



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

“Dimerización espontánea de olefinas captodativas derivadas de furanosas, vía una reacción de cicloadición [4+2]”

Tesis presentada para obtener el título de

Licenciatura en:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

Presenta:

Victoria Rodríguez Tzompantzi

Dirección

Dr. Silvano Cruz Gregorio

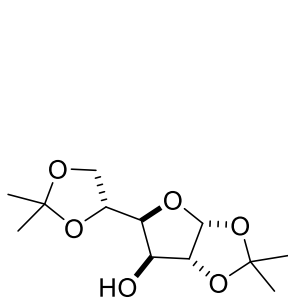
Dr. Fernando Sartillo Piscil

Agosto 2017

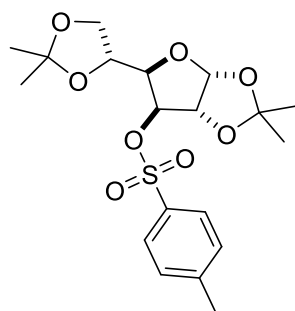
ÍNDICE

1. ÍNDICE DE COMPUESTOS	2
2. ABREVIATURAS	4
3. INTRODUCCIÓN	6
4. ANTECEDENTES	8
4.1 Reacciones pericíclicas	8
4.1.1 Cicloadición [4+2] (Reacción de Diels-Alder)	11
4.1.1.1 Regioselectividad	14
4.1.1.2 Estereoselectividad	18
4.1.1.3 Regla endo	26
4.1.1.4 Uso de olefinas captodativas derivadas de furanosas	29
5. OBJETIVOS	30
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
7. CONCLUSIONES	58
8. PARTE EXPERIMENTAL	59
9. ANEXOS	79
10. BIBLIOGRAFÍA	88

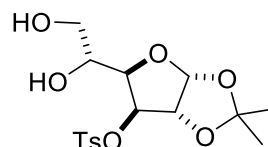
1 ÍNDICE DE COMPUESTOS



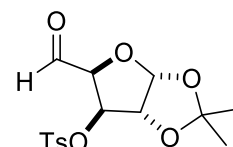
49



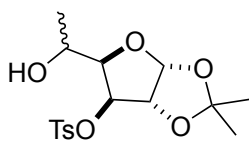
50



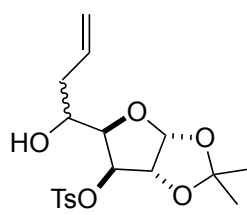
51



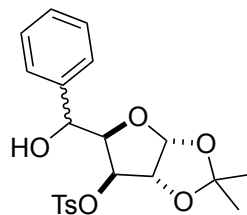
52



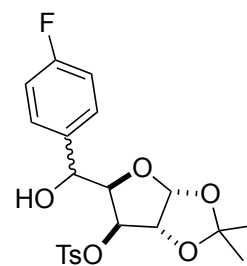
53a-b



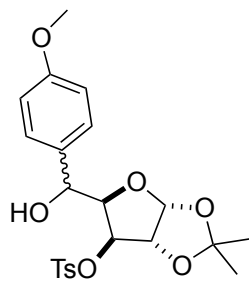
54a-b



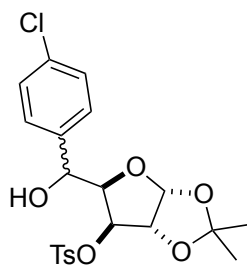
55a-b



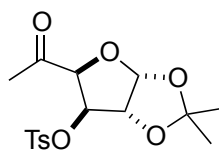
56a-b



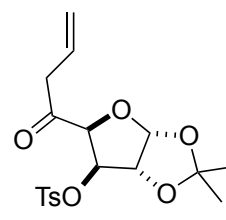
57a-b



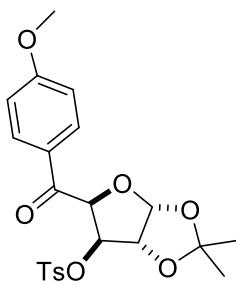
58a-b



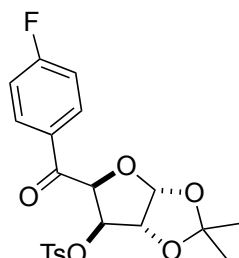
59



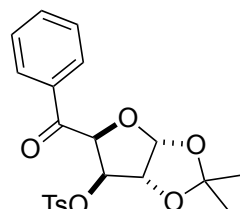
60



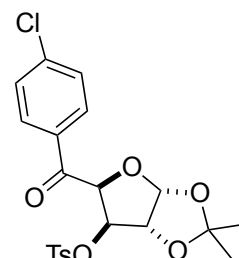
61



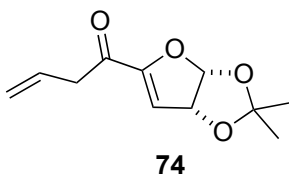
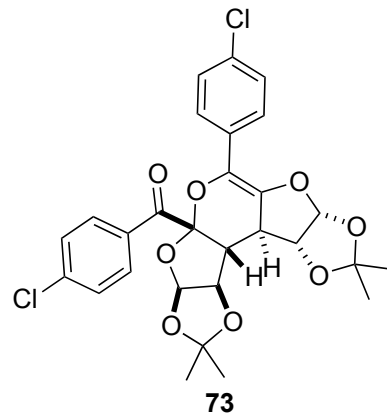
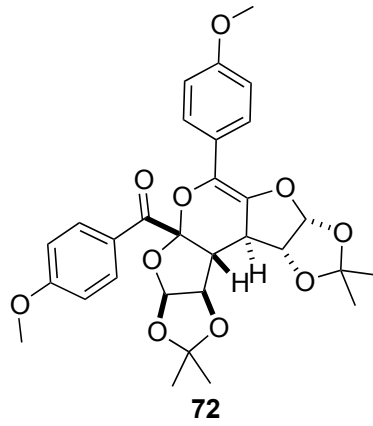
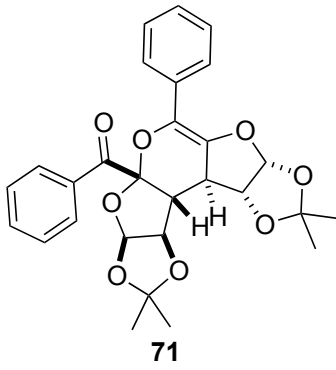
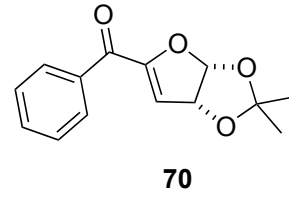
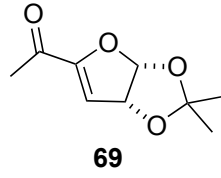
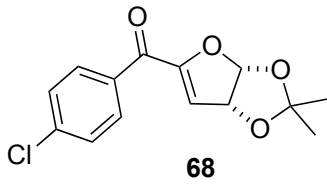
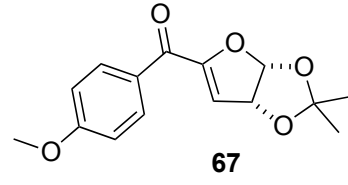
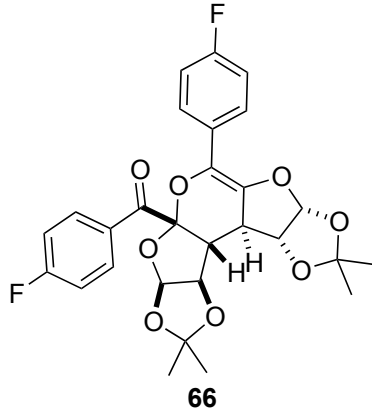
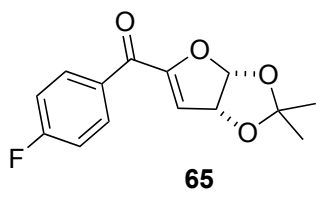
62



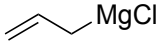
63



64



2 ABREVIATURAS

AcOH	Ácido acético
AcEt	Acetato de etilo
 MgCl	Cloruro de alilmagnesio
Ar	Arilo
BF ₃ -Et ₂ O	Trifluoruro de boro eterato de dietilo
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
<i>p</i> -ClPhMgBr	Bromuro de 4-clorofenilmagnesio
CH ₃ CN	Acetonitrilo
CH ₃ MgBr	Bromuro de metilmagnesio
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DAG	Diacetona D-glucosa
EtOH	Etanol
<i>p</i> -FPhMgBr	Bromuro de 4-fluorofenilmagnesio
Hex.	Hexano
h	Horas
H ₅ IO ₆	Ácido peryódico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio

MnO ₂	Óxido de manganeso
Me	Metilo
MHz	MegaHertz
<i>p</i> -MeOPhMgBr	Bromuro de 4-metoxifenilmagnesio
NaH	Hidruro de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
<i>p</i>	Alta presión
ppm	Partes por millón
PhMgBr	Bromuro de fenilmagnesio
PCC	Clorocromato de piridinio
PDC	Dicromato de piridinio
RMN	Resonancia Magnética nuclear
TMS	Trimetilsililéter
TBS	Terbutildimetilsililéter
t.a.	Temperatura ambiente
Ts	Tosilo
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -Toluensulfonilo
THF	Tetrahidrofurano

3 INTRODUCCIÓN

La complejidad estructural es una característica singular en diversas moléculas de origen natural y en una gran variedad de fármacos sintéticos (antitumorales, anti-VIH, antibióticos, antidepresivos, antivirales, antiinflamatorios), vitaminas y agroquímicos (Figura 1). La síntesis total de estas moléculas en el laboratorio, provoca la búsqueda de métodos y estrategias sintéticas que permitan la construcción molecular.

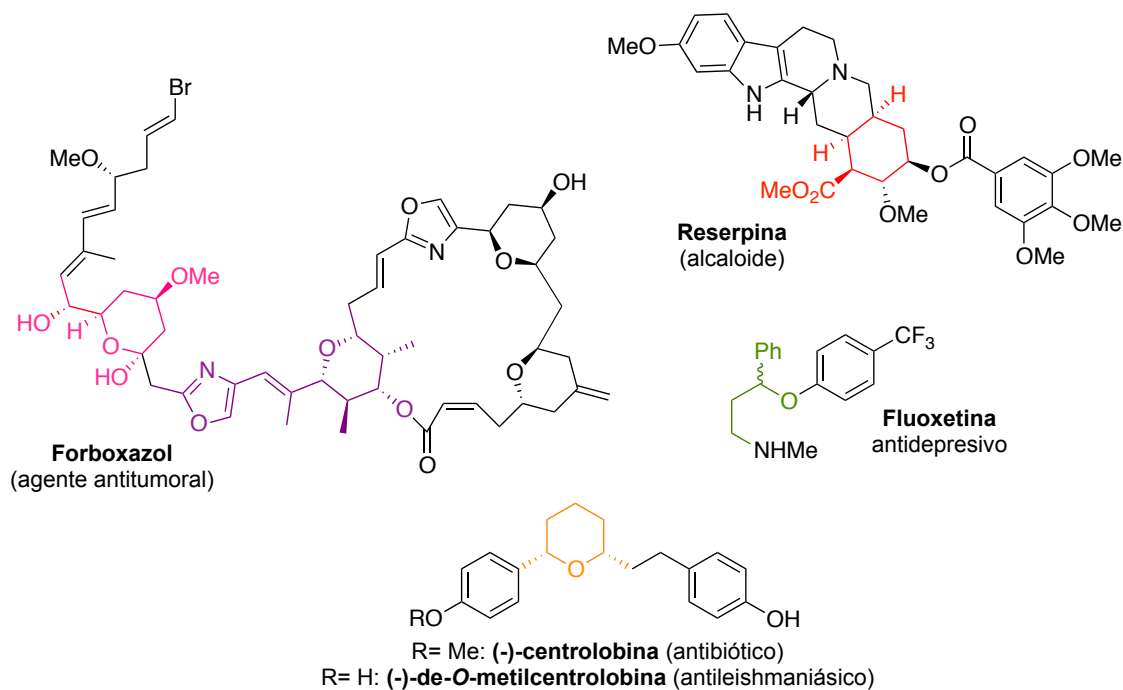
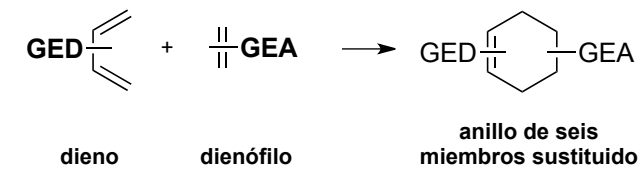


Figura 1. Moléculas cuya síntesis total tuvo como estrategia principal la cicloadición [4+2] de tipo Diels-Alder

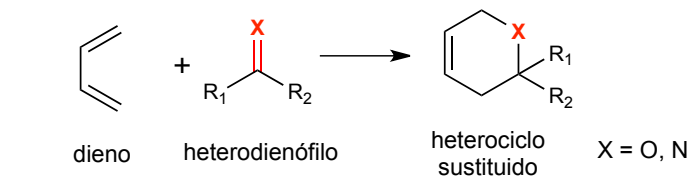
Las cicloadiciones [4 + 2] de tipo Diels-Alder son ampliamente utilizadas en síntesis total debido a la naturaleza altamente regio- y estereoespecífica de la reacción, que a menudo da lugar a la formación de un solo estereoisómero con hasta cuatro centros estereogénicos.¹ Desde 1949, un gran número de síntesis totales han empleado esta reacción como una reacción que permite la creación de diversos carbociclos y heterociclos de seis miembros, presentes en las moléculas “target”, ya sean productos naturales y/o análogos sintéticos que exhiben actividad biológica.²

Los sustituyentes presentes en el dieno y dienófilo determinan el curso de la reacción. La presencia de grupos atractores de electrones en el dienófilo y grupos donadores de electrones en el dieno, incrementan considerablemente la velocidad de la reacción.^{3,4}



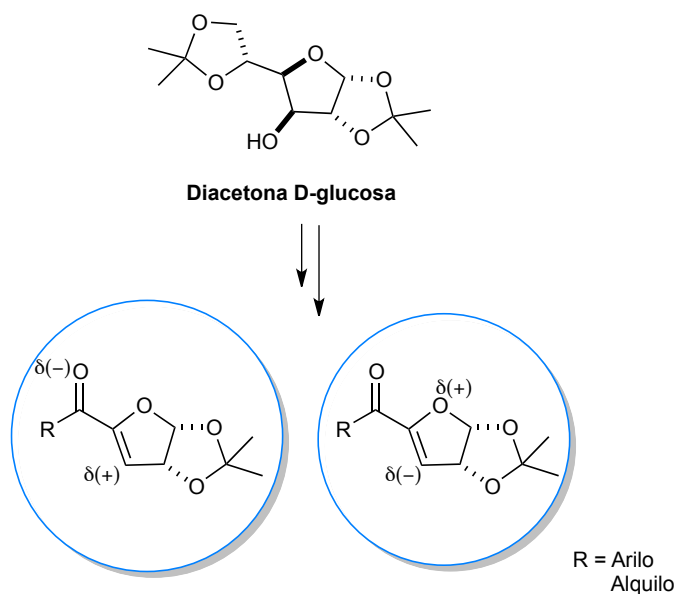
Esquema 1. Sustituyentes en las especies reactantes de la reacción de Diels-Alder. GED (grupo electro-donador), GEA (grupo electro-atractor)

Tal vez la variante más importante de la reacción de Diels-Alder es la síntesis asimétrica *Hetero-Diels-Alder*. En este caso los grupos carbonilo actúan como dienófilos, los cuales pueden ser cetonas, aldehídos o iminas, que permiten la generación de análogos de pirano sustituidos (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de heterociclos de seis miembros vía una reacción de HDA, empleando un grupo C=X no simétrico.

Las cetonas α,β -insaturadas procedentes de la diacetona-D-glucosa poseen un inusual carácter electro atractor-donador (efecto captodativo), que le permite llevar a cabo reacciones de tipo *Hetero-Diels-Alder*. Es por ello, que el presente trabajo reporta la síntesis y caracterización estructural de dimeros complejos a partir de furanosas y a través de una reacción de cicloadición [4+2]. Adicionalmente se presenta un análisis estereoelectrónico que explica la alta regio y estereoselectividad de la reacción.



Esquema 3. *Cetonas α,β -insaturadas derivadas de la Diacetona D-glucosa*

4. ANTECEDENTES

4.1 Reacciones pericíclicas

Las reacciones pericíclicas (*peri* = alrededor) son un grupo de reacciones concertadas, fomentadas por electrones π ; en donde la rotura y formación de enlaces contribuyen a la generación de un estado de transición cíclico que evita la formación de intermediarios de reacción.⁵

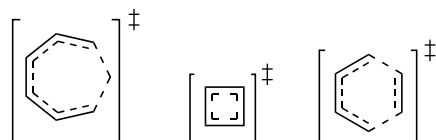


Figura 2. *Estados de transición cíclicos característicos de reacciones pericíclicas*

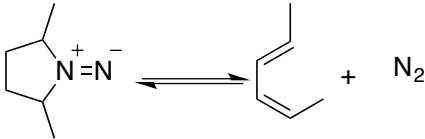
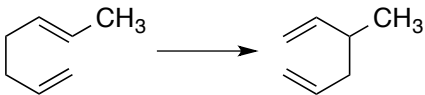
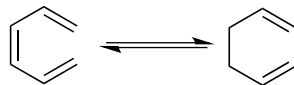
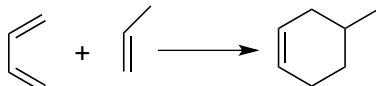
La reorganización concertada de los electrones y el ordenamiento de los orbitales involucrados en el estado de transición, hacen que las reacciones sean predecibles en cuanto a su factibilidad, reactividad, regio- y estereoselectividad. La interpretación mecanística de estas reacciones puede analizarse utilizando principalmente tres métodos establecidos por:

a) Robert B. Woodward, Roald Hoffmann b) Kenichi Fukui y c) Dewar-Zimmerman. Los dos primeros métodos establecieron el principio básico para todas las reacciones pericíclicas: “*La simetría de cada orbital participante debe conservarse durante el proceso de reacción*”.^{3,6a}

El método establecido por Robert B. Woodward y Roald Hoffmann, cambió la forma tradicional de ver a la química orgánica, donde se contemplaban solo los impedimentos estéricos y en general no se considera a los orbitales moleculares de los reactantes. Hace uso de diagramas de correlación molecular, en los cuales se consideran a los orbitales moleculares de las especies reactantes y de los productos. Ambos autores señalan que la estereoquímica de las reacciones pericíclicas está regida por reglas, según las cuales, la formación de algunos estereoisómeros es “permitida” y de otros está “prohibida”. También establecen que la manera en que ocurren las reacciones, está determinada por las propiedades de simetría de los orbitales directamente involucrados.^{6a} Por otro lado, el método propuesto por Kenichi Fukui permite explicar y predecir el curso estereoquímico de una reacción pericíclica tomando en cuenta la interacción de los orbitales moleculares frontera de las especies reactantes. Propone que el orbital ocupado de más alta energía (HOMO) interacciona con el orbital desocupado de más baja energía (LUMO) del otro reactante.³

Las reacciones pericíclicas se clasifican en: Reacciones quelotrópicas, transposiciones sigmatrópicas, electrociclaciones y cicloadiciones. Esta clasificación se basa no solo en las transformaciones estructurales sino en los tipos de enlaces σ y π de los productos con respecto a los de reactivos (Tabla 1).^{4,7} Estas reacciones se caracterizan por ser concertadas, presentar estados de transición cíclico, estado de transición aromático, alta regioselectividad y estereoespecificidad.

Tabla 1. Clasificación de las reacciones pericíclicas

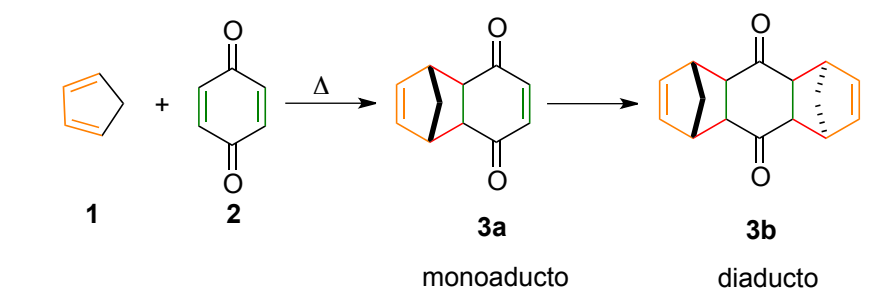
Reacción pericíclica	Ejemplo representativo
Quelotrópica	
Transposición sigmatrópica	
Electrociclación	
Cicloaddición	

Las reacciones quelotrópicas se caracterizan por el rompimiento concertado de dos enlaces σ unidos a un mismo átomo, formándose dos enlaces π (y la liberación de un átomo con un par de electrones libres). Las transposiciones sigmatrópicas ocurren cuando un átomo o grupo de átomos se “trasladan” de un lugar a otro en un sistema insaturado con rotura de un enlace σ , formación de un nuevo enlace σ y cambios en la posición de los dobles enlaces originales. Una electrociclación se presenta cuando un compuesto con dobles enlaces conjugados se transforma en un ciclo debido a la formación de un enlace σ entre los extremos del sistema conjugado, en dichas reacciones un enlace π se convierte en un enlace σ . Las cicloadiciones son las reacciones, más representativas de las transformaciones pericíclicas, en las cuales dos moléculas (o sistemas π) con dobles enlaces se combinan para generar un ciclo (en la mayoría de los casos: insaturado). De esta forma dos enlaces π se transforman en dos enlaces σ que cierran en ciclo (Tabla 1) entre los extremos de los sistemas π . El ejemplo más representativo de este tipo de reacciones son las reacciones de *Diels-Alder*. Todas estas reacciones comparten las características de formar un estado de transición cíclico con características aromáticas, también, su estereoquímica puede ser explicada y se puede predecir con base en el método de Fukui y las reglas de Woodward-Hoffmann.^{3,4,7,}

4.1.1 Cicloadición [4+2] (Reacción de *Diels-Alder*)

En 1928 los químicos Alemanes Otto Paul Herman Diels y Kurt Alder reportaron una nueva forma para la generación de compuestos cíclicos de seis miembros sustituidos,^{2,8a} trabajo que los hizo galardonados con el Premio Nobel de Química en 1950.

La reacción reportada por Diels y Alder en 1928 en la revista alemana *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, muestra la formación de dos compuestos **3a** y **3b**, a partir de la quinona **2** y dos equivalentes del 1,3-ciclopentadieno **1**. Estos autores lograron además asignar de manera acertada, la estereoquímica de sus productos (Esquema 4).^{8a}

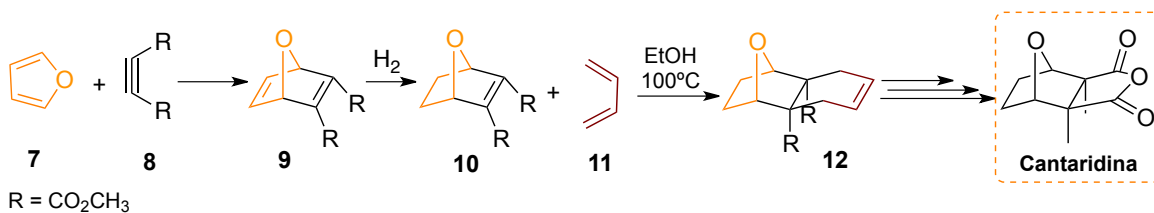


Esquema 4. Reacción reportada por Diels y Alder en 1928; entre el ciclopentadieno **1** y la quinona **2**

Sin duda alguna, este descubrimiento ha sido uno de los más importantes de la química orgánica. Diels y Alder brindaron a la síntesis orgánica una poderosa herramienta para la creación simultánea de anillos de seis miembros. En su honor, la reacción es ampliamente reconocida con el nombre de estos dos científicos.

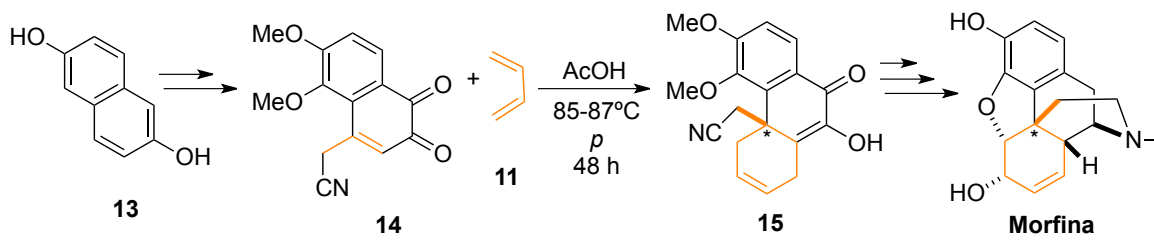
De manera general podemos decir que, en las reacciones de Diels-Alder, un 1,3 dieno reacciona con un alqueno o alquino (denominado dienófilo) para formar un ciclohexeno que se conoce como aducto de Diels-Alder, en donde ambas moléculas pueden o no presentar sustituyentes. Este tipo de reacciones también son nombradas como cicloadiciones [4+2], ya que en el estado de transición están involucrados cuatro electrones π del dieno y dos electrones π del dienófilo (Esquema 5).⁴

reacciones sucesivas de tipo Diels-Alder, Stork logró reportar la primera síntesis con la estereoquímica correcta, de este producto natural (Esquema 7).



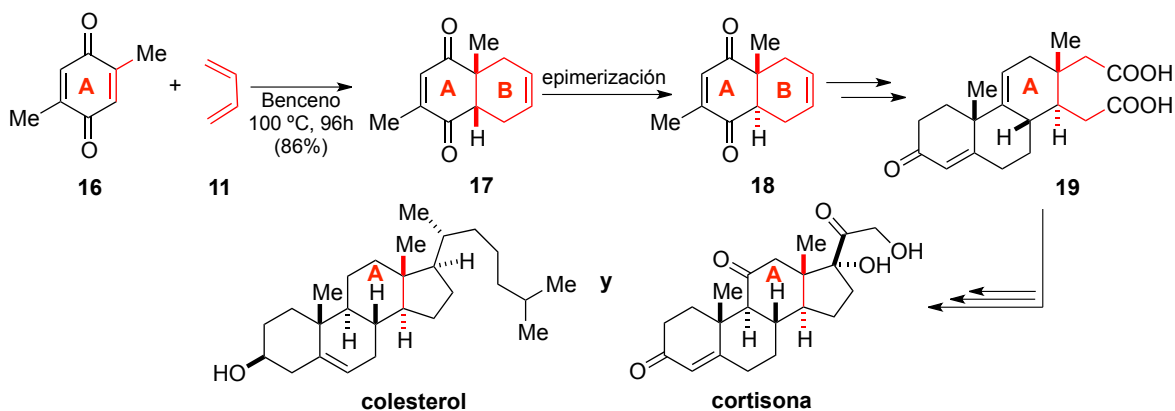
Esquema 7. Reacciones Diels-Alder reiterativas que dieron origen al esqueleto carbonado de cantaridina

Gates y Tschudi hicieron uso de la reacción de Diels-Alder para generar uno de los 6 centros estereogénicos presentes en el alcaloide **morfina**.^{11a,11b} Tras someter al dihidroinaptaleno **13** a una serie de reacciones, lograron obtener al dienófilo presente en la quinona **14**, el cual tras reaccionar con butadieno **11** vía una reacción de Diels-Alder dio lugar al aducto **15** (mezcla racémica) creando así al primer centro estereogénico (Esquema 8).

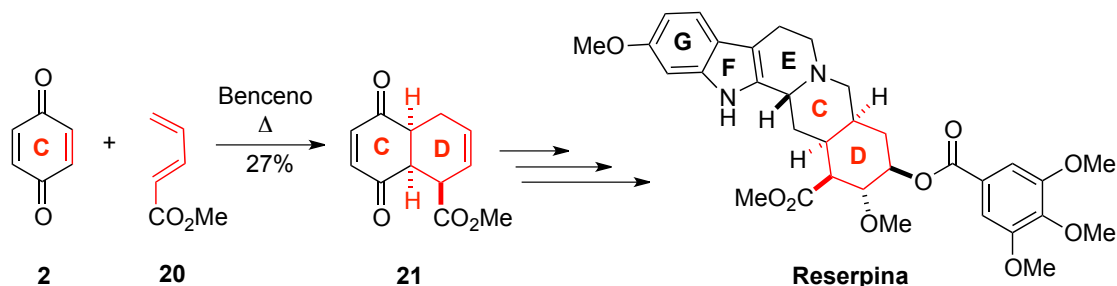


Esquema 8. Síntesis total del alcaloide morfina reportada por Gates y Tschudi en 1956

La síntesis de la cantaridina y de la morfina, aunados a los trabajos reportados por R. B. Woodward en 1952 y 1956 en la síntesis total de esteroides^{12a} y alcaloides,^{12b} empleando como estrategia la reacción de Diels-Alder; abrieron un nuevo panorama en la síntesis de moléculas complejas de las cuales destaca la presencia de múltiples anillos y centros estereogénicos; aspectos importantes en la síntesis de productos naturales.¹



Esquema 9. Primera síntesis total de los esteroides, cortisona (hormona esteroidea) y de su precursor natural, colesterol. Trabajo reportado por R.B. Woodward en 1952. En ambas síntesis destaca la importancia de la reacción de Diels-Alder.

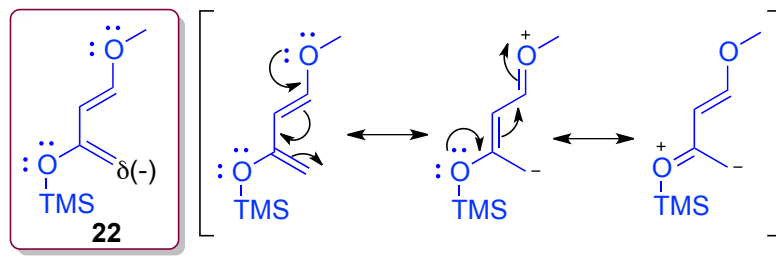


Esquema 10. Síntesis total del alcaloide reserpina, trabajo reportado por R.B. Woodward y col. en 1956, empleando como estrategia principal la reacción de Diels-Alder.

Todos estos trabajos han hecho de la reacción de Diels-Alder una reacción ampliamente utilizada en la creación de moléculas complejas. Sin embargo la reacción fue explotada aún más en 1974 por Samuel Danishefsky.

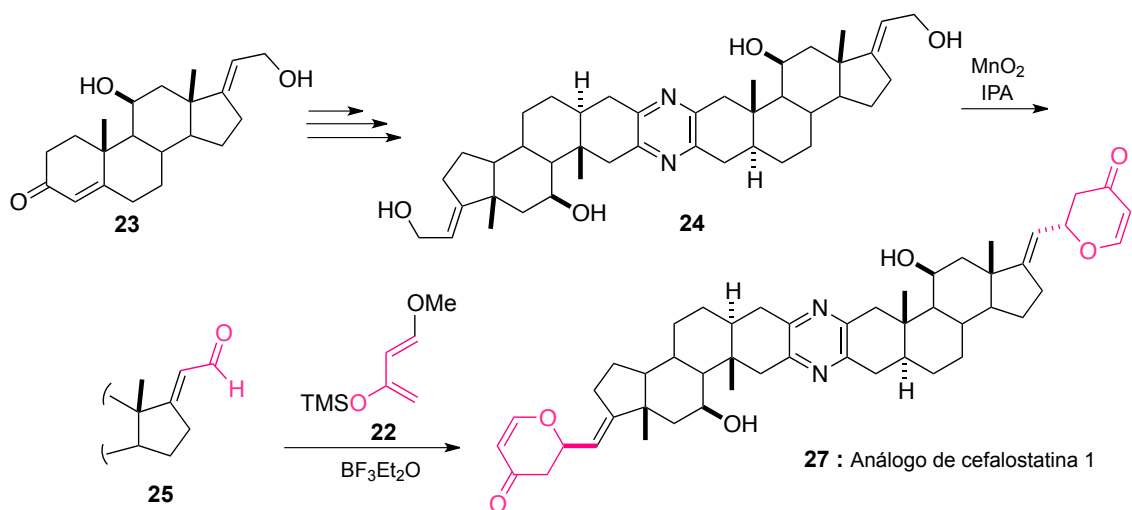
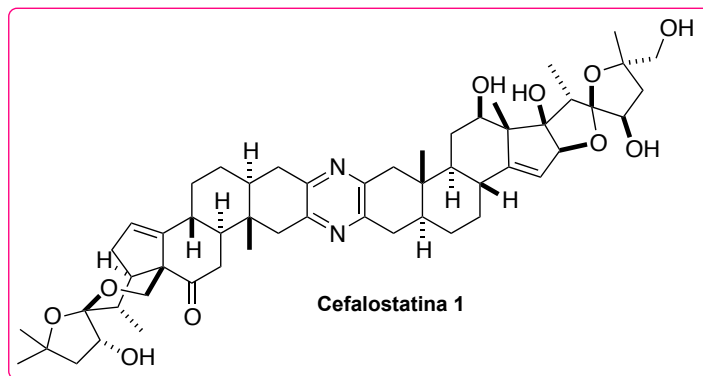
4.1.1.1 Regioselectividad

En 1974, Samuel Danishefsky diseñó un dieno **22** (1-metoxi-3-[(trimetilsilil)oxil]-1,3-butadieno) capaz de reaccionar con diversos dienófilos con elevada regioselectividad.¹³ En el dieno de Danishefsky, ambos sustituyentes oxigenados ceden electrones hacia un mismo extremo del sistema conjugado, polarizando de esta manera al dieno **22** (Esquema 11).^{13,14}



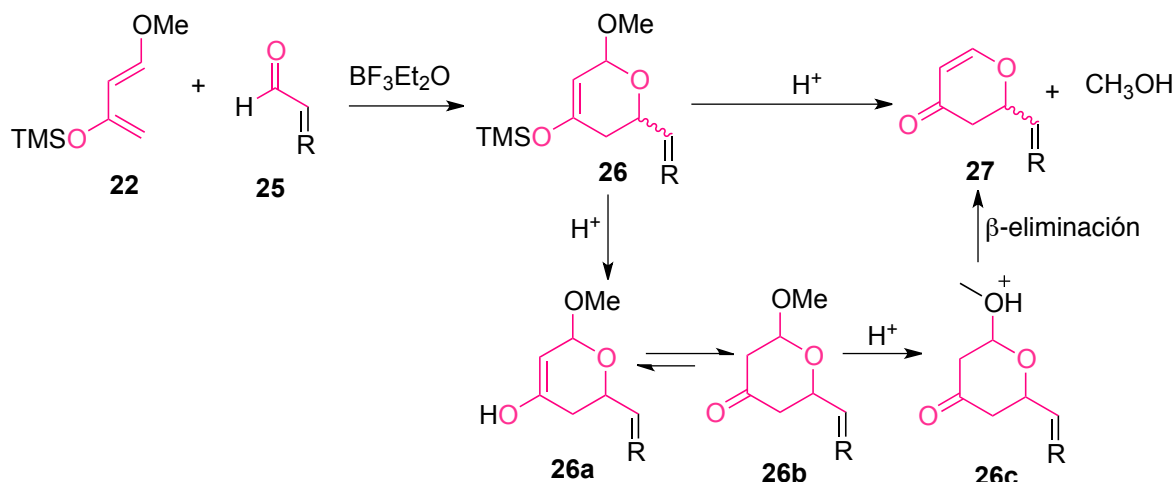
Esquema 11. Polarización del dieno de Danishefsky que justifica su regioselectividad

Una aplicación sintética del dieno de Danishefsky la reportó Pettit y colaboradores en la síntesis de análogos del potente alcaloide inhibidor de células cancerosas, **cefalostatina 1**, aislado del gusano marino *Cephalodiscus glichristi*.¹⁵ La síntesis de las 2,3-dihidro- γ -pironas presentes en **27** fue realizada mediante una condensación de **25** con el dieno de Danishefsky **22**, mediante la variante *oxo-Diels-Alder*, empleando un ácido de Lewis ($\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$) como catalizador (Esquema 12). Muchas de las reacciones de Diels-Alder son aceleradas mediante el uso de ácidos de Lewis, lo cual se debe a la formación de complejos entre el ácido y los grupos polares de los reactivos, lo que provoca cambios en las energías de activación.⁴



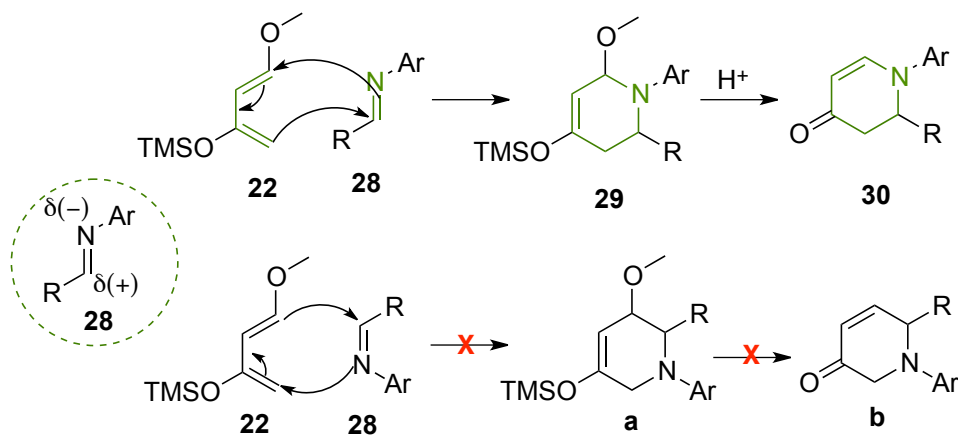
Esquema 12. Síntesis de análogo **27**, de **cefalostatina 1** empleando como paso final una variante de la reacción de Diels-Alder.

El dieno de Danishefsky es útil en otro sentido, los productos de reacción de Diels-Alder usando el dieno de Danishefsky pueden convertirse fácilmente en cetonas α,β -insaturadas bajo condiciones ácidas diluidas. Esta transformación subsecuente ocurre vía la desprotección del grupo hidroxilo generando el “enol” **26a** que por su naturaleza se transforma espontáneamente a su isómero tautomérico “ceto” **26b** más estable, en este caso, la presencia de un acetal en medio ácido provoca la eliminación de metanol seguido de una β -eliminación, lo que explica la obtención de **27** (Esquema 13).¹⁴



Esquema 13. Obtención de las cetonas α,β -insaturadas presentes en **27**

El trabajo reportado por Yuan y col. en 2002, muestra el uso del dieno de Danishefsky en una variante mas de la reacción de Diels-Alder, denominada *aza-Diels-Alder*, en la cual destaca la presencia de uno o hasta dos átomos de nitrógeno en el recién anillo formado (Esquema 14). Yuan empleó el uso de aldiminas **28** como dienófilo (heterodienófilo) para generar dihidro-4-piridonas di-sustituidas **30**.¹⁶ El acercamiento del dieno **22** hacia el heterodienófilo **28** mantiene un alineamiento de sus cargas parciales opuestas, de esta manera el heterociclo **29** es el único arreglo posible en el anillo.



Esquema 14. Regioselectividad en la reacción *aza-Diels-Alder*.

Debido a la gran utilidad del dieno de Danishefsky, diversos autores como Paul Brassard¹⁷ y Viresh H. Rawal¹⁸ realizaron algunas modificaciones, obteniendo análogos del dieno de

Danishefsky, estos dienos son reconocidos con los nombres de dichos autores, y al igual que el dieno de Danishefsky, han sido ampliamente utilizados en reacciones de Diels-Alder en todas sus variantes, gracias a la gran regioselectividad que brindan.

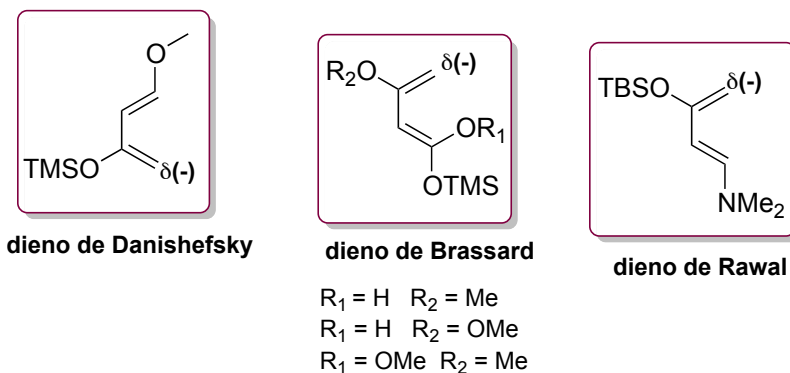
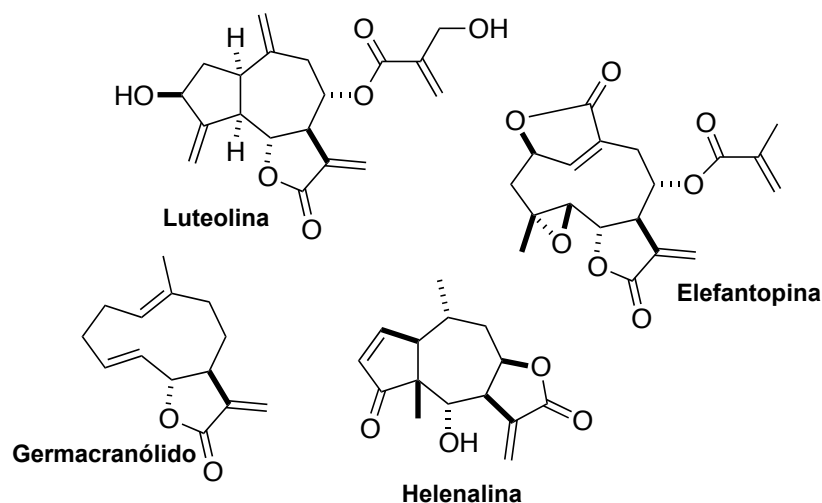


Figura 3. Análogos del dieno de Danishefsky.

Sin embargo, existen compuestos que por su naturaleza presentan una regio- y estereoselectividad muy marcada en las reacciones de Diels-Alder, que además no necesitan el uso de catalizadores, logrando de igual manera la generación de compuestos altamente complejos y centros estereogénicos bien definidos. Ejemplo de dichos compuestos han sido evidenciados en dienos y dienófilos derivados de análogos de carbohidratos.

4.1.1.2 Estereoselectividad

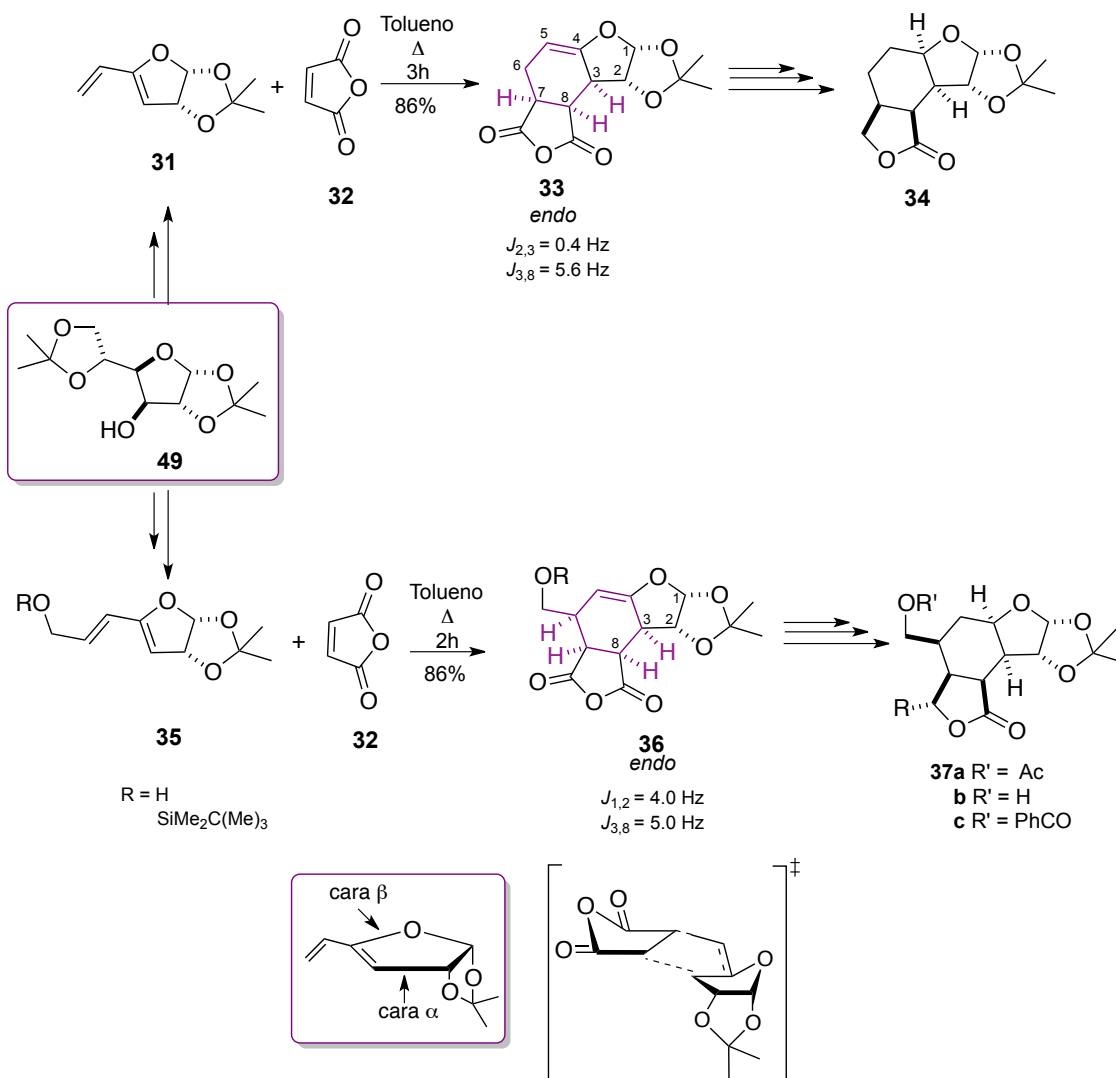
El uso de derivados de carbohidratos en la síntesis de productos naturales es impulsado por su abundancia natural y pureza óptica. Estas características fueron valoradas en 1980 por el grupo de investigación de King Mo Sun. Este grupo centró su atención en un conjunto de productos naturales denominados lactonas sesquiterpénicas (Esquema 15), cuyo gran potencial como agentes antineoplásicos y su diverso y complejo esqueleto carbonado suponen un reto sintético.



Esquema 15. *Lactonas sesquiterpénicas representativas.*

Sun reportó en 1982^{19a} y 1985^{19b} el uso de 1,2-*O*-isopropilidenofuranosas como la Diacetona D-glucosa **49** como materia prima para la síntesis de dienos **31** y **35**, precursores de análogos (**34** y **37**) de lactonas sesquiterpénicas. Tal como lo muestra el Esquema 16; Sun hace reaccionar a los diversos dienos sintetizados, **31** y **35**, con anhídrido maleico **32** a reflujo, logrando la obtención exclusiva de los respectivos aductos de Diels-Alder **33** y **36** como aductos únicos en rendimientos superiores al 80%.

Tras el análisis de los valores de las constantes de acoplamiento por RMN de ¹H, se estableció como aductos *endo* a los esteroisomeros únicos **33** y **36**. Sun justificó que el anillo 1,2-*O*-Isopropilideno es el responsable del regio- y estereocontrol de la reacción, argumentó que debido al impedimento estérico de este anillo, la adición del dienófilo **32** solo puede tener lugar por la cara β del anillo de furano, anti al grupo isopropilo (Esquema 16).



Esquema 16. Estereoespecificidad de la reacción de Diels-Alder de los dienos **31** y **35** derivados de la DAG **49**.

El estado de transición cíclico y la naturaleza concertada de la reacción, permite que la estereoquímica de los sustituyentes en las especies reactantes se conserven en los ciclohexenos **33** y **36** (Esquema 16).^{6b} Los modelos teóricos propuestos por Woodward-Hoffmann y Fukui permiten dar una clara explicación a la gran estereoespecificidad mostrada en las reacciones de Diels-Alder.

El estudio de las cicloadiciones de tipo Diels-Alder puede reflexionarse desde la perspectiva de los orbitales moleculares frontera (OMF, método de Kenichi Fukui); HOMO (orbital molecular ocupado de más alta energía) y LUMO (orbital molecular vacío de más baja energía). Debido a que el dieno es más rico en densidad electrónica (principalmente cuando tiene grupos electrodonadores), los orbitales que deben considerarse para la explicación, son el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo (Figura 4).^{3,5}

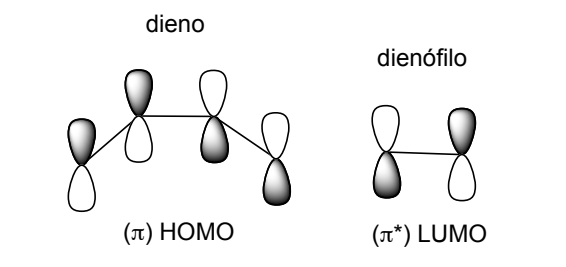


Figura 4. Orbitales moleculares frontera del butadieno y etileno

Para que la reacción concertada ocurra, el dieno debe adoptar una conformación *s-cis*, tal como lo representa la Figura 5, de esta manera los orbitales *p* de los extremos del dieno, pueden interactuar con los orbitales *p* del dienófilo, dando lugar a la fusión que conllevara a la formación de los dos nuevos enlaces σ . En el caso de dienos cíclicos la configuración *s-cis* es fija, por lo cual resultan ser más reactivos en comparación con dienos acíclicos. Cuando el dieno tiene una conformación *s-trans*, los orbitales *p* de los átomos de los extremos del dieno están demasiado lejos para solaparse con los orbitales *p* del dienófilo.^{4,5}

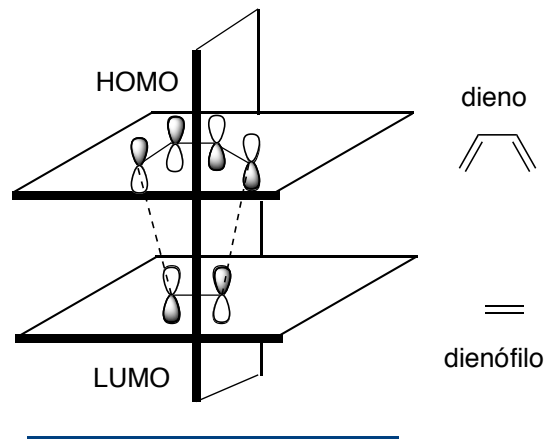
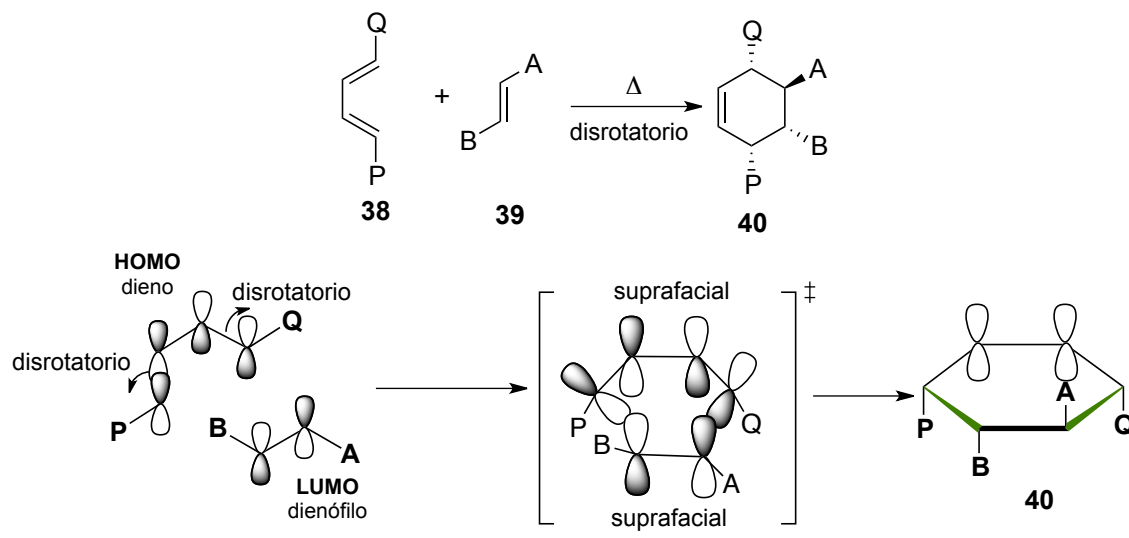


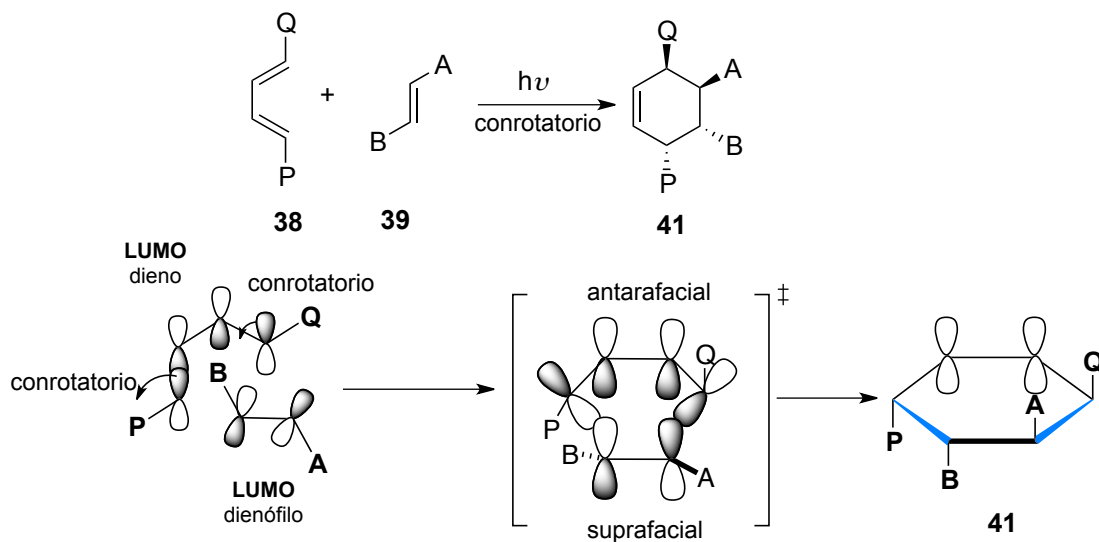
Figura 5. Disposición espacial *s-cis* del butadieno (dieno) que permite el solapamiento de los orbitales *p* con el etileno (dienófilo).

Cuando el HOMO del dieno solapa con el LUMO del dienófilo en condiciones **térmicas**, los orbitales *p* de los extremos del dieno deben realizar un giro de forma **disrotatoria** (sentido opuesto) para poder solaparse con los orbitales *p* del dienófilo (estado de transición cíclico, Esquema 17), dando lugar a la formación de los nuevos enlaces σ . Este movimiento dispone a los grupos **A** y **B** de **39** con la misma relación estereoquímica en el ciclohexeno **40**, al igual que **P** y **Q** de **38**. Es decir que la teoría OMF es capaz de predecir la estereoquímica de la reacción, haciendo incapié, en condiciones térmicas se lleva a cabo una interacción por parte del dieno disrotatorio-suprafacial y suprafacial (caras del mismo lado) por el dienófilo (Esquema 17). Si el movimiento fuera conrotatorio la interacción por parte del dieno sería antarafacial y la reacción estaría prohibida por simetría, ya que las fases de los orbitales *p* no coinciden dando lugar a una interacción antienlazante.^{3,5,6b}



Esquema 17. Reacción de Diels-Alder [$\pi 4_s + \pi 2_s$] disrotatoria.

Cuando la reacción es inducida fotoquímicamente (Esquema 18) el estado excitado del dieno π_3^* , es ahora el orbital molecular participante; en dicho caso para que exista la formación del aducto, el movimiento del dieno debe ser conrotatorio-antarafacial y suprafacial por parte del dienófilo. Dicho movimiento provoca un cambio en la estereoquímica del ciclohexeno en el cual la relación estereoquímica entre los sustituyentes del dieno (P y Q) no es conservada (Esquema 18) .^{3,5,6b}



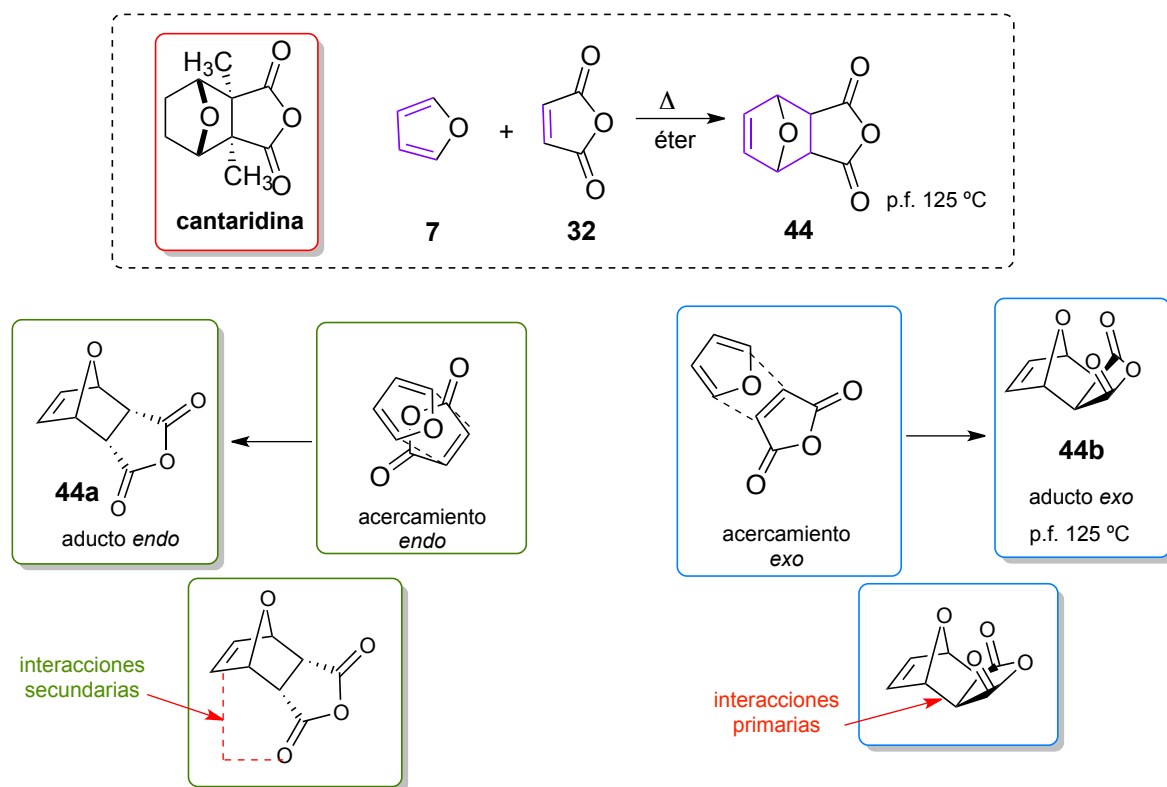
Esquema 18. Reacción de Diels-Alder [$\pi 4_a + \pi 2_s$] conrotatoria.

Estos términos (suprafacial-disrotatorio, antarafacial-conrotatorio) permiten establecer qué tipo de reacciones son permitidas o prohibidas por consideraciones de simetría orbital, sin embargo no implica que todas las reacciones permitidas tengan lugar. El solapamiento de los orbitales debe resultar en un orbital de enlace de más baja energía y otro de más alta energía en comparación con las especies reaccionantes (dieno-dienófilo). El par de electrones en cuestión, al ocupar el primero, debe ser más estable respecto de su situación inicial.⁴

La pérdida de la estereoselectividad podría darse solamente si existiera un intermediario de reacción, en el cual uno de los enlaces se hubiera formado, mientras que el otro no, de modo que pudiera existir rotación del enlace del extremo. El mecanismo mediante el cual se produciría la cicloadición con estereoselectividad variable implicaría un proceso no sincrónico de ruptura y formación de enlaces.

4.1.1.3 Regla *endo*

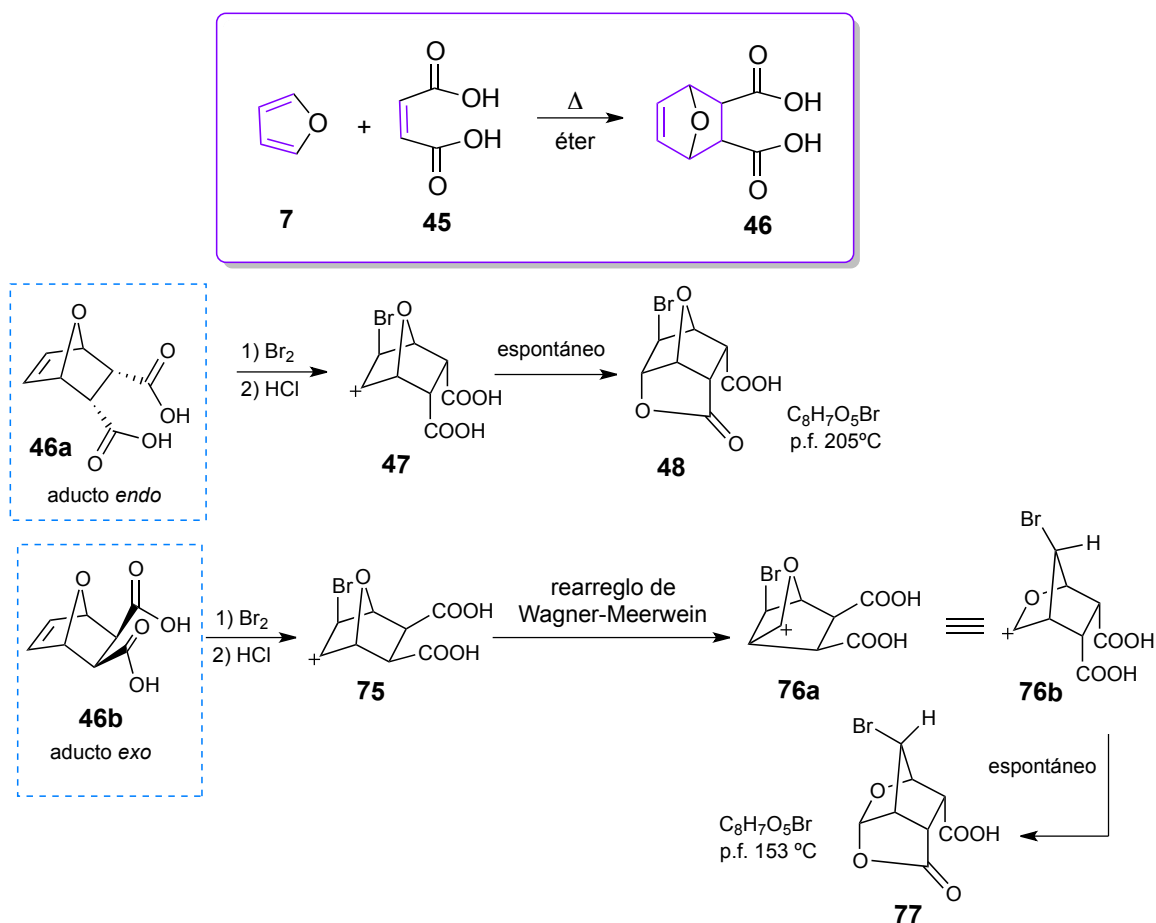
En 1930 Alder y Stein formulan la *regla endo* o *regla Alder* en la cual se explica que la formación del isómero *endo* es preferida por sobre el isómero *exo* debido a que los sustituyentes del dienófilo se encuentran *cis* al recién formando enlace π . Siendo este isómero el de mayor abundancia y en muchas ocasiones, el único en formarse.^{6b} Alder argumentó que las fuerzas de atracción intermoleculares (interacciones secundarias) entre el sistema π del dieno y los grupos insaturados del dienófilo con una orientación *syn* (suprafacial) con respecto del dieno, estabilizan el estado de transición *endo* por sobre el *exo*. Esta explicación permitió asignar como producto *endo*, al sólido cristalino **44** (p.f. 125 °C) obtenido por Diels y Alder, al hacer reaccionar al furano **7** con anhídrido maleico **32**, en un intento por obtener derivados del compuesto natural **cantaridina** (Esquema 19).^{12c}



Esquema 19. Interacciones y solapamientos en las dos posibles disposiciones espaciales entre el furano **7** y el anhídrido maleico **32**

Al trabajar con ácido maleico **45** (Esquema 20) Diels y Alder obtuvieron de igual forma un producto único **46**. Para confirmar lo establecido por Alder y tras obtener al supuesto aducto *endo* **46a**, Diels y Alder realizaron una bromación al doble enlace y un posterior tratamiento en condiciones ácidas; obteniendo un sólido blanco que presumían fuera el producto de lactonización **48** (Esquema 20), que asignaron como $C_8H_7O_5Br$ (punto de fusión de 205 °C). El análisis desde este punto de vista era aceptable, sin embargo diecisiete años más tarde, Woodward y Baer demostraron que Diels y Alder realmente lograron aislar al producto cuya configuración es *exo* y no *endo*.^{12c} Tras obtener el producto de cicloadición **46** y someterlo a las mismas condiciones que Diels y Alder realizaron (oxidativas), Woodward y Baer logran aislar a un sólido blanco (punto de fusión 153 °C) cuya fórmula asignan como $C_8H_7O_5Br$. La diferencia tan marcada en los puntos de fusión de los sólidos obtenidos, con respecto a lo reportado por Diels y Alder, generó una gran interrogante en Woodward y Baer. Tras una serie de experimentos, lograron caracterizar y

reportar en 1948, al sólido aislado $C_8H_7O_5Br$ (punto de fusión $153\text{ }^\circ C$) con la estructura **77**; fundamentando que dicho isómero solo puede provenir del aducto *exo* **46b**, el cual al ser tratado en condiciones oxidativas, presenta una reorganización Wagner-Meerwein (transposición de carbocation) que da origen al carbocación **76b**, de esta manera puede sufrir una lactonización espontánea dando lugar al compuesto cuya formula es $C_8H_7O_5Br$. Si la lactona **48** proviene del aducto *endo* **46a** sería muy estable ya que la lactonización que **47** sufriría es de manera espontánea y sería de igual forma el producto obtenido por ellos, sin embargo esto no fue así.



Esquema 20. La lactonización impedida en **75**, la cual, puede ser posible por un reordenamiento de Wagner-Meerwein, explica la formación de **77** y confirma el aislamiento del aducto *exo*.

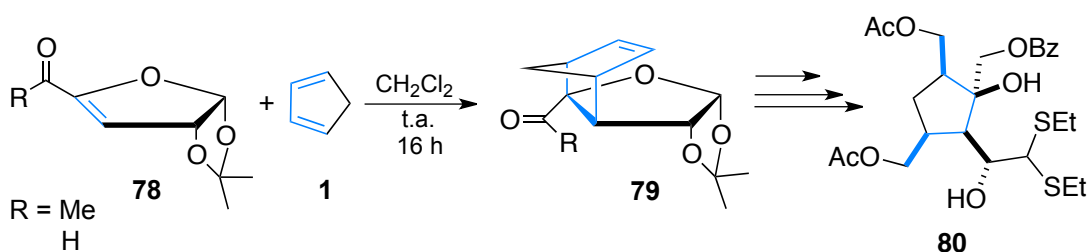
Con base en estos experimentos, en 1977 Lee y Herdon establecieron al aducto *endo* **44a** como el producto cinético, cuya constante de velocidad de formación es 500 veces mayor que la del aducto *exo* **44b**; en contra parte, el aducto *exo* resulta ser 1.9 kcal/mol más

estable que el aducto *endo*.²⁰ Además de que la reacción es completamente reversible al tratarse de un dieno aromático **7** (furano), razón por la cual el producto *exo* **44b** resulta ser el único aducto posible de aislar en esta reacción.

De esta manera **se descarta que el producto *endo* es siempre el de mayor prevalencia**, si bien es cierto que las interacciones secundarias estabilizan esta conformación, existen diversos dienófilos que no poseen grupos capaces de formar interacciones con el recién formado enlace π . El análisis de los impedimentos estéricos y las repulsiones electrostáticas, en los sustituyentes de ambas especies reactantes, podrían determinar el acercamiento *endo* o *exo* del dienófilo. En muchos casos ambos aductos son obtenidos y aislados, y la relación entre ambos puede ser determinado.

4.1.1.4 Uso de olefinas captodativas derivadas de furanosas.

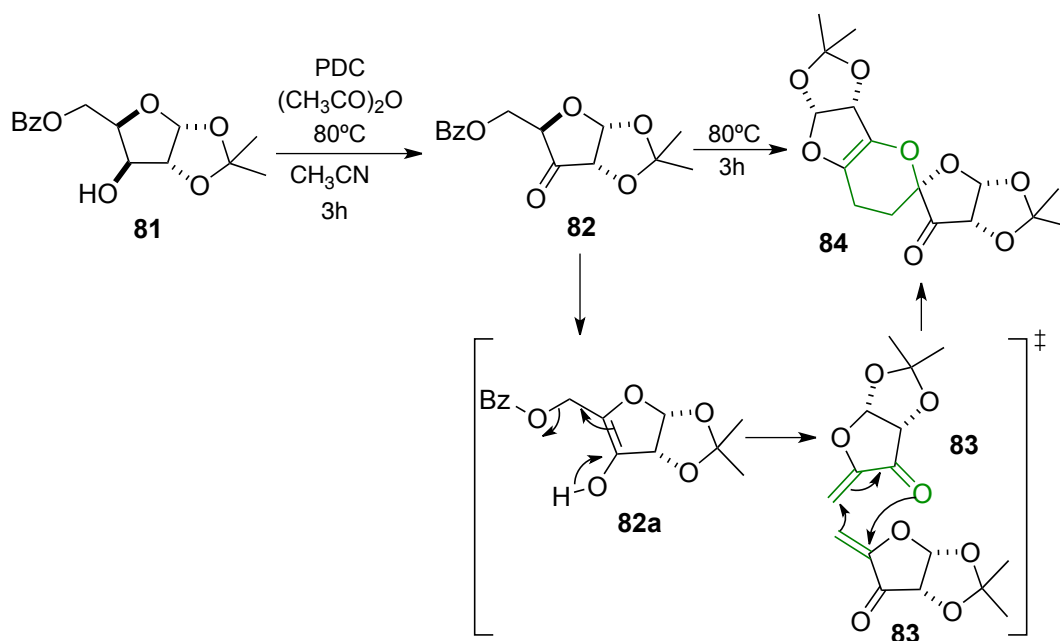
Kaw Soo Kim evidenció el uso de dienófilos cíclicos presentes en análogos de carbohidratos, como estrategia en la síntesis de anillos carbocíclicos ópticamente puros, tal como el ciclopentano pentasustituido **80**.²¹ El trabajo de Kim destaca la formación del aducto *exo* **79** como estereoisómero único, tras reaccionar la cetona α,β -insaturadas **78** con ciclopentadieno **1** vía una reacción de Diels-Alder (Esquema 21). En su reporte, Kim atribuye la regioselectividad de la reacción, a la superficie convexa de **78**, debido a los menores impedimentos estéricos presentes, en comparación con la superficie cóncava.



Esquema 21. Síntesis del ciclopentano **80** empleando como principal estrategia una reacción de Diels-Alder que involucró a la cetona α,β -insaturada **78** derivada de un azúcar

Un trabajo más que destaca el uso de cetonas α,β -insaturadas, procedentes de carbohidratos, es el reportado en 2004 por Liu y colaboradores. Estos autores reportaron la síntesis del “azúcar de alto carbono” **84** a través de una síntesis de tipo “one-pot, multi-

step” empleando PDC como agente oxidante (Esquema 22).²² La síntesis inesperada de **84**, como lo describe Liu, tuvo lugar a través de la dimerización de la cetona α,β -insaturada **83** vía una reacción de tipo *Hetero-Diels-Alder*. Tras someter a condiciones de oxidación al alcohol **81** y generar a la cetona **82**, la cual al dar lugar a su tautómero enol **82a** propicia la eliminación del grupo benzoilo, dando lugar a la cetona α,β -insaturada **83**, la cual sufre una reacción de cicloadición dando lugar al dímero **84** como aducto único. De esta manera tres reacciones tuvieron lugar en un solo paso.



Esquema 22. Reacción “one-pot, multi-step” reportada por Liu, partiendo del derivado de la xilofuranosa **81**.

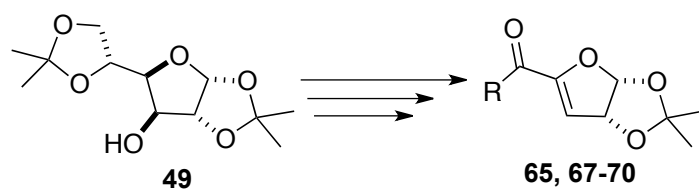
5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

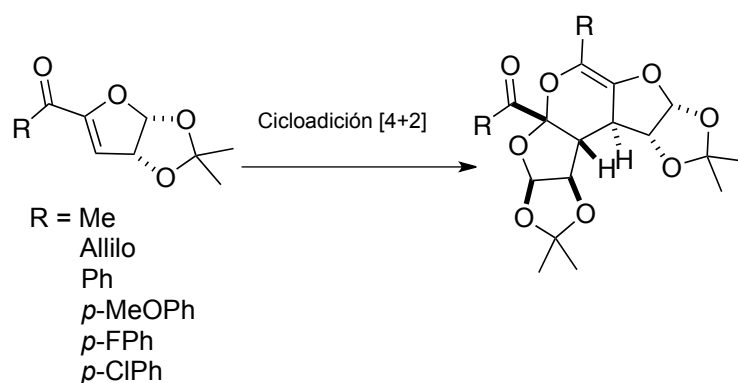
- Estudiar la dimerización espontánea de cetonas captodativas derivadas de la Diacetona D-glucosa.

5.2 OBJETIVO PARTICULAR

- Sintetizar cetonas α,β -insaturadas captodativas **65**, **67-70** derivadas de la diacetona D-glucosa **49**.

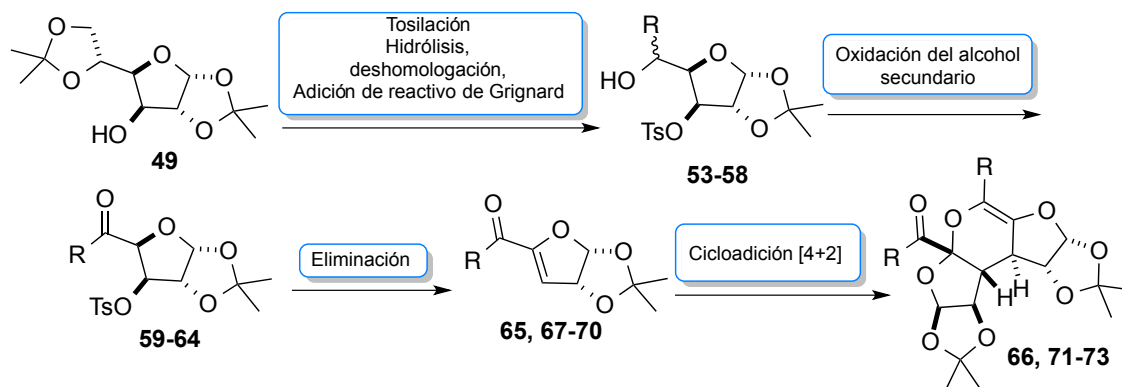


b) Analizar el efecto de los sustituyentes de las cetonas α,β -insaturadas en la reacción de cicloadición [4+2].



5.3 ESTRATEGÍA DE SÍNTESIS

Las cetonas α,β -insaturadas **65**, **67-70** precursoras de los productos de Diels-Alder **66**, **71-73**, serían sintetizadas partiendo de la diacetona D-glucosa **49** como materia prima; la cual tras una reacción de tosilación sobre el grupo hidroxilo y una subsecuente reacción secuencial de hidrólisis, deshomologación y adición de reactivo de Grignard, darían lugar a los respectivos alcoholes **53-58**. Los alcoholes secundarios generados **53-58** serían sometidos a condiciones de oxidación dando lugar a las respectivas cetonas **59-64**. Finalmente tras una reacción de eliminación se obtendrían a las cetonas α,β -insaturadas **65**, **67-70** y a los respectivos productos de cicloadición **66**, **71-73** en un solo paso (Esquema 23).

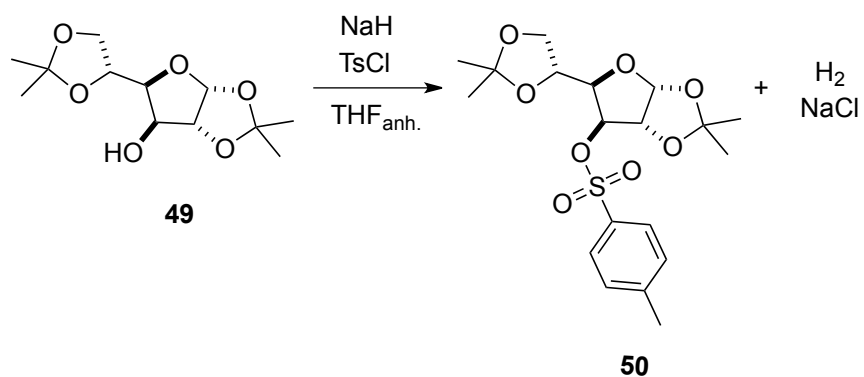


Esquema 23. Plan sintético para la obtención de los productos de Diels-Alder

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Funcionalización del grupo hidroxilo de la 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa.

La estrategia sintética de las cetonas α,β -insaturadas con características captodativas se basa en usar a la diacetona D-glucosa **49** (DAG) como materia prima. El grupo hidroxilo en C3 es un mal grupo saliente para llevar a cabo una reacción de eliminación de forma directa, por esta razón se optó por transformarlo a un buen grupo saliente que favorezca la posterior reacción de eliminación. La adición de cloruro de *p*-toluensulfonilo, en presencia de una base, propició la formación de un grupo tosilato que es un excelente grupo saliente (Esquema 24). El análisis cromatográfico después de una hora de reacción, mostró la formación del producto **50** en su totalidad. A la mezcla de reacción se realizó una extracción, seguido de la purificación en columna cromatográfica. Se logró purificar al compuesto **50** obteniéndolo como un sólido blanco en un rendimiento del 92%.



Esquema 24. *Formación de un tosilato 50 a partir del alcohol secundario de la DAG empleando NaH como base*

El respectivo análisis espectroscópico de RMN de ^1H (Figura 10) presentó una señal simple en 2.4 ppm que integra para tres hidrógenos pertenecientes a un grupo metilo y señales múltiples en la región de aromáticos, lo que confirma la presencia del *p*-toluensulfonilo unido al oxígeno del grupo hidroxilo de la DAG.

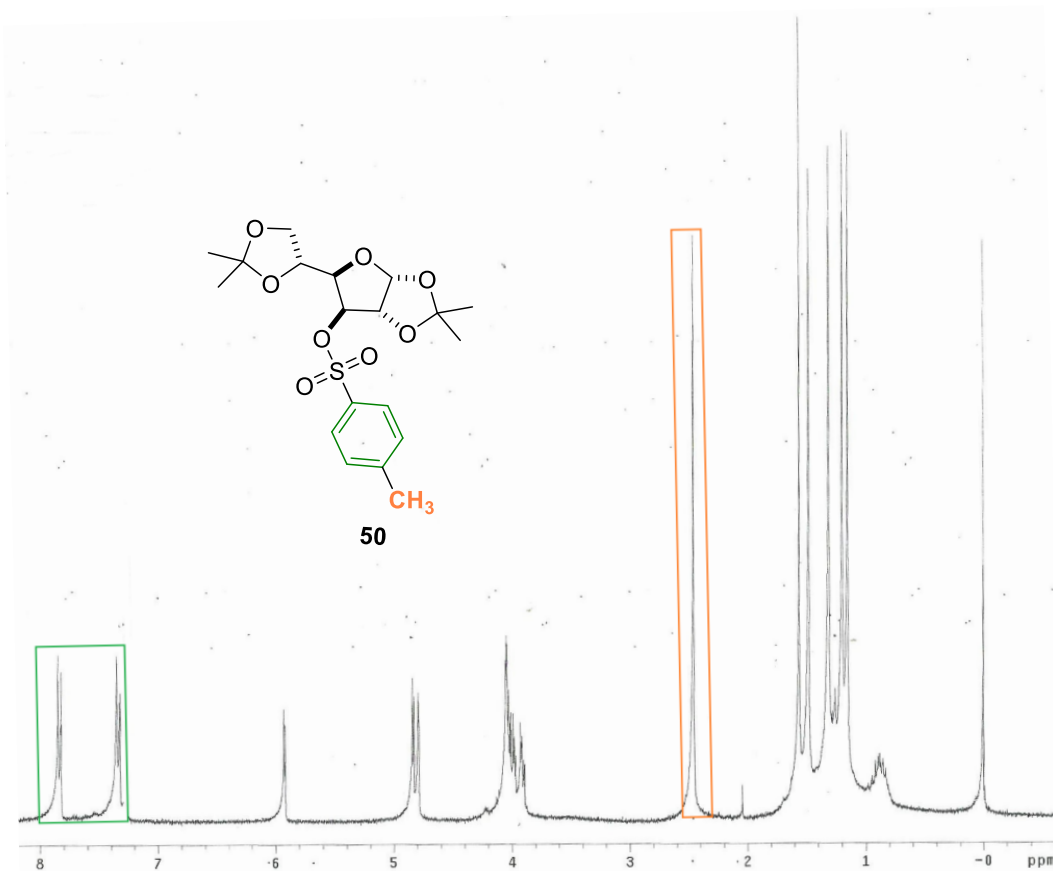
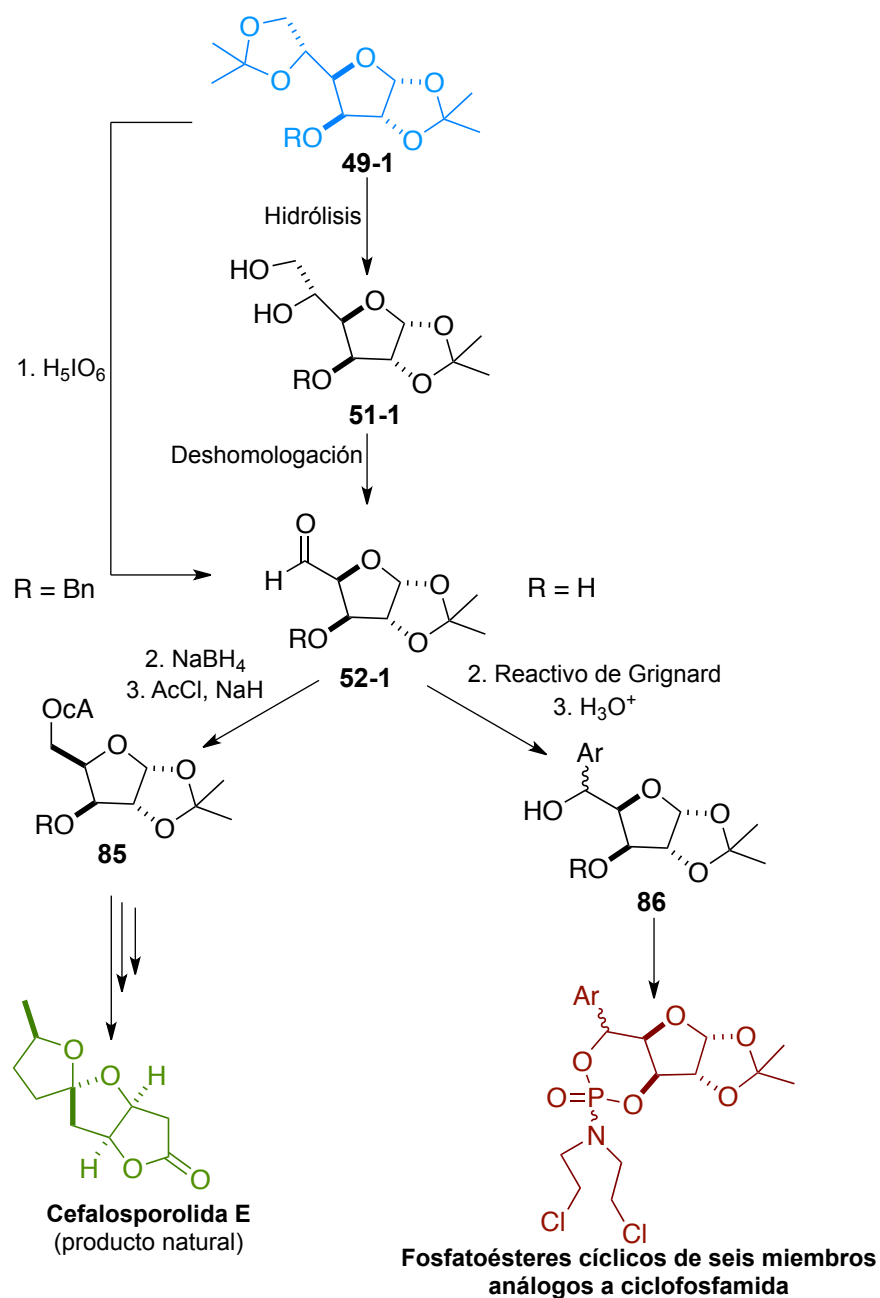


Figura 10. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de **50**

6.2 Aplicación del método de hidrólisis-oxidación adición de reactivos de Grignard sobre 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-glucofuranosa.

La funcionalización selectiva del grupo cetálico de la posición 5,6 de derivados de la DAG ha sido ampliamente usado en la síntesis total de productos naturales²³ y en la síntesis de fosfatoésteres cíclicos de seis miembros análogos al antiviral ciclofosfamida²⁴ (Esquema 25).

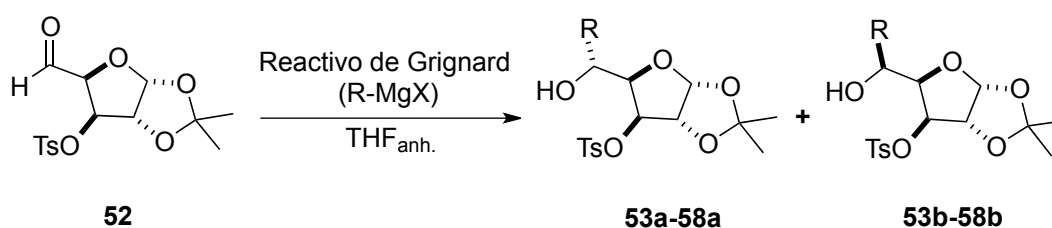


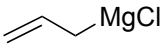
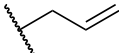
Esquema 25. Aplicación del método de hidrólisis-deshomogación sobre derivados de la DAG, empleando ácido peryódico, como principal estrategia en la síntesis de Cefalosporolida E y fosfatoésteres cíclicos de seis miembros análogos a ciclofosfamida.

Se llevó a cabo la síntesis de los alcoholes **53-58** vía la remoción del cetal 5,6 de **50**. El compuesto **50** se hizo reaccionar con H_5IO_6 por dos horas en acetato de etilo. Las sales formadas se removieron realizando filtraciones a la mezcla de reacción resultante,

obteniendo así al aldehído **52** como un líquido viscoso traslúcido amarillo. Posteriormente, se llevó a cabo la adición del respectivo reactivo de Grignard (Tabla 2). Cada ensayo realizado generó un par de diastereoisómeros en diferentes proporciones, la estereoquímica de cada compuesto no fue asignada ya que su importancia en este trabajo se ve anulada debido a las posteriores condiciones de oxidación que sufrirán ambos compuestos. En la tabla 2 se muestran las diferentes reacciones y productos obtenidos a partir de esta secuencia de reacciones. Se utilizaron reactivos de Grignard alquílicos y arílicos, cambiando en este último el carácter electrotractor del sustituyente en la posición *para*. Como se puede observar los rendimientos obtenidos fueron de moderados (50%) a buenos (90%).

Tabla 2. Resumen que muestra los rendimientos obtenidos y las relaciones diastereoisoméricas empleando diversos reactivos de Grignard para la formación de los respectivos alcoholes **53-58**



Ensayo	R-MgX	Alcohol	R	Relación diastereoisomérica a:b	Rendimiento global (%)
1	CH ₃ MgBr	53	Me	1:2	71
2	 MgCl	54		1:1.3	74
3	PhMgBr	55	Ph	1:1.7	90
4	<i>p</i> -FPhMgBr	56	<i>p</i> -FPh	1:5	90
5	<i>p</i> -MeOPhMgBr	57	<i>p</i> -MeOPh	1:3	50
6	<i>p</i> -ClPhMgBr	58	<i>p</i> -ClPh	1:3	50

En todos los alcoholes purificados **53a-58a** y **53b-58b** la desaparición de dos señales simples a menos de 1 ppm asignadas a los metilos del grupo isopropilo correspondiente al

grupo protector del 5,6 diol, evidencian la hidrólisis de **50**. En la figura 11 se muestran los espectros de RMN de ^1H del compuesto **53b** y en menor tamaño el espectro de su diastereoisómero (compuesto **53a**), a 1.29 ppm se observa una señal doble que integra para tres hidrógenos y evidencia la presencia de un metilo unido a un metino (CH). De 3.90-4.01 ppm aparece una señal múltiple que integra para dos hidrógenos, uno de ellos correspondiente a H5 del compuesto **53b**.

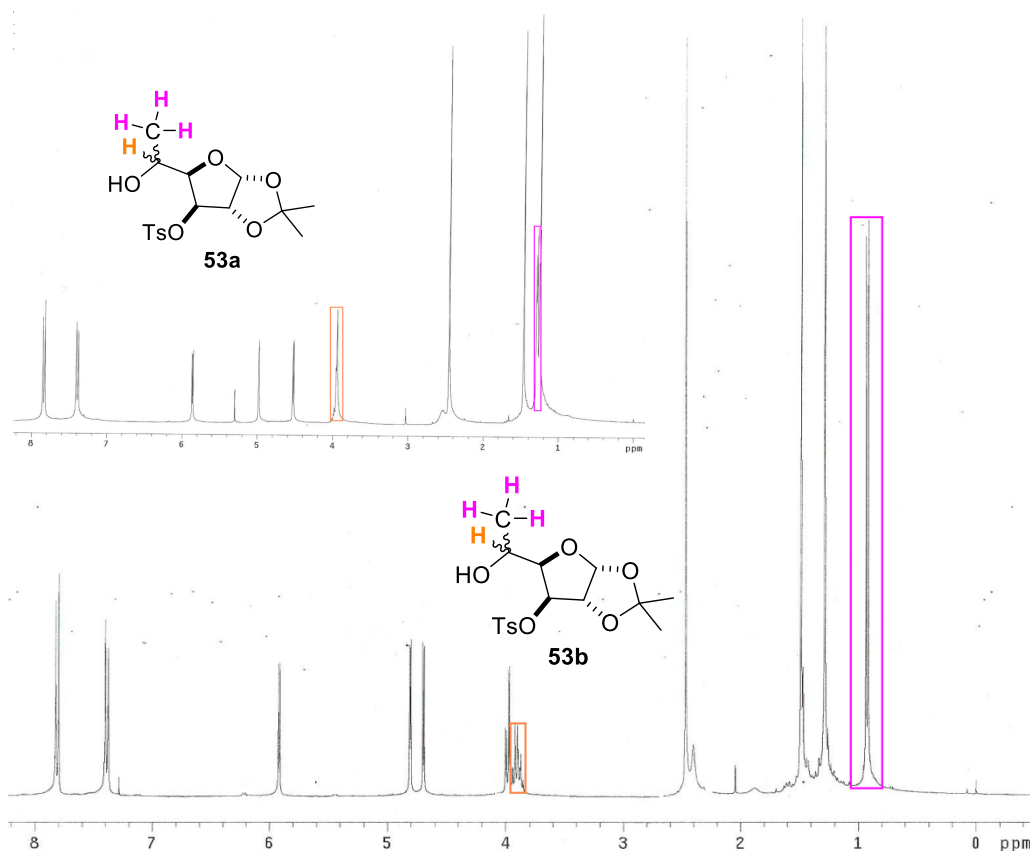


Figura 11. Espectros de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de **53a** y **53b**

De la misma forma, en el espectro de RMN de ^1H del compuesto **54b** (Figura 12a) se destaca la presencia del grupo alilo. A 5.75 ppm aparece una señal múltiple correspondiente al hidrógeno vinílico. También se observa una señal doble a 5.00 ppm y una señal múltiple a 5.07 ppm que corresponden a los hidrógenos vinílicos terminal. La presencia del

hidrógeno geminal al grupo hidroxilo se corrobora con una señal múltiple a 3.82 ppm (Figura 12a). De forma similar se caracterizó a su isómero **54a**, su espectro se puede observar en el anexo.

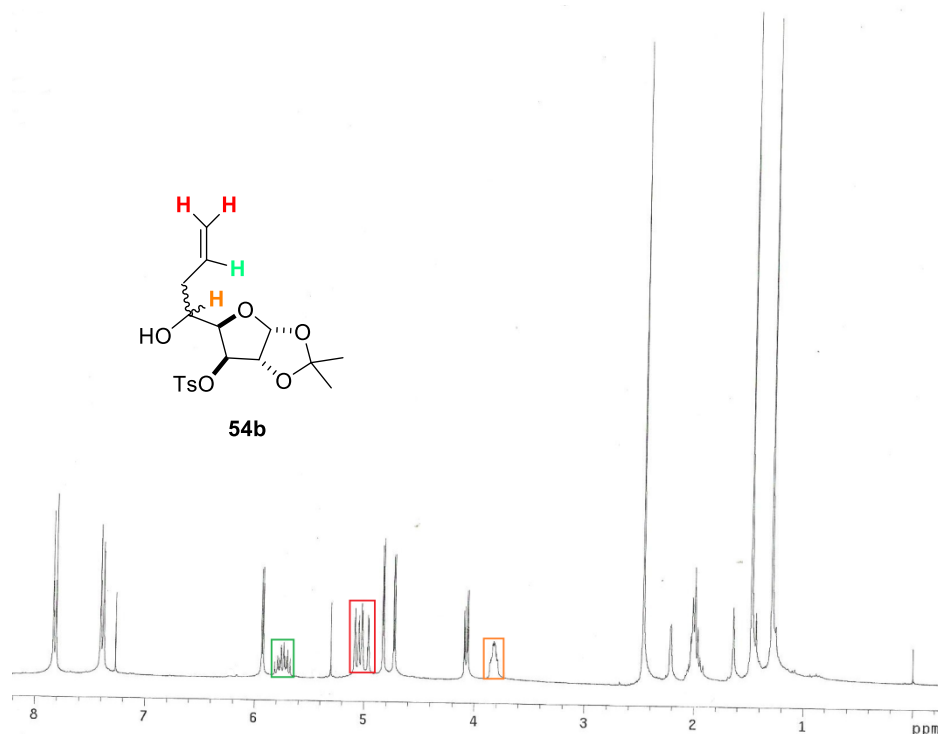


Figura 12a. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de **54b**

El espectro del compuesto **55a** se muestra en la figura 13a. La presencia del grupo fenilo es destacable en la región de aromáticos (7.26-7.41 ppm), traslapándose con las señales correspondientes al grupo tosilo, integra para siete hidrógenos, cinco de ellos correspondientes al grupo fenilo. El hidrógeno H-5 es evidente como un doble de dobles a 4.77 ppm y presenta una constante de acoplamiento de 9.3 Hz con H-4 y 4.2 Hz con el hidroxilo. (Anexos: Figura 13b)

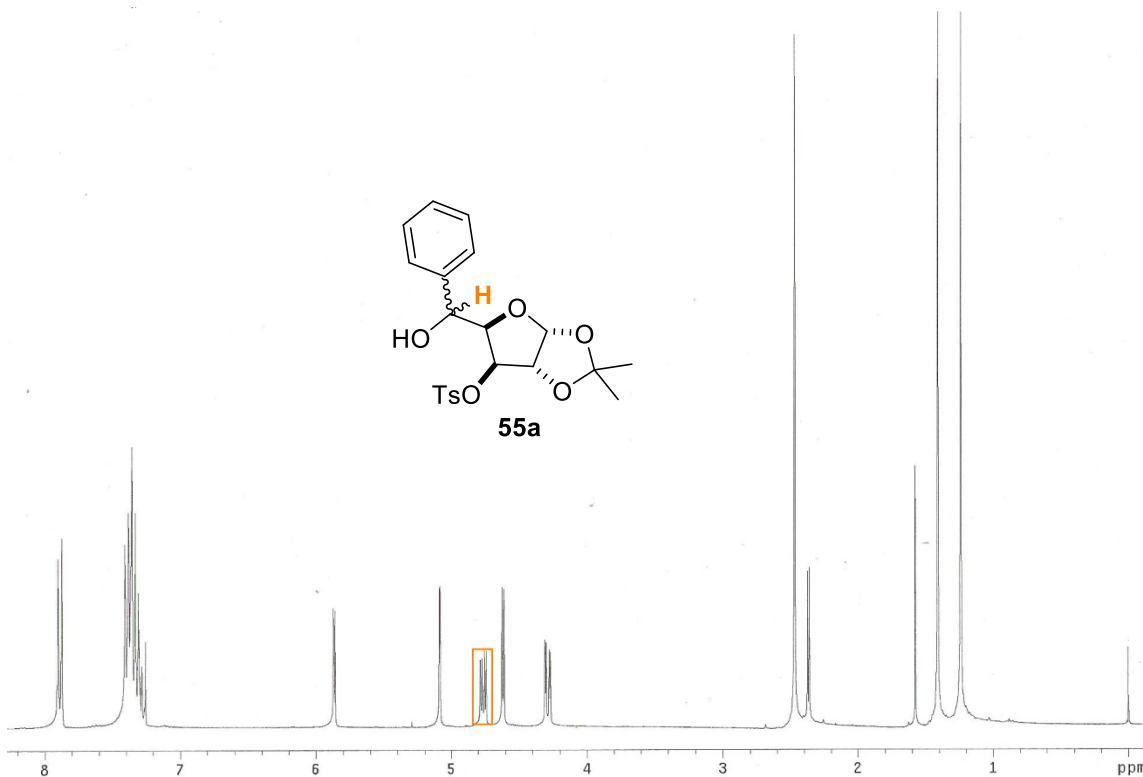


Figura 13a. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de **55a**

Los espectros de ^1H de los compuestos **56a,b** y **58a,b** (Anexo: Figuras 14 a 16) presentan patrones similares al compuesto **55a** a excepción, en el espectro de ^{13}C de los compuestos **56a,b** se observa una señal doble a 160 ppm con constantes de acoplamiento de ≈ 220 Hz, esta señal pertenece al carbono al cual se encuentra unido el átomo de flúor (Figura 17).

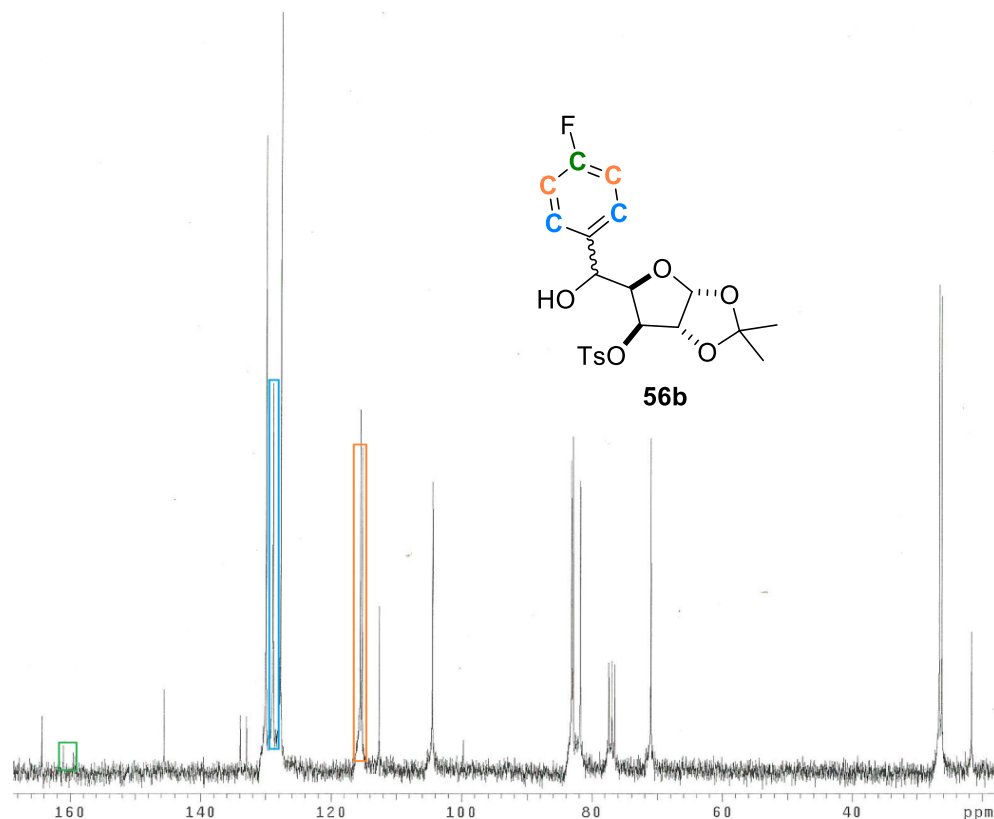


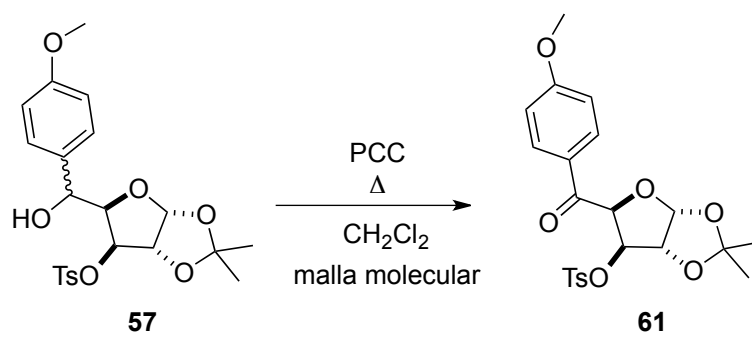
Figura 17. Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) de **56b**

6.3. Oxidación de los alcoholes secundarios generados 53-58.

Las oxidaciones son una de las reacciones más comunes en síntesis orgánica, por lo cual se han ideado una gran variedad de reactivos que generan grupos carbonilo a partir de alcoholes primarios o secundarios. El poder oxidante de los reactivos derivados de $\text{Cr}(6+)$, tales como cromato de potasio (K_2CrO_4) y especialmente el clorocromato de piridinio (PCC), son algunos de los reactivos más comunes en oxidación de alcoholes secundarios a cetonas.

Para poder encontrar las mejores condiciones que nos permitieran estandarizar la oxidación de los alcoholes **53a-58a** y **53b-58b**, se realizaron ensayos utilizando al alcohol **57**, el cual presenta al grupo *p*-metoxifenilo (Esquema 26). La oxidación se realizó utilizando 2.5 equivalentes de PCC en diclorometano y malla molecular en condiciones de reflujo. Después de tres horas de reacción se pudo comprobar el consumo de la materia prima **57**.

Sin embargo, la posterior purificación generó un rendimiento del 60% de la cetona **61**. Con la finalidad de mejorar este resultado se decidió aumentar a 3.5 equivalentes de PCC bajo las mismas condiciones de reacción y tan solo en 50 minutos de reacción se observó por cromatografía en placa fina el consumo total de la materia prima **57**, mostrando solo un producto. La posterior purificación cromatográfica proporcionó a la cetona **61** en un 90% de rendimiento.



Esquema 26. Obtención de la cetona **61** a partir de la oxidación de **57** con PCC como agente oxidante

Los espectros de RMN permitieron confirmar la oxidación del alcohol **57**. La desaparición de la señal doble en 4.74 ppm del alcohol precursor (Figura 16, espectros comparativos de alcohol **57b** y cetona **61**) así como también la presencia de una señal en 189.6 ppm en el espectro de ¹³C (Figura 19) característica de la presencia de un grupo carbonilo, corroboran la presencia de la cetona **61**.

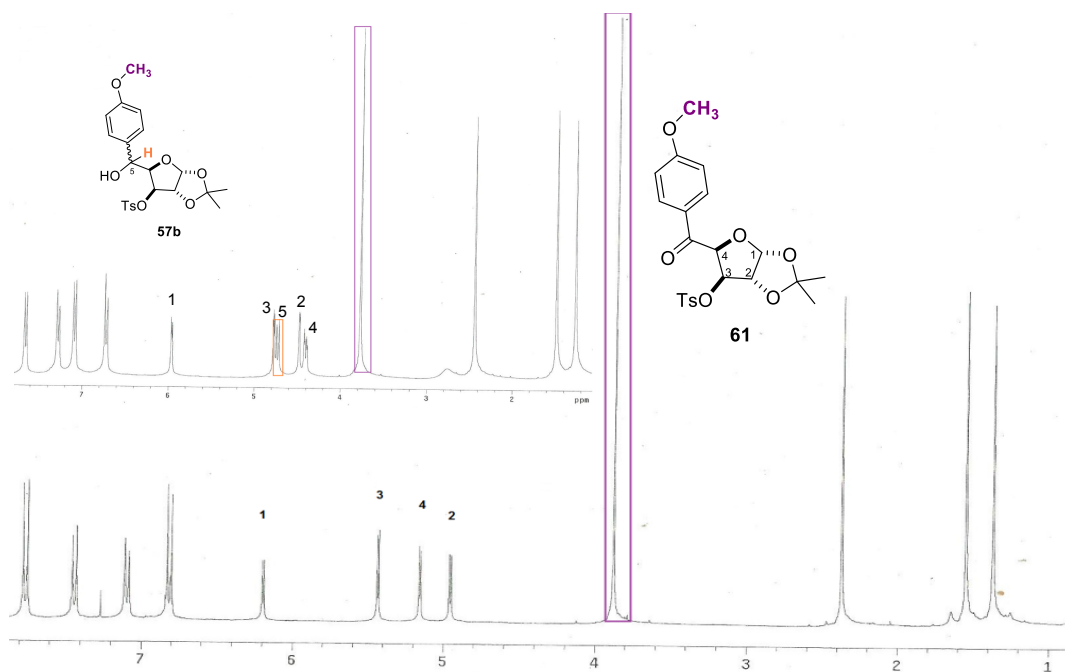


Figura 18 Espectros de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) comparativos, alcohol **57b** y cetona **61**

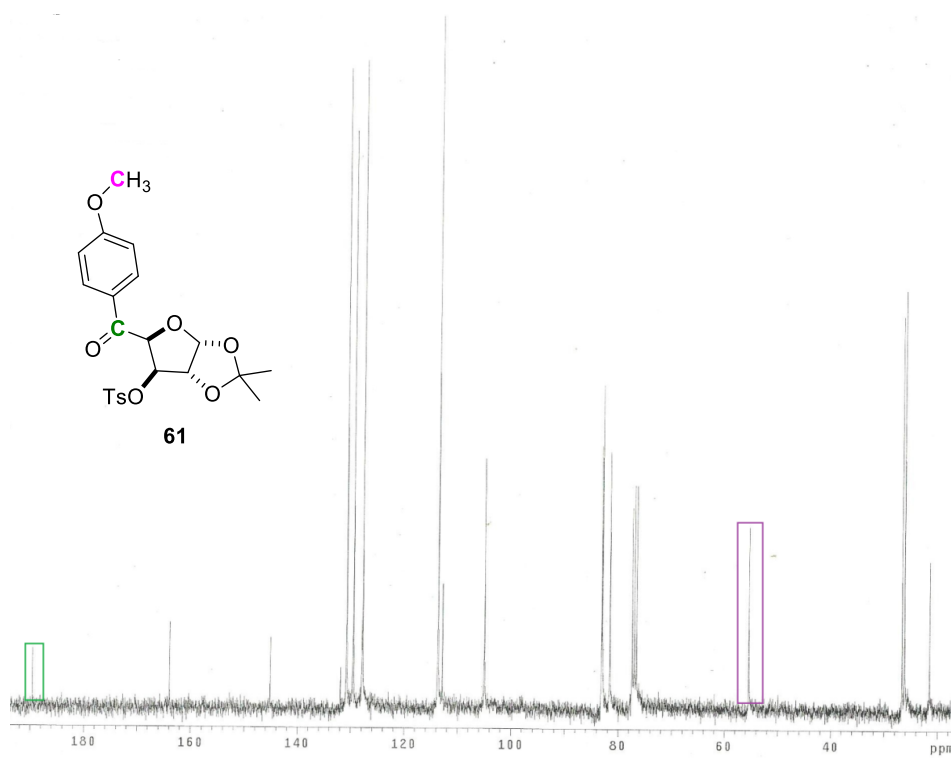
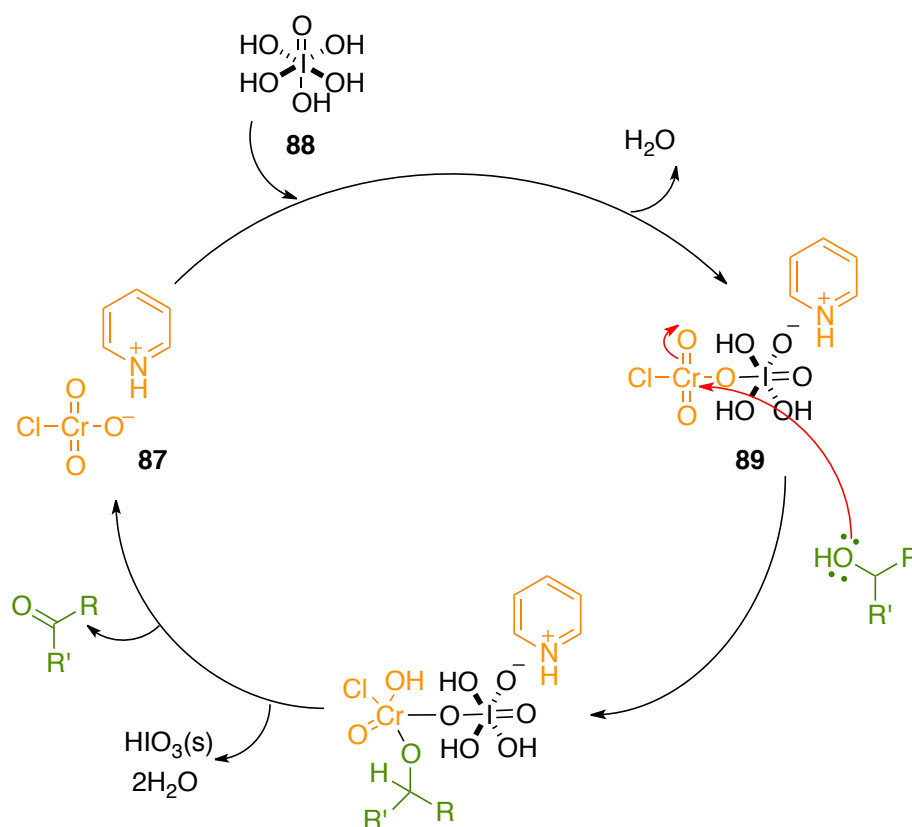


Figura 19. Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) de **61**

A pesar de los rendimientos obtenidos, las cantidades empleadas de PCC superan el 100% en masa respecto a las materias primas, sin dejar de lado la alta toxicidad que presenta este reactivo, así como su acción cancerígena. Tales motivos llevaron a la búsqueda de nuevos métodos de oxidación cuya prioridad sea la disminución del agente tóxico (PCC) y la economización de reactivos. En este contexto, Hunsen reportó en 2005 un innovador método para la oxidación de alcoholes a cetonas o aldehídos, empleando tan solo 2% en mol de PCC **87** y ácido peryodico (H_5IO_6) **88** como co-oxidante.²⁵ Debido al uso de cantidades catalíticas de PCC, el método de Hunsen es menos agresivo con el ambiente. Su mecanismo se basa en la formación de clorocromatoperyodato de piridinio **89**, estableciendo que **89** puede actuar como mejor agente oxidante que el clorocromato **87**. Además, la conservación del enlace covalente Cr-Cl propicia la conservación del estado de oxidación (6+) del cromo, estableciendo la regeneración de PCC (Esquema 27).



Esquema 27. Mecanismo de reacción propuesto por Hunsen, para la oxidación de alcoholes empleando PCC/ H_5IO_6

Hunsen reportó una serie de experimentos de oxidación de alcoholes con diversos sustituyentes, dentro de los cuales se encuentran alcoholes secundarios aril y fenil sustituidos. Hunsen obtuvo rendimientos superiores al 70% y tiempos de reacción de tan solo dos horas a temperatura ambiente. Con base en estos antecedentes se decidió llevar a cabo esta metodología para oxidar a los alcoholes **53** a **58** (Esquema 28). En la tabla **3** se resumen los resultados obtenidos con el método de Hunsen y con PCC en exceso.

Tabla 3. Tabla comparativa que resume los resultados obtenidos con los diversos agentes oxidantes empleados

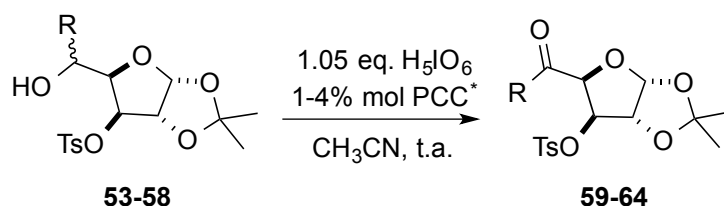
$\text{53-58} \xrightarrow{[\text{O}]} \text{59-64}$

Ensayo	R	Alcohol	Agente oxidante (eq.)	Cetona	Rendimiento (%)
1*			PCC (2)		60
2*	Me	53	PCC (2.5)	59	70
3**			PCC (1% mol), H ₅ IO ₆ (1.05)		80
4**		54	PCC (4% mol), H ₅ IO ₆ (1.05)	60	55
5**	Ph	55	PCC (3% mol), H ₅ IO ₆ (1.05)	63	55
6**	<i>p</i> -FPh	56	PCC (2% mol), H ₅ IO ₆ (1.05)	62	60
7*			PCC (2.5)		60
8*	<i>p</i> -MeOPh	57	PCC (3.5)	61	90
9**			PCC (1% mol), H ₅ IO ₆ (1.05)		60
10*	<i>p</i> -ClPh	58	PCC (3.5)	64	94
11**			PCC (2% mol), H ₅ IO ₆ (1.05)		60

*Ensayo realizado con CH₂Cl₂ como disolvente

**Ensayo realizado con CH₃CN como disolvente

La purificación, de las cetonas obtenidas con el método de Hunsen (Esquema 28), resultó mucho más sencilla, ya que los restos de PCC fueron mínimos. Sin embargo, la materia prima nunca llegó a consumirse completamente a pesar de reaccionar por más de cinco horas. Como se puede observar, el método de Hunsen resultó ser la mejor opción al oxidar al alcohol **53** ya que se obtuvo un rendimiento del 80% (ensayo 3), en comparación al método con PCC en exceso (experimento 1 y 2), donde se alcanzó solo un rendimiento del 60% (Tabla 4). Para los alcoholes **57** y **58**, el método con PCC en exceso ofreció los mejores resultados al obtener rendimientos del 90 y 94% respectivamente. La oxidación de los alcoholes **54**, **55** y **56** presentaron resultados similares (rendimientos del 55% al 60%) con el método de Hunsen. A pesar de los rendimientos obtenidos empleando PCC en cantidades catalíticas y ácido peryódico, no logramos estandarizar el método de oxidación de Hunsen para todos los alcoholes (**53** a **58**). Por razones ambientales y sobre todo de toxicidad, se decidió implementar el protocolo de Hunsen en todos los alcoholes obtenidos **53-58** (Esquema 28).



*Variaciones de porcentaje en mol de PCC, mostrados en tabla 3

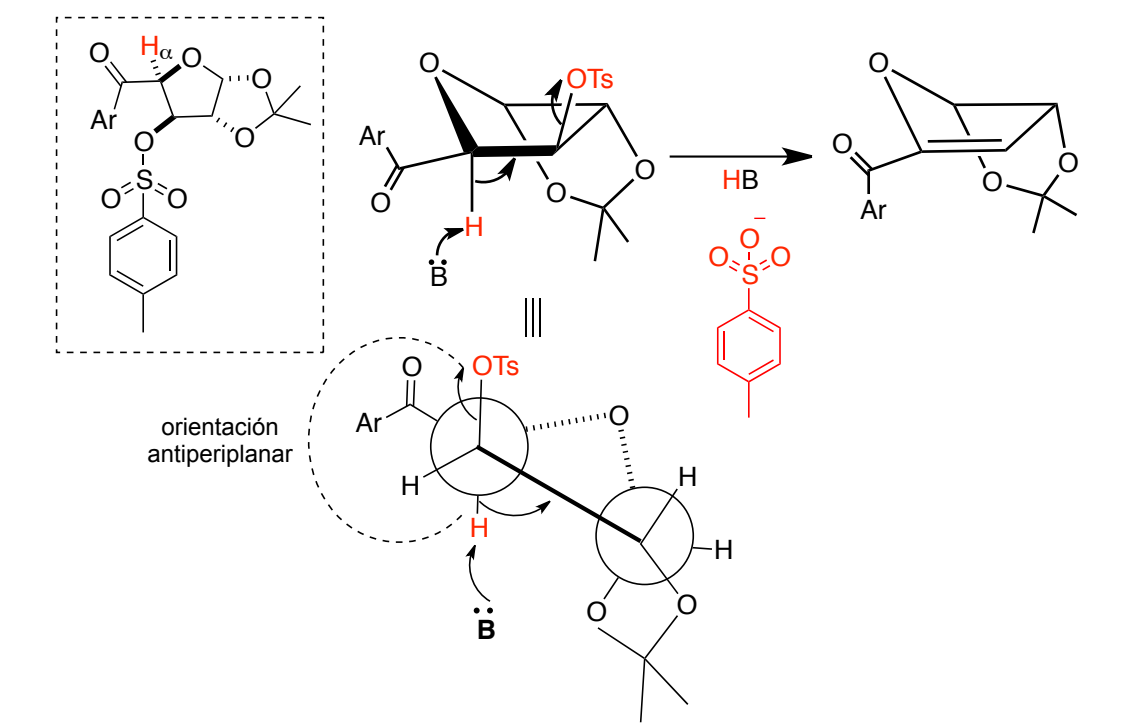
Esquema 28. *Reacción general para la oxidación de los alcoholes secundarios **53-58** empleando la metodología de Hunsen.*

Los espectros de ^1H , ^{13}C (Anexos: Figuras 20 a 23) de las cetonas **59** a **64** presentaron patrones similares de desplazamientos y constantes de acoplamiento para los hidrógenos y carbonos del furano. Los espectros de RMN de ^{13}C evidencian la presencia del carbono de carbonilo a más de 190 ppm lo cual confirma la oxidación de los alcoholes.

6.4. Obtención de las cetonas α - β insaturadas y de los productos de cicloadición [4+2]

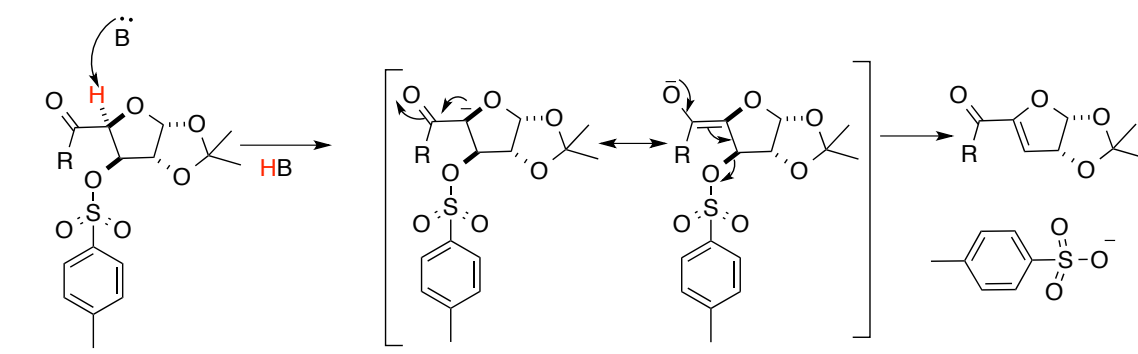
Una vez obtenidas las cetonas, se procedió a llevar a cabo la reacción de eliminación sobre los compuestos **59-64**. Analizando la estructura molecular de los compuestos a reaccionar podemos observar que la remoción del grupo tosilo es factible debido a la naturaleza ácida de H-4 (hidrógeno α). La reacción de eliminación puede ocurrir vía dos mecanismos de eliminación: a) una E2 y b) una E1cB.

El mecanismo de eliminación bimolecular (E2) está favorecido por la posición *anti*-periplanar de H-4 respecto al grupo tosilo así como la característica del grupo tosilo como un buen grupo saliente. La introducción de una base provoca la extracción del hidrógeno α , cediendo de esta manera el par de electrones, que propicia la formación de un enlace π entre C-3 y C-4 y promueve la eliminación del grupo tosilo de manera concertada (Esquema 29) para generar a las cetonas α,β -insaturadas.



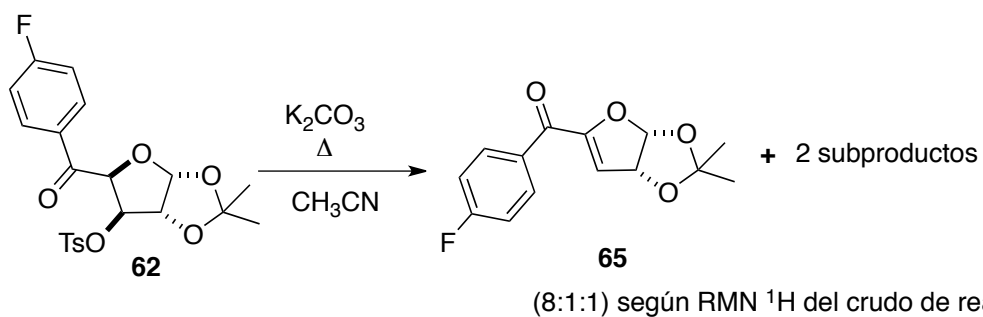
Esquema 29. Eliminación bimolecular de las cetonas **59-64**

En el segundo mecanismo, la base extrae al hidrógeno ácido α y genera una carga negativa sobre C-4 (formación de un carbanión). El par de electrones en cuestión es deslocalizado por efectos de resonancia hacia el carbonilo formando un enolato, el cual provoca la eliminación del grupo tosilo formando de esta forma la insaturación entre C3 y C4. Este mecanismo de reacción es conocido como eliminación de base conjugada (E1cB), el cual es característico por la formación de un carbanión que subsecuentemente propicia la formación de un alqueno. Cabe notar que en este mecanismo no es necesaria la orientación *anti*-periplanar entre el hidrógeno y el grupo saliente, pero sí debe existir un grupo electroattractor que estabilice por resonancia al carbanión (Esquema 30) y normalmente ocurre cuando el grupo a desplazar no es un buen grupo saliente.



Esquema 30. Eliminación base conjugada (E1cB) de las cetonas 59-64

En este contexto, se llevó a cabo la reacción de β -eliminación sobre las cetonas **62**. La base de elección fue el K_2CO_3 en acetonitrilo a reflujo (Esquema 31). El análisis por cromatografía en capa fina a dos horas de reacción, confirmó el consumo total de la materia prima. También se visualizó dos migraciones con un factor de retención (rf) menor al de las materias primas. El análisis de RMN de 1H del crudo de reacción (Figura 24) confirmó la presencia de la cetona α - β insaturada **65** y en menor proporción (8:1:1) un conjunto de señales para dos sistemas de furanos en la misma relación, lo que nos hizo suponer la presencia de dos subproductos.



Esquema 31. Primer ensayo efectuado a la cetona **62**, obteniendo a **65** y dos subproductos.

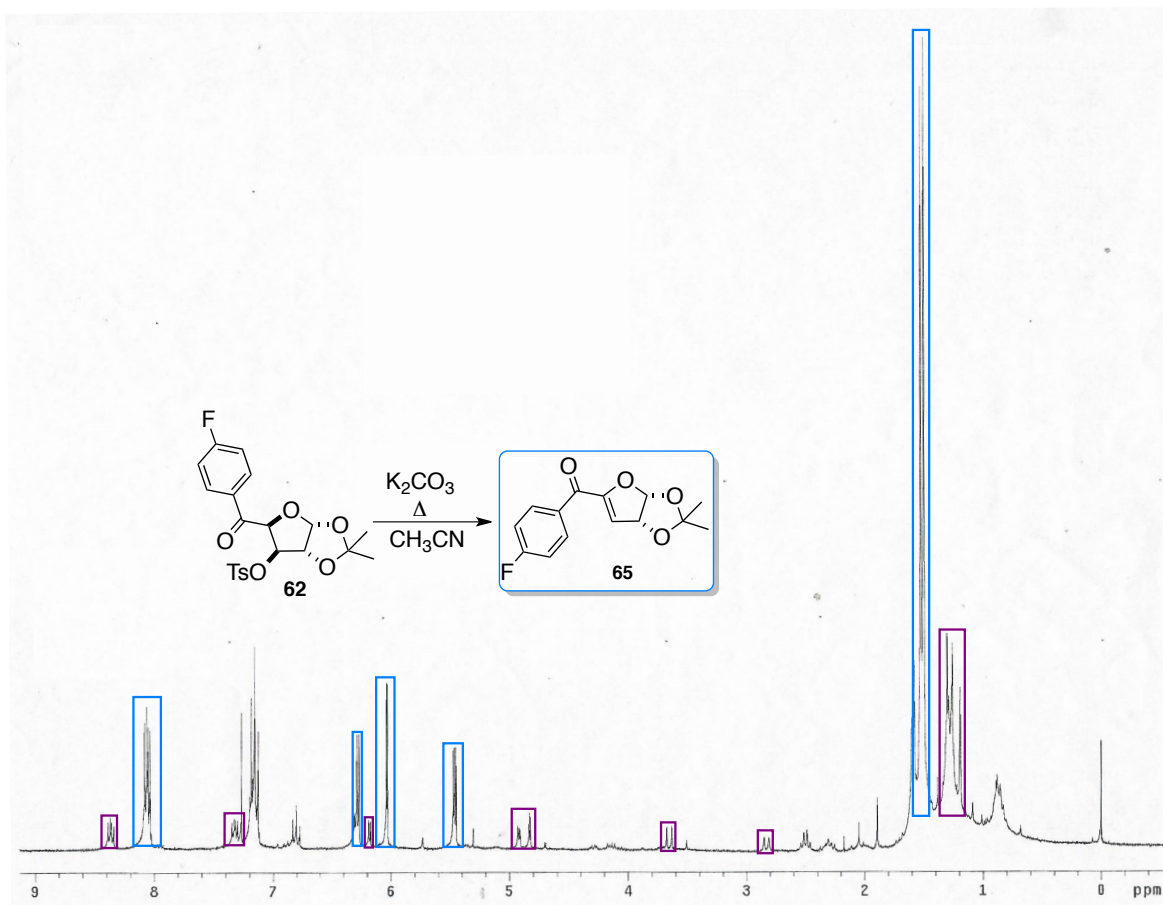


Figura 24. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del crudo de la reacción presentada en el esquema 31. Las señales correspondientes al compuesto **65** se encuentran señaladas con contorno azul.

La purificación por cromatografía en columna permitió obtener a la cetona α - β insaturadas **65** en un rendimiento de tan solo el 10%, en comparación con el 55% de un subproducto. El análisis espectroscopico de RMN de ^1H de los compuestos purificados, permitió la caracterización estructural del producto esperado **65**. En la Figura 25 se observa la presencia del hidrógeno vinílico H-3, como una señal doble en 6.28 ppm con una constante de acoplamiento de 5.4 Hz resultando evidente la desaparición de dos señales múltiples en la región de aromáticos, así como también la desaparición de una señal simple en 2.40 ppm asignada a un grupo metilo; todas ellas correspondientes al grupo tosilo (Compuesto **62**).

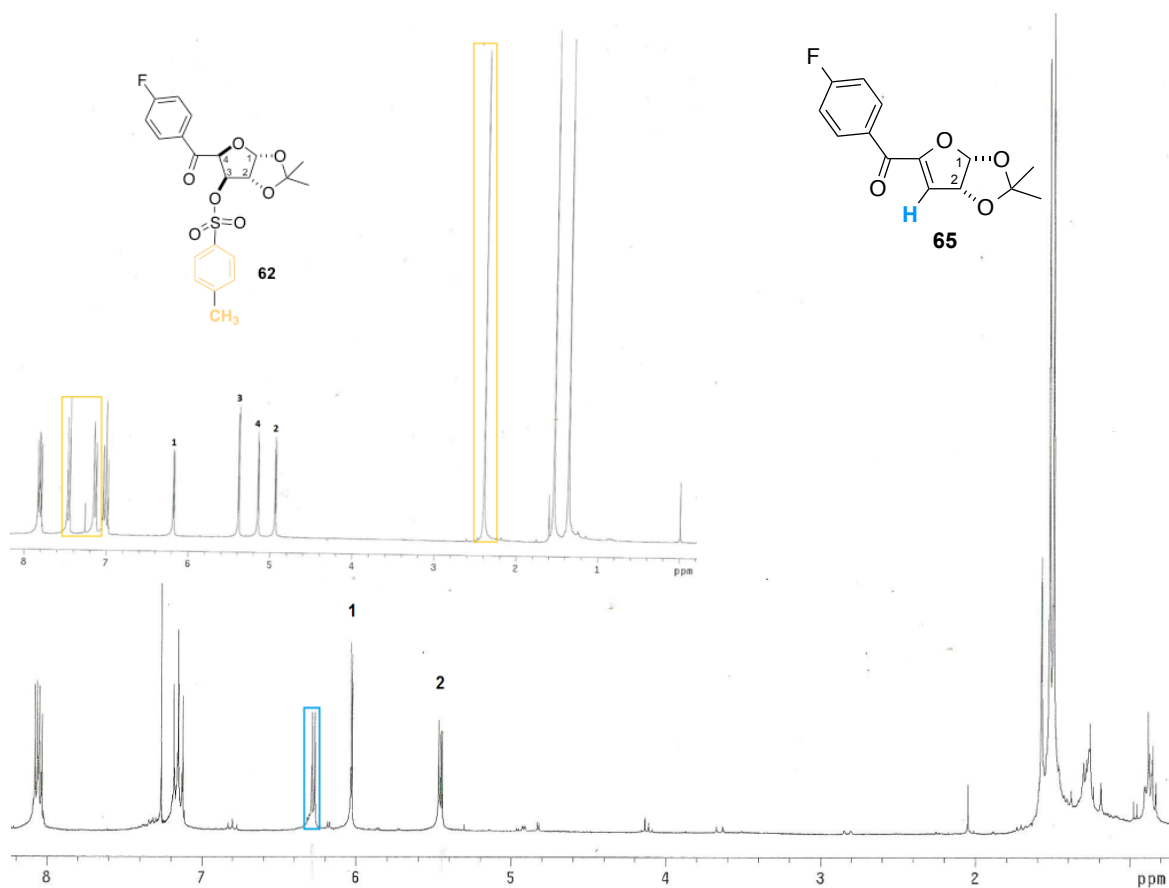
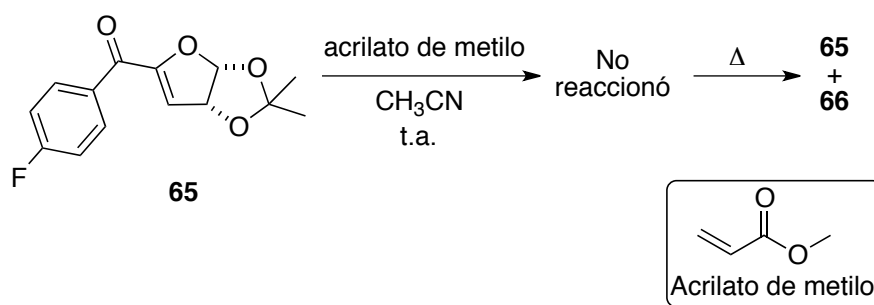


Figura 25. Espectros comparativos de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de **65** y **62**

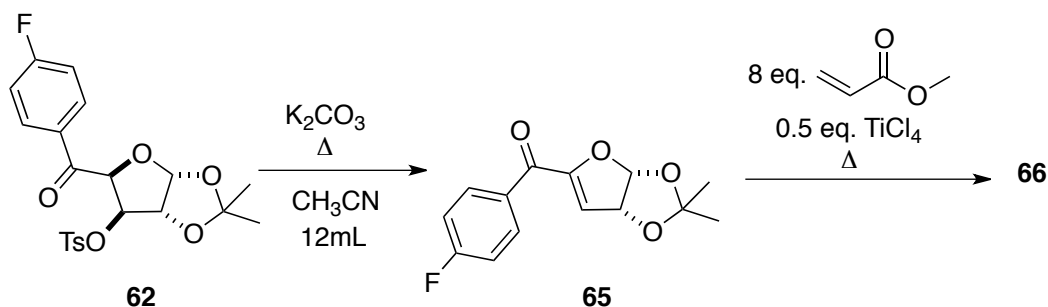
Tras el respectivo análisis espectroscópico de ^1H RMN del segundo compuesto purificado **66** (Anexo: Figura 30), se llegó a la conclusión: Ocurrió una dimerización de la cetona **65** a través de una cicloadición [4+2] de tipo *Hetero-Diels-Alder* (HDA). Sorprendentemente el producto purificado **65** se transformó de manera espontánea (temperatura ambiente) a **66**.

Con base en lo observado se decidió introducir un compuesto (acrilato de metilo) que pudiera interferir en la dimerización de **65**. Se observó que realizando una mezcla de reacción diluida (105 mL por cada mmol de materia prima) se podía evitar la formación de **66** en la mezcla de reacción (en dos horas de reacción), logrando de esta manera la purificación exclusiva de **65** en un 70% . El ensayo antes mencionado, fue realizado con la finalidad de hacer reaccionar posteriormente a la cetona α - β -insaturada **65** (0.076 mmol) con 4 equivalentes (0.3 mmol) de acrilato de metilo a temperatura ambiente, la reacción se diluyo lo más posible con la finalidad de evitar la dimerización de **65**. A 50 horas de reacción no se observó cambio alguno en la mezcla de reacción por lo que se decidió llevar a condiciones de reflujo, a 24 horas de reacción (posteriores al inicio de reflujo) el análisis cromatográfico de la mezcla de reacción no evidenció reacción alguna, por lo que se adicionaron 4 equivalentes más de acrilato de metilo y se dejaron reaccionar por 9 horas (posteriores a la adición de acrilato) y la formación del producto **66** comenzó a ser evidente, con la existencia aun de materia prima **65**, sin la formación de algún otro producto (Esquema 32).



Esquema 32. *Ensayo efectuado sobre la cetona **65** empleando acrilato de metilo como dienófilo alternativo*

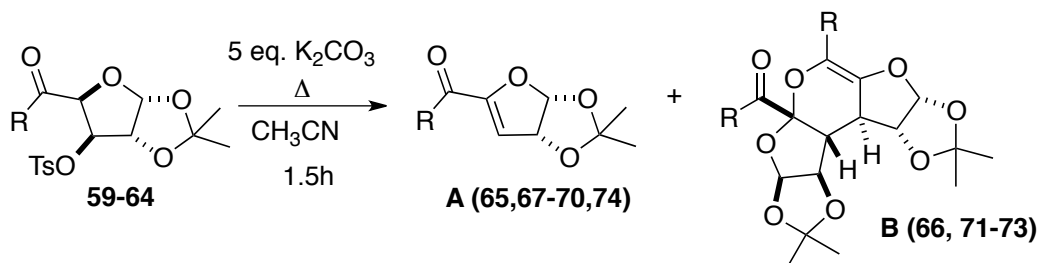
Un segundo ensayo fue realizado, esta vez adicionando 0.5 equivalentes (0.05mmol) de cloruro de titanio TiCl_4 . El esquema 33 muestra las condiciones de reacción. En este ensayo solo se logró la prolongación en la formación de **66**, sin embargo no se observó la formación de algún nuevo producto.



Esquema 33. *Reacción in situ empleando $TiCl_4$ como catalizador*

Con base en los resultados observados, se decidió someter a las cetonas **59-64** a las mismas condiciones de reacción presentadas en el esquema 31, observando que solo aquellas que poseían un sustituyente arilo llevaban a cabo una reacción de cicloadición (Tabla 4).

Tabla 4. *Resultados obtenidos tras someter a condiciones de eliminación a las cetonas 59-64*



Cetona	R	Cetona α,β -insaturada A	Producto de cicloadición B	Relación A:B , evidenciada del crudo de reacción
59	-CH ₃	69	no existió	1:0
60		74	no existió	1:0
63	Ph	70	71	1:0.3
62	<i>p</i> -FPh	65	66	1:0.4
64	<i>p</i> -ClPh	68	73	1:0.4
61	<i>p</i> -MeOPh	67	72	1:0

La relación de los compuestos **A:B** antes de la purificación, se determinó cuando el consumo total de la materia prima (cetonas **59-64**) fue evidente, y se reporta solo con base

en el análisis del espectro de ^1H -RMN del crudo a 1.5 horas de reacción para todos los ensayos. En todos los ensayos generados (59-64) jamás se evidenció la presencia de un tercer producto, concluyendo así la regio- y estereoespecificidad propia de esta reacción.

Se logró evidenciar la formación de las cetonas α,β -insaturadas mediante los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C . En las Figuras 26 a 29 (Anexos), se destacan las señales correspondientes al hidrógeno vinílico, resultando evidente la ausencia de señales desde dos hasta cinco partes por millón, la desaparición de dos señales múltiples en la región de aromáticos y una señal simple a más de 2.4 ppm ambas señales son evidencia inequívoca de la remoción del grupo tosilo.

La dimerización de las cetonas α,β -insaturadas arilsustituidas no requiere mantener las condiciones térmicas implementadas; en todos los casos, se comprobó que la dimerización ocurre de manera espontánea, tan solo el hecho de mantener a estos compuestos concentrados y a temperatura ambiente, la cicloadición se lleva a cabo.

A diferencia de los espectros de ^1H RMN mostrados en la Figura 25 y anexos 26-29, todos los espectros correspondientes a los productos de cicloadición (Figura 31 y anexos: Figuras 30, 32 y 33) muestran la existencia de dos hidrógenos H-1, cuyos desplazamientos presentan diferencias de tan solo 0.10 ppm; esto también es evidenciado para H-2. Dos señales dobles, entre 2.8 a 3.6 ppm ambas con una constante de acoplamiento de 12.5 Hz y cuatro señales simples entre 1.2 a 1.6 ppm correspondientes a cuatro grupos metilo que confirman la existencia de dos grupos isopropilos. En conjunto estas señales y la desaparición de la señal doble cercana a 6.3 ppm asignada al hidrógeno vinílico H-3 en las cetonas α,β -insaturadas; fueron los argumentos válidos que permitieron establecer la estructura molecular de los dímeros.

H	Desplazamiento (ppm)	multiplicidad	3J (Hz)
3'	2.82	dd	2, 12.6
3	3.63	d	12.6
2	4.82	d	3
2'	4.92	dd	2, 4.5
1'	6.20	d	4.5
1	6.30	d	3

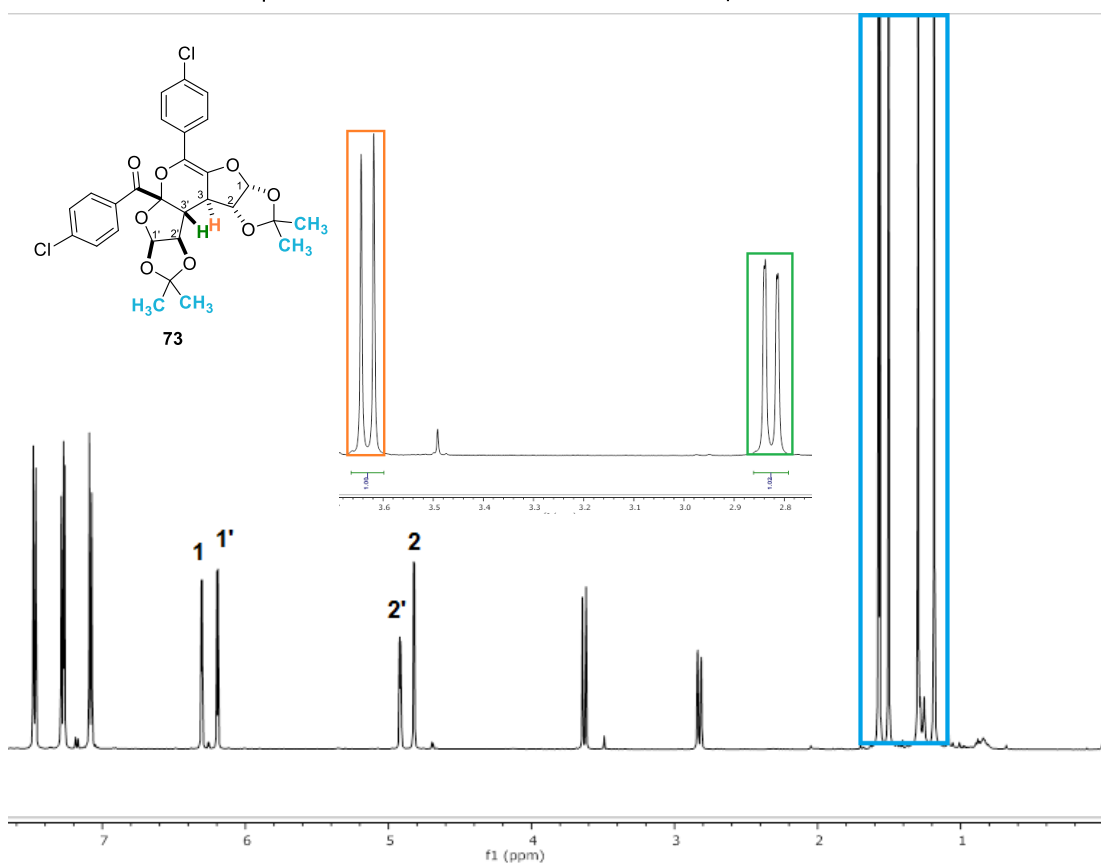
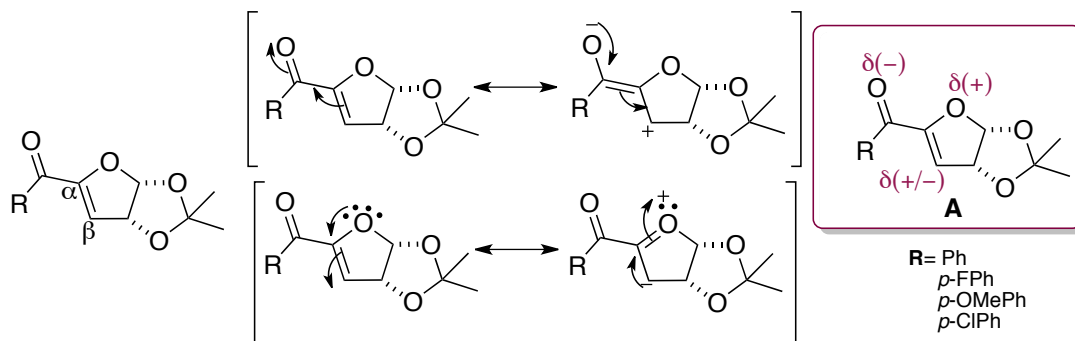


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 73

Los desplazamientos asignados a H3 y H3' (doble de dobles) presentan dos constantes de acoplamiento, uno de ellos con valores entre 2 a 3.5 Hz asignados a los acoplamiento H3-H2, y una segunda constante de acoplamiento mayor a 12 Hz. Las constantes de acoplamiento de más de 12 Hz son características de protones en posiciones *anti*-periplanares (ángulo diedro de 180°), razón por la cual se asignó la configuración relativa *trans* entre H3 y H3'. Esto último fue confirmado con el respectivo análisis de RMN en dos

dimensiones nombrado como NOESY. Dicho análisis permite establecer la relación en el espacio de hidrógenos que mantienen una distancia a tres enlaces.

Una primera aproximación para la explicación a este fenómeno se realizó analizando a los híbridos de resonancia de las cetonas α - β -insaturadas. La estructura **A** hace referencia a todas las cetonas α - β -insaturadas aril sustituidas (**65**, **67-70**, **74**) y el termino **B** a todos los producto de cicloadición (**66**, **71-73**). El oxígeno del furano es capaz de introducir un par electrónico hacia el carbono α , provocando que el par de electrones propios de la insaturación sean deslocalizados hacia el carbono β (C-3), creando una carga parcial negativa en esté (Esquema 34). De esta manera, nos encontramos con un carácter captodativo, lo que explica que el carbono β sea capaz de ser donador-aceptor.



Esquema 34. Estructuras de resonancia de cetonas α - β -insaturadas que explican su carácter electro-atractor y electro-donador (captodativo).

Dado que la reacción ocurre en una misma región de las cetonas α - β -insaturadas, podemos analizar y establecer a los orbitales moleculares frontera, OMF, (Esquema 35) y proponer así un mecanismo de reacción que explique la formación exclusiva del estereoisómero **B**.

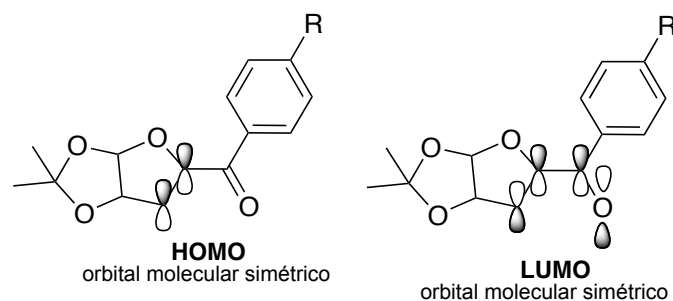
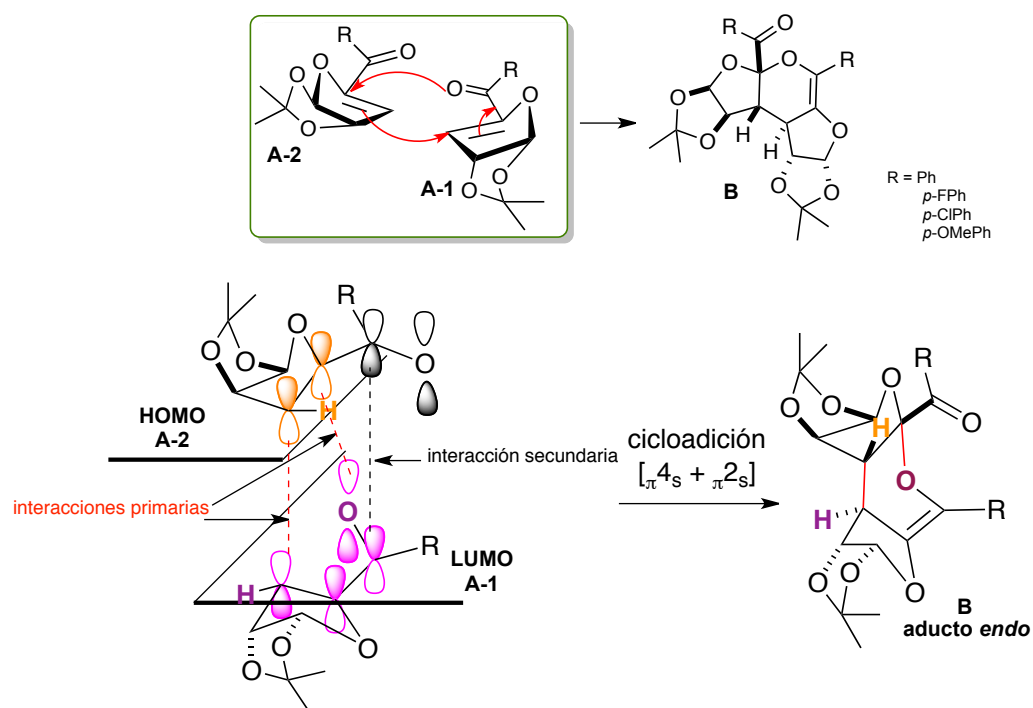


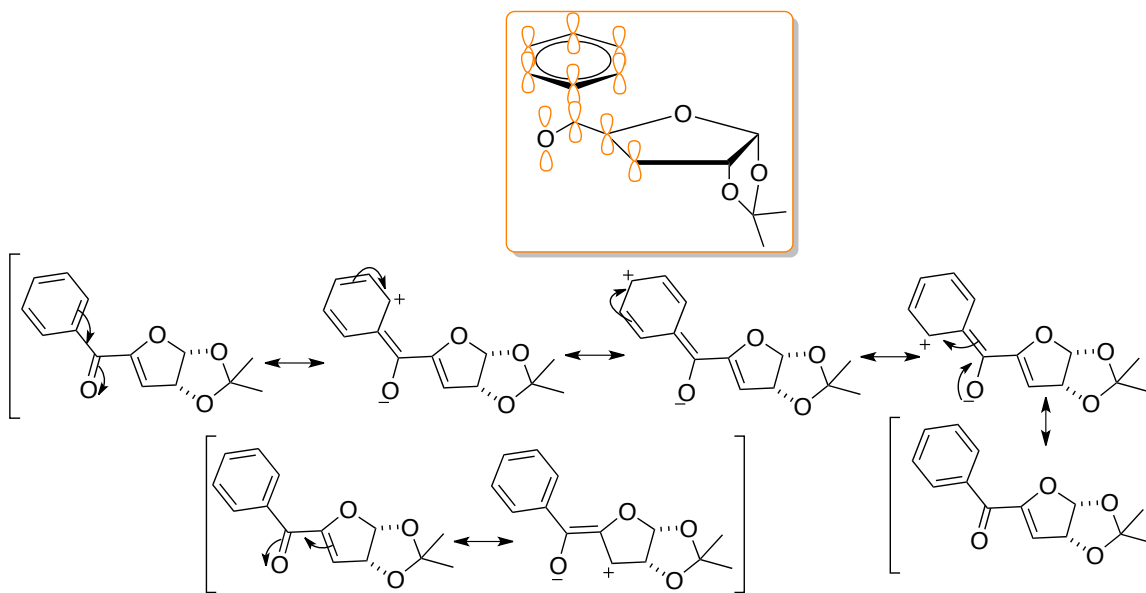
Figura 6. Orbitales Moleculares Frontera de la región reaccionante de las cetonas α - β -insaturadas; aplicación del plano de simetría como elemento para determinar la simetría orbital.

La formación del estereoisómero **B** (Esquema 35) solo puede tener lugar si dos moléculas de **A** (**A-1** y **A-2**), se aproximan de tal forma, que las regiones insaturadas se traslapen. El HOMO de **A-2** puede fusionarse con el LUMO de una segunda molécula **A-1**, dando lugar a un hetero-anillo de seis miembros. Este planteamiento dispone al grupo carbonilo en **A-2** del mismo lado al recién formado enlace π , generando una interacción secundaria de sus orbitales moleculares de enlace con los orbitales p del nuevo enlace π . Explicando así el aislamiento exclusivo del aducto *endo* **B** (Esquema 35).



Esquema 35. Mecanismo de reacción propuesto, que explica la formación única del aducto *endo*

La explicación a la espontaneidad de esta reacción es atribuida a la densidad electrónica propia del anillo aromático (Esquema 36). Los orbitales p del sistema aromático y los orbitales p del doble enlace C=O pueden coexistir de forma paralela, lo que favorece la deslocalización electrónica del anillo aromático hacia el grupo carbonilo, aumentando de esta manera la carga parcial negativa del átomo de oxígeno del grupo carbonilo, generando un carácter nucleofílico en este átomo. Los grupos alquilo no poseen la densidad electrónica suficiente para generar este efecto; razón por la cual las cetonas α,β -insaturadas que poseen grupos metilo y alilo no son capaces de sufrir una dimerización.



Esquema 36. Estructuras de resonancia que evidencian la deslocalización electrónica del anillo aromático hacia el grupo carbonilo y la deslocalización de la insaturación en el anillo de furano.

El efecto electrónico-donador que el anillo aromático es capaz de ejercer en el átomo de carbono del grupo carbonilo es evidenciado en las variaciones de los desplazamientos de este carbono en los espectro de RMN ^{13}C de las cetonas **59-64** (Tabla 5). La presencia de grupos arilo, los cuales son capaces de apantallar al carbonilo debido a la densidad electrónica que donan por resonancia, provoca que el carbono del grupo carbonilo presente desplazamientos a campos relativamente altos (189-191 ppm) en comparación con aquellas cetonas que poseen un grupo metilo o alilo, en dichos grupos el pobre apantallamiento que proveen al carbono provoca que su desplazamiento se encuentre a campos más bajos (<200 ppm).²⁶ En Tabla 5 se puede observar claramente que el p -MeOPh es el grupo que dona

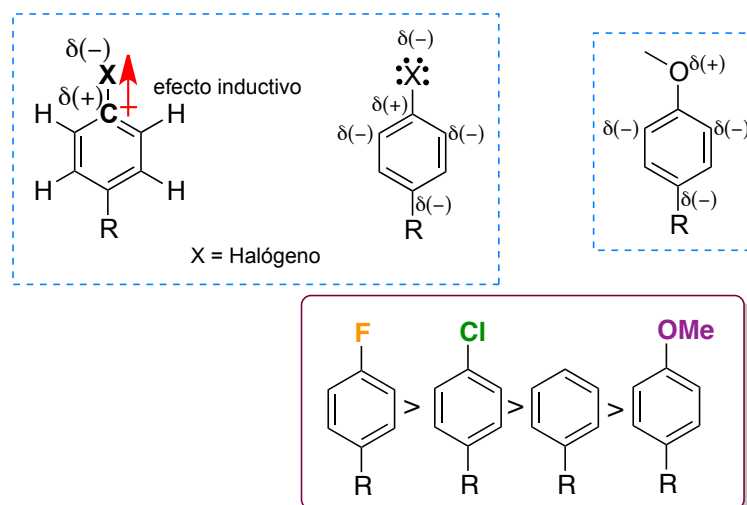
mayor densidad electrónica ocasionando que el carbonilo presente un desplazamiento a campos altos (189.6 ppm), por el contrario el Ph que no tiene sustituyente, presenta desplazamientos a campos bajos (191 ppm) y los *p*-ClPh y *p*-FPh (190.5 y 190.4 ppm, respectivamente) presentan desplazamientos químicos a campo alto respecto al Ph y a campo bajo respecto al *p*-MeOPh, esto indica que los átomos de F y Cl son capaces de donar densidad electrónica al anillo aromático.

Tabla 5 Comparación de los diversos desplazamientos en el espectro de RMN ^{13}C del carbono del grupo carbonilo.

R	Me	alilo	Ph	<i>p</i> -ClPh	<i>p</i> -FPh	<i>p</i> -MeOPh
Desplazamiento (ppm)	204.0	203.7	191.4	190.5	190.4	189.6

La diferencia en los desplazamientos de los grupos arilo se debe al efecto desactivador o activador del sustituyente en la posición *para*. Como es evidente en la Tabla 5, el grupo metoxilo, al ser un grupo activador, brinda un mayor apantallamiento provocando que el desplazamiento del carbono del grupo carbonilo posea el valor más bajo.

Los efectos electrónicos (efecto inductivo y los efectos de resonancia) de los sustituyentes arilo poseen una gran influencia en la velocidad de la reacción (Esquema 37), ya que se observó que la velocidad de reacción mantiene una dependencia directa con el tipo de sustituyente en la posición *para* del anillo aromático. En los cuatro grupos analizados (Ar = Ph, *p*-FPh, *p*-ClPh y *p*-MeOPh) se observaron distintos tiempos en la formación del producto de cicloadición **B**; observando que para el caso del fenilo “Ph” la formación de **B** es más rápida en comparación con los demás sustituyentes; siendo el sustituyente *p*-MeOPh el ensayo con una velocidad de reacción menor. En contraste, las cetonas alquílicas y alílicas no presentaron reacción de cicloadición [4+2].



Esquema 37. Efectos inductivo y de resonancia en los sistemas aromáticos y orden decreciente, en la influencia de los sustituyentes en la posición para sobre la velocidad de la reacción de cicloadición.

7. CONCLUSIONES

Las cetonas α,β -insaturadas aril sustituidas derivadas de furanosa, poseen una alta regio y esterespecificidad a las reacciones de Diels-Alder sin la necesidad de alguna inducción externa (inducción térmica, fotoquímica, uso de catalizadores). La alta regioselectividad es atribuida al singular carácter captodativo propio de estas cetonas. Los grupos isopropilos así como los efectos estéricos propios del anillo de furano y los sustituyentes arilo, poseen un gran crédito en la gran estereoespecificidad mostrada, que permite la generación de un único aducto, asignado con la estereoquímica *endo*; logrando la síntesis de compuestos altamente complejos con la generación de tres centros estereogénicos de manera simultánea.

El grupo arilo unido al grupo carbonilo, juega un papel determinante en la reacción de cicloadición [4+2] de las cetonas captodativas derivadas de la diacetona D-glucosa. Las cetonas captodativas con grupos arilo solo reaccionan entre sí mismas para llevar a cabo una reacción de dimerización, no se observó reacción cruzada entre cetonas con diferentes sustituyentes. La naturaleza de los sustituyentes en el anillo aromático, poseen un gran efecto en la velocidad de dimerización de las cetonas α,β -insaturadas aril sustituidas. La

presencia de halógenos (flúor y cloro) incrementan considerablemente la velocidad de reacción, no así como el grupo activador metoxilo.

8. SECCIÓN EXPERIMENTAL

8.1 Generalidades

Las reacciones se llevaron a cabo al interior de campanas de extracción bajo atmósfera inerte permitida con gas argón. Los disolventes empleados en cada reacción recibieron un previo secado según procedimientos estándar.

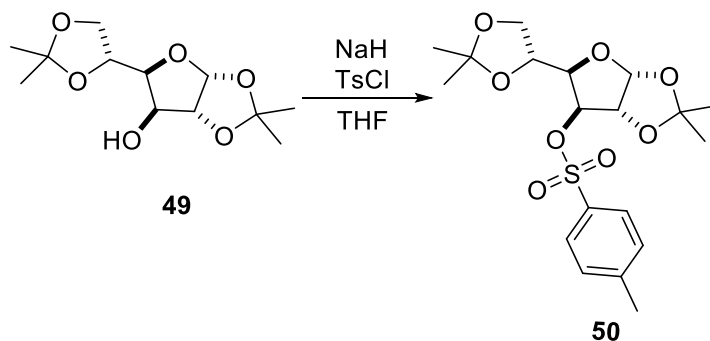
El monitoreo de las reacciones fue realizado utilizando cromatografías en capa fina con cromatoplasmas de sílica gel Mache rey-Nagel 60 F₂₅₄, con indicador de fluorescencia. Para visualizar la corrida cromatográfica en capa delgada se utilizaron como reveladores luz UV y/o una solución de molibdato de amonio.

Las cromatografías en columna fueron realizadas utilizando silicagel. Se empleó una relación entre la misma y el producto a purificar de 25-30 veces la masa del crudo de reacción, salvo otra indicación.

Los experimentos de ¹H RMN fueron realizados en solución deuterocloroformica, salvo otra indicación, en un equipo Varian Mercury 300 (300 MHz). Los desplazamientos químicos se indican como partes por millón (ppm) respecto del tetrametilsilano (TMS) o de la señal del cloroformo ($\delta_H = 7.26$ ppm). Las multiplicidades se han designado como: simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (q), múltiple (m), doble de dobles (dd) y singulete ancho (sa). Las constantes de acoplamiento (*J*) están expresadas en Hertz (Hz).

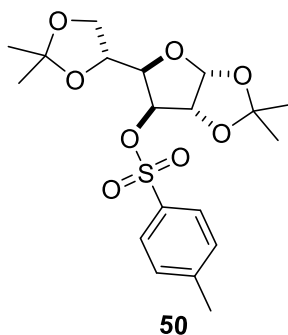
Los espectros de ¹³C RMN fueron medidos en un equipo Varian Mercury 300 (75 MHz), utilizando soluciones en deuterocloroformo. Los desplazamientos químicos se indican como partes por millón respecto del cloroformo ($\delta_C = 77.00$ ppm).

8.2 Síntesis de 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-glucofuranosa (**50**)



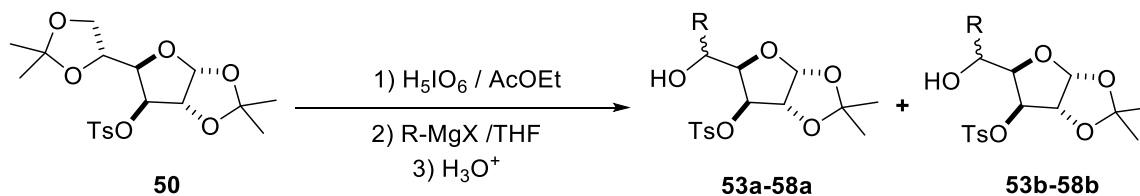
En un matraz redondo de 250 mL provisto de una barra magnética y bajo atmósfera de argón; se adicionó 5.0 g (19.21 mmol) de diacetona D-glucosa **49** y 2 equivalentes (1.53 g al 60 %, 38.42 mmol) de hidruro de sodio (NaH). El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y se adicionó 50 mL de tetrahidrofurano (THF) anhidro. Bajo las mismas condiciones, se adicionó una solución de 2 equivalentes de cloruro de *p*-toluensulfonilo (38.42 mmol) en 10 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 60 minutos. Posteriormente se evaporó el exceso de disolvente, se adicionó 20 mL de acetato de etilo destilado, la mezcla de reacción se llevó a 10 °C para adicionar 10 mL de agua destilada y se realizó extracciones (3 X 20 ml) con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el exceso de disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se trató por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil un sistema hexano:acOEt en una proporción 9:1. Obteniendo el producto **50** como un sólido blanco en un rendimiento del 92%.

1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-glucofuranosa



Rendimiento 92%. Sólido blanco. El espectro de ^1H RMN correspondiente al compuesto tosilado **50** fue comparado con el reportado en la bibliografía 27, confirmando de esta manera la purificación del compuesto **50**.

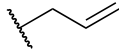
8.3 Procedimiento general de hidrólisis-ruptura oxidativa-adición de reactivo de Grignard



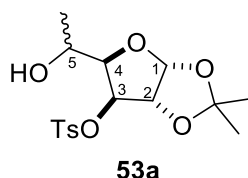
Ensayo	Reactivo de Grignard (R-MgX)	R
a	CH_3MgBr	$-\text{CH}_3$
b	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$
c	PhMgBr	Ph
d	$p\text{-FPhMgBr}$	$p\text{-FPh}$
e	$p\text{-MeOPhMgBr}$	$p\text{-MeOPh}$
f	$p\text{-ClPhMgBr}$	$p\text{-ClPh}$

En un matraz de 250 mL provisto de una barra magnética, se adicionó 9.64 mmol de ácido peryódico. Bajo condiciones inertes, el matraz se colocó en un baño de hielo y se adicionó 5 mL de acetato de etilo anhidro. Bajo las mismas condiciones, se adicionó por canula una solución del compuesto **50** (2.0 g, 4.82 mmol) en 10 mL de acetato de etilo anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Transcurrido el tiempo, el sistema se colocó en baño de hielo y se agregó 5 mL de solución saturada de carbonato de sodio y 5 mL de solución brine, se realizó extracciones con acetato de etilo (4 X 10 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, el exceso de disolvente se eliminó por destilación a presión reducida obteniendo de esta manera al aldehído intermediario, como un jarabe con una tonalidad ligeramente amarilla. El concentrado se disolvió con 15 mL de tetrahidrofurano anhidro en un matraz de 250 mL provisto de barra magnética. Bajo condiciones inertes, la solución se colocó en baño de hielo para adicionar 9.64 mmol de una solución de reactivo de Grignard. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 2 h. La reacción se colocó en baño de hielo y se adicionó 5 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se agitó por 10 minutos. Posteriormente, se evaporó el THF, se adicionó 10 mL de solución brine y se realizaron extracciones con acetato de etilo (4 X 15 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró en el rotavapor a presión reducida. El crudo de reacción se trató por cromatografía en columna usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil un sistema de disolventes hexano: AcOEt:CH₂Cl₂ y se obtuvieron los alcoholes correspondientes. En la tabla **6** se resumen los sistemas utilizados en cada purificación, la relación diastereoisomérica y el rendimiento global de cada reacción.

Tabla 6. Tratamiento y resultados obtenidos en los ensayos a-f en la purificación de los respectivos alcoholes.

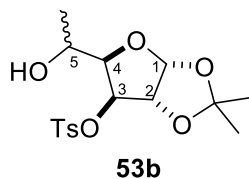
Ensayo	R	Fase móvil Hex:AcOEt:CH ₂ Cl ₂	Relación diastereoisomérica	Rendimiento global	Alcoholes
a	-CH ₃	3:1:0	1:2	71%	53a,b
b		4:1:0	1:1.3	74%	54a,b
c	Ph	4:1:0.5	1:1.7	90%	55a,b
d	<i>p</i> -FPh	4:1:1	1:5	90%	56a,b
e	<i>p</i> -MeOPh	4:1:0	1:3	50%	57a,b
f	<i>p</i> -ClPh	4:1:0	1:3	50%	58a,b

>> **(5*R*/5*S*)-1,2-*O*-isopropiliden-5-metil-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-xilofuranosa** <<



1,2-*O*-isopropiliden-5-metil-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-xilofuranosa (53a)

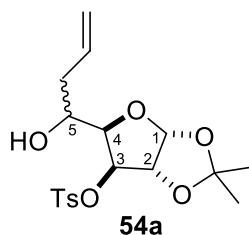
Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **53a** como un sólido naranja con rendimiento del 48% y p.f. 75 °C $[\alpha]_D^{20} = -1.5$ (c = 0.64, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.26 (s, 3H, O₂CCH₃), 1.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, CHCH₃), 1.47 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.46 (s, 3H, PhCH₃), 3.90-4.01 (m, 2H, **H-4**, **H-5**), 4.53 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, **H-2**), 4.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, **H-3**), 5.87 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, **H-1**), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, **Ph**), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, **Ph**). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 20.3, 21.6, 26.1, 26.4, 63.9, 81.5, 82.9, 83.1, 104.6, 112.3, 127.8, 130.1, 132.3, 145.7.



1,2-*O*-isopropiliden-5-metil-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-xilofuranosa (**53b**)

Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **53b** como un líquido viscoso translúcido con rendimiento del 23%, y $[\alpha]_D^{20} = -28$ ($c = 1.35$, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.28 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.48 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.46 (s, 3H, PhCH_3), 3.87-3.94 (m, 1H, **H-5**), 3.98 (dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H, **H-4**), 4.67 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, **H-2**), 4.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, **H-3**), 5.92 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, **H-1**), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, **Ph**), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 17.3, 21.6, 26.1, 26.4, 65.3, 81.4, 83.5, 83.6, 104.3, 112.4, 127.8, 130.0, 132.3, 145.6. HRMS (FAB-QMS) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{S}$ 359.1165; encontrado 359.1180.

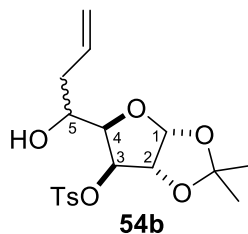
>> (5*R*/*S*)- 5-alil-1,2-*O*-isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-xilofuranosa <<



5-alil-1,2-*O*-isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-xilofuranosa (**54a**)

Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **54a** como un líquido viscoso translúcido con rendimiento del 41.83% y $[\alpha]_D^{25} = -20.0$ ($c = 1.3$, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.45 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.21 (m, 1H, C_5CHH), 2.28 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, **OH**), 2.46 (s, 3H, PhCH_3), 2.49-2.57 (m, 1H, C_5CHH), 3.83 (m, 1H, **H-5**), 4.02 (dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 1H, **H-4**), 4.55 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, **H-2**), 4.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, **H-3**), 5.14 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.15 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.75-5.92 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.87 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, **H-1**), 7.38 (d, $J = 8.4$

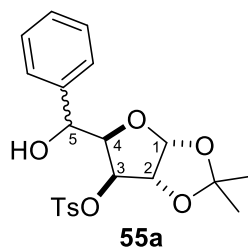
Hz, 2H, **Ph**), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.7, 26.3, 26.6, 38.3, 66.9, 81.2, 81.8, 83.0, 104.8, 112.5, 118.4, 128.0, 130.1, 132.5, 133.8, 145.7.



5-allyl-1,2-*O*-isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-xilofuranosa (**54b**)

Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **54b** como un líquido viscoso traslúcido con un rendimiento del 32.15% y $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33$ ($c = 0.7$, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.48 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.99 (m, 2H, C_5CH_2), 2.47 (s, 3H, PhCH_3), 3.82 (m, 1H, **H-5**), 4.08 (dd, $J = 7.8, 3.0$ Hz, 1H, **H-4**), 4.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, **H-2**), 4.83 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, **H-3**), 5.00 (dd, $J = 16.8, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.07 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.68-5.82 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 3.93 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, **H-1**), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, **Ph**), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.7, 26.3, 26.6, 36.3, 68.4, 81.4, 81.6, 83.7, 104.3, 112.6, 117.9, 127.9, 130.1, 132.8, 133.4, 145.7. HRMS (FAB-QMS) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{S}$ 385.1321; encontrado 385.1324.

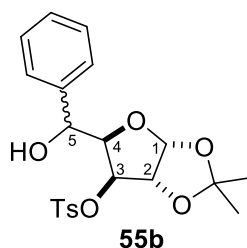
>> (**5*R/S***)- 5-fenil-1,2-*O*-isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-xilofuranosa <<



5-fenil-1,2-*O*-isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-xilofuranosa (**55a**)

Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **55a** como cristales blancos en un rendimiento del 33.3% y p.f. de 115-120 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29.62$ ($c = 1.1$, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.41 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.37

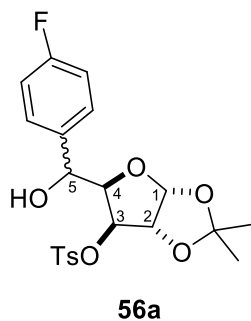
(d, $J = 3.9$, 1H, OH), 2.47 (s, 3H, PhCH₃), 4.29 (dd, $J = 9.0$, 2.7 Hz, 1H, H-4), 4.62 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-2), 4.77 (dd, $J = 9.3$, 4.2 Hz, 1H, H-5), 5.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-3), 5.87 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 7.26-7.41 (m, 7H, Ph), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 21.7, 26.3, 26.6, 70.2, 82.1, 82.2, 82.9, 104.9, 112.4, 126.7, 128.1, 128.2, 128.4, 130.1, 137.0, 140.5, 145.7.



5-fenil-1,2-*O*-isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-xilofuranosa (55b)

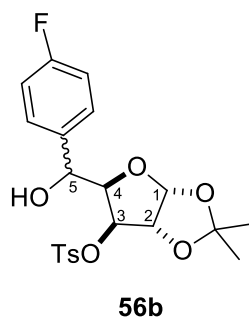
Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **55b** como cristales blancos en un rendimiento del 56.91% y p.f. de 135-140 °C, $[\alpha]_D^{25} = -20$ ($c = 1.8$, CHCl₃), ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.28 (s, 3H, O₂CCH₃), 1.50 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.47 (s, 3H, PhCH₃), 4.41 (dd, $J = 8.4$, 3.0 Hz, 1H, H-4), 4.53 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-2), 4.78-4.81 (m, 2H, H-3 y H-5), 5.98 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 7.17-7.34 (m, 7H, Ph), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ph). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 21.7, 26.2, 26.6, 71.7, 81.8, 82.9, 83.1, 104.5, 112.6, 127.1, 127.8, 128.5, 128.6, 130.0, 133.0, 138.1, 145.4. HRMS (FAB-QMS) $[M + H]^+$ m/z calc. para C₂₁H₂₃O₇S 419.1164; encontrado 419.1147.

>> (5*R*/*S*)- 5-fluorofenil-1,2-*O*-isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-xilofuranosa <<



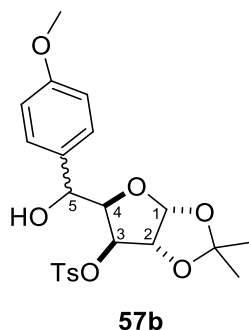
5-fluorofenil-1,2-*O*-isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil- α -D-xilofuranosa (56a)

Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **56a** como cristales blancos en un rendimiento de 16.48%, p.f. 72-75 °C y $[\alpha]_D^{25} = -23$ ($c = 1.27$, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.41 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.47 (s, 3H, PhCH_3), 2.62 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, OH), 4.22 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H, **H-4**), 4.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, **H-2**), 4.77 (dd, $J = 9.0, 3.9$ Hz, 1H, **H-5**), 5.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, **H-3**), 5.85 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, **H-1**), 7.01 (m, 2H, **Ph**), 7.35 (m, 4H, **Ph**), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.7, 26.2, 26.5, 69.4, 81.9, 82.2, 82.8, 104.8, 112.5, 115.2 (d, $J = 21.6$ Hz), 128.0, 128.4 (d, $J = 8.2$ Hz), 130.1, 132.5, 136.4, 145.8, 162.5 (d, $J = 244.8$ Hz).



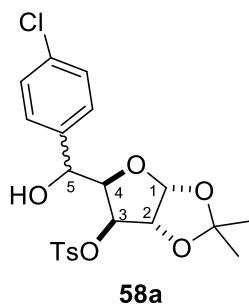
5-fluorofenil-1,2-O-isopropiliden-3-O-p-toluensulfonil- α -D-xilofuranosa (**56b**)

Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **56b** como cristales blancos en un rendimiento del 77.26%, p.f. 42-45 °C y $[\alpha]_D^{25} = -16.3$ ($c = 2.09$, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.49 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.48 (s, 3H, PhCH_3), 2.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, OH), 4.37 (dd, $J = 8.4, 3.0$ Hz, 1H, **H-4**), 4.50 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, **H-2**), 4.77 (m, 2H, **H-3**, **H-5**), 5.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, **H-1**), 6.88-6.94 (m, 2H, **Ph**), 7.15-7.20 (m, 2H, **Ph**), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, **Ph**), 7.70 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.6, 26.2, 26.5, 71.0, 81.8, 82.9, 83.1, 104.5, 112.6, 115.4 (d, $J = 21.7$ Hz), 127.8, 128.9 (d, $J = 9.1$ Hz), 130.0, 132.9, 133.9, 145.6, 162.7 (d, $J = 246.0$ Hz). HRMS (FAB-QMS) $[\text{M} - \text{H}]^+$ m/z calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FO}_7\text{S}$ 437.1070; encontrado 437.1091.



(5R/S)-1,2-O-isopropiliden-5-metoxifenil-3-O-p-toluensulfonil-α-D-xilofuranosa (57b)

Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **57b** como un sólido blanco en un del rendimiento 46% y p.f. 100-105 °C $[\alpha]_D^{20} = -25$ (c = 1.5, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (s, 3H, O₂CCH₃), 1.48 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.44 (s, 3H, PhCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H, **H-4**), 4.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, **H-2**), 4.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, **H-5**), 4.78 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, **H-3**), 5.97 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, **H-1**), 6.75 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 2H, **Ph**), 7.10 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 2H, **Ph**), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, **Ph**), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **Ph**). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 21.7, 26.2, 26.6, 55.2, 71.3, 81.9, 83.0, 83.1, 104.5, 112.6, 114.0, 127.8, 128.4, 129.9, 130.2, 133.0, 145.4, 159.7. HRMS (FAB-QMS) $[M + H]^+$ *m/z* calc. para C₁₉H₃₀O₈S 450.1382; encontrado 450.1363.

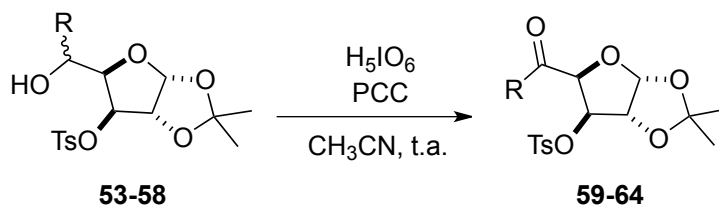


(5R/S)-5-clorofenil -1,2-O-isopropiliden-3-O-p-toluensulfonil-α-D-xilofuranosa (58a)

Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **58a** como líquido translúcido en un rendimiento de 15%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.23 (s, 3H, O₂CCH₃), 1.40 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.47 (s, 3H, PhCH₃), 2.72 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, OH), 4.20 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H, **H-4**), 4.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, **H-2**), 4.76 (dd, *J* = 9.0, 3.3 Hz, 1H,

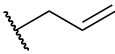
H-5), 5.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, **H-3**), 5.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, **H-1**), 7.30 (m, 4H, **Ph**), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, **Ph**), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.7, 26.2, 26.5, 69.4, 81.9, 82.2, 82.8, 104.8, 112.5, 126.7, 128.0, 128.1, 128.5, 130.1, 133.8, 139.1.

8.4 Procedimiento general para la obtención de las cetonas 59-64

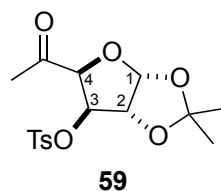


En un matraz de 100 ml provisto de una barra magnética, se preparó bajo condiciones inertes una suspensión con 1.05 equivalentes (0.066 g., 0.292 mmol) de ácido peryódico en 3 mL de acetonitrilo anhidro, se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 15 minutos. El sistema se colocó en baño de hielo para adicionar 0.1 g (0.279 mmol) de **59-64** disueltos en acetonitrilo, seguido de una solución de PCC (cantidad mencionada en la discusión de resultados), igualmente preparada en acetonitrilo; la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por cromatografía en placa fina, transcurrido el tiempo de reacción se adicionó 5 mL de solución salina al 10% y 5 mL de diclorometano destilado para realizar una primera extracción, posteriormente se realizó extracciones con acetato de etilo (3 X 10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido fue tratado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria gel de sílice, una capa superior (1cm) de celite y como fase móvil un sistema hexano:AcOEt.

Tabla 7. Resultados obtenidos tras la purificación de las respectivas cetonas **59-64**

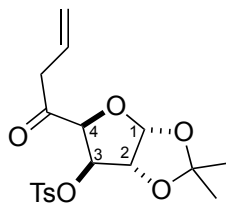
Ensayo	R	% mol PCC	Fase móvil Hex:AcOEt	Rendimiento	Cetona
g	-CH ₃	1%	5:1	80%	59
h		4%	6:1	55%	60
i	Ph	3%	7:1	55%	63
j	<i>p</i> -FPh	2%	5:1	60%	62
k	<i>p</i> -MeOPh	1%	5:1	60%	61
l	<i>p</i> -ClPh	2%	5:1	60%	64

5-C-metil-1,2-O-Isopropiliden-3-O-*p*-toluensulfonyl-5-ulose- α -D-xilofuranosa



Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **59** como un líquido viscoso amarillo en un rendimiento del 80%, $[\alpha]_D^{20} = -74.5$ ($c = 0.61$, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.33 (s, 3H, O₂CCH₃), 1.47 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃C=O), 2.47 (s, 3H, PhCH₃), 4.59 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-2**), 4.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, **H-4**), 4.97 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-3**), 6.10 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-1**), 7.38 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, **Ph**), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, **Ph**). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 21.7, 26.1, 26.5, 27.8, 82.6, 82.6, 83.5, 105.4, 112.9, 128.0, 129.9, 131.8, 145.7, 204.0. HRMS (FAB-QMS) $[M + H]^+$ m/z calc. para C₁₆H₂₀O₇ S 357.1008; encontrado 357.1003.

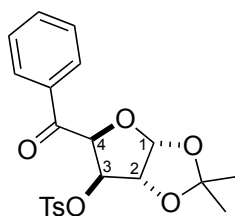
5-C-allil-1,2-*O*-Isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil-5-ulose- α -D-xilofuranosa



60

Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **60** como un líquido viscoso traslúcido en un rendimiento del 55%, $[\alpha]_D^{20} = -67$ ($c = 0.78$, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.46 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.46 (s, 3H, PhCH_3), 3.31 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 4.63 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-2**), 4.88 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-4**), 4.98 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, **H-3**), 5.07 (dq, $J = 18.3, 1.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.12 (d, $J = 11.4, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.72-5.85 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, **H-1**), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, **Ph**), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.6, 26.1, 26.5, 44.7, 82.6, 82.7, 83.2, 105.4, 112.9, 119.1, 128.1, 129.0, 129.9, 131.7, 145.6, 203.7. HRMS (FAB-QMS) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$ 383.1165; encontrado 383.1158.

5-C-fenil-1,2-*O*-Isopropiliden-3-*O*-*p*-toluensulfonil-5-ulose- α -D-xilofuranosa

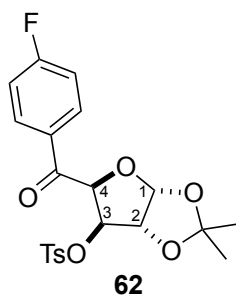


63

Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **63** como un sólido blanco, p.f. 100-105 °C en un rendimiento del 55%, $[\alpha]_D^{20} = -71$ ($c = 0.86$, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.56 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.37 (s, 3H, PhCH_3), 4.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-2**), 5.20 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-4**), 5.50 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-3**), 6.19 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, **H-1**), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, **Ph**), 7.36 (t, $J = 7.8$ Hz,

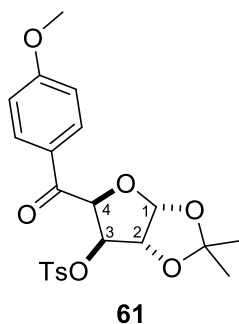
2H, **Ph**), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, **Ph**), 7.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, **Ph**), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.6, 26.2, 26.7, 81.7, 82.9, 83.1, 105.0, 112.9, 127.7, 128.4, 128.5, 129.6, 131.9, 133.5, 134.8, 145.1, 191.4. HRMS (FAB-QMS) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{S}$ 419.1165; encontrado 419.1107.

5-C-*p*-fluorofenil-1,2-O-Isopropiliden-3-O-*p*-toluensulfonil-5-ulose- α -D-xilofuranosa.



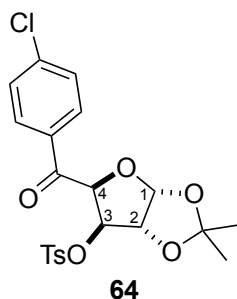
Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **62** como un sólido blanco en un rendimiento del 60%, p.f. 125-130 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.54 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.40 (s, 3H, PhCH_3), 4.94 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, **H-2**), 5.15 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-4**), 5.39 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-3**), 6.18 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, **H-1**), 7.01 ($J = 9.0$ Hz, 2H, **Ph**), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, **Ph**), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, **Ph**), 7.82 (dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.6, 26.2, 26.7, 82.1, 82.9, 83.0, 105.1, 113.0, 115.6 (d, $J = 21.7$ Hz), 127.8, 129.7, 130.2, 131.3 (d, $J = 10.3$ Hz), 131.9, 145.4, 166.0 (d, $J = 254.2$ Hz), 190.4. HRMS (FAB-QMS) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FO}_7\text{S}$ 437.1070; encontrado 437.1047.

5-C-*p*-metoxifenil-1,2-O-Isopropiliden-3-O-*p*-toluensulfonil-5-ulose- α -D-xilofuranosa



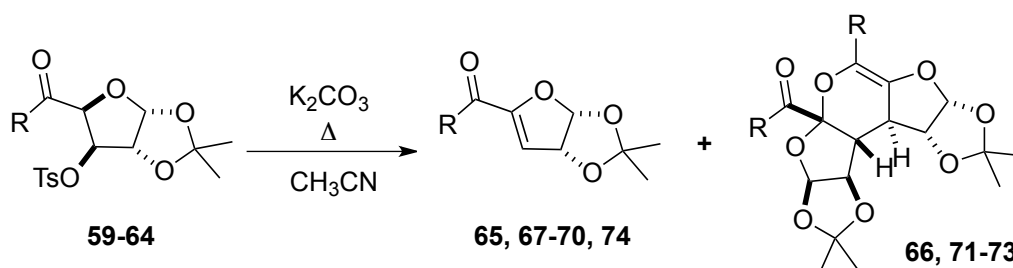
Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **61** como un sólido blanco en un rendimiento del 60%, p.f. 130-135 °C $[\alpha]_D^{20} = -45$ (c = 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (s, 3H, O₂CCH₃), 1.55 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.38 (s, 3H, PhCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, **H-2**), 5.16 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, **H-4**), 5.44 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, **H-3**), 6.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, **H-1**), 6.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, **Ph**), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **Ph**), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, **Ph**), 7.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, **Ph**). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 21.5, 26.3, 26.7, 55.4, 81.6, 83.0, 83.1, 105.0, 112.9, 113.7, 127.8, 127.9, 129.6, 130.8, 131.9, 145.1, 163.9, 189.6. HRMS (FAB-QMS) $[M + H]^+$ *m/z* calc. para C₂₂H₂₅O₈S 449.1270; encontrado 449.1259.

5-*C-p*-clorofenil-1,2-*O*-Isopropiliden-3-*O-p*-toluensulfonil-5-*ulose-α-D*-xilofuranosa



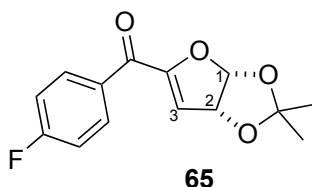
Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto **64** como un sólido blanco en un rendimiento del 60%, p.f. 125-130 °C y $[\alpha]_D^{20} = -31$ (c = 2.0, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.36 (s, 3H, O₂CCH₃), 1.54 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.41 (s, 3H, PhCH₃), 4.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, **H-2**), 5.14 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, **H-4**), 5.42 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, **H-3**), 6.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, **H-1**), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **Ph**), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, **Ph**), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **Ph**), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **Ph**). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 21.5, 26.1, 26.6, 81.7, 82.8, 83.0, 83.0, 104.9, 112.9, 127.6, 128.7, 129.5, 129.7, 131.5, 133.0, 140.0, 145.4, 190.5. HRMS (FAB-QMS) $[M + H]^+$ *m/z* calc. para C₂₁H₂₂ClO₇S 453.0775; encontrado 453.0779.

8.5 Procedimiento general para la reacción *Hetero-Diels-Alder*



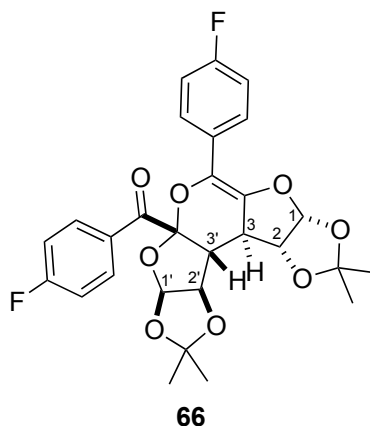
En un matraz de dos bocas con una barra magnética y un refrigerante recto en posición de reflujo, se colocó 0.57 mmol de K_2CO_3 , se adicionó una solución de las cetonas correspondiente **59-64** (0.11 mmol) en 3 mL de acetonitrilo anhidro. La mezcla de reacción se llevó a reflujo moderado, se monitoreó por cromatografía en capa fina hasta el consumo total de la materia prima. Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó el exceso de disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se trató por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil un sistema de disolventes destilados hexano: acetato de etilo.

El crudo de reacción se trató por cromatografía en columna con un sistema hexano /acetato de etilo en una relación 8:1, se obtuvo el compuesto **65** como un líquido transparente y al compuesto **66** como un líquido traslúcido amarillo en proporciones diferentes cada vez que se realizó el experimento. El compuesto **65** se logró caracterizar por RMN de 1H y ^{13}C , sin embargo no fue posible determinar la rotación óptica. El compuesto **65** se transformó de manera espontánea al compuesto **66**.



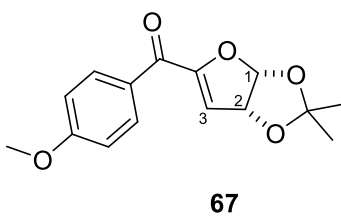
65: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.46 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.52 (s, 3H, O_2CCH_3), 5.45 (dd, $J = 5.1, 2.4$ Hz, 1H, **H-2**), 6.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, **H-1**), 6.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, **H-3**), 7.15 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H, **Ph**), 8.06 (m, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 27.7, 28.0, 82.7,

106.8, 111.6, 113.0, 115.7 (d, $J = 22.8$ Hz), 132.0, 132.3 (d, $J = 9.1$ Hz), 155.9, 166.0 (d, $J = 253.9$ Hz), 197.1.

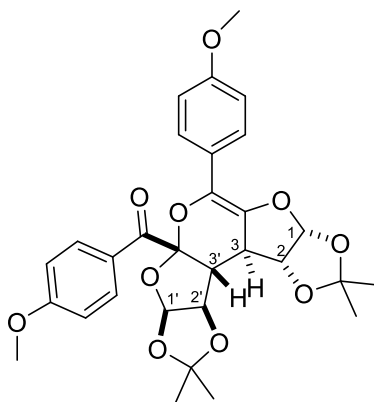


66: Líquido translucido en un rendimiento del 67% y $[\alpha]_D^{20} = +243$ ($c = 0.4$, CHCl_3), ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.29 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.50 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.60 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.82 (dd, $J = 12.6, 1.5$ Hz, 1H, **H-3'**), 3.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, **H-3**), 4.83 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-2**), 4.92 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H, **H-2'**), 6.18 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, **H-1**), 6.31 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, **H-1'**), 6.8 (m, 2H, **Ph**), 7.17 (m, 2H, **Ph**), 7.32 (m, 2H, **Ph**), 8.36 (m, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 26.3, 26.6, 27.5, 28.2, 44.4, 50.0, 82.8, 82.9, 106.1, 108.7, 112.0, 113.8 (2C), 114.9 (d, $J = 20.5$ Hz), 115.5 (d, $J = 21.7$ Hz), 126.3 (d, $J = 8.0$ Hz), 127.6, 128.2, 129.2, 133.7 (d, $J = 9.1$ Hz), 142.5, 161.4 (d, $J = 244.8$ Hz), 165.8 (d, $J = 253.9$ Hz), 189.5. HRMS (FAB-QMS) $[\text{M}]^+$ m/z calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{O}_8$ 528.1596; encontrado 528.1580.

El crudo de reacción se trató por cromatografía en columna con un sistema hexano /acetato de etilo en una relación 6:1, se obtuvo el compuesto **67** como un líquido viscoso amarillo y **72** como sólido ligeramente naranja. El rendimiento de **67** no se pudo determinar ya que se transforma espontáneamente al compuesto **72**.



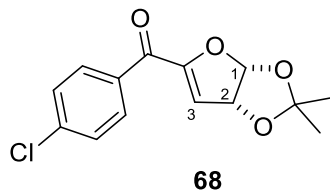
67: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.53 (s, 3H, O_2CCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 5.45 (dd, $J = 5.4, 2.6$ Hz, 1H, **H-2**), 5.98 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, **H-1**), 6.27 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, **H-3**), 6.95 (m, 2H, **Ph**), 8.03 (m, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 27.7, 28.0, 55.5, 82.8, 106.7, 110.6, 112.9, 113.8, 128.9, 132.1, 156.4, 164.0, 184.1.



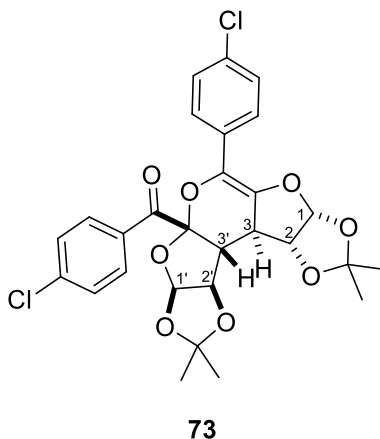
72

72: Sólido ligeramente naranja, rendimiento 64%, $[\alpha]_D^{20} = +73$ (c = 0.8, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.29 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.50 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.60 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.81 (dd, $J = 12.6, 2.1$ Hz, 1H, **H-3'**), 3.67 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, **H-3**), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.81 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-2**), 4.90 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H, **H-2'**), 6.14 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, **H-1'**), 6.29 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, **H-1**), 6.65 (m, 2H, **Ph**), 6.97 (m, 2H, **Ph**), 7.31 (m, 2H, **Ph**), 8.33 (m, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 26.4, 26.6, 27.5, 28.2, 44.3, 50.1, 55.1, 55.4, 83.1, 83.2, 106.0, 108.3, 112.2, 113.2, 113.4, 113.5, 113.6, 115.12, 125.1, 126.2, 133.2, 133.4, 140.8, 158.3, 163.5, 189.7. HRMS (FAB-QMS) $[\text{M}]^+$ m/z calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$ 552.1995 encontrado 552.1974.

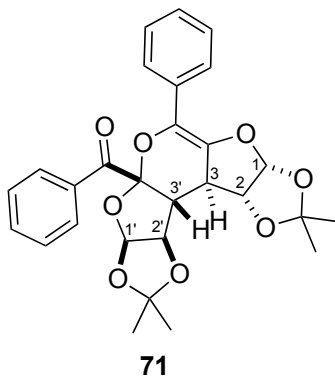
El crudo de reacción se trató por cromatografía en columna con un sistema hexano /acetato de etilo en una relación 6:1. Se obtuvo el compuesto **68** como un líquido amarillo que se transformó espontáneamente en el compuesto **73** que se obtuvo como un sólido ligeramente amarillo.



68: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.52 (s, 3H, O_2CCH_3), 5.46 (dd, $J = 5.4, 2.4$ Hz, 1H, **H-2**), 6.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, **H-1**), 6.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, **H-3**), 7.45 (m, 2H, **Ph**), 7.95 (m, 2H, **Ph**).

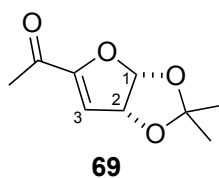


73: Sólido ligeramente amarillo, 75% de rendimiento, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +302$ ($c = 0.67$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.30 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.50 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.57 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.82 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, **H-3'**), 3.63 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, **H-3**), 4.82 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, **H-2**), 4.92 (dd, $J = 4.5, 1.8$ Hz, 1H, **H-2'**), 6.20 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, **H-1'**), 6.31 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, **H-1**), 7.08 (m, 2H, **Ph**), 7.28 (m, 2H, **Ph**), 7.47 (m, 2H, **Ph**), 8.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 26.3, 26.6, 27.5, 28.1, 44.6, 50.1, 82.7, 82.9, 106.2, 108.9, 113.8, 125.7, 128.2, 128.7, 132.4, 186.5. HRMS (FAB-QMS) $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_8$ 560.1005; encontrado 560.1000.



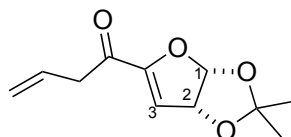
71: Líquido traslúcido en un rendimiento de 71%, $[\alpha]_D^{20} = +256$ ($c = 0.2$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.29 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.50 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.58 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.85 (dd, $J = 13.0, 2.0$ Hz, 1H, **H-3'**), 3.67 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, **H-3**), 4.83 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, **H-2**), 4.92 (dd, $J = 4.5, 2.0$ Hz, 1H, **H-2'**), 6.19 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, **H-1'**), 6.30 (dd, $J = 14.5, 3.0$ Hz, 1H, **H-1**), 7.10 (m, 2H, **Ph**), 7.36 (m, 2H, **Ph**), 7.49 (m, 2H, **Ph**), 8.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, **Ph**). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 26.4, 26.6, 27.5, 28.2, 44.5, 50.1, 82.8, 83.0, 106.0, 108.7, 112.1, 113.7, 115.3, 124.7, 126.7, 128.0, 128.3, 128.5, 131.2, 132.1, 133.0, 133.3, 142.9, 191.1.

El crudo de reacción se trató por cromatografía en columna con un sistema hexano/acetato de etilo en una relación 9:1, se obtuvo el compuesto **69** como un líquido viscoso amarillo en un rendimiento del 85%.



69: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.46 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 5.39 (dd, $J = 5.4, 2.4$ Hz, 1H, **H-2**), 6.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, **H-1**), 6.17 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, **H-3**). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 26.6, 25.8, 27.8, 82.8, 106.4, 109.3, 112.9, 162.8, 191.0.

El crudo de reacción se trató por cromatografía en columna con un sistema hexano/acetato de etilo en una relación 9:1, se obtuvo el compuesto **74** como un líquido viscoso amarillo en un rendimiento del 45%.



74

74: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.46 (s, 3H, O_2CCH_3), 1.96 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H, **H-4**), 5.41 (q, 1H, **H-2**), 6.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, **H-1**), 6.19 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, **H-3**), 6.61 (dq, $J = 15, 1.5$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.14 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

9 ANEXOS

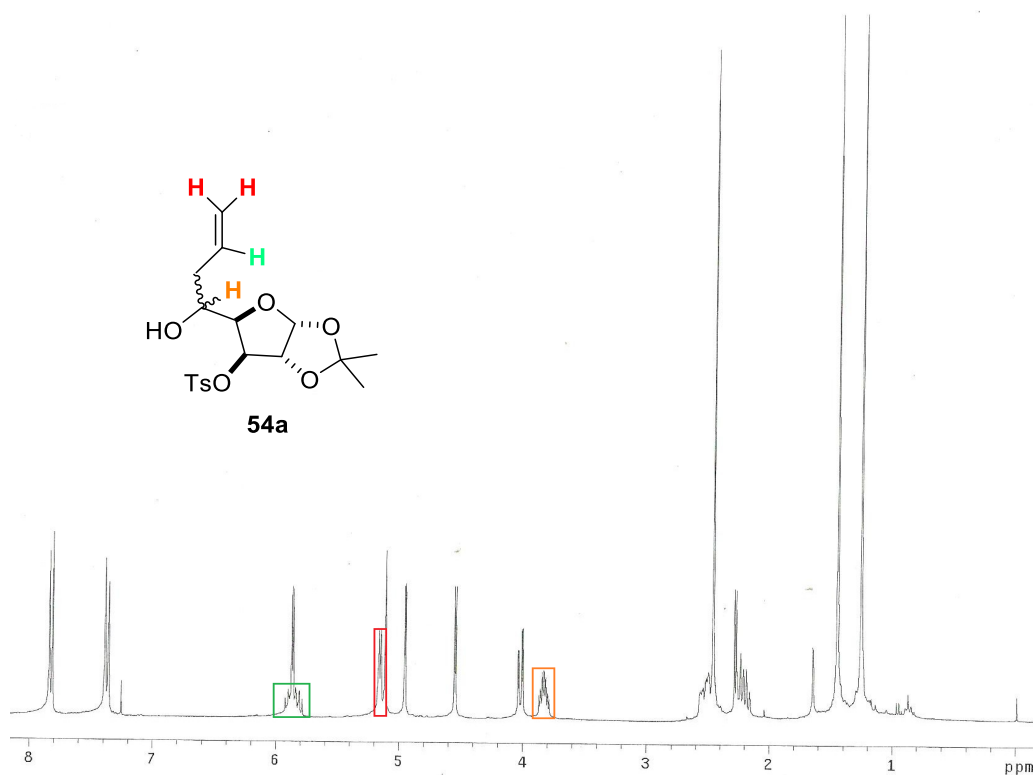


Figura 12b. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de **54a**

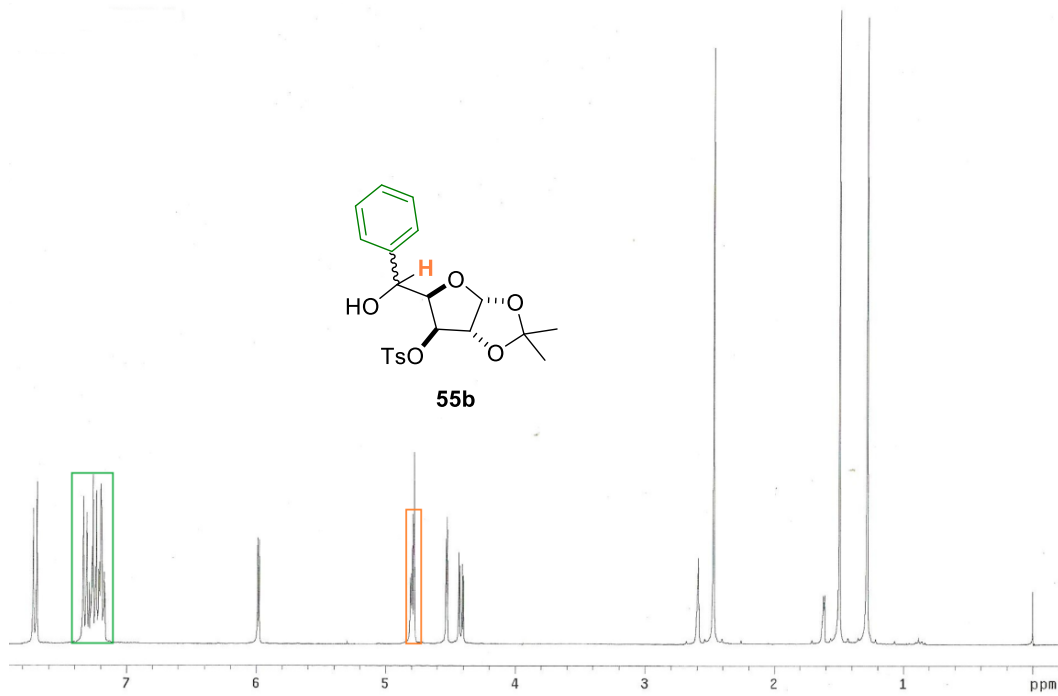


Figura 13b. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de **55b**

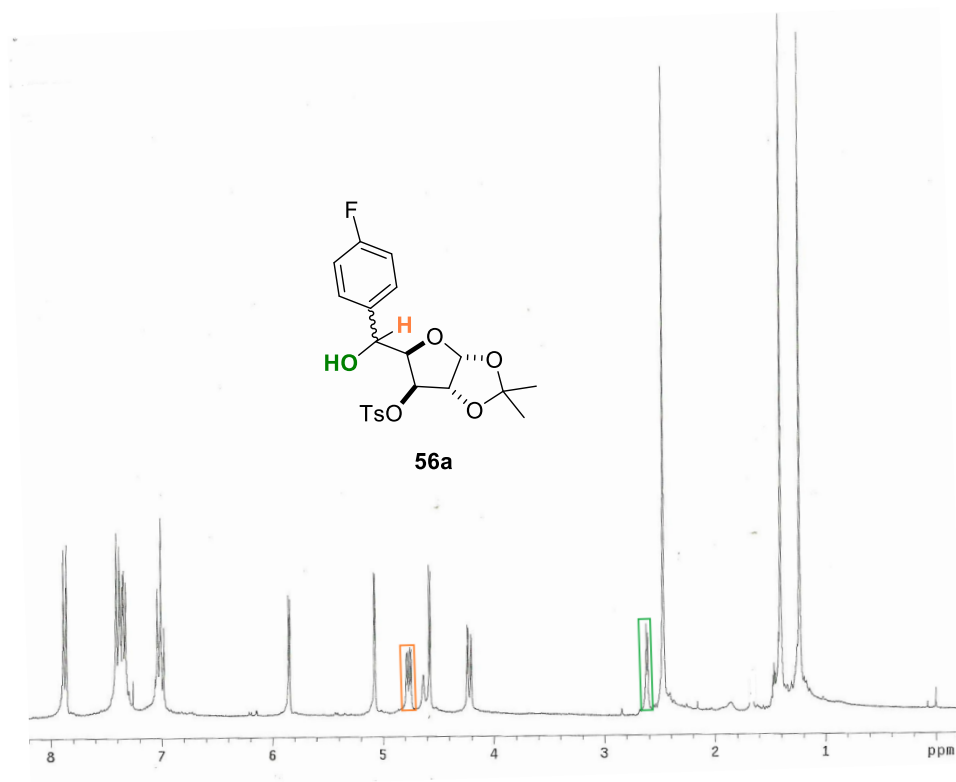


Figura 14a. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de **56a**

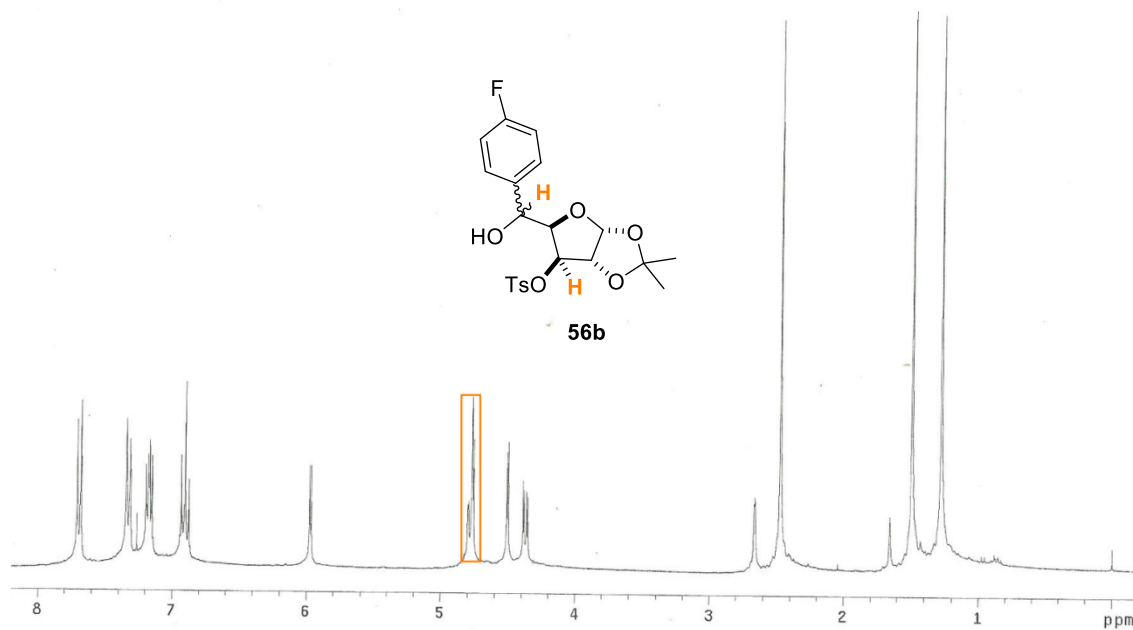


Figura 14b. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de **56**

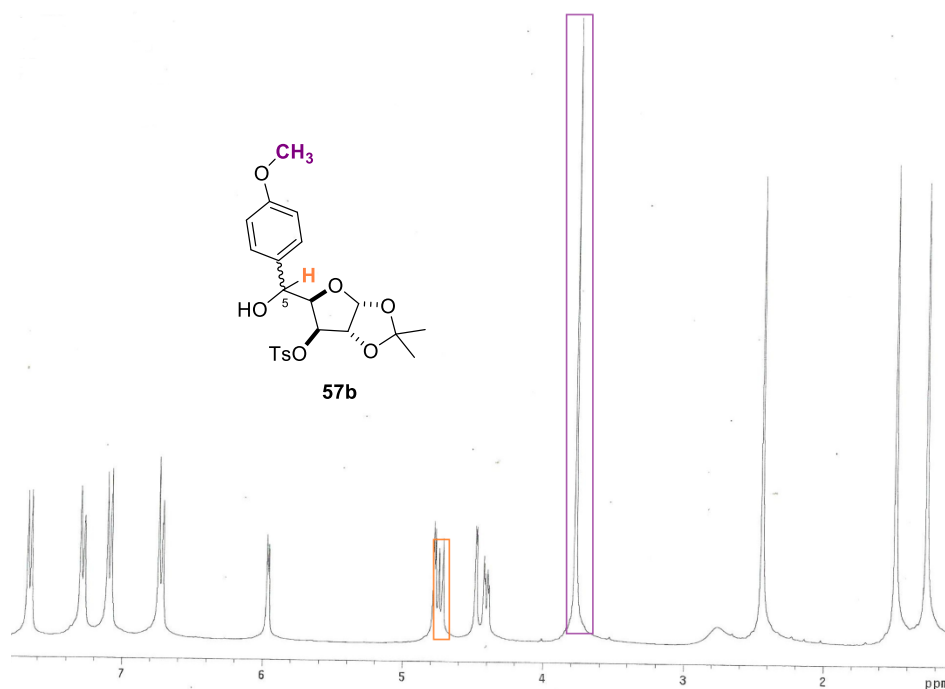


Figura 15. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de **57b**

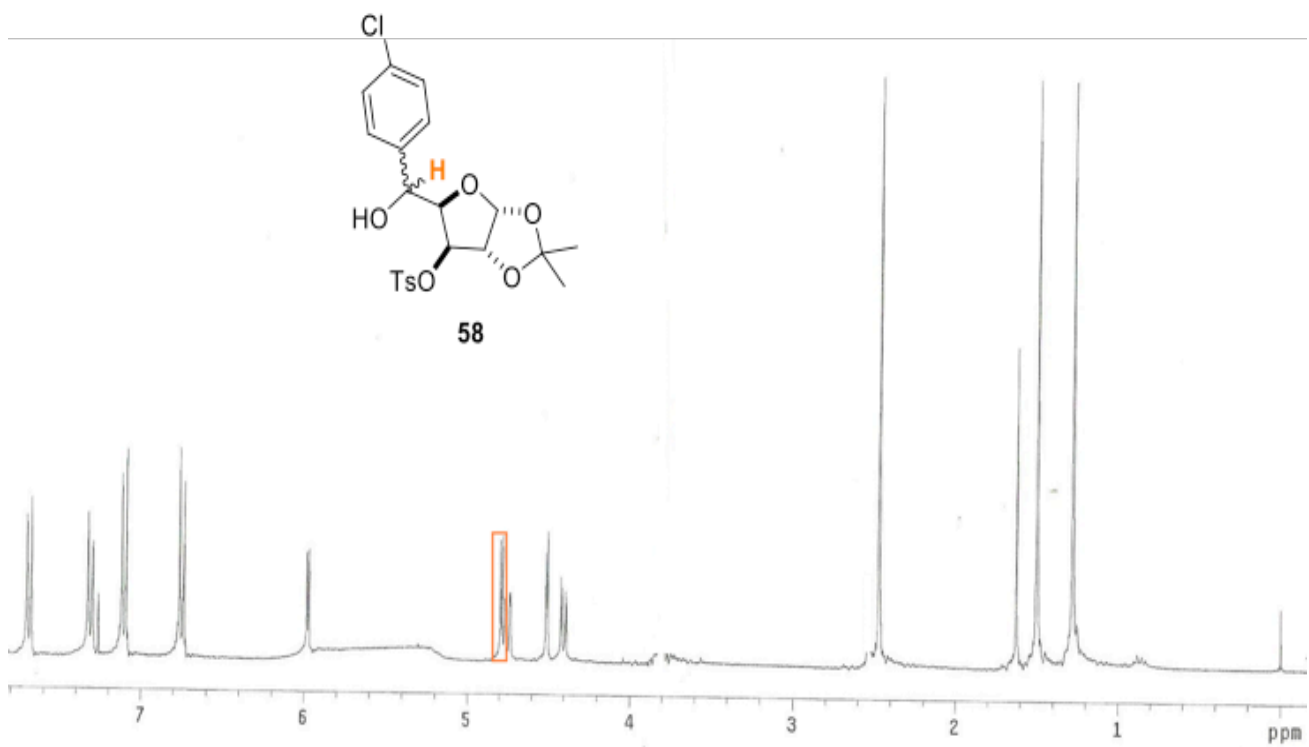


Figura 16. Espectro de ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) de 58

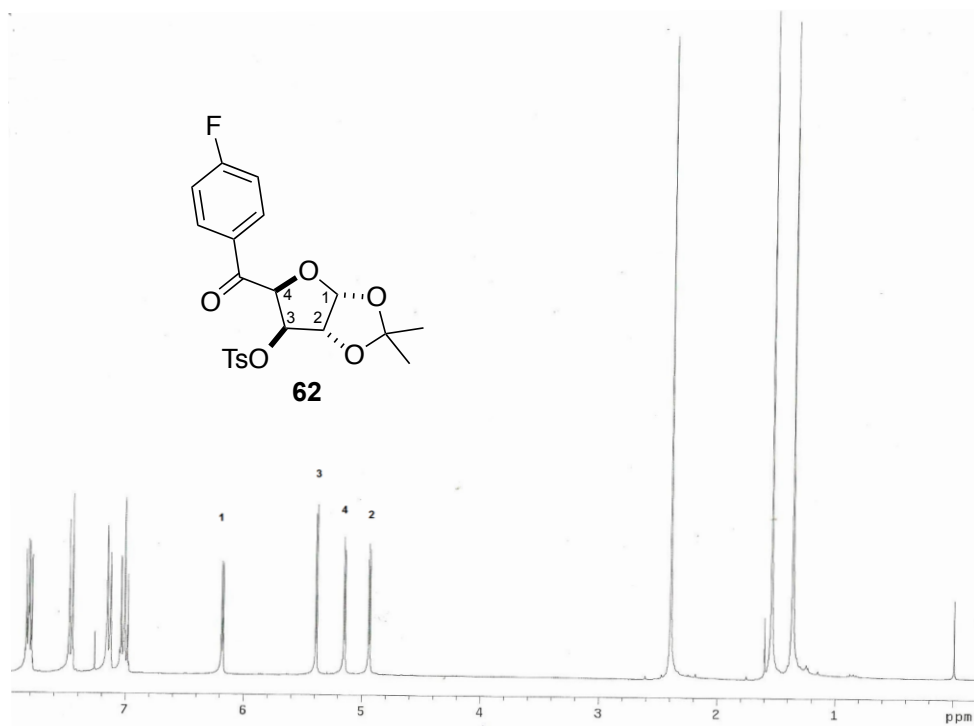


Figura 20a. Espectro de ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) de 62

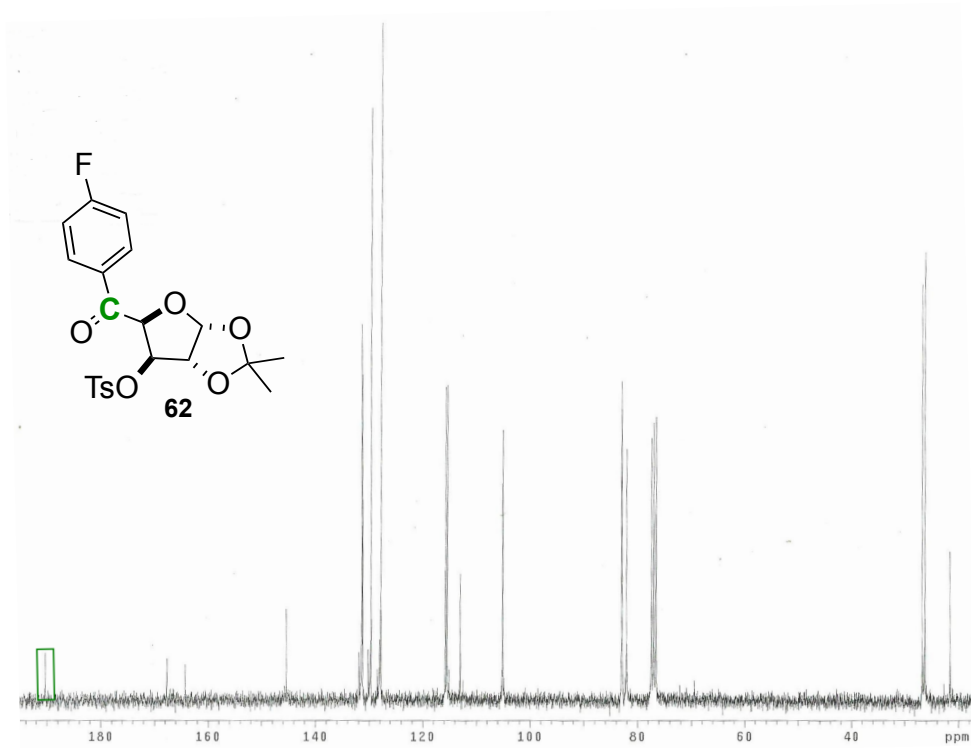


Figura 20b. Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) de **62**

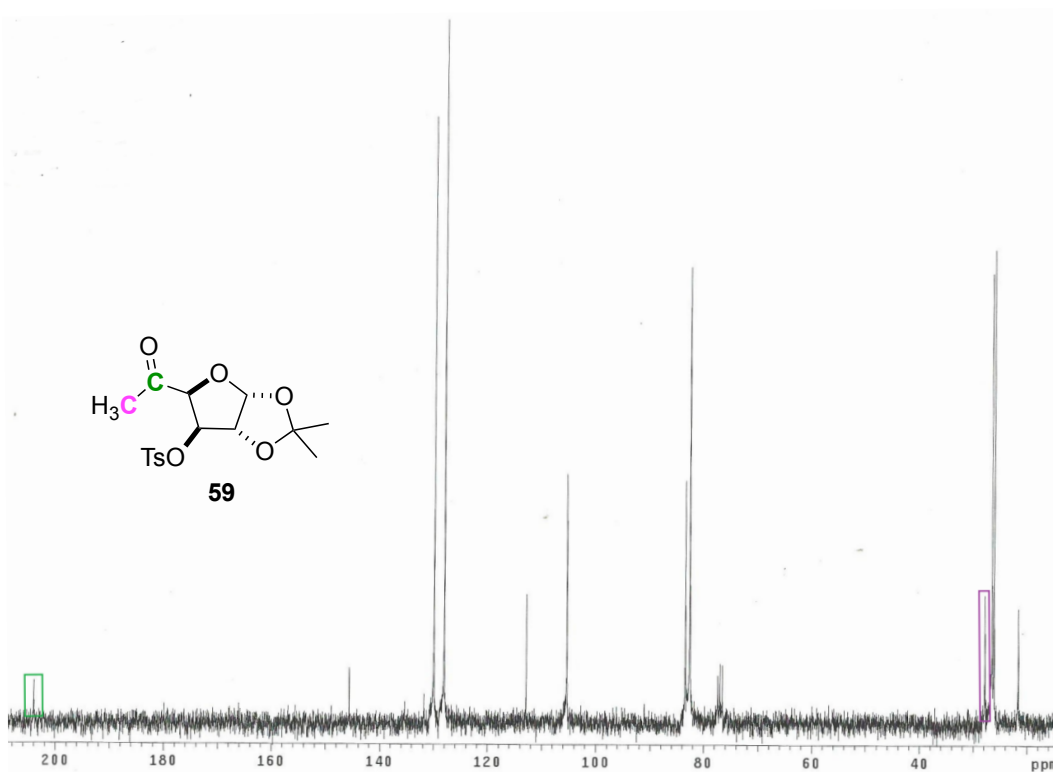


Figura 21. Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) de **59**

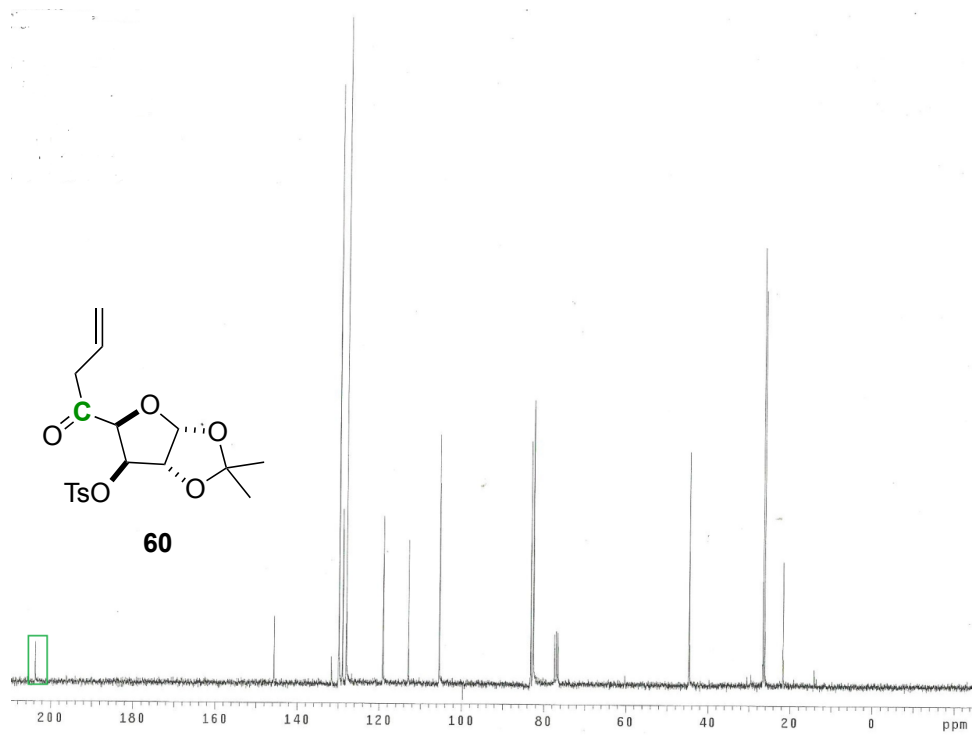


Figura 22. Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) de **60**

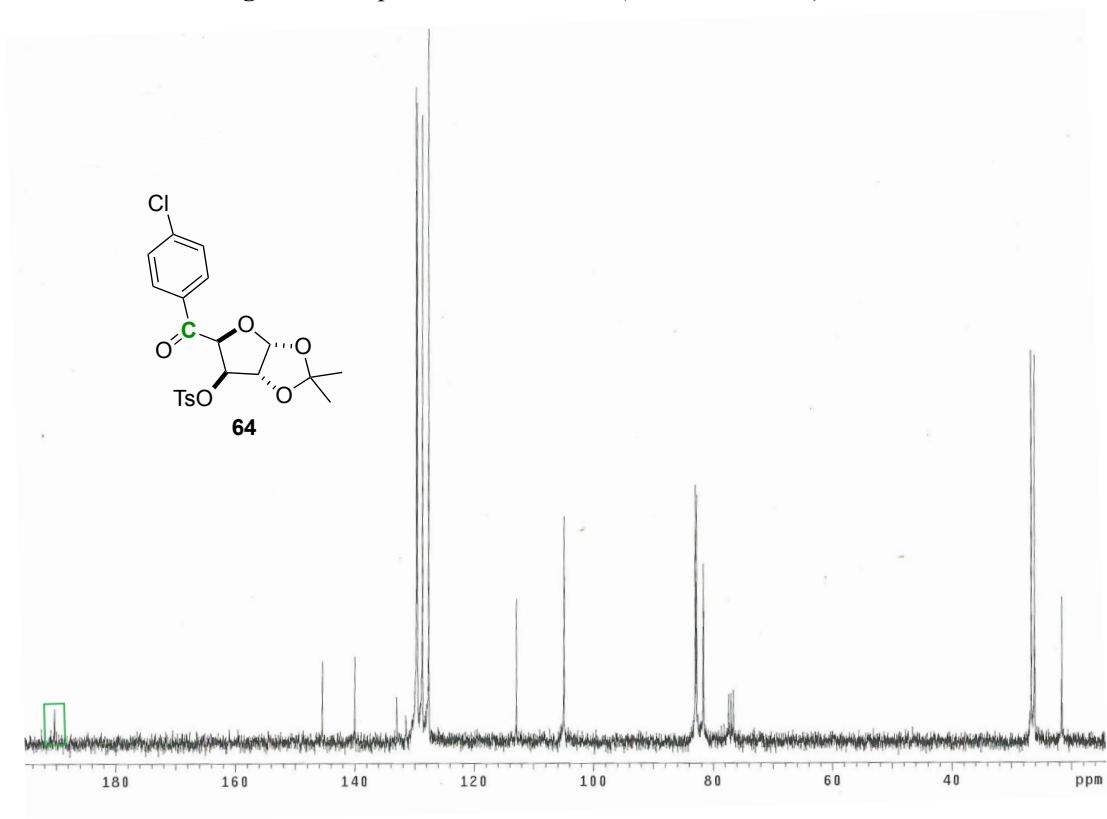


Figura 23. Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) de **64**

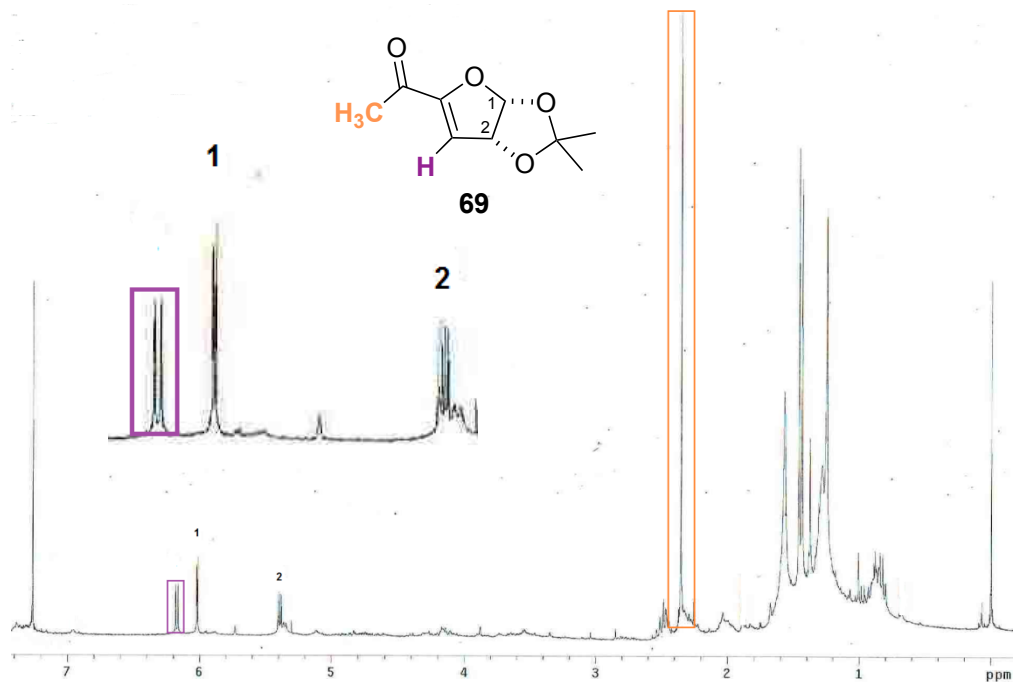


Figura 26. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de **69**

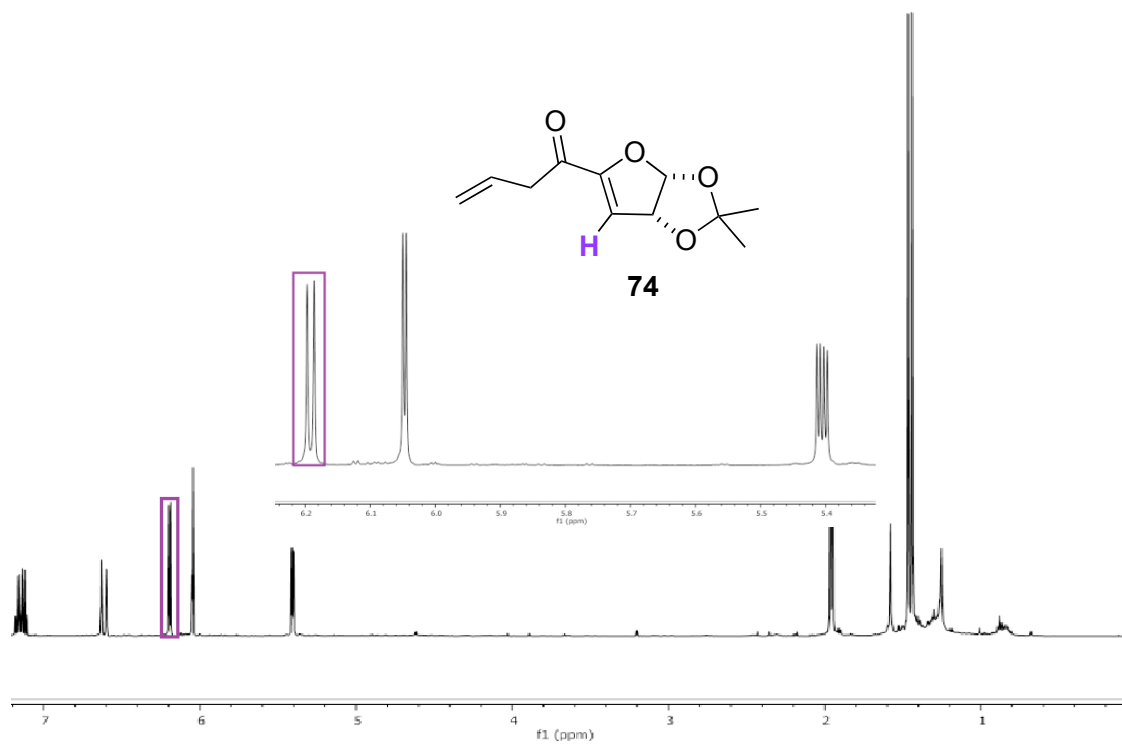


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **74**

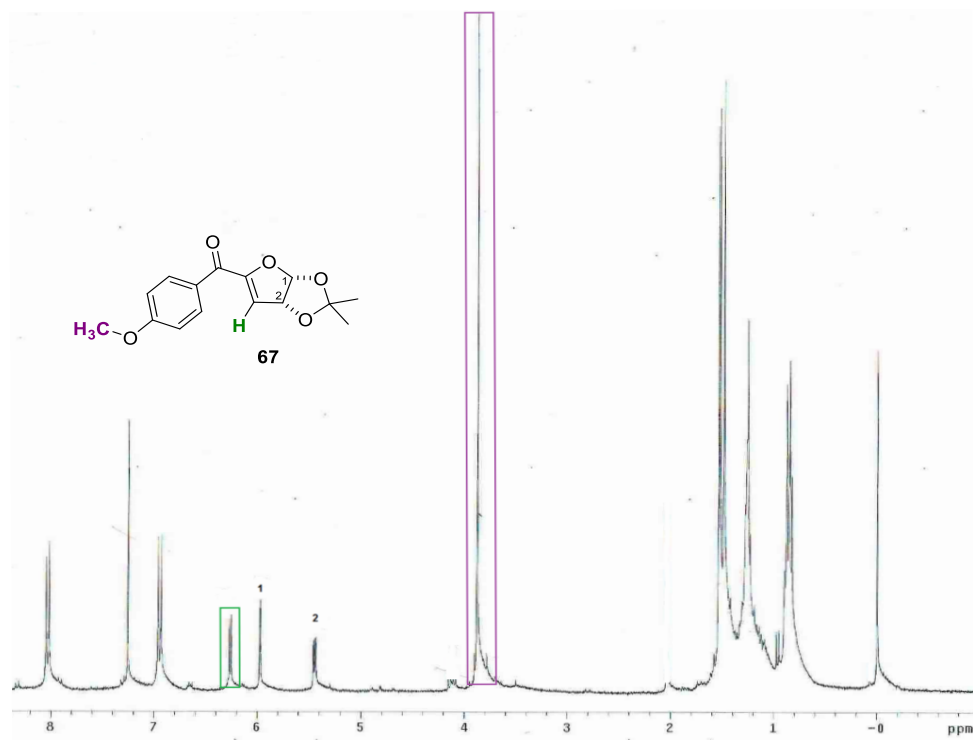


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **67**

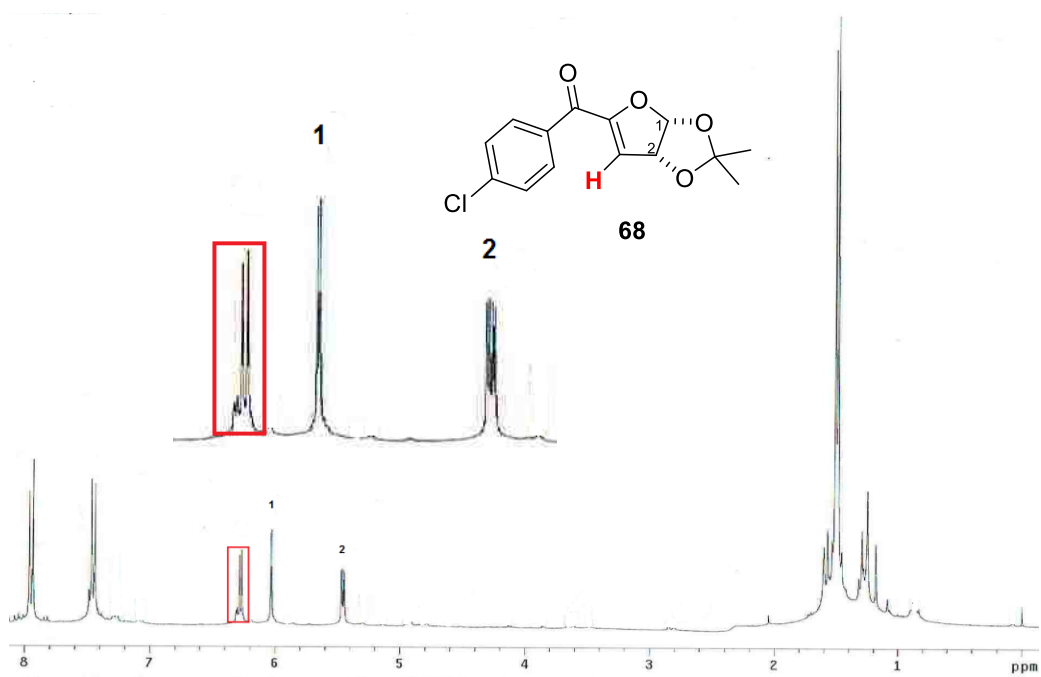


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **68**

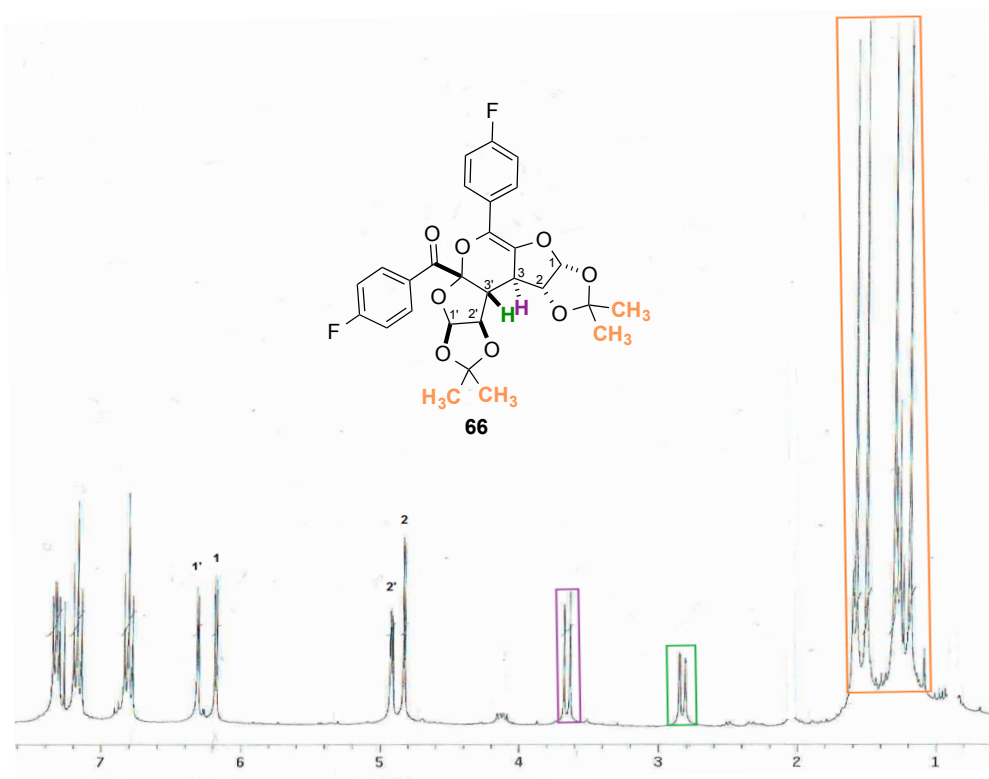


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 66

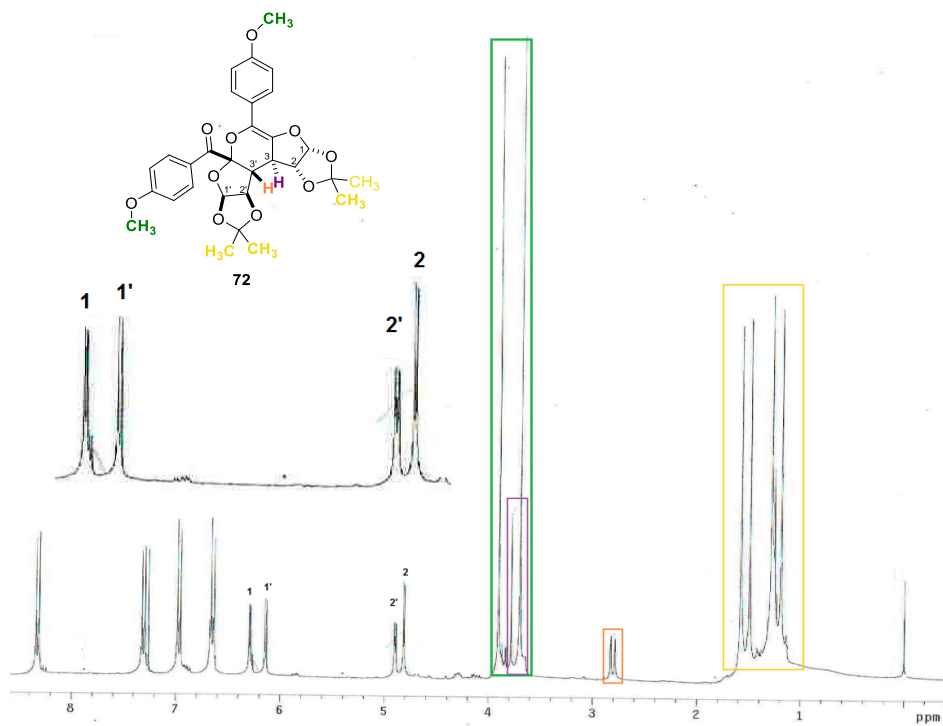


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 72

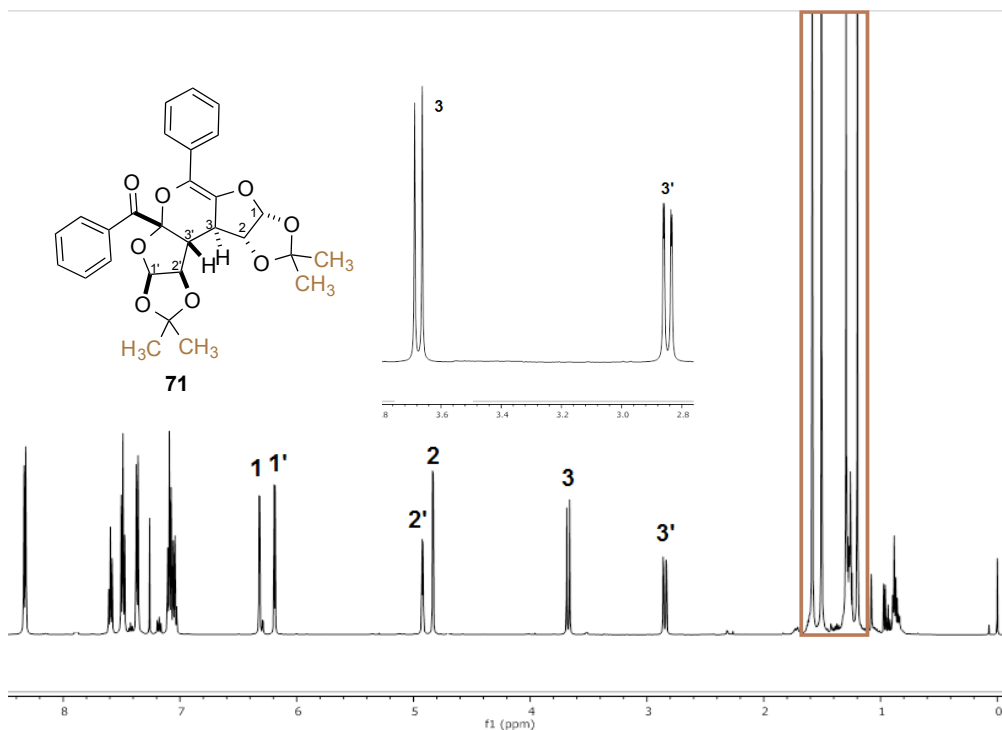


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **71**

10. BIBLIOGRAFÍA

1 Pellissier, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2839.

2 Nicolaou, K.C.; Snyder, S.A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.

3 Smith, M.B.; March J. *March's advanced organic chemistry*. Ed. Wiley. **2007**, 1195.

4 Ballesteros, P.; Claramunt, R.M.; Sanz, D.; Teso, E. *Química Orgánica Avanzada*. Ed. Digital. **2013**, 439.

5 Carey, F.A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry*. Ed. Plenum Press. **1993**.

6a Miller, B. *Advanced Organic Chemistry Reactions and Mechanisms*. Ed. Prentice-Hall. **1998**, 61. 6b Miller, B. *Advanced Organic Chemistry Reactions and Mechanisms*. Ed. Prentice-Hall. **1998**, 122.

- 7 Weininger, S.J.; Stermitz, F.R. *Química Orgánica*. Ed. Reverté. **1988**, 523.
- 8a. Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98. 8b Diels O. & Olsen S. *J. prakt. Chem.* **1940**, 156, 285.
- 9 Gresham, T.L.; Steadman, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 737.
- 10 Stork, G.; Van Tamelen, E.E.; Friedman, J.L.; Burgstahler, W.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4501.
- 11a Gates M.; Tschudi G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1380. 11b Gates M. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 228.
- 12a Woodward, R.B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223. 12b Woodward, R.B.; Bader, F.E.; Bickel, H.; Frey, A.J.; Kierstead, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2023. 12c Woodward, R.B. & Baer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1161.
- 13 Danishefsky S.; Kitahara T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 11, 7807.
- 14 Ege, S. *Química Orgánica, estructura y reactividad tomo 2*. Ed. Reverté. **2000**, 746.
- 15 Pettit, G.R.; Moser, B.R.; Mendoça, R.F.; Knight, J.C.; Hogan, F. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1063.
- 16 Yuan, Y.; Li, X.; Ding K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3309.
- 17 Savard J.; Brassard P. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4911.
- 18 Kozmin S.A.; Rawal V.H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5252.
- 19a Sun, K. M.; Fraser-Reid, B.; Tam, T.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 367. 19b Sun, K.M.; Giuliano, R.M.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4774.
- 20 Lee, M.W.; Herndon, W.C. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1978.
- 21 Kim, K.S.; Cho, I.H.; Joo, Y.H.; Yoo, I.Y.; Song, J.H.; Ko, J.H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4029

- 22 Liu, H.M.; Zou, D.P.; Zhang, F.; Zhu, W.G.; Peng, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2103
- 23 Cortezano, A.O.; Quintero L.; Sartillo, P.F. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 2601.
- 24 Sartillo, P. F.; Quintero L.; Cruz-Gregorio S.; Espinoza, A.J.; Elinos, B.C.M.; Höpfl, H.; Serrano A. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 9647.
- 25 Hunsen M. *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 1651.
- 26 Silverstein, R.M.; Webster, F.X.; Kiemle, D.J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. Ed. John Wiley & Sons.Inc. **2005**, 323.
- 27 Mamat, C.; Peppel, T.; Köckerling, M. *Crystals*. **2012**, *2*, 105.