

Asignación de la Configuración Absoluta de Compuestos Bioactivos por RMN

Dr. José Manuel Seco

Department of Organic Chemistry and Center for Research in Biological Chemistry and Molecular Materials (CIQUS).

University of Santiago de Compostela, E-15782 Santiago de Compostela, Spain

1. Fundamentos

- 1.1. Diferenciación de enantiómeros por RMN: CDAs y CSAs
- 1.2. Diferencias de desplazamiento químico, $\Delta\delta^{\text{RS}}$
- 1.3. Procedimiento general para la asignación de la configuración por RMN de sustratos monofuncionales
- 1.4. Características estructurales de los auxiliares
- 1.5. La importancia de la conformación: análisis conformacional
- 1.6. Efecto apantallante: aromatic shielding effect
- 1.7. Características estructurales de los sustratos
- 1.8. Métodos basados en el análisis de dos derivados
- 1.9. Métodos simplificados para la asignación de la configuración
 - 1.9.1. Modificación del equilibrio conformacional por efecto de la temperatura
 - 1.9.2. Modificación del equilibrio conformacional por formación de complejos
 - 1.9.3. Esterification shifts
 - 1.9.4. Enantioresolución y asignación de la configuración simultaneas, tandem HPLC-RMN
 - 1.9.5. Mix & shake method: CDA en soporte sólido
- 1.10. Criterios generales para la aplicación correcta de la metodología de RMN
- 1.11 Asignación de la configuración de sustratos polifuncionales

2. Aspectos prácticos para la preparación de los derivados

2.1. Instrumentación, concentración, disolventes y temperatura de los experimentos de RMN

2.2. Preparación de los CDAs

2.3. Preparación de los derivados de CDA, ésters, tioésteres y amidas

2.4. CDA unidos a soportes sólidos (“mix & shake method”)

3. Asignación de la configuración absoluta de compuestos monofuncionales por doble

3.1. Alcoholes secundarios

3.2. Alcoholes primarios quirales en β

3.3. Cianhidrinas de aldehídos

3.4. Cianhidrinas de cetonas

3.5. Tioles secundarios

3.6. Aminas primarias quirales en α

3.7. Ácidos carboxílicos quirales en α

4. Asignación de la configuración absoluta de compuestos monofuncionales por derivatización simple

4.1. RMN a baja temperatura

4.2. Formación de complejos con Ba^{2+} : MPA ésteres de alcoholes secundarios

4.3. Formación de complejos con Ba^{2+} : MPA amidas de aminas primarias

4.4. Esterification shifts

5. Asignación de la configuración absoluta de compuestos polifuncionales

5.1. 1,2- y 1,n-Dioles *sec/sec*

5.2. 1,2- Amino alcoholes *sec/sec*

5.3. 1,2-Dioles-*prim/sec*

5.4. 1,2-Amino alcoholes *sec/prim*

5.5. 1,2-Amino alcoholes *prim/sec*

5.6. 1,2,3-Trioles *prim/sec/sec*

Bibliografía recomendada

1. Seco J. M., Quiñoá E., Riguera R. (2000). The Assignment of Absolute Configurations by NMR of Arylmethoxyacetate Derivatives: Is this Methodology being correctly used?. *Tetrahedron: Asymmetry* 11: 2781-2791.
2. Seco J. M., Quiñoá E., Riguera R. (2002). A practical guide for the assignment of the absolute configuration of alcohols, amines and carboxylic acids by NMR. *Tetrahedron: Asymmetry* 12: 2915-2925.
3. Seco J. M., Quiñoá E., Riguera R. (2004). The Assignment of Absolute Configuration by NMR *Chem. Rev.* 104: 17-118.
4. Seco J. M., Quiñoá E., Riguera R. (2012). The Assignment of the Absolute Configuration of Polyfunctional Compounds by NMR. *Chem Rev.* 112: 4603-4641.
5. Seco J. M., Quiñoá E., Riguera R. (2015) The assignment of the absolute configuration by NMR using chiral derivatizing agents. A practical guide. Oxford University Press, 2015, ISBN: 9780199996803.
6. Seco J. M., Quiñoá E., Riguera R. (2015). Simplified NMR Procedures for the Assignment of the Absolute Configuration. In *Structure Determination of Organic Molecules and Complexes. On search for the right tools.* Chap. 7, p. 241-277, DOI: 10.1002/9783527664610. Edited by María Magdalena Cid and Jorge Bravo. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. ("Wiley-VCH"), 2015, ISBN: 978-3-527-33336-3
7. Seco J. M., Riguera R. (2015). NMR Methods for the Assignment of the Absolute Stereochemistry of Bioactive Compounds. eMagRes, "Handbook of Pharmaceutical NMR". Vol 4, P.1-30, DOI:10.1002/9780470034590.emrstm1398. Edited by Jeremy R. Everett, John C. Lindon, Ian D. Wilson and Robin K. Harris. John Wiley & Sons, Ltd. **2015**, ISBN: 9781118660256.

Horario y Lugar del Curso

Día -Noviembre	Actividad	Hora	Salón
Martes - 14	Teoría	8 a 12 m	101
Miercoles -15	Teoría	8 a 12 m	101
Jueves -16	Teoría	8 a 12 m	102
Jueves -17	Asesoría	4 a 6 p.m	Sala de sistemas Departamento Química
Viernes -18	Teoría	8 a 12 m	102
Miercoles -22	Teoría	8 a 12 m	102
Jueves -23	Teoría	8 a 12 m	101
Viernes- 24	Teoría	8 a 12 m	101
Lunes-27	Teoría	8 a 12 m	102
Lunes-27	Asesoría	4 a 6 p.m	Sala de sistemas Departamento Química
Martes - 28	Teoría	8 a 12 m	101

Las clases teóricas se realizarán en los salones de doctorado en Educación (FACNED) y las asesorías, en sala de sistemas del Departamento de Química tercer piso