

Síntesis y caracterización de ésteres α,β -insaturados derivados del alcohol (*S*)- α -metilbencílico

Sánchez Mendoza José Jesús, González Olvera Rodrigo, Reyes Ramírez Adelfo Natalio*

Unidad Multidisciplinaria de Investigación Experimental, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México. Batalla 5 de mayo s/n, esquina Fuerte de Loreto, Iztapalapa, Ciudad de México. C.P. 09320. México.

*Autor para correspondencia: adelfo@prodigy.net.mx

Recibido:

12/mayo/2018

Aceptado:

20/julio/2018

Palabras clave:

Ésteres quirales,
reacción de Einhorn
(*S*)- α -metilbencílico

Keywords:

Chiral esters,
Einhorn reaction
(*S*)- α -methylbenzyl

RESUMEN

La resolución del alcohol α -metilbencílico racémico a partir del ftalato ácido **3** y (*S*)- α -metilbencilamina permitió obtener la sal diastereomérica (*S,S*)-**4**. A partir de la sal quiral **4** se obtuvo el alcohol (*S*)- α -metilbencílico **2** en 77% de rendimiento y con un 84% de exceso enantiomérico. La síntesis de los ésteres α,β -insaturados quirales **5**, **6** y **7** mediante la reacción de Einhorn se llevó a cabo a partir del alcohol quiral **2**. Tales compuestos fueron obtenidos en buen rendimiento y en buena pureza enantiomérica. El análisis de los espectros de RMN ^1H de los ésteres objetivo permitió asignar inequívocamente los hidrógenos mediante la magnitud de las constantes de acoplamiento *geminal*, *vecinal* y *alílico*. Estos ésteres α,β -insaturados quirales son candidatos promisorios para la síntesis asimétrica del heterociclo pirrolo[2,1-*a*]isoindol-5-ona.

ABSTRACT

The resolution of racemic α -methylbenzyl alcohol from phthalate **3** and (*S*)- α -methylbenzylamine allowed to obtain the diastereomeric salt (*S,S*)-**4**. From the chiral salt **4** was obtained (*S*)- α -methylbenzyl alcohol **2** in 77% yield and with 84% of enantiomeric excess. The synthesis of the chiral α,β -unsaturated esters **5**, **6** and **7** through Einhorn reaction was carried out from the chiral alcohol **2**. Such compounds were obtained in good yields and in good enantiomeric purity. Analysis of the ^1H NMR spectra of target esters allowed unequivocal assignment of protons through the magnitude of *geminal*, *vicinal* and *allylic* coupling constants. These chiral α,β -unsaturated esters are promising candidates to the asymmetric synthesis of the pyrrolo[2,1-*a*]isoindol-5-one heterocycle.

Introducción

Los fármacos son sustancias que en cantidades relativamente pequeñas provocan una respuesta en el organismo. Este efecto resulta de la interacción molecular entre un fármaco y un sitio específico de la superficie celular, un receptor (Rice, 1967).

Las instituciones de salud, como la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS, Secretaría de Salud) en México y la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos, se encargan de vigilar y regular la comercialización de los medicamentos. Para que un fármaco sea aprobado para consumo humano debe cumplir con ciertos requisitos. En el caso de fármacos quirales se debe presentar una evaluación que compare la seguridad y la eficacia de la mezcla racémica y de sus enantiómeros puros (Rouhi, 2004). En 1969, Allen & Hanburys (parte del grupo Glaxo, ahora GlaxoSmithKline) lanzaron al mercado el medicamento contra el asma, salbutamol. El salbutamol revolucionó el tratamiento del asma a los pocos meses de aparecer en el mercado y mejoró la calidad de vida para las personas que sufren de esta enfermedad (Marasco, 2005). Una característica importante del salbutamol es que es un compuesto quiral y es comercializado tanto en su forma racémica como en su forma enantiopura. En la figura 1 se muestran a los enantiómeros del salbutamol, la actividad broncodilatadora reside en el enantiómero (*R*), mientras que el enantiómero (*S*) carece de esa actividad (Truitt et al, 2003; Crater, 2003; Hendeles y Hartzema, 2003).

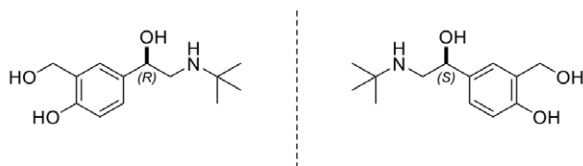


Figura 1. Enantiómeros del Salbutamol.

Actualmente, los fármacos quirales que son comercializados han sido preparados utilizando alguna de las estrategias de la síntesis asimétrica. Tales estrategias incluyen el uso de reactivos quirales, auxiliares quirales, catalizadores u organocatalizadores quirales y la resolución de racematos (Juaristi, 1991).

A pesar de los grandes avances en la síntesis asimétrica para la obtención de moléculas enantioméricamente puras, la preparación de una mezcla racémica seguida de su resolución sigue siendo una alternativa simple y eficiente, especialmente cuando ambos enantiómeros son requeridos. La resolución de un racemato implica la separación de dos enantiómeros ópticamente puros y

que durante el proceso generalmente se presenta alguna pérdida de producto quiral. Los principales métodos de resolución son: la resolución por separación manual de cristales enantioméricos, la resolución vía sales diastereoméricas, la resolución cinética, la resolución cinética dinámica y la resolución enzimática (Siedlecka, 2013).

Dentro de la gran variedad de compuestos orgánicos útiles en síntesis orgánica, se encuentran los ésteres α,β -insaturados. Estos compuestos están conformados por un grupo funcional éster y un doble enlace conjugado al grupo carbonilo. Los sitios electrofílicos en estos compuestos son el carbono del grupo carbonilo y el carbono situado en la posición β , mientras que el sitio nucleofílico se encuentra en la posición α al carbonilo (Figura 2). La preparación de esta clase de compuestos carbonílicos α,β -insaturados es muy importante en síntesis orgánica, debido a que son empleados como componentes de construcción para formar estructuras de mayor complejidad o de alto valor agregado (Muzart, 2010).



Figura 2. Estructura general de un éster α,β -insaturado.

En este sentido, el desarrollo de nuevos compuestos quirales con una alta pureza enantiomérica o diastereomérica es de gran interés en el ámbito industrial y académico. Por tal motivo, la síntesis de compuestos quirales que posteriormente se utilicen para obtener nuevos compuestos quirales es un área de investigación muy actual.

Metodología

Síntesis

Acrilato de (*S*)-1-feniletilo, 5

En un matraz balón de 100 mL se colocó 1 mL (8.28 mmol) del alcohol (*S*)- α -metilbencílico **2** disuelto en 35 mL de THF seco y 2.31 mL (16.56 mmol) de trietilamina. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y posteriormente, con ayuda de un embudo de adición se adicionó gota a gota 1.38 mL (17.08 mmol) de cloruro de acrililo. Al término de la adición, se retiró del baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El término de la reacción se

confirmó por CCF (Hexano-AcOEt 97:3 v/v, revelador: UV). A la mezcla de reacción se le adicionaron 20 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3x20 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 2N (20 mL) y agua (20 mL), la fase orgánica se recuperó, se secó con Na₂SO₄ anhidro, y se eliminó el disolvente al vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 0.8 g del producto crudo como un líquido ligeramente amarillo, el cual se purificó por CC (Hexano-AcOEt 99.5:0.5 v/v). Se obtuvieron 586 mg (40%) del producto deseado **5** como un líquido incoloro con 86% e.e. $R_f = 0.52$ (Hex-AcOEt 97:3 v/v). HPLC: $t_r = 12.96$ minutos (enantiómero *R*, 7%), $t_r = 20.80$ minutos (enantiómero *S*, 93%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.58$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 5.82 (dd, $^2J_{gem} = 1.4$ Hz, $^3J_{cis} = 10.5$ Hz, 1H, CH_x=), 5.96 (c, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, *CH), 6.15 (dd, $^3J_{cis} = 10.4$ Hz, $^3J_{trans} = 17.3$ Hz, 1H, =CH_A), 6.42 (dd, $^2J_{gem} = 1.5$ Hz, $^3J_{trans} = 17.3$ Hz, 1H, =CH_M), 7.26-7.31 (m, 1H, ArH), 7.32-7.39 (m, 4H, ArH). RMN ¹³C (100.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.2$ (CH₃), 72.4 (*CH), 126.1 (2xArCH), 127.9 (ArCH), 128.5 (2xArCH), 128.8 (=CH), 130.7 (CH₂=), 141.6 (C_{ipso}), 165.5 (C=O).

Metacrilato de (*S*)-1-feniletilo, **6**

En un tubo de ensayo de 30 mL con rosca se colocó 1 mL (8.28 mmol) del alcohol (*S*)- α -metilbencílico **2**, 1.31 mL (8.81 mmol) de anhídrido metacrílico y 1.3 mL (9.11 mmol) de trietilamina. La reacción se calentó a 60 °C durante 15 horas con agitación constante. El término de la reacción se confirmó por CCF (Hexano-AcOEt 97:3 v/v, revelador: UV). A la mezcla de reacción se le adicionó agua (20 mL) y se extrajo con AcOEt (2x15 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 2N (15 mL), luego con una solución de NaHCO₃ al 10% (10 mL) y finalmente con agua (20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad al vacío. Se obtuvieron 1.59 g del producto crudo como un líquido ligeramente amarillo, el cual se purificó por CC (Hexano-AcOEt 99:1 v/v). Se obtuvieron 1.02 g (65%) del éster quiral **6** como un líquido incoloro con 86% e.e. $R_f = 0.56$ (Hex-AcOEt 97:3 v/v). HPLC: $t_r = 8.08$ minutos (enantiómero *R*, 7%), $t_r = 9.54$ minutos (enantiómero *S*, 93%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.57$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 1.95 (dd, $^4J_{transoide} = 1.0$ Hz, $^4J_{cisoide} = 1.5$ Hz, 3H, CH₃C=), 5.56 (q, $^2J_{gem} = ^4J_{cisoide} = 1.6$ Hz, 1H, =CH), 5.94 (c, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, *CH), 6.15 (dc, $^4J_{transoide} = 0.9$ Hz, $^4J_{cisoide} = 1.8$ Hz, 1H, =CH), 7.26-7.30 (m, 1H, ArH), 7.32-7.39 (m, 4H, ArH). RMN ¹³C (100.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.3$ (CH₃C=), 22.4 (CH₃CH), 72.5 (*CH), 125.4 (=CH₂), 125.9 (2xArCH), 127.8 (ArCH), 128.5 (2xArCH), 136.6 (C=), 141.9 (C_{ipso}), 166.6 (C=O).

(*E*)-But-2-enoato de (*S*)-1-feniletilo, **7**

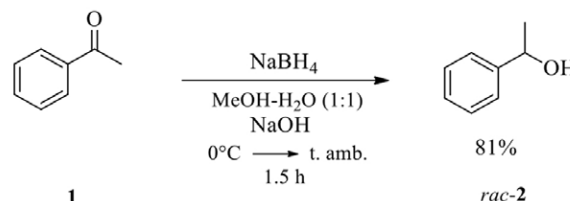
En un matraz balón de 100 mL se colocaron 1 mL (8.28 mmol) de alcohol (*S*)- α -metilbencílico **2** disuelto en 35 mL

de THF seco, luego se adicionaron 1.47 mL (18.22 mmol) de piridina y el matraz de reacción se colocó sobre un baño de hielo. Posteriormente, con ayuda de un embudo de adición se adicionó gota a gota 1.76 mL (18.4 mmol) de cloruro de crotonoilo. Al finalizar la adición se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El término de la reacción se confirmó por CCF (Hexano-AcOEt 97:3 v/v, revelador: UV). Se adicionó agua (20 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con AcOEt (3x15 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 2N (20 mL) y agua (20 mL), luego se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó hasta sequedad a vacío. Se obtuvieron 2.03 g de producto crudo como un líquido ligeramente amarillo, el cual fue purificado por CC (Hexano-AcOEt 99.7:0.3 v/v), obteniendo 319 mg de producto puro y 608 mg de producto impuro, el cual se purificó una vez más por CC. Se obtuvieron 450 mg de producto puro, dando un total de 769 mg (49%) del éster quiral **7** como un líquido ligeramente amarillo con un 88% e.e. $R_f = 0.5$ (Hex-AcOEt 97:3 v/v). HPLC: $t_r = 15.88$ minutos (enantiómero *R*, 6%), $t_r = 26.0$ minutos (enantiómero *S*, 94%). $R_f = 0.5$ (Hexano-AcOEt 97:3 v/v). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.55$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃*CH), 1.87 (dd, $^4J_{cisoide} = 1.7$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃CH=), 5.88 (dc, $^4J_{cisoide} = 1.7$ Hz, $^3J_{trans} = 15.5$ Hz, 1H, =CH), 5.94 (c, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, *CH), 6.99 (dc, $^3J = 6.9$ Hz, $^3J_{trans} = 15.5$ Hz, 1H, CH₃CH=), 7.25-7.29 (m, 1H, ArH), 7.31-7.38 (m, 4H, ArH). RMN ¹³C (100.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.9$ (CH₃CH=), 22.2 (CH₃*CH), 71.9 (*CH), 122.9 (=CH), 126.0 (2xArCH), 127.7 (ArCH), 128.4 (2xArCH), 141.9 (C_{ipso}), 144.7 (CH₃CH=), 165.7 (C=O).

Resultados y discusión

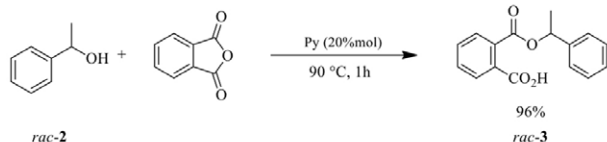
Síntesis

La síntesis del alcohol α -metilbencílico racémico **2** se llevó a cabo mediante una reacción de reducción a partir de acetofenona **1** y borohidruro de sodio. Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina (hexano-AcOEt 7:3 v/v) mostró que la acetofenona se consumió por completo. El compuesto *rac*-**2** se obtuvo en 81% de rendimiento después del aislamiento y purificación por destilación a presión reducida en el Kugelrohr (Esquema 1).



Esquema 1. Preparación del alcohol α -metilbencílico *rac*-**2**

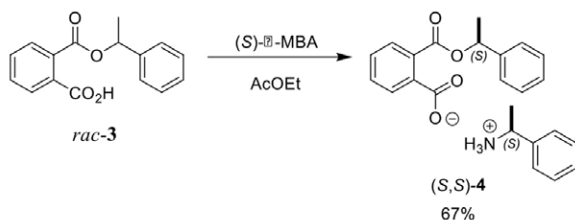
Una vez que se obtuvo el alcohol racémico **2**, se procedió a preparar el ácido 2-((1-feniletoksi)carbonil)benzoico *rac-3* mediante la reacción de Einhorn modificando una metodología reportada previamente (Reyes y Juaristi, 1995). El alcohol *rac-2* se hizo reaccionar con anhídrido ftálico en presencia de 20% mol de piridina, calentando a 90 °C por 1 hora. El compuesto deseado *rac-3* se obtuvo en 96% de rendimiento después del aislamiento y purificación por cristalización (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción de Einhorn para obtener el ftalato ácido *rac-3*.

Cabe mencionar, que en la metodología original se empleó 1.03 equivalentes de piridina para promover la reacción, mientras que en este trabajo se utilizó 20% mol de esta amina para catalizar la reacción, obteniendo resultados muy similares a lo reportado.

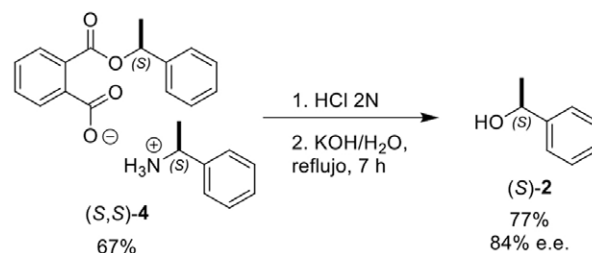
El siguiente paso consistió en la resolución del compuesto *rac-3* empleando (*S*)- α -metilbenzilamina (MBA) como agente de resolución quiral (Reyes y Juaristi, 1995). El ftalato ácido *rac-3* se solubilizó en AcOEt y luego 0.5 equivalentes de (*S*)- α -MBA fue adicionado, agitando a temperatura ambiente hasta la formación de un sólido. El sólido obtenido corresponde a la sal diastereomérica (*S,S*)-**4**, la cual fue obtenida como un sólido incoloro en 67% de rendimiento y con un p.f. = 154-155 °C (Esquema 3).



Esquema 3. Resolución del ftalato ácido *rac-3*.

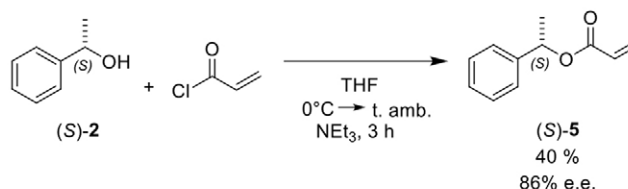
Una vez obtenida la sal (*S,S*)-**4** se procedió a obtener el alcohol (*S*)- α -metilbenzílico **2**. El primer paso consistió en tratar la sal (*S,S*)-**4** con HCl 2N y luego hidrolizar con KOH durante 7 horas a temperatura de reflujo para obtener el alcohol (*S*)- α -metilbenzílico **2**. El producto deseado (*S*)-**2** se obtuvo en 77 % de rendimiento como un líquido incoloro después de su purificación por destilación a presión reducida. La pureza enantiomérica del alcohol (*S*)- α -metilbenzílico **2** fue determinada por HPLC quiral,

obteniendo un 84% de exceso enantiomérico a favor del enantiómero (*S*) (Esquema 4).



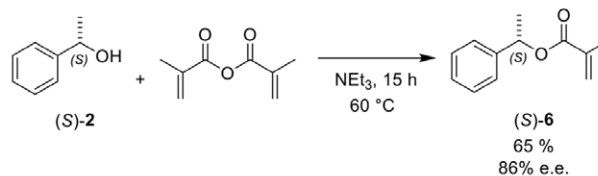
Esquema 4. Obtención del alcohol (*S*)- α -metilbenzílico **2**.

Con el alcohol quiral **2** se procedió a sintetizar los ésteres quirales objetivo empleando la reacción de Einhorn (Wang, 2010). La síntesis del acrilato de (*S*)-1-feniletilo **5** se llevó a cabo a partir del alcohol quiral **2** y cloruro de acrililo en presencia de trietilamina. Después de 3 horas de reacción y tratamiento de la reacción se obtuvo un líquido ligeramente amarillo, el cual se logró purificar por cromatografía en columna, obteniendo un 40% de rendimiento del producto deseado **5** y con un exceso enantiomérico del 86% (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis del acrilato de (*S*)-1-feniletilo **5**.

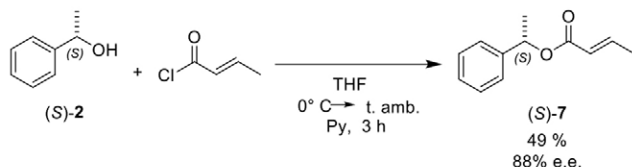
Para la síntesis del éster **6**, se utilizó anhídrido metacrílico y el alcohol quiral **2**. La reacción se calentó a 60 °C durante 15 horas y la placa cromatográfica mostró trazas del anhídrido y la presencia del producto deseado **6**. Al trabajar la reacción y purificar el producto por cromatografía en columna, se obtuvo un 65% de rendimiento de un líquido incoloro y con un exceso enantiomérico del 86% (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis del metacrilato de (*S*)-1-feniletilo **6**.

De manera muy similar al éster **5**, el éster **7** fue sintetizado a partir del alcohol quiral **2** y cloruro de crotonoilo en

presencia de piridina. El producto deseado **7** fue obtenido en 49% de rendimiento y con un exceso enantiomérico del 88% (Esquema 7).



Esquema 7. (E)-But-2-enoato de (S)-1-feniletilo 7.

Caracterización

La caracterización de los ésteres α,β -insaturados quirales se llevó a cabo por la espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

En el espectro de RMN ^1H para el éster **5** se observa el sistema AMX que es característico para los hidrógenos vinílicos ($\text{CH}_2=\text{CH}$ -). Esta clase de acoplamiento entre núcleos no equivalentes nos permite asignar los hidrógenos vinílicos mediante las constantes de acoplamiento *geminal* (2J) y *vecinal* (3J). En etilenos monosustituídos se cumple que la $J_{\text{gem}} < J_{\text{cis}} < J_{\text{trans}}$ (Friebolin, 1998). Con base en la magnitud de las constantes de acoplamiento, se realizó la asignación del grupo vinilo, siendo el hidrógeno H_A la señal doble de dobles con un $\delta = 6.15$ ppm y con dos $^3J = 10.4$ Hz y 17.3 Hz, mientras que el hidrógeno H_M aparece en 6.42 ppm como una señal doble de dobles con una $^2J = 1.5$ Hz y $^3J = 17.3$ Hz y la señal doble de dobles con un $\delta = 5.82$ ppm corresponde al hidrógeno H_X con una $^2J = 1.4$ Hz y $^3J = 10.5$ Hz (Figura 3).

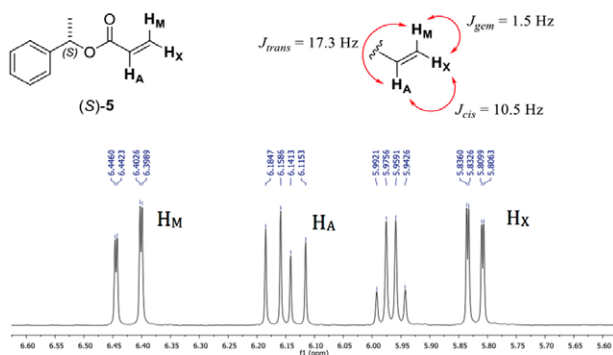


Figura 3. El sistema AMX del grupo vinilo presente en el éster 5.

Continuando con la caracterización por RMN, el espectro de RMN ^1H para el éster **6** muestra los acoplamientos a cuatro enlaces, conocido como acoplamiento alílico (4J). En la literatura se puede encontrar información sobre el estudio del acoplamiento alílico en diversos compuestos

orgánicos, los cuales presentan el sistema $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$ (Barfield y Chakabarti, 1969; Barfield et al., 1976).

En la figura 4 se muestran las señales para los hidrógenos H_A , H_B y H_C del éster **6**. La señal con un $\delta = 1.95$ ppm que integra para tres hidrógenos corresponde a H_A , esta señal doble de dobles presenta dos constantes de acoplamiento alílico, $^4J = 1.0$ y 1.5 Hz. Cabe mencionar que experimentalmente se ha observado que la magnitud absoluta de la J_{cisoides} es más grande que la $J_{\text{transoides}}$ en un sistema dado, sin embargo, esta tendencia no siempre se cumple (Barfield et al., 1976; Bailey y Ovaska, 2009). Con base en lo mencionado anteriormente, la $^4J = 1.5$ Hz fue asignada al acoplamiento alílico *cisoides*, mientras que la $^4J = 1.0$ Hz corresponde al acoplamiento alílico *transoides*. Esto nos permitió asignar las señales de H_B y H_C , donde la señal que parece un quintuplete con un $\delta = 5.56$ ppm corresponde a H_C con una $^2J = ^4J = 1.6$ Hz, mientras que la señal que parece un sextuplete (que en realidad es un doble de cuartetos) con un $\delta = 6.15$ ppm corresponde a H_B y presenta dos acoplamientos, una $^2J = 1.8$ Hz y una $^4J = 0.9$ Hz.

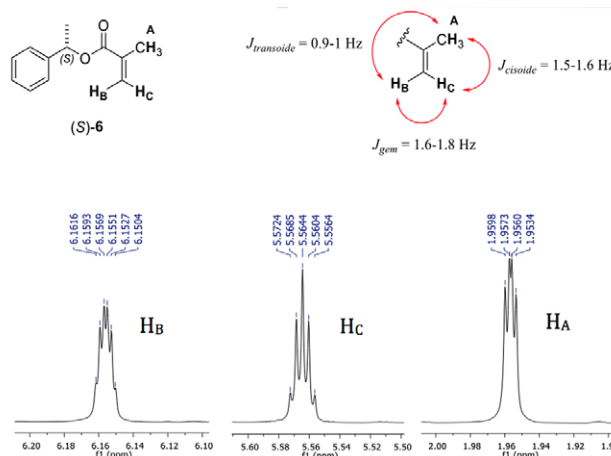


Figura 4. Acoplamiento alílico observado en el éster 6.

En el caso del espectro de RMN ^1H para el éster **7**, es posible observar tres diferentes acoplamientos para los hidrógenos presentes en el fragmento $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$ -, el acoplamiento *trans* ($^3J_{\text{trans}}$), el acoplamiento *vecinal* ($^3J_{\text{vec}}$) y el acoplamiento alílico *cisoides* ($^4J_{\text{cisoides}}$). La magnitud de estas constantes de acoplamiento sigue el siguiente orden $^3J_{\text{trans}} > ^3J_{\text{vec}} > ^4J_{\text{cisoides}}$ y nos permite asignar las señales para cada uno de los hidrógenos H_A , H_B y H_C .

La señal doble de dobles en 1.87 ppm con una $^3J = 6.9$ Hz y una $^2J_{\text{cisoides}} = 1.7$ Hz corresponde a los hidrógenos del grupo metilo (H_A). Por otro lado, el hidrógeno H_C fue asignado a la señal doble de cuartetos con un $\delta = 5.88$ ppm y con una $^2J_{\text{cisoides}} = 1.7$ Hz y una $^3J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz. Por último, la señal

doble de cuartetos con un $\delta = 6.99$ ppm corresponde a H_B , el cual presenta dos acoplamientos, uno de ellos con H_A que se manifiesta con la $^3J = 6.9$ Hz, mientras que el acoplamiento con H_C presenta una $^3J_{trans} = 15.5$ Hz (Figura 5).

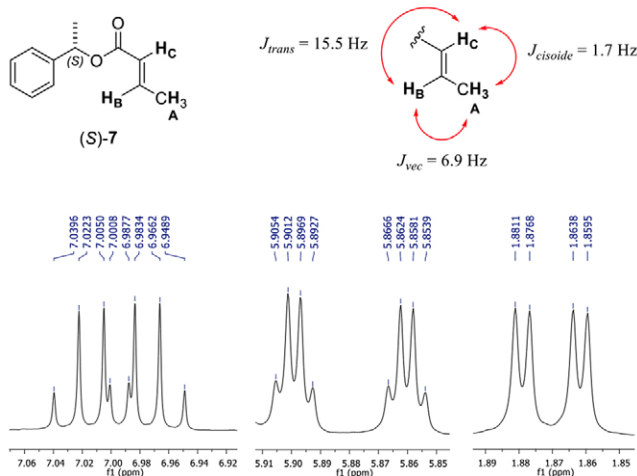


Figura 5. Acoplamientos trans, vecinal y alílico presentes en el éster 7.

Conclusiones

Se logró obtener el alcohol (*S*)- α -metilbencílico **2** con un 84% e.e. a partir de la resolución del ftalato ácido **3** empleando (*S*)- α -metilbencilamina como agente de resolución. Por otro lado, se logró la síntesis de los ésteres quirales **5**, **6** y **7** mediante la reacción de Einhorn, los cuales fueron obtenidos en buenos rendimientos y con una buena pureza enantiomérica. El análisis de los espectros de RMN 1H , nos permitió asignar el espectro con base en las constantes de acoplamiento alílico, geminal y vecinal.

Los ésteres quirales derivados del alcohol (*S*)- α -metilbencílico obtenidos en este trabajo, serán utilizados en una reacción dominó asimétrica para la síntesis del heterociclo pirrolo[2,1- α]isindol-5-ona. Esta investigación se está llevando a cabo en nuestro laboratorio.

Agradecimientos

Los autores queremos agradecer a la DGAPA-UNAM por el financiamiento del proyecto PAPIIT IN222917.

Referencias

- Bailey, W. F., Ovaska, T. V. (2009). Allylic proton-proton coupling in stereodefined alkylidenecyclobutanes and alkylidenecyclopentanes. *J. Mex. Chem. Soc.*, 53: 139-142.
- Barfield, M., Chakrabarti, B. (1969). Long-range proton spin-spin coupling. *Chem. Rev.*, 69: 757-778.
- Barfield, M., Spear, R. J., Sternhell, S. (1976). Allylic interproton spin-spin coupling. *Chem. Rev.*, 76: 593-624.
- Crater, G. D. (2003). Levalbuterol vs Racemic Albuterol. *Chest*, 124: 1175-1176.
- Friebolin, H. (1998). Basic one and two-dimensional NMR spectroscopy. 3rd Ed. Wiley-VCH, p. 1-41, 85-109.
- Hendele, L., Hartzema, A. (2003). Levalbuterol is not more cost-effective than Albuterol for COPD. *Chest*, 124: 1176.
- Juaristi, E. (1991). Introduction to stereochemistry and conformational analysis. John Wiley & Sons, p. 106-127.
- Marasco, C. (2005). Salbutamol. *Chem. Eng. News*, 83: 114.
- Muzart, J. (2010). One-pot Syntheses of α,β -unsaturated carbonyl compounds through palladium-mediated dehydrogenation of ketones, aldehydes, esters, lactones and amides. *Eur. J. Org. Chem.*, 3779-3790.
- Reyes, A., Juaristi, E. (1995). Use of (*S*)- α -methylbenzylamine in the resolution of racemic 2-octanol and α -methylbenzyl alcohol. *Synth. Commun.*, 25: 1053-1058.
- Rice, R. E. (1967). Drug receptors. *J. Chem. Educ.*, 44: 565-568.
- Rouhi, A. M. (2004). Chiral chemistry. *Chem. Eng. News*, 82: 47-62.
- Siedlecka, R. (2013). Recent developments in optical resolution. *Tetrahedron*, 69: 6331-6363.
- Truitt, T., Witko, J., Halpern, M. (2003). Levalbuterol compared to racemic Albuterol. *Chest*, 123:128-135.
- Wang, Z. (2010). Comprehensive organic name reactions and reagents. John Wiley & Sons, p. 967-970.