un problema. Es de destacar que los espectros fueron realizados en un espectrómetro de 60 MHz.

En 1988, Kakisawa y colaboradores publicaron un estudio sobre la asignación de configuraciones de citotóxicos marinos del grupo de los cembranólidos (por ejemplo, 2 y 3).¹⁴ En este trabajo, con estudios espectrales de RMN a 500 MHz y cristalografía de rayos X, aplicaron primero el método de Mosher que utiliza ^{19}F . La predicción obtenida fue opuesta a la observada por difracción de rayos X de Bijvoet, lo que demuestra que el método no es confiable.

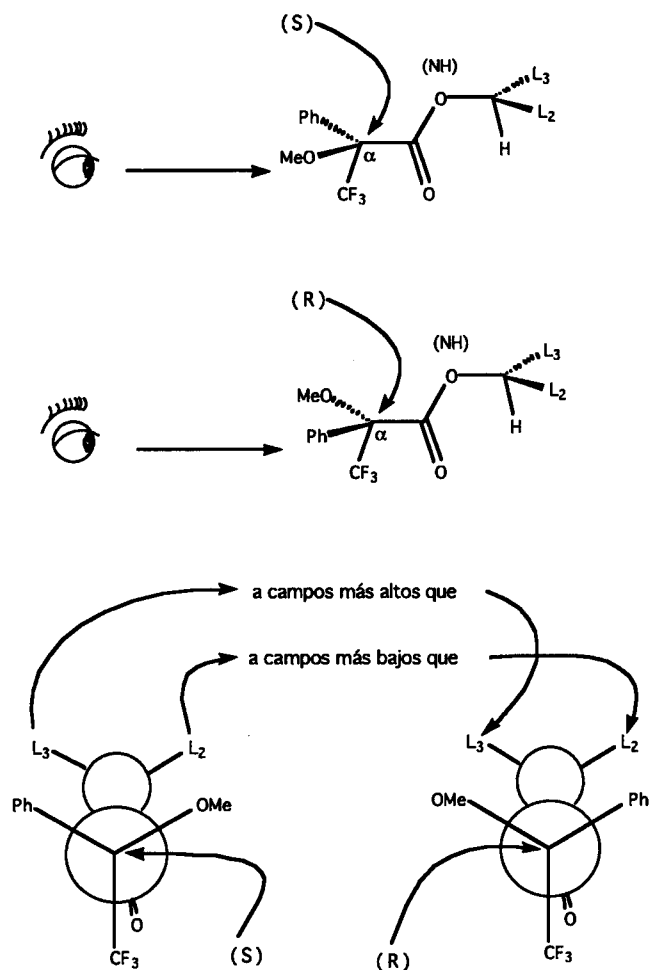
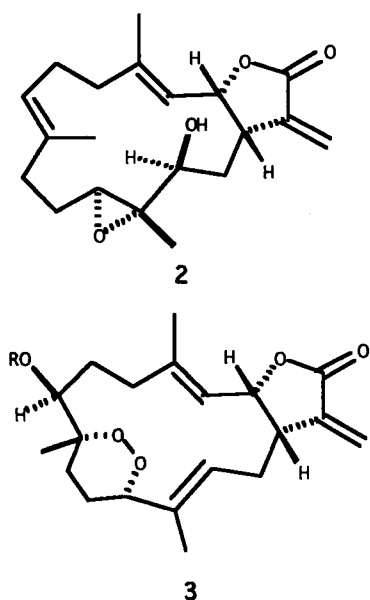


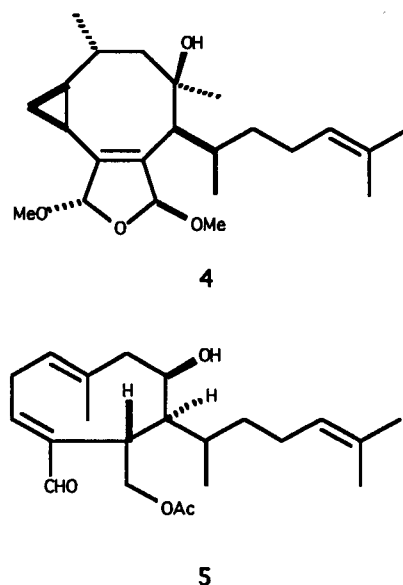
Figura 6. Modelo de Mosher para ésteres de MTPA.



1.2. Método de Mosher avanzado

En 1989, el mismo grupo de Kakisawa publicó un trabajo en el que usaron espectroscopía de RMN de ^1H a 500 MHz de ésteres de MTPA para asignar configuraciones absolutas de

diterpenos marinos del grupo del xenicano (por ejemplo, ver 4 y 5).¹⁵ En este trabajo reformulan el método de Mosher, que sólo consideraba la diferencia en volúmenes estéricos de los sustituyentes ubicados en las dos posiciones β - al carbinol, siendo la repulsión estérica entre el grupo fenilo de la parte del MTPA y estos sustituyentes la responsable de la diferencia en desplazamiento químico del CF_3 (en ^{19}F), o el OMe (en ^1H). Proponen que las predicciones erróneas que ellos mismos habían obtenido se deben a que ciertos compuestos pueden existir en una conformación en la cual los sustituyentes β - están lejos del MTPA, y que podrían ser otros los sustituyentes responsables de las mayores repulsiones estéricas (los γ -, δ - o ϵ -).¹⁴ En tales casos, la simple comparación de tamaños entre los sustituyentes β - carece de significado.



Proponen que en solución, el H carbinólico, el carbonilo del éster y el grupo CF_3 del MTPA están situados en el mismo plano.¹¹ Debido al efecto diamagnético del anillo aromático, H_A en el éster de (R)-MTPA tiene su señal a campos más altos que la del éster de (S)-MTPA (Figura 7).

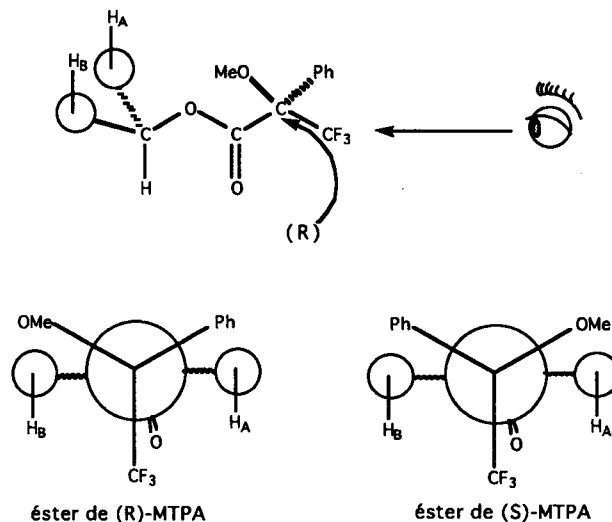


Figura 7

El efecto anisotrópico del fenilo del MTPA afecta los protones que se encuentran hasta a 10 nanómetros de distancia. Kakisawa ideó un método para determinar configuraciones absolutas, que consiste en:

- 1) Asignar todos los protones que se puedan para los ésteres de (R)- y (S)-MTPA.
- 2) Obtener los valores de $\Delta\delta = \delta_{S-MTPA} - \delta_{R-MTPA}$.
- 3) Ubicar los protones con $\Delta\delta > 0$ a la derecha, y los de $\Delta\delta < 0$ a la izquierda del modelo A (Figura 8).

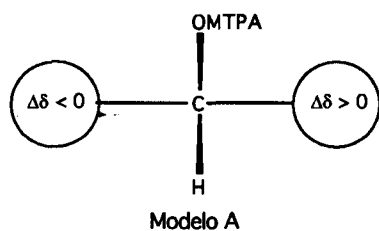
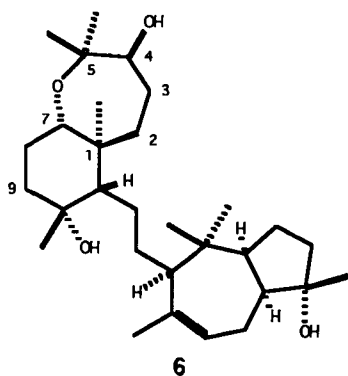


Figura 8

- 4) Construir un modelo del compuesto, y confirmar que todos los hidrógenos asignados con valores positivos y negativos de $\Delta\delta$ están en los costados derecho e izquierdo, respectivamente, del plano del MTPA. Los valores absolutos de $\Delta\delta$ deben reflejar cualitativamente la distancia al MTPA. Cuando estas condiciones se satisfacen, el modelo A muestra la configuración absoluta del compuesto.

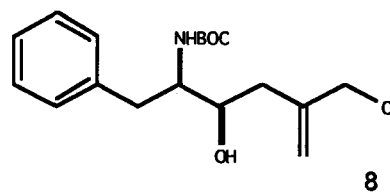
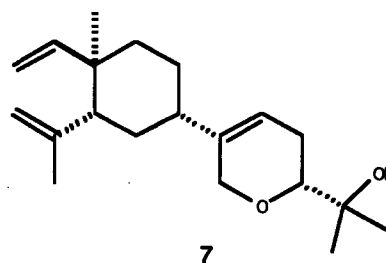
En otro trabajo, el mismo grupo se encontró con un problema.¹⁶ La estructura del triterpeno marino, sifolenol-A (6) era conocida, pero no se conocía su configuración absoluta. Entonces le aplicaron el método, asignando todos los protones de la molécula. Observaron que los valores de $\Delta\delta$ se disponían irregularmente a ambos lados del plano del MTPA. Los modelos moleculares indicaban que el grupo éster era axial y que estaba estéricamente impedido por los H-2 e H-7 axiales y por los grupos *gem*-dimetilo adyacentes. Las anomalías observadas les permitieron inferir que el método es sensible a impedimentos estéricos. De modo que simplemente oxidaron el alcohol a la cetona y redujeron ésta de nuevo al alcohol ecuatorial, obteniendo de esta forma el epímero en C-4. El método funcionó entonces sin problemas, y los $\Delta\delta$ se distribuyeron regularmente, los positivos de un lado y los negativos del otro lado del plano del MTPA. En un trabajo más reciente aconsejan lo mismo.¹⁷

Con esto probaron que el método de Mosher avanzado puede fallar en compuestos con un grupo hidroxilo secundario estéricamente impedido, pero que el problema se puede superar invirtiendo la configuración del alcohol por oxidación con PDC y posterior reducción con NaBH_4 , o por la inversión de Mitsunobu.¹⁸

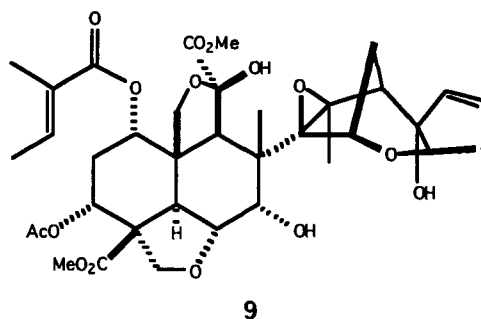


1.3. Algunos ejemplos

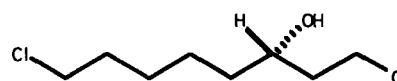
Algunos ejemplos recientes de aplicación de este método son las elucidaciones estructurales del diterpeno marino lobatriene (7),¹⁹ un inhibidor de proteasas de HIV-1 (8)²⁰ y azadiractina (9).²¹



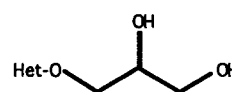
Intermedio hacia un inhibidor de proteasas de HIV



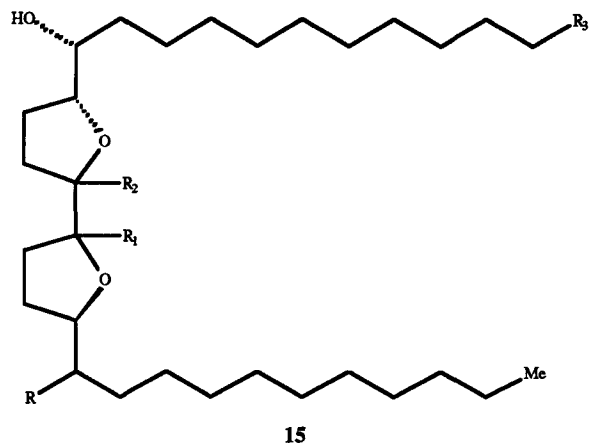
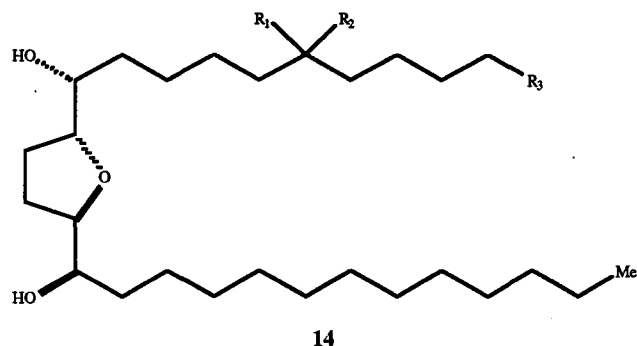
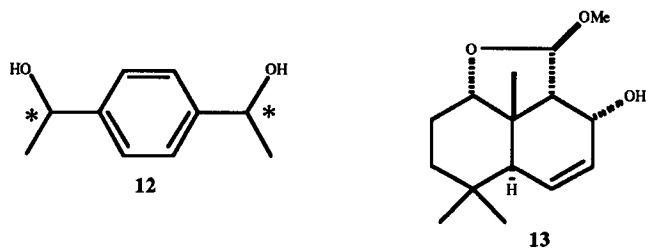
También hay referencias recientes sobre el cálculo de excesos enantioméricos por RMN de ^{13}C de ésteres de Mosher de un 1,8-dicloro-3-octanol preparado por reducción asimétrica (10),²² o por análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de 1-(heterocicloxi)-2,3-propanodiolos (11),²³ e incluso un estudio de purzas ópticas de dioles con dos centros quirales (12),²⁴ una determinación de configuración absoluta de un alcohol secundario (13),²⁵ intermedio en la síntesis total de forskolina,²⁶ y una compleja determinación de la configuración absoluta de los centros estereogénicos de nueve acetogeninas (14 y 15), aisladas de plantas del género *Annonaceae*, por análisis de sus espectros de RMN de ^1H y ^{19}F .²⁷



10



11



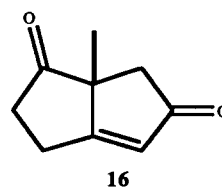
Acetogenina	R ₁ , R ₂	R ₃
Reticulatacina	H, H	
Isoannonacin-10-ona	O	
Annonacin-10-ona	O	
Annonacina	H, OH	

Acetogenina	R	R ₁	R ₂	R ₃
Uvaricina	α -AcO	β -H	α -H	
Bullatacina	α -OH	β -H	α -H	
Bullatacinona	α -OH	β -H	α -H	
Asimicina	β -OH	β -H	α -H	
Rolliniastatina	α -OH	α -H	β -H	

2. ACIDO O-METILMANDÉLICO

Uno de los primeros estudios que aparecen en la literatura pertenece a Mosher y colaboradores.⁶ Algún tiempo después Trost rescata el uso de los O-metilmandelatos. En un trabajo sobre inducción asimétrica en reacciones de Diels-Alder,²⁸ por ejemplo, utiliza técnicas de RMN de ¹H (a 270 MHz) y de ¹³C (a 67 MHz) para calcular excesos enantioméricos de O-metilmandelatos, y verifica las protecciones diamagnéticas que provoca el grupo fenilo utilizando el modelo de Mosher de atribución de configuraciones absolutas,¹¹ a partir de las medidas de las señales de los ésteres obtenidos por esterificación suave.¹⁰

En un trabajo posterior, sobre la stereoquímica de la cetona bis-nor-Wieland-Miescher (5-metilbicyclo[3.3.0]-1-octeno-3,6-diona, 16) producida por inducción asimétrica con fosfinas quirales,²⁹ utiliza el mismo método sobre los alcoholes provenientes de la reducción estereoselectiva de los dos grupos ceto de la enodiona. Con este precedente en manos, Trost diseñó entonces un método basado en el de Mosher para el MTPA, que utiliza O-metilmandelatos para la determina-



ción de configuraciones absolutas de alcoholes secundarios.³⁰ Mosher no propuso modelos para los O-metilmandelatos correspondientes, aunque se observan patrones de diferencias de desplazamiento químico que concuerdan cualitativamente con los observados para mandelatos. Trost descubre que hasta ese momento se había hecho muy poco uso del método empírico de asignación de configuraciones absolutas usando O-metilmandelatos, lo que atribuye a problemas de racemización durante la esterificación, encontrando que el mencionado ácido podía servir tanto para resolver y conocer el exceso enantiomérico como para asignar configuraciones absolutas de alcoholes secundarios, por lo que adaptó el modelo que

Mosher propuso para los ésteres del ácido mandélico, a pesar de que el ácido O-metilmandélico no es capaz de formar puentes de hidrógeno (de modo similar a lo que hace Mosher con el MTPA).

Para evitar la racemización durante la esterificación, recomienda tres métodos:

- 1.-DCC y DMAP (Figura 2)¹⁰
- 2.-DCC, piridina y 2-hidroxibenzotriazol
- 3.-DMF y cloruro de oxalilo

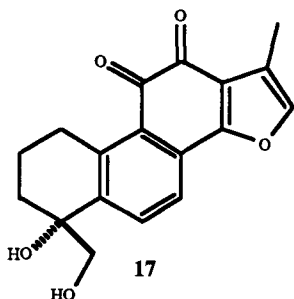
El método fue probado usando alcoholes secundarios de configuración absoluta conocida (Figura 9). El sustituyente que se encuentra "eclipsado" por el fenilo está siempre a campos más altos, como resultado de la protección del grupo fenilo.

Una evidencia extra que soporta este modelo es la difracción de rayos X de uno de estos ésteres (lo que no significa que los compuestos estén en la misma conformación en solución).

2.1. Algunos ejemplos

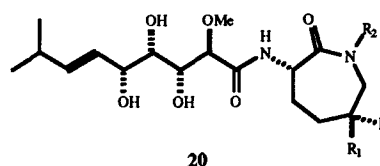
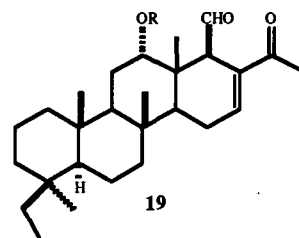
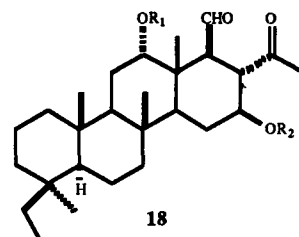
Algunos ejemplos recientes del uso de O-metilmandelatos son:

- 1) En la síntesis asimétrica de tanshindiol A (17),³³ se midió el exceso enantiomérico por esterificación suave con los ácidos O-metilmandélicos,¹⁰ y análisis de los espectros de RMN de ¹H, aunque se observa que se produce racemización en ese paso. De todos modos, se usaron los desplazamientos inducidos por los O-metilmandelatos de tanshindiol A para determinar la configuración absoluta, realizando una extensa discusión de los espectros.



- 2) En la determinación estructural de ciertos citotóxicos sestertepénicos del grupo del escalarano, de origen marino (18 y 19).³¹

- 3) En la asignación de la estereoquímica absoluta de las bengamidas A-F (20) e isobengamida-E (21),³² por esterificación de la monohidroxilactona relacionada (22).



Bengamida	R ₁	R ₂
A	-O ₂ C(CH ₂) ₁₂ CH ₃	H
B	-O ₂ C(CH ₂) ₁₂ CH ₃	CH ₃
C		H
D		CH ₃
E	H	H
F	H	CH ₃

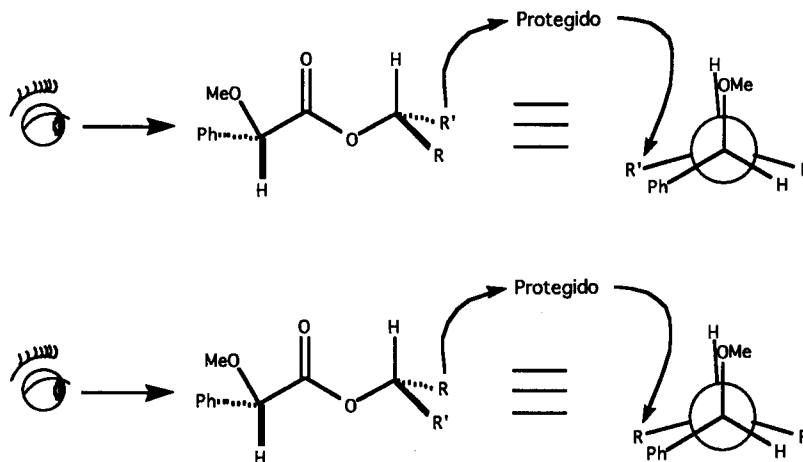
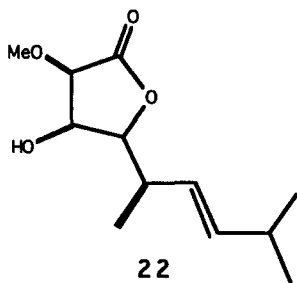
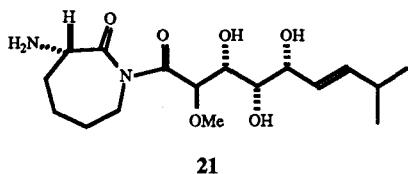


Figura 9



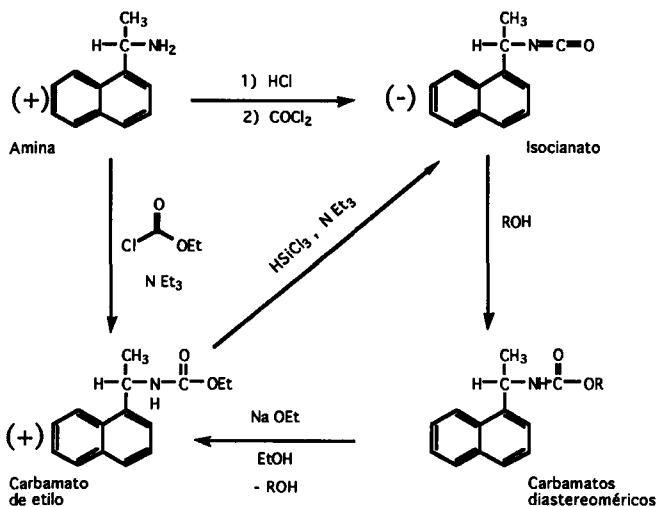
4) En la síntesis y determinación de configuración absoluta de un alcohol secundario (**13**),²⁵ intermedio en la síntesis total de forskolina,²⁶ también se utilizó la esterificación en condiciones suaves,¹⁰ y análisis espectral.

3. ISOCIANATOS DE NAFTILETILO

El isocianato de naftiletilo es un reactivo cuyo uso fue introducido por Pirkle y colaboradores en 1974 para la resolución de alcoholes, α -hidroxiésteres y tioles.³⁴ Los autores encontraron que el reactivo, usado conjuntamente con una técnica de "cromatografía líquida automatizada", diseñada por el mismo autor,³⁵ utilizando un sistema automático de siembra y elución conocido como el "aparato de Pirkle", permitía la resolución a escala preparativa. En combinación con técnicas de cromatografía líquida de alto rendimiento analítica, podía servir para calcular excesos enantioméricos.

3.1. Síntesis del reactivo

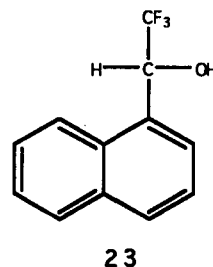
La síntesis se inicia con (R)-(+)-1-(1-naftil)etil amina comercial resuelta, siendo posibles dos rutas sintéticas al isocianato (Figura 10).



1) Se puede realizar la síntesis del isocianato a partir de la amina por reacción con fosgeno.³⁶ Este método da isocianato casi cuantitativamente, siendo su principal limitación la alta toxicidad del fosgeno.

2) Un método de síntesis alternativo que usa trimetilclorosilano falló al aplicárselo al carbamato de etilo,³⁷ preparado por reacción de la amina con cloroformiato de etilo. Sin embargo, bajo similares condiciones, el triclorosilano convirtió fácilmente al carbamato de etilo en el isocianato, dando la segunda ruta que evita el fosgeno. Este mismo método se puede usar para liberar los alcoholes ya resueltos y reciclar el carbamato de etilo.

Como ejemplo, el autor cita la resolución de 1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetanol (**23**), sustancia que recomienda como solvente quiral de desplazamiento más efectivo que el análogo fenílico.³⁸

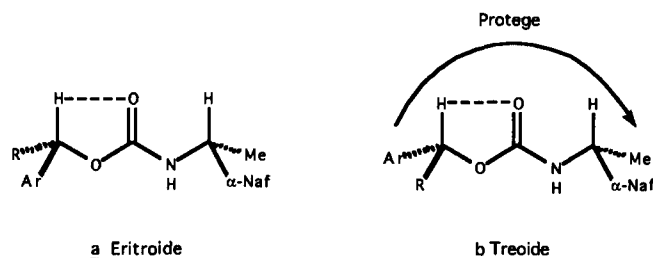


3.2. Correlaciones estructurales

El grupo de Pirkle, en 1977, encontró que los pares de carbamatos diastereoisoméricos mostraban una correlación entre estructura, estereoquímica, órdenes de elución y diferencias en sus espectros de RMN de ¹H.³⁹

En ese trabajo, proponen que las resoluciones deberían hacerse siempre usando cromatografía líquida automatizada preparativa,³⁵ aunque el método tradicional sugiera la búsqueda de un agente derivatizador quiral que convierta el racemato en derivados cristalinos, separables por cristalización fraccionada,⁴⁰ método que es muy largo y tedioso, ineficiente en rendimiento, y que si bien puede dar un enantiómero con una apreciable pureza óptica, ésta será probablemente incierta. La cromatografía a gran escala generalmente proporciona *los dos enantiómeros en alto rendimiento y con gran pureza óptica*.

La estereoquímica del reactivo se determinó usando alcoholes con configuraciones absolutas conocidas.³⁹ Como consecuencia del enlace de hidrógeno carbinólico (CHB = carbinyl hydrogen bonding),⁴¹ postularon que los carbamatos debieran tener en solventes no polares las conformaciones mostradas en la Figura 11. Debido al efecto de protección del grupo cis-arilo, el doblete del metilo de **b** aparece a campos más altos que el de **a**.



La separación por adsorción cromatográfica se produce por una combinación de dos mecanismos límite: la solvatación diferencial de los solutos y las energías de adsorción como solutos. Usando el concepto de facilidad diferencial de aproximación al adsorbente racionalizan las separaciones de algunos tipos de diastereoisómeros por cromatografía líquida. En un trabajo anterior, otro grupo había determinado que los diastereoisómeros de ciertas amidas pueblan preferencialmente conformaciones como las de la Figura 12, con lo que explicaron la separabilidad en fase gaseosa.⁴² El diastereómero con el menor A y el menor C en la misma cara conformacional, es cromatográficamente el menos móvil, y los autores sugieren que el impedimento estérico en la aproximación al adsorbente es el principal responsable del orden de elución.

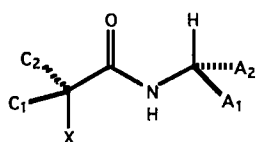
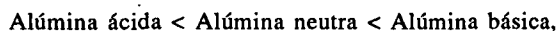


Figura 12

El o los principales sitios de adsorción de los carbamatos deben estar entre los centros quirales, lo que produce la diferente afinidad por el adsorbente de cada una de las combinaciones quirales. En las conformaciones a y b (eritroide y treoide) de los carbamatos (Figura 11), la rigidez conformacional está dada por el CHB. Además de este efecto están las preferencias conformacionales de los sustituyentes alquilo y arilo, y sus interacciones con el adsorbente. Sin embargo, con conformaciones similares a a y b, de los órdenes de elución encontrados se nota que el modelo de aproximación por "facilidad estérica" sólo es exitoso en parte. En la práctica se observan los siguientes tamaños efectivos relativos:



Acerca de la interacción del adsorbente con los carbamatos, se esperaba que el oxígeno del carbonilo fuera el principal sitio de interacción con el adsorbente, pero las separabilidades y coeficientes de partición varían según:



lo que sugiere que son los hidrógenos ácidos sobre los nitrógenos los responsables del proceso de adsorción.

3.3. Conformaciones en solución

De los desplazamientos químicos inducidos por $\text{Eu}(\text{fod})_3$ se deduce que los hidrógenos carbinólicos y metínicos se encuentran cerca del sitio de coordinación del europio, el oxígeno del carbonilo (Figura 13). Un grupo trifluorometilo electronegativo aumenta el CHB y disminuye la coordinación del lantánido.

El $\text{Eu}(\text{fod})_3$ no puede diferenciar entre el isómero eritroide y el treoide, lo que es consistente con los dos diastereoisómeros en conformaciones similares a las a y b (Figura 11), con

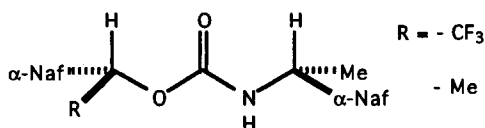


Figura 13

el enlace $\text{Eu}(\text{fod})_3\text{-O}$ a lo largo del eje C-O del grupo carbonilo.

Otros experimentos con $\text{Eu}(\text{fod})_3$ dieron evidencias de la existencia de equilibrios conformacionales (Figura 14).³⁹



Figura 14

3.4. Clivaje suave de los carbamatos

El mismo grupo de Pirkle, como un complemento de sus trabajos sobre carbamatos, encontró un método de clivaje en condiciones suaves de los mismos.⁴³ Esto permite, además de los precitados usos, utilizar el carbamato como grupo protector de alcoholes.

Los carbamatos se pueden hidrolizar con bases o ácidos fuertes, pero estas condiciones suelen producir descomposiciones, epimerizaciones y racemizaciones. El método suave consiste en tratar el carbamato con trietilamina y triclorosilano en un solvente anhidro y atmósfera de nitrógeno, y luego o bien calentar a reflujo por unas 4 h, o bien dejar a temperatura ambiente por 24 a 48 h (Figura 15).

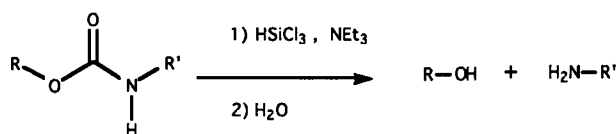


Figura 15

3.5. Estudios por RMN de ¹H

En 1979, de nuevo Pirkle y colaboradores publicaron un trabajo en el que explican la posibilidad de determinar la configuración absoluta del carbono carbinólico a partir de diferencias en los espectros de RMN de ¹H.⁴⁴ Los espectros de algunos carbamatos diastereoisoméricos de este tipo mostraron ensanchamientos de línea a temperatura ambiente debido al proceso rotacional impedido en la porción amida del carbamato, lo que dio un modo de refinar las primeras correlaciones de diferencias espectrales en RMN, los órdenes de elución cromatográfica y las configuraciones relativas de los carbamatos,³⁹ y con ellas, la determinación de configuración absoluta de la parte alcohólica de dichos carbamatos, que se encuentran principalmente en la conformación Z (Figura 16), lo que explica la protección del grupo R₁ por el grupo naftilo.

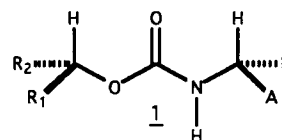


Figura 16

3.6. Algunos ejemplos

a) En 1979 Pirkle y colaboradores sintetizaron el epóxido dispartlure (24), que es la feromona sexual de una polilla (Gipsy Moth).⁴⁵ Además, determinaron la pureza enantiomérica con un reactivo de desplazamiento quirral y RMN de ¹³C.

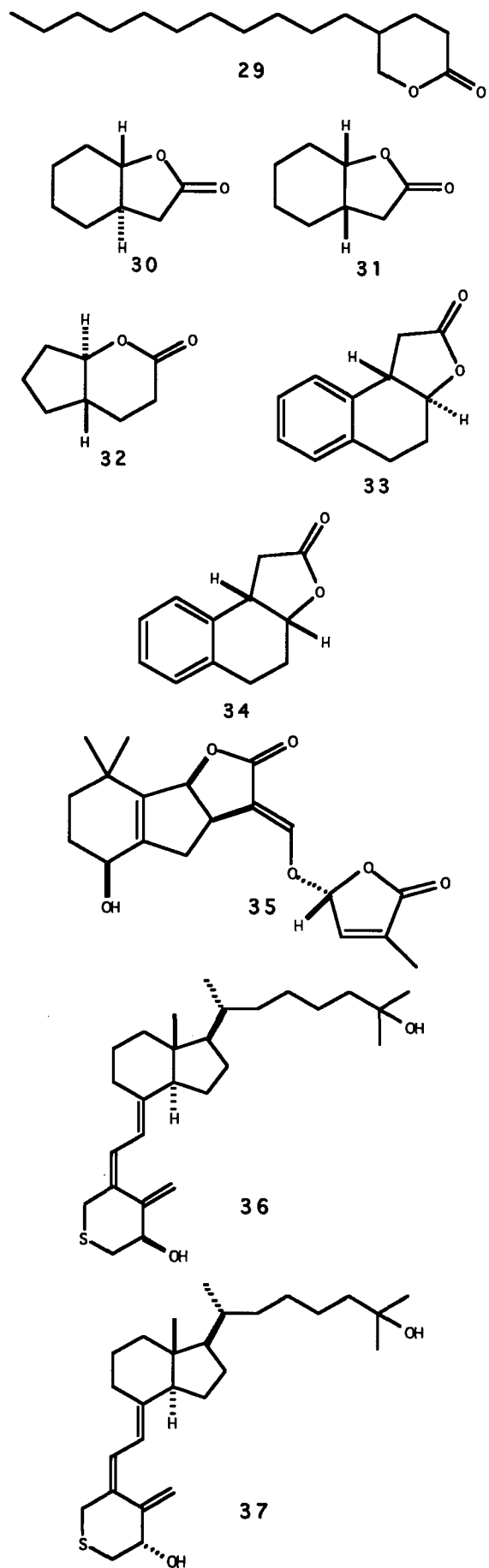
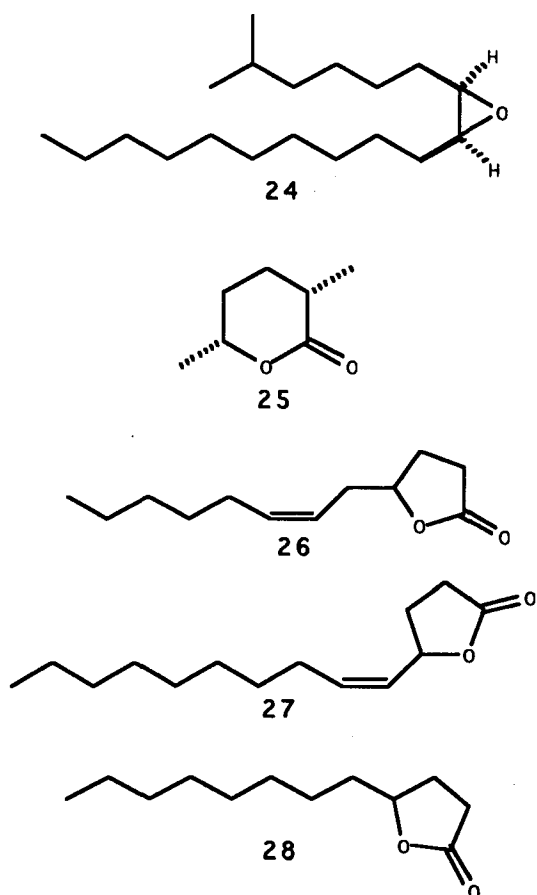
b) También en 1979, el mismo grupo sintetizó una serie de feromonas sexuales de insectos (25 a 29), todas ellas lactonas quirales, aplicando técnicas similares en la determinación de configuraciones absolutas.⁴⁶

c) En 1980, publicaron el segundo trabajo sobre lactonas bicíclicas y dos tricíclicas enantioméricamente puras (30 a 34).

d) En 1985, Brooks y colaboradores usaron carbamatos en la resolución y determinación de la configuración absoluta por análisis de cristalografía de rayos X de Strigol (35), un potente estimulante de germinación de especies de plantas del género *Striga*.⁴⁸

e) También se han usado carbamatos en la determinación de la configuración absoluta de 3-desoxi-3-tia-1a,2S-dihidroxitamina D₃ (36) y de su epímero en 1β-(37).⁴⁹ La síntesis enantioselectiva se realizó con oxazaborolidinas y catecolborano,⁵⁰ por reducción selectiva del intermediario (38), y posterior uso de isocianatos de naftiletilo para aumentar los excesos enantioméricos aún más en los alcoholes resultantes, y determinar sus configuraciones absolutas.

f) También se ha mencionado el uso de isocianato de S-(+)-α-metilbencilo (39), en la resolución de (±)-cromakalim, un antagonista de β-adrenorreceptores (β-bloqueante), que se caracteriza por actuar exclusivamente por el mecanismo de activación de los canales de potasio, siendo actualmente de gran interés el enantiómero levógiro biológicamente activo indicado, llamado BRL 38227 (40), de configuración 3S, 4R.⁵¹



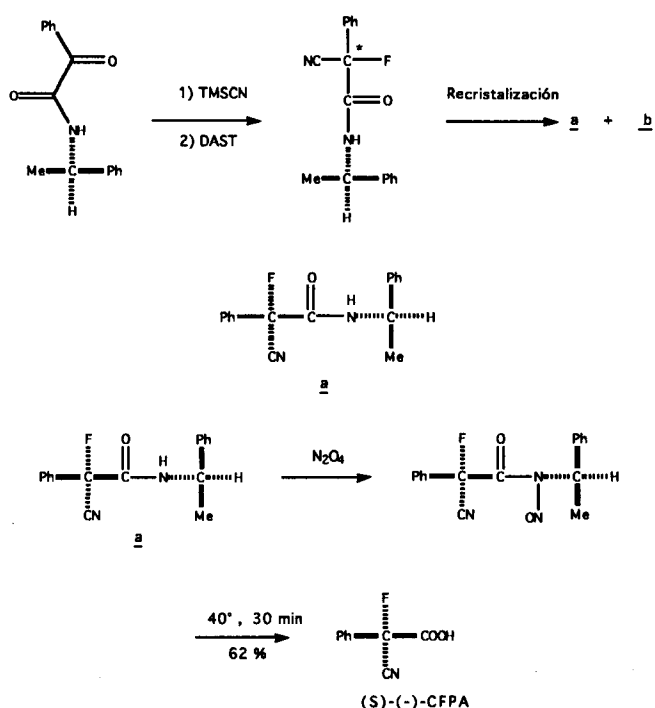
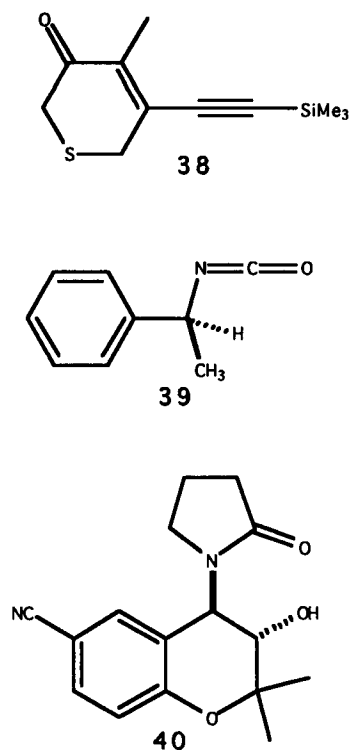


Figura 18

4. ACIDO α -CIANO- α -FLUOROFENILACÉTICO

El ácido cianofluorofenilacético (CFPA = α -cyano- α -fluorophenylacetic acid) fue introducido para la determinación de excesos enantioméricos en 1991 por Takeuchi y colaboradores.⁵² Encontraron que el CFPA es particularmente útil para la determinación eficaz y precisa de excesos enantioméricos, superando al MTPA en reactividad y valores de desplazamiento químico inducido ($\Delta\delta$) en RMN de ^{19}F (Figura 17).

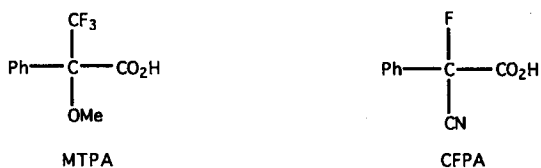


Figura 17

A veces la determinación de excesos enantioméricos con MTPA ha fallado debido a que o bien se observaron muy pequeñas diferencias de desplazamientos químicos de ^{19}F en los diastereómeros, o bien el MTPA tuvo reactividad insuficiente. Es por esto que se dedicaron al diseño racional de un nuevo reactivo quiral de derivatización, que culminó con el hallazgo del CFPA.

4.1. Síntesis y uso

La síntesis, que es muy simple,⁵² comienza con la (R)- α -feniletanilamida del ácido fenilgloxílico, la que se convierte en su cianhidrina con cianuro de trimetilsililo, y se somete a fluoración con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Cada diastereoisómero se obtiene por cristalización fraccionada, dando los dos isómeros ópticamente puros **a** y **b** (Figura 18). La configuración absoluta del isómero **a** se determinó por análisis

de rayos X. La amida **a** se trató con tetróxido de dinitrógeno para dar el N-nitroso derivado, que se sometió, sin aislamiento, a descomposición térmica, para dar el (S)-(-)-CFPA.

Los valores de $\Delta\delta$ en los espectros de RMN ^{19}F de diastereómeros obtenidos de la condensación de CFPA con nucleófilos quirales, se encuentra que son varias veces mayores que los que produce el MTPA. Además, el CFPA reacciona hasta unas 60 veces más rápido que el MTPA, lo que sugiere que debe producir menos resolución cinética.⁵⁵

Las señales del espectro de RMN de ^{19}F del CFPA y de su cloruro aparecen lejos de la zona en que aparecen las señales de los ésteres de CFPA, pudiéndose así distinguir perfectamente en el espectro de ^{19}F del *crudo de la reacción* los excesos enantioméricos, aún cuando el CFPA se usara en exceso.

Por otro lado, el reactivo permite determinar excesos enantioméricos de compuestos con centros quirales remotos a la función alcohólica.

Otra característica interesante es que el MTPA⁹ y otros reactivos para la determinación de excesos enantioméricos⁵³ tienen una relación $\Delta\delta/w_{1/2}$ de 0 a 10, mientras que en los derivados de CFPA van de 7 a 50.

También es conocido que con sustratos impedidos, el MTPA no reacciona apreciablemente aún en largos períodos, mientras que el CFPA consigue formar el derivado con mejores rendimientos y en menos tiempo.⁵⁴

5. REACTIVOS DE DESPLAZAMIENTO BASADOS EN LANTÁNIDOS QUIRALES

Mucho tiempo ha pasado desde el descubrimiento de los *reactivos de desplazamiento químico* (LSR = Lanthanide Shift Reagents), y su capacidad de desplazar las señales de un espectro de protones, y así simplificarlo.⁵⁹ Uno de los más grandes logros en el desarrollo de reactivos de desplazamiento es la preparación y uso de reactivos quirales de desplazamiento (CSR = Chiral Shift Reagents).

5.1. Características generales de los reactivos de desplazamiento

Conviene recordar las características básicas de los LSR antes de encarar la descripción de los CSR.^{56, 58} La reacción de una 1,3-dicetona con un haluro o nitrato lantánido trivalente en un medio prótico básico produce un *tris*-dicetonato del metal lantánido, o *reactivo de desplazamiento* (Figura 19).

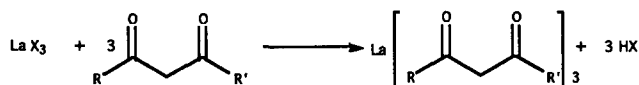


Figura 19

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

El primer efecto descripto fue la complejación de colesterol como base y $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ (dpm = dipivaloilmetanato), y su efecto sobre el espectro de RMN.⁵⁹ Pronto se encontraron muchos otros casos, observándose que el Eu *desplaza a campos más bajos* las señales que afecta, y la magnitud del desplazamiento refleja la distancia de cada protón al punto de la molécula ligado al europio (este desplazamiento a campos bajos se solía llamar *desplazamiento de pseudocontacto* o *desplazamiento límite*, pero es más correcto llamarlo *desplazamiento inducido*). Cada desplazamiento inducido a campo bajo, $\Delta\delta$, aumenta con la adición de más lantánido, hasta llegar a un límite, llamado *desplazamiento límite* (bound shift), que generalmente está causado por la gran diferencia en los tensores de susceptibilidad magnética del complejo con la molécula en estudio. En tales casos, la *ecuación de McConnell* da una descripción cualitativa:⁶⁰

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

(con k =constante, θ =ángulo que el núcleo observado forma con el eje de simetría molecular y r =distancia a dicho eje).

Sin embargo, esto es sólo una aproximación, ya que el complejo no tiene simetría axial, y puede haber otro mecanismo de desplazamiento (por contacto). Las propiedades físicas de los complejos donador-La(dicetona)₃ se han estudiado a fondo. Sus velocidades de formación y disociación suelen ser altas en la escala de tiempo de la RMN, aunque se han observado algunos ejemplos de complejos en el límite de intercambio lento a bajas temperaturas.⁶¹ La estequiometría de los complejos suele ser bastante variable (1:1, 2:1, 3:2, etc.), y se puede formar más de una clase,⁶¹ o bien alterarse la conformación del donador orgánico.

La principal aplicación de los CSR sólo depende de su *capacidad de producir diferentes desplazamientos inducidos para protones ubicados en diferentes ambientes estereoquímicos de modo que la integración de las señales resueltas dé una medida directa de los excesos enantioméricos*. Este elegante logro fue descripto por primera vez por Whitesides y Lewis, quienes sintetizaron el ligando quiral 3-pivaloil-*d*-alcanfor (pvc) y su complejo de europio, el $\text{Eu}(\text{pvc})_3$.⁶²

Los complejos de lantánido de una dicetona simétrica son quirales y pueden existir como dos enantiómeros en rápida interconversión.⁵⁷ Si la dicetona está sustituida asimétricamente

($\text{R} \neq \text{R}'$), habrá también isómeros *cis*- y *trans*-, los que también estarán en equilibrio, y se interconvertirán fácilmente, a veces demasiado rápido para ser observados por RMN de ^1H a -100°C .⁶³ Sólo en algunos casos la interconversión es lenta, por ejemplo:⁶⁴

- a.- en la escala de tiempo de la RMN para V^{3+} y
- b.- en la escala de tiempo química para Co^{3+} .

Cuando la dicetona es quiral, como en el pivaloil-*d*-alcanforato, el CSR resultante consiste de cuatro diastereoisómeros quirales en rápida interconversión, que a su vez tienen cuatro diferentes sitios en el donador para ligarse, resultando en cuatro diferentes complejos entre el reactivo y el donador. Además hay más isómeros adicionales del tipo CSR-(donor)₂, y se ha observado que se asocian como dímeros que pueden interactuar con los donadores.⁶⁵ A veces se nota que la solución de un donador orgánico y un reactivo de desplazamiento exhibe cambios en su espectro dentro de los primeros 10 min de su preparación, posiblemente debidos a la lenta llegada al equilibrio de todos estos procesos, incluyendo todos los posibles complejos de especies mono y dimericas.⁶³ También se ha observado que la propia estructura del reactivo de desplazamiento cambia.⁶⁵

Por fortuna no hay que conocer detalladamente todas las estructuras isoméricas de los complejos de reactivos de desplazamiento-donador para su uso correcto y apropiado, pero debe recordarse su complejidad al interpretar resultados experimentales.

5.2. Variaciones en estructura

5.2.1. Dicetona

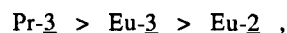
Los ligandos más efectivos para su uso en CSR son los acil alcanforos (1 a 3), el dicanfolilmetano (4) y el trifluoroacetilnopinano (5), que se muestran en la Tabla 1 (reactivos comerciales) y en la Tabla 2 (reactivos no comerciales).^{57, 58}

Como el poder de resolución relativo de los diversos dicetonatos de europio, praseodimio e iterbio se determinó en forma limitada y/o usando diferentes relaciones de LSR/donador y a diferentes concentraciones, es imposible la comparación de datos de diferentes fuentes, porque *el efecto de la concentración de reactivo sobre el $\Delta\delta$ no siempre es lineal*.

Los efectos de 1 son bastante menores. En general se ha observado que los mayores efectos se dan con complejos de 4, aunque los efectos de Eu-3 se ha observado que son mucho mayores en ^{13}C que en ^1H .

5.2.2. Ión lantánido

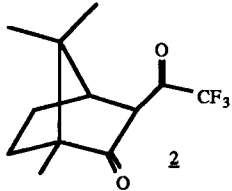
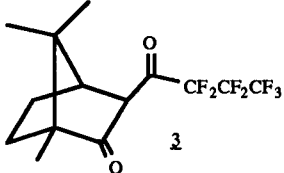
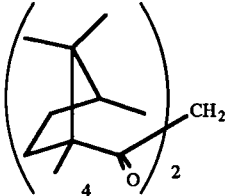
Se ha observado que el Pr-3 es más potente que el Eu-3 , alcanzando incluso al Eu-4 . En general, se observa el siguiente orden de efectos:



siendo Pr-3 unas 5 a 10 veces más poderoso que Eu-2 . También se ha observado que el iterbio puede inducir grandes desplazamientos con ensanchamiento de banda pequeño. Existe un trabajo en el que se encontró que el Yb-3 fue mejor que el Pr-3 para resolver señales de sulfóxidos.⁶⁶

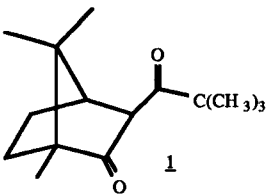
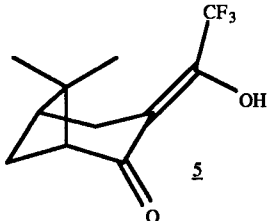
Existen en la literatura muchos ejemplos de aplicación de estos reactivos, siendo en general sólo los de Eu , Pr e Yb los de utilidad. *Ninguno de ellos es superior a los otros, y el analista debe tener todos ellos en su arsenal*. El principal propósito de los CSR es *separar las señales de una mezcla de enantiómeros y medir sus intensidades relativas para así calcular su exceso enantiomérico*, de modo que *es imprescindible que produzcan poco ensanchamiento de línea*. Por esto, el Yb suele no ser adecuado para RMN de ^1H . Como el Eu es el que produce el menor ensanchamiento de la señal, ha sido siempre

Tabla 1. Reactivos de desplazamiento quirales comerciales.

Estructura	Metal	Abreviación
	Eu Pr Yb	Eu(tfc) ₃ , Eu-2 Pr(tfc) ₃ , Pr-2 Yb(tfc) ₃ , Yb-2
	Eu Pr Yb	Eu(hfbc) ₃ , Eu-3 Pr(hfbc) ₃ , Pr-3 Yb(hfbc) ₃ , Yb-3
	Eu	Eu(dcm) ₃ , Eu-4

tfc: Trifluoro hidroximetilén-*d*-canforato (también facem)
 hfcb: Heptafluoropropilhidroximetilén-*d*-canforato (también hfc)
 dcm: Dicanfolil-*d*-metanato

Tabla 2. Reactivos de desplazamiento quirales no comerciales.

	
Tert-butil hidroximetilén- <i>d</i> -canforato	Trifluoroacetilpinano

el más utilizado. El Pr, aunque tiende a dar bastante ensanchamiento de línea, a veces es una útil alternativa al Eu, porque tiene la característica redentora de *desplazar las señales hacia campos altos*. Esta puede ser una ventaja cuando el Eu produce superposiciones.

Si se observan espectros de ¹³C, el Pr y el Yb son a veces más efectivos para obtener la pureza enantiomérica que el Eu.

5.3. Técnicas experimentales

El modo de realizar un experimento con CSR es obtener una serie de espectros en los que se varió la relación molar de CSR/sustrato. A partir de la serie de espectros, se trazan las señales desde sus posiciones originales, y por lo general se pueden realizar sus asignaciones. La variación de la relación CSR/sustrato normalmente se realiza gradualmente, por agrega-

do directo del CSR sólido, o bien de una solución del mismo.

Un punto importante es la elección del solvente.^{6,9,11} Aunque en el pasado, la mayoría de las determinaciones de pureza enantiomérica se llevaban a cabo en CCl₄ y CDCl₃, otros solventes pueden ser útiles para su uso con CSR. Es imprescindible que el solvente no sea ni oxigenado ni nitrogenado y, mejor aún, que esté anhidro. Uno de los solventes más usados es el hexadeuteriobenceno, pero conviene intentar el uso de otros más económicos.

No es recomendable el uso de espectrómetros de alto campo, porque como el ensanchamiento de línea es proporcional al cuadrado del campo, para un sustrato que muestre un desplazamiento inducido apreciable, será preferible adquirir los espectros en un aparato de 100 MHz, antes que en uno de 500 MHz, en el cual el ensanchamiento de línea será 25 veces mayor.^{1b}

La concentración de muestra se debe mantener lo más baja posible. Frecuentemente se debe agregar CSR en relaciones molares de 1:1 o aún mayores. Por lo tanto, si la muestra no es diluida, resultará muy concentrada en metal paramagnético, con los consabidos problemas.

El espectrómetro se deberá calibrar el para la muestra en estudio (la que contiene iones paramagnéticos). Conviene homogeneizar el campo sólo luego de dejar reposar la muestra unos minutos. Se recomienda sintonizar el campo con alguna señal interna como la de TMS, o el pico residual del solvente.

A medida que se vaya agregando CSR, la resolución irá empeorando progresivamente, lo que no es un problema si las señales de los enantiómeros continúan separándose. Sin embargo, en cierto punto, las señales no se separarán más (desplazamiento límite) y tenderán a acercarse otra vez. En ese punto la adición de más CSR está contraindicada.

La mayoría de los estudios con CSR se realizan a temperatura ambiente, pero las bajas temperaturas pueden ofrecer ventajas importantes.⁵⁷ A menudo el descenso de la temperatura produce un dramático aumento en el desplazamiento inducido en un espectro.

A veces se puede usar RMN de ¹³C. En este caso, el Pr(III) o el Yb(III) suelen dar mejores resultados que el Eu(III). El problema en estos casos está en obtener intensidades cuantitativas en el espectro, debido a las diferencias en los tiempos de relajación y en los efectos nucleares Overhauser. Sin embargo, ya que las señales a comparar cuantitativamente en las determinaciones de riqueza enantiomérica son de carbonos que en el complejo CSR-sustrato son diastereotópicos, las dificultades y el error producido deberían ser mínimos.

5.4. Alteración de la funcionalidad

A veces conviene alterar los grupos funcionales presentes en el compuesto, para aumentar su capacidad de ligarse al lantánido. Algunas de estas transformaciones útiles se muestran en la Figura 20.

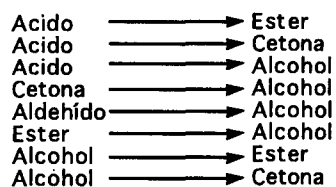


Figura 20

Otras veces conviene enmascarar un grupo funcional particular de modo que no se ligue al CSR. Esto es útil cuando haya más de un punto de unión, y cuando un sitio lejano al centro quiral monopolice al reactivo. Algunos ejemplos de este tipo de enmascaramiento son los indicados en la Figura 21. Pero aunque a veces convenga bloquear los grupos funcionales más distantes al centro quiral, esto no siempre es imprescindible.



Figura 21

5.5. Necesidad de ambos enantiómeros

Si uno tiene una muestra enantioméricamente pura *no hay modo de determinar si un experimento con CSR tuvo éxito o no*. Así, si sólo se detectan señales correspondiente a un único compuesto, o bien la muestra es ópticamente pura, o bien las

señales de los enantiómeros no llegaron a resolverse. Por eso se debe tener una muestra que sea racémica o parcialmente resuelta para determinar primero con ella si el CSR es capaz de separar las señales de los enantiómeros. *Nunca hay que comparar los desplazamientos químicos obtenidos para los dos enantiómeros separados en dos experimentos distintos.*

Cabría la pregunta de por qué no usar un racemato del LSR quiral. Si los rápidos equilibrios de intercambio que tienen lugar en la solución se examinan en detalle, se concluye que en tal caso el espectro nunca mostraría separación de las señales de los enantiómeros. Como la molécula se uniría a varias moléculas de LSR quiral durante la observación, la señal observada sería el promedio de las que corresponden a cada enantiómero del CSR (Figura 22). Por el principio de simetría, $k_{RS} = k_{SR}$ y $k_{SS} = k_{RR}$. Además, el desplazamiento de (R)-Sustrato.(R)-LSR es igual al de (S)-Sustrato.(S)-LSR, lo mismo que el de (R)-Sustrato.(S)-LSR es igual al de (S)-Sustrato.(R)-LSR.

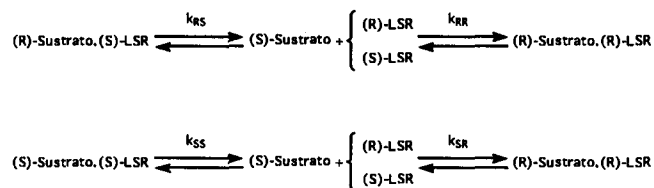


Figura 22

5.6. Moléculas polifuncionales

Muchas moléculas que contienen más de un sitio de coordinación se pueden examinar tan bien como las otras. Es aconsejable probar con otros CSR cuando uno falle. Se suele observar que para distintos CSR aparecen desplazamientos en señales distintas. En ocasiones, puede ayudar alguna modificación de los grupos funcionales presentes. El orden aproximado de poder de ligación de algunos grupos es:

Amina > Alcohol > Cetona > Aldehído > Eter > Ester > Nitrilo

5.7. Recuperación del sustrato

Suele ser deseable recuperar el sustrato luego de obtener su espectro en presencia de un LSR. La cromatografía en columna ha probado ser un método efectivo para separar las sustancias del LSR. Otro método usado fue agregar N-Hexilamina a la solución y luego pasar esta mezcla por una columna corta de sílica. También se puede usar cromatografía en capa delgada preparativa.

5.8. Correlación de configuraciones absolutas

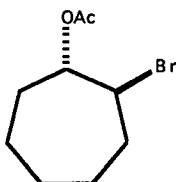
Hubo varios intentos de asignar configuraciones absolutas sobre la base de las magnitudes relativas de los $\Delta\delta$.^{67, 68, 69}

En vista de una falla detectada en la aplicación de esta metodología a una serie estrechamente relacionada de compuestos⁶⁹ y de los muchos factores que potencialmente pueden ser responsables de las diferencias de desplazamientos químicos de los enantiómeros, parece ser aceptado en general que *las asignaciones de configuración absoluta realizadas a partir de datos de espectros usando CSR son ambiguas.*

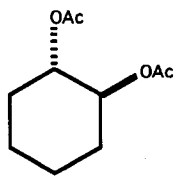
5.9. Sensibilidad del método

Se acepta normalmente que la sensibilidad del método depende sólo de la sensibilidad del espectrómetro de RMN con que se realiza la medición. Con muestras con una riqueza

enantiomérica del 5 al 95 %, no suele haber problemas para la identificación de la señal correspondiente al enantiómero minoritario. Considerando que el instrumento tenga un sistema digitalizador de 16-bit (y los instrumentos más modernos los tienen de 24-bit), su rango dinámico será de $2^{16} = 65536$, o sea que debería poder detectar hasta un 0.0153 % del enantiómero minoritario. Recientemente, apareció en literatura un trabajo en el que los autores, con la ayuda del uso del isómero mayoritario como un patrón interno, para predecir el desplazamiento químico inducido del enantiómero minoritario en base al observado para el mayoritario, confeccionan curvas de calibración que permiten extender el uso del método de CSR a purezas enantioméricas de hasta 99.7 %, lo que lo hace perfectamente apropiado para el análisis de muestras provenientes de resolución o de síntesis asimétrica.⁷⁰ Aplican su método a algunos acetatos de alcoholes quirales, como (1S-trans)-1-acetoxi-2-bromocicloheptano (**41**) y (1S-trans)-1,2-diacetoxiciclohexano (**42**), consiguiendo una notable precisión en la medida ($97.4 \pm 0.9\%$ ee y $99.7 \pm 0.1\%$ ee, respectivamente), lo que hace que la técnica sea una útil alternativa a las que utilizan cromato-grafía en columnas quirales, para la determinación de excesos enantioméricos.



41



42

AGRADECIMIENTOS

El autor desea agradecer al Dr. Edmundo A. Rúveda por haberlo animado a escribir este trabajo, al Dr. Manuel Gonzalez-Sierra por haber leído el manuscrito original, y por todas sus útiles sugerencias y críticas, y al CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas), por las becas otorgadas.

REFERÊNCIAS

1. Dos trabajos de revisión que abarcan el tema parcialmente: a) Yamaguchi, S.; *Asymmetric Synthesis*; Vol. 1; 125; Morrison, J. D. (Editor); Academic Press, Inc.; Orlando (1983); b) Parker, D.; *Chem. Rev.*, (1991), **91**, 1441.
2. a) Stinson, S. C.; *Chem. Eng. News*, (1992), 46; b) Roberts, S. M.; *Biochem. Soc. Trans.*, (1991), **19**, 446.
3. Lyle, G. G.; Lyle, R. E.; *Asymmetric Synthesis*; Vol. 1; 13; Morrison, J. D. (Editor); Academic Press, Inc.; Orlando (1983).
4. Weisman, G. R.; *Asymmetric Synthesis*; Vol. 1; 153; Morrison, J. D. (Editor); Academic Press, Inc.; Orlando (1983).
5. Fraser, R. R.; *Asymmetric Synthesis*; Vol. 1; 173; Morrison, J. D. (Editor); Academic Press, Inc.; Orlando (1983).
6. Dale, J. A.; Mosher, H. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1968), **90**, 3732.
7. Birstwistle, J. S.; Lee, K.; Morrison, J. D.; Sanderson, W. A.; Mosher, H. S.; *J. Org. Chem.*, (1964), **29**, 37.
8. Ver. por ejemplo: a) Mislow, K.; Raban, M.; *Tetrahedron Lett.*, (1965), 4249; b) Raban, M.; Mislow, K.; *Tetrahedron Lett.*, (1966), 3961; c) Jacobus, J.; Raban,

- M.; Mislow, K.; *J. Org. Chem.*, (1968), **33**, 1142; d) Sandman, D. J.; Mislow, K.; Giddings, W. P.; Dirlam, J.; Hanson, G. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1968), **90**, 4877; e) Sandman, D. J.; Mislow, K.; *J. Org. Chem.*; (1968), **33**, 2924; f) Feigl, D. M.; Mosher, H. S.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*; (1965), 615.
9. Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S.; *J. Org. Chem.*; (1969), **34**, 2543.
10. a) Hassner, A.; Alexanian, V.; *Tetrahedron Lett.*, (1978), 4475; b) Neises, B.; Steglich, W.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, (1978), **17**, 522.
11. Dale, J. A.; Mosher, H. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1973), **95**, 512.
12. Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S.; *J. Org. Chem.*, (1973), **38**, 2143.
13. Mori, K.; Tamada, S.; Uchida, M.; Mizumachi, N.; Tachibana, V.; Matsui, M.; *Tetrahedron*, (1978), **34**, 1901.
14. Kusumi, T.; Ohtani, I.; Inouye, Y.; Kakisawa, H.; *Tetrahedron Lett.*, (1988), **29**, 4731.
15. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Ishitsuka, M. O.; Kakisawa, H.; *Tetrahedron Lett.*, (1989), **30**, 3147.
16. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H.; *J. Org. Chem.*, (1991), **56**, 1296.
17. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1991), **113**, 4092.
18. Mitsunobu, O.; *Synthesis*, (1981), 1.
19. Kusumi, T.; Hamada, T.; Ishitsuka, M. O.; Ohtani, I.; Kakisawa, H.; *J. Org. Chem.*, (1992), **57**, 1033.
20. D'Aniello, F.; Taddei, M.; *J. Org. Chem.*, (1992), **57**, 5247.
21. Ley, S. V.; Lovell, H.; Williams, D. J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1992), 1304.
22. Liu, C.; Coward, J. K.; *J. Med. Chem.*, (1991), **34**, 2094.
23. Barlow, J. J.; Block, M. H.; Hudson, J. A.; Leach, A.; Longridge, J. L.; Main, B. G.; Nicholson, S.; *J. Org. Chem.*, (1992), **57**, 5158.
24. Wallace, J. S.; Baldwin, B. W.; Morrow, C. J.; *J. Org. Chem.*, (1992), **57**, 5231.
25. Preite, M. D.; Zinczuk, J.; Colombo, M. I.; Bacigaluppo, J. A.; González-Sierra, M.; Rúveda, E. A.; *Tetrahedron: Asym.*, (1993), **4**, 17.
26. Colombo, M. I.; Zinczuk, J.; Rúveda, E. A.; *Tetrahedron*, (1992), **48**, 963.
27. Rieser, M. J.; Hui, Y.; Rupprecht, J. K.; Kozlowski, J. F.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L.; Hanson, P. R.; Zhuang, Z.; Hoye, T. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1992), **114**, 10203.
28. Trost, B. M.; O'Krongly, D.; Belletire, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1980), **102**, 7595.
29. Trost, B. M.; Curran, D. P.; *Tetrahedron Lett.*, (1981), **22**, 4929.
30. Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balbovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P.; *J. Org. Chem.*, (1986), **51**, 2370.
31. Bowden, B. F.; Coll, J. C.; Li, H.; Bergquist, P. R.; *J. Nat. Prod.*, (1992), **55**, 1234.
32. Adamczeski, M.; Quiñoà, E.; Crews, P.; *J. Org. Chem.*, (1990), **55**, 240.
33. Lee, J.; Li, J. -H.; Oya, S.; Snyder, J. K.; *J. Org. Chem.*, (1992), **57**, 5301.
34. Pirkle, W. H.; Hoekstra, M. S.; *J. Org. Chem.*, (1974), **39**, 3904.
35. Pirkle, W. H.; Anderson, R. W.; *J. Org. Chem.*, (1974), **39**, 3901.
36. Cairns, T. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1941), **63**, 871.
37. Greber, G.; Kricheldorf, H. R.; *Angew. Chem.*, (1968), **80**, 1028.
38. Pirkle, W. H.; Muntz, R. L.; Paul, I. C. *J. Am. Chem. Soc.*, (1971), **93**, 2917, y referencias allí citadas.

39. Pirkle, W. H.; Hauske, J. R.; *J. Org. Chem.*, (1977), **42**, 1839.
40. a) Los autores de la ref. 31 mencionan la existencia de unas 1200 "soluciones prácticas" listadas en: Wilen, S. H.; *Table of Resolving Agents and Optical Resolutions*; Univ. of Notre Dame Press; Notre Dame (1972); b) Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H.; *Enantiomers, Racemates and Resolutions*; Wiley (Interscience); New York (1981); c) Newman, P.; *Optical Resolutions for Chemical Compounds*; Vol. 3; Optical Resolution Information Center, Manhattan College; Riverdale (1984).
41. Pirkle, W. H.; Hauske, J. R.; *J. Org. Chem.*, (1976), **41**, 801.
42. Gil-Av, E.; Nurok, D.; *Adv. Chromatogr.*, (1975), **10**, 99.
43. Pirkle, W. H.; Hauske, J. R.; *J. Org. Chem.*, (1977), **42**, 2781.
44. Pirkle, W. H.; Simmons, K. A.; Boeder, C. W.; *J. Org. Chem.*, (1979), **44**, 4891.
45. Pirkle, W. H.; Rinaldi, P. L.; *J. Org. Chem.*, (1979), **44**, 1025.
46. Pirkle, W. H.; Adams, P. E.; *J. Org. Chem.*, (1979), **44**, 2169.
47. Pirkle, W. H.; Adams, P. E.; *J. Org. Chem.*, (1980), **45**, 4111.
48. Brooks, D. W.; Bevinakatti, H. S.; Powell, D. R.; *J. Org. Chem.*, (1985), **50**, 3779.
49. Lee, A. S.; Norman, A. W.; Okamura, W. H.; *J. Org. Chem.*, (1992), **57**, 3842.
50. Algunas referencias recientes del uso de oxazaborolidinas son: a) Mathre, D. J.; Jones, T. K.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Reamer, R. A.; Mohan, J. J.; Turner Jones, E. T.; Hoogsteen, K.; Baum, M. W.; Grabowski, E. J. J.; *J. Org. Chem.*, (1991), **56**, 751; b) Jones, T. K.; Mohan, J. J.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Mathre, D. J.; Sohar, P.; Turner Jones, E. T.; Reamer, R. A.; Roberts, F. E.; Grabowski, E. J. J.; *J. Org. Chem.*, (1991), **56**, 763.
51. a) Evans, J. M.; Stemp, G.; *Chem. Br.*, (1991), 439; b) Ashwood, V. A.; Buckingham, R. E.; Cassidy, F.; Evans, J. M.; Faruk, E. A.; Hamilton, T. C.; Nash, D. J.; Stemp, G.; Willcock, K.; *J. Med. Chem.*, (1986), **29**, 2194.
52. Takeuchi, Y.; Itoh, N.; Note, H.; Koizumi, T.; Yamaguchi, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1991), **113**, 6318.
53. Ver, por ejemplo: a) Shapiro, M. J.; Archinal, A. E.; Jarema, M. A.; *J. Org. Chem.*, (1989), **54**, 5826; b) Silks, L. A.; Dunlap, R. B.; Odom, J. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1990), **112**, 4979.
54. Takeuchi, Y.; Itoh, V.; Koizumi, T.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1992), 1514.
55. a) Schoofs, A. R.; Guetté, J. -P.; *Asymmetric Synthesis*; Vol. 1; 29; Morrison, J. D. (Editor); Academic Press, Inc.; Orlando (1983); b) Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Lample, J.; Buse, C. T.; Young, S. D.; *J. Org. Chem.*, (1981), **46**, 2290.
56. Sullivan, G. R.; *Topics in Stereochemistry*; Vol. 10; 287; Eliel, E. L. & Allinger, N. L. (Editores); John Wiley & Sons; New York (1978).
57. McCreary, M. D.; Lewis, D. W., Wernick, D. L.; Whitesides, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1974), **96**, 1038.
58. Goering, H. L.; Eikenberry, J. N.; Koermer, G. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1971), **93**, 5913.
59. Hinckley, C. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1969), **91**, 5160.
60. Wehrli, F. W.; Wirthlin, T.; *Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra*; 96; Heyden & Son Ltd.; London (1980).
61. a) Evans, D. F.; Wyatt, M.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1972), 312; b) Evans, D. F.; Wyatt, M.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1973), 339; c) Grotens, A. M.; Backus, J. J. M.; Pijpers, F. W.; de Boer, E.; *Tetrahedron Lett.*, (1973), 1467.
62. Whitesides, G. M.; Lewis, D. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1970), **92**, 6979.
63. Evans, D. F.; de Villardi, G. C.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1978), 315.
64. Everett, Jr., G. W.; Chen, Y. T.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1970), **92**, 508.
65. Brittain, H. G.; Richardson, F. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1976), **98**, 5858.
66. Tangerman, A.; Zwanenburg, B.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, (1977), **96**, 196.
67. Dongala, E. B.; Solladié-Cavallo, A.; Solladié, G.; *Tetrahedron Lett.*, (1972), 4233.
68. Reich, C. J.; Sullivan, G. R.; Mosher, H. S.; *Tetrahedron Lett.*, (1973), 1505.
69. Sullivan, G. R.; Ciaverella, D.; Mosher, H. S.; *J. Org. Chem.*, (1974), **39**, 2411.
70. Gupta, A. K.; Kazlauskas, R. J.; *Tetrahedron: Asymm.*, (1992), **3**, 243.