



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**“Obtención y elucidación estructural de  
sulfitos cíclicos de 1,2-dioles generados a  
Partir de condensaciones Aldólicas”.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**Químico Farmacéutico Biólogo.**

PRESENTA:

Marco Antonio Obregón Mendoza.

Director: Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib.

Instituto de Química.

Laboratorio 1-5.

MÉXICO

2006.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Esta tesis se realizo con todo el apoyo del Instituto de Química de la UNAM laboratorio 1-5 bajo la dirección del Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib y con la asesoría del M en C. Carlos Ernesto Lobato García. Para su ejecución se contó con los siguientes apoyos económicos: DGAPA proyecto IN-216606, SNI proyecto 40959.

Esta tesis está dedicada al ser humano  
y en especial al que resiente...cuando sabe  
lo tremendo que es estar vivo.

## CONTENIDO.

ABREVIATURAS.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS .....	vi
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	3
I) La condensación aldólica.....	3
II) Obtención de chalconas mediante la condensación aldólica cruzada...6	
A) Avances recientes en la síntesis de chalconas.....	6
B) Mecanismo de reacción para la obtención de compuestos $\alpha,\beta$ - insaturados.....	9
C) Estereoquímica de chalconas.....	10
D) Espectroscopia de chalconas.....	10
E) Reactividad y utilización de chalconas en síntesis orgánica.....	12
F) Actividad biológica que presentan las chalconas.....	13
III) Generalidades sobre los epóxidos u oxiranos.....	14
A) Síntesis de epóxidos a partir de chalconas (óxidos de chalconas).15	
B) Estereoquímica epóxidos.....	17
C) Mecanismo de reacción para la obtención de óxidos de chalconas...17	
D) Espectroscopia de óxidos de chalconas.....	18
E) Reactividad y utilización de óxidos de chalconas.....	19
F) Propiedades biológicas de óxidos de chalconas.....	21
IV) Generalidades en la apertura de epóxidos.....	21
A) Mecanismo de reacción para la apertura nucleofílica de epóxicetonas catalizada en medio ácido.....	22
B) Estereoquímica de las $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metoxi-cetonas.....	23
C) Espectroscopia de $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metoxi-cetonas.....	24

V) Reducciones con $\text{NaBH}_4$ .....	27
A) Reducción de aldehídos y cetonas.....	27
B) Reducción de cetonas con $\text{NaBH}_4$ y reactivos de soporte.....	28
C) Reducción asimétrica de cetonas utilizando $\text{NaBH}_4$ y auxiliares quirales.....	29
D) Mecanismo de reacción para la reducción de cetonas en medio no acuoso y utilizando $\text{NaBH}_4$ .....	30
E) Espectroscopia de 1,2-dioles.....	31
VI) Generalidades sobre sulfitos cíclicos de cinco miembros.....	31
A) Síntesis de sulfitos cíclicos de cinco miembros.....	35
B) Mecanismo de reacción para la obtención de sulfitos cíclicos de cinco miembros a partir del 1,2-diol con cloruro de tionilo.....	36
C) Apertura nucleofílica de sulfitos cíclicos.....	41
1)Nucleófilos con átomos de nitrógeno.....	41
2)Nucleófilos con átomos de oxígeno.....	42
3)Nucleófilos con átomos de carbono.....	43
4)Nucleófilos de hidrógeno.....	43
D) Utilidad de sulfitos cíclicos de cinco miembros.....	44
E) Efecto del enlace $\text{S}=\text{O}$ en el desplazamiento químico de sulfitos cíclicos.....	44
PROBLEMÁTICA.....	46
I) Planteamiento del problema en el aspecto conformacional de los sulfitos cíclicos de cinco miembros.....	46
A) En espectroscopia de IR.....	46
B) En espectroscopia de RMN.....	47
C) En difracción de RX.....	49
JUSTIFICACIÓN.....	52

<b>OBJETIVOS</b> .....	53
I) <b>Objetivos generales</b> .....	53
II) <b>Objetivos específicos</b> .....	53
<b>HIPÓTESIS</b> .....	54
<b>MATERIALES</b> .....	55
<b>METODOLOGÍA</b> .....	56
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	57
I) <b>Consideraciones generales</b> .....	57
II) <b>Preparación del compuesto ① {3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona} mediante la condensación aldólica</b> .....	58
III) <b>Preparación del compuesto ② {3-(4-nitrofenil)-oxiran-2-il} (fenil)metanona) mediante la reacción de epoxidación</b> .....	59
IV) <b>Preparación del compuesto ③ (2-hidroxi-3-metoxi-3-{4-nitrofenil}-1-fenilpropan-1-ona) mediante la hidrólisis del epóxido en condiciones ácidas</b> .....	60
V) <b>Preparación del compuesto ④ (3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropano-1,2-diol) mediante la reducción del grupo carbonilo</b> .....	61
VI) <b>Preparación de sulfitos cíclicos: compuesto ⑤ (cis-4-(metoxi-(4-nitrofenil)metil)-5-fenil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido) y compuesto ⑥ (trans-4-(metoxi-(4-nitrofenil)metil)-5-fenil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido) mediante la reacción del compuesto ④ con cloruro de tionilo</b> .....	62
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	64
I) <b>Caracterización de los productos de reacción</b> .....	64
II) <b>Elucidación estructural del compuesto ① {trans-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ona}</b> .....	64
III) <b>Elucidación estructural del compuesto ② (3-{4-nitrofenil}oxiran-2 il)(fenil)metanona)</b> .....	72

IV) Elucidación estructural del compuesto ③ ( <i>treo</i> -2-hidroxi-3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona).....	79
V) Elucidación estructural del compuesto ④ (3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropano-1,2-diol).....	87
VI) Elucidación estructural del compuesto ⑤ ( <i>cis</i> -4-(metoxi(4-nitrofenil)metil)-5-fenil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido) y compuesto ⑥ ( <i>trans</i> -4-(metoxi(4-nitrofenil)metil)-5-fenil-1,3,2-dioxatiolano-2 óxido).	93
CONCLUSIONES.....	107
REFERENCIAS.....	108
ANEXO I. Espectros de RMN de ①.....	112
ANEXO II. Espectros de RMN de ②.....	117
ANEXO III. Espectros de RMN de ③.....	122
ANEXO IV. Espectros de RMN de ④.....	127
ANEXO V. Espectros de RMN de e IR de ⑤.....	132
ANEXO VI. Espectros de RMN e IR de ⑥.....	137
ABSTRACT PUBLICADO EN EL CONGRESO DE LA SMASH 2006.....	142



## ABREVIATURAS.

AlCl <sub>3</sub>	Tricloruro de aluminio.
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	(Alúmina)Trióxido de aluminio.
AMCPB	Ácido <i>m</i> -Cloro Perbenzoico.
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono isótopo 13.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano.
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado.
COSY	Correlation Spectroscopy. (Espectroscopia de Correlación Homonuclear)
°C	Grados Celsius.
DEPT	Distortionless Enhancement Polarization Transfer Spectroscopy (Incremento de la Señal sin Distorsión por Transferencia de Polarización)
DMSO	Dimetil Sulfóxido.
D <sub>2</sub> O	Agua deuterada.
EM	Espectrometría de Masas.
g	Gramo.
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno isótopo 1.
H <sub>2</sub> O	Agua.
HETCOR	Heteronuclear Correlation Spectroscopy (Espectroscopia de Correlación Heteronuclear)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation Spectroscopy (Espectroscopia de Conectividad Múltiple Heteronuclear).
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence. (Espectroscopia de Coherencia Cuántica Simple Heteronuclear)
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido sulfúrico.
Hz	Hertz.
IR	Espectroscopia de Infrarrojo.
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry. (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento.
Kcal/mol	Kilocalorías por mol.
KH	Hidruro de potasio.
KOH	Hidróxido de potasio.
m/z	Relación masa carga.
MHz	Mega Hertz.
NaBH <sub>4</sub>	Borohidruro de sodio.
NaNO <sub>2</sub>	Nitrito de sodio.
NH <sub>4</sub> OH	Hidróxido de amonio.
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy. (Espectroscopia del Efecto Nuclear Overhauser)
<sup>-</sup> OH	Ión hidroxilo.
ORTEP	Programa para graficación de coordenadas cristalográficas.
ppm	Partes por millón.
PhO <sup>-</sup>	Ión fenóxido.
RMN	Resonancia Magnética Nuclear.
RX	Rayos X.
RO <sup>-</sup>	Ión alcóxido.
ROESY	Rotating of Frame Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy. (Espectroscopia de Aumento del Efecto Retransmitido Nuclear Overhauser)
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular.
TADOOH	({4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> -5-[(hidroperoxidifenil)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il}difenilmetanol)
THF	Tetrahidrofurano.
TMS	Tetrametilsilano.
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana.

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.

<b>Figura 1</b>	Equilibrio Ceto-Enol	3
<b>Figura 2</b>	Producción de un b-hidroxi aldehído o de una b- hidroxicetona	4
<b>Figura 3</b>	Preparación de compuestos carbonílicos a,b-insaturados	4
<b>Figura 4</b>	Condensación de la 3-metil-2-butanona	5
<b>Figura 5</b>	Condensación cruzada entre el acetaldehído y el propionaldehído donde se obtienen cuatro productos de reacción	5
<b>Figura 6</b>	Síntesis de chalcona catalizada por base en disolvente polar entre la acetofenona y el benzaldehído	7
<b>Figura 7</b>	Ciclización de una chalcona obtenida por microondas mediante la condensación Claisen-Schmidt. Bajo estas condiciones el producto es una flavonona	8
<b>Figura 8</b>	Síntesis de chalconas por la reacción de Suzuki	8
<b>Figura 9</b>	Estructuras resonantes de las chalconas con sustituyentes electroattractores en posición para del anillo A	12
<b>Figura 10</b>	Adición tipo Michael de tioles a chalconas	12
<b>Figura 11</b>	Posibilidades de transformación de chalconas	14
<b>Figura 12</b>	Chalconas con actividad Citotóxica	15
<b>Figura 13</b>	Oxidación con peróxido de hidrógeno de un sistema carbonílico a-b-insaturado	16
<b>Figura 14</b>	Obtención de epóxidos ópticamente activos utilizando un catalizador de efedrina	16
<b>Figura 15</b>	Síntesis de epóxidos asimétricos a partir de chalconas utilizando TADOOH	17
<b>Figura 16</b>	Epoxidación estereoselectiva	17
<b>Figura 17</b>	Constante de acoplamiento en protones vecinales de óxido de chalcona	18
<b>Figura 18</b>	Patrón de fragmentación de óxidos de chalconas propuesto por Sasaki	19
<b>Figura 19</b>	Ataque del metanol al carbono b	20
<b>Figura 20</b>	Hidrogenólisis de óxido de chalcona	20
<b>Figura 21</b>	Formación de 1,2-dioles con un grupo OH protegido	22
<b>Figura 22</b>	Apertura de óxido de chalcona en medio ácido	22
<b>Figura 23</b>	Diastereómeros más par enantiomérico de a-hidroxi-b-metoxi-cetonas	24
<b>Figura 24</b>	Diastereómeros reportados por Hiroshi	26
<b>Figura 25</b>	Formación del Borohidruro de triacetoxi	27
<b>Figura 26</b>	Reducción de benzaldehído utilizando catalizador	28
	Reducción de cetonas con NaBH <sub>4</sub> hasta la obtención el carbono saturado.	
<b>Figura 27</b>	Reacción catalizada con AlCl <sub>3</sub> en THF	28
<b>Figura 28</b>	Reducción de la 2, 2, 4,4-tetrametilpentan-3-ona en NaBH <sub>4</sub> y amberlita	29
<b>Figura 29</b>	Obtención de alcoholes asimétricos con catalizadores quirales en NaBH <sub>4</sub>	29
<b>Figura 30</b>	Reducción asimétrica de cetonas utilizando ligantes quirales	30
<b>Figura 31</b>	Nomenclatura de sulfito y sulfato cíclico	32
<b>Figura 32</b>	Conformación y ángulos de enlace del sulfato de etileno	32
<b>Figura 33</b>	Conformaciones posibles de sulfitos cíclicos de cinco miembros	32
<b>Figura 34</b>	Diferencias en reactividad al hidrolizar el sulfito y el sulfato en medio ácido	34
<b>Figura 35</b>	Estrategias de síntesis para la obtención de sulfitos cíclicos	36
	Espectro de 1H RMN donde se muestra que el diastereómero trans es favorecido mayoritariamente (relación 65:35) en la reacción del 1,2-propanodiol con cloruro de tionilo	
<b>Figura 36</b>		38

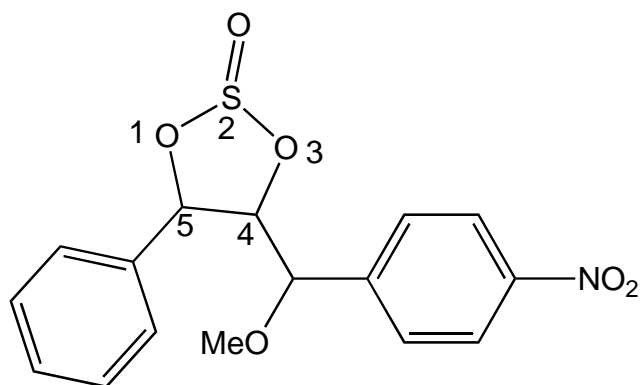
<b>Figura 37</b>	Espectro de RMN 1H donde se muestra que el diastereómero trans es favorecido mayoritariamente (relación 67:33) en la reacción del 1,2-propanodiol con cloruro de tionilo	39
<b>Figura 38</b>	Espectro de RMN 1H donde se muestra que el diastereómero trans es favorecido mayoritariamente (relación 58:42) en la reacción del 1,2-propanodiol con cloruro de tionilo	40
<b>Figura 39</b>	Apertura nucleofílica de sulfito cíclico con azida de sodio en dimetil formamida	41
<b>Figura 40</b>	Preparación de análogos del nelfinavir y saquinavir a partir de sulfitos cíclicos	42
<b>Figura 41</b>	Formación de enlaces con átomos de oxígeno	43
<b>Figura 42</b>	Obtención de sulfinatos con reactivo de Grignard	43
<b>Figura 43</b>	Apertura y reducción de sulfito cíclico para la obtención de un sólo alcohol	44
<b>Figura 44</b>	Sulfato cíclico análogo del topiramato	44
<b>Figura 45</b>	Estructuras resonantes de los sulfitos cíclicos de cinco miembros	46
<b>Figura 46</b>	Conformaciones anulares del sulfito cíclico del 1,2-propanodiol	47
<b>Figura 47</b>	Equilibrio conformacional de sulfitos cíclicos de cinco miembros	48
<b>Figura 48</b>	Equilibrio conformacional de sulfitos cíclicos de cinco miembros con átomos de halógeno	49
<b>Figura 49</b>	Sulfitos cíclicos: Diastereómeros con estructura de RX donde no hay hidrógenos en la posición 4 y 5 del sistema anular	50
<b>Figura 50</b>	Análisis cristalográfico de tres compuestos y sus respectivos diastereómeros obtenidos por Hellier donde se observa que el enlace S=O se encuentra en posición pseudoaxial	51
<b>Figura 51</b>	Obtención del compuesto 1	58
<b>Figura 52</b>	Epoxidación del compuesto 1 y obtención del compuesto 2	59
<b>Figura 53</b>	Obtención del compuesto 3	60
<b>Figura 54</b>	Obtención del compuesto 4	61
<b>Figura 55</b>	Obtención del compuesto 5 y 6	62
<b>Figura 56</b>	Esquema de numeración del compuesto 1	64
<b>Figura 57</b>	Expansión e integración del espectro de RMN 1H del compuesto 1	66
<b>Figura 58</b>	Espectro de RMN 1H del compuesto 1 donde se muestran los desplazamientos químicos y las asignaciones	67
<b>Figura 59</b>	Espectro de IR del compuesto 1	70
<b>Figura 60</b>	Patrón de fragmentación del compuesto 1	71
<b>Figura 61</b>	Espectro de masas del compuesto 1	71
<b>Figura 62</b>	Esquema de numeración del compuesto 2	72
<b>Figura 63</b>	Espectro de RMN 1H del compuesto 2	73
<b>Figura 64</b>	Espectro de IR del compuesto 2	76
<b>Figura 65</b>	Patrón de fragmentación para el compuesto 2	77
<b>Figura 66</b>	Espectro de masas del compuesto 2	77
<b>Figura 67</b>	Diagrama ORTEP de 2	78
<b>Figura 68</b>	Celda unitaria de 2	79
<b>Figura 69</b>	Esquema de numeración del compuesto 3	79
<b>Figura 70</b>	Espectro de RMN 1H de 3	81
<b>Figura 71</b>	Expansión del espectro de RMN 1H donde se observa la proporción de los diastereómeros de 3	81
<b>Figura 72</b>	Diastereómeros obtenidos en la apertura nucleofílica del compuesto 2	82
<b>Figura 73</b>	Espectro de IR de 3	85
<b>Figura 74</b>	Patrón de fragmentación del compuesto 3	86
<b>Figura 75</b>	Espectro de masas de 3	86

<b>Figura 76</b>	Esquema de numeración de 4	87
<b>Figura 77</b>	Expansión del espectro de hidrógeno de 4 donde se muestra que el diastereómero eritro es minoritario (15%)	89
<b>Figura 78</b>	Espectro de hidrógeno del compuesto 4	90
<b>Figura 79</b>	Diastereómeros de 4	90
<b>Figura 80</b>	Espectro de IR de 4	92
<b>Figura 81</b>	Patrón de fragmentación de 4	92
<b>Figura 82</b>	Espectro de masas de 4	93
<b>Figura 83</b>	Esquema de numeración de 5	93
<b>Figura 84</b>	Esquema de numeración de 6	95
<b>Figura 85</b>	Espectro de hidrógeno de 6	97
<b>Figura 86</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ para el compuesto 6	98
<b>Figura 87</b>	Desplazamiento químico y desdoblamiento de los protones 4,5 y 6, para los compuestos 5 y 6.	99
<b>Figura 88</b>	Efecto del enlace S=O en la zona de los aromáticos	100
<b>Figura 89</b>	Desplazamiento químico de $^{13}\text{C}$ para los compuestos 5 y 6 donde se observan diferencias debido a la influencia del enlace S=O	101
<b>Figura 90</b>	Diagrama ORTEP de 5	102
<b>Figura 91</b>	Celda unitaria de 5	103
<b>Figura 92</b>	Diagrama ORTEP de 6	104
<b>Figura 93</b>	Celda unitaria de 6	105
<b>Figura 94</b>	Zonas de protección (+) y zonas de desprotección (-) del enlace S=O	106
<b>Tabla 1</b>	Comparación de los datos de IR de dos diastereómeros más su par enantiómero	25
<b>Tabla 2</b>	Características del desplazamiento químico (d,ppm) y constante de acoplamiento ( $J$ en Hz) para los compuestos 1a-6a y 1b-6b	25
<b>Tabla 3</b>	Constante de acoplamiento para 1,2-dioles vecinales	31
<b>Tabla 4</b>	Comparación entre sulfatos cíclicos y epóxidos	35
<b>Tabla 5</b>	Valores de la constante de acoplamiento para los sulfitos cíclicos de cinco miembros	47
<b>Tabla 6</b>	Variación en la constante de acoplamiento de sulfitos cíclicos de cinco miembros	48
<b>Tabla 7</b>	Lista de sustancias químicas, materiales y equipos	55
<b>Tabla 8</b>	Señales del espectro de $^1\text{H}$ RMN de 1	65
<b>Tabla 9</b>	Señales heteronucleares del compuesto 1	68
<b>Tabla 10</b>	Señales en IR del compuesto 1	68
<b>Tabla 11</b>	Fragmentos principales del espectro de masas por $\text{IE}^+$ de 1	69
<b>Tabla 12</b>	Señales en RMN $^1\text{H}$ del compuesto 2	72
<b>Tabla 13</b>	Señales heteronucleares del compuesto 2	74
<b>Tabla 14</b>	Principales señales de IR del compuesto 2	74
<b>Tabla 15</b>	Fragmentos principales del espectro de masas por $\text{IE}^+$ de 2	75
<b>Tabla 16</b>	Datos de la celda unitaria de 2	78
<b>Tabla 17</b>	Señales de RMN $^1\text{H}$ del compuesto 3	80
<b>Tabla 18</b>	Señales heteronucleares de 3	83
<b>Tabla 19</b>	Principales señales en IR del compuesto 3	83
<b>Tabla 20</b>	Fragmentos principales del espectro de masas por $\text{IE}^+$ de 3	84

<b>Tabla 21</b>	Señales del compuesto 4 en RMN $^1\text{H}$	87
<b>Tabla 22</b>	Señales heteronucleares de 4	88
<b>Tabla 23</b>	Señales de IR del compuesto 4	91
<b>Tabla 24</b>	Fragmentos principales del espectro de masas por IE $^+$ de 4	91
<b>Tabla 25</b>	Señales de RMN $^1\text{H}$ del compuesto 5	94
	RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz) y correlaciones heteronucleares (500 MHz) del	
<b>Tabla 26</b>	compuesto 5 a 25°C, disolvente $\text{CDCl}_3$	95
<b>Tabla 27</b>	Señales de RMN $^1\text{H}$ del compuesto 6	96
	Señales del espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz) y correlaciones	
<b>Tabla 28</b>	heteronucleares (500 MHz) del compuesto 6 a 25°C, disolvente $\text{CDCl}_3$	96
<b>Tabla 29</b>	Datos de celda unitaria de 5	102
<b>Tabla 30</b>	Datos de celda unitaria de 6	104

## INTRODUCCIÓN.

La investigación del comportamiento conformacional de distintas sustancias químicas es de suma importancia ya que nos proporciona información acerca del comportamiento espacial de la estructura, propiedades espectroscópicas, reactividad química, interacción con receptores biológicos y mecanismo de acción de algunos fármacos. En este orden de ideas, el presente trabajo se enfocó al estudio conformacional de sulfitos cíclicos de cinco miembros (1,3,2-dioxatiolano-2-óxido), con el fin de conjuntar la información obtenida en la espectroscopia de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de Carbono e Hidrógeno (RMN  $^{13}\text{C}$ , RMN  $^1\text{H}$ ), Espectrometría de Masas (EM) con los avances que hay en el estudio estructural en difracción de Rayos X (RX), para resolver la incertidumbre que existe en el desplazamiento químico con respecto al efecto del enlace S=O, en los hidrógenos (H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>) y en los carbonos bases (C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>) del ciclo:



Dentro de este estudio se adecuó una ruta sintética para obtener 1,2-dioles a partir de la acetofenona y el 4-nitrobenzaldehído utilizando estrategias importantes en síntesis orgánica como son: La condensación aldólica cruzada para la obtención de chalconas y la epoxidación de dobles enlaces, posteriormente la apertura nucleofílica del epóxido y la reducción del grupo carbonilo conducen a la obtención del 3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropano-1,2-diol. Los productos intermediarios de reacción se caracterizaron utilizando las herramientas espectroscópicas de análisis como son: IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y EM.

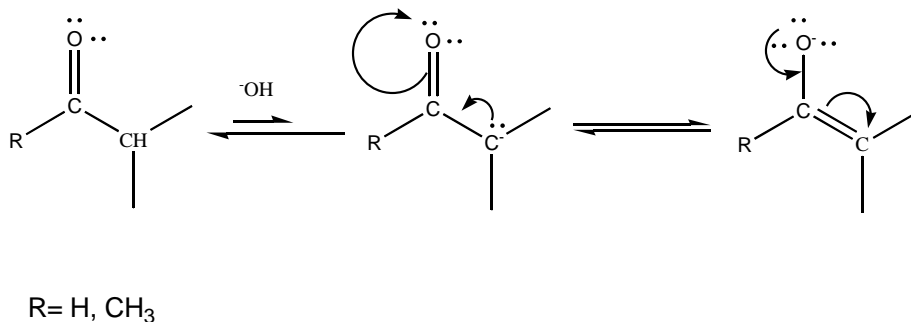
Respecto a los sulfitos cíclicos se abordó la isomería *cis*, *trans* de los dos diastereómeros obtenidos del 4-[metoxi(4-nitrofenil)metil]-5-fenil-1,3,2-dioxatolano-2-óxido sustancias nuevas con las que se obtuvieron valores experimentales del desplazamiento químico en RMN, resolviendo el efecto que hay del enlace S=O sobre los hidrógenos y carbono base del ciclo y se correlacionó con la estructura obtenida en RX, finalizando con la incertidumbre que existe en el estudio conformacional de este tipo de compuestos.

## ANTECEDENTES.

### I) La condensación aldólica.

Una de las reacciones clásicas en química orgánica realizada a mediados del siglo XIX por Chiozza es la condensación aldólica, nombre de la reacción que proviene de la combinación de palabras “aldehído-alcohol”, esta reacción fue expandida con múltiples aplicaciones por Wurtz y Perkin.<sup>1</sup>

En la condensación aldólica un carbono de aldehído o cetona reacciona con otra molécula que contiene un carbono carbonílico e hidrógenos en la posición  $\alpha$ , se conoce que la catálisis se realiza en medio ácido, pero más comúnmente la reacción lleva a cabo en medio básico.<sup>2</sup> La base más utilizada es el ión hidroxilo ( $\text{HO}^-$ ), aunque algunas veces la reacción se realiza utilizando iones alcóxidos ( $\text{RO}^-$ ). Los iones hidróxido no tienen la suficiente fuerza para convertir substancialmente todas las moléculas de aldehído o cetona en los carbaniones correspondientes, ya que coexiste un equilibrio entre el ión hidróxido y el aldehído o la cetona (Figura 1).

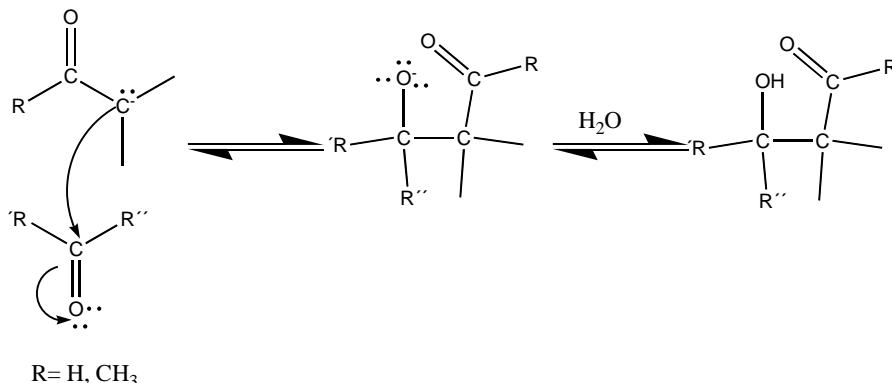


**Figura 1.** Equilibrio Ceto-Enol.

Este equilibrio es desplazado hacia el lado izquierdo para cada aldehído o cetona, pero el carbanión formado es suficiente para que proceda la reacción, como se muestra en la figura 2. El ataque nucleofílico del carbanión a un

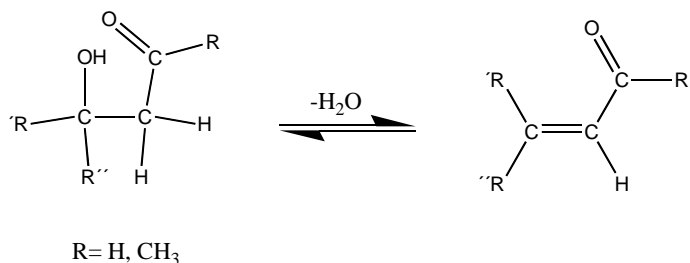


carbono carbonílico de aldehído o cetona genera un compuesto con un hidroxilo en posición- $\beta$ .



**Figura 2.** Producción de un  $\beta$ -hidroxialdehído o de una  $\beta$ -hidroxicetona.

El producto de la reacción es un  $\beta$ -hidroxialdehído (aldol), o una  $\beta$ -hidroxicetona. En algunos casos la reacción se deshidrata durante su curso (esta deshidratación no es espontánea), y se forma un doble enlace el cual se encuentra conjugado con el enlace C=O, este método es usual para la preparación de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados o cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como se muestra en la figura 3.



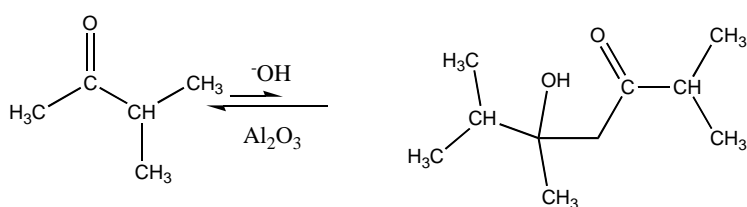
**Figura 3.** Preparación de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

La condensación aldólica se puede realizar bajo cinco distintas formas:<sup>3</sup>

1. Condensación del mismo aldehído. El equilibrio se dirige completamente a la derecha y la reacción es viable. Muchos aldehídos pueden ser convertidos a aldoles y de esta manera obtener productos de

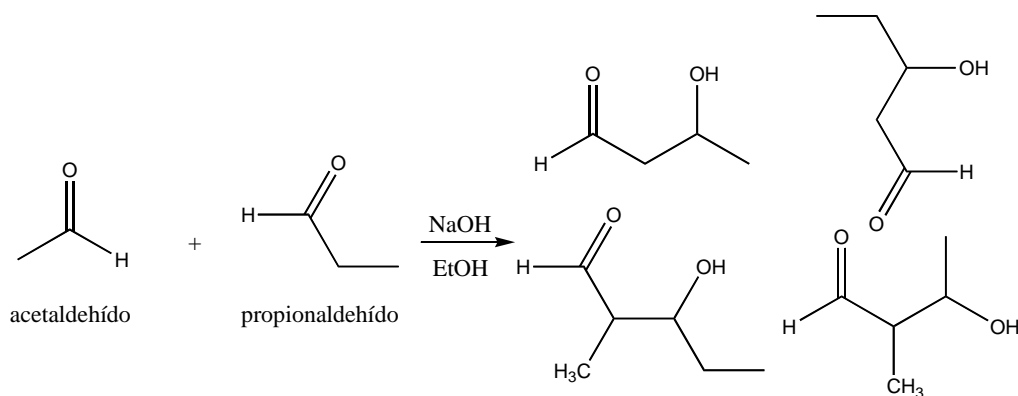
deshidratación. La catálisis más efectiva, se realiza en medio básico y el aldehído debe tener al menos un hidrógeno en posición  $\alpha$ .

2. Condensación de la misma cetona. En este caso el equilibrio es desplazado a la izquierda, y la reacción se efectúa solamente cuando el equilibrio se desplaza hacia la derecha, este puede ser desplazado con la ayuda de un extractor Soxhlet o por tratamiento con  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Las cetonas disustituidas no simétricamente se condensan en el lado que contienen más hidrógenos en posición  $\alpha$  (Figura 4).



**Figura 4.** Condensación de la 3-metil-2-butanona.

3. Condensación de dos distintos aldehídos. En este caso se produce una mezcla de cuatro productos (Figura 5), sin embargo, cuando se utiliza un aldehído que carece de protones en posición  $\alpha$  al carbonilo, son sólo dos aldoles posibles, y en muchos casos un producto es mayoritario al otro. La condensación aldólica cruzada es llamada: reacción *Claisen-Schmidt*.



**Figura 5.** Condensación cruzada entre el acetaldehído y el propionaldehído donde se obtienen cuatro productos de reacción.

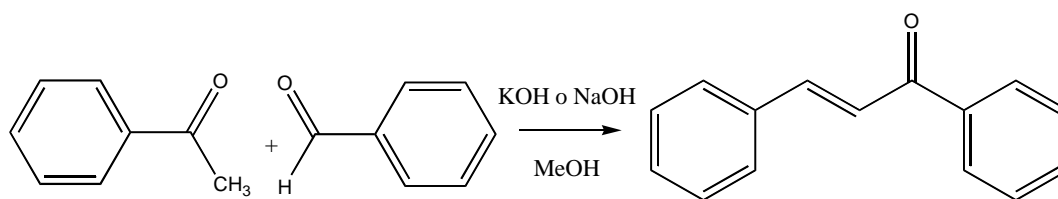
4. Condensación de dos distintas cetonas. Las consideraciones son similares al anterior.
5. Condensación entre un aldehído y una cetona. Esta reacción es factible, especialmente cuando los aldehídos carecen de hidrógenos en la posición  $\alpha$ , ya que no hay competencia por la autocondensación, aunque existe la posibilidad de que la cetona se autocondense. Anteriormente se mencionó que el equilibrio se desvía a la izquierda, y la reacción se lleva solo si se agrega  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Pero el problema se resuelve cuando se agrega un exceso de aldehído, por lo tanto, el carbono  $\alpha$  al carbonilo de la cetona se enlaza con el carbono carbonílico del aldehído y el producto es del tipo condensación cruzada (reacción *Claisen-Schmidt*) que seguida de una deshidratación se forma un compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado.

## **II) Obtención de chalconas mediante la condensación aldólica cruzada.**

Chalconas es un término genérico que se utiliza para compuestos derivados de la 1,3-difenilprop-2-en-1-ona,<sup>4</sup> son fácilmente accesibles mediante la condensación aldólica cruzada entre compuestos sustituidos en los anillos de acetofenonas y benzaldehídos.

### **A) Avances recientes en la síntesis de chalconas.**

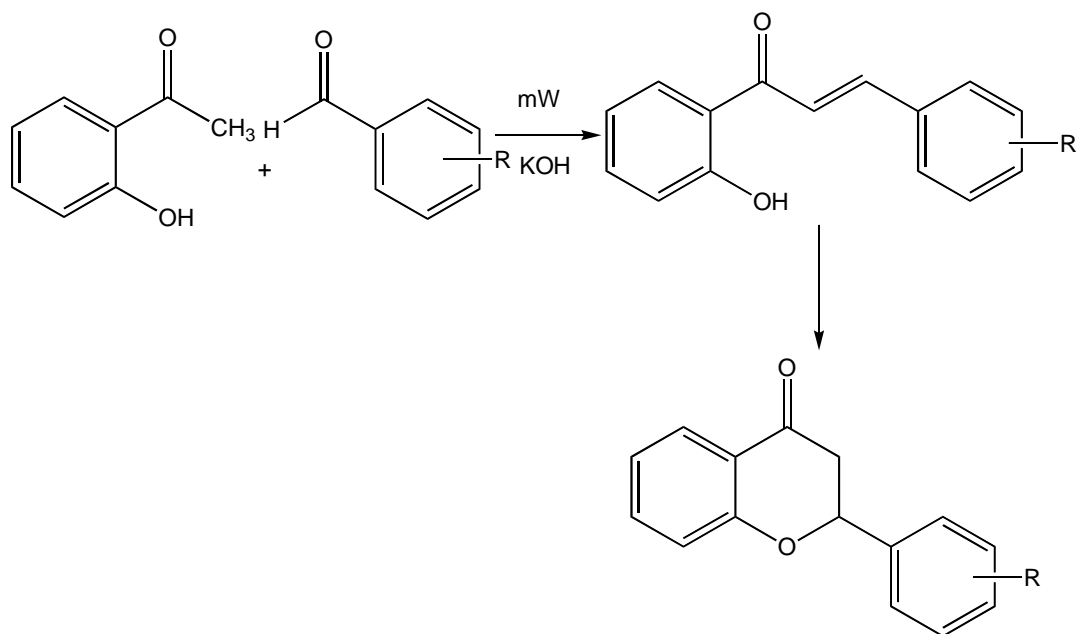
Las chalconas son fácilmente sintetizadas por catálisis básica, con una condensación aldólica tipo *Claisen-Schmidt*, utilizando un aldehído y una cetona apropiada, sobre un disolvente que generalmente es polar por ejemplo metanol (Figura 6), este es un método conveniente y versátil aunque los rendimientos pueden variar, en un rango de 5% al 90%,<sup>5</sup> muchos investigadores han observado que el rendimiento se puede modificar utilizando NaOH o KOH según convenga.



**Figura 6.** Síntesis de chalcona catalizada por base en disolvente polar entre la acetofenona y el benzaldehído.

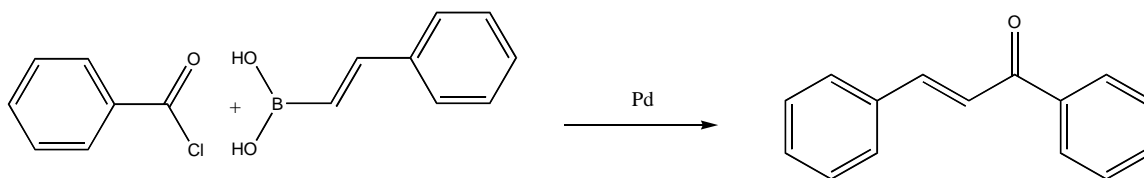
Entre las diferentes catálisis empleadas se encuentra, un reactivo sólido preparado por una mezcla de fosfatos naturales (La estructura es similar a la fluoropatita  $(Ca_{10}(PO_4)_6F_2)$ )<sup>6</sup> con nitrato de sodio, posteriormente la mezcla se calienta a 900°C. El catalizador calcinado es fácil de obtener y generalmente accesible, además de ser extremadamente eficiente para el aumento de la reactividad en la síntesis de chalconas.

Los métodos asistidos por ultrasonido y microondas<sup>7</sup> son investigados en la síntesis de chalconas ya que se pretende reducir los tiempos de reacción para facilitar el trabajo. La condensación *Claisen-Schmidt* en presencia de KOH o KH pulverizado incorporado en alúmina, bajo ultrasonido, reduce a la mitad los tiempos de reacción obteniendo buenos rendimientos. La utilidad de síntesis con microondas es investigada para obtener 2-hidroxi-chalconas, pero la reacción generalmente avanza hasta la obtención de flavononas (Figura 7), desafortunadamente la protección del grupo hidroxilo, disminuye la reactividad por impedimento estérico.



**Figura 7.** Ciclización de una chalcona obtenida por microondas mediante la condensación *Claisen-Schmidt*. Bajo estas condiciones el producto es una flavonona.

Un método general basado en la reacción de Suzuki, entre el cloruro de benzoilo y el ácido fenilvinilborónico catalizada con paladio produce chalconas con rendimientos cuantitativos,<sup>8</sup> esta reacción no se ve afectada por los sustituyentes (electroattractores o electrodonadores) en el cloruro de acilo o en el ácido fenilvinilborónico (ver figura 8).

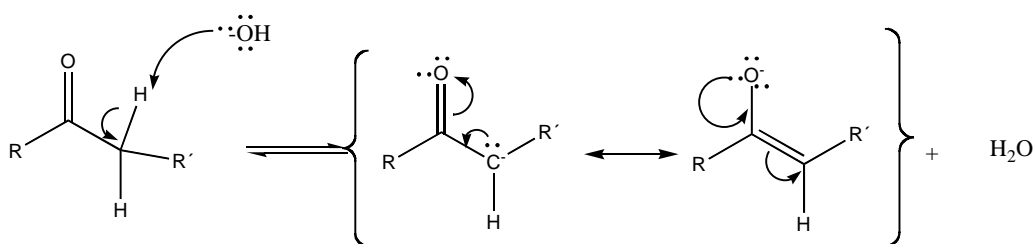


**Figura 8.** Síntesis de chalconas por la reacción de Suzuki.

## B) Mecanismo de reacción para la obtención de compuestos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados.

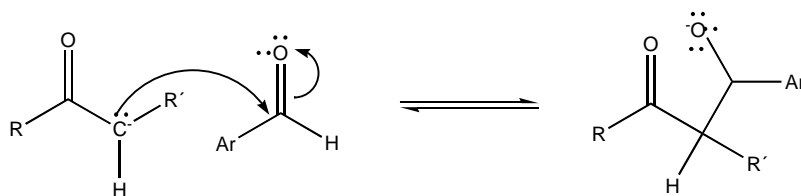
Se describe el mecanismo de reacción más aceptado<sup>9</sup> y utilizado para la condensación aldólica cruzada entre una cetona con protones en posición  $\alpha$  y un aldehído sin protones en posición  $\alpha$  y en catálisis básica.

En el primer paso el ión hidroxilo remueve el protón  $\alpha$  al carbonilo de la cetona, formando el enolato:

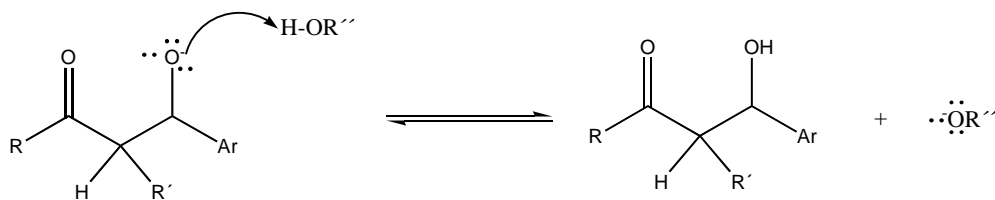


El ión hidroxilo no ataca al aldehído ya que no contiene hidrógenos en posición  $\alpha$ .

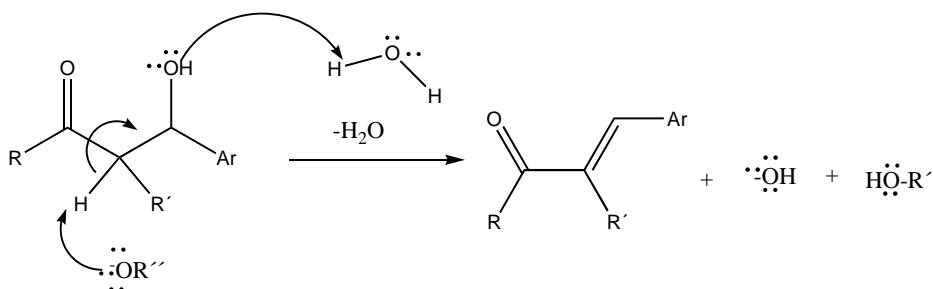
El carbanión formado actúa como nucleófilo atacando al carbono carbonílico del aldehído, formandose el alcóxido:



Este alcóxido toma un protón del disolvente (que frecuentemente es un alcohol), para formar el aldol:



Finalmente, se regenera el alcohol que seguido de una deshidratación, se obtiene la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada.



### C) Estereoquímica de chalconas.

De la síntesis de siete chalconas Hossein y Nanette<sup>10</sup> obtuvieron una conformación *trans*, aunque el isómero *trans* es termodinámicamente más estable. Iwata<sup>11</sup> y colaboradores reportan la isomerización de una chalcona de *trans* a *cis* mediante la exposición de la chalcona en solución metanólica y luz natural. Kikuto<sup>12</sup> reporta en el análisis de RX que las chalconas se encuentran en posición *trans*, y que los derivados 4,4'-sustituidos también prefieren la posición *trans* y en RMN, se puede comprobar la obtención del isómero *trans* por la constante de acoplamiento ( $J$ ) spin-spin entre los protones  $\alpha$  y  $\beta$  con una  $J_{\text{aprox}}=15.5$  Hz.

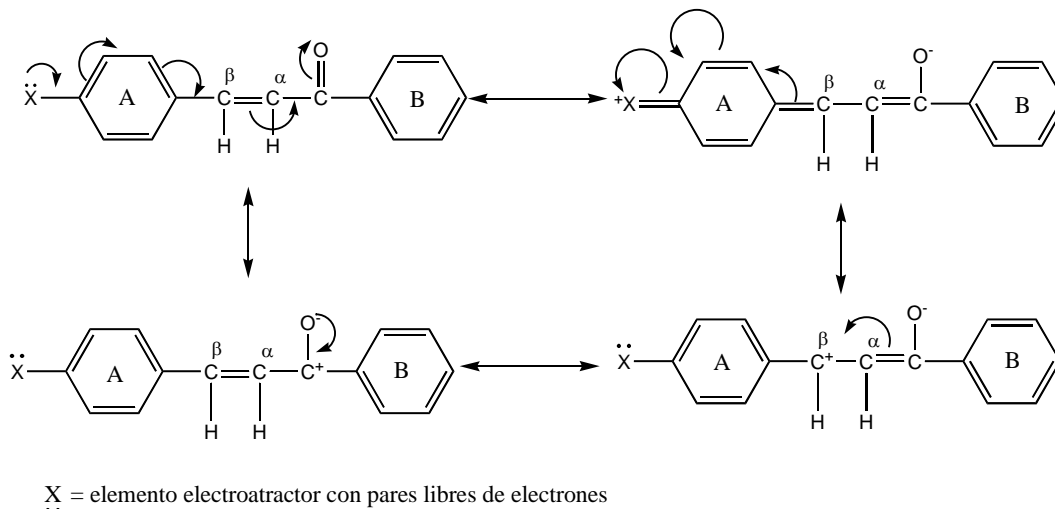
### D) Espectroscopia de Chalconas.

Los métodos espectroscópicos son especialmente usados para demostrar el efecto que existe en la transmisión electrónica de los sistemas  $\pi$  conjugados, la deslocalización de electrones  $\pi$  del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado con respecto al

carbonilo, produce un efecto de polarización que se observa en la espectroscopia de IR, la presencia de una banda intensa a  $1665\text{ cm}^{-1}$  es asignada para el conformero *cis* y la presencia de una banda gruesa y mucho más intensa a  $1639\text{ cm}^{-1}$  es asignada para un conformero *trans*. Davood y Maseud<sup>13</sup> encontraron que los sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados en general se encuentran en una frecuencia con picos de absorción entre  $1700\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ . Alternativamente la distribución electrónica es el resultado de un cambio en el desplazamiento químico de los protones o carbonos vinílicos que se encuentran desprotegidos en la región de los aromáticos y a resonancias mayores con una frecuencia que se encuentra entre  $6.5\text{-}8.5\text{ ppm}$  y es probable también asociar el desplazamiento químico ( $\delta$ ) por un efecto anisotrópico. Observado en los compuestos con naftaleno enlazados al carbono  $\beta$ .

La sustitución en posición *para* en el anillo A de las chalconas por aceptores o donadores de electrones afectan el medio ambiente de los protones ( $H\alpha$  y  $H\beta$ ) y carbonos ( $C\alpha$  y  $C\beta$ ) vinílicos. La deslocalización de los electrones  $\pi$  usualmente incrementa la densidad electrónica en el enlace  $C=O$  y la disminuye en el enlace carbono  $\beta$  como se muestra en la figura 9. Cuando se introducen sustituyentes electrodonadores en la posición *para* del anillo A, hay un efecto de protección en el enlace vinílico que trae como consecuencia que los protones del enlace vinílico se desplacen a frecuencias menores en RMN.

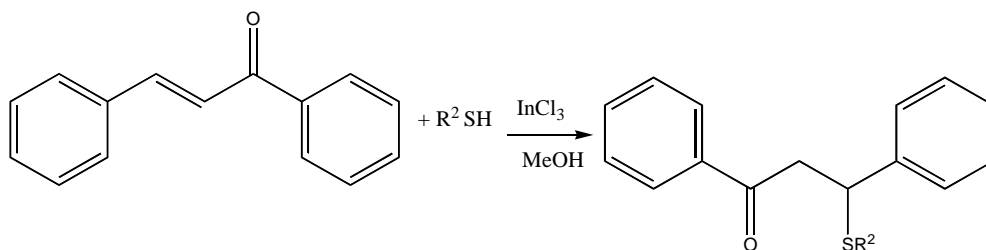




**Figura 9.** Estructuras resonantes de las chalconas con sustituyentes electroattractores en posición para del anillo A.

### E) Reactividad y utilización de chalconas en síntesis orgánica.

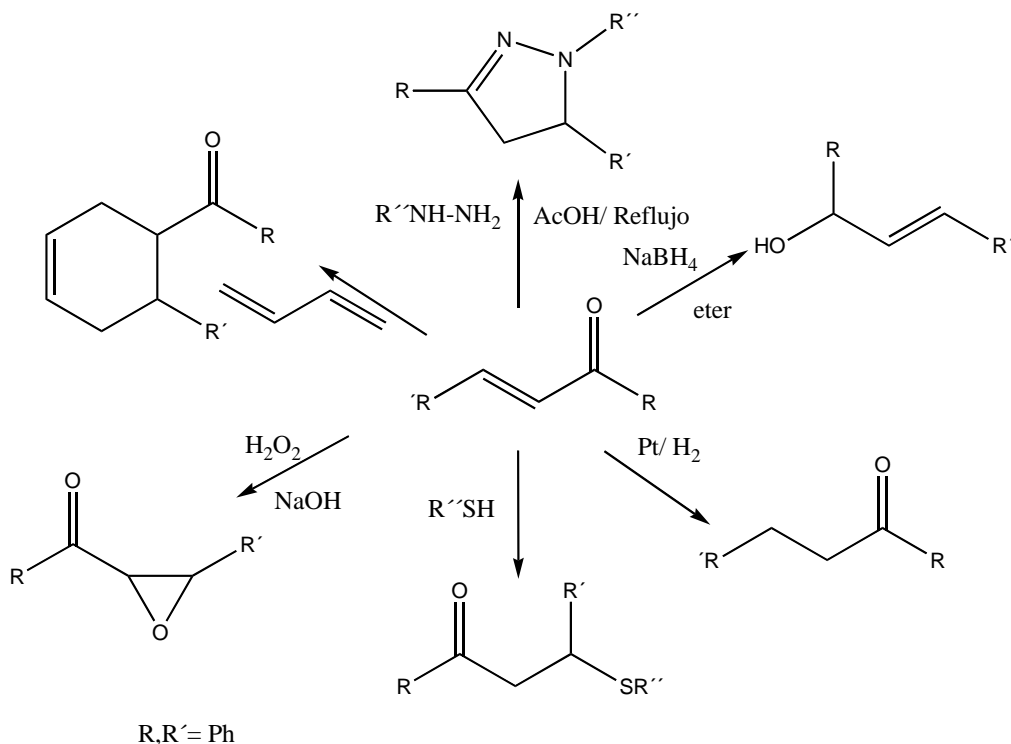
La alta reactividad de las chalconas se debe a la baja densidad electrónica del carbono  $\beta$ , ya que el movimiento de electrones del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado le deja una carga parcial positiva al  $C_\beta$  y por lo tanto se comporta como un compuesto electrófilo que puede ser atacado por nucleófilos como: Tioles, aminoácidos y grupos hidroxilo. Brindaban<sup>14</sup> ha utilizado las chalconas para la adición de tioles por una reacción tipo Michael (Figura 10).



**Figura 10.** Adición tipo Michael de tioles a chalconas.

Lopez y colaboradores,<sup>15</sup> analizaron que la distribución electrónica en las chalconas el átomo del carbono  $\beta$  es más electrodeficiente y acordaron que es más susceptible de ser atacado por nucleófilos.

Así sobre el sistema de las chalconas se pueden realizar reacciones de epoxidación del doble enlace,<sup>16</sup> reacciones de *Diels-Alder*,<sup>17</sup> reducción del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado.<sup>18</sup> Ejemplo de estas diversas posibilidades se presentan en el esquema 1.

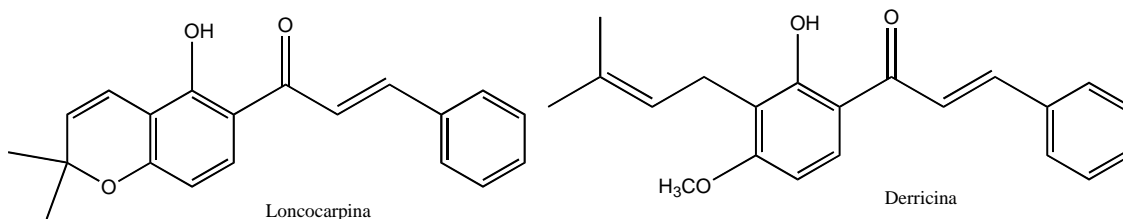


**Esquema 1.** Posibilidades de transformación de chalconas.

## F) Actividad Biológica que presentan las chalconas.

Las chalconas existen en los productos naturales (un extracto hexánico obtenido de la raíz de *Lonchocarpus sericeus* es un agonista citotóxico contra una línea celular de leucemia, muchos componentes de esta raíz presentan Loncocarpina y Derricina, Figura 11), y algunos de sus derivados presentan diferentes propiedades biológicas como son: citotoxicidad, propiedades antitumorales, antiinflamatorias, atacan distintos tipos de plasmodios, son inmunosupresores y tienen propiedades antioxidantes,<sup>19</sup> estos compuestos tienen actividad antimicrobiana contra una variedad de microorganismos

(*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Shigella dysentery* y *Salmonella typhii*).<sup>20</sup>

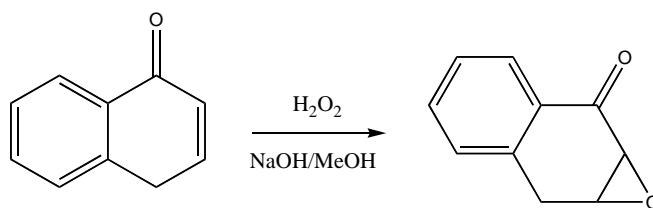


**Figura 11.** Chalconas con actividad Citotóxica.

### III) Generalidades sobre los epóxidos u oxiranos.

Los epóxidos son éteres cíclicos de tres miembros, que generalmente se forman por oxidación con un peróxido<sup>21</sup> o peroxiácido (también llamados perácidos) a partir de los alquenos correspondientes, los perácidos orgánicos son los más utilizados para la formación de epóxidos a partir de olefinas con sustituyentes electrodonadores, siendo que el reactivo de elección más común es el AMCPB.<sup>22</sup>

En el caso específico de la formación de epóxidos a partir de sistemas oléfinicos con sustituyentes electroattractores como son los aldehídos y las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, no es común emplear perácido debido a que la velocidad de reacción es baja o completamente nula.<sup>23</sup> Por lo que en estos sistemas es más recomendable el uso de peróxidos; por ejemplo hidroperóxido de terbutilo, o peróxido de hidrógeno<sup>24</sup> (Figura 12).



**Figura 12.** Oxidación con peróxido de hidrógeno de un sistema carbonílico  $\alpha$ - $\beta$ -insaturado.

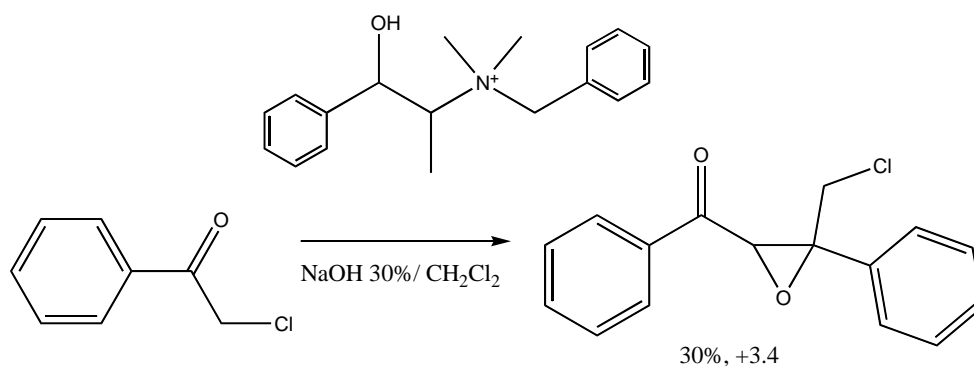
En la reacción entre una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada y peróxido en solución básica, el agente oxidante se añade al substrato y en este caso, el alqueno se oxida y el ión hidroperóxido se reduce, la reacción procede por una adición tipo Michael que es seguida por el desplazamiento del ión hidroxilo.

La propiedad química que distingue a los epóxidos de otros grupos funcionales que contienen oxígeno como son los éteres, es por su gran reactividad hacia agentes nucleofílicos. Este aumento de reactividad proviene de la tensión del anillo (27-28 Kcal/ mol)<sup>25</sup> de los epóxidos. Las reacciones que conducen a la apertura del anillo disminuyen esta tensión.

### **A) Síntesis de epóxidos a partir de chalconas (óxidos de chalconas).**

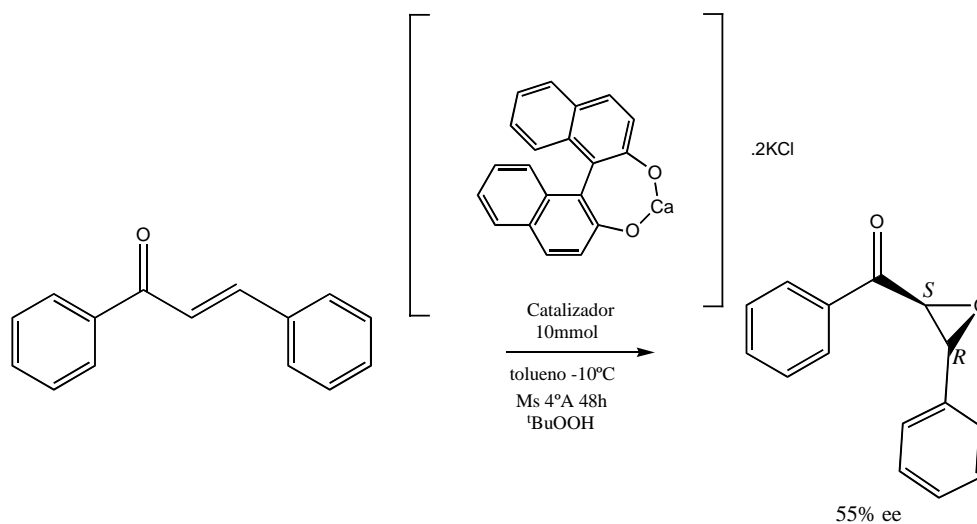
El primer óxido de chalcona fue preparado por Widman,<sup>26</sup> mediante la condensación entre la  $\alpha$ -cloro acetofenona y el benzaldehído en presencia de etóxido de sodio seguido por una oxidación directa de la chalcona con solución alcalina y peróxido de hidrógeno.

Annunziata reporta como obtener epóxidos de chalconas ópticamente activos a partir de  $\alpha$ -cloro acetofenona mediante una condensación tipo Darzens<sup>27</sup> en hidróxido de sodio con diclorometano y utilizando un catalizador derivado de la efedrina (Figura 13).



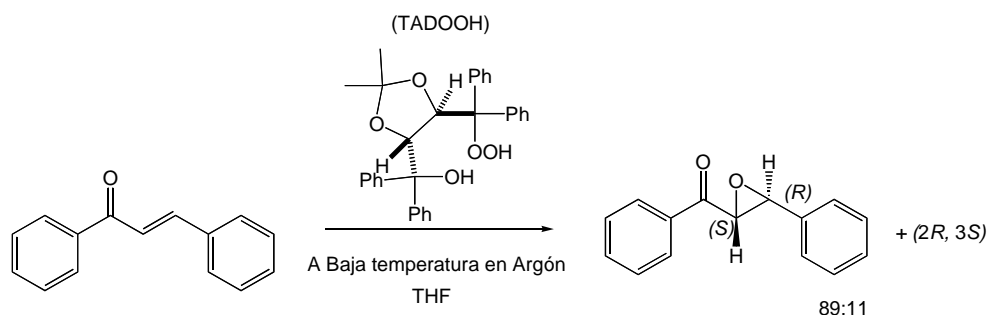
**Figura 13.** Obtención de epóxidos ópticamente activos utilizando un catalizador de efedrina.

Kumaraswamy y colaboradores sintetizan epóxidos asimétricos de chalconas en tolueno a  $-10^{\circ}\text{C}$ , usando *tert*-butilhidroperóxido en presencia de malla molecular de 4 Å y un catalizador de calcio quirral obteniendo un 88% de rendimiento con 55% de exceso enantiomérico<sup>28</sup>(Figura 14).



**Figura 14.** Síntesis de epóxidos asimétricos a partir de chalconas.

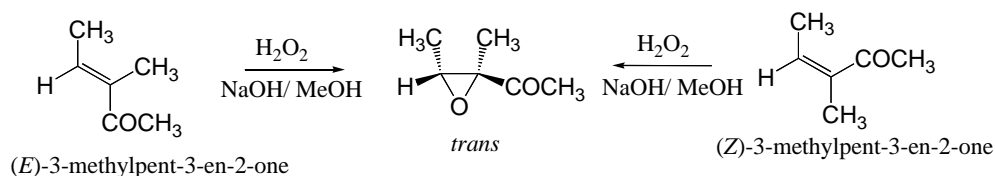
Aoki y Seebach obtienen epóxidos quirales de chalconas haciendolas reaccionar con TADOOH ( $\{4R,5R-5-[(\text{hidroperoxidifenil})\text{metil}]-2,2\text{-dimetil-1,3-dioxolan-4-il}\}$ difenilmetanol), en atmosfera de argón y THF<sup>29</sup>(Figura 15).



**Figura 15.** Síntesis de epóxidos asimétricos a partir de chalconas utilizando TADOOH.

## B) Estereoquímica epóxidos.

La epoxidación con peróxido de hidrógeno no es estereoespecífica sino estereoselectiva considerando que el producto formado es un sólo diastereómero (par enantiomérico). Independientemente de la estereoquímica del reactivo,<sup>30</sup> (figura 16) tanto el alqueno *E* como *Z* generan el epóxido *trans*.

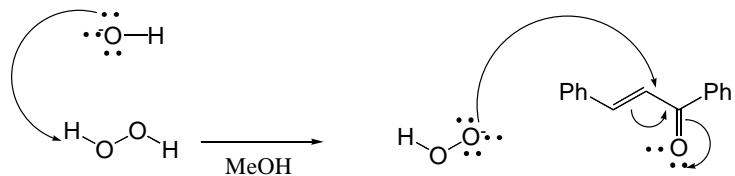


**Figura 16.** Epoxidación estereoselectiva.

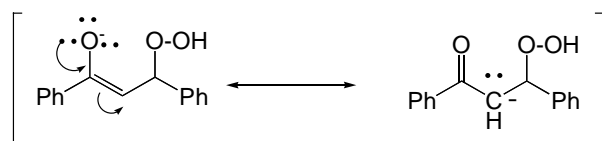
## C) Mecanismo de reacción para la obtención de óxidos de chalconas.

El mecanismo de reacción para la epoxidación de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, por medio del peróxido de hidrógeno en medio básico se describe a continuación:

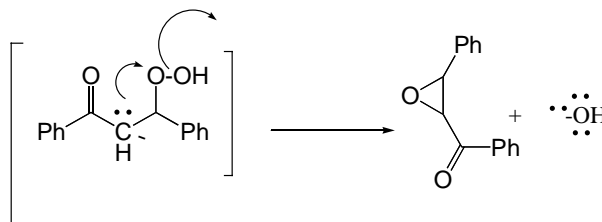
El peróxido de hidrógeno reacciona con la base para dar el anión hidroperóxido, este anión actúa como nucleófilo, atacando al carbono  $\beta$  del sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado:



El ataque sigue un mecanismo de adición 1,4 por lo que se forma el anión enolato (paso intermediario) en donde ocurre la tautomerización:

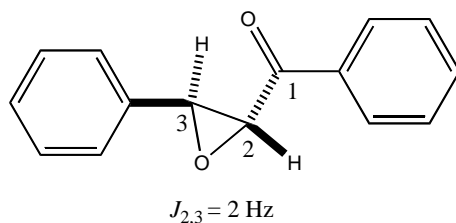


Después sigue una sustitución intramolecular entre el C $\alpha$  con un oxígeno para formar el epóxido y liberar el ión hidroxilo.



#### D) Espectroscopia de óxidos de chalconas.

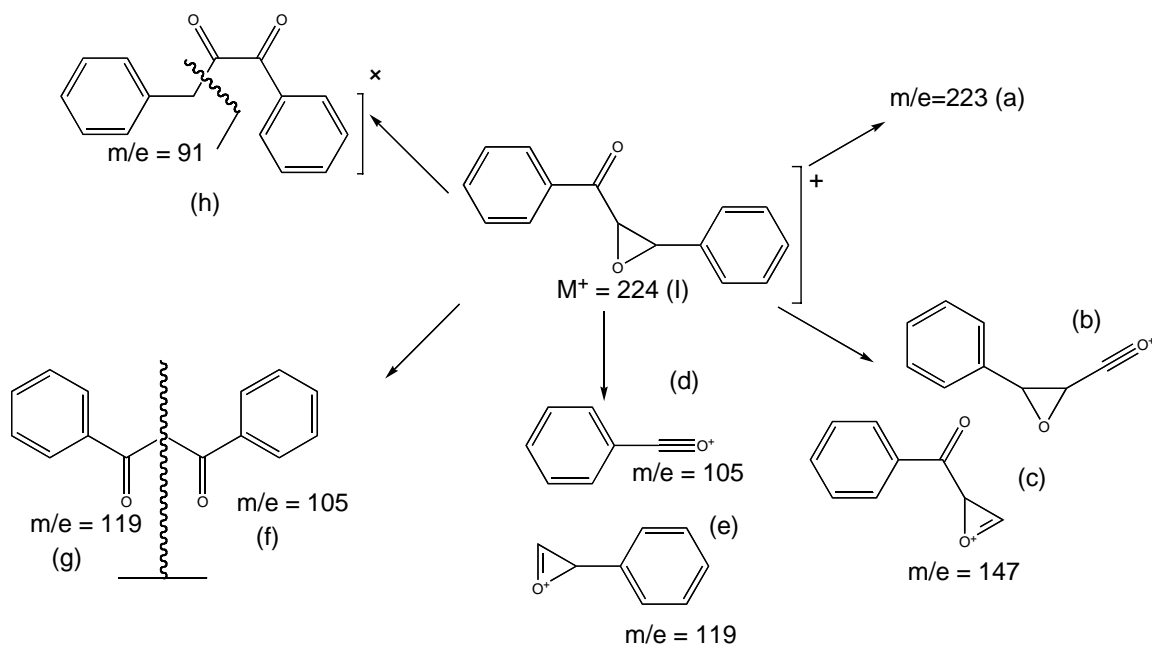
Todos los óxidos de chalconas prefieren la conformación *trans* y se demuestra obteniendo una constante de acoplamiento baja ( $J_{(2,3)} = 2 \text{ Hz}$ )<sup>31</sup> de protones vecinales (Figura 17), enlazados a los carbonos del grupo oxirano.



**Figura 17.** Constante de acoplamiento en protones vecinales de óxido de chalcona.

Sasaki y colaboradores<sup>32</sup> obtuvieron el patrón de fragmentación de los óxidos de chalcona por impacto electrónico a 70 eV como se muestra en la figura 18, con sus respectivos iones.

Memarian, Hesami y Dopp,<sup>33</sup> observaron que las frecuencias en IR de seis óxidos de chalconas para el grupo carbonilo se encuentran en un rango de  $1670\text{ cm}^{-1}$  a  $1645\text{ cm}^{-1}$ .

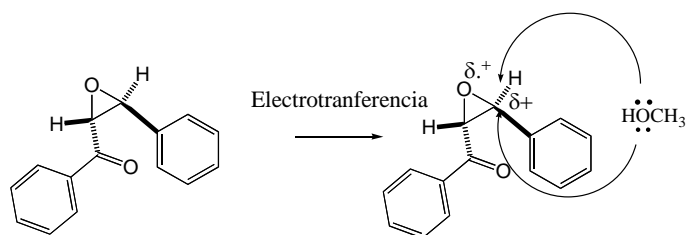


**Figura 18.** Patrón de fragmentación de óxidos de chalconas propuesto por Sasaki.

### E) Reactividad y utilización de óxidos de chalconas.

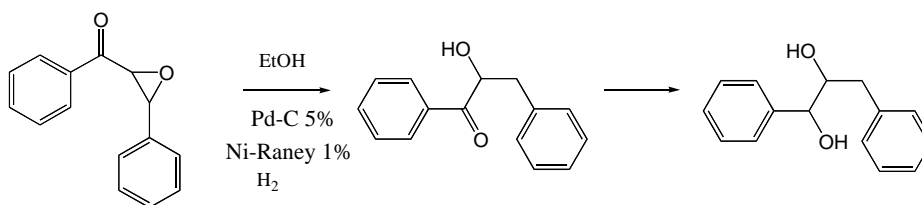
A través de reacciones de transferencia electrónica el epóxido puede ser fotoexcitado, y el radical catiónico formado es susceptible de ser atacado (por alcoholes como por ejemplo el metanol)<sup>34</sup> en el carbono  $\beta$  al grupo carbonilo, mostrado en la figura 19.





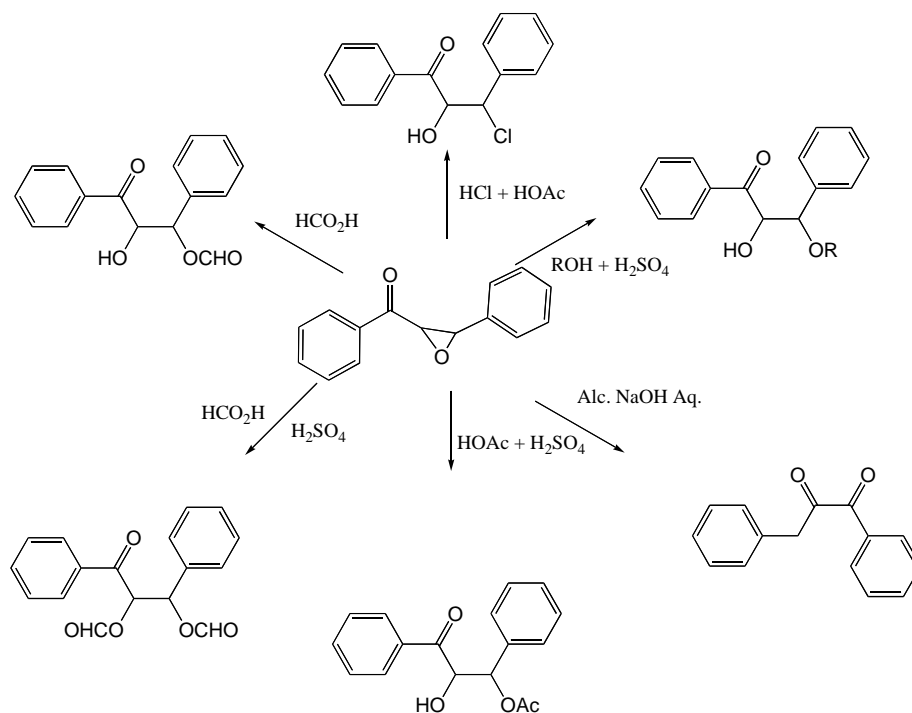
**Figura 19.** Ataque del metanol al carbono  $\beta$ .

La hidrogenación catalizada por una mezcla de Níquel Raney y paladio carbono (Pd-C) promueve la formación de hidroxicetonas como producto primario. Posteriormente se puede observar el diol correspondiente.<sup>35</sup> (Figura 20).



**Figura 20.** Hidrogénolisis de óxido de chalcona.

Los anillos de  $\alpha$ -epoxicetonas pueden ser atacados por varios nucleófilos abriendo el anillo, esta demostrado que el enlace  $C_{\alpha}$ -O(en el caso de epoxicetonas) contienen la mayor densidad electrónica, y que el carbono en posición  $\beta$  puede ser atacado por nucleófilos débiles como: agua y alcoholes, y fuertes como: halogenuros y acetatos<sup>36</sup> (esquema 2).



**Esquema 2.** Posibles transformaciones de los óxidos de chalconas.

## F) Propiedades biológicas de óxidos de chalconas.

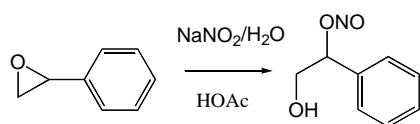
Los óxidos de chalconas son comúnmente sintetizados por plantas y estos productos son importantes ya que tienen un mecanismo potencialmente selectivo para la inhibición de la enzima epóxido hidrolasa del citosol celular.<sup>37</sup>

## IV) Generalidades en la apertura de epóxidos.

La hidrólisis de epóxidos es un método generalmente conveniente para la obtención de dioles vecinales y la reacción puede ser realizada en medios ácidos o básicos, entre los catalizadores ácidos se encuentra el ácido perclórico, este reactivo ha sido útil ya que reduce los tiempos de reacción.<sup>38</sup> El dimetilsulfóxido es el disolvente de elección para la apertura en medios básicos.<sup>39</sup> El agua a 60°C y 10kbar abre los epóxidos con alta estereoselectividad para la obtención del diol correspondiente.<sup>40</sup>

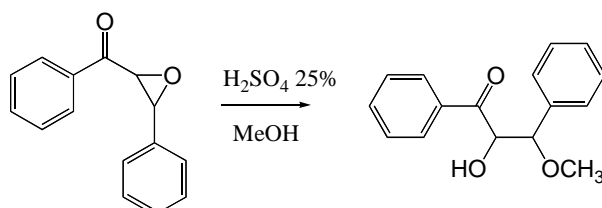
Trevoy y Weldon<sup>41</sup> obtuvieron 1,2-dioles apartir del óxido de chalcona, con la presencia de  $\text{LiAlH}_4$ . La reacción primeramente reduce al grupo carbonilo y después procede una apertura del anillo del epóxido.

La apertura de epóxidos con  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso conduce a 1,2-amino alcoholes con buenos rendimientos.<sup>42</sup> Cuando los epóxidos son tratados con  $\text{NaNO}_2$  en agua y en presencia de ácido acético se forman 1,2-dioles con un grupo hidroxilo protegido como un éster de nitrito<sup>43</sup> (Figura 21).



**Figura 21.** Formación de 1,2-dioles con un grupo OH protegido.

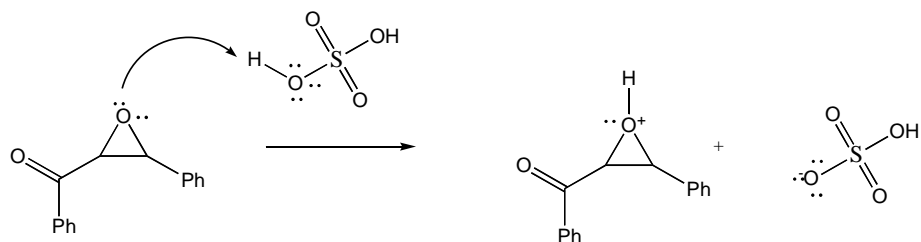
El tratamiento de óxidos de chalconas con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 25% en metanol conduce a una  $\alpha$ -hidroxi  $\beta$ -metoxi cetona (Figura 22).



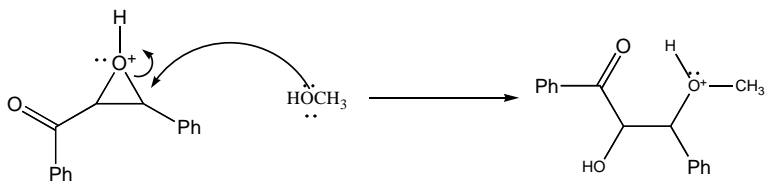
**Figura 22.** Apertura de óxido de chalcona en medio ácido.

### A) Mecanismo de reacción para la apertura nucleofílica de epoxicetonas catalizada en medio ácido.

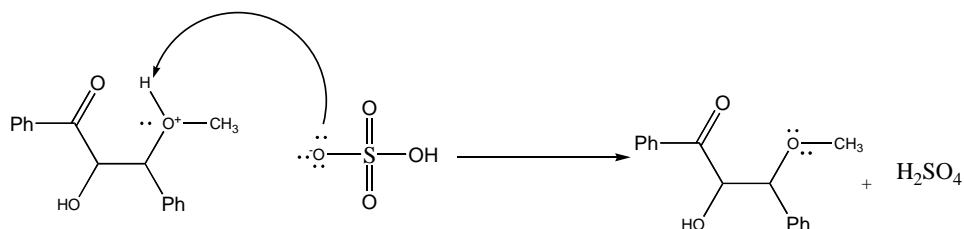
Primeramente el oxígeno del oxirano toma un protón del medio ácido y se forma el ácido conjugado, más la base conjugada del ácido:



Posteriormente el metanol como nucleófilo ataca al carbono  $\beta$  del anillo y desplaza al oxígeno, que recupera su par de electrones (formación del alcohol):

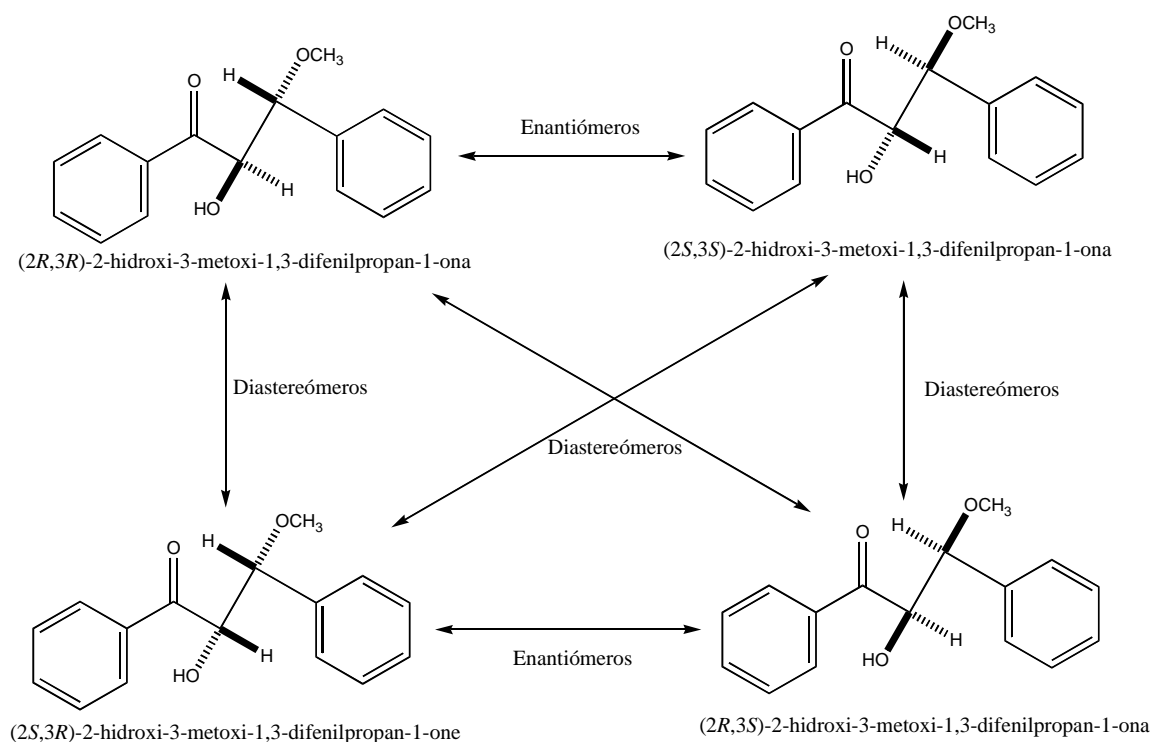


Por último el catalizador se recupera cuando el ión bisulfato toma un protón del oxígeno generando el metóxilo en la posición  $\beta$  y obteniendo un compuesto del tipo  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metoxi-cetona:



## B) Estereoquímica de las $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metoxi-cetonas.

La apertura nucleofílica de epóxidos con ácido y metanol, es considerada como estereoselectiva ya que el metanol es el agente nucleofílico y ataca al átomo de carbono más deficiente en electrones, llevado por un mecanismo  $S_N2$  y que puede ser en dos distintas caras. Al tener dos carbonos que contienen cuatro distintos sustituyentes es posible generar dos diastereómeros más su par enantiomérico que son mostrados en la figura 23.

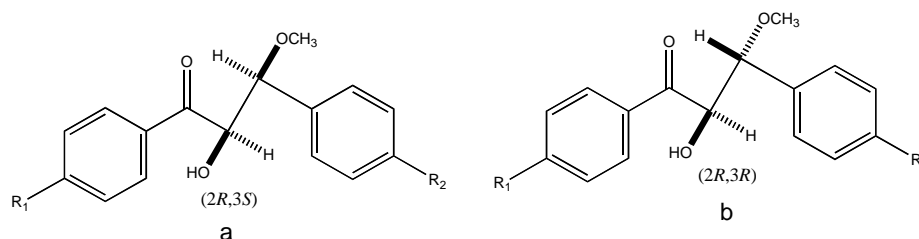


**Figura 23.** Diastereómeros más par enantiomérico de  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metoxi-cetonas.

### C) Espectroscopia de $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metoxi-cetonas.

Los valores de IR de la síntesis de doce compuestos obtenidos por apertura fotocatalítica<sup>33</sup> con metanol se resumen en la tabla número 1.

**Tabla 1.** Comparación de los datos de IR de dos diastereómeros más su par enantiomérico<sup>44</sup>.



Número de compuesto	R1	R2	<i>eritro</i>	<i>treo</i>
			(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> +2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> +2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )
			OH(cm <sup>-1</sup> )	C=O(cm <sup>-1</sup> )
			a	b
1	H	H	3440	1685
2	H	CH <sub>3</sub>	3460	1685
3	CH <sub>3</sub>	H	3390	1665
4	H	OCH <sub>3</sub>	3435	1680
5	OCH <sub>3</sub>	H	3440	1670
6	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3415	1670

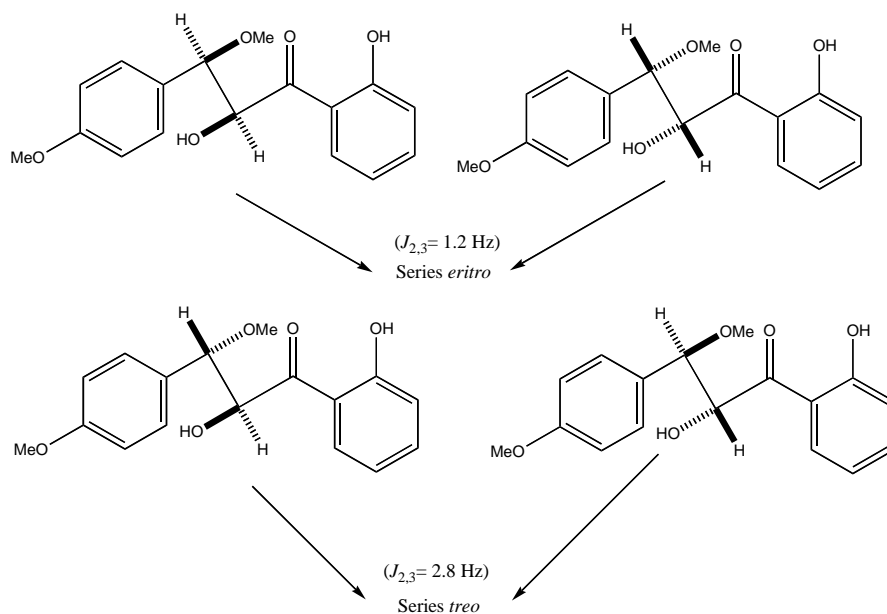
El desplazamiento químico y la constante de acoplamiento de doce compuestos (seis(*R,S*),seis(*R,R*)).<sup>33</sup> Se resume en la tabla 2 que puede ser auxiliar para la determinación de la estereoquímica de los compuestos mencionados anteriormente.

**Tabla 2.** Características del desplazamiento químico ( $\delta$ ,ppm) y constante de acoplamiento<sup>45</sup> ( $J$  en Hz) para los compuestos 1a-6a y 1b-6b.

Número de compuesto	OCH <sub>3</sub>	OH	2-H	3-H
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	$\delta$ ppm( $J$ en Hz)	$\delta$ ppm( $J$ en Hz)
1a <i>R,S</i>	3.11	3.78	5.17	4.56(3.20)
1b <i>R,R</i>	3.22	3.63	5.39(4.11)	4.52(4.15)
2a <i>R,S</i>	3.09	3.79	5.15(2.98)	4.54(4.15)
2b <i>R,R</i>	3.23	3.60	5.37(4.11)	4.51(4.16)
3a <i>R,S</i>	3.09	3.78	5.14(3.0,6.74)	4.54(3.24)
3b <i>R,R</i>	3.24	3.55	5.37(3.84)	4.50(4.18)
4a <i>R,S</i>	3.08		5.14(3.36)	4.51(3.35)

4b <i>R,R</i>	3.24	3.65	5.33	4.48(4.30)
5a <i>R,S</i>	3.14	3.84	5.13(3.30,7.11)	4.56(3.30)
5b <i>R,R</i>	3.24	3.60	5.33(4.27,7.81)	4.49(4.29)
6a <i>R,S</i>	3.11	3.84	5.10(3.15,6.2)	4.51(3.40)
6b <i>R,R</i>	3.21	3.58	5.32(4.49,6.6)	4.23(4.44)

De la tabla 2 se concluye que las constantes de acoplamiento entre los protones dos y tres, de cada diastereómero, exhibe una constante de acoplamiento grande para el diastereómero *treo* ( $2R,3R$ ) de los compuesto 1b-6b, con respecto al *eritro* ( $2R,3S$ ) de los compuestos 1a-6<sup>a</sup>. La constante de acoplamiento obtenida por Hiroshi<sup>46</sup> de cuatro diastereómeros, para compuestos  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metoxi-cetonas en los hidrógenos 2 y 3 es de 1.2 Hz para los isómeros *eritro* y 2.8 Hz para los isómeros *treo*, mostrados en la figura 24.



**Figura 24.** Diastereómeros reportados por Hiroshi.

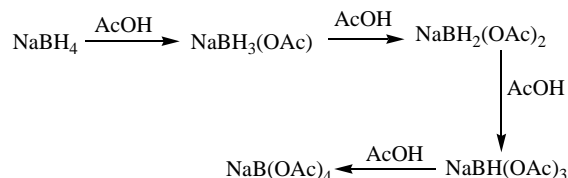
En los espectro de RMN de hidrógeno para este tipo de compuestos se indica la aparición del grupo OH en forma de sigmoideal que es debida al equilibrio ácido base existente en los protones del OH y que generalmente cuando se intercambia con agua deuterada ( $D_2O$ ) esta señal no se observa en el espectro.

## V) Reducciones con NaBH<sub>4</sub>

Los hidruros metálicos son reactivos modernos utilizados en química orgánica, el más frecuente de los hidruros metálicos y el más utilizado es el NaBH<sub>4</sub>, este es un reactivo suave, con invaluable aplicaciones en el proceso de reducción, este reactivo forma alcoholes a partir de aldehídos y cetonas. Los ácidos carboxílicos, ésteres, amidas y nitrilos son más resistentes, sin embargo, la reactividad del NaBH<sub>4</sub> se puede aumentar con la adición de ciertos catalizadores.

### A) Reducción de aldehídos y cetonas.

El NaBH<sub>4</sub> es el reactivo de selección para la reducción de aldehídos y cetonas, la reactividad puede ser modificada con la adición de ácido acético;<sup>47</sup> Cuando se añade un exceso de ácido acético se forma el borohidruro de triacetoxi (NaBH(OAc)<sub>3</sub>), que se muestra en la figura 25.

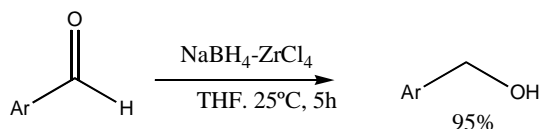


**Figura 25.** Formación del Borohidruro de triacetoxi.

El NaBH(OAc)<sub>3</sub> es utilizado en la reducción selectiva de aldehídos en presencia de cetonas utilizando como disolvente THF, pero también la reacción se puede llevar a cabo usando ácido acético glacial.<sup>48</sup>

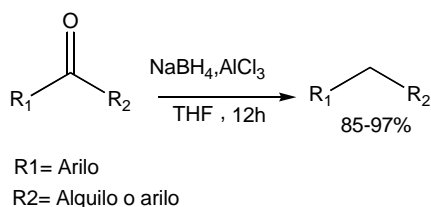
El uso de NaBH<sub>4</sub> con la presencia de ZrCl<sub>4</sub> reduce selectivamente los aldehídos aromáticos a su alcohol correspondiente con buenos rendimientos,<sup>49</sup> ejemplo de esta reacción se muestra en la figura 26.





**Figura 26.** Reducción de benzaldehído utilizando catalizador.

La combinación de  $\text{NaBH}_4$  con  $\text{AlCl}_3$  reduce las alquil cetonas y diaril cetonas a sus correspondientes carbonos saturados ejemplo mostrado en la figura 27.

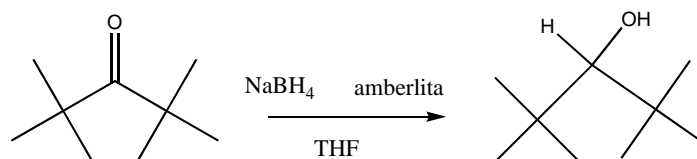


**Figura 27.** Reducción de cetonas con  $\text{NaBH}_4$  hasta la obtención el carbono saturado. Reacción catalizada con  $\text{AlCl}_3$  en THF.

Los borohidruros metálicos y la combinación con metales alcalinos han recibido especial atención en síntesis orgánica ya que por ejemplo las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas se reducen más rápidamente a sus alcoholes correspondientes utilizando  $\text{NaBH}_4$  con  $\text{CaCl}_2$  que el  $\text{NaBH}_4$  sólo.<sup>50</sup>

## B) Reducción de cetonas con $\text{NaBH}_4$ y reactivos de soporte.

Un nuevo sistema de reacción consiste en la combinación de  $\text{NaBH}_4$  y amberlita en THF (Figura 28). Este es un agente reductor poderoso y generalmente se utiliza para cetonas que no reaccionan con otros reductores metálicos. La reducción es rápida, fácil y con la obtención de buenos rendimientos.

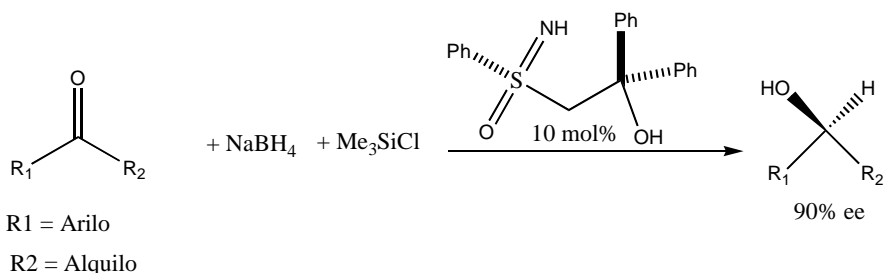


**Figura 28.** Reducción de la 2, 2, 4,4-tetrametilpentan-3-ona en NaBH<sub>4</sub> y amberlita.

El NaBH<sub>4</sub> impregnado de alúmina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) reduce una gran variedad de compuestos carbonílicos a sus correspondientes derivados hidroxilados. Este método también se realiza para la reducción de aldehídos y cetonas.

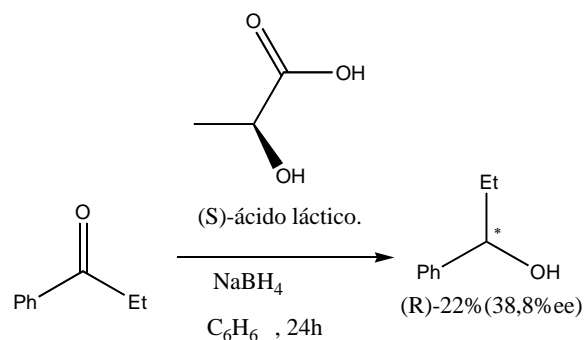
### C) Reducción asimétrica de cetonas utilizando NaBH<sub>4</sub> y auxiliares quirales.

El uso de NaBH<sub>4</sub> con cloruro de trimetilsilano (Me<sub>3</sub>SiCl) y catalizado por β-hidroxisulfoximina (Figura 29), se obtienen los correspondientes alcoholes secundarios de la reducción asimétrica de cetonas con altos rendimientos y un exceso enantiomérico que varía del 72 al 90%.<sup>47</sup>



**Figura 29.** Obtención de alcoholes asimétricos con catalizadores quirales en NaBH<sub>4</sub>.

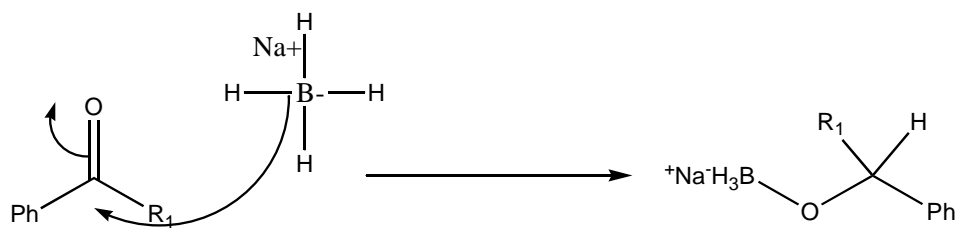
La reducción asimétrica en soluciones no acuosas con NaBH<sub>4</sub> y utilizando ligantes quirales, por ejemplo: (*S*) ácido láctico mostrado en la figura 30, produce los correspondientes alcoholes (*R*) con un 38% de exceso enantiomérico.



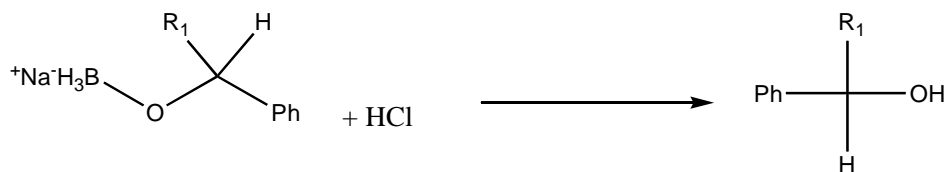
**Figura 30.** Reducción asimétrica de cetonas utilizando ligantes quirales.

#### D) Mecanismo de reacción para la reducción de cetonas en medio no acuoso y utilizando $\text{NaBH}_4$ .

El borohidruro de sodio se comporta como un reactivo nucleofílico por que posee un enlace B-H que cuando se rompe, el hidrógeno se lleva el par de electrones (ión hidruro), cuando el ión hidruro ataca al carbono carbonílico el oxígeno toma su par de electrones y se forma el ión alcóxido:



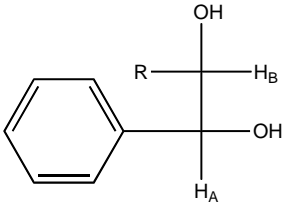
Posteriormente cuando se adiciona ácido (en este caso HCl) al medio de la reacción, el alcóxido se convierte en el alcohol correspondiente:



## E) Espectroscopia de 1,2-dioles.

En la tabla 3 se muestra la constante de acoplamiento para los protones de 1,2-dioles vecinales obtenidos por Kingsbury,<sup>51</sup> en donde se observa que la constante de acoplamiento para los isómeros *eritro* es menor con respecto a los isómeros *treo* el experimento fue realizado en tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>) y dimetilsulfóxido (DMSO), utilizando como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

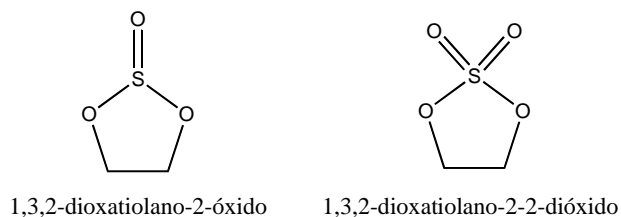
**Tabla 3.** Constante de acoplamiento para 1,2-dioles vecinales.



Substituyente (R)	Isómero	CCl <sub>4</sub>	DMSO
		$J_{AB}=\text{Hz}$	$J_{AB}=\text{Hz}$
CH <sub>3</sub>	<i>eritro</i>	3.8	5.3
	<i>treo</i>	7.7	6.4
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>eritro</i>	3.9	5.7
	<i>treo</i>	7.3	6.1
<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>eritro</i>	5.6	
	<i>treo</i>	6.8	
<i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<i>eritro</i>	5.2	
	<i>treo</i>		

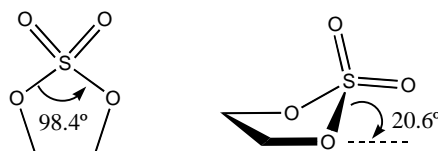
## VI) Generalidades sobre sulfitos cíclicos de cinco miembros.

Los sulfitos cíclicos de cinco miembros son compuestos generados a partir de 1,2-dioles, la nomenclatura aceptada por la IUPAC para estos heterocícl<sup>52</sup> es empleando el prefijo 1,3,2-dioxatiolano y la terminación 2-óxido para diferenciar con los sulfatos correspondientes que son 2,2,-dióxido por ejemplo el sulfito de etileno y el sulfato de etileno son nombrados por la IUPAC como se muestra en la figura 31.



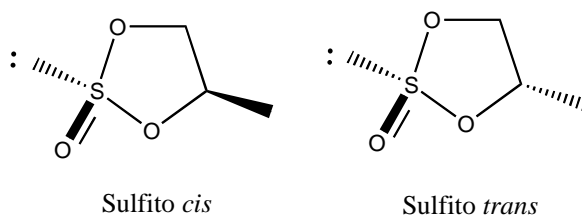
**Figura 31.** Nomenclatura de sulfito y sulfato cíclico.

Un análisis de RX del sulfato de etileno<sup>53</sup> mostró una conformación tipo “sobre torcido”, con ángulo de enlace de 20.6° ( del C-4 y C-5 con respecto al enlace O-S) y entre el enlace O-S-O con un ángulo de 98.4° mostrado en la figura 32.



**Figura 32.** Conformación y ángulos de enlace del sulfato de etileno.

En los estudios de RX del sulfito de etileno que es el precursor del sulfato correspondiente se ha determinado que el ángulo diedro entre O(3)C(4)-C(5)O(1); C(4)-C(5)-O(1)S(2) y C(5)O(1)-S(2)O(3) es de : 41.2°, 34.6°, y 14° respectivamente, lo que indica que la molécula no es plana. El átomo de azufre en los sulfitos disustituidos es asimétrico y el enlace S=O posee propiedades quiroópticas, por lo tanto se ha encontrado que el enlace S=O es pseudoaxial al anillo y hay dos conformaciones posibles (Figura 33) que son la *cis* y la *trans*.<sup>54</sup>

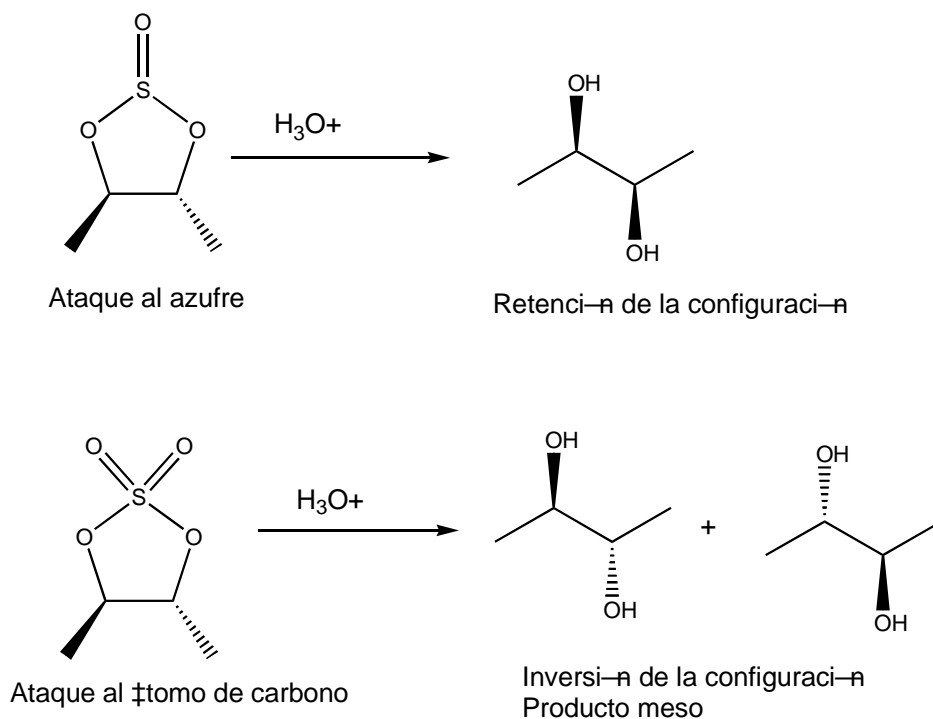


**Figura 33.** Conformaciones posibles de sulfitos cíclicos de cinco miembros.

El análisis de las constantes de acoplamiento en RMN de diversos sistemas cíclicos con sustituyentes apoyan la propuesta conformacional de “sobre torcido” con el grupo S=O preferentemente en posición pseudoaxial.

Los sulfitos son empleados en numerosas estrategias de síntesis por ser altamente reactivos. Su reactividad se debe a distintas propiedades como por ejemplo la alta tensión del anillo. Se especula que la presencia de pares electrónicos no enlazados y la existencia del doble enlace parcial entre el azufre y el oxígeno le proporciona esta tensión. En el caso de sulfatos cíclicos la reactividad es proporcionada por: el ángulo de enlace del anillo, el doble enlace parcial que existe entre el átomo de azufre y el oxígeno en la interacción de los orbitales 2p(oxígeno) y 3d(azufre) y a las interacciones de antienlace entre los oxígenos del anillo y el oxígeno exocíclico. Los sulfitos y sulfatos cíclicos disponen de diferentes reactividades.<sup>55</sup>

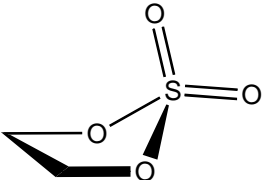

En la sustitución nucleofílica de sulfitos cíclicos el ataque es directamente al átomo de azufre y compite con la sustitución en el átomo de carbono, sin embargo en las reacciones con sulfatos esta competencia sólo se observa cuando el átomo de carbono está altamente impedido. Por ejemplo, la hidrólisis del sulfito cíclico del D(-)-2,3,-butanodiol ocurre con retención de la configuración debido a que el ataque es en el átomo de azufre (mostrado en la figura 34), en contraste la inversión de la configuración se observa en el sulfato cíclico del mismo butanodiol indicando que el ataque ocurre prioritariamente en el átomo de carbono.



**Figura 34.** Diferencias en reactividad al hidrolizar el sulfito y el sulfato en medio ácido.

La alta reactividad de los sulfatos cíclicos (preparados por oxidación a partir de sulfitos cíclicos) ha generado una comparación contrastante con los epóxidos correspondientes que son considerados como equivalentes sintéticos, siendo que estos últimos han jugado un papel importante en síntesis orgánica, pero su reactividad y control de la estereoquímica al abrirse con nucleófilos se observa que es rebasada por los sulfatos.<sup>56</sup> Estas características se muestran en la tabla 4.

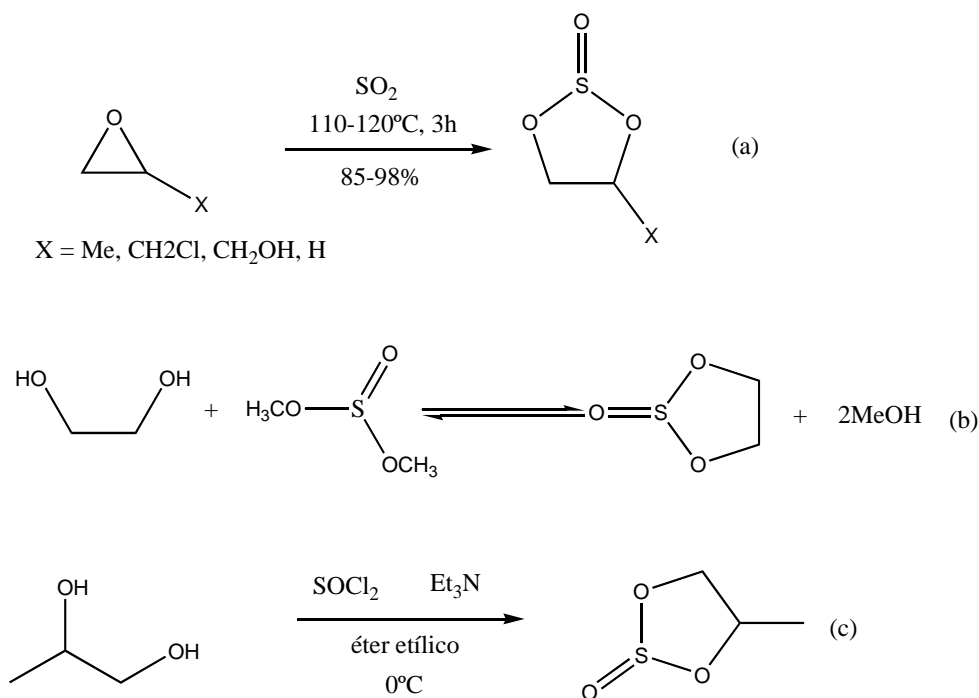
**Tabla 4.** Comparación entre sulfatos cíclicos y epóxidos.

	Sulfato cíclico	Epóxido
Estructura básica		
Tensión del anillo	5-6 Kcal/mol	27-28 Kcal/mol
Tipos de reacciones	S <sub>N</sub> 2	S <sub>N</sub> 2
Tipos de productos	Alcoholes β-sustituidos.	Alcoholes β-sustituidos.
Grupo saliente	ROSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , bueno.	RO <sup>-</sup> , malo.
Reactividad	Reacciona bajo condiciones ácidas, básicas y neutras, sin ayuda de catalizadores.	Mucho menos reactivos que los sulfatos cíclicos, las reacciones se catalizan utilizando ácidos de Lewis.
Regioselectividad	Los nucleófilos atacan preferentemente el enlace C-O, y se prefieren α-sustituciones.	Los nucleófilos atacan el enlace C-O y generalmente no son regioselectivas.
Estereoquímica	Inversión de la configuración.	Inversión de la configuración.
Doble desplazamiento nucleofílico	Posible.	Imposible.

### A) Síntesis de sulfitos cíclicos de cinco miembros.

Diferentes estrategias pueden ser utilizadas para la síntesis de sulfitos cíclicos<sup>57</sup> por ejemplo: haciendo reaccionar los epóxidos con dióxido de azufre a temperaturas altas (a), también pueden ser preparados por transesterificación del 1,2-diol con dimetil sulfito (b). Pero la reacción más eficiente para la obtención de sulfitos cíclicos se realiza utilizando el 1,2-diol con cloruro de tionilo en éter etílico a bajas temperaturas y en medio básico (c). En la figura 35 se muestran estos ejemplos.





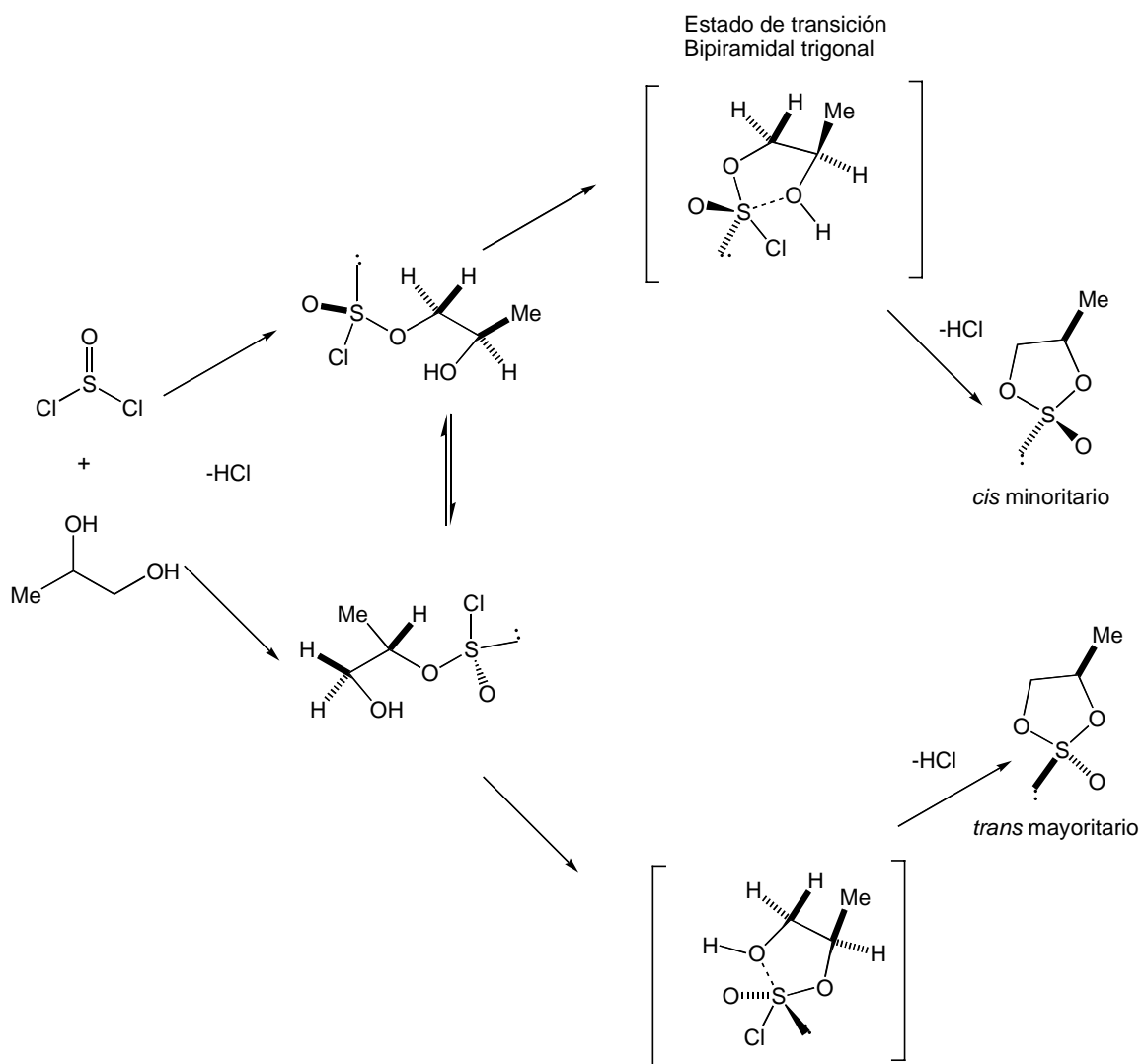
**Figura 35.** Estrategias de síntesis para la obtención de sulfitos cíclicos.

## B) Mecanismo de reacción para la obtención de sulfitos cíclicos<sup>58</sup> a partir del 1,2-diol con cloruro de tionilo.

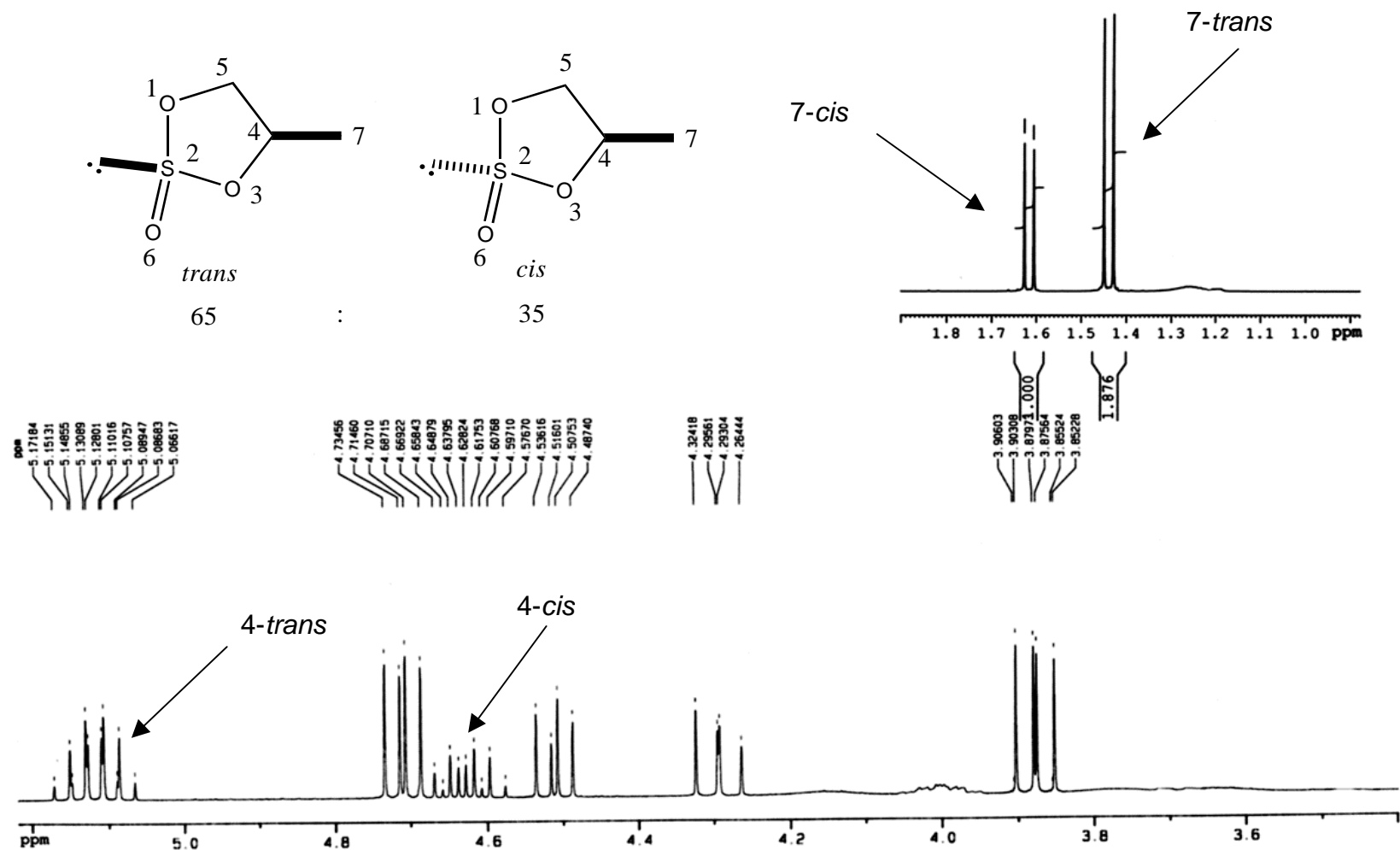
Los sulfitos cíclicos se forman via clorosulfitos y está postulado que el clorosulfito mayoritario se encuentra en el sitio que contiene el alcohol secundario, esta explicación favorece el sulfito *trans* (comprobado experimentalmente por RMN, en la reacción del 1,2-propanodiol con cloruro de tionilo. En tres experimentos diferentes se observaron proporciones distintas aunque en la literatura se reporta una relación 70:30,<sup>58</sup> pero siempre el sulfito *trans* es mayoritario al sulfito *cis* y se muestra en los espectros de las figura 36, 37 y 38).

La reacción con el diol es estereoselectiva al inicio ya que el alcohol secundario ataca mayoritariamente al cloruro de tionilo formándose el clorosulfito. Posteriormente hay un estado intermediario donde se invierte el átomo de azufre. Después una ciclización lenta combinada con la epimerización

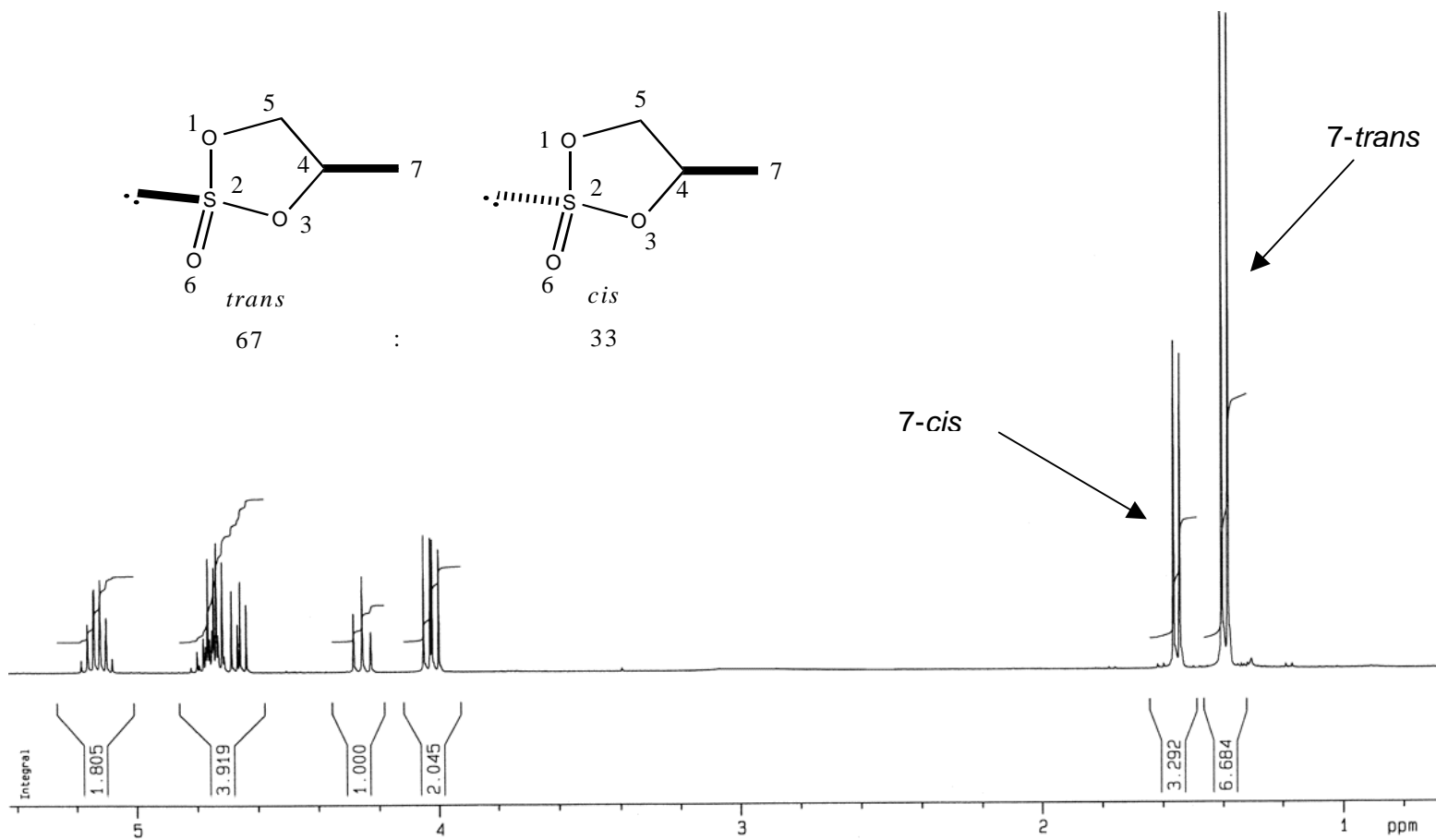
del equilibrio existente entre los sulfitos finaliza la reacción obteniendo que la concentración del sulfito *cis* es minoritaria con respecto al sulfito *trans* (el esquema 3 muestra el mecanismo antes mencionado).



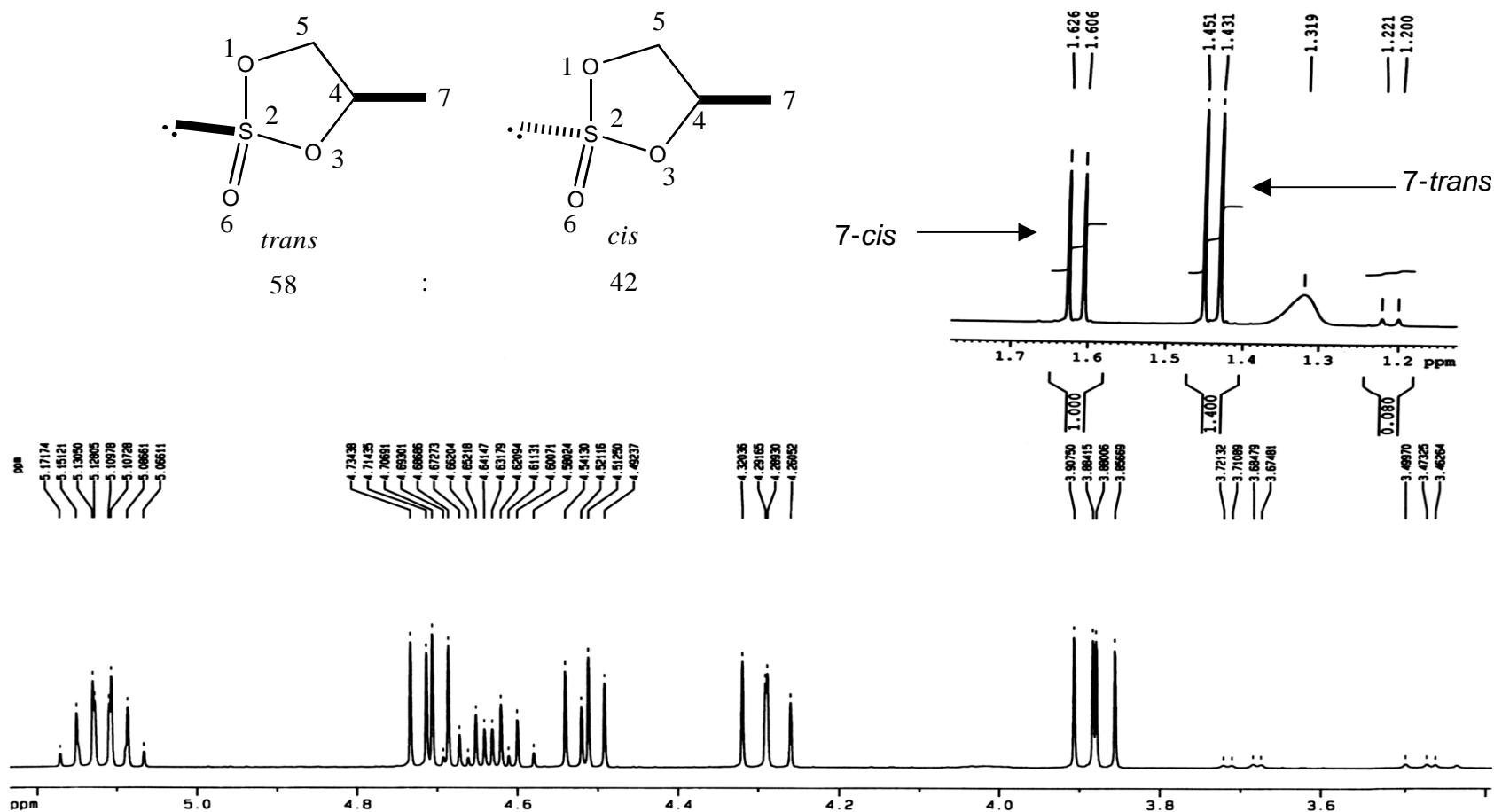
**Esquema 3.** Mecanismo de reacción propuesto para la reacción del 1,2-propanodiol con cloruro de tionilo.



**Figura 36.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  donde se muestra que el diastereómero *trans* es favorecido mayoritariamente (relación 65:35) en la reacción del 1,2-propanodiol con cloruro de tionilo.



**Figura 37.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  donde se muestra que el diastereómero *trans* es favorecido mayoritariamente (relación 67:33) en la reacción del 1,2-propanodiol con cloruro de tionilo.



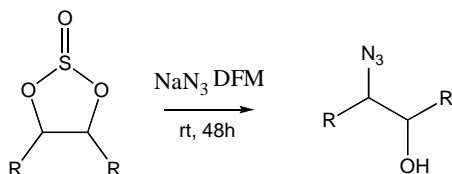
**Figura 38.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  donde se muestra que el diastereómero *trans* es favorecido mayoritariamente (relación 58:42) en la reacción del 1,2-propanodiol con cloruro de tionilo.

### C) Apertura nucleofílica de sulfitos cíclicos.

En la apertura nucleofílica de sulfitos y sulfatos cíclicos correspondientes se pueden generar nuevos enlaces que va a ser dependiente del nucleófilo que se utilice.

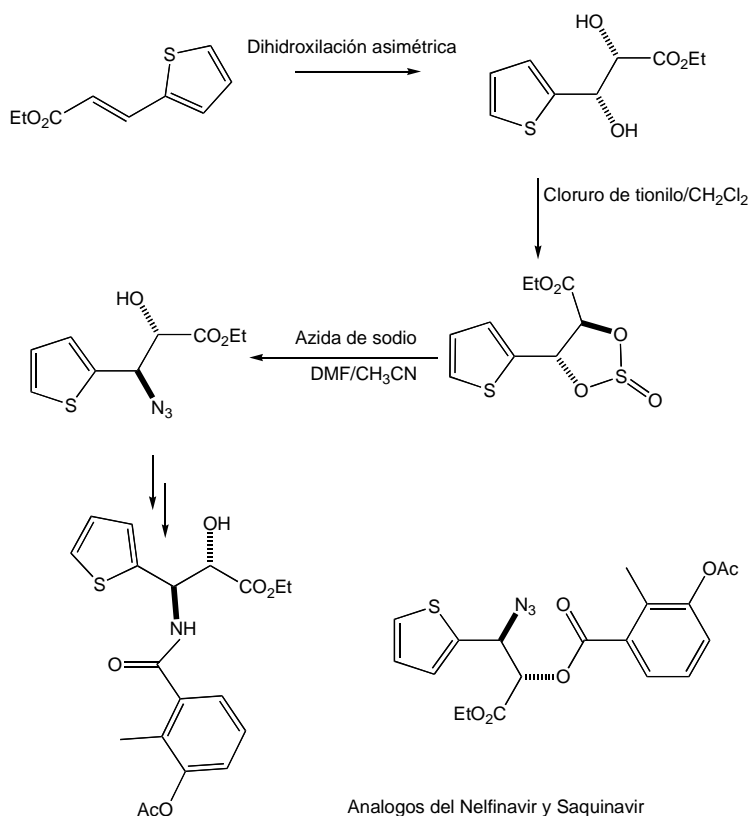
#### 1) Nucleófilos con átomos de nitrógeno.

Varios sulfitos cíclicos reaccionan con azida de sodio o azida de litio generando un azido alcohol con buenos rendimientos (Figura 39).



**Figura 39.** Apertura nucleofílica de sulfito cíclico con azida de sodio en dimetil formamida.

Carlo Bonini<sup>59</sup> reporta en un análisis retrosintético que la apertura nucleofílica con azida de sodio del sulfito cíclico (Figura 40) es enantioselectiva y que ha sido utilizado para obtener análogos estructurales del nelfinavir y saquinavir, que son utilizados contra la aspartil proteasa del VIH (PR VIH).



**Figura 40.** Preparación de análogos del nelfinavir y saquinavir a partir de sulfitos cíclicos.

## 2) Nucleófilos con átomos de oxígeno.

La reacción del sulfito de etileno con metóxido de sodio genera óxido de etileno y metil sulfito de sodio como productos mayoritarios, a partir de esto se ha elucidado que el átomo de oxígeno ataca directamente al átomo de azufre. En contraste cuando se utiliza fenóxido de sodio para la apertura, el ataque se realiza prioritariamente al átomo de carbono. Cuando se realiza la apertura nucleofílica del 4-clorometil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido con el ion fenóxido es interesante observar que hay un desplazamiento nucleofílico del ion cloruro por el ion fenóxido. La apertura nucleofílica con iones acetato, *N*-óxido y nitrato también generan enlaces oxígeno-carbono. La figura 41 ilustra la formación de este tipo de enlaces.

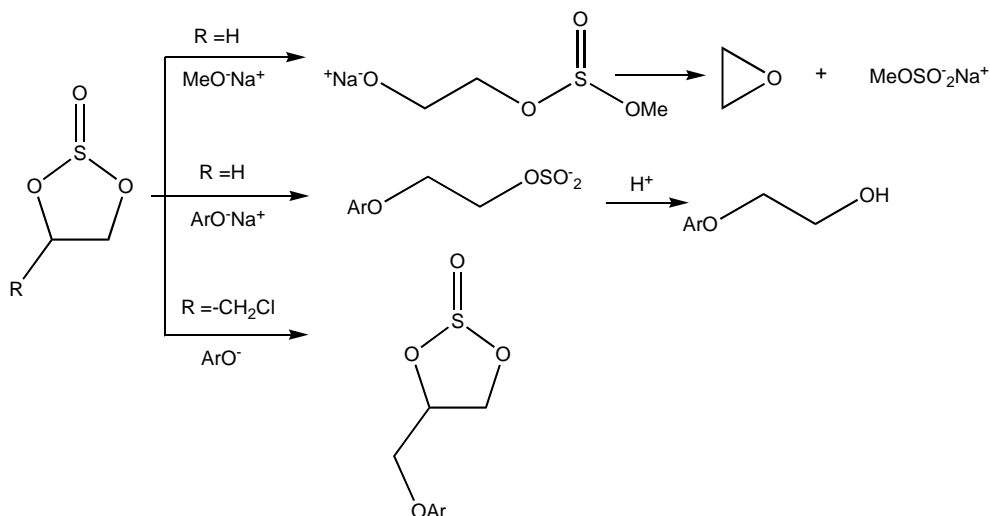


Figura 41. Formación de enlaces con átomos de oxígeno.

### 3) Nucleófilos con átomos de carbono.

Varios nucleófilos de carbono son usados para la apertura de sulfitos cíclicos, donde los más utilizados son los reactivos de *Grignard* y los iones cianuro. Por ejemplo, en la reacción del sulfito cíclico, con cloruro de *tert*-butilmagnesio se obtiene la mezcla de sulfinatos en proporción 90:10. (Figura 42).

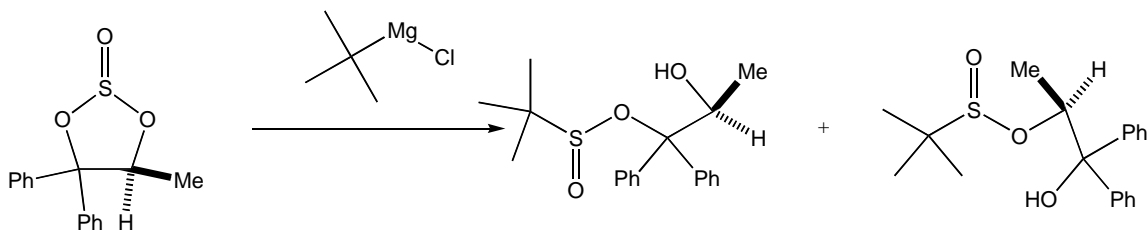


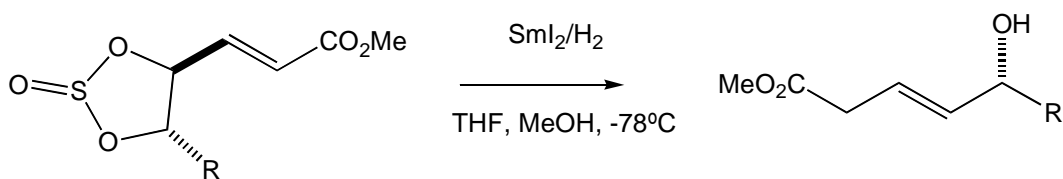
Figura 42. Obtención de sulfinatos con reactivo de *Grignard*.

### 4) Nucleófilos con átomos de hidrógeno.

En los dioles un grupo hidroxilo puede ser removido por la reacción del correspondiente sulfito cíclico con iones hidruro. En la reducción del sulfito



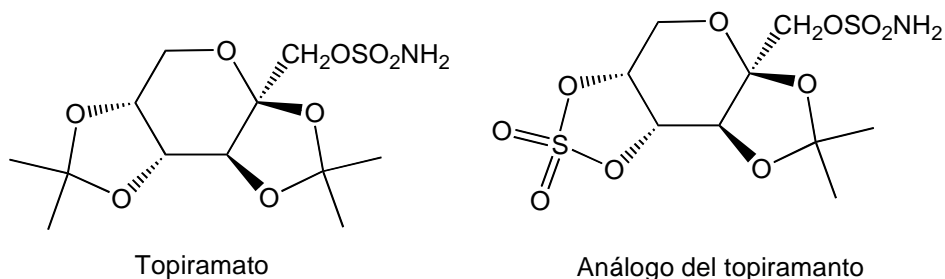
cíclico del éster insaturado (mostrado en la figura 43) se remueve un OH obteniendo un 73% de rendimiento.



**Figura 43.** Apertura y reducción de sulfito cíclico para la obtención de un sólo alcohol.

#### D) Utilidad de sulfitos cíclicos de cinco miembros.

Maryanoff<sup>60</sup> y colaboradores han utilizado la oxidación de sulfitos cíclicos a sulfatos para la preparación de un azúcar de sulfamato (Figura 44) que es un análogo estructural del topiramato ocho veces más potente y con bajo nivel de neurotoxicidad en el tratamiento de la epilepsia.



**Figura 44.** Sulfato cíclico análogo del topiramato.

#### E) Efecto del enlace S=O en el desplazamiento químico de sulfitos cíclicos.

Sutton<sup>61</sup> ha propuesto que el 30% del desplazamiento químico en los sulfitos cíclicos de cinco miembros, se debe a un momento dipolar del enlace S=O correspondiente a la separación de cargas en cada átomo ( $S^{\delta+}=O^{\delta-}$ ) que se presenta en los sulfóxidos y sulfonas debido a una hibridación p2-pd del doble enlace y se ha concluido que el mayor efecto en los hidrógenos 4 y 5 del ciclo se debe a la anisotropía existente en el doble enlace, de acuerdo a estos efectos se

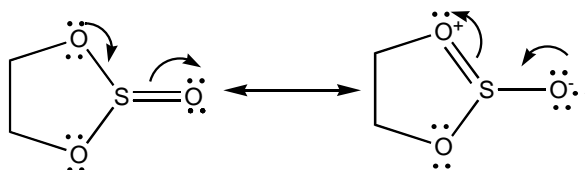
propone que la dirección en el desplazamiento químico de los sulfitos cíclicos de cinco miembros se correlaciona con la dirección de la anisotropía y el campo eléctrico, por lo que se puede asociar que las señales de RMN  $^1\text{H}$  para el sulfito cíclico con los hidrógenos *cis* al enlace S=O se desplazan a resonancias mayores con respecto al sulfito con los hidrógenos en posición *trans* al enlace S=O que se encuentran en resonancias menores.

## PROBLEMÁTICA

### I) Planteamiento del problema en el aspecto conformacional de los sulfitos cíclicos de cinco miembros.

#### A) En espectroscopia de IR.

Los sulfitos cíclicos presentan una propiedad física en IR que los puede diferenciar de otros grupos funcionales debido a una frecuencia de estiramiento semejante al enlace C=O y ésta varía debido a la contribución de las estructuras de resonancia existentes como se muestra en la figura 45.

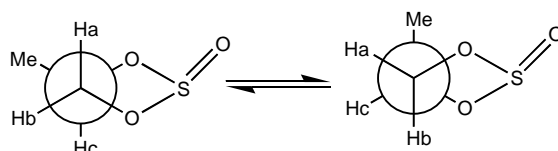


**Figura 45.** Estructuras resonantes de los sulfitos cíclicos de cinco miembros.

Las características del enlace S=O se localizan en frecuencias de alrededor de  $1200\text{ cm}^{-1}$ , el desplazamiento a altas frecuencias del enlace S=O se ve afectado con el incremento de la electronegatividad y este desplazamiento es similar a las frecuencias de Raman por ejemplo en: dialquil sulfitos ( $1198\text{-}1208\text{ cm}^{-1}$ ), alquil cloro sulfitos ( $1210\text{-}1216\text{ cm}^{-1}$ ), cloruro de tionilo ( $1231\text{ cm}^{-1}$ ), y fluoruro de tionilo ( $1312\text{ cm}^{-1}$ ), pero no se observa efecto en la frecuencia al aumentar el tamaño del anillo como son los sulfitos de cinco, seis y siete miembros ya que estos absorben prácticamente en la misma frecuencia, por lo tanto los estudios de IR no son funcionales en el análisis de la estereoquímica de sulfitos cíclicos, sin embargo, los espectros de IR pueden ser utilizados para observar la presencia del grupo sulfito, debido al enlace S=O.

## B) En espectroscopia de RMN.

Para este sistema cíclico de cinco miembros, existen dos conformaciones anulares tipo “sobre torcido”, como se observa en la figura 46, el sulfito cíclico derivado del 1,2-propanodiol.



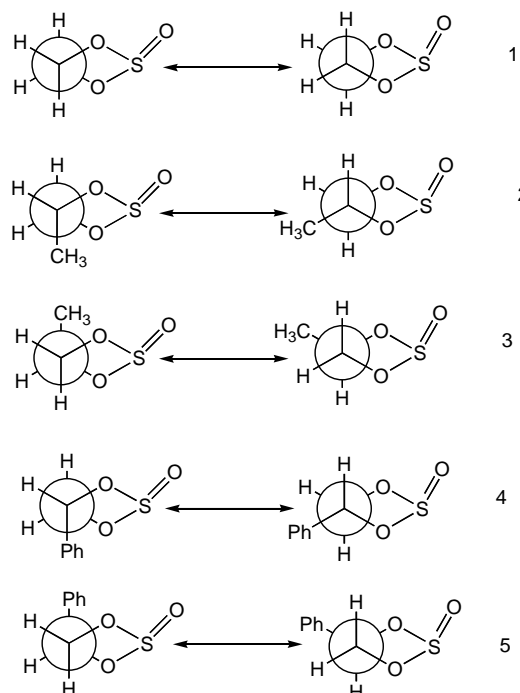
**Figura 46.** Conformaciones anulares del sulfito cíclico del 1,2-propanodiol.

Estas conformaciones se interconvierten rápidamente por rutas pseudorotatorias que no involucran al átomo de azufre, esta propuesta se ha fundamentado por estudios de RMN, IR y dicroísmo circular.<sup>62</sup> Por ejemplo en la tabla 5 el valor de constante de acoplamiento es diferente para dos isómeros en la que generalmente se observa que la constante de acoplamiento es mayor para el diastereómero *trans*.

**Tabla 5.** Valores de la constante de acoplamiento para los sulfitos cíclicos de cinco miembros.

Compuesto	$J(trans)$	$J(cis)$
	Hz	Hz
Sulfito de etileno(1)	6.6	6.6
Sulfito de propileno(2)	6.9	6.1
Sulfito de propileno(3)	9.1	6.1
Sulfito de feniletileno(4)	9.2	6.5
Sulfito de feniletileno(5)	10.3	6.7

Los confórmeros de los compuestos descritos en la tabla anterior se muestran en la figura 47.



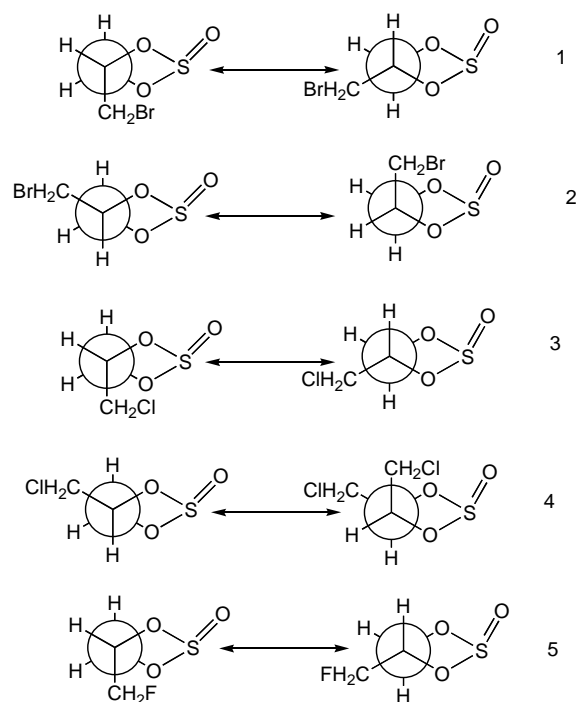
**Figura 47.** Equilibrio conformacional de sulfitos cíclicos de cinco miembros.

En un estudio realizado por Hellier<sup>63</sup> se demostró que las constantes de acoplamiento en los diastereómeros son modificadas cuando se halogena el carbono 3 del 1,2-propanodiol (tabla 6). Por lo que la constante de acoplamiento no puede ser un parámetro de referencia para la determinación de la estereoquímica de sulfitos cíclicos.

**Tabla 6.** Variación en la constante de acoplamiento de sulfitos cíclicos de cinco miembros.

Compuesto	$J(cis)$	$J(trans)$
	Hz	Hz
Sulfito del 1-bromometiltileno (1)	6.4	4.3
Sulfito del 1-bromometiltileno(2)	6.6	7.8
Sulfito del 1-clorometiltileno(3)	6.4	4.2
Sulfito del 1-clorometiltileno(4)	6.7	7.8
Sulfito del 1-fluorometiltileno(5)	6.9	5.0

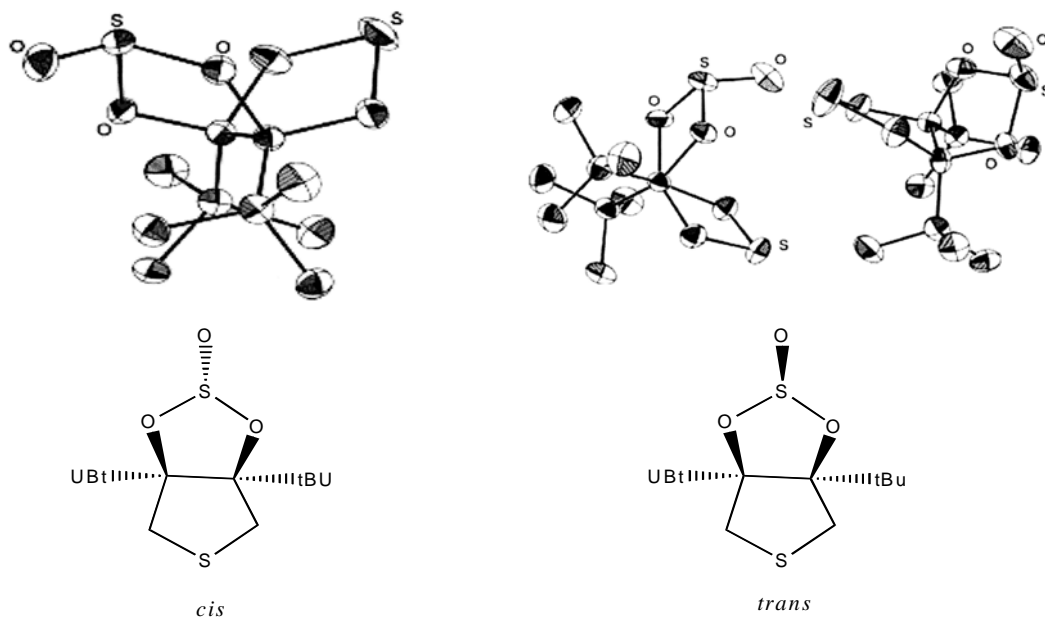
Los confórmeros de los compuestos descritos en la tabla anterior se muestran en la figura 48.



**Figura 48.** Equilibrio conformacional de sulfitos cíclicos de cinco miembros con átomos de halógeno.

### C) En difracción de RX.

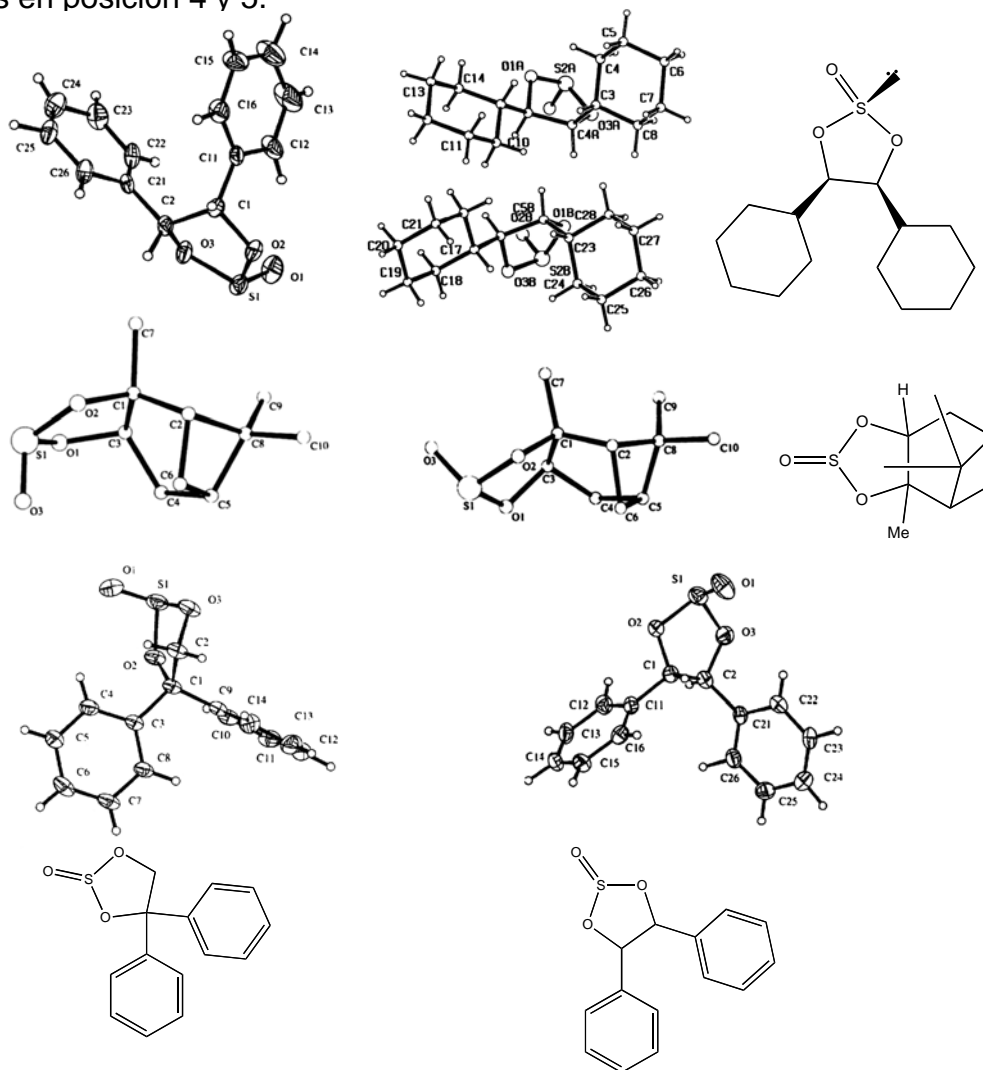
Tanaka<sup>64</sup> y colaboradores realizaron el análisis por RX de dos diastereómeros de sulfitos cíclicos derivados del *cis*-3,4-di-*tert*-butiltiolano-3,4-diol mostrado en la figura 49, demuestran que el sistema anular se encuentra en forma de “sobre torcido” y que el enlace S=O está en posición pseudoaxial, pero no se puede saber cual es la influencia del enlace S=O sobre los desplazamientos químicos de los protones 4 y 5 para definir el diastereómero *cis* y *trans*, ya que la molécula no cuenta con hidrógenos en el anillo del sulfito cíclico.



**Figura 49.** Sulfitos cíclicos: Diastereómeros con estructura de RX donde no hay hidrógenos en la posición 4 y 5 del sistema anular.

Hellier<sup>65,66,67</sup> reporta tres compuestos (Figura 50) en el análisis cristalográfico de RX. Aunque encuentra la conformación del enlace S=O no se realiza estudios en RMN para correlacionar ambas técnicas además de que los diastereómeros no se encuentran *cis* y *trans* con el enlace S=O, esto ha creado incertidumbre en la asignación de la estereoquímica de sulfitos cíclicos sobre todo en aquellos donde no se obtienen estructuras cristalinas y sólo su análisis es basado en alguna técnica espectroscópica por ejemplo en 1999 se obtienen dos sulfitos cíclicos derivados del glicerol aunque se define la estructura por RMN no hay una correlación con los estudios de RX debido a que son aceites,<sup>60</sup> por lo que el fundamento es semejante en la asignación de la estereoquímica de ambos diastereómeros. En el año 2000 se reporta que la mayor parte de los sulfitos cíclicos se encuentran en fase líquida<sup>56</sup> y que deben ser conservados en atmósfera inerte para evitar su hidrólisis por lo que no se cuenta con información de la estructura cristalina, aunque se ha especulado que los desplazamientos químicos de hidrógeno y carbono son mayores para el conformero *trans* con

respecto al confórmero *cis* siempre y cuando se obtengan estructuras con protones en posición 4 y 5.



**Figura 50.** Análisis cristalográfico de tres compuestos y sus respectivos diastereómeros obtenidos por Hellier donde se observa que el enlace S=O se encuentra en posición pseudoaxial.



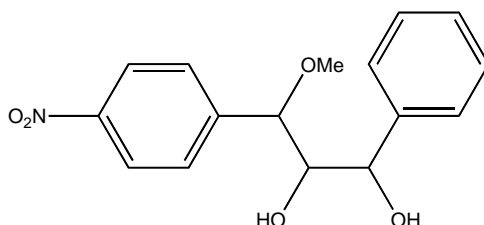
## JUSTIFICACIÓN

Los estudios de RMN y difracción de RX son dos técnicas poderosas en la elucidación estructural y en la determinación de la estereoquímica en los diferentes compuestos químicos. La relación de estas dos técnicas pueden proporcionar datos suficientes para la determinación de la estereoquímica inequívoca de los sulfitos cíclicos (tanto sólidos como líquidos).

## OBJETIVOS.

### I) Objetivos generales.

Obtener la estructuras cristalinas apropiadas de sulfitos cíclicos generados apartir del 3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropano-1,2-diol:



Elucidar la estructura y la estereoquímica de los sulfitos cíclicos utilizando las técnicas de caracterización estructural (Espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear y Cristalografía de Rayos X) y correlacionarlas entre si.

### II) Objetivos específicos.

Desarrollar una secuencia sintética apropiada para la obtención del 3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropano-1,2-diol. A partir de productos de condensación aldólica, apertura del epóxido y reducción del grupo carbonilo.

Caracterizar los productos intermedarios de reacción mediante técnicas espectroscópicas.

## HIPÓTESIS.

El efecto observado en el desplazamiento químico de los hidrógenos 4 y 5 del sistema anular contribuirá en la asignación geométrica del enlace S=O, que se correlacionará con los estudios de RX (si se obtienen estructuras cristalinas adecuadas), para definir la estereoquímica (*cis* o *trans*) inequívoca, tanto en fase líquida como sólida, de los sulfitos cíclicos de cinco miembros.

## MATERIALES.

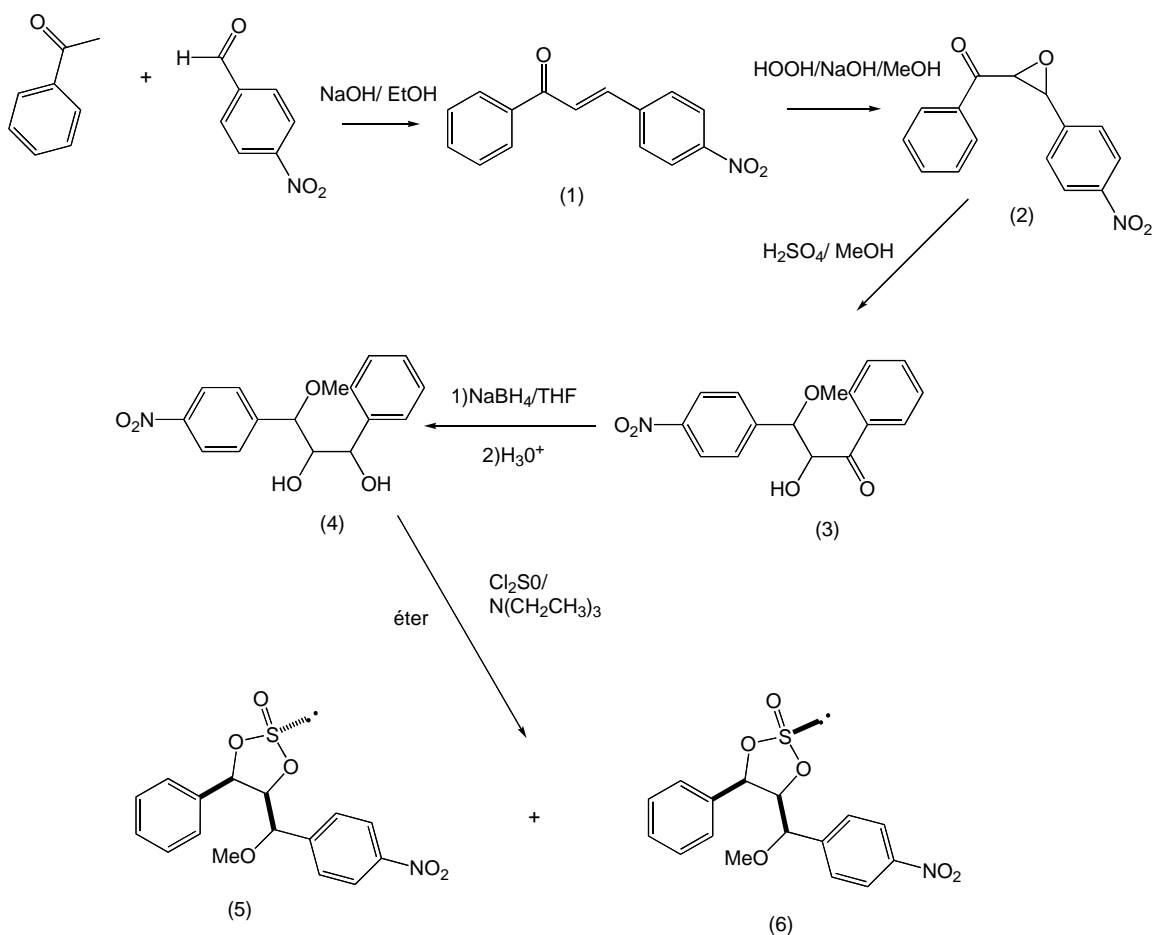
En la tabla 7 se describen la sustancias químicas, los materiales y equipos utilizados para este proyecto.

**Tabla 7.** Lista de sustancias químicas, materiales y equipos.

Sustancias químicas	Materiales	Equipos
	Matraces bola de 50mL, 100mL, 250mL, 500mL	
	Trampas de humedad	Lámpara de luz Ultra violeta
25g de acetofenona	Camaras de cromatografía	Equipo para toma de fusión
25g de 4-nitrobenzaldehído	Columnas para cromatografía	Fisher-Jhon
NaOH	Placas de cromatografía de capa fina(sílice merck)	Balanza analítica Scientech SA 2109D.
HCl	Matraces de tres bocas de 250mL	Balanza semianalítica ACCULAB V-1
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Embudos de percolación	Bomba de alto Vacío AQL 48C17D4
500mL de peróxido de hidrógeno al 35%	Embudos Büchner	Recirculador ECO 30
10g de NaBH <sub>4</sub>	Equipo de destilación fraccionada	Rotaevaporador Buchi R-200
250mL de cloruro de tionilo	Equipo de destilación a baja presión	Bordex SUPER MIXER 1290
250mL de trietilamina	Matraces kitazato de 50mL, 25mL, 250mL, 500mL	Estufa de calentamiento imperial 3471
2kg sílice para columna de 70-230mm	Embudos Hirsch	Equipo de Resonancia Magnética Nuclear Varian Unity-300 MHz
250g de cloruro de calcio	Pipetas volumétricas de 1mL,2mL,5mL,10mL	Avance 300MHz
1L de tetrahidrofurano(THF)	Jeringas para insulina	Varian Inova de 500MHz
Diclorometano	Jeringas de 5mL	Equipo para Infrarrojo Nicolet FT- 5SX o Perkin Elmer 283B.
Hexano	Pesaderas	Equipo de Espectrometría de Masas Jeol 102.
Metanol	Papel filtro tipo Whatman de 55mm, 70mm y 90mm número 1, 2,3.	Equipo para Rayos X Nicolet P3F.
Etanol	Termómetros de -10°C- 160°C	
Acetona	Trampa para bomba de alto vacío	
Éter etílico anhidro	Tubos de Resonancia Magnética Nuclear	
Acetato de etilo	Espátulas de acero inoxidable	
Agua destilada	Pinzas de acero inoxidable	
Jabón para material de vidrio	Bulbos para pipetas de 1mL	
Cloroformo deuterado	Pipetas pasteur	
Acetona hexadeuterada	Viales ependorf	
Agua deuterada	Capilares para cromatografía	

## METODOLOGÍA

En el esquema 4 se muestra la ruta sintética propuesta para la obtención de sulfitos cíclicos a partir de acetofenona y *p*-NO<sub>2</sub>-benzaldehído.



**Esquema 4.** Ruta sintética propuesta para la síntesis de sulfitos cíclicos.

## PARTE EXPERIMENTAL

### I) Consideraciones generales.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no fueron corregidos.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  tanto unidimensionales como bidimensionales se realizaron en los equipos Bruker Advance 300 MHz y Unity Varian 300 y 500 MHz. Se utilizó el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. En el caso de alcoholes se agregó agua deuterada para observar el intercambio y la desaparición de la señal. Todos los experimentos se realizaron a  $25^\circ\text{C}$  utilizando como disolvente  $\text{CDCl}_3$ . Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) y la constante de acoplamiento ( $J$ ) en Hertz (Hz). La nomenclatura para las señales es la siguiente: s (singulete), d (doblete), dd (doble de doble), t (triplete), dt (doble de triples), dtd (doble de triples de dobles), m (multiplete).

Los espectros de Infrarrojo (IR) se realizaron en un equipo Nicolet FT-5SX o Perkin Elmer 283-B, en pastilla de KBr o en película de  $\text{CHCl}_3$ .

Los espectros de Masas, se obtuvieron en un espectrómetro de masas Jeol Modelo JMS AX 505 HA empleando impacto Electrónico (IE) a 70 eV como técnica de ionización.

Los análisis por difracción de RX se realizaron con un difractor automático Nicolet P3F, empleando radiación monocromática de cobre y cristal de grafito.

## II) Preparación del compuesto ① [3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona] mediante la condensación aldólica.

En el la figura 51 se prepresenta la ecuación química para la obtención del compuesto ① y a continuación se describe el procedimiento experimental.

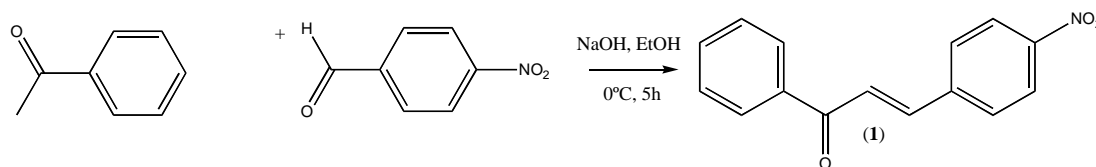
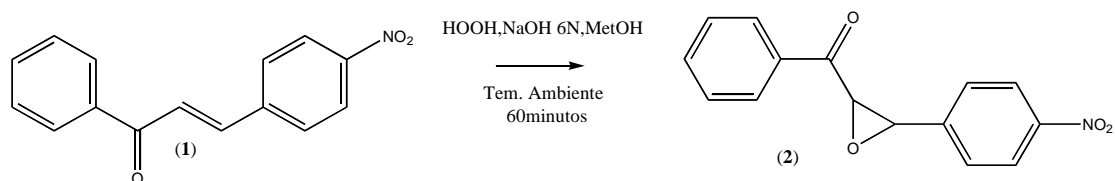


Figura 51. Obtención del compuesto ①.

En un Matraz balón de tres bocas de 125 mL se preparó una disolución de 1.6 milimoles de acetofenona (Aldrich) en 20 mL de etanol recién destilado. Esta disolución se colocó en un baño de hielo a 0°C con agitación magnética constante. El matraz se adaptó con una trampa de cloruro de calcio y con dos embudos de adición uno de ellos conteniendo una solución de 1.8 milimoles de 4-nitrobenzaldehído (Aldrich) en 20 mL de etanol recién destilado y el otro 1 mL de hidróxido de potasio al 40% (grado analítico) en 19 mL de etanol recién destilado. Se añadieron los reactivos simultáneamente en un período de 90 minutos, después de completada la adición, se dejó reaccionar a 0°C con agitación magnética constante durante cinco horas. El seguimiento de la reacción se realizó mediante C.C.F. (Sílice Merck), utilizando diclorometano como eluyente y revelando con lámpara de luz Ultra-Violeta (UV) y posteriormente con sulfato cérico. Al término de la reacción el precipitado formado se filtró a través de un embudo Büchner con ayuda de vacío, se realizaron tres lavados con agua destilada, posteriormente el sólido se secó por tres horas con bomba de alto vacío y se cristalizó utilizando par de disolventes (diclorometano/hexano). Se obtuvo un compuesto amarillo brillante con un rendimiento del 84% (340 mg) y punto de fusión de 164°C el reportado es de 164-165°C.<sup>10</sup>

### III) Preparación del compuesto ② [(3-(4-nitrofenil)-oxiran-2-il){fenil}metanona] mediante la reacción de epoxidación.

En la figura 52 se muestra la ecuación química para la epoxidación del compuesto ① y la obtención del compuesto ②, y el procedimiento experimental se describe a continuación.



**Figura 52.** Epoxidación del compuesto ① y obtención del compuesto ② .

En un matraz balón de 100 mL, se preparó una suspensión de 1 milimol del producto ① (recién cristalizado) en 50 mL de metanol recién destilado, esta suspensión se colocó en un baño de hielo a 0°C, con agitación magnética, inmediatamente se añadieron 1 milimol de peróxido de hidrógeno al 35% (Aldrich) y 0.05ml de NaOH 6N (Baker grado analítico), después de completada la adición de los reactivos se colocó una trampa de cloruro de calcio en la boca del matraz y se dejó reaccionar a temperatura ambiente con agitación magnética constante durante 60 minutos. El seguimiento de la reacción se realizó mediante C.C.F. utilizando como eluyente diclorometano, revelando con lámpara de luz UV y posteriormente con sulfato cérico. Terminada la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida con rotaevaporador. Al residuo precipitado se le agregó 20mL de agua destilada y fría posteriormente se filtró utilizando un embudo Büchner con ayuda de vacío, el sólido se secó por dos horas con bomba de alto vacío y se cristalizó utilizando par de disolventes (diclorometano/hexano). Se obtuvo un compuesto blanco cristalino con un rendimiento de 82% (220 mg) y punto de fusión de 150°C el reportado es de 150-152°C.<sup>33</sup>



#### IV) Preparación del compuesto ③ (2-hidroxi-3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona) mediante la hidrólisis del epóxido en condiciones ácidas.

En la figura 53 se muestra la ecuación química para la apertura del epóxido (compuesto ②) y la obtención del compuesto ③, el procedimiento experimental se describe a continuación.

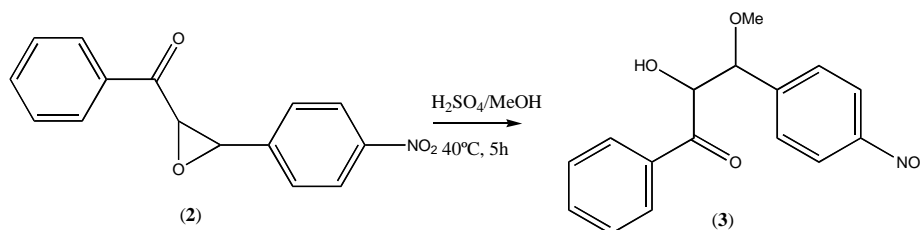


Figura 53. Obtención del compuesto 3.

En un matraz balón de 250 mL, se preparó una suspensión del compuesto ② (recién cristalizado) 0.75 milimoles en 100 mL de metanol recién destilado, esta suspensión se colocó en un baño de hielo a 0°C con agitación magnética, inmediatamente se añadieron 4 mL de una solución de ácido sulfúrico (Baker) en metanol al 25%, después de la adición de los reactivos se colocó el matraz de reacción en una canastilla de calefacción a 40°C, integrado con un refrigerante recto y con agitación constante. Se dejó reaccionar durante cinco horas. El seguimiento de la reacción se realizó mediante C.C.F., utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/ metanol 95:5 y revelando con lámpara de luz UV, posteriormente con sulfato cérico. Terminada la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida con la utilización de un rotaevaporador, posteriormente se agregó 10g de hielo al residuo y el precipitado formado se filtró utilizando un embudo Büchner con ayuda de vacío, el sólido colectado se secó durante 120 minutos con bomba de alto vacío y se recrystalizó utilizando par de disolventes (éter etílico anhidro (Bruker) y hexano (Bruker)), se obtuvo un compuesto de color amarillo pálido con un rendimiento del 62% (140 mg) y un punto de fusión de 102°C.

## V) Preparación del compuesto ④ (3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropano-1,2-diol) mediante la reducción del grupo carbonilo.

En la figura 54 se muestra la ecuación química para la reducción del grupo carbonilo del compuesto ③ y el procedimiento experimental se describe a continuación.

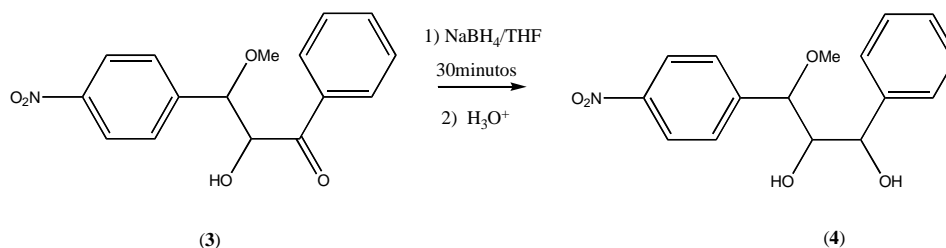


Figura 54. Obtención del compuesto ④.

En un matraz balón de 100 mL, se preparó una solución del compuesto ③ (recién cristalizado), 0.3322 milimoles, en 20 mL de THF (HPLC (Baker)), esta solución se colocó en un baño de hielo a 0°C con agitación magnética, inmediatamente se añadieron 0,1661 milimoles de NaBH<sub>4</sub> (Aldrich), después de la adición del reactivo se colocó una trampa de cloruro de calcio en la boca del matraz. El seguimiento de la reacción se realizó por C.C.F. (Sílice Merck) durante treinta minutos, utilizando como eluyente una mezcla de disolventes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (recién destilado), metanol (recién destilado) en una proporción 98:2, revelando con lámpara de luz UV y posteriormente con sulfato cérico. Terminada la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida utilizando rotaevaporador. Posteriormente el matraz se colocó en un baño de hielo a 0°C y se agregaron 5 mL de una solución de HCl (reactivo analítico) al 10%, después se realizaron tres extracciones de 20 mL cada una con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (recién destilado) y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Baker) y se filtró a gravedad con un embudo de vidrio, el disolvente se evaporó a presión reducida con rotaevaporador y el producto se puso en condiciones de alto vacío para secado, durante 120 minutos. Se obtuvo un aceite amarillento con un rendimiento del 95% (96 mg).

VI) Preparación de sulfitos cíclicos: compuesto ⑤ [*cis*-4-{metoxi-(4-nitrofenil) metil}-5-fenil-1, 3,2-dioxatiolano-2-óxido] y compuesto ⑥ [*trans*-4-{metoxi-(4-nitrofenil) metil}-5-fenil-1, 3,2-dioxatiolano-2-óxido] mediante la reacción del compuesto ④ con cloruro de tionilo.

En la figura 55 se muestra la ecuación química para la obtención de los sulfitos cíclicos y el procedimiento se describe a continuación.

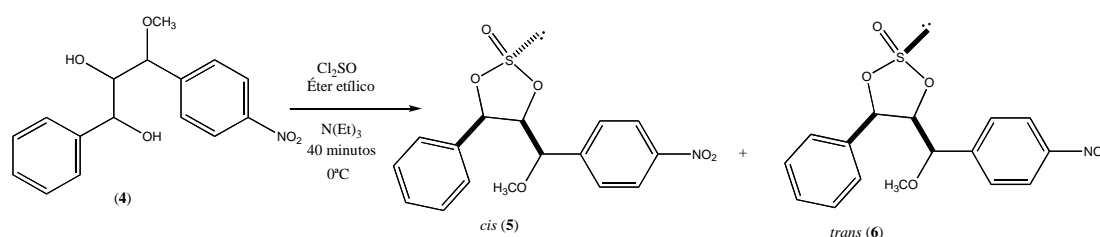


Figura 55. Obtención del compuesto ⑤ y ⑥.

En un matraz balón de 250 mL, se preparó una disolución del compuesto ④ 1.5 milimoles en 50 mL de éter etílico anhidro (Baker). Esta disolución se colocó en un baño de hielo a 0°C con agitación magnética. Se añadieron 1.5 equivalentes de cloruro de tionilo (Aldrich) recién destilado y 2 equivalentes de trietilamina (Aldrich) recién destilada. Después de la adición de los reactivos se colocó una trampa de cloruro de calcio en la boca del matraz y se dejó reaccionar a temperatura ambiente con agitación magnética durante cuarenta minutos. El seguimiento de la reacción se realizó mediante C.C.F., utilizando como eluyentes una mezcla de disolventes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (recién destilado) y hexano (recién destilado) en una proporción 70:30, revelando con lámpara de luz UV y posteriormente con sulfato cérico. Al término de la reacción, la mezcla se filtró a través de un embudo de percolación y con ayuda de vacío para eliminar el clorhidrato de trietilamina generado. El disolvente se evaporó a presión reducida con ayuda de rotaevaporador. El crudo de la reacción se mantuvo en condiciones de alto vacío durante 30 minutos y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel sílice (Merck 70:230 de tamaño de

partícula) y como mezcla de elución  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (recién destilado) y hexano (recién destilado) en proporción 70:30, se recristalizó con mezcla de disolventes: éter etílico anhidro (Baker) y hexano (HPLC (Burdick)). Se obtuvieron dos sólidos blancos cristalinos: el compuesto ⑤ con un rendimiento del 17% (88 mg) y con punto de fusión de 133° Celsius y el compuesto ⑥ con rendimiento de 40% (209 mg) y un punto de fusión de 158° Celsius.

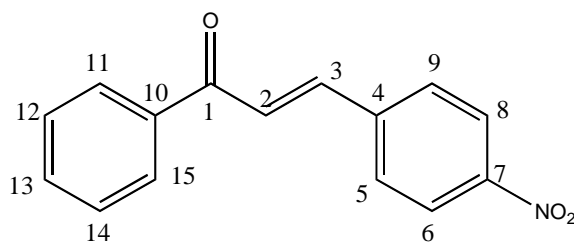
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### I) Caracterización de los productos de reacción.

La elucidación estructural se realizó mediante el uso de las siguientes técnicas analíticas: Resonancia Magnética Nuclear (RMN) uni y bidimensional  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , Espectroscopia de Infrarrojo (IR), Espectrometría de masas (EM). En los casos donde fue posible la obtención de cristales adecuados se empleó la difracción de Rayos X (RX), para obtener las estructuras cristalinas correspondientes.

### II) Elucidación estructural del compuesto ① [*trans*-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ona].

El compuesto ① es un sólido cristalino color amarillo y con punto de fusión de 164° Celsius, en la tabla 8 se muestran las señales de  $^1\text{H}$  RMN (500MHz) y correlaciones homonucleares del compuesto ① a 25°C, disolvente  $\text{CDCl}_3$ . En la figura 56 se muestra el esquema de numeración.



*trans*-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona.

**Figura 56.** Esquema de numeración del compuesto ①.

**Tabla 8.** Señales del espectro de  $^1\text{H}$  RMN de ①.

Asignación	$\delta$ (ppm)	I(m,JHz)	COSY	ROESY
H <sub>2</sub>	7.651	1(d,16)	H <sub>3</sub>	H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>
H <sub>3</sub>	7.820	1(d,16)	H <sub>2</sub>	H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>
H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>	7.790	2(dtd,8.5,2.5,0.5)	H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub>	H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub>
H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub>	8.275	2(dt, 9,2)	H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>	H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>
H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>	8.040	2(dt,7.5,1)	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>	H <sub>2</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>
H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>	7.535	2(tt,7.5,1)	H <sub>11</sub> ,H <sub>13</sub> ,H <sub>14</sub>	H <sub>11</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub> .,H <sub>15</sub>
H <sub>13</sub>	7.629	1(tt,7.5,1)	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>

En la tabla 8 se observa que las señales para el hidrógeno 2 y el hidrógeno 3, se desplazan a la zona de los aromáticos y se presentan en forma de una señal doble, donde el hidrógeno 3 se encuentra a frecuencias más altas que el hidrógeno 2 debido a las estructuras resonantes de los electrones del sistema  $\alpha$ - $\beta$ -insaturado y donde el carbono 3 queda con una carga parcial positiva, la constante de acoplamiento  $J_{\text{H}_2,\text{H}_3} = 16$  Hz por lo que se tiene un alqueno en posición *trans* esto también se demuestra con el experimento ROESY donde no se observa interacción entre el hidrógeno 2 y 3.

En el espectro de hidrógeno del compuesto ①, mostrado en la figura 57, se observa que el desplazamiento químico de los protones 2 y 3 se encuentran cerca al sistema aromático mono y disustituido esto también es demostrado por la integración que presenta el espectro. En la figura 58 se muestran los desplazamientos químicos y la  $J$  de los protones 2,3 también se observa que el sistema aromático disustituido muestra un desdoblamiento del tipo AA'BB' y el sistema aromático monosustituido muestra un sistema ABB'CC' en donde todas las señales son diferenciables y se correlacionan con el experimento COSY.

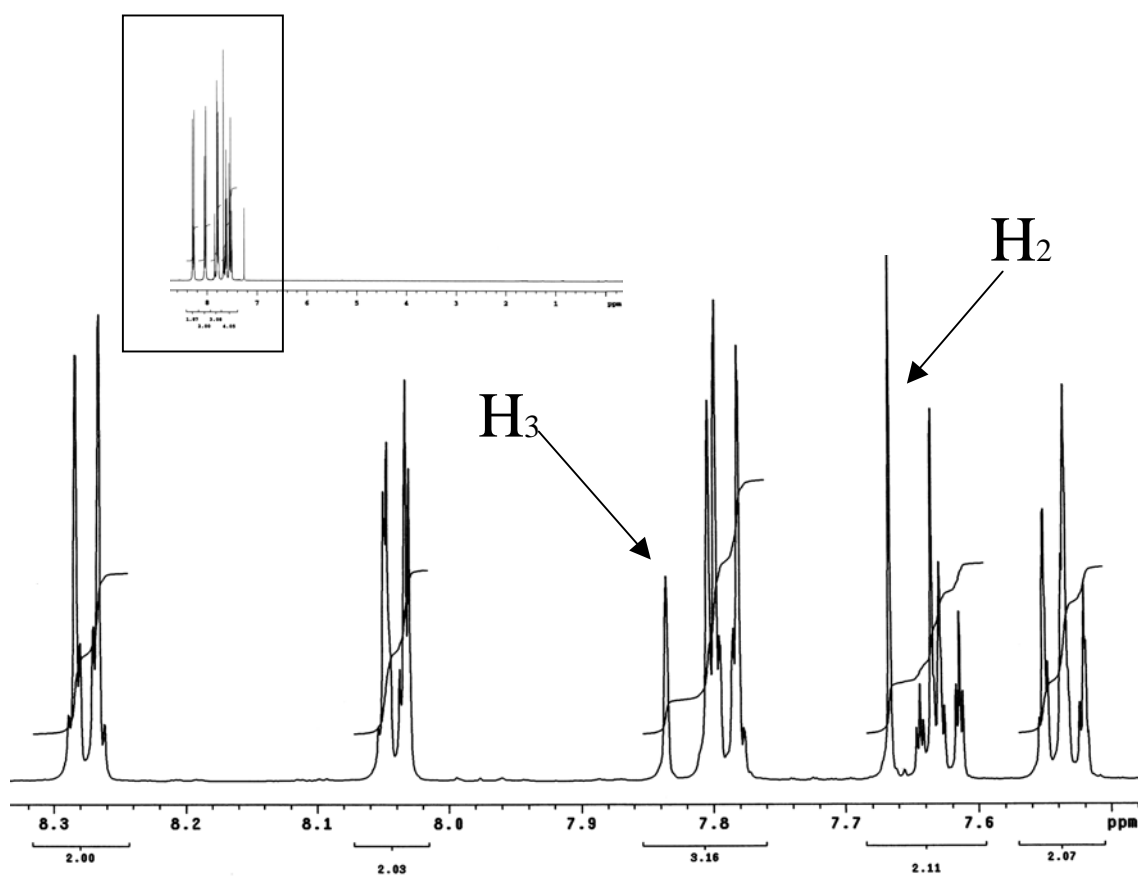


Figura 57. Expansión e integración del espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto ①.

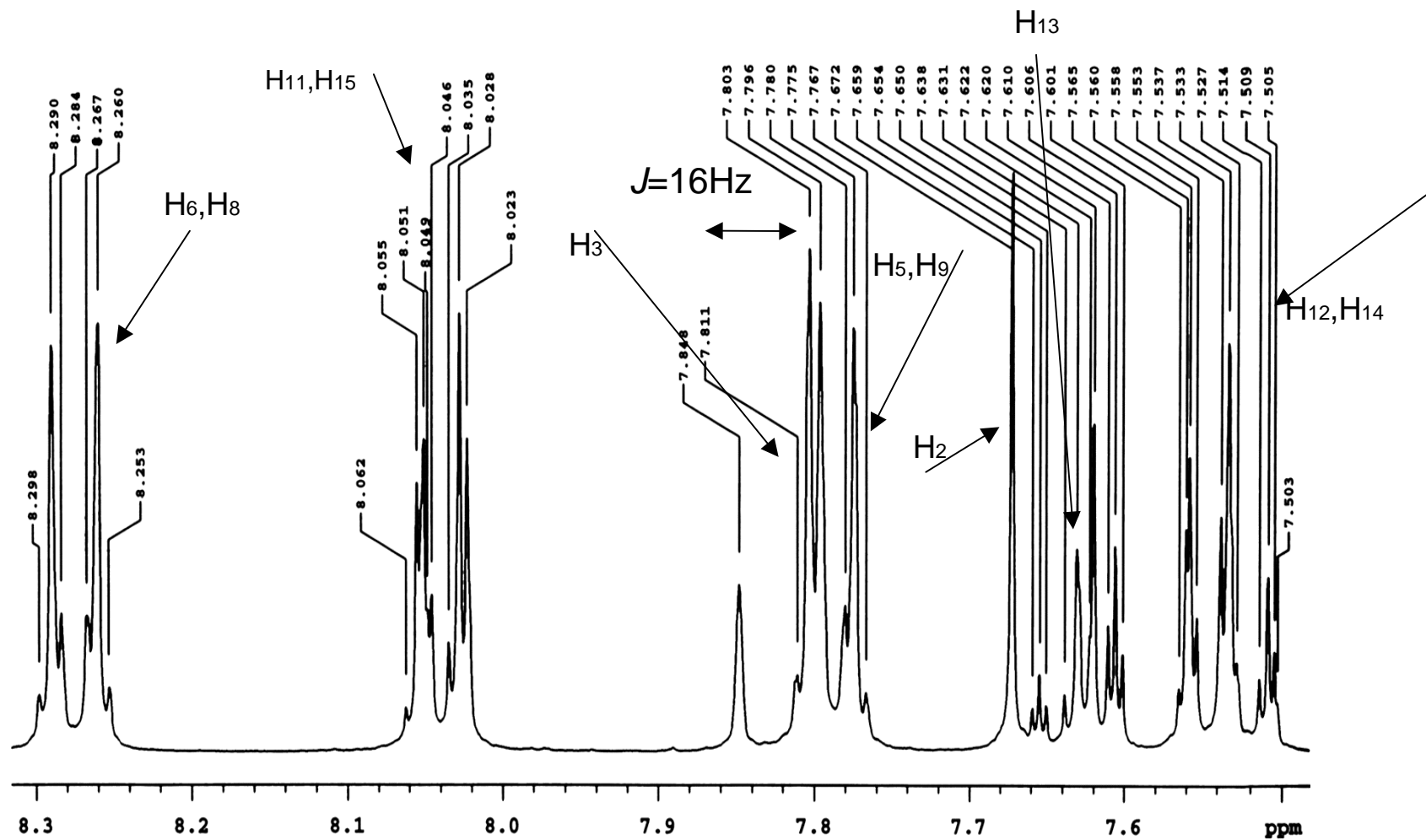


Figura 58. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto ① donde se muestran los desplazamientos químicos y las asignaciones.



En la tabla 9 se muestran las señales del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) y correlaciones heteronucleares (500 MHz) del compuesto ① a temperatura ambiente, disolvente  $\text{CDCl}_3$ . El espectro de HSQC (Anexo I) es de útil práctica para la asignación de los carbonos protonados y que al ser comparado con el espectro de HMBC se asignaron los carbonos cuaternarios.

**Tabla 9.** Señales heteronucleares del compuesto ①.

Asignación	$\delta(\text{ppm})$	DEPT	HSQC	HMBC
C <sub>1</sub>	1189.582			H <sub>2</sub> ,H <sub>3</sub> ,H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>
C <sub>2</sub>	125.718	CH	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>
C <sub>3</sub>	141.450	CH	H <sub>3</sub>	H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>
C <sub>4</sub>	141.025			H <sub>2</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub> ,H <sub>9</sub>
C <sub>5</sub> ,C <sub>9</sub>	128.897	CH	H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>	H <sub>3</sub> , H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>
C <sub>6</sub> ,C <sub>8</sub>	124.180	CH	H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub>	H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub> , H <sub>9</sub>
C <sub>7</sub>	148.539			H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub> , H <sub>9</sub>
C <sub>10</sub>	137.524			H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>
C <sub>11</sub> ,C <sub>15</sub>	128.560	CH	H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>	H <sub>11</sub> , H <sub>13</sub> ,H <sub>15</sub>
C <sub>12</sub> ,C <sub>14</sub>	128.779	CH	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>
C <sub>13</sub>	133.320	CH	H <sub>13</sub>	H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>

En el espectro de IR (figura 59) del compuesto ① se muestran las señales más representativas de la molécula y los valores se encuentran en la tabla 10.

**Tabla 10.** Señales en IR del compuesto ① .

Grupo funcional	Frecuencia en IR ( $\text{cm}^{-1}$ )
Nitro	1338.28
Nitro	1514.91
Aromático	1605.60
Sistema C=O $\alpha$ - $\beta$ -insaturado	1659.78

En la tabla 11 se muestran los fragmentos principales del compuesto ① que presenta el espectro de masas por IE<sup>+</sup> en donde el ión molecular de 253 m/z coincide con la fórmula molecular: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.

**Tabla 11.** Fragmentos principales del espectro de masas por IE<sup>+</sup> de ① .

m/z	% de abundancia relativa
[253] <sup>+</sup>	100
176[M <sup>+</sup> -77]	32
130[M <sup>+</sup> -123]	18
105[M <sup>+</sup> -148]	67
102[M <sup>+</sup> -151]	19
77[M <sup>+</sup> -176]	52

Así mismo se muestra el patrón de fragmentación (Figura 60) del compuesto ①, para los datos mostrados en la tabla anterior y el espectro de la figura 61.

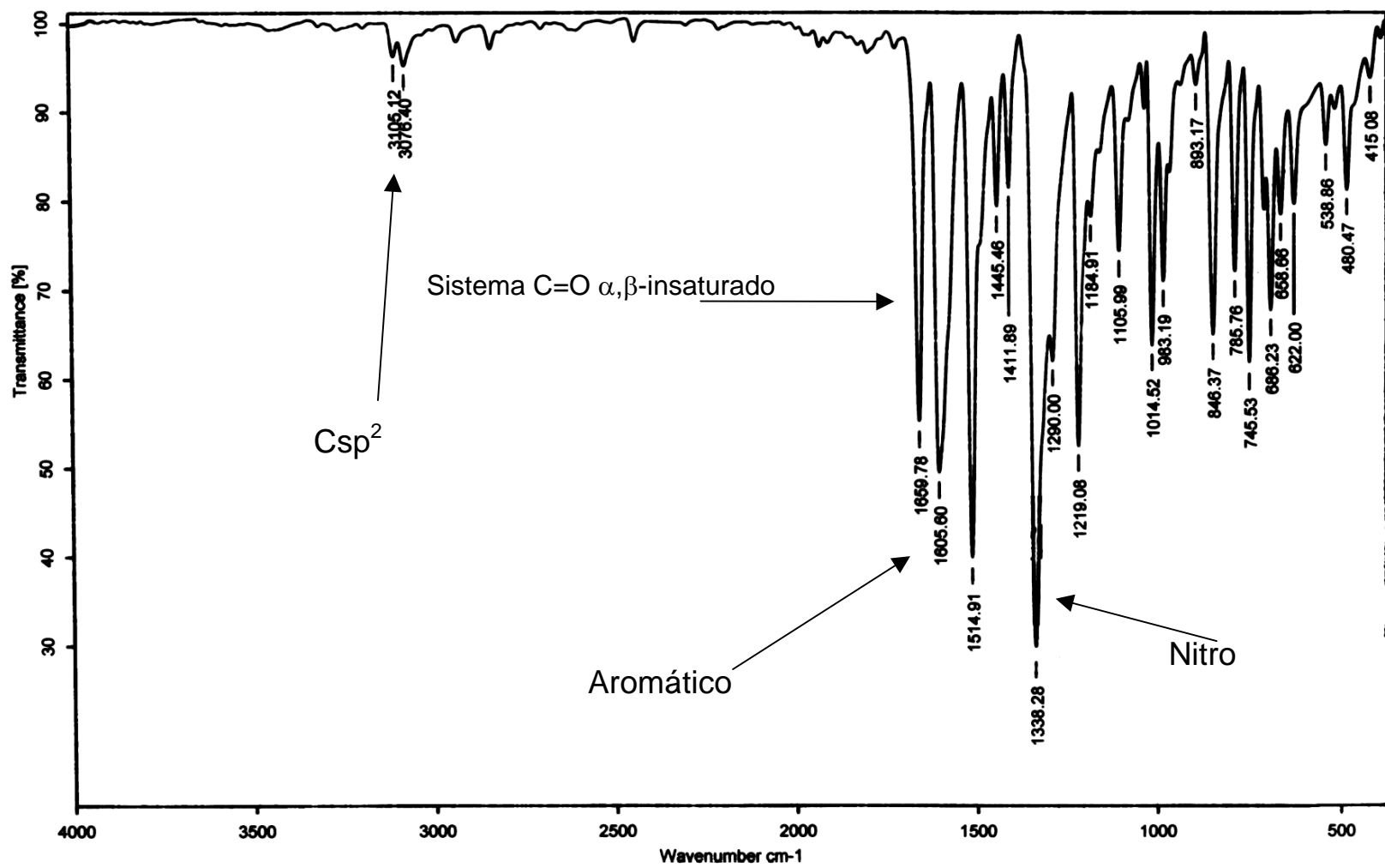


Figura 59. Espectro de IR del compuesto ①.

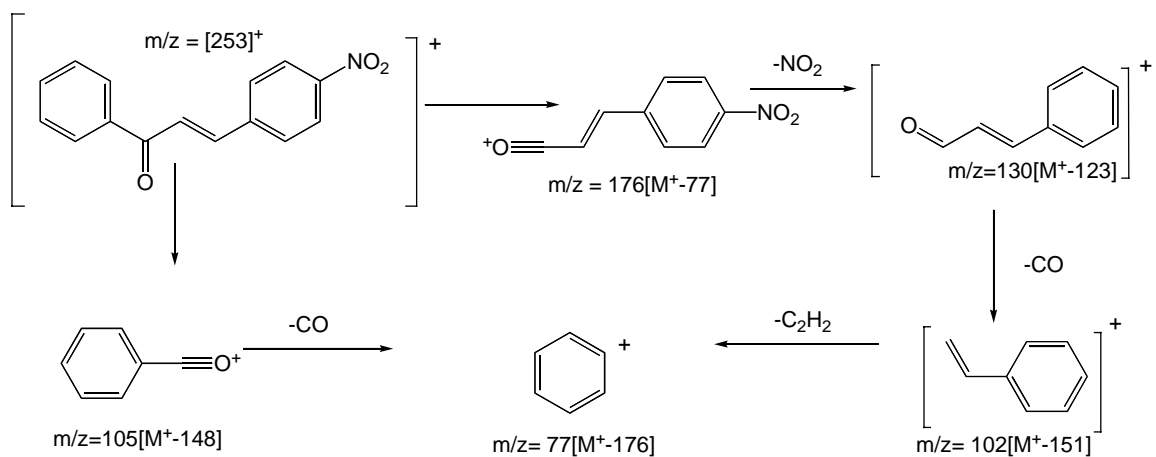


Figura 60. Patrón de fragmentación del compuesto ①.

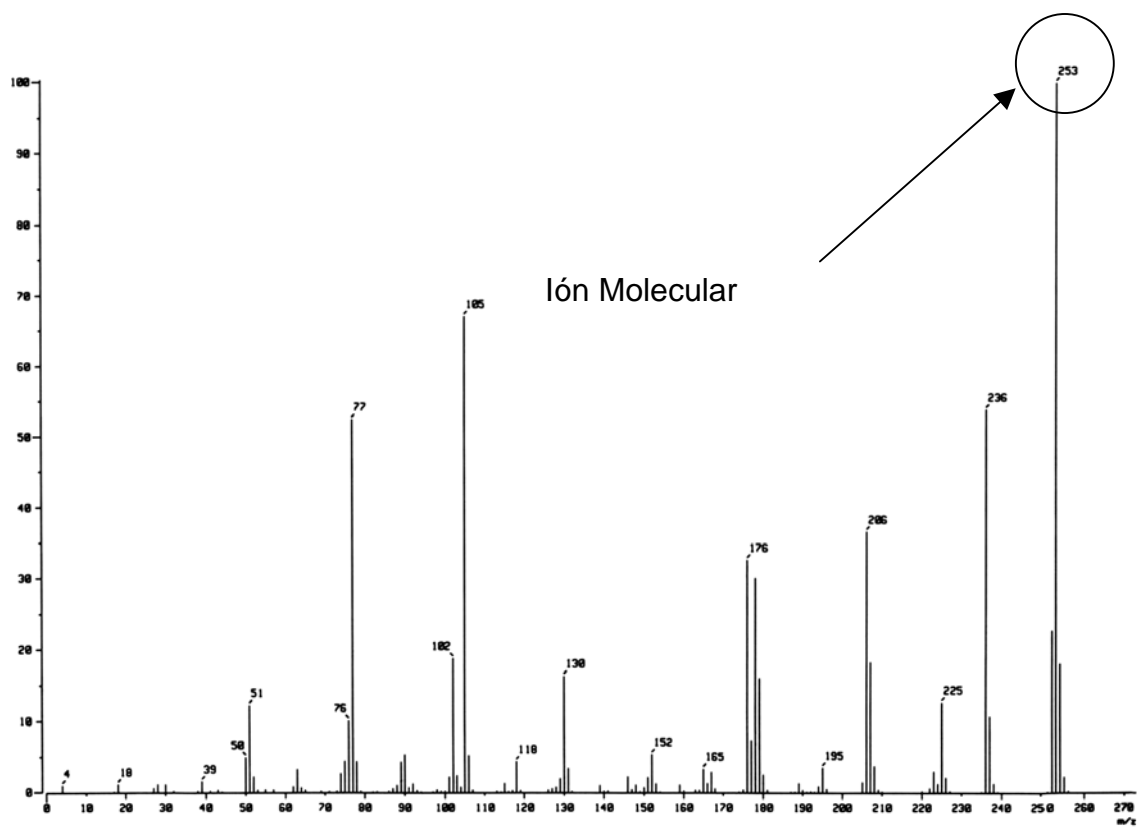
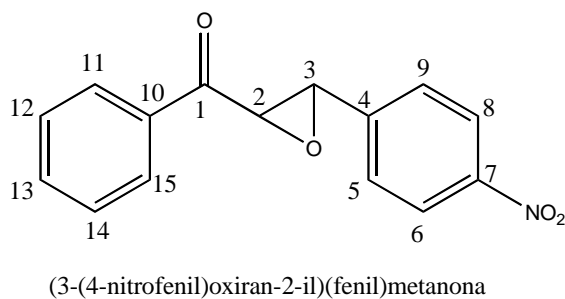


Figura 61. Espectro de masas del compuesto ①.

**III) Elucidación estructural del compuesto ② [3-{{(4-nitrofenil) oxiran-2-il}} (fenil) metanona].**

El compuesto ② es un sólido cristalino blanco con punto de fusión de 150°C. En la tabla 12 se muestran las señales del espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) y correlaciones homonucleares del compuesto ② a 25°C, disolvente CDCl<sub>3</sub>. En la figura 62 se muestra el esquema de numeración.



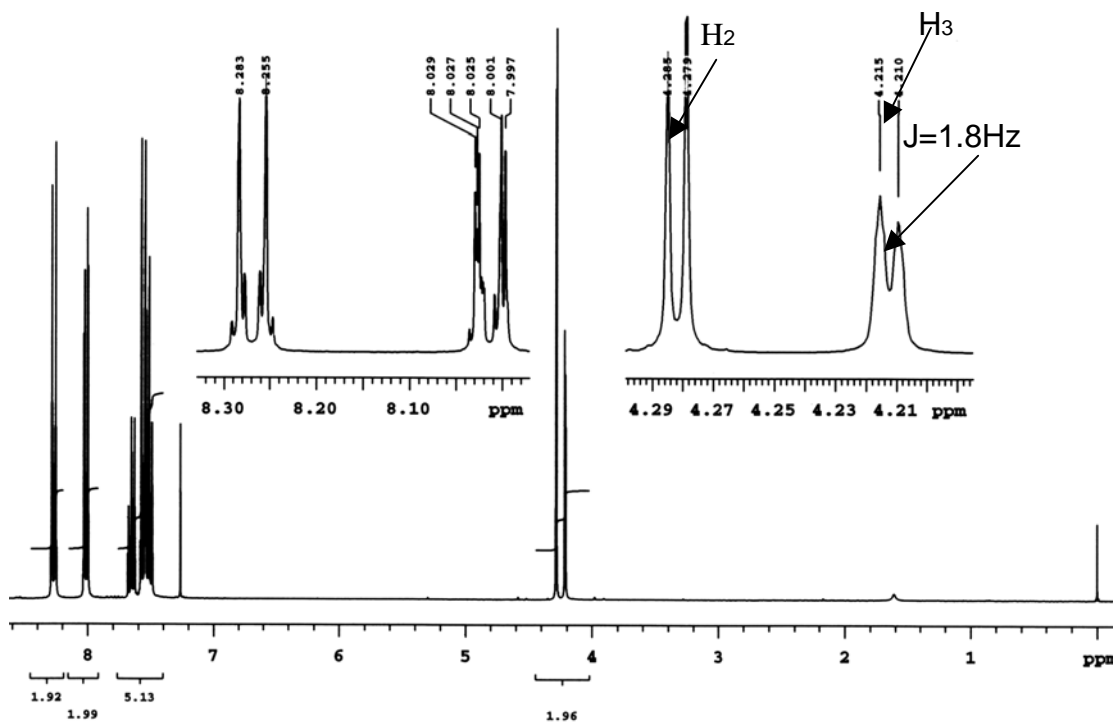
**Figura 62.** Esquema de numeración del compuesto ② .

**Tabla 12.** Señales en RMN <sup>1</sup>H del compuesto ②.

Asignación	δ(ppm )	I (m,JHz)	COSY	NOESY
H <sub>2</sub>	4.282	1(d, 1.8)	H <sub>3</sub>	H <sub>5</sub> , H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>
H <sub>3</sub>	4.212	1(d, 1.8)	H <sub>2</sub>	H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>
H <sub>5</sub> , H <sub>9</sub>	7.561	2(dtd, 8.4, 2.1, 0.3)	H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub>	H <sub>2</sub> ,H <sub>3</sub> ,H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub>
H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub>	8.269	2(dtd, 8.4, 2.1, 0.3)	H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>	H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>
H <sub>11</sub> , H <sub>15</sub>	8.013	2(dt, 8.4, 0.6)	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>	H <sub>2</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>
H <sub>12</sub> , H <sub>14</sub>	7.502	2(dc, 8.1, 1.5)	H <sub>11</sub> ,H <sub>13</sub> ,H <sub>15</sub>	H <sub>11</sub> ,H <sub>13</sub> ,H <sub>15</sub>
H <sub>13</sub>	7.654	1(tt, 8.1, 1.5)	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>

En el espectro de hidrógeno del compuesto ② (Figura 63) se muestra que el protón 2 se desplaza a frecuencias mayores con respecto al protón 3 ya que el ambiente químico es más electronegativo. El sistema aromático mono sustituido es del tipo ABB'CC' y el disustituido es del tipo AA'BB' en donde todas las señales se pueden diferenciar. La constante de acoplamiento para los

protones 2 y 3 es de 1.8 Hz lo que corresponde a un epóxido *trans*, que también se comprueba por el experimento NOESY donde no se observa interacción, las constantes de acoplamiento para los sistemas aromáticos también son de utilidad en la asignación de los protones *orto*, *meta* y *para*. La constante de acoplamiento para los protones *orto* = 6-9 Hz *meta* = 1-3 Hz *para* = 0-1 Hz.



**Figura 63.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto ②.

En la tabla 13 se muestran las señales del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz) y correlaciones heteronucleares (300 MHz) del compuesto ② a temperatura ambiente, disolvente  $\text{CDCl}_3$ . El espectro del experimento HETCOR sirve para la asignación de los carbonos protonados y por comparación con el experimento FLOCK (Anexo II) se realizan las asignaciones para los carbonos cuaternarios.

**Tabla 13.** Señales heteronucleares del compuesto ②.

Asignación	$\delta$ (ppm)	HETCOR	DEPT	FLOCK
C <sub>1</sub>	192.027			H <sub>2</sub>
C <sub>2</sub>	60.815	H <sub>2</sub>	CH	
C <sub>3</sub>	57.960	H <sub>3</sub>	CH	H <sub>2</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>9</sub>
C <sub>4</sub>	142.744			H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub>
C <sub>5</sub> , C <sub>9</sub>	126.603	H <sub>5</sub> , H <sub>9</sub>	CH	H <sub>3</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>9</sub>
C <sub>6</sub> , C <sub>8</sub>	124.039	H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub>	CH	H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub>
C <sub>7</sub>	148.295			H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub> , H <sub>9</sub>
C <sub>10</sub>	135.184			H <sub>11</sub> , H <sub>15</sub>
C <sub>11</sub> , C <sub>15</sub>	128.380	H <sub>11</sub> , H <sub>15</sub>	CH	H <sub>13</sub>
C <sub>12</sub> , C <sub>14</sub>	128.992	H <sub>12</sub> , H <sub>14</sub>	CH	H <sub>13</sub>
C <sub>13</sub>	134.310	H <sub>13</sub>	CH	H <sub>11</sub> , H <sub>15</sub>

En el espectro de IR (mostrado en la figura 64 del compuesto ② muestra que la señal del sistema  $\alpha$ - $\beta$ -insaturado se ha modificado debido a la epoxidación del doble enlace y ésta no se observa, pero se observa la señal para el carbono carbonílico, en la tabla 14 se describen las principales señales para este compuesto.

**Tabla 14.** Principales señales de IR del compuesto ②.

Grupo funcional	Frecuencia en IR (cm <sup>-1</sup> )
C-O de oxirano	1232.73
Nitro	1343.58
Nitro	1517.15
Aromático	1600.9
C=O	1678.82
Csp <sup>3</sup>	3088.42

En la tabla 15 se muestran los fragmentos principales que se presenta en el espectro por IE<sup>+</sup> en donde el ión molecular de 269 m/z coincide con la fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> para el compuesto ②.

**Tabla 15.** Fragmentos principales del espectro de masas por IE<sup>+</sup> de ②.

m/z	% de abundancia relativa
[269] <sup>+</sup>	13
194[M <sup>+</sup> -75]	3
165[M <sup>+</sup> -104]	6
118[M <sup>+</sup> -1151]	1
105[M <sup>+</sup> -164]	100
77[M <sup>+</sup> -192]	45

Así mismo se muestra el patrón de fragmentación (Figura 65) de ② para los datos de la tabla 15 y el espectro de la figura 66.



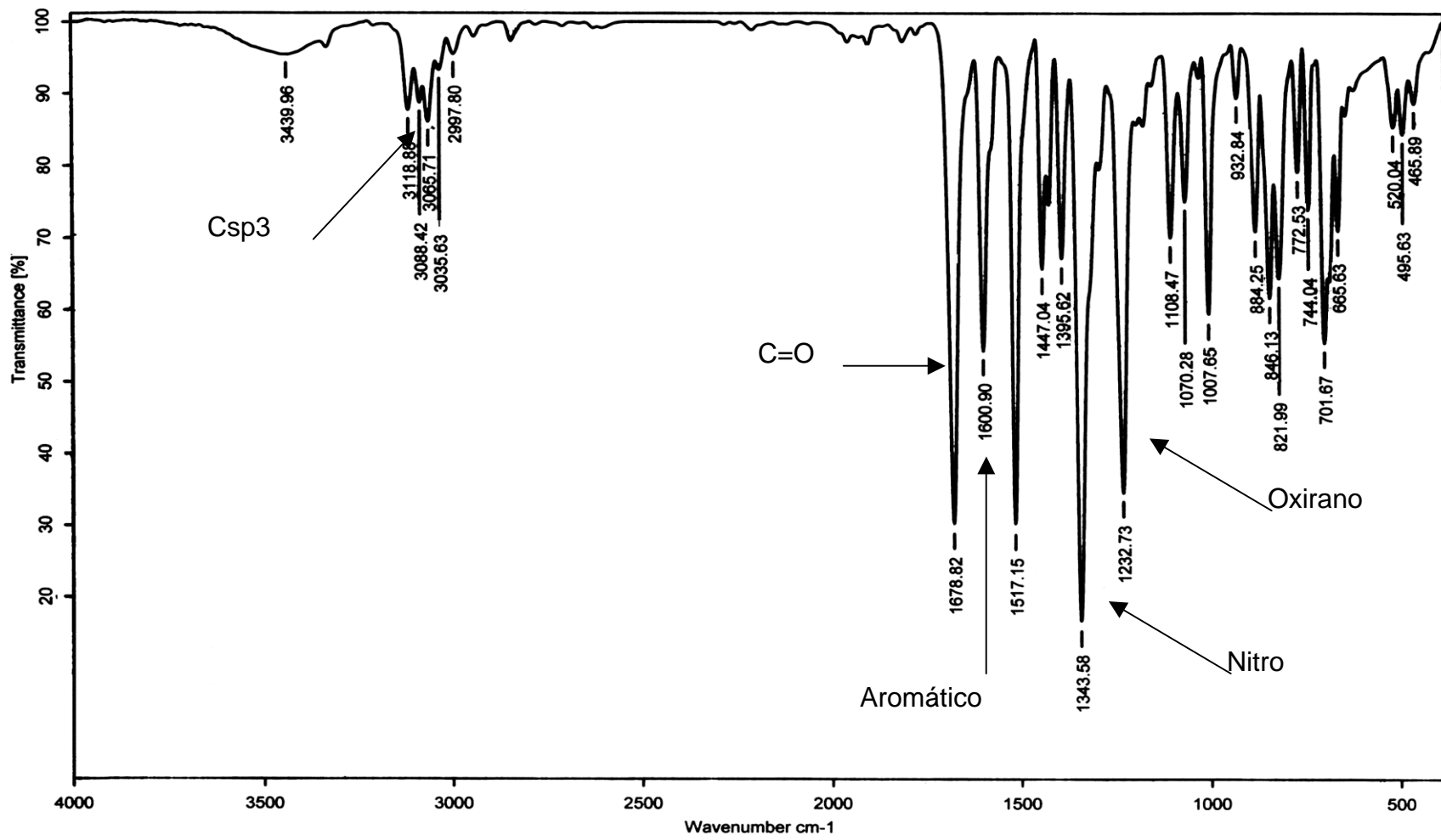


Figura 64. Espectro de IR del compuesto ②.

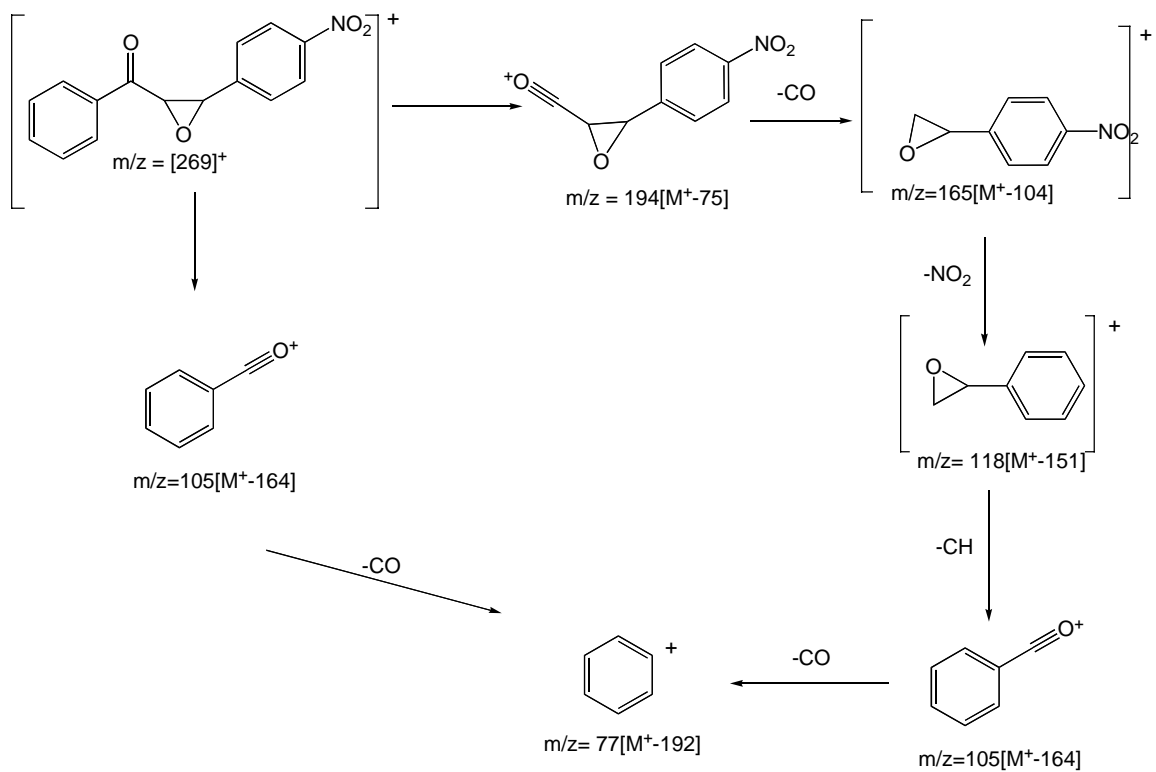


Figura 65. Patrón de fragmentación para el compuesto ②.

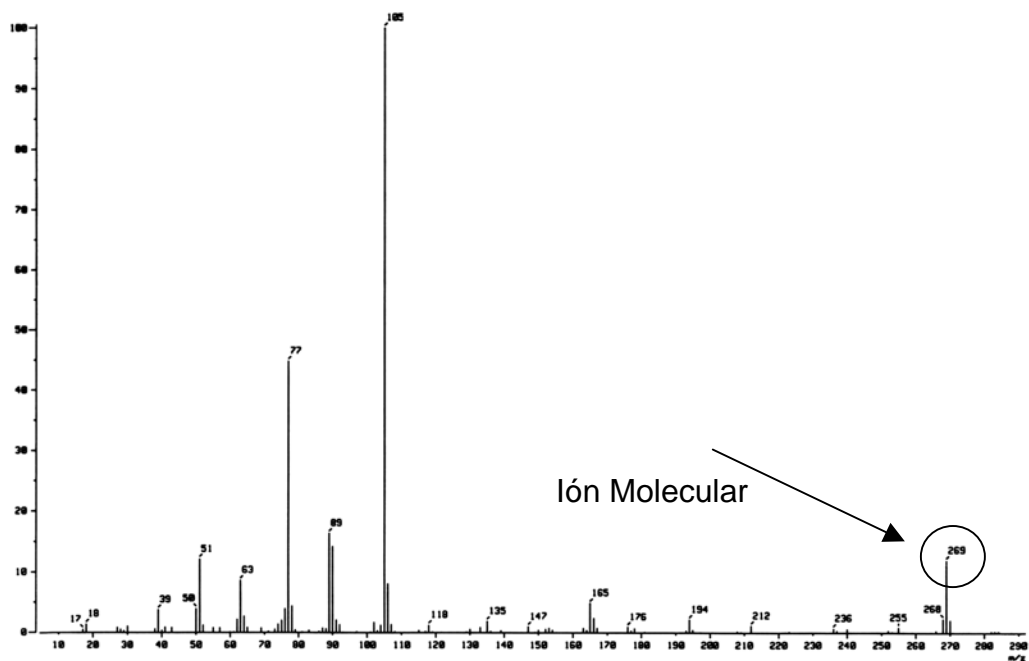
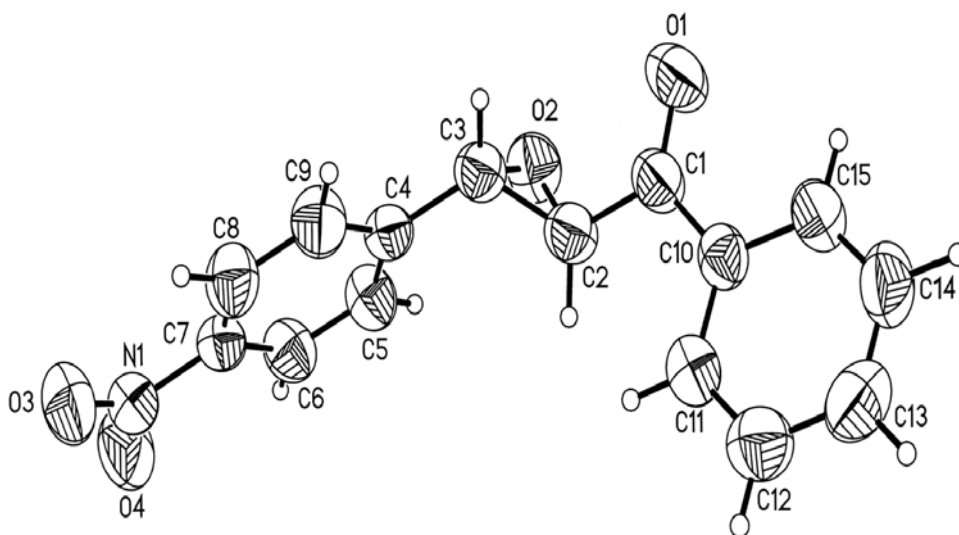


Figura 66. Espectro de masas del compuesto ②.

Fue posible realizar la cristalización apropiada del compuesto ② para la difracción de RX, en la tabla 16 se muestran los datos de la celda unitaria, mientras en la figura 67 se muestra la representación ORTEP (donde se observa que los protones 2 y 3 se encuentran en posición *trans*) del análisis por difracción de RX y en la figura 68 se muestra la celda unitaria.

**Tabla 16.** Datos de la celda unitaria de ②.

Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c
Dimensiones de la celda unitaria	
a=	10.3127(10)Å
b=	10.4331(10)Å
c=	12.9227(13)Å
α=	90°
β=	113.769(2)°
γ=	90°
Indíces R	R1 = 0.0777 wR2 = 0.1194



**Figura 67.** Diagrama ORTEP de ②.

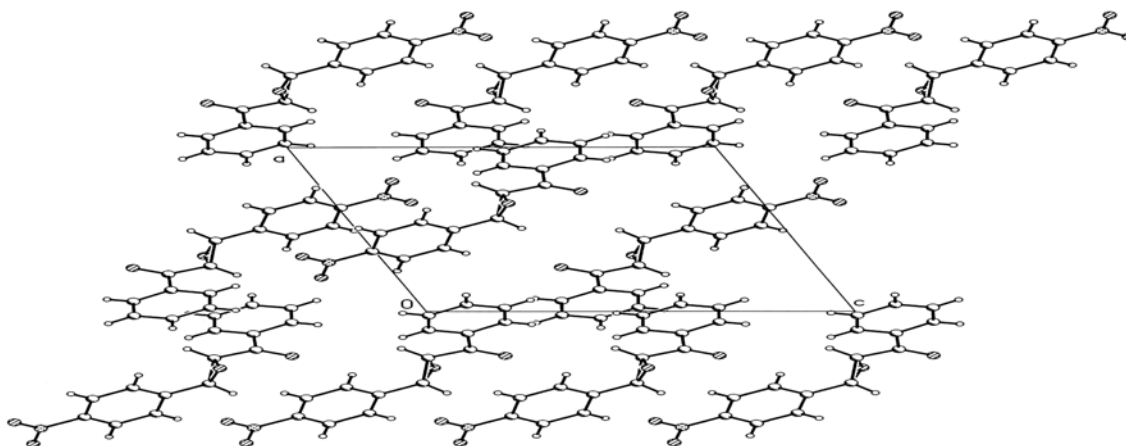
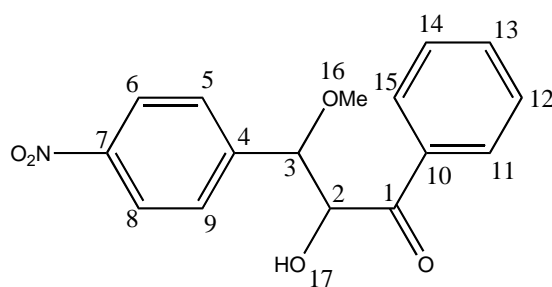


Figura 68. Celda unitaria de ②.

#### IV) Elucidación estructural del compuesto ③ [*treo*-2-hidroxi-3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona].

El compuesto ③ es un sólido cristalino amarillo con un punto de fusión de 102°C en la tabla 17 se muestran las señales del espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) y correlaciones homonucleares del compuesto ③ a 25°C, disolvente  $\text{CDCl}_3$ . En la figura 69 se muestra el esquema de numeración.



2-hidroxi-3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona

Figura 69. Esquema de numeración del compuesto ③.

**Tabla 17.** Señales de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto ③.

Asignacion	$\delta(\text{ppm})$	$l(\text{m}, J= \text{Hz})$	COSY	ROESY
H <sub>2</sub>	5.390	1(d,4.5)	H <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>9</sub> , H <sub>11</sub> , H <sub>15</sub>
H <sub>3</sub>	4.587	1(d,4.5)	H <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>9</sub> , H <sub>11</sub> , H <sub>15</sub> , H <sub>16</sub>
H <sub>5</sub> , H <sub>9</sub>	7.322	2(dt,8.5,2)	H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub>	H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub> , H <sub>16</sub>
H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub>	8.127	2(dt,8.5,2)	H <sub>5</sub> , H <sub>9</sub>	H <sub>5</sub> , H <sub>9</sub>
H <sub>11</sub> , H <sub>15</sub>	7.867	2(dt,7.5,3)	H <sub>12</sub> , H <sub>14</sub>	H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>12</sub> , H <sub>14</sub>
H <sub>12</sub> , H <sub>14</sub>	7.489	2(tt,8,7.5)	H <sub>11</sub> , H <sub>13</sub> , H <sub>15</sub>	H <sub>11</sub> , H <sub>13</sub> , H <sub>15</sub>
H <sub>13</sub>	7.641	1(tt,7.5,3)	H <sub>12</sub> , H <sub>14</sub>	H <sub>12</sub> , H <sub>14</sub>
H <sub>16</sub>	3.264	3(s)	---	H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>9</sub>
OH <sub>17</sub>	3.600	1(s)	---	---

En el espectro de hidrógeno (Figura 70) del compuesto ③ se observa que el protón 2 está más desprotegido que el protón 3 debido a la presencia de un OH pegado al carbono 2, el grupo OH y el grupo CH<sub>3</sub>O, se encuentran de lado opuesto (*trans*) ya que la constante de acoplamiento es mayor con respecto al diastereómero *eritro* (espectro mostrado en la figura 71) aunque se observa un ROESY débil entre los protones 2 y 3. En el espectro aparece un singulete intenso el cual corresponde al grupo OCH<sub>3</sub>. La señal del OH fue identificada fácilmente ya que aparece en forma de sigmoidea y desaparece al agregar D<sub>2</sub>O. El sistema aromático monosustituido es del tipo ABB'CC' y el disustituido es AA'BB'.

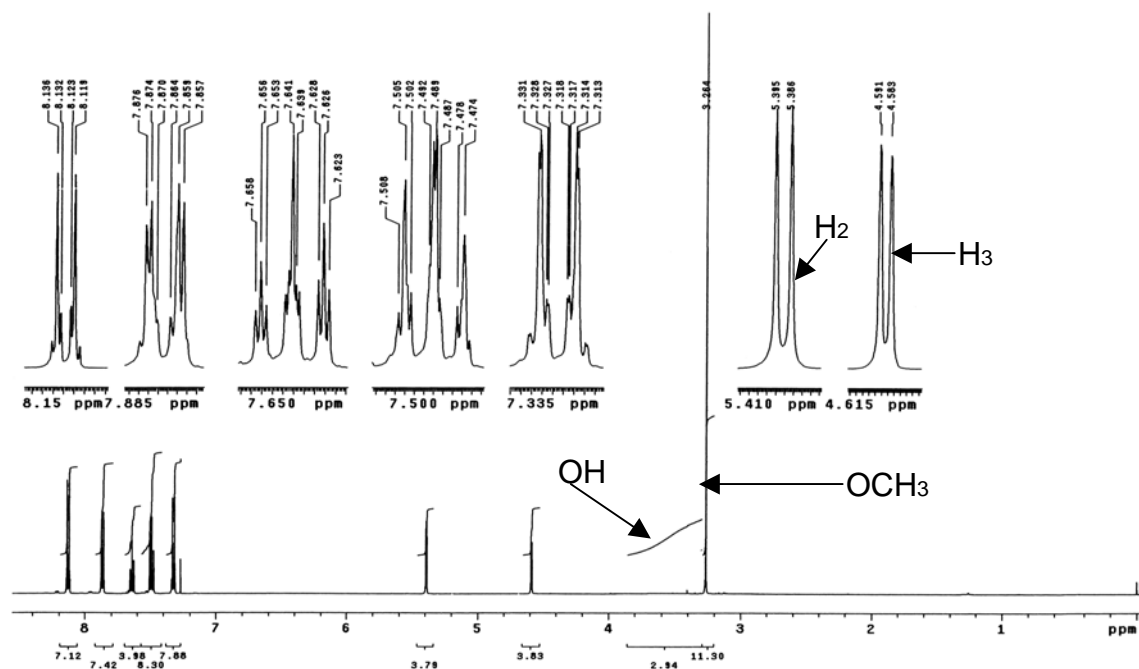


Figura 70. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de ③.

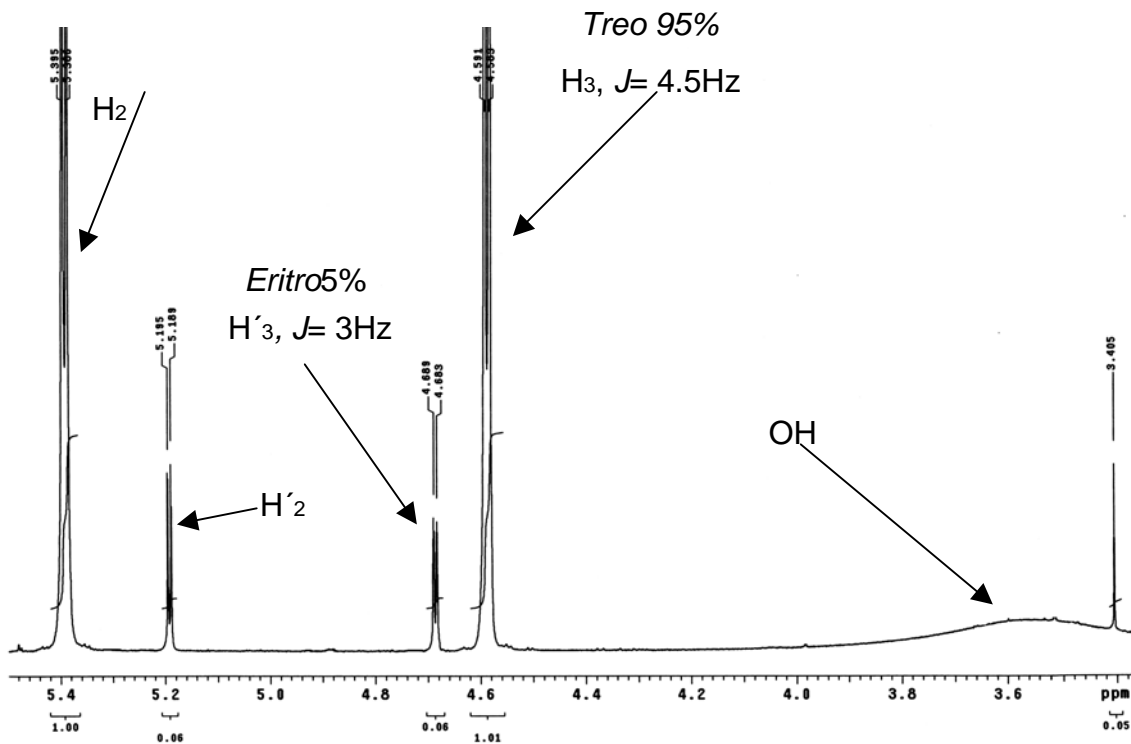
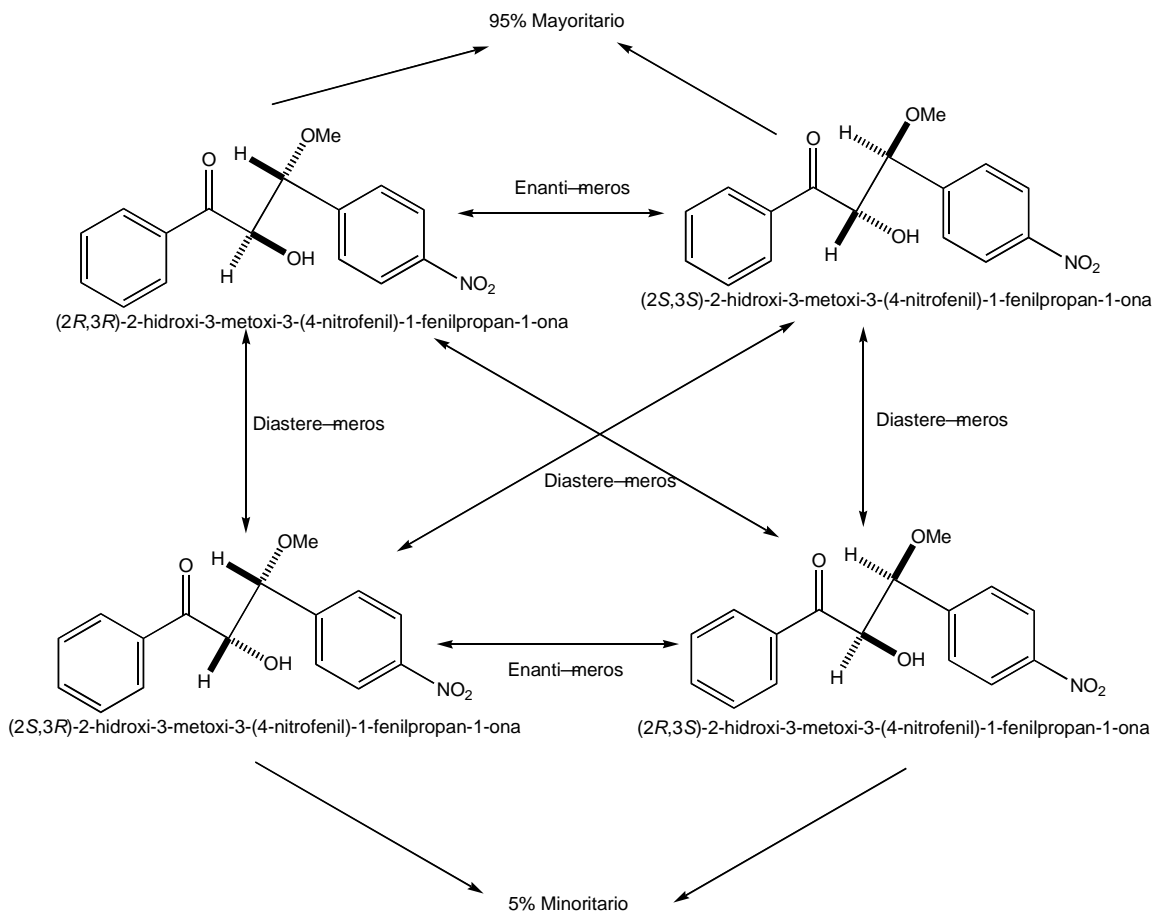


Figura 71. Expansión del espectro de RMN  $^1\text{H}$  donde se observa la proporción de los diastereómeros de ③.

Como se observa en la figura 71 el diastereómero *treo* se encuentra en una proporción del 95% por lo que la reacción se considera diastereoselectiva en la apertura nucleofílica del epóxido, la figura 72 muestra el par enantiomérico de cada diastereómero mayoritario y minoritario obtenidos en la reacción.



**Figura 72.** Diastereómeros obtenidos en la apertura nucleofílica del compuesto ②.

En la tabla 18 se muestran las señales del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) y correlaciones heteronucleares (500 MHz) del compuesto ③ a 25°C, disolvente  $\text{CDCl}_3$ . La utilización del experimento HMBC (Anexo III) es importante para la asignación de los carbonos cuaternarios.

**Tabla 18.** Señales heteronucleares de ③.

Asignación	$\delta$ (ppm)	HSQC	DEPT	HMBC
C <sub>1</sub>	199.088			H <sub>2</sub> ,H <sub>3</sub> ,H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>
C <sub>2</sub>	74.674	H <sub>2</sub>	CH	H <sub>3</sub>
C <sub>3</sub>	84.880	H <sub>3</sub>	CH	H <sub>2</sub> , H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub> ,H <sub>16</sub>
C <sub>4</sub>	144.050			H <sub>2</sub> ,H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub>
C <sub>5</sub> ,C <sub>9</sub>	128.399	H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>	CH	H <sub>3</sub> , H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>
C <sub>6</sub> ,C <sub>8</sub>	123.265	H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub>	CH	H <sub>5</sub> ,H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub> ,H <sub>9</sub>
C <sub>7</sub>	147.858			H <sub>5</sub> ,H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub> ,H <sub>9</sub>
C <sub>10</sub>	134.697			H <sub>11</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>15</sub>
C <sub>11</sub> ,C <sub>15</sub>	128.728	H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>	CH	H <sub>11</sub> ,H <sub>13</sub> , H <sub>15</sub>
C <sub>12</sub> ,C <sub>14</sub>	128.860	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>	CH	H <sub>11</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>13</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>15</sub>
C <sub>13</sub>	134.236	H <sub>13</sub>	CH	H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>
C <sub>16</sub>	57.702	H <sub>16</sub>	CH <sub>3</sub>	H <sub>3</sub>

En los datos de la tabla 18 el CH<sub>3</sub> se determinó por la desaparición de la señal en el pulso de 90° del experimento DEPT (con lo que se deduce que el metóxilo actúo como nucleófilo en la apertura del epóxido). La posición del OCH<sub>3</sub> se define con el experimento HMBC (Anexo III) ya que correlaciona únicamente con el protón 3.

En el espectro de IR (Figura 73) del compuesto ③ se observa la aparición de un banda intensa y angosta definida para el grupo OH. La existencia de una banda a 1616.44 se le atribuye al enlace C=O del carbonilo. En la tabla 19 se muestran las señales principales.

**Tabla 19.** Principales señales en IR del compuesto ③.

Grupo funcional	Frecuencia en IR (cm <sup>-1</sup> )
Metóxilo	1225.09
Nitro	1344.23
Nitro	1517.03
Aromático	1597.65
Carbonilo	1681.44
Hidroxilo	3399.60



En la tabla 20 se muestran los fragmentos principales que presenta el espectro de masas del compuesto ③ por IE<sup>+</sup> aunque no se observa el ión molecular hay fragmentos importantes y representativos de la molécula que corresponde al compuesto con fórmula molecular C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>.

**Tabla 20.** Fragmentos principales del espectro de masas por IE<sup>+</sup> de ③.

m/z	% de abundancia relativa
[301] <sup>+</sup>	0
196[M <sup>+</sup> -105]	0.5
166[M <sup>+</sup> -135]	100
120[M <sup>+</sup> -181]	16
105[M <sup>+</sup> -196]	37
91[M <sup>+</sup> -210]	3
77[M <sup>+</sup> -224]	16

Así mismo se muestra el patrón de fragmentación (Figura 74) del compuesto ③ para los datos de la tabla 20 y el espectro de la figura 75.

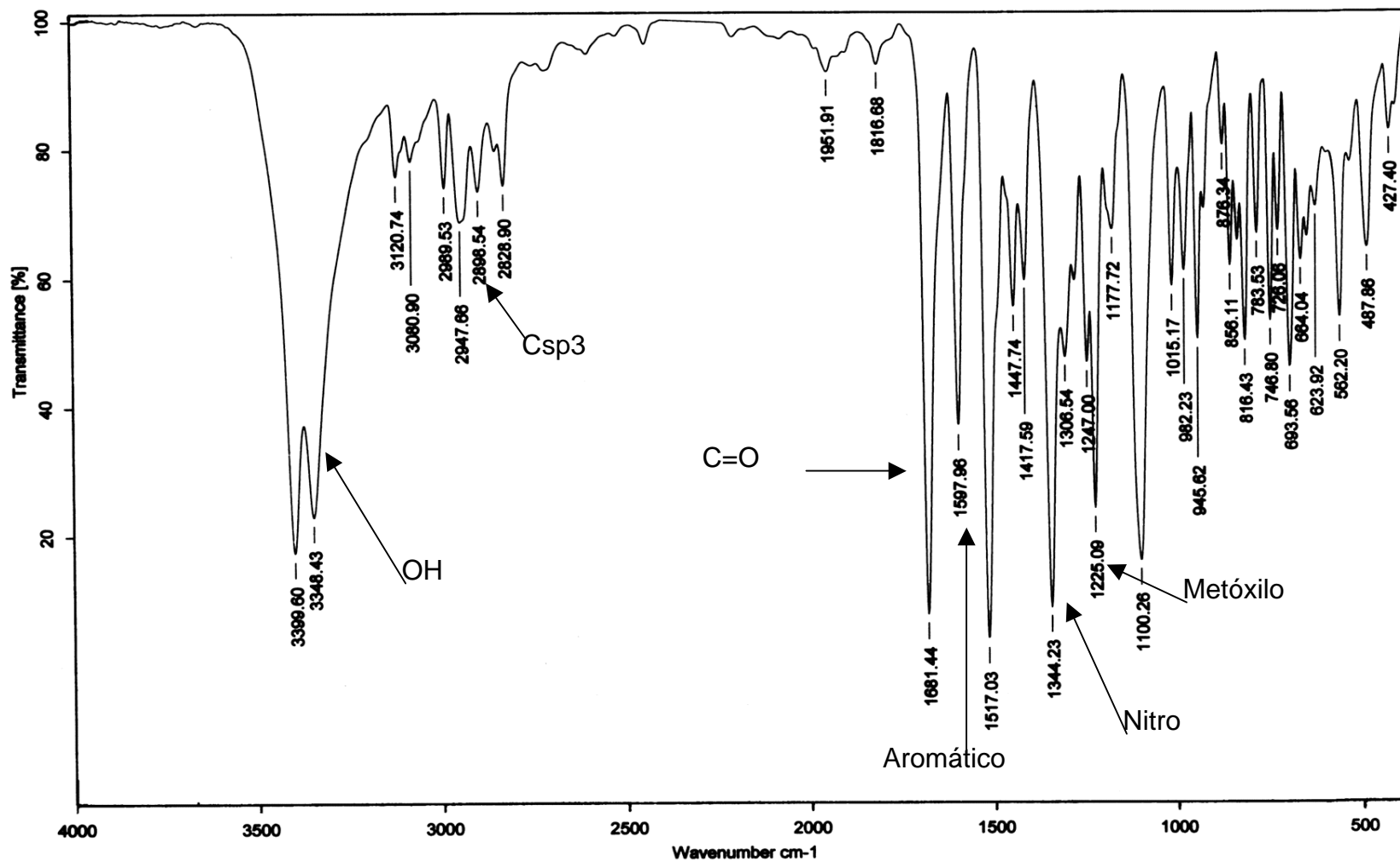


Figura 73. Espectro de IR de ③.

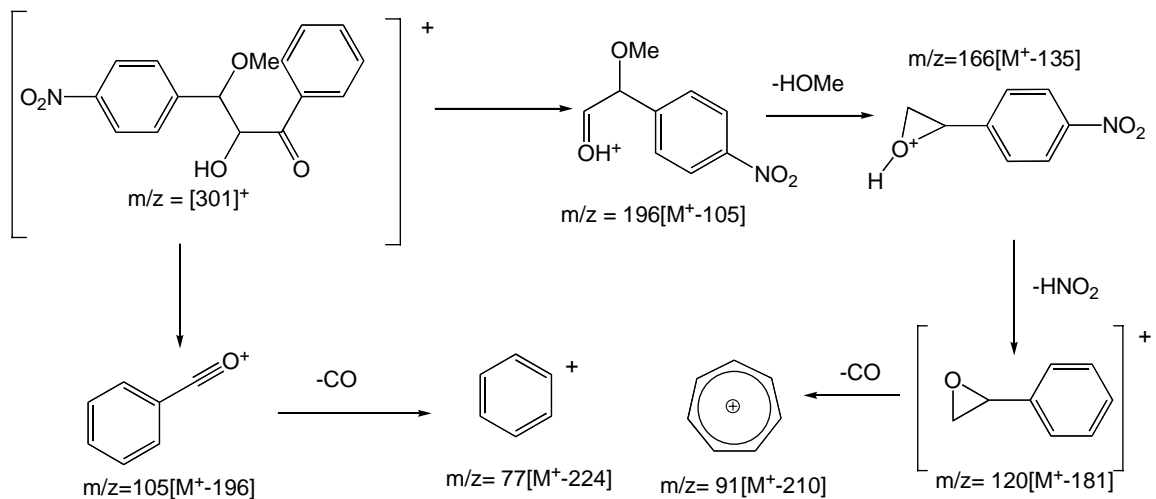


Figura 74. Patrón de fragmentación del compuesto ③.

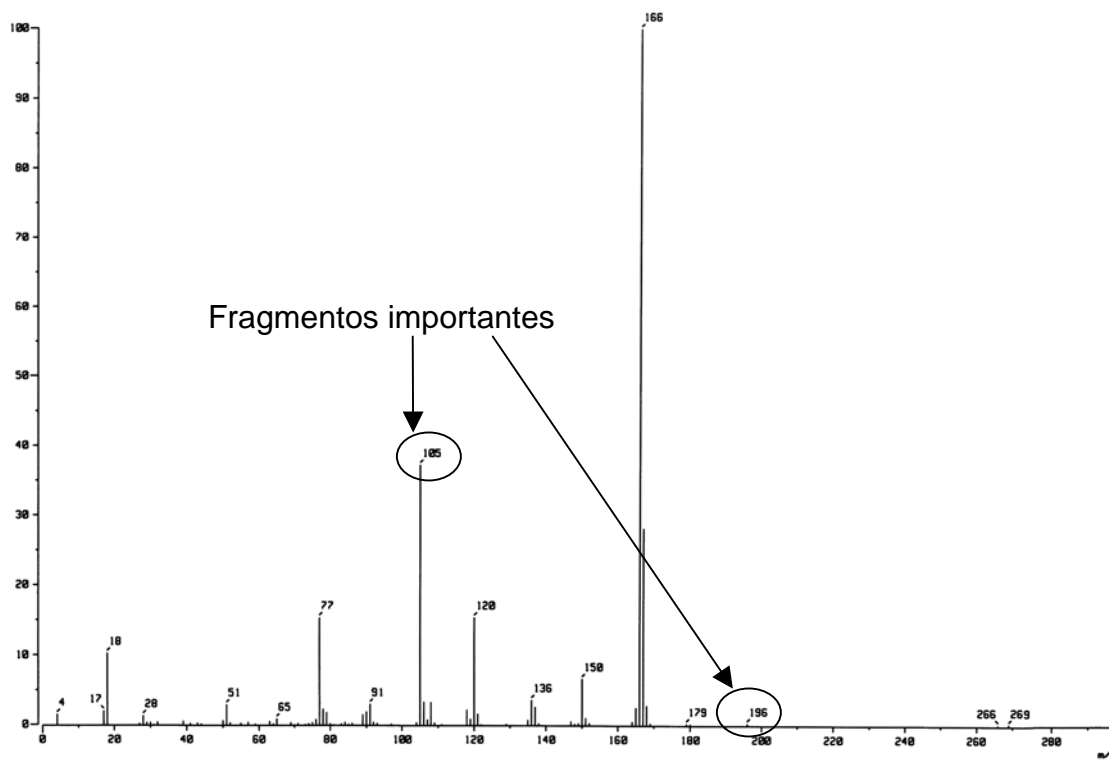
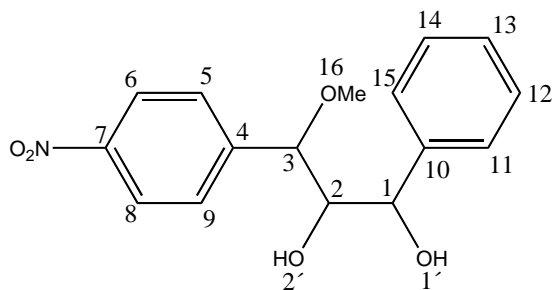


Figura 75. Espectro de masas de ③.

**V) Elucidación estructural del compuesto ④ (3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropano-1,2-diol).**

El compuesto ④ es un líquido aceitoso amarillo en la tabla 21 se muestran las señales del espectro de RMN <sup>1</sup>H (500MHz) y correlaciones homonucleares del compuesto ④ a 25°C, disolvente CDCl<sub>3</sub>. en la figura 76 se muestra el esquema de numeración.



3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropano-1,2-diol

**Figura 76.** Esquema de numeración de ④.

**Tabla 21.** Señales del compuesto ④ en RMN <sup>1</sup>H.

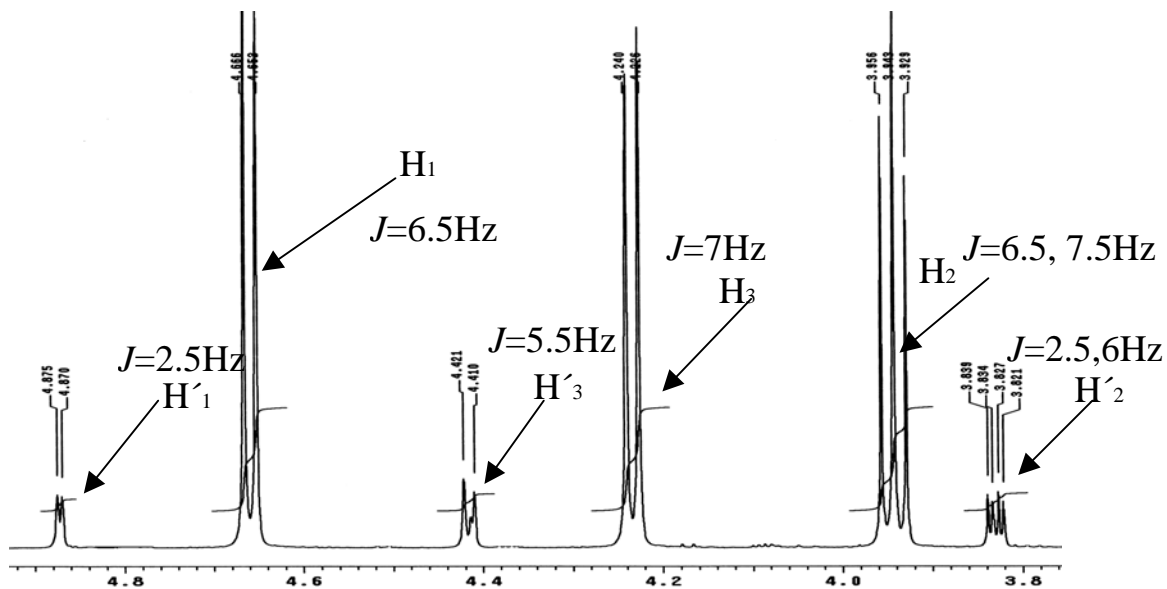
Asignacion	δ(ppm)	I(m, J= Hz)	COSY	ROESY
H <sub>1</sub>	4.659	1(d,6.5)	H <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> ,H <sub>3</sub> ,H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>
H <sub>2</sub>	3.943	1(t,6.5,7)	H <sub>1</sub> ,H <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> ,H <sub>3</sub> ,H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>
H <sub>3</sub>	4.233	1(d,7)	H <sub>2</sub>	H <sub>1</sub> ,H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub> ,H <sub>6</sub>
H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>	7.549	2(dt,8.5,2)	H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub>	H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub> , H <sub>16</sub>
H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub>	8.210	2(dt,8.5,2)	H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>	H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>
H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>	7.388	2(m)	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>	H <sub>1</sub> , H <sub>2</sub> , H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>
H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>	7.346	2(m)	H <sub>11</sub> ,H <sub>13</sub> ,H <sub>15</sub>	H <sub>11</sub> ,H <sub>13</sub> ,H <sub>15</sub>
H <sub>13</sub>	7.375	1(m)	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>
H <sub>16</sub>	3.237	3(s)		H <sub>3</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub> , H <sub>15</sub>
OH <sub>1</sub> , OH <sub>2</sub>	2.384	2(s)		

En el espectro de hidrógeno de ④ para los datos de la tabla 21 se observa la aparición del protón numerado como 1 debido a la reducción del grupo carbonilo al correspondiente OH. En el experimento ROESY se observan

débilmente los hidrógenos 1,2,3, pero se conoce que el compuesto ③ se encuentra en posición *treo* por lo que se espera la obtención de sólo dos diastereómeros con su par enantiomérico. El valor de la constante de acoplamiento para el compuesto ④ (*treo*) es mayor con respecto al diastereómero *eritro* (figura 77) por lo que se deduce que los protones se encuentran *trans* y se está obteniendo mayoritariamente (85%) el isómero *treo*, también se observan una sigmoidea en 2.384 ppm que desaparece con la adición de D<sub>2</sub>O en el espectro de hidrógeno del compuesto ④. El sistema aromático que tiene el grupo nitro sigue conservándose (AA'BB') y el sistema aromático monosustituido es del tipo ABB'CC' donde las constantes de acoplamiento y el desplazamiento químico no son fácil de distinguir (Figura 78). En la figura 79 se muestran los diastereómeros de ④ con su par enantiomérico. En la tabla 22 se muestran las señales del espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) y correlaciones heteronucleares (500 MHz) del compuesto ④ a 25°C, disolvente CDCl<sub>3</sub>.

**Tabla 22.** Señales heteronucleares de ④.

Asignación	δ(ppm)	HSQC	DEPT	HMBC
C <sub>1</sub>	75.595	H <sub>1</sub>	CH	H <sub>2</sub> ,H <sub>3</sub> ,H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>
C <sub>2</sub>	76.429	H <sub>2</sub>	CH	H <sub>3</sub>
C <sub>3</sub>	84.426	H <sub>3</sub>	CH	H <sub>1</sub> ,H <sub>2</sub> , H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub> ,H <sub>16</sub>
C <sub>4</sub>	146.034			H <sub>2</sub> ,H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub>
C <sub>5</sub> ,C <sub>9</sub>	128.882	H <sub>5</sub> ,H <sub>9</sub>	CH	H <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> ,C <sub>8</sub>	123.345	H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub>	CH	H <sub>5</sub> ,H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub> ,H <sub>9</sub>
C <sub>7</sub>	147.807			H <sub>5</sub> ,H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub> ,H <sub>9</sub>
C <sub>10</sub>	140.000			H <sub>1</sub> ,H <sub>2</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>
C <sub>11</sub> ,C <sub>15</sub>	127.388	H <sub>11</sub> ,H <sub>15</sub>	CH	H <sub>1</sub> ,H <sub>11</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>13</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>15</sub>
C <sub>12</sub> ,C <sub>14</sub>	128.501	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub>	CH	H <sub>11</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>13</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>15</sub>
C <sub>13</sub>	128.413	H <sub>13</sub>	CH	H <sub>11</sub> ,H <sub>12</sub> , H <sub>14</sub> ,H <sub>15</sub>
C <sub>16</sub>	56.962	H <sub>16</sub>	CH <sub>3</sub>	H <sub>3</sub>



**Figura 77.** Expansión del espectro de hidrógeno de ④ donde se muestra que el diastereómero *eritro* es minoritario (15%).

En la figura 77 también se observa que la constante de acoplamiento es menor para el diastereómero del diol *eritro* en el protón 1, pero es mayor para el protón 3, por lo que se demuestra que en el sustrato ③ los protones se encuentran en posición *treo*.

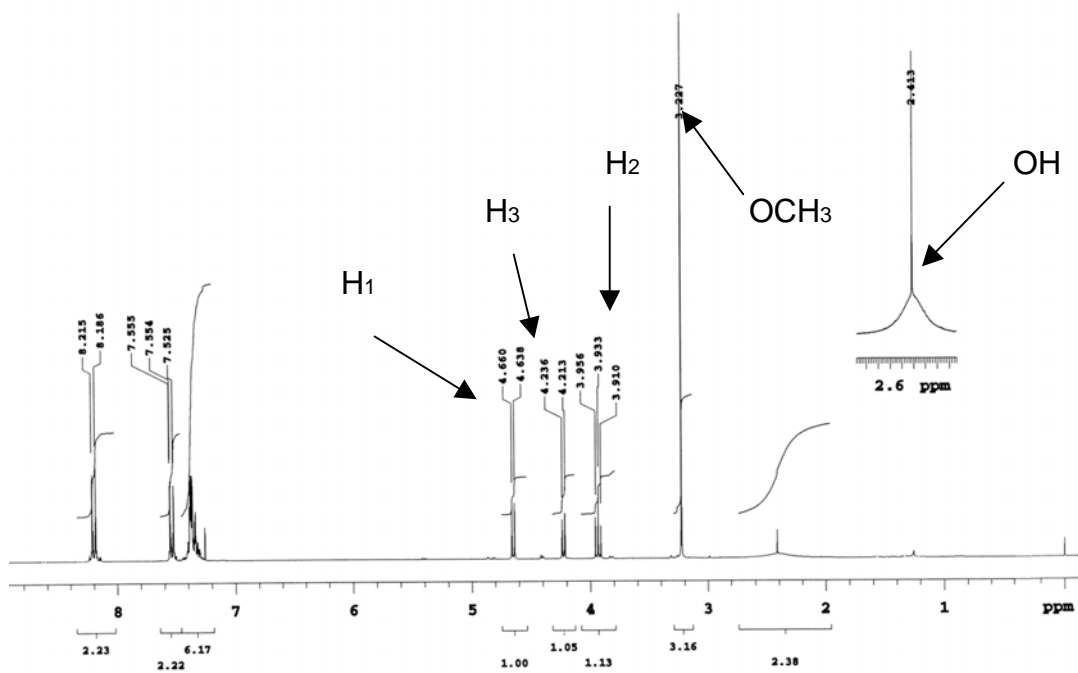


Figura 78. Espectro de hidrógeno del compuesto ④.

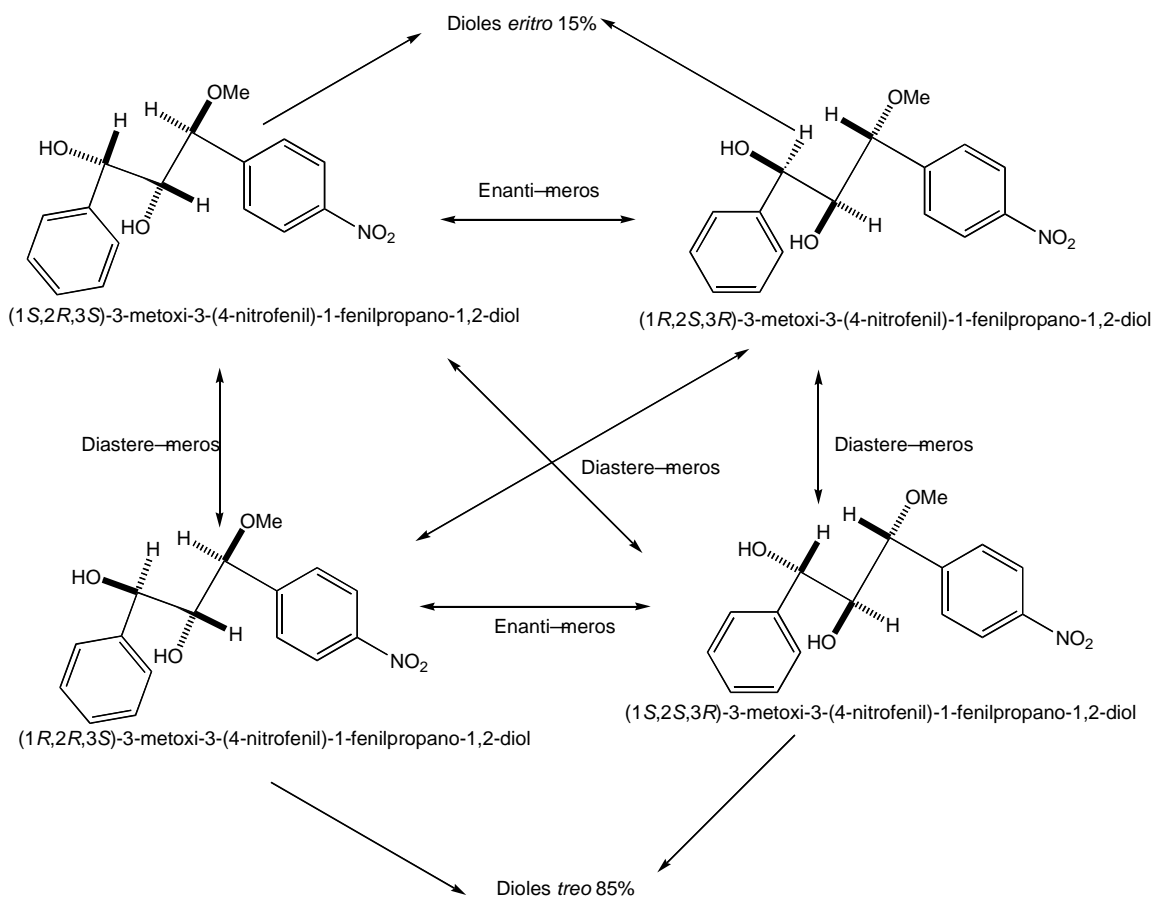


Figura 79. Diastereómeros de ④.

En el espectro de IR (Figura 80) del compuesto ④ se observa la desaparición de la banda correspondiente al grupo carbonilo y la aparición de una banda intensa en forma de sigmoidea característica de alcoholes. En la tabla 23 se muestran las señales más sobresalientes para este compuesto.

**Tabla 23.** Señales de IR del compuesto ④.

Grupo funcional	Frecuencia en IR (cm <sup>-1</sup> )
Metóxilo	1347.14
Nitro	1453.67
Nitro	1521.53
Aromático	1603.71
Diol	3438.38

En la tabla 24 se muestran los fragmentos principales para el compuesto ④ por IE<sup>+</sup> del espectro de masas donde el ión molecular 304 m/z coincide con la fórmula molecular (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>) + 1.

**Tabla 24.** Fragmentos principales del espectro de masas por IE<sup>+</sup> de ④.

m/z	% de abundancia relativa
[303 + 1] <sup>+</sup>	2
271[M <sup>+</sup> -32]	4
165[M <sup>+</sup> -138]	97
120[M <sup>+</sup> -183]	100
107[M <sup>+</sup> -196]	35
91[M <sup>+</sup> -212]	17
77[M <sup>+</sup> -226]	12

Así mismo se muestra el patrón de fragmentación (Figura 81) para los datos de la tabla 22 y el espectro de la figura 82.



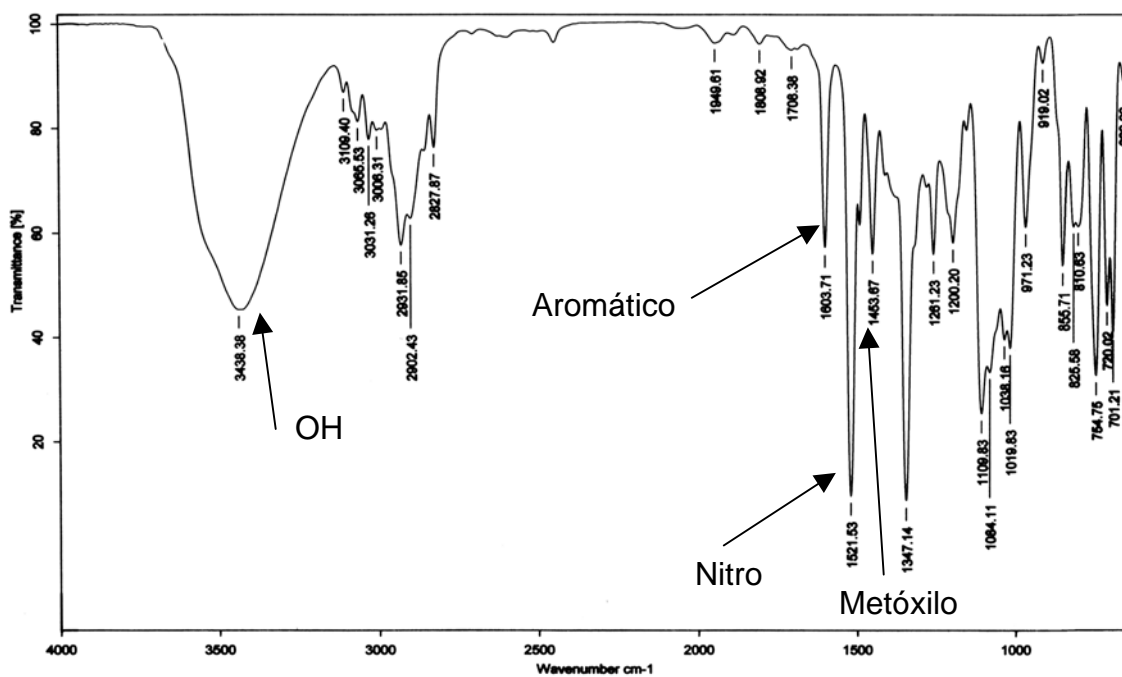


Figura 80. Espectro de IR de ④.

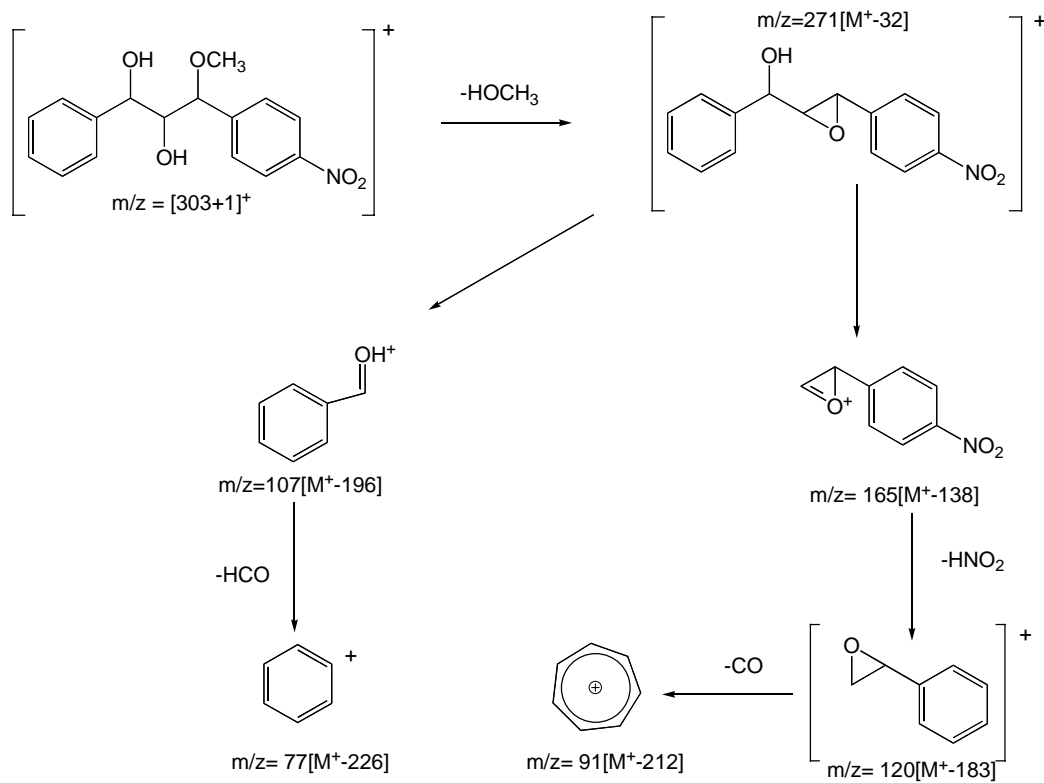


Figura 81. Patrón de fragmentación de ④.

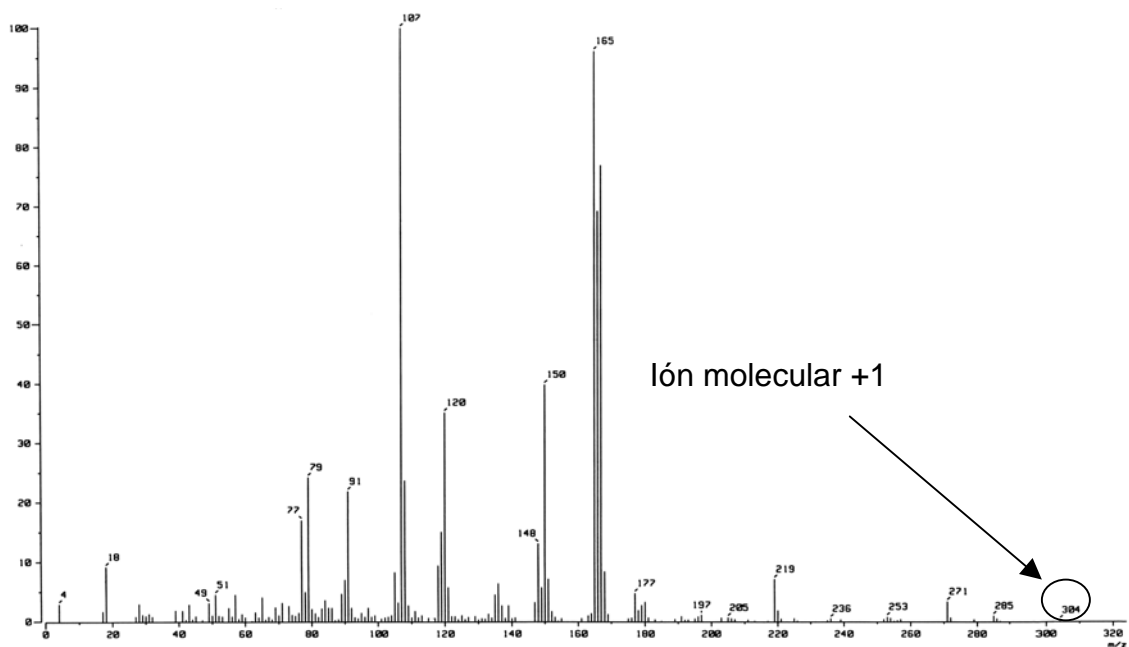
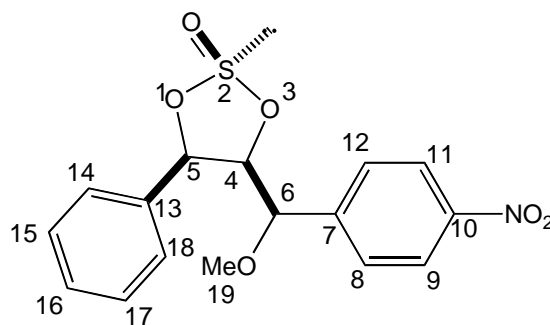


Figura 82. Espectro de masas de ④.

**VI) Elucidación estructural del compuesto ⑤ [*cis*-4-{metoxi(4-nitrofenil)metil}-5-fenil-1,3,2-dioxatolano-2-óxido] y el compuesto ⑥ [*trans*-4-{metoxi(4-nitrofenil)metil}-5-fenil-1,3,2-dioxatolano-2-óxido].**

El compuesto ⑤ es un sólido cristalino blanco con un punto de fusión de 133°C en la tabla 25 se muestran las señales del espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) y correlaciones homonucleares a 25° C, disolvente  $\text{CDCl}_3$ . En la figura 83 se muestra el esquema de numeración.



*cis*-4-(metoxi(4-nitrofenil)metil)-5-fenil-1,3,2-dioxatolano-2-óxido

Figura 83. Esquema de numeración de ⑤.

**Tabla 25.** Señales de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 5.

Asignación	$\delta$ (ppm)	l(m, J= Hz)	COSY	ROESY
H <sub>4</sub>	4.722	1(dd,7,10)	H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub>	H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>19</sub>
H <sub>5</sub>	5.877	1(d,7)	H <sub>4</sub>	H <sub>4</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>
H <sub>6</sub>	4.253	1(d,10)	H <sub>4</sub>	H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>19</sub>
H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub>	5.522	2(dt,9,2)	H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub>	H <sub>4</sub> , H <sub>6</sub> ,H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub>
H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub>	8.203	2(dt,9,2)	H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub>	H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub>
H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>	7.637	2(dt,7.5,1.5)	H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>	H <sub>5</sub> ,H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>
H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>	7.484	2(tt,7.5,1.5)	H <sub>16</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>	H <sub>16</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>
H <sub>16</sub>	7.408	1(tt,7.5,1.5)	H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>	H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>
H <sub>19</sub>	2.426	3(s)		H <sub>4</sub> ,H <sub>6</sub> ,H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>

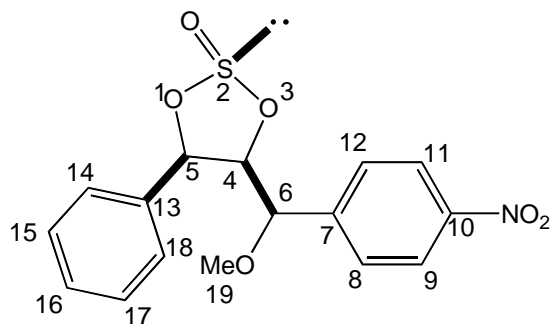
El protón 4 muestra una señal doble de doble por tener acoplamiento con el protón 5 y 6. La constante de acoplamiento entre los protones 4 y 5 es de 7 Hz sugiriendo que los protones se encuentran *cis* y entre el protón 4 y 6 se encuentran *trans* ya que la constante de acoplamiento es de 10 Hz.

La espectroscopia de correlación heteronuclear mostrada en la tabla 26 permitió la asignación de los carbonos correspondientes y la combinación con los espectros de HSQC y HMBC (Anexo IV), fue indispensable para la asignación total de la estructura.

**Tabla 26.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) y correlaciones heteronucleares (500 MHz) del compuesto **5** a 25°C, disolvente  $\text{CDCl}_3$ .

Asignación	$\delta(\text{ppm})$	HSQC	DEPT	HMBC
C <sub>4</sub>	84.016	H <sub>4</sub>	CH	H <sub>5</sub> ,H <sub>6</sub>
C <sub>5</sub>	87.561	H <sub>5</sub>	CH	H <sub>6</sub> , H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>
C <sub>6</sub>	80.054	H <sub>6</sub>	CH	H <sub>4</sub> ,H <sub>5</sub> , H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>19</sub>
C <sub>7</sub>	145.214			H <sub>4</sub> ,H <sub>6</sub> , H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub>
C <sub>8</sub> ,C <sub>12</sub>	129.124	H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub>	CH	H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub>
C <sub>9</sub> ,C <sub>11</sub>	123.514	H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub>	CH	H <sub>8</sub> ,H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub> ,H <sub>12</sub>
C <sub>10</sub>	148.019			H <sub>8</sub> ,H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub> ,H <sub>12</sub>
C <sub>13</sub>	132.815			H <sub>4</sub> ,H <sub>5</sub> ,H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>
C <sub>14</sub> ,C <sub>18</sub>	128.186	H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>	CH	H <sub>5</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>
C <sub>15</sub> ,C <sub>17</sub>	128.384	H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>	CH	H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>
C <sub>16</sub>	128.853	H <sub>16</sub>	CH	H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>
C <sub>19</sub>	55.871	H <sub>19</sub>	CH <sub>3</sub>	H <sub>6</sub>

El compuesto **6** es un sólido cristalino blanco con punto de fusión de 158°C. En la tabla 27 se muestra la asignación de la señales del espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz) y correlaciones homonucleares del compuesto **6** a 25°C, disolvente  $\text{CDCl}_3$ . Mientras que en la tabla 28 se muestra la asignación de las correlaciones heteronucleares (Anexo VI) y en la figura 84 se muestra el esquema de numeración para este compuesto.



*trans*-(4-(metoxi(4-nitrofenil)metil)-5-fenil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido)

**Figura 84.** Esquema de numeración de **6**.

**Tabla 27.** Señales de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto ⑥.

Asignación	$\delta$ (ppm)	I(m, J= Hz)	COSY	ROESY
H <sub>4</sub>	5.089	1(dd,6.5,9.5)	H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub>	H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub>
H <sub>5</sub>	6.101	1(d,6)	H <sub>4</sub>	H <sub>4</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>
H <sub>6</sub>	3.656	1(d,9.5)	H <sub>4</sub>	H <sub>4</sub> , H <sub>8</sub> , H <sub>12</sub> , H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>
H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub>	7.428	2(m)	H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub>	H <sub>4</sub> , H <sub>6</sub> ,H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub>
H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub>	8.209	2(dt,9,1.5)	H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub>	H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub>
H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>	7.326	2(m)	H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>	H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub> ,H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>
H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>	7.468	2(tt,6,2)	H <sub>16</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>	H <sub>16</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>
H <sub>16</sub>	7.466	1(tt,4,1.5)	H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>	H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>
H <sub>19</sub>	2.719	3(s)		H <sub>6</sub> ,,H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>

**Tabla 28.** Señales del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ (125 MHz) y correlaciones heteronucleares (500 MHz) del compuesto ⑥ a 25°C, disolvente  $\text{CDCl}_3$ .

Asignación	$\delta$ (ppm)	HSQC	DEPT	HMBC
C <sub>4</sub>	81.526	H <sub>4</sub>	CH	H <sub>6</sub>
C <sub>5</sub>	85.862	H <sub>5</sub>	CH	H <sub>5</sub> ,H <sub>6</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>
C <sub>6</sub>	79.856	H <sub>6</sub>	CH	H <sub>4</sub> ,H <sub>5</sub> ,H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub> ,H <sub>19</sub>
C <sub>7</sub>	144.635			H <sub>4</sub> ,H <sub>6</sub> ,H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub>
C <sub>8</sub> ,C <sub>12</sub>	128.435	H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub>	CH	H <sub>6</sub> , H <sub>8</sub> ,H <sub>12</sub>
C <sub>9</sub> ,C <sub>11</sub>	123.741	H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub>	CH	H <sub>8</sub> ,H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub> ,H <sub>12</sub>
C <sub>10</sub>	148.290			H <sub>8</sub> ,H <sub>9</sub> ,H <sub>11</sub> ,H <sub>12</sub>
C <sub>13</sub>	133.371			H <sub>4</sub> ,H <sub>5</sub> ,H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>
C <sub>14</sub> ,C <sub>18</sub>	127.615	H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>	CH	H <sub>5</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub> ,H <sub>18</sub>
C <sub>15</sub> ,C <sub>17</sub>	128.545	H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>	CH	H <sub>12</sub> ,H <sub>14</sub> ,H <sub>15</sub> ,H <sub>17</sub>
C <sub>16</sub>	129.336	H <sub>16</sub>	CH	H <sub>14</sub> ,H <sub>18</sub>
C <sub>19</sub>	56.442	H <sub>19</sub>	CH <sub>3</sub>	H <sub>6</sub>

En la figura 85 y 86 se presentan los espectros de hidrógeno correspondientes para ⑤ y ⑥. A partir de estos espectros se puede observar que para ⑤ los hidrógenos de las posiciones 4 y 5 se encuentran desplazados

hacia frecuencias más bajas y el protón 6 a frecuencias más altas por lo que se le atribuye una conformación *cis* con respecto a los sustituyentes aromáticos, si se compara con los desplazamientos químicos de ⑥ donde los protones 4 y 5 se desplazan a frecuencias más altas y el protón 6 a frecuencias más bajas por lo que se le atribuye una conformación *trans*.

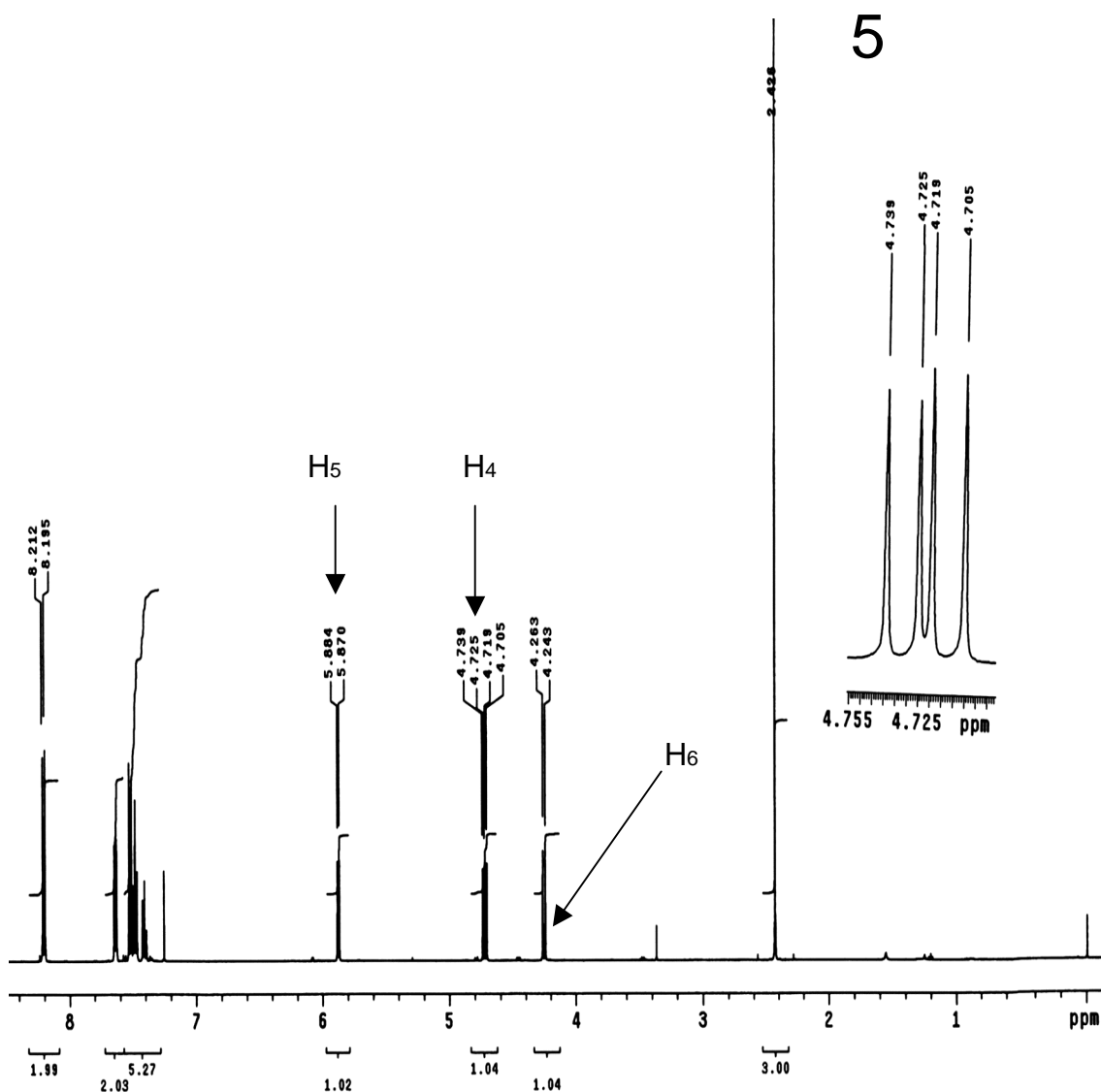


Figura 85. Espectro de hidrógeno de ⑤.

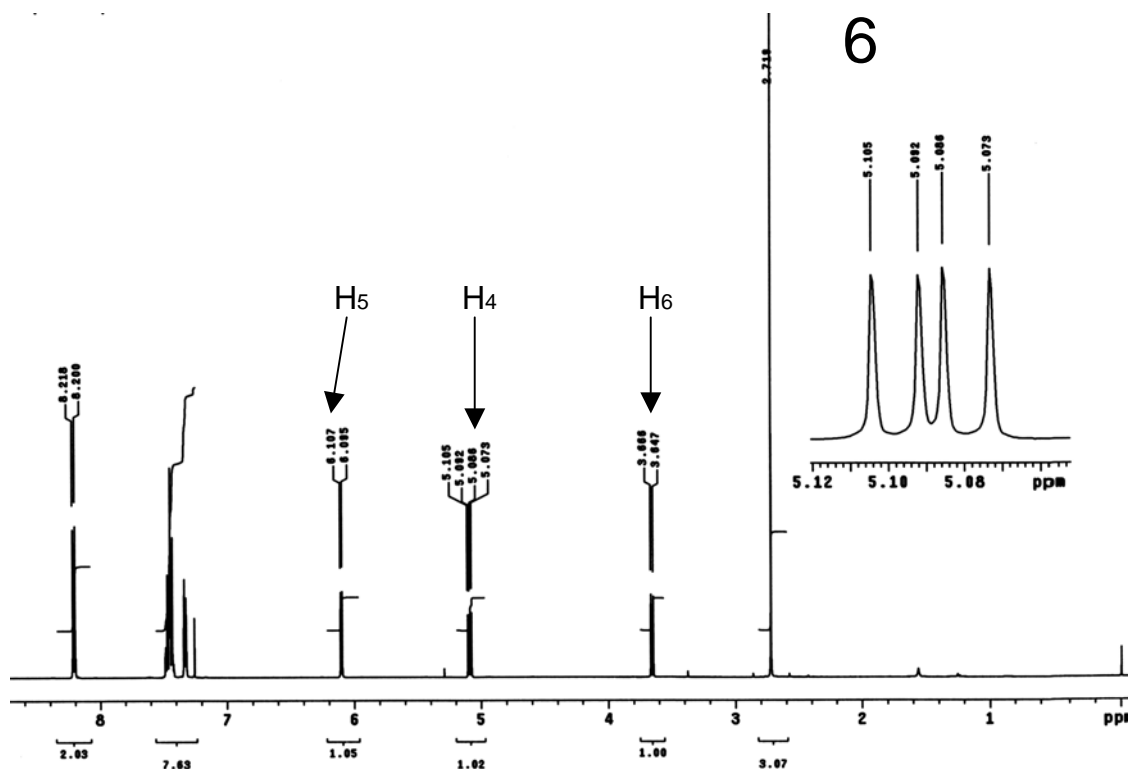
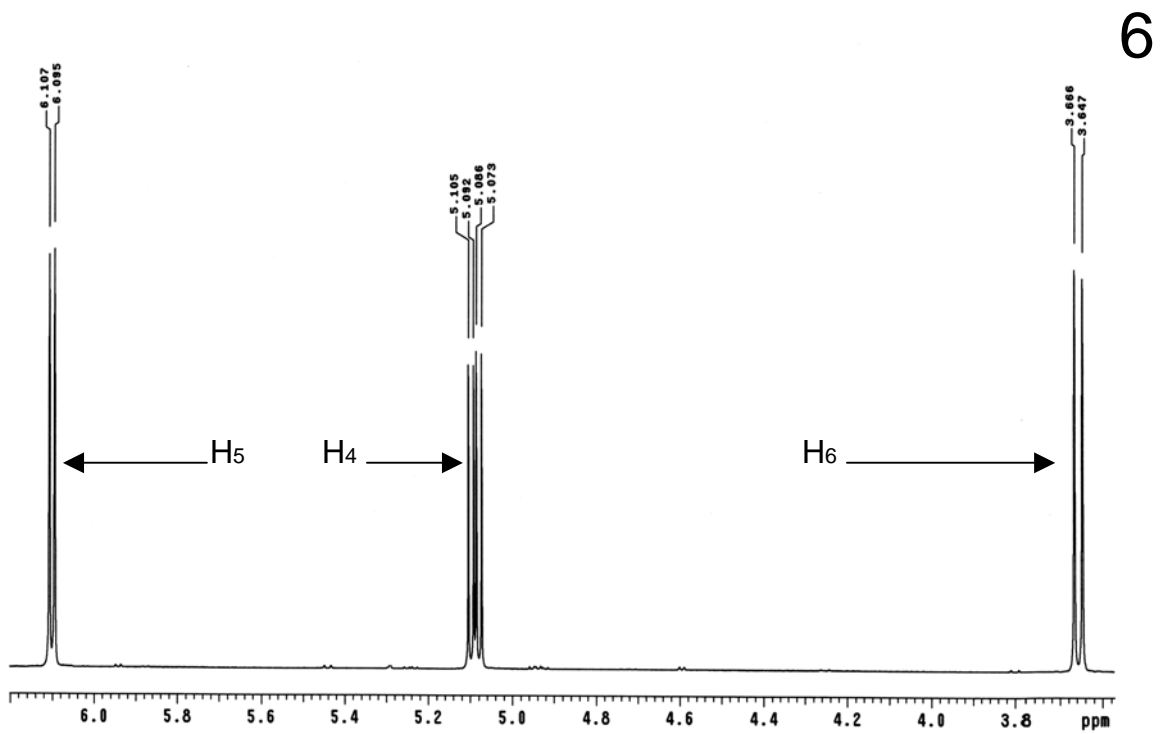
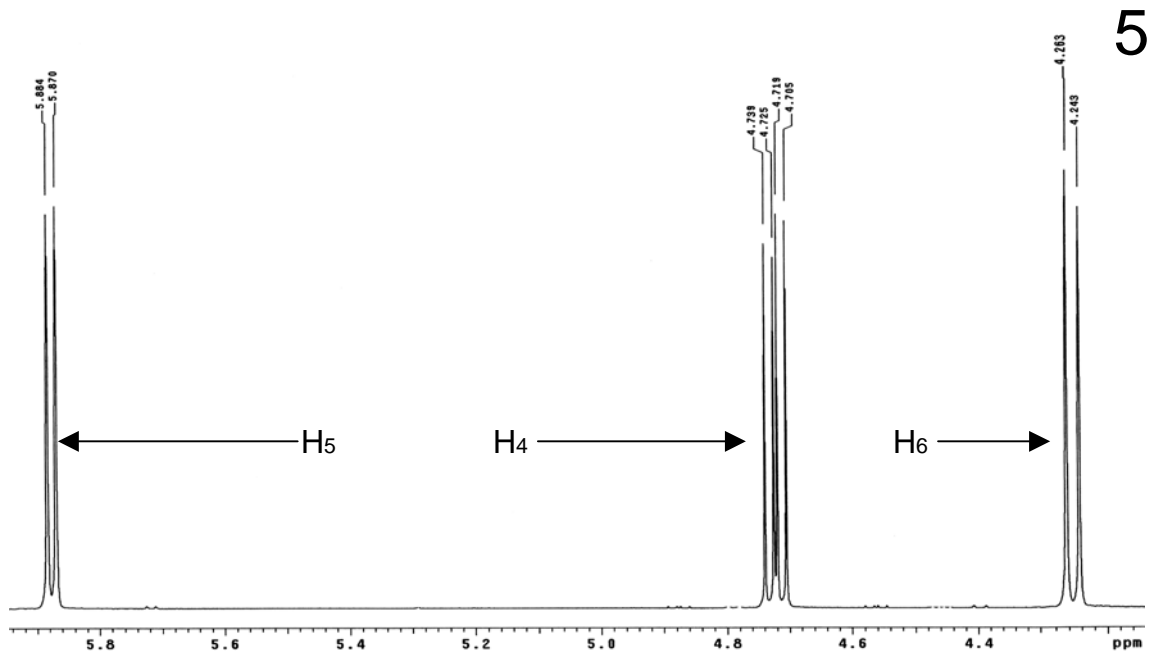


Figura 86. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto ⑥.

En las expansiones de los espectros de hidrógeno (Figura 87) para los compuesto ⑤ y ⑥ se observa el desdoblamiento de las señales para el protón 4 (doble de doble), para el protón 5 (doblete) y para el protón 6 (doblete) y también se observa un efecto de desprotección para el sulfito *trans* en los protones 4, 5 y de protección para los protón 6, debido al efecto anisotrópico del enlace  $\text{S}=\text{O}$ . Para la expansión en la zona de los aromáticos (Figura 88) también se observa influencia de desprotección del enlace  $\text{S}=\text{O}$ , sobre todo para el sulfito *cis* donde el desplazamiento químico de los protones 14 y 18 es mayor. Para el experimento de  $^{13}\text{C}$  (Figura 89) se observa que los carbonos 4,5 y 6 (asignados por correlaciones con el experimento HSQC) se desplazan a frecuencias más altas en el sulfito ⑤ que en el sulfito ⑥.



**Figura 87.** Desplazamiento químico y desdoblamiento de los protones 4,5 y 6, para los compuestos ⑤ y ⑥.



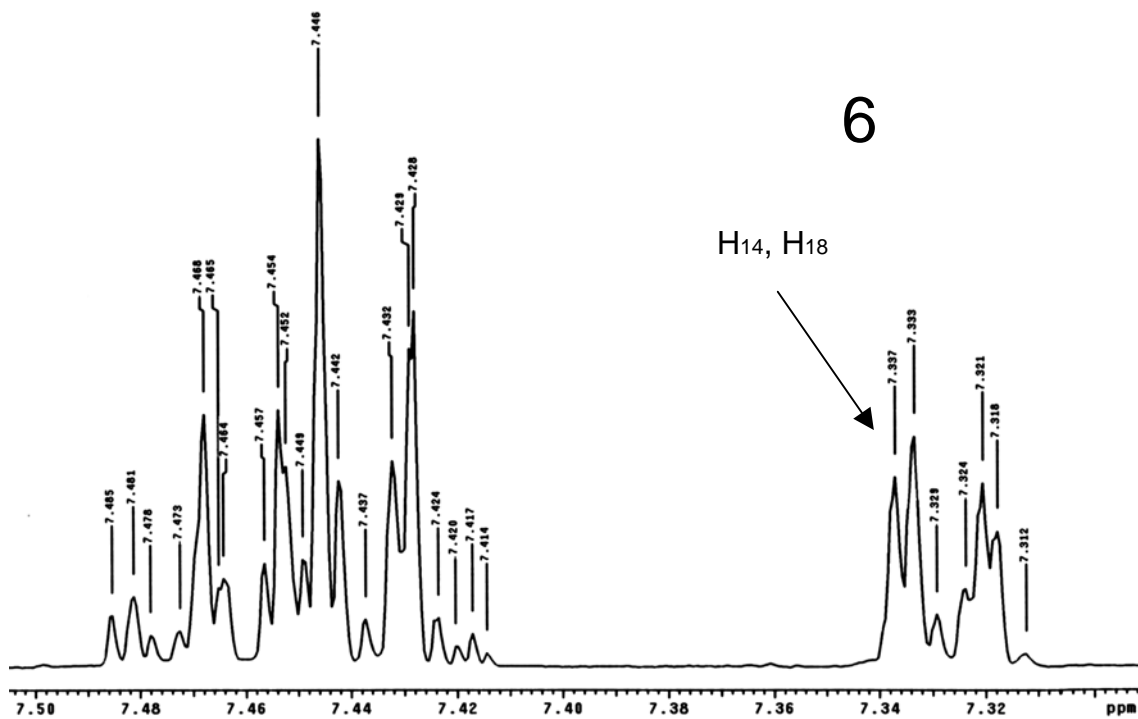
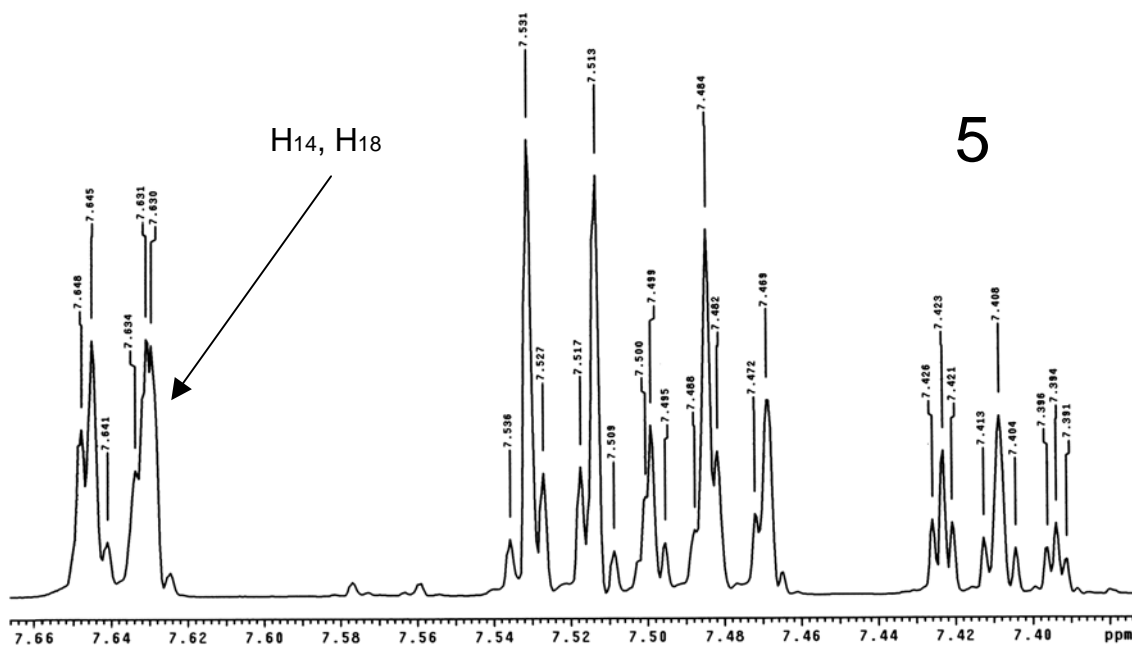


Figura 88. Efecto del enlace S=O en la zona de los aromáticos.

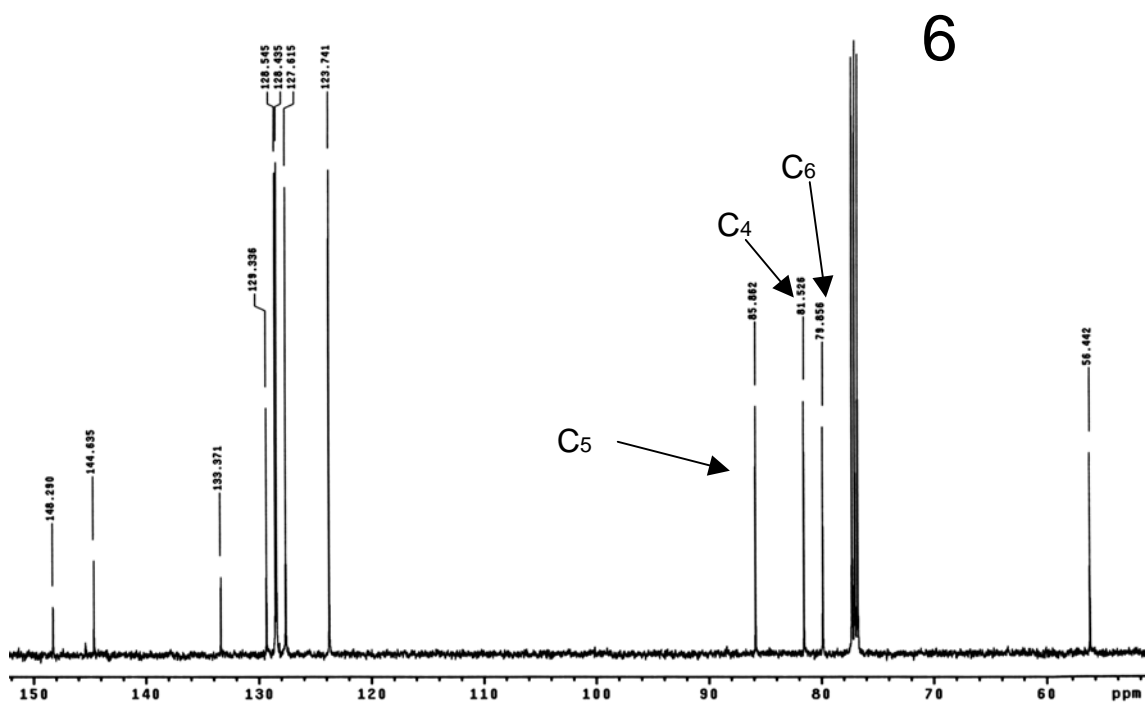
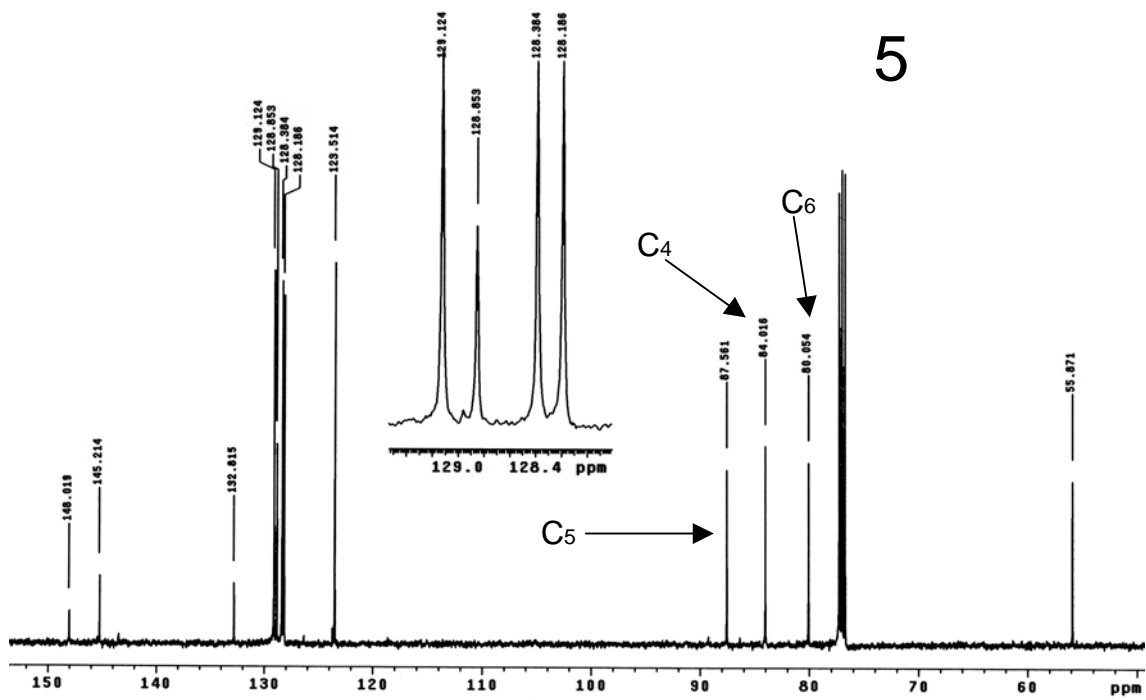
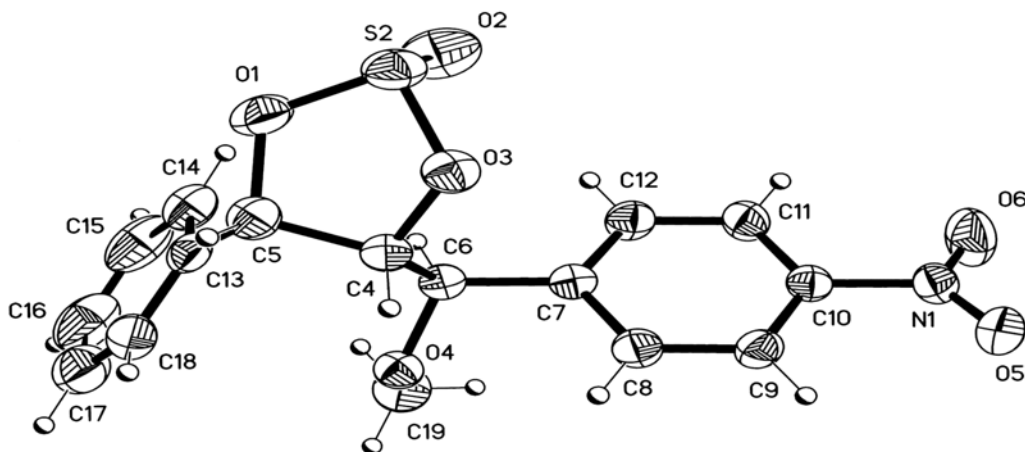


Figura 89. Desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  para los compuestos ⑤ y ⑥ donde se observan diferencias debido a la influencia del enlace S=O.

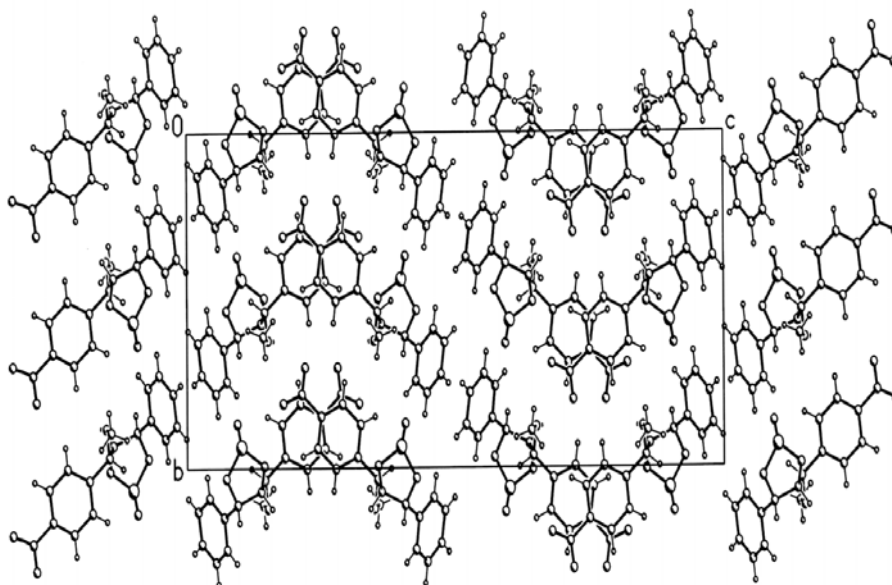
Fue posible realizar la cristalización apropiada de los compuestos ⑤ y ⑥, para su análisis por difracción de RX, en la tabla 29 se muestran los datos de celda unitaria, en la figura 90 el diagrama ORTEP y en la figura 91 la celda unitaria para ⑤.

**Tabla 29.** Datos de celda unitaria de ⑤.

Sistema cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>
Dimensiones de la celda unitaria	
a=	7.460(1)Å
b=	13.857(1)Å
c=	31.803(3)Å
$\alpha$ =	90°
$\beta$ =	90°
$\gamma$ =	90°
Indices <i>R</i>	<i>R</i> 1 = 0.0984 <i>wR</i> 2 = 0.1366



**Figura 90.** Diagrama ORTEP de ⑤.



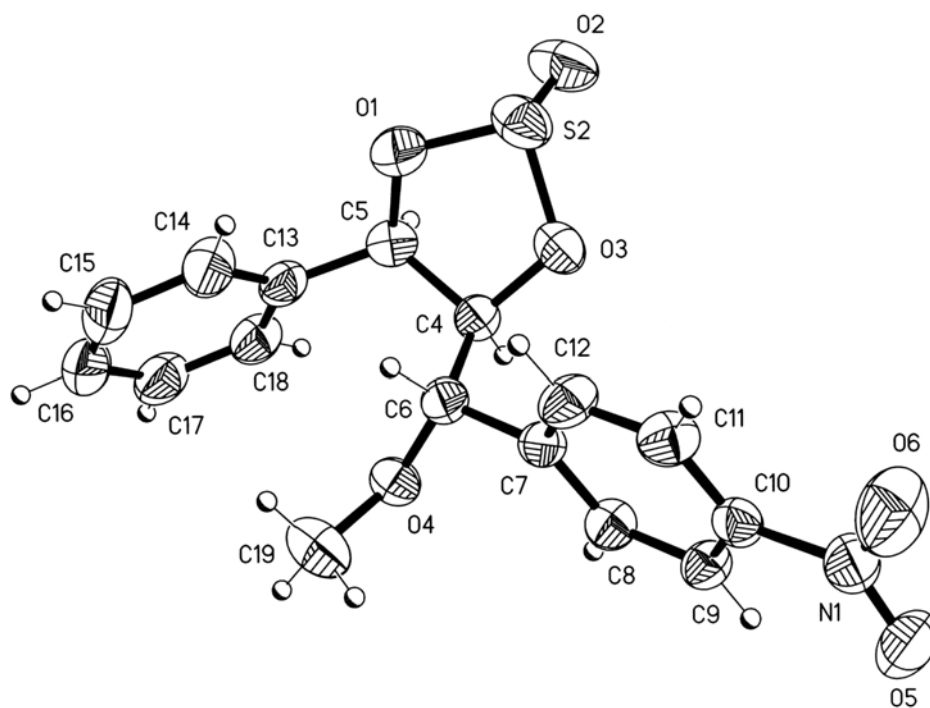
**Figura 91.** Celda unitaria de ⑤.

El estudio de difracción de RX para ⑤ permitió asignar al grupo sulfito una configuración *cis* con respecto a los sustituyentes aromáticos del heterociclo el cual adopta una forma tipo “sobre torcido” con el enlace S=O en posición pseudoaxial. Se observa que los protones 4 y 5 se encuentran en posición *trans* y el protón 6 en posición *cis*, es por eso que el desplazamiento químico en RMN  $^1\text{H}$  es menor para los protones 4 y 5 y mayor para el protón 6 comparado con el desplazamiento de químico de ⑥.

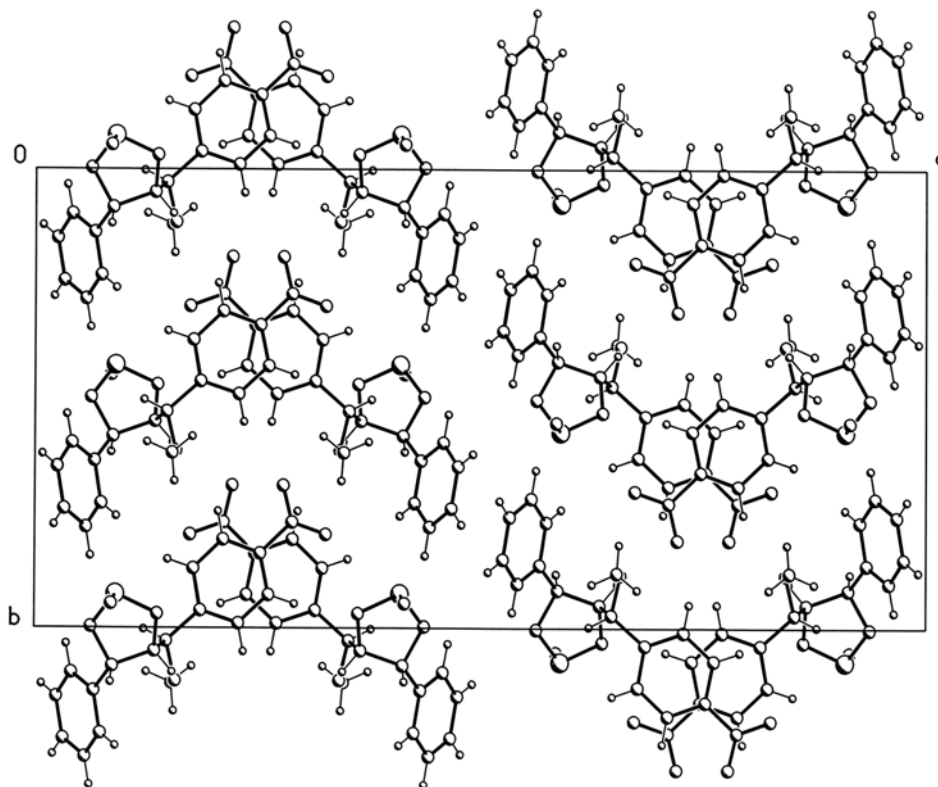
En la tabla 30 se muestran los datos de celda unitaria de ⑥, en la figura 92 el diagrama ORTEP y en la figura 93 la celda unitaria.

**Tabla 30.** Datos de celda unitaria de ⑥.

Sistema cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>
Dimensiones de la celda unitaria	
a=	7.049(1)Å
b=	14.694(1)Å
c=	30.493(2)Å
$\alpha$ =	90°
$\beta$ =	90°
$\gamma$ =	90°
Indices <i>R</i>	<i>R</i> 1 = 0.0642 <i>wR</i> 2 = 0.1094



**Figura 92.** Diagrama ORTEP de ⑥.



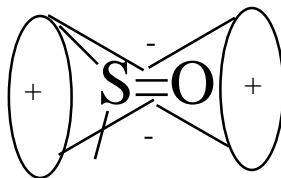
**Figura 93.** Celda unitaria de ⑥.

La estructura cristalina de ⑥ permitió asignar al grupo sulfito en configuración *trans* con respecto a los sustituyentes aromáticos del heterociclo el cual adopta una forma de “sobre torcido” y el enlace S=O en posición pseudoaxial.

La comparación de los estudios de difracción de RX para los compuestos ⑤ y ⑥ permiten correlacionar el desplazamiento químico de RMN  $^1\text{H}$  para los protones cercanos al enlace S=O con la estructura cristalina. La diferencia en el desplazamiento químico para los protones 4, 5,6 diastereotópicos e incluso para los sustituyentes aromáticos se puede explicar por dos efectos importantes:

- a) El efecto anisotrópico del enlace S=O, donde se encuentran zonas de protección y de desprotección (Figura 94).

b) A una interacción de puente de hidrógeno débil no convencional,<sup>68</sup> debido a la cercanía entre el O2 y los hidrógenos 4,5 y 6 (estructuras cristalinas).



**Figura 94.** Zonas de protección (+) y zonas de desprotección (-) del enlace S=O.

## CONCLUSIONES.

La condensación aldólica es una reacción importante para la formación de enlaces C=C y la obtención de compuestos sumamente versátiles para su modificación en síntesis orgánica.

La reacción de epoxidación es una reacción esteréoselectiva y la apertura del epóxido permitió el control de la estereoquímica obteniendo compuestos con alto rendimiento diastereomérico.

La reacción de reducción con NaBH<sub>4</sub> fue rápida y la obtención del diol fue sumamente fácil por este método, con control de la estereoquímica obteniendo alto rendimiento del diastereómero con el diol en posición *treo*.

Todos los compuestos fueron sometidos al análisis por técnicas espectroscópicas, siendo la RMN principal que aportó información suficiente para la elucidación estructural de los compuestos obtenidos.

Se sintetizaron seis compuestos de los cuales ③, ④, ⑤ y ⑥ son nuevos y los más representativos de la ruta sintética son ⑤ y ⑥. Las estructuras cristalinas para los compuestos ②, ⑤ y ⑥ se reportan por vez primera en este trabajo.

Se cuenta con la ruta sintética adecuada para la obtención de sulfitos cíclicos además de ser innovadora.

Se cuenta con suficiente evidencia experimental para la asignación de la estereoquímica inequívoca adecuada en sulfitos cíclicos tanto para fase líquida como para fase sólida.

Se resolvieron los objetivos en su totalidad y se cumple con la hipótesis planteada al inicio del trabajo.



## REFERENCIAS.

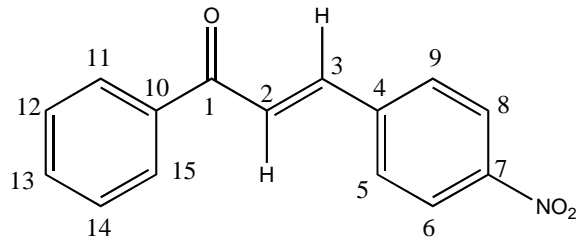
1. Streitwieser A.; Heathcock C. H.; Kosower E. M.; *Introduction to Organic Chemistry*. 4<sup>th</sup> edition. Macmillan Publishing Co. Inc. **(1992)** pág. 432.
2. Michael B. Smith.; Jerry March Wiley.; *March's Advanced Organic Chemistry* 5<sup>th</sup> edition. Inter-science. 1218-1221.
3. Ref. 2.; pág:1220-1121.
4. M.L. Go.; X. Wuana.; X. L. Liu.; *Current Medicinal Chemistry*. **(2005)**, 12, 483-499.
5. Ref. 4.; pág: 483.
6. Senti S.; Solhy A.; Tahir R.; Boulaajaj S.; Mayoral J. A.; Fraile J. M.; Kossir A.; Oumimoun H.; *Tetrahedron Letters*. **(2001)**, 42, 4953.
7. Stayanov E. T.; Champavier Y.; Simon A.; Basly J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **(2002)**, 12, 2685.
8. Eddavir S.; Cotelte N.; Bakkour Y.; Rolando C. *Tetrahedron Letters*. **(2003)**. 44, 5359.
9. Carey F. A.; Sundberg R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part B Reaction and Synthesis* 4<sup>th</sup> edition. Edit. Klumer. Academic Plenum Publishers. **(2000)**, pág. 58.
10. Zamani Hossein.; Wachter Jurcsak Nanette. *J. Chem. Educ.* vol. 76 No. 5. **(1999)**. 653-654.
11. Iwata S.; Nishinu T.; Inove H.; Nagata N.; Satomi Y.; Nishimu W.; Shibata S. *Biol. Pharm. Bull.* **(1997)**, 20, 1226.
12. Hayamizu Kikuto.; Nakayama Masahary. *Resonance Magnetic in Chemistry*. **(1985)**, 899-904.
13. Shaebanzaden Maseud.; Azarifar Davood. *Molecules*. **(2002)**, 7, 885-895.
14. Brindaban C. Ranu.; Suvend S Dey.; Sampa K Samanta. *Arkivoc*. **(2005)** III, 44-50.
15. Lopez S. N.; Castelli M.V.; Zadhino S. A.; Domnguez J. N.; Lobo G.; Charris J.C.; Cortes J.C. G.; Ribas J. C.; Devia C.; Rodriguez P.M.; Enriz R.D. *Bioorg. Med. Chem.* **(2001)**, 9, 1999.

16. Wilson Baker.; Robert Robinson. *J. Am. Chem. Soc.* **(1932)**, 1798-1806.
17. Rearce G.T.; Gore W.E.; Silverstein R. M.; *J.Org.Chem.***(1976)**, 41(17); 2797.
18. Ranu B. C.; Samanta S. *Tetrahedron.* **(2003)**, 59, 7901.
19. Ref. 4. pág : 483.
20. Ref. 13. pág : 885.
21. Reif D. J. ; House H. O. *Organic Synthesis. Coll. IV.***(1963)**, 860.
22. Bach R. D.; Canepac Winter J. E.; Blanchette P.E. *J.Org.Chem.***(1997)**, 62(15), 5191.
23. Hart. H.; Verma M.; Wang I. *J. Org. Chem.***(1973)**, 38(9),3418.
24. Payne G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **(1960)**, 82, 275.
25. B.B. Lohray. *Synthesis.***(1992)**, 1041.
26. Ref. 16. pág. 1798.
27. Annunziata R. *Synthetic Communications.***(1979)**, 9(3),171-178.
28. Kamuraswami G.; Sastry M.N.V.;Nivedita Jena K.; Ravi kumar.; Vairamani M.; *Tetrahedron Asymmetry.***(2003)**, 14, 3797-3803.
29. Aoki Masao.; Seebach Dieter. *Helvetica. Chemica. Acta.* **(2001)**, 84, 191-199.
30. Paquette I. A. *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry.*Edit. W.A. Benjamin. Inc. **(1972)**, pág: 4.
31. Marie Therese.; Langin Lantéri.; Catherin Fonbonne. ;Jean Huet. ; Michele Petit Ramel. *Magnetic Resonance in Chemistry.***(1987)**, 25, 216-218.
32. Shini-ichi Sasaki. ; Hidetsugo Abe. ; *Koji Nakanishi.* **(1968)**,41(2)522-525.
33. Memarian H. R. ; Hesami A. ; Nikpour F. ; Dopp D.; *Indian Journal of Chemistry.***(2001)**, 40(B), 662-666.
34. Ref. 33. pág: 664.
35. Akiko Sohma.; Sekio Mitsui. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.***(1970)**, 43, 448-452.
36. Ref. 16. pág: 1800.
37. Ref. 31. pág: 216.
38. Ref. 2. pág: 468.

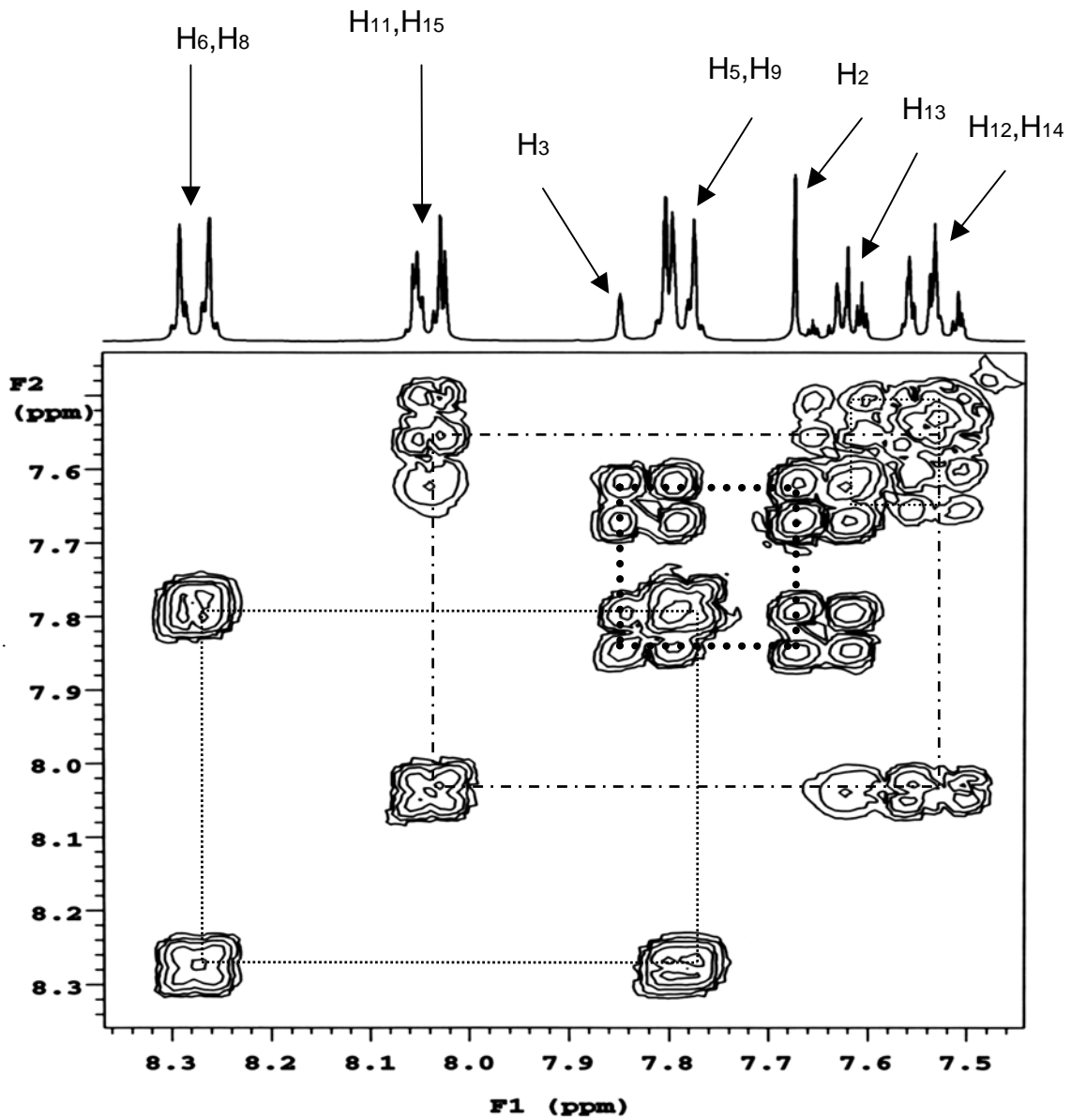
39. Berti G.; Macchia B.; Macchia F. *Tetrahedron Letters*.(1965), 3421.
40. Kotsuki.; Kataoka M.; Nishizawa H. *Tetrahedron Letters*.(1993), 34,4031.
41. Lloyd W. Trevoy.; Weldon G. Brown. *J. Am. Chem. Soc.*(1949), 1675-1679.
42. Mirela Pastó.; Belén Rodriguez.; Antoni Riera.; Miguel A. Pericas. *Tetrahedron Letters*.(2003), 44, 8369-8372.
43. Joshodeep Boruca.; Jagat C. Borah.; Siddharta Gogo.; Nabin C. Barua. *Tetrahedron Letters*.(2005), 46, 1743-1746.
44. Ref. 33. pág. 663.
45. Ref. 33. pág. 664.
46. Hiroshi Takanashi.; Yumiko Kubota.; Linfana Shaoshun Li.; Masayuki Onda. *Chem Pharma. Bull.* (1986), 34, 4597-4604.
47. Gribble G. W.; Paskan. *Org. Chem. Bull.*(1979),1(b),51. B. T. Cho.; N. M. Yoon.; *Synthetic Cummunications.* (1985), 15, 917.
48. Nieminen T. E. A.; Hase T. A. *Tetrahedron Letters*.(1987), 28, 4725.
49. Mariapan Periasamy.; Muriapan Thirumalai Kumar. *J. Organometallic Chem.* (2000), 609, 137-151.
50. Fijii H.; Oshima K.; Kutimoto. *Chem. Letters.* (1991), 1847.
51. Charles A. Kingsbury. *The J. Org. Chem.*(1970), 35,No5, 1319-1323.
52. IUPAC Nomenclature document. *J. Am. Chem. Soc.*(1960), 82, 5566-5574.
53. Boer F. P.; Flynn.; Kaiser E.T.; Zaborski O. R.; Yumala D. A.; Young A. E.; Tong Y. C. *J. Am. Chem. Soc.*(1968), 90, 2970.
54. Usieli V.; Pilersdorf A.; Shor S.; Katzhendler J.; Sarel S. *J. Org. Chem.*(1974), 39, 2073.
55. Garner H. K.; Lucas H. J. *J. Am. Chem. Soc.* (1950), 72, 5497-5501.
56. B.B. Lohray. *Synthesis.* (1992), 1035-1051.
57. H. S. Byun et al. *Tetrahedron*.(2000),56, 7051-7091.
58. Rebiere F. ; Sammuel O. ; Ricard L. ; Kagan H. B.; *J. Org. Chem.*(1991), 56, 5991-5999.

59. Carlo Bonini.; Lucia Chiummiento y col. *Tetrahedron* **(2005)**61, 6580-6589.
60. Bruce E. Maryanoff.; Michael J. Costanzo. *J. Med. Chem.* **(1998)**, 41, 1315-1343.
61. Pritchard J.G., Lauterbur P.C., *Organic and Biological Chemistry.*,**(1961)**, 2105-2110
62. Harry Szmán H.; William Emerson. *J. Chem. Soc.***(1956)**, 78, 454-458.
63. Hellier D. G.; Liddy H. G.; *Magnetic Resonance in Chemistry.* **(1988)**, 76, 671.
64. Sanae Tanaka.; Yoshiaki Sugihara.; Akira Sakamoto.; Akiniko Ishii.; Juzo Nakayama. *Heteroatom Chemistry.* **(2003)**, 14(7), 587-595.
65. Desmond G. Hellier.; Majid Motevalli. *Acta Crys.* **(1995)**, C51, 116-119.
66. Desmond G. Hellier.; Majid Motevalli. *Acta Crys.* **(1995)**, C51, 129-131.
67. Desmond G. Hellier.; Majid Motevalli. *Acta Crys.* **(1996)**, C52, 739-743.
68. Lobato García Carlos Ernesto. Tesis de doctorado, Instituto de Química (UNAM) **(2006)**. Pág. 121.

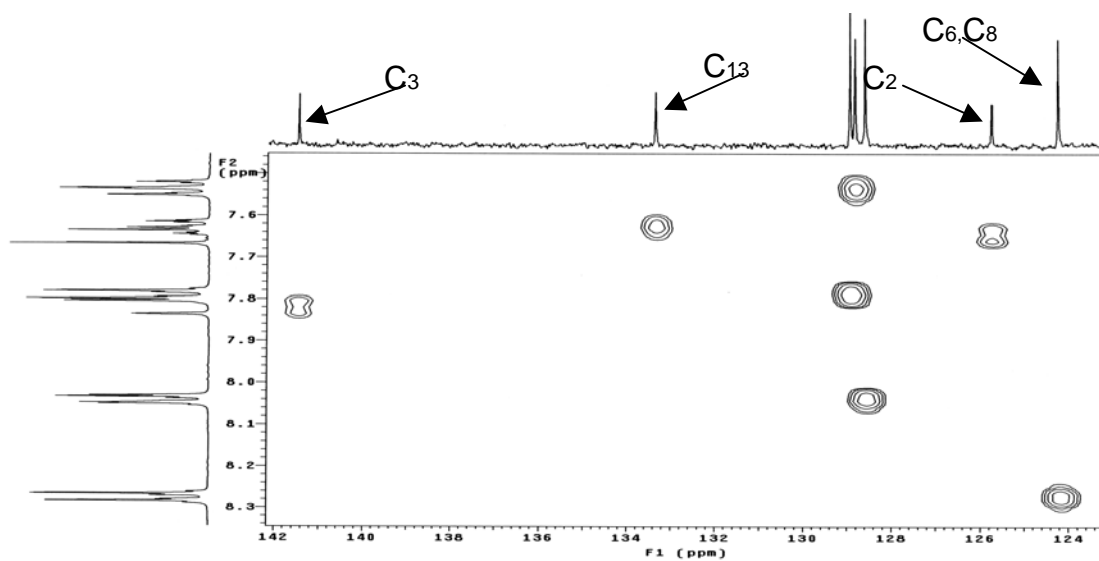
## **Anexo I. Espectros de RMN de ①.**



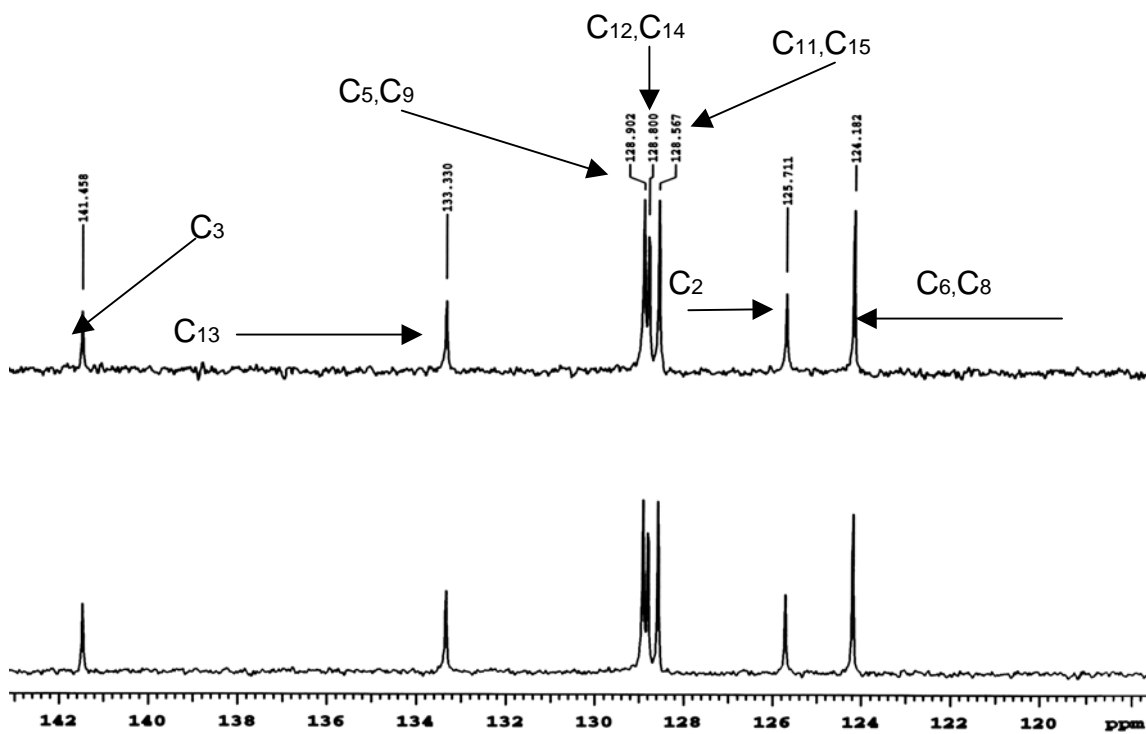
*trans*-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona.



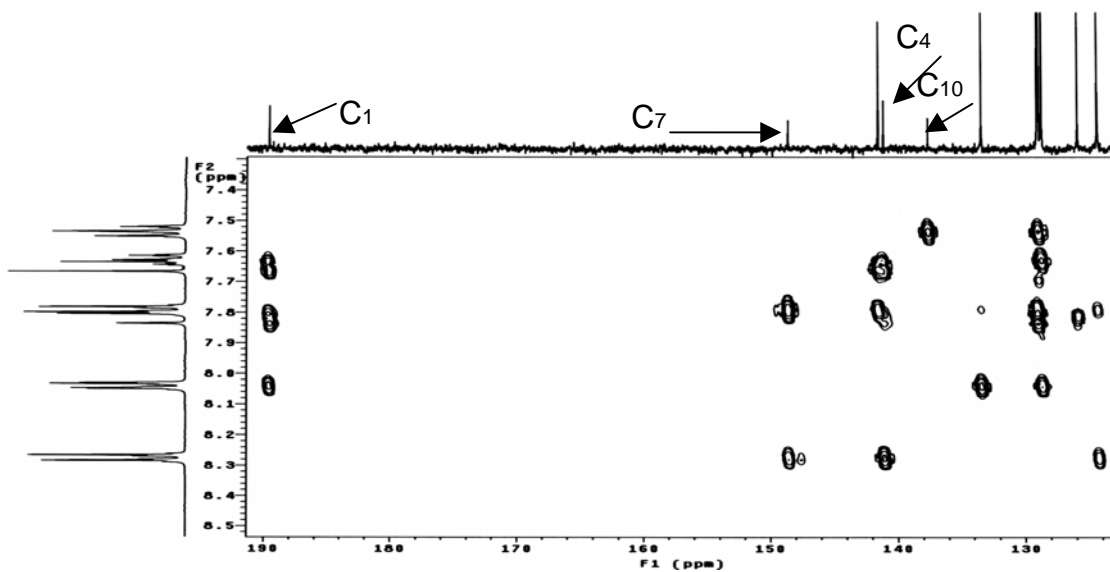
Espectro COSY de ①.



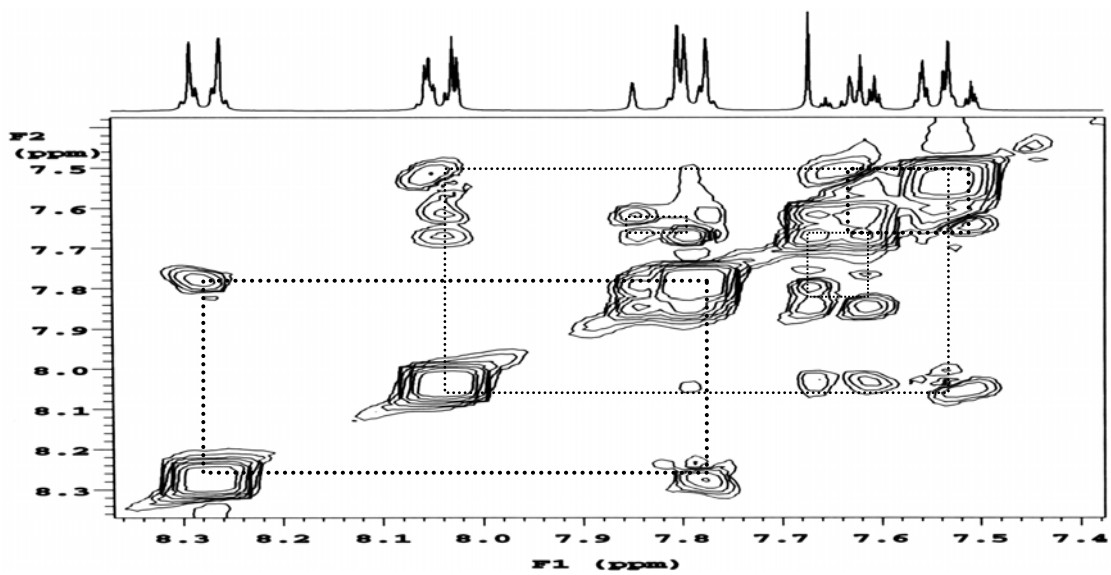
Espectro HSQC de ①.



Espectro DEPT de ①.

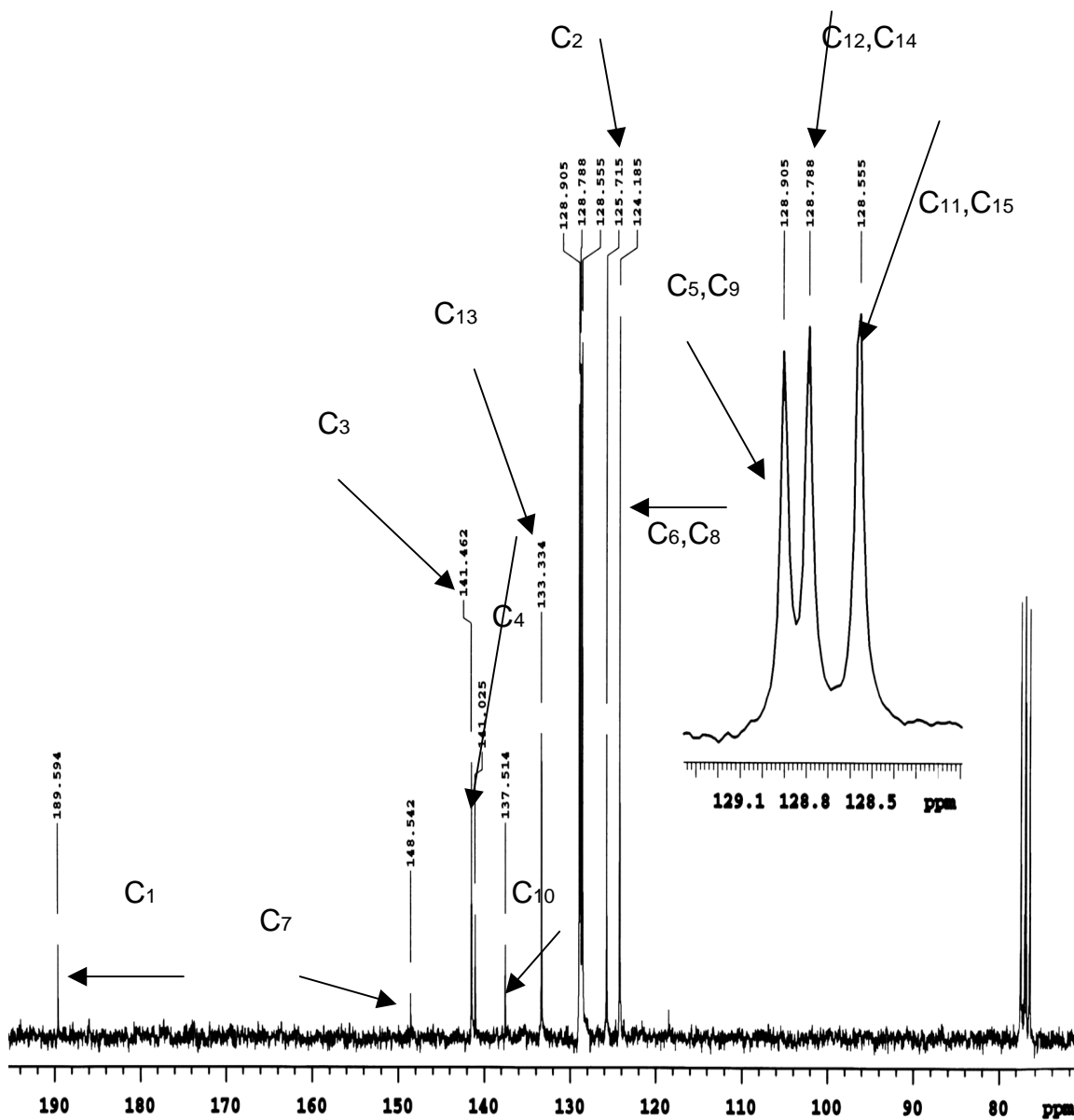


Espectro HMBC de ①.



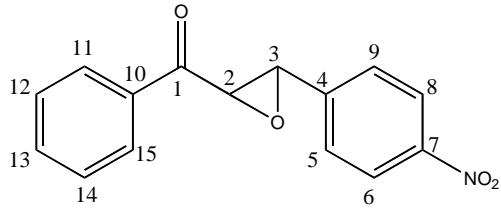
Espectro ROESY de ①.



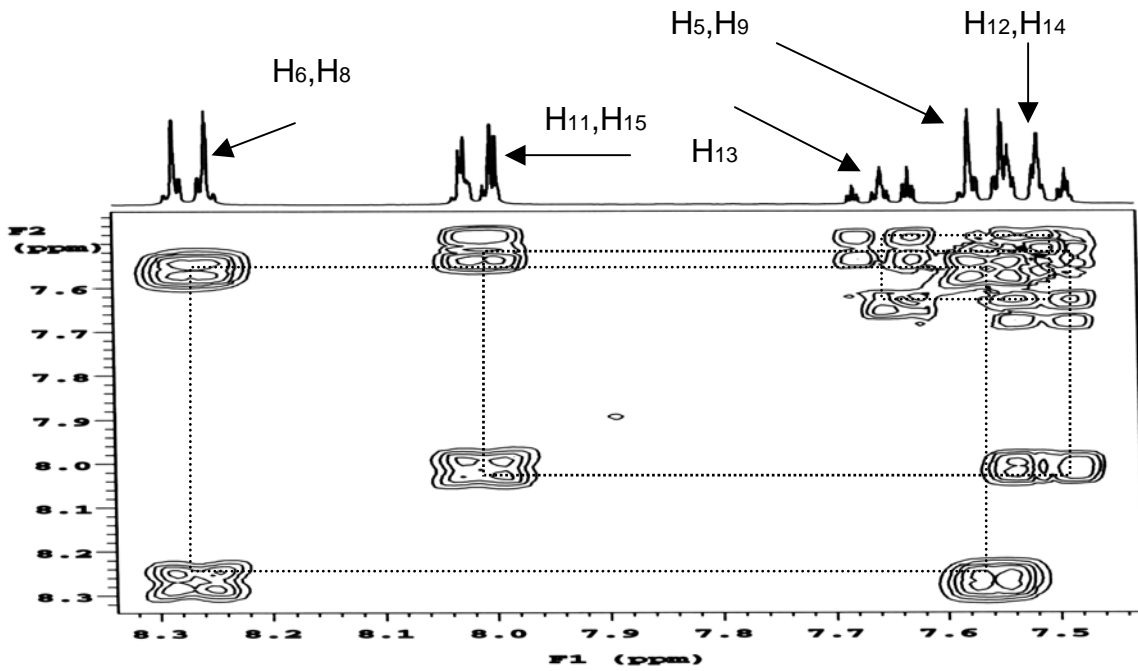
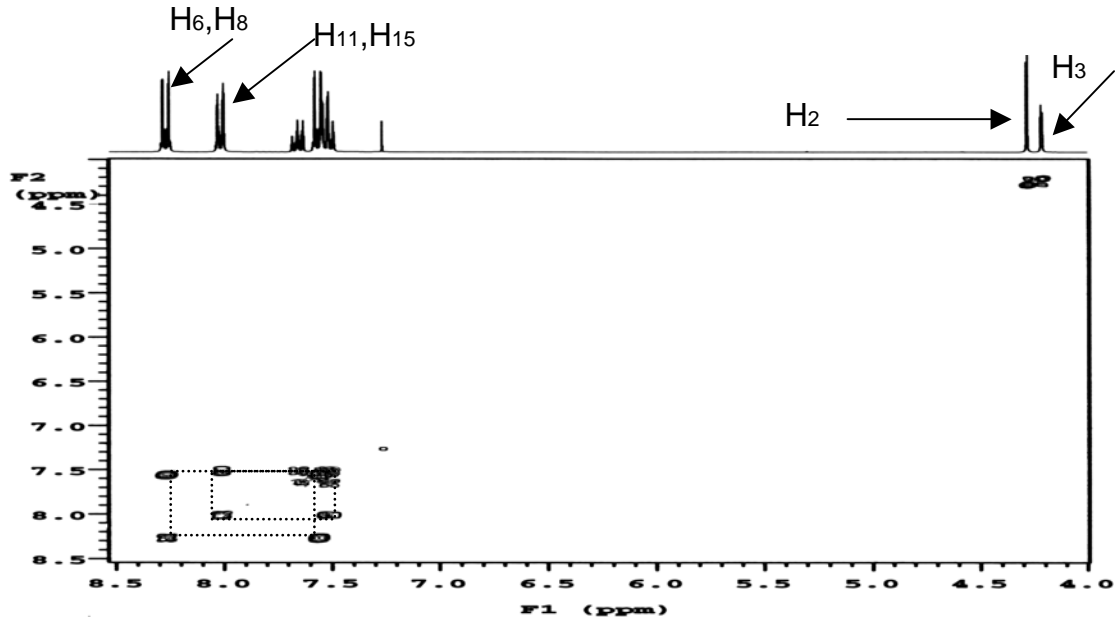


Espectro de Carbono 13 de ①.

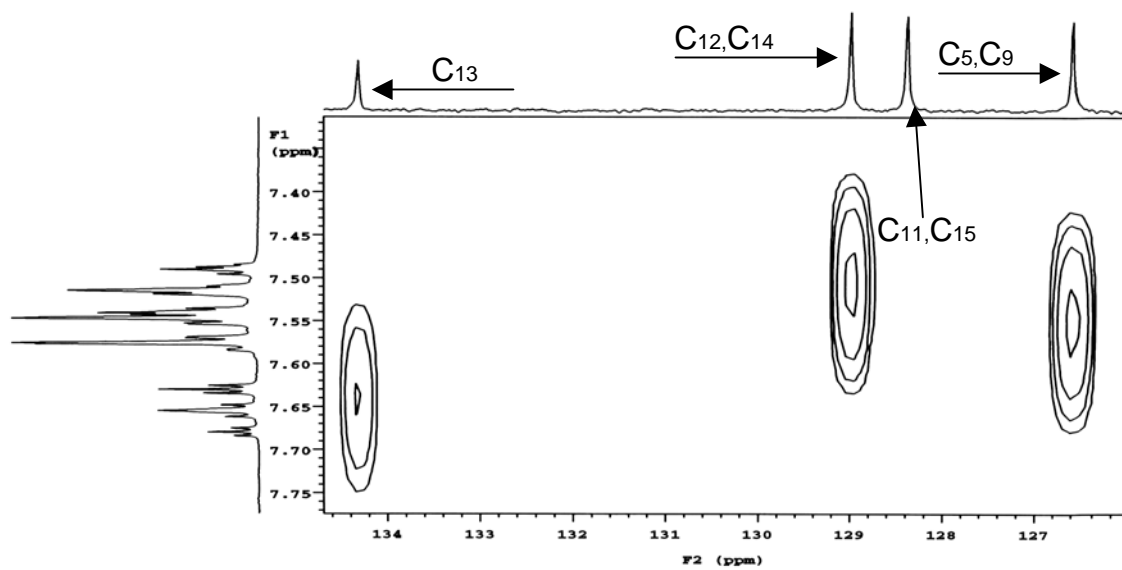
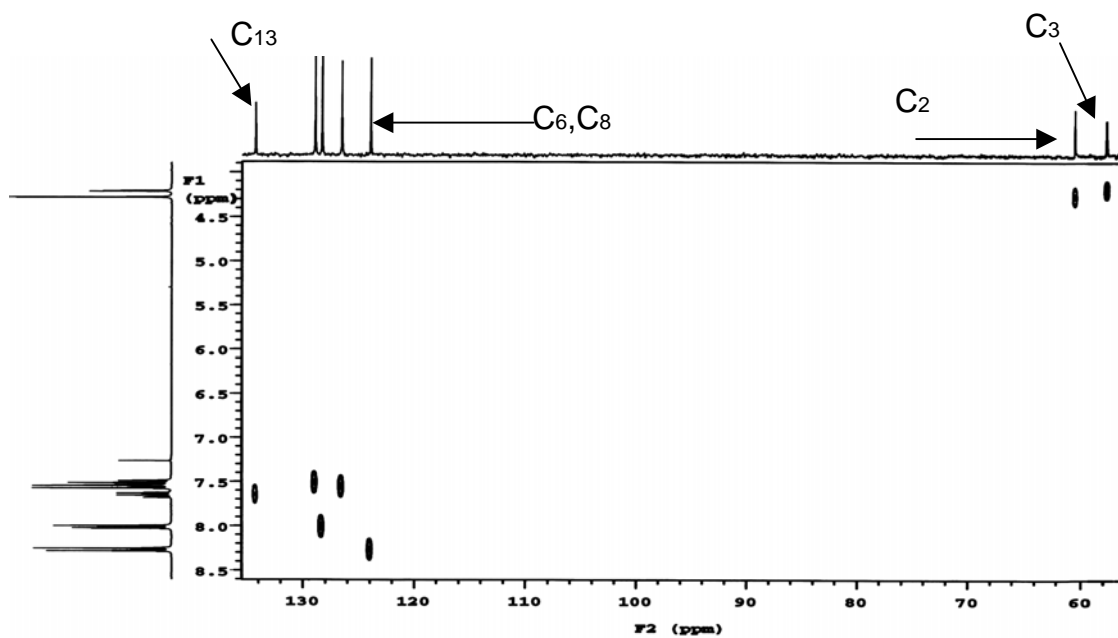
## **Anexo II. Espectros de RMN de <sup>2</sup>.**



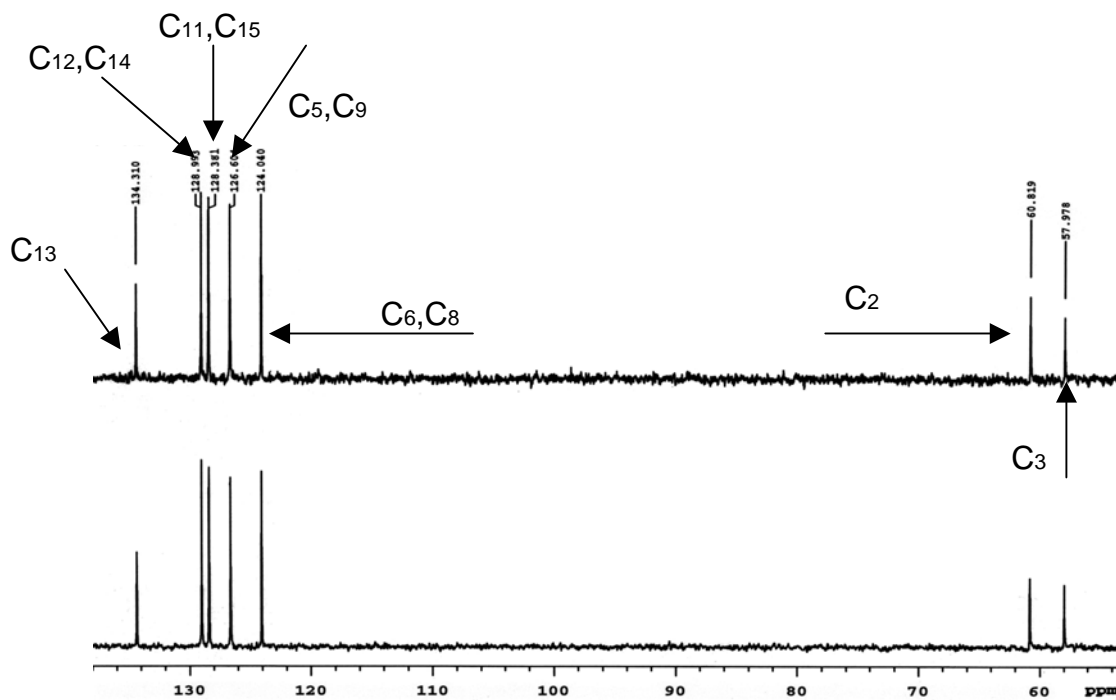
(3-(4-nitrofenil)oxiran-2-il)(fenil)metanona



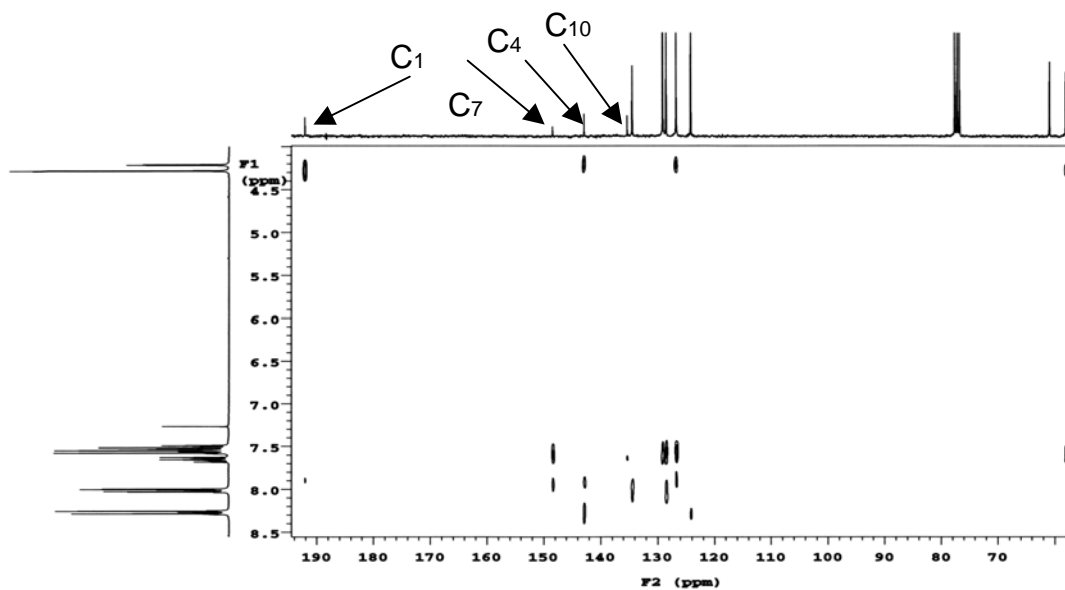
Espectros COSY de ②.



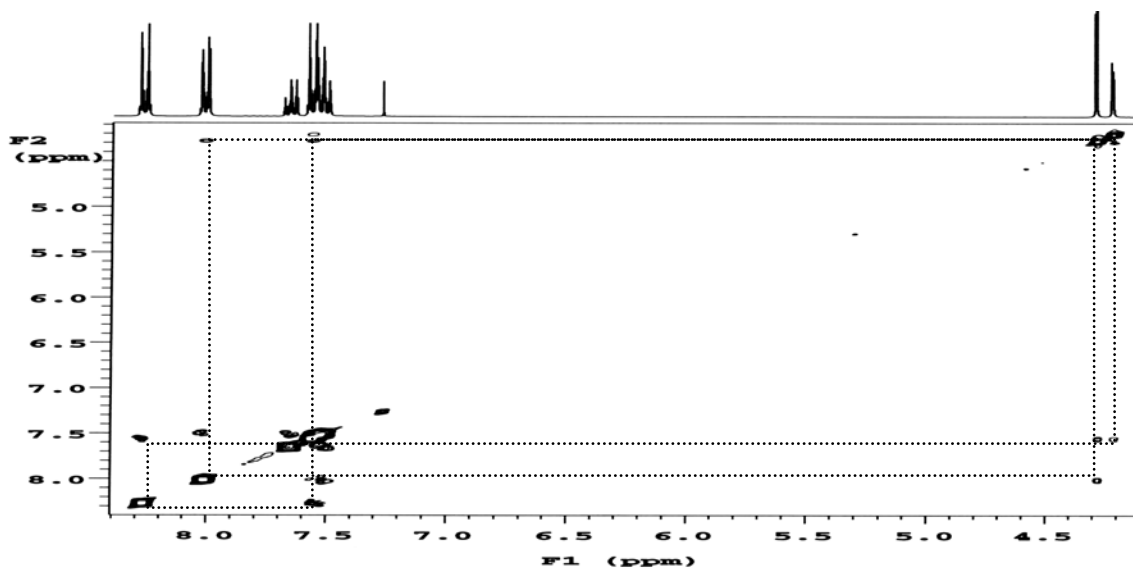
Espectros HETCOR de ②.



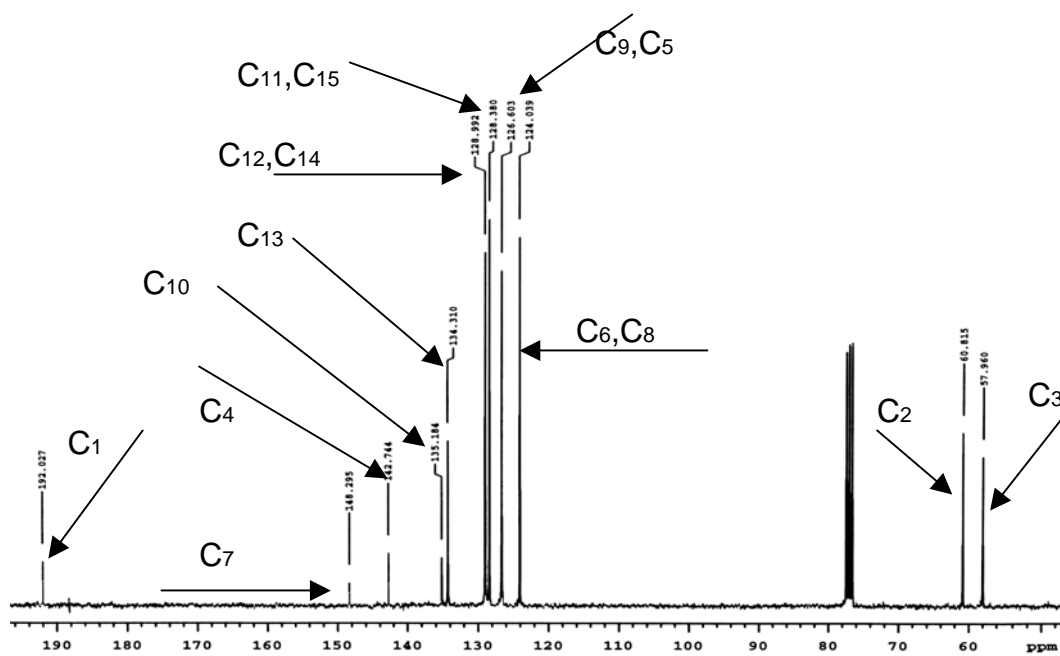
Espectro DEPT de ②.



Espectro FLOCK de ②.

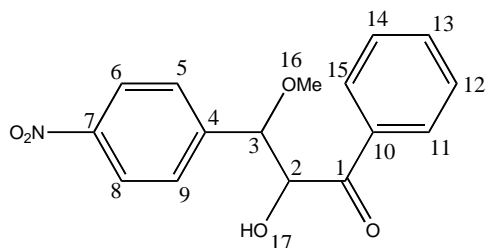


Espectro NOESY de ②.

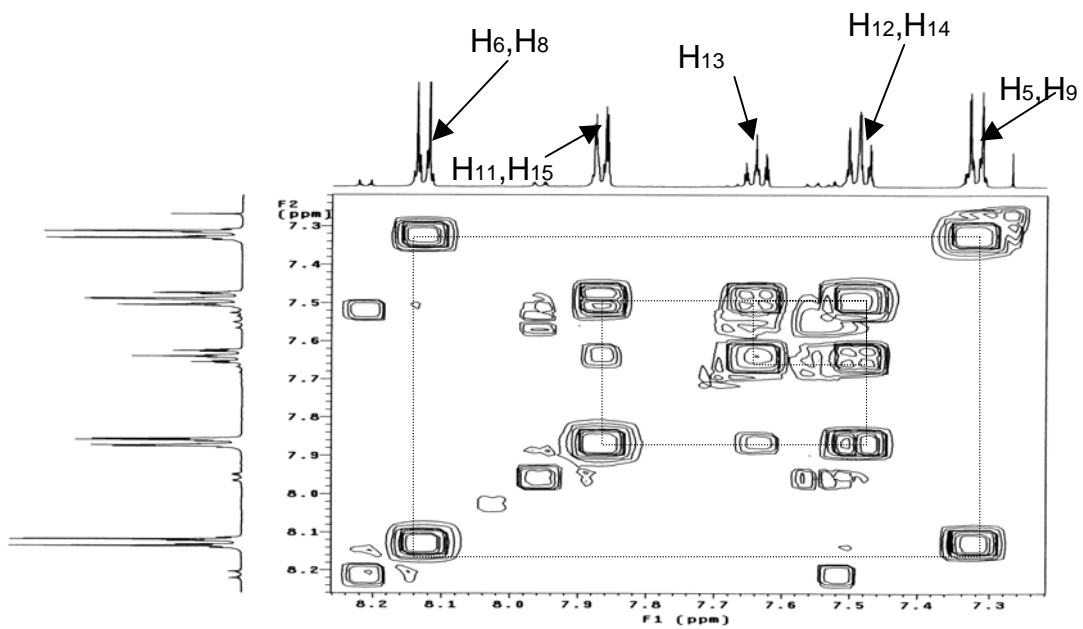
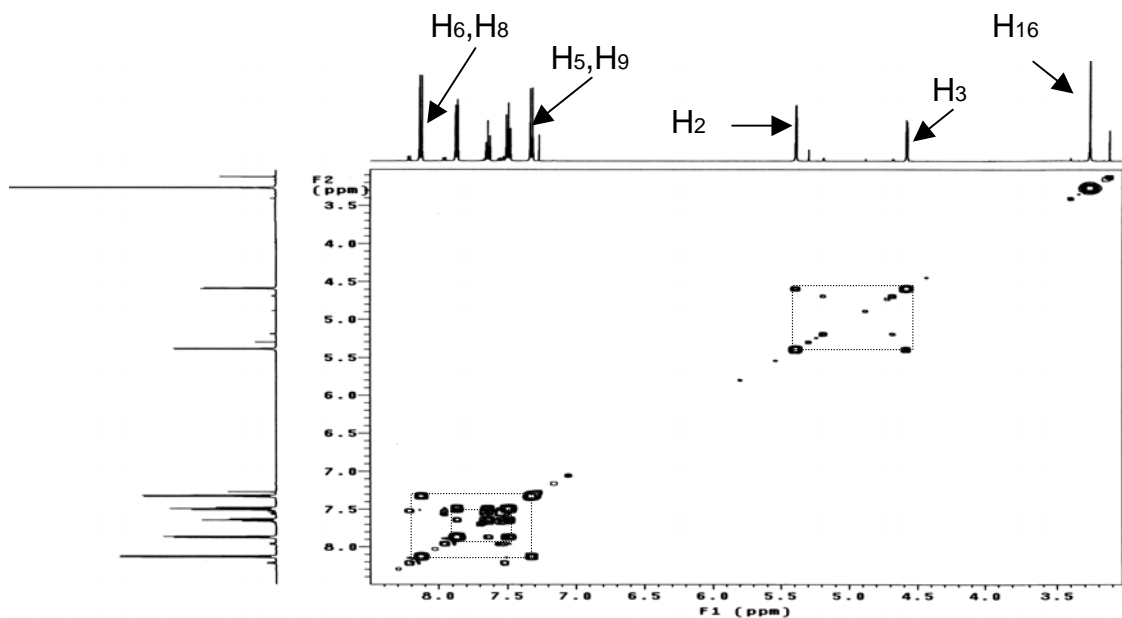


Espectro de Carbono 13 de ②.

## **Anexo III. Espectros de RMN de ③**

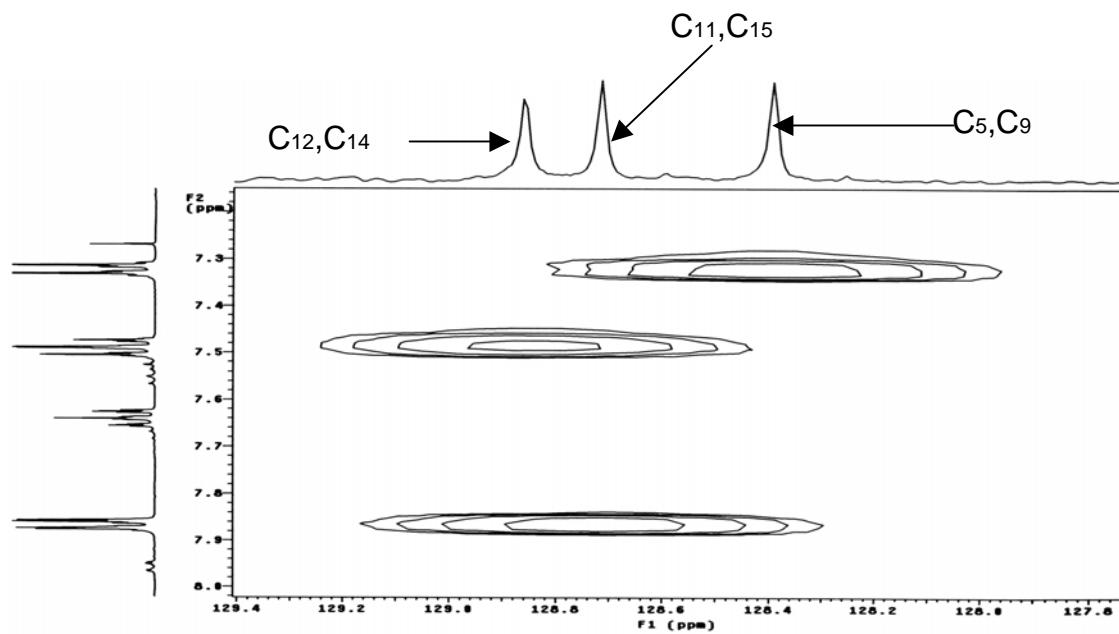
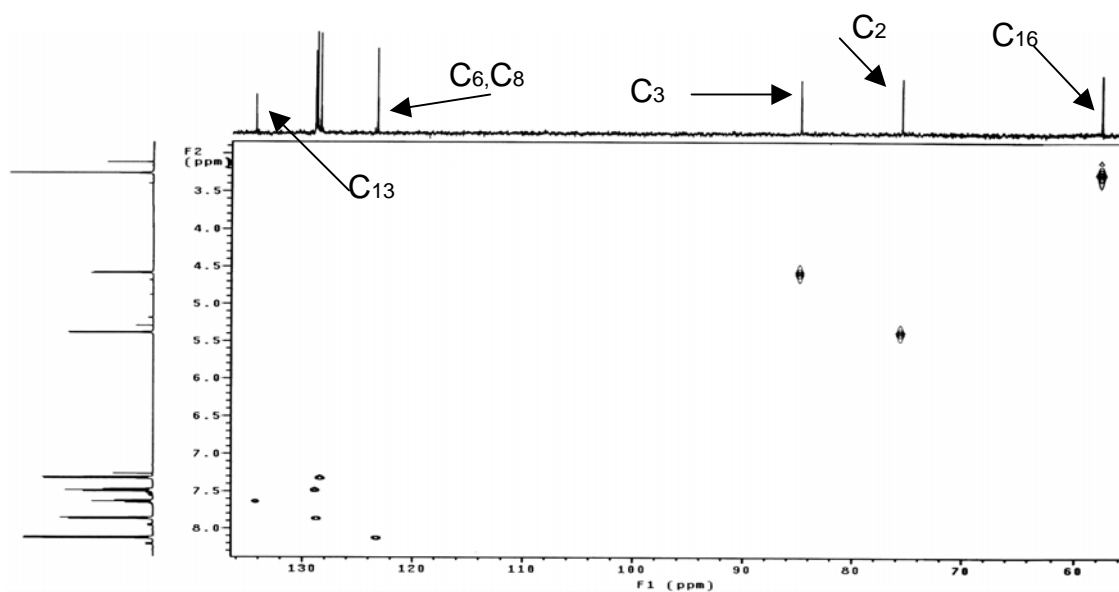


2-hidroxi-3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona

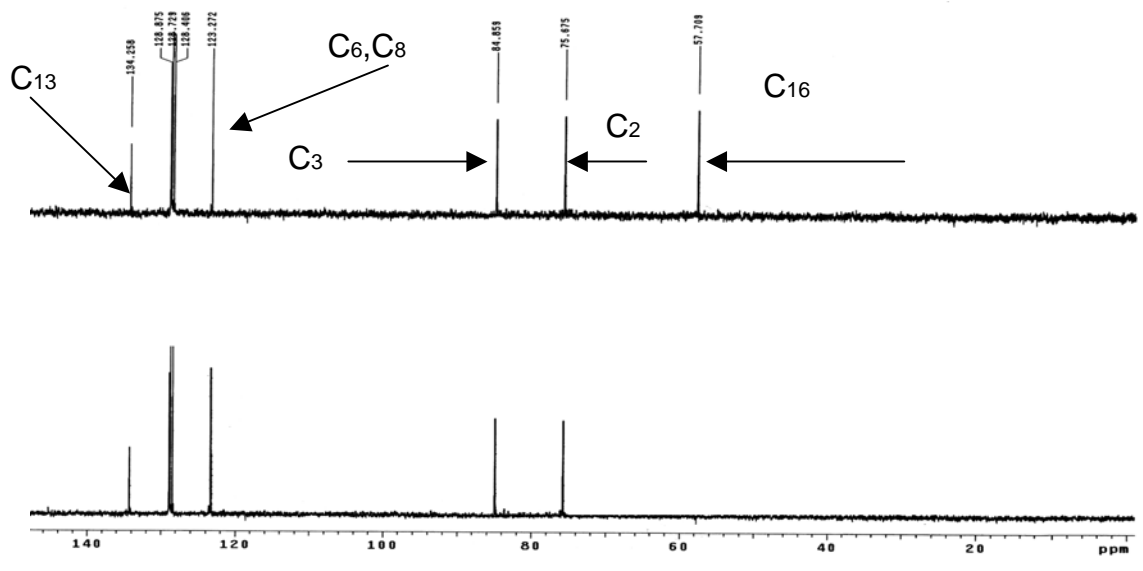


Espectros COSY de ③.

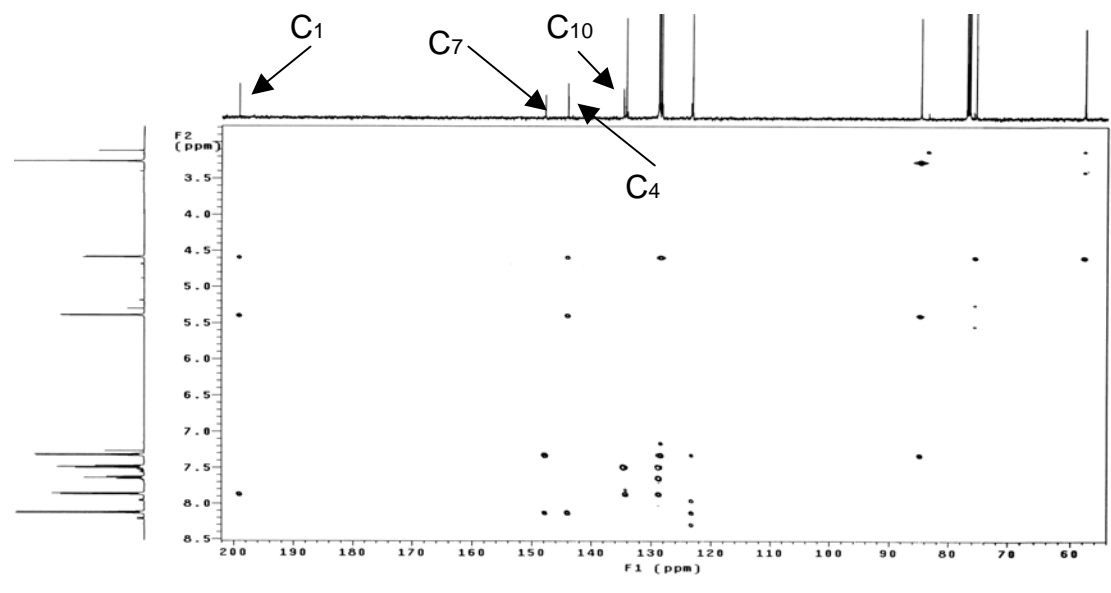




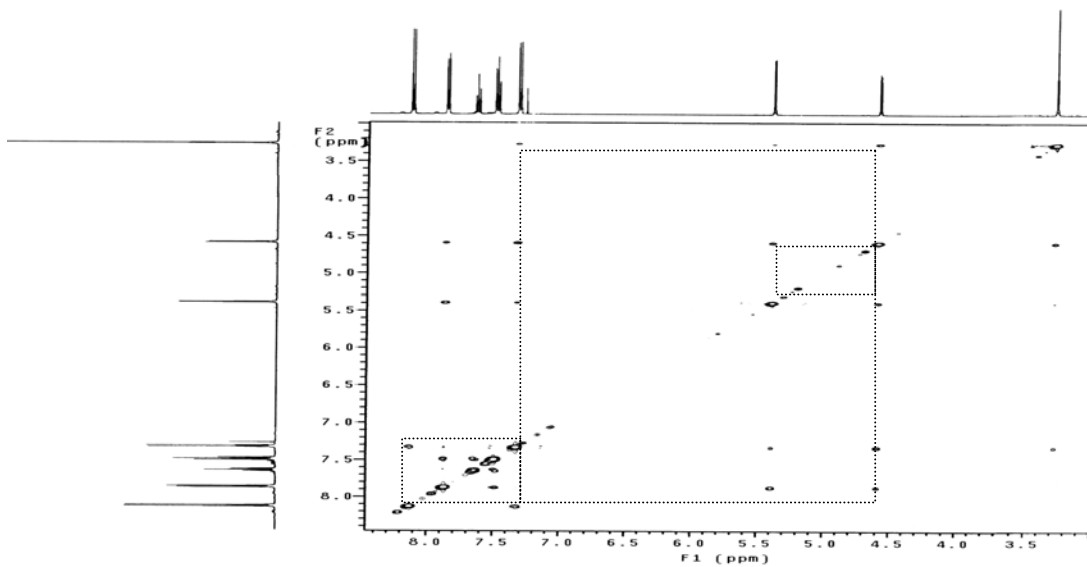
Espectros HSQC de ③.



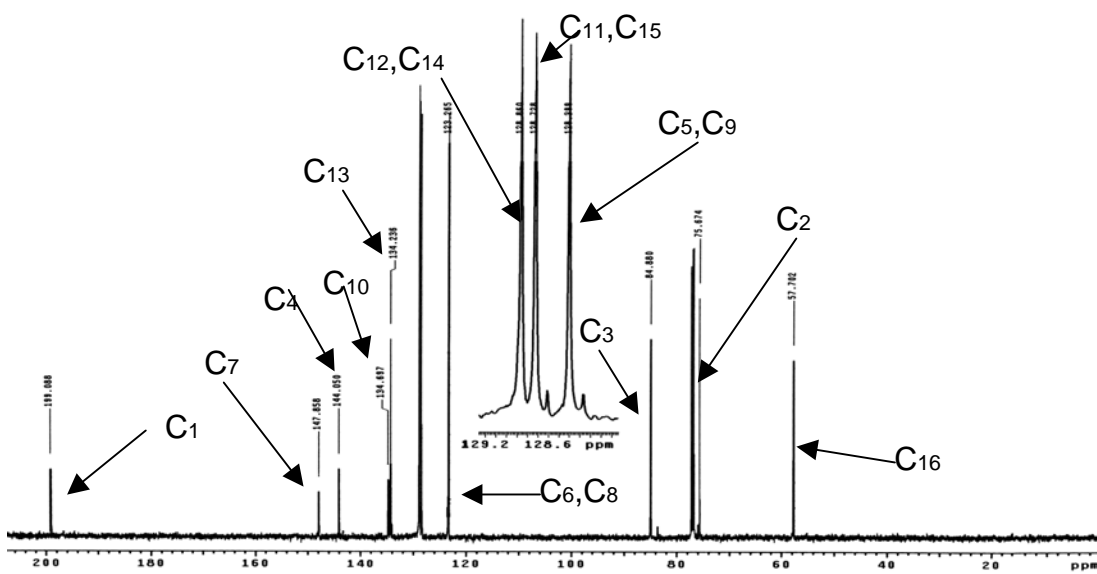
Espectro DEPT de ③.



Espectro HMBC de ③.

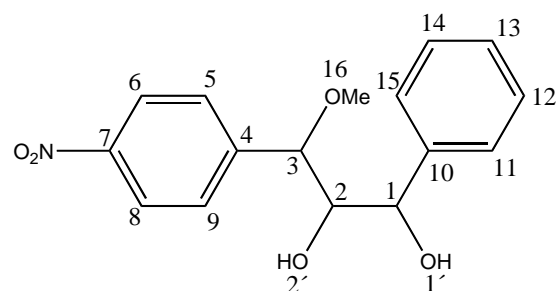


Espectro ROESY de ③.

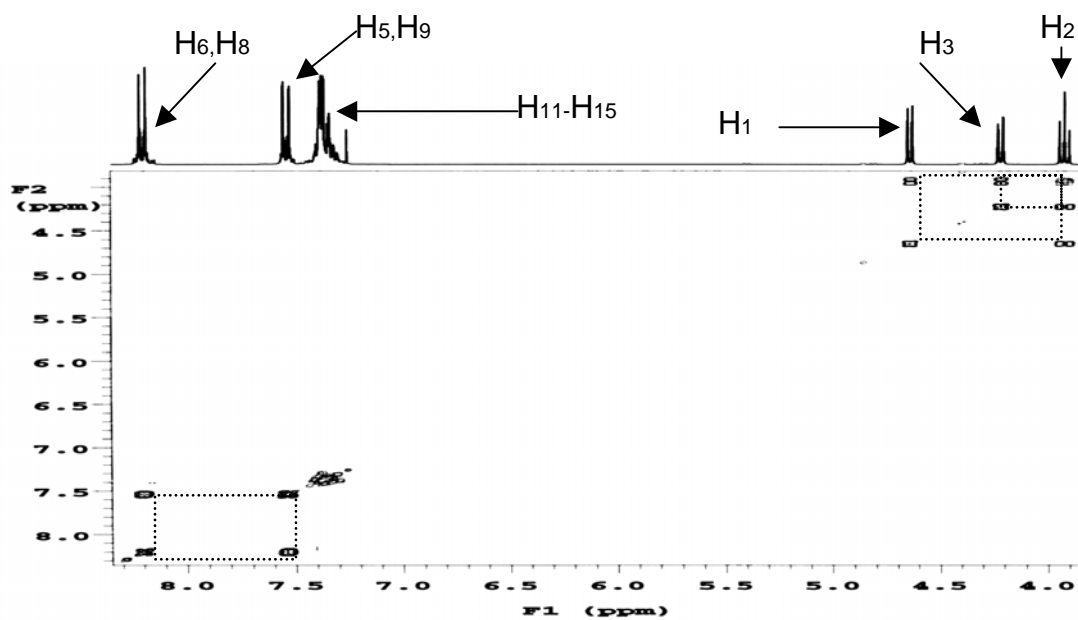


Espectro Carbono 13 de ③.

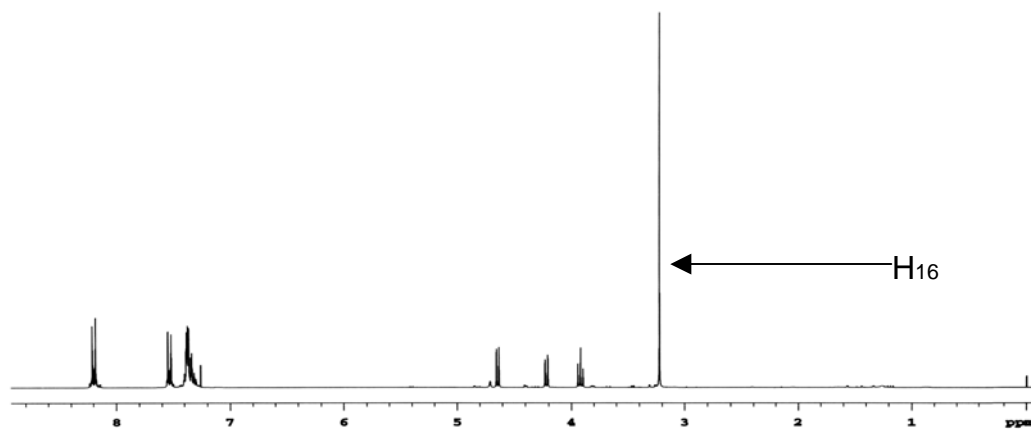
## **Anexo IV. Espectros de RMN de ④.**



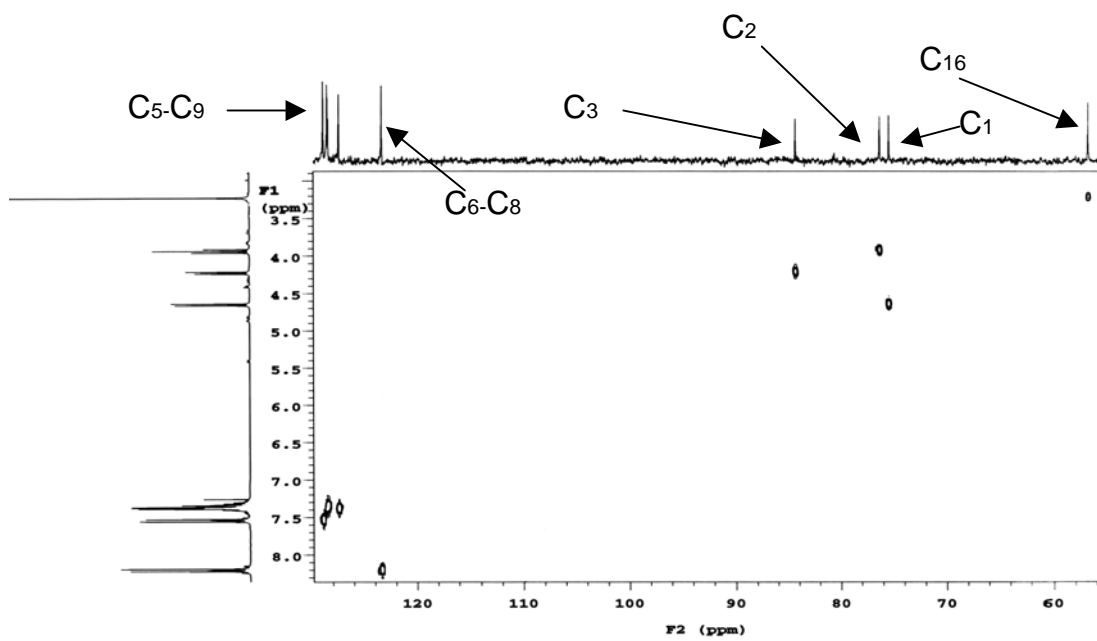
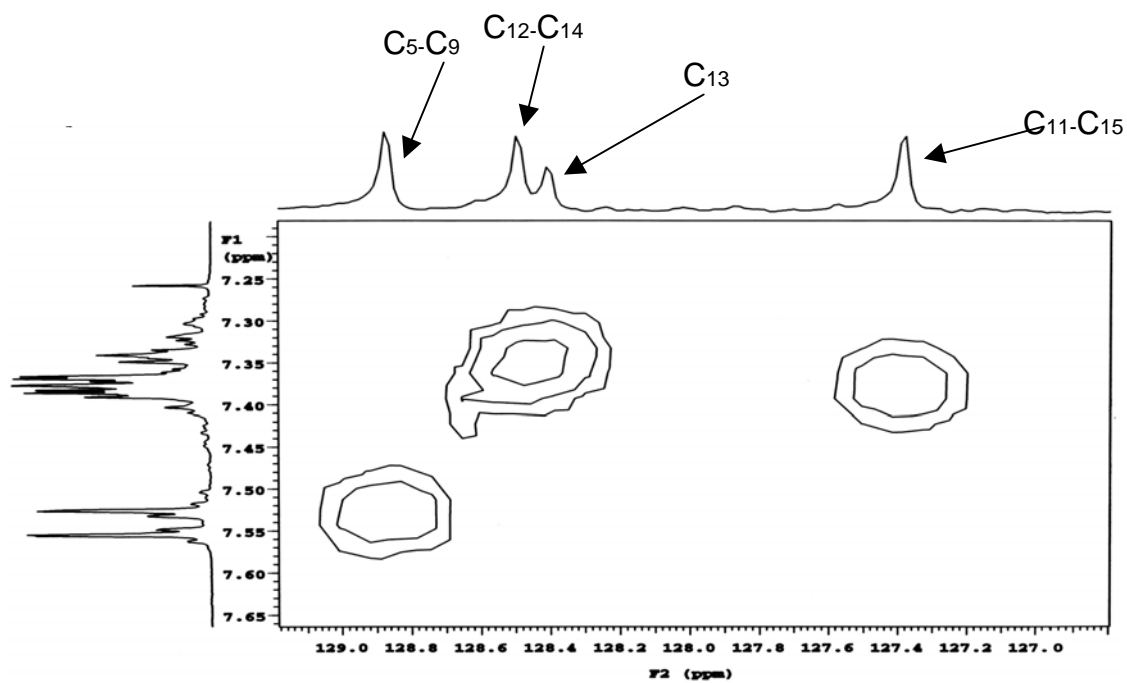
3-metoxi-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropano-1,2-diol



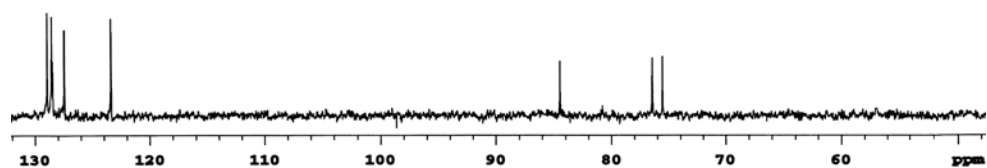
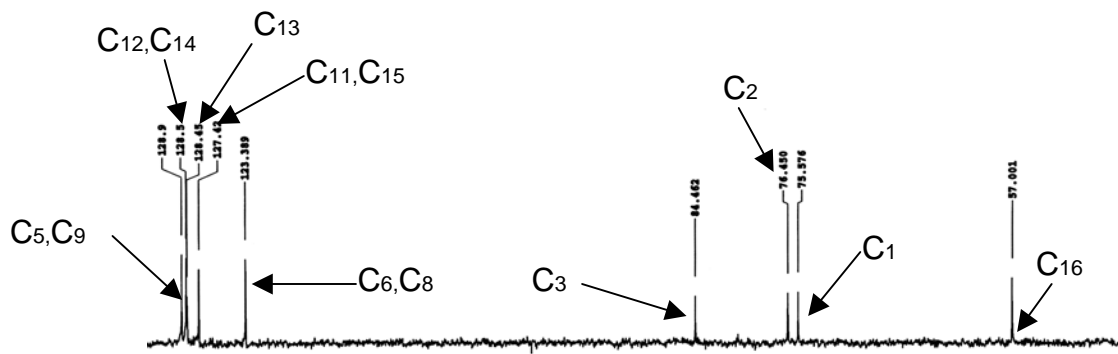
Espectro COSY de ④.



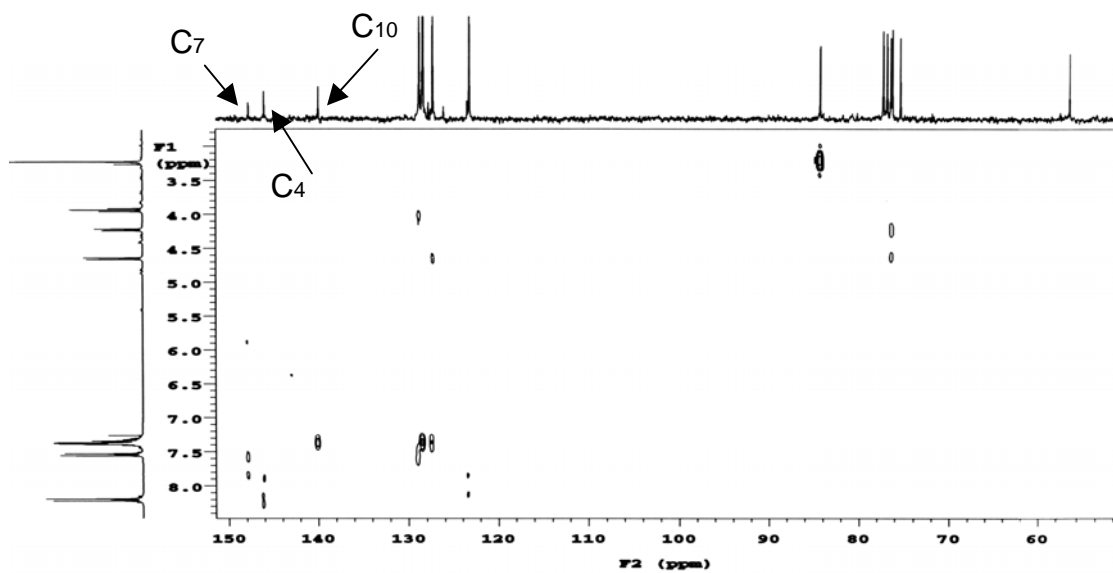
Espectro de  $^1\text{H}$  de ④ +  $\text{D}_2\text{O}$ .



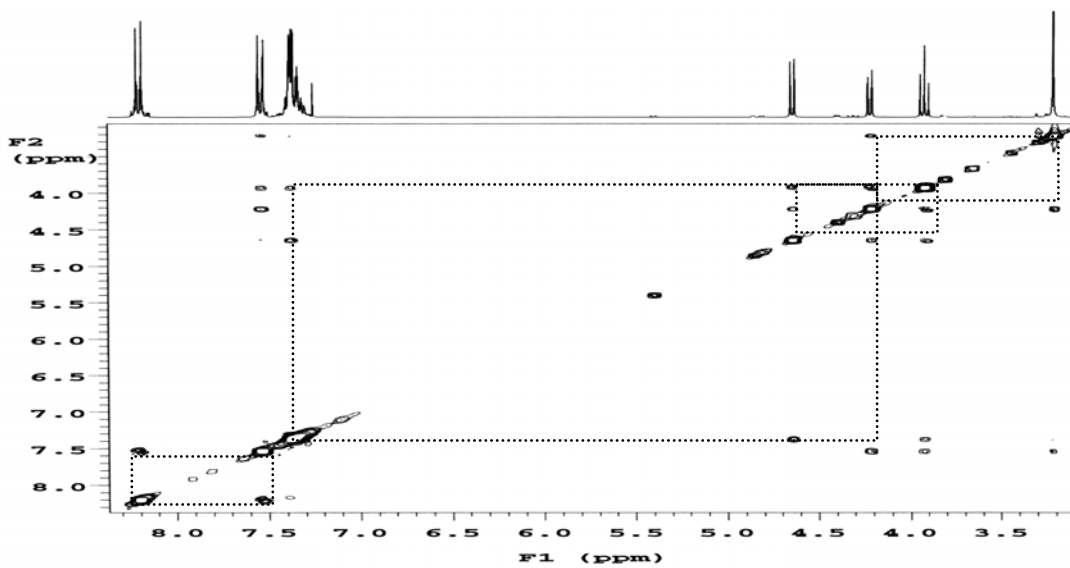
Espectros HSQC de ④.



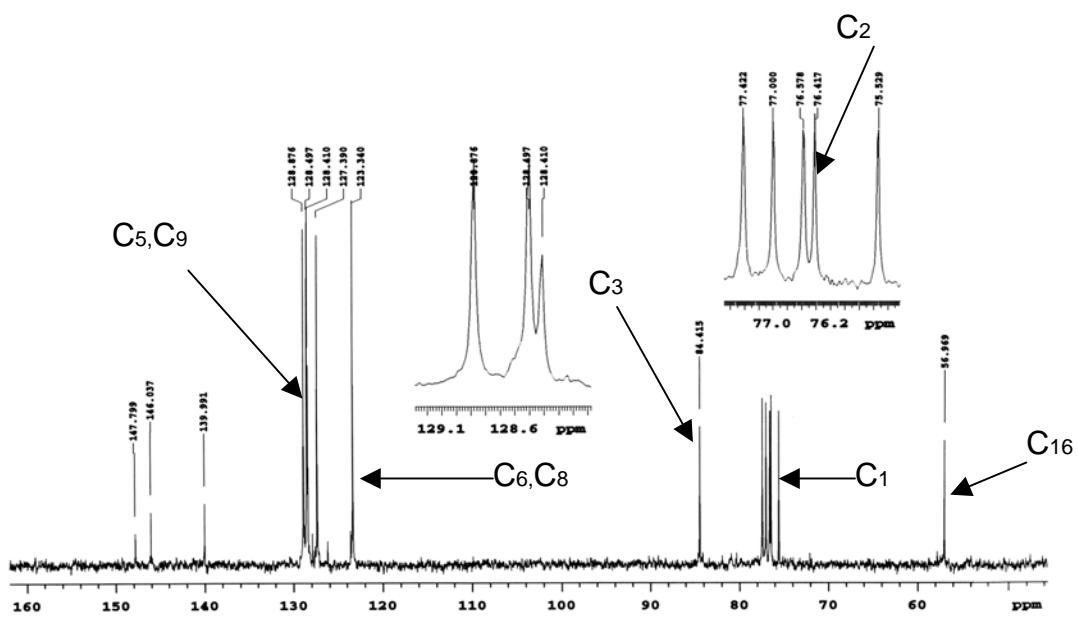
Espectro DEPT de ④.



Espectro HMBC de ④.



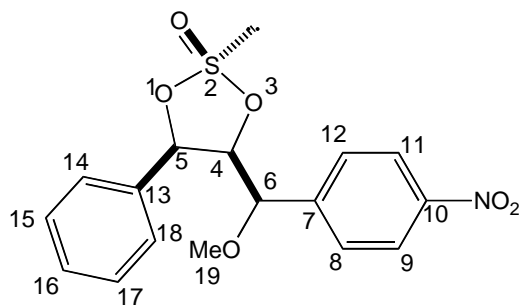
Espectro ROESY de ④.



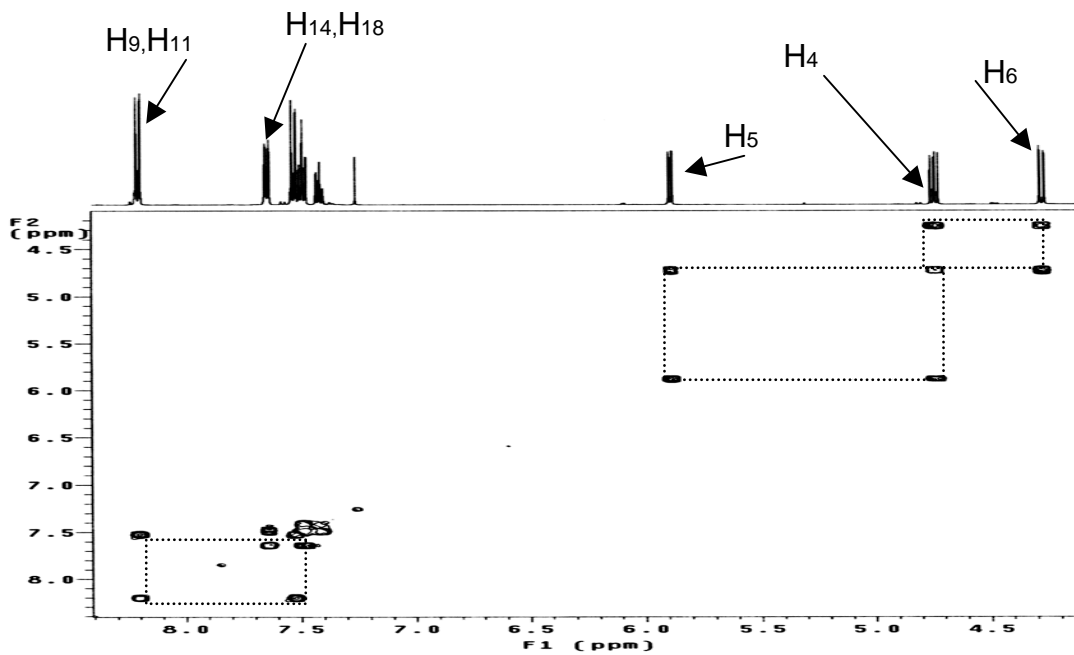
Espectro Carbono 13 de ④.



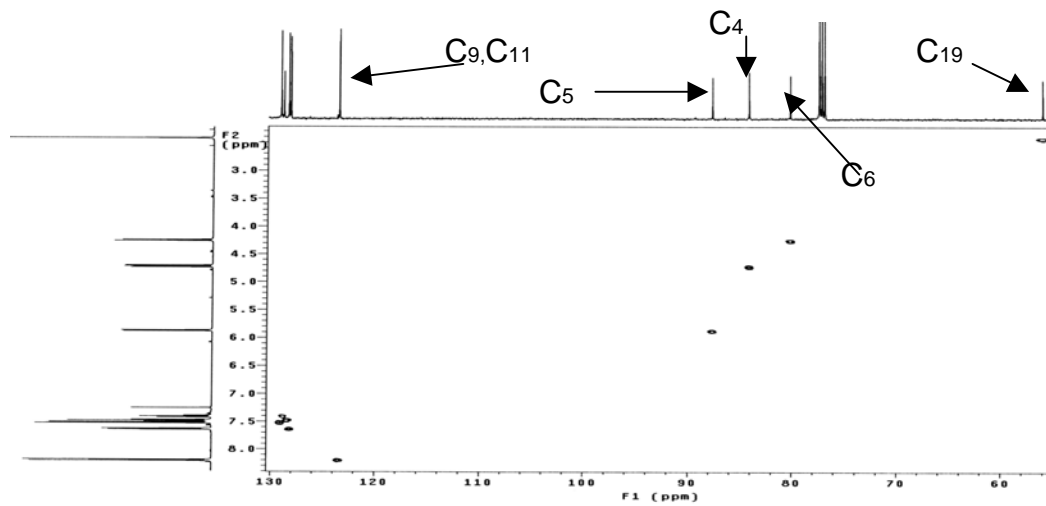
## **Anexo V. Espectros de RMN e IR de ⑤.**



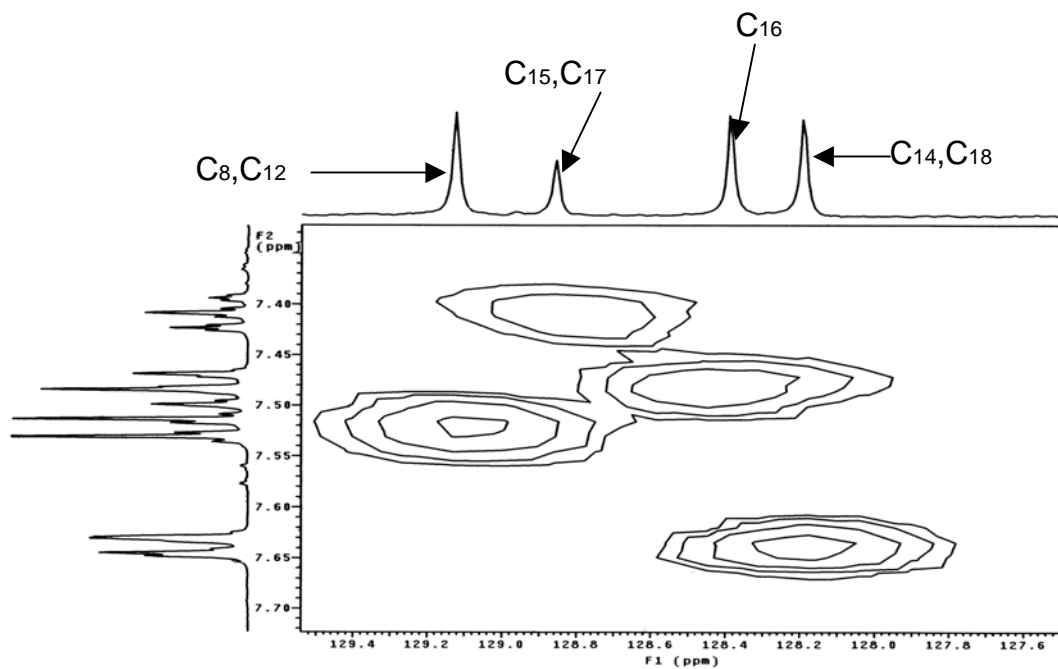
*cis*-(4-(metoxi(4-nitrofenil)metil)-5-fenil-1,3,2-dioxatolano-2-óxido)



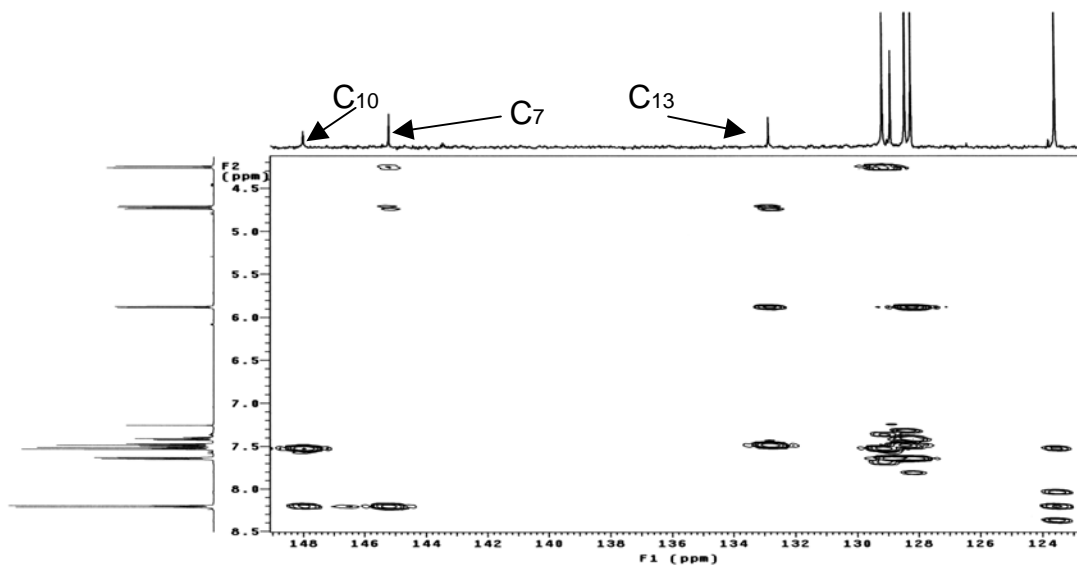
Espectro COSY de ⑤.



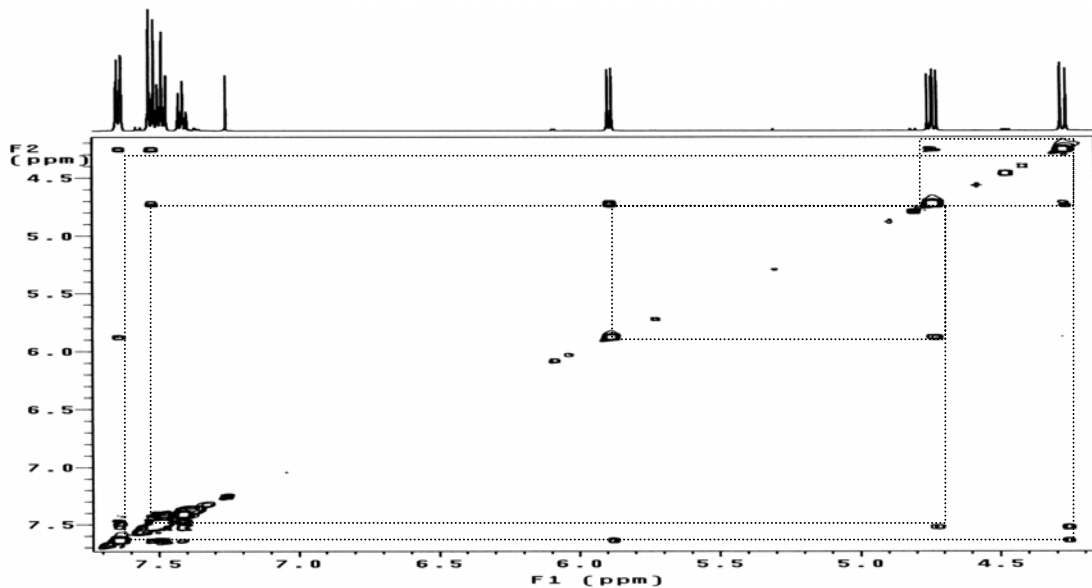
Espectro HSQC de ⑤.



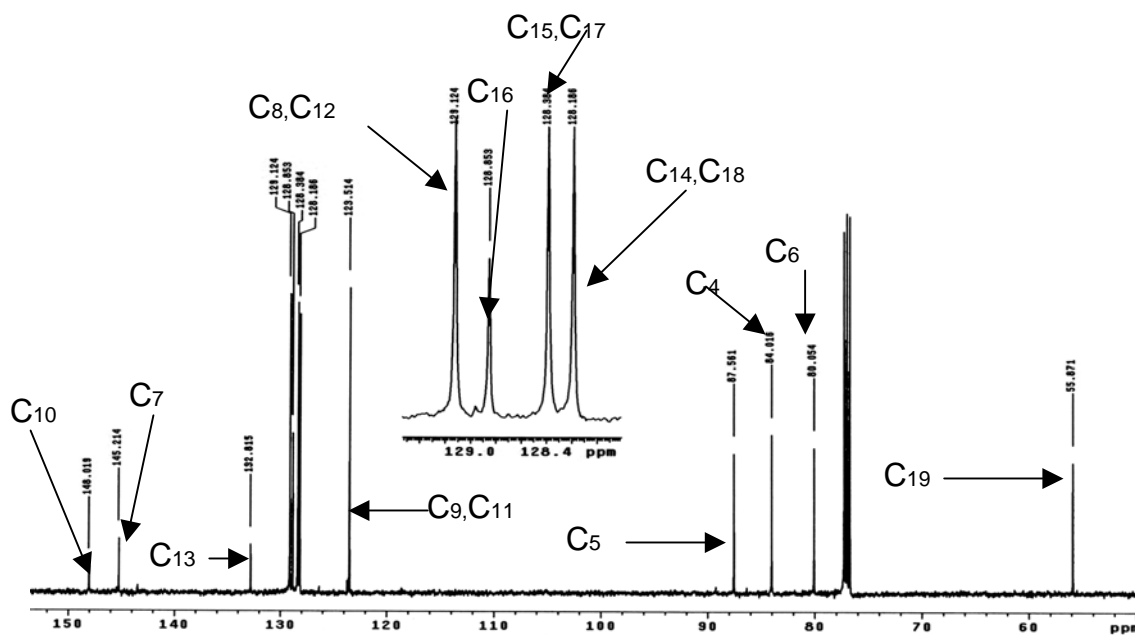
Espectro HSQC de ⑤.



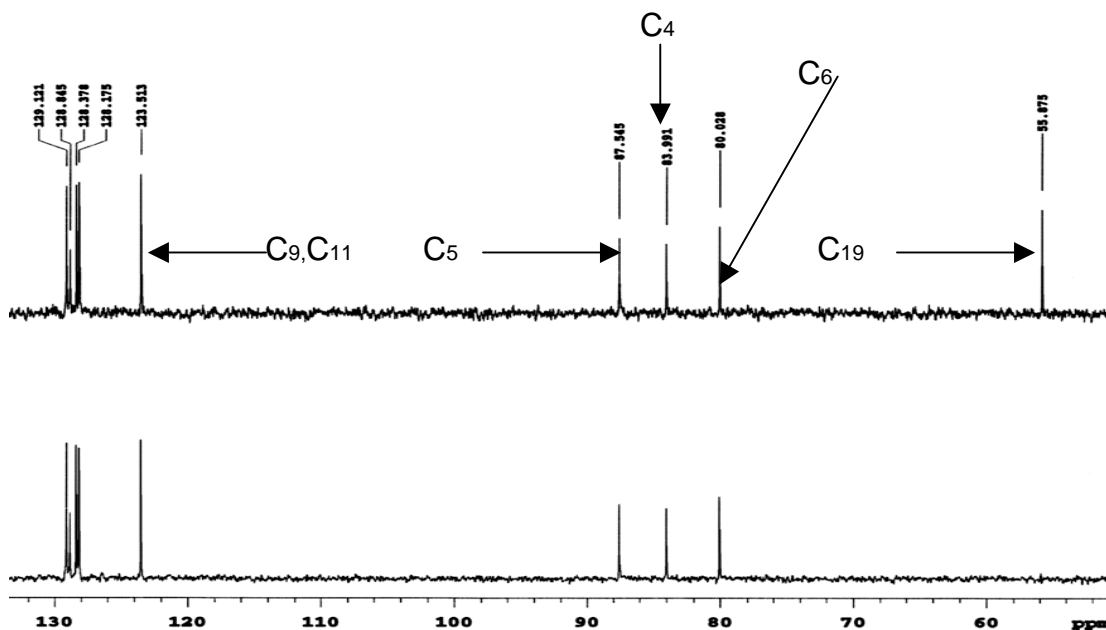
Espectro HMBC de ⑤.



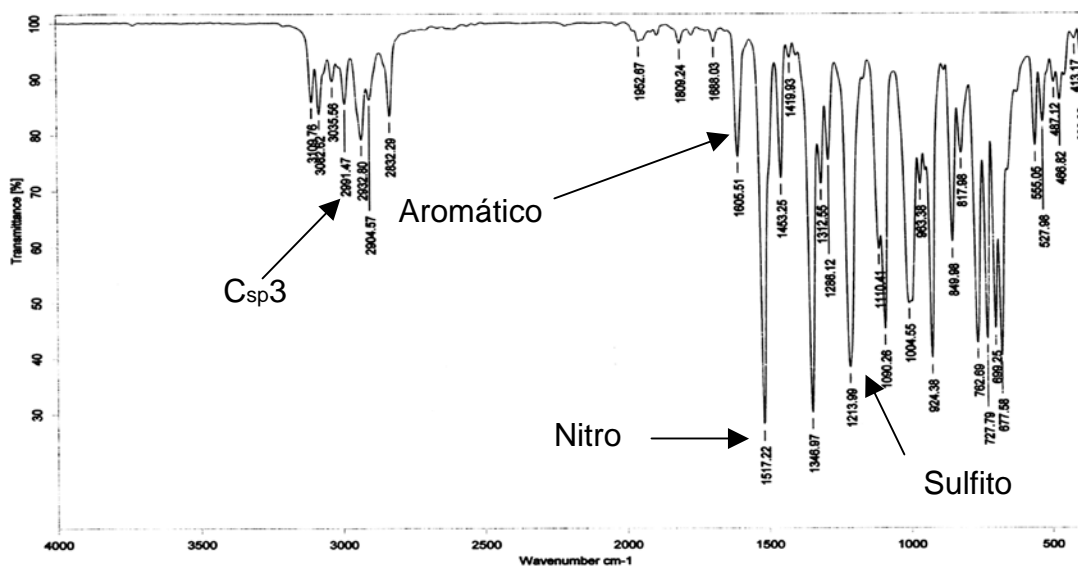
Espectro ROESY de ⑤.



Espectro Carbono 13 de ⑤.

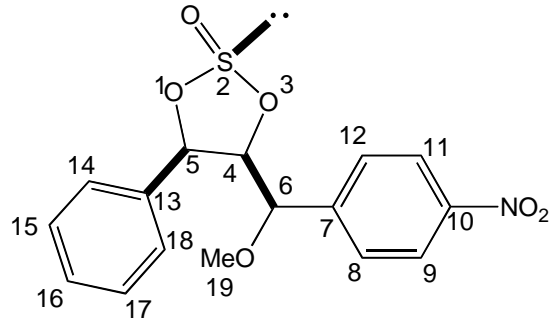


Espectro DEPT de ⑤.

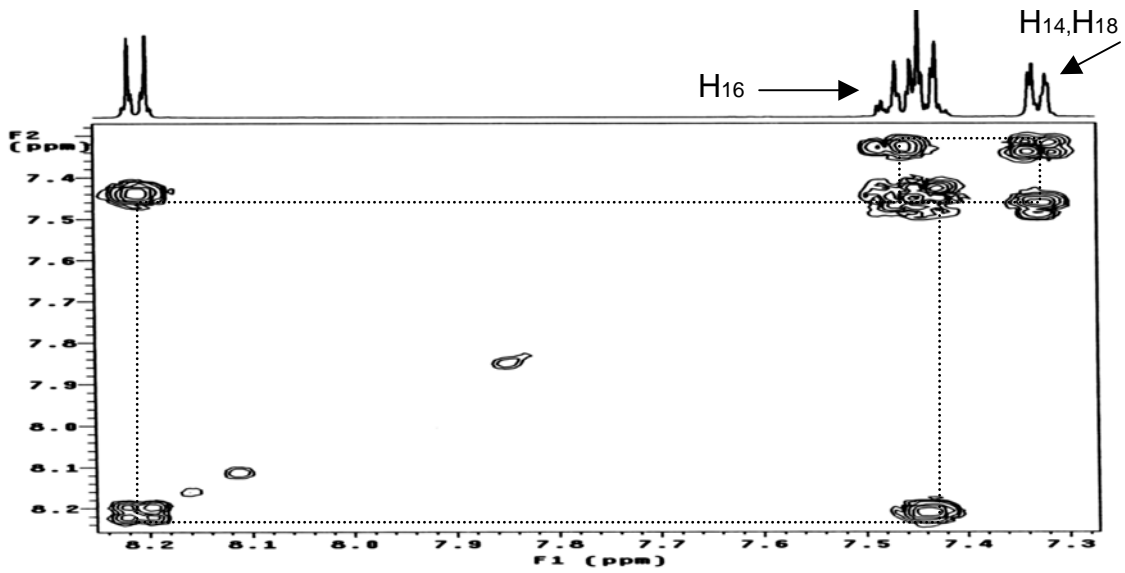
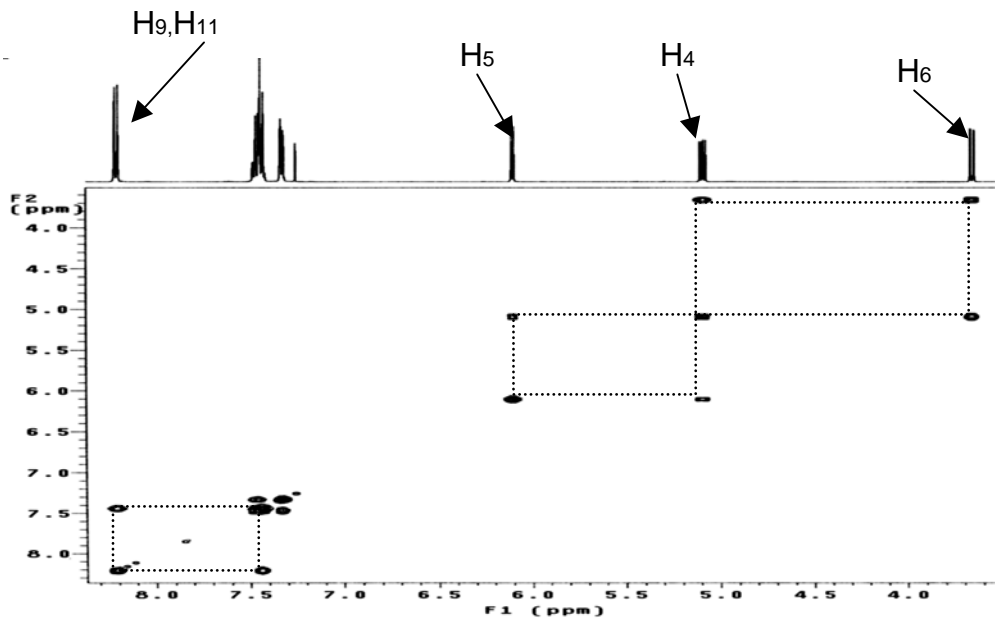


Espectro de IR de ⑤.

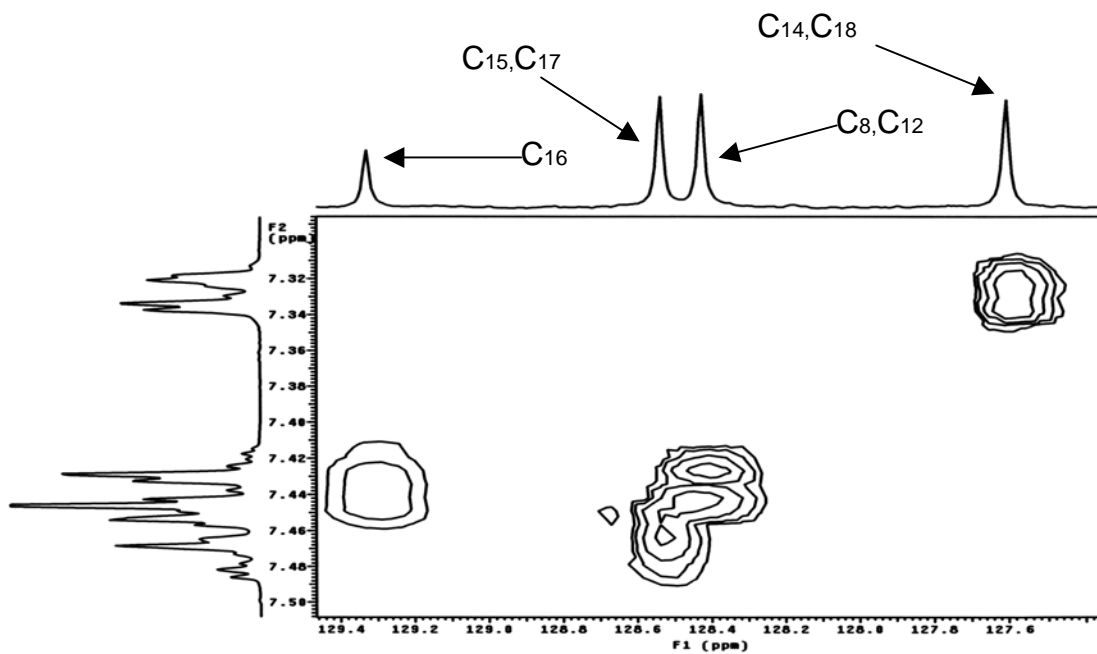
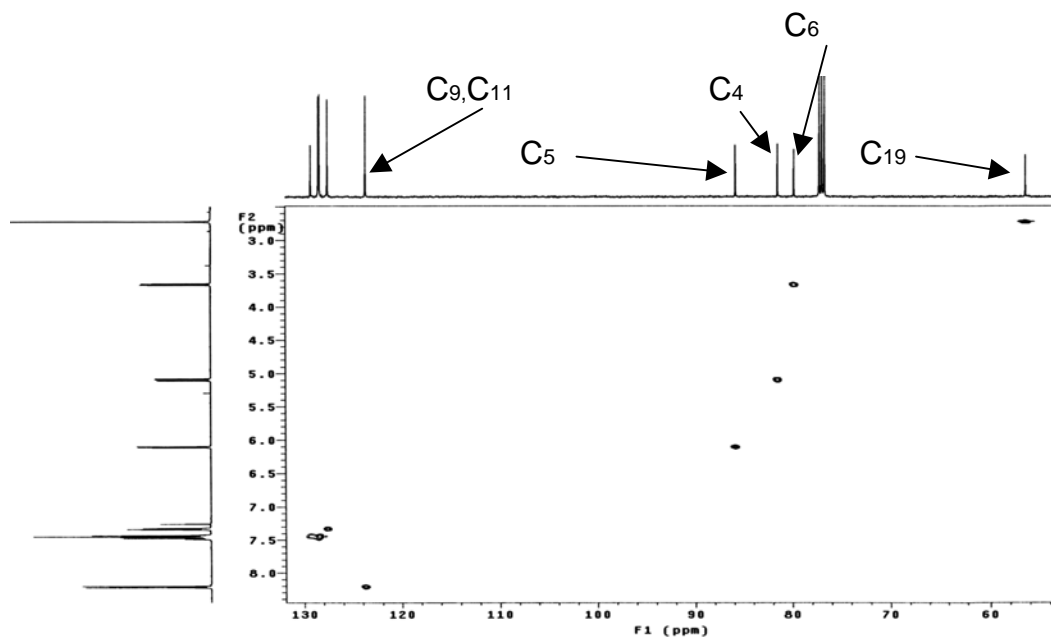
## **Anexo VI. Espectros de RMN e IR de ⑥.**



*trans*-(4-(metoxi(4-nitrofenil)metil)-5-fenil-1,3,2-dioxatolano-2-óxido)

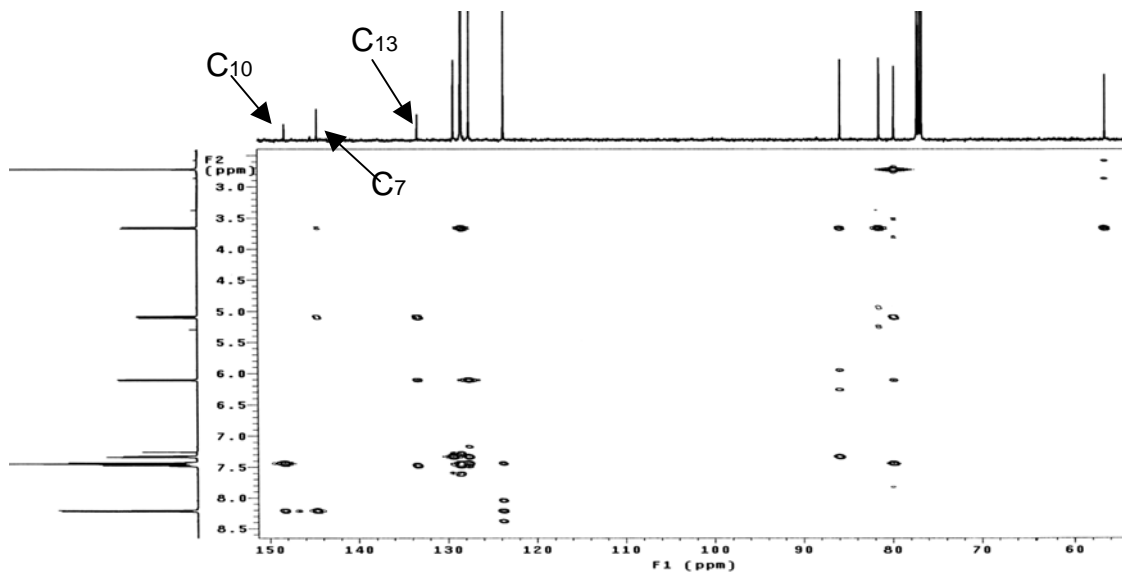


Espectros COSY de ⑥.

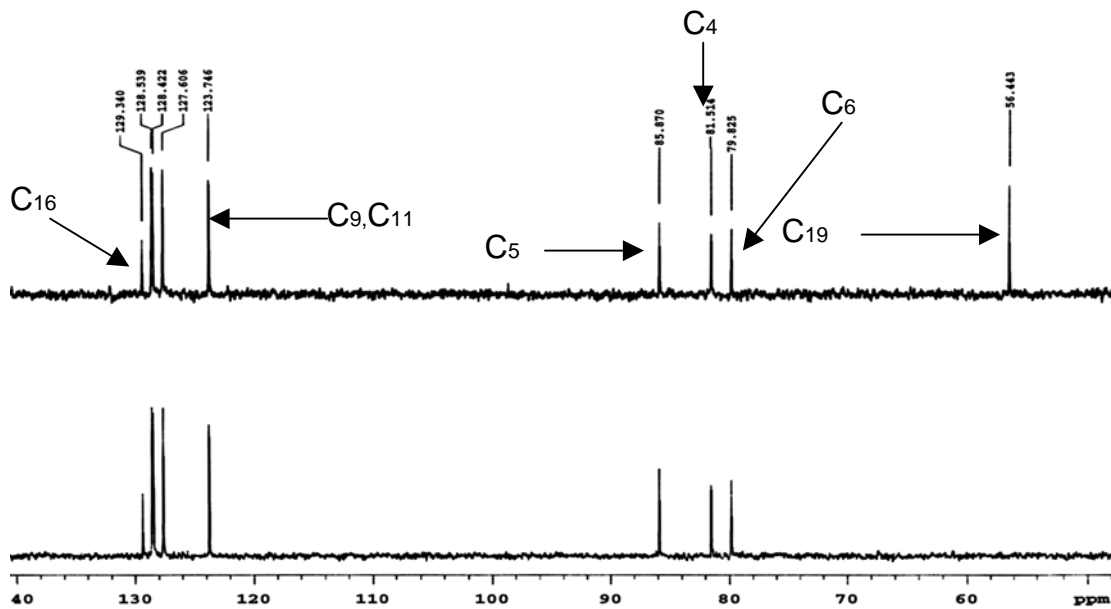


Espectros HSQC de ⑥.

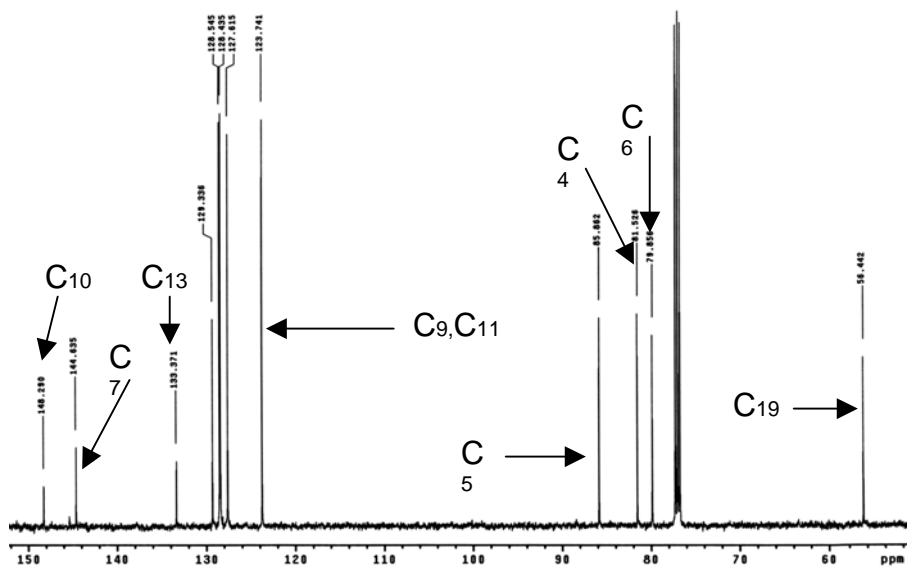




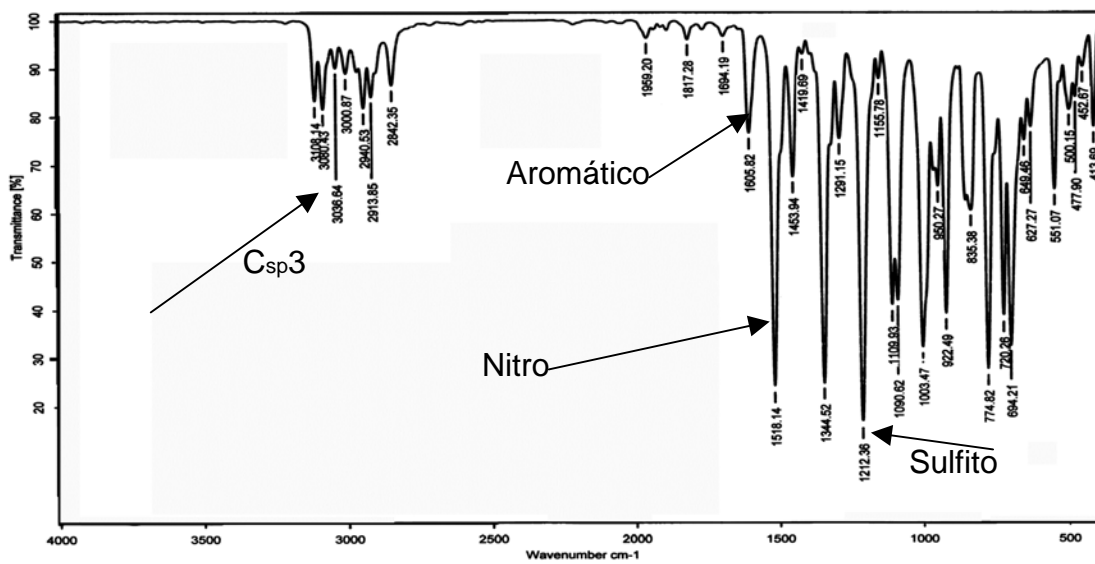
Espectro HMBC de ⑥.



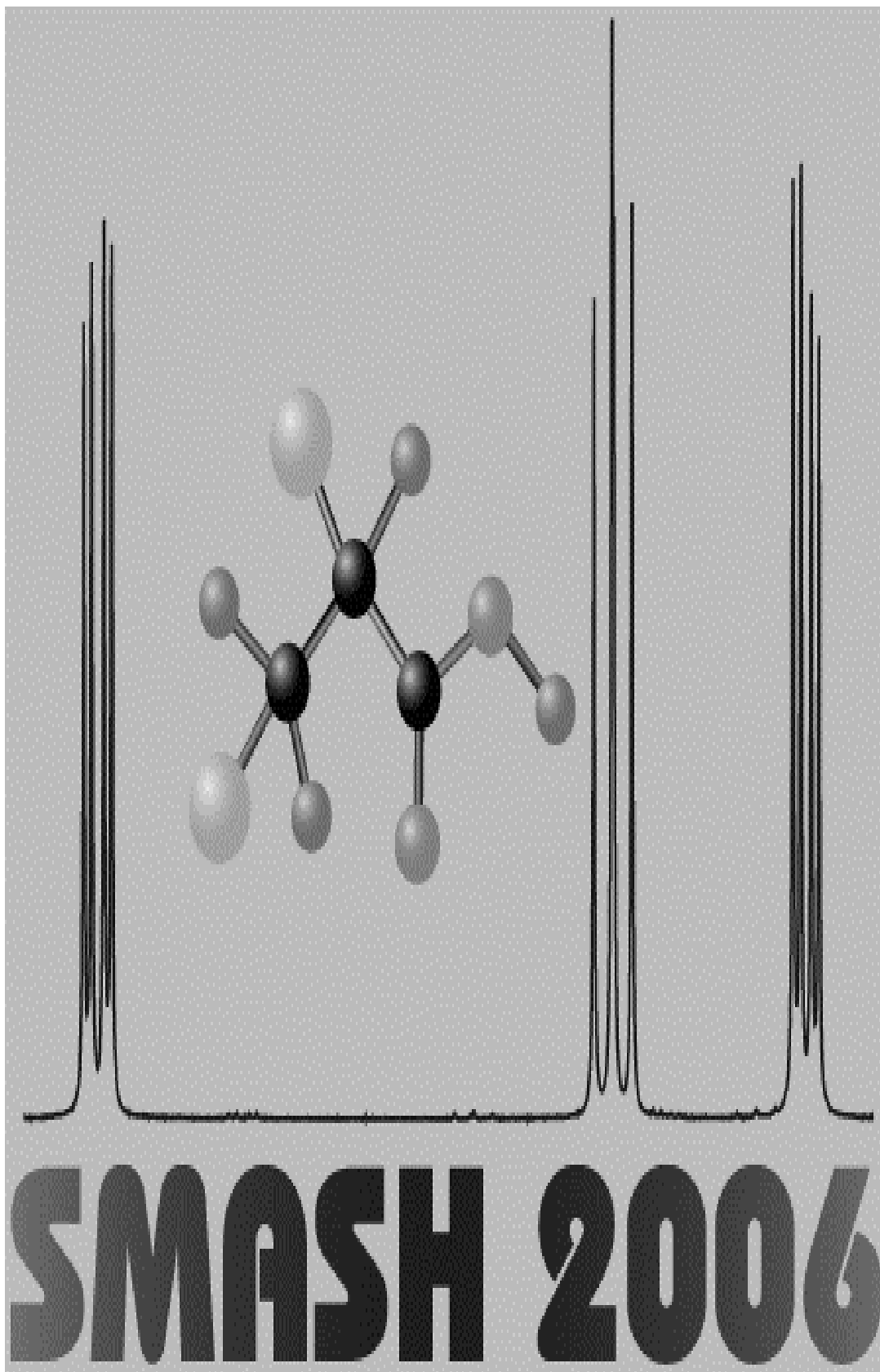
Espectro DEPT de ⑥.



Espectro carbono 13 de ⑥.



Espectro IR de ⑥.



# 100

## Towards the Unambiguous NMR Assignment of Diastomeric Cyclic Sulphites. A Experimental and Theoretical approach.

Marco A. Obregón Mendoza,<sup>1</sup> Juan Carlos Poveda,<sup>2</sup> Carlos E. Lobato-García,<sup>3</sup> Concepción Lozada García,<sup>4</sup> **Raúl G. Enríquez,**<sup>1</sup> Dino Gnecco,<sup>5</sup> and William F. Reynolds.<sup>6</sup>

<sup>2</sup>Instituto de Química, UNAM. México. <sup>2</sup>Instituto de Física, UNAM. México. <sup>3</sup>U. Juárez de Tabasco. <sup>4</sup>UAM Xochimilco, México. <sup>5</sup>Centro de Investigación en Química, BUAP. Puebla, México. <sup>6</sup>Department of Chemistry. University of Toronto, Canada.

In a previous SMASH congress we reported the stereochemical NMR assignment of a pair of diastomeric cyclic sulphites based upon the unambiguous assignment of one diastomer with the aid of its crystal structure; the corresponding stereoisomer (epimer) at the S=O bond was assigned on the basis of its liquid state NMR spectrum.

The <sup>1</sup>H NMR chemical shifts of hydrogens in five and six membered cyclic sulphites is drastically affected by the stereochemistry at the S=O group. Due to the lack of experimental data and of long range correlations available for the stereochemical assignment of the S=O group, we have undertaken the task of preparing some cyclic sulphites where their crystal structure can be used as a basis for the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR unambiguous distinction.

We obtained two diastomeric pairs of five membered cyclic sulphites and we obtained suitable crystals of three of them for X ray studies. Their <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C spectra are very distinctive and may be useful for evaluating the best theoretical methods to calculate chemical shifts in pairs of diastomeric non crystalline cyclic sulphites. We used this criteria to evaluate various theoretical methods to predict <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C chemical shifts of the cyclic sulphite of propilenglycol. In addition, the nature of the effect exerted by the S=O group can be studied with greater detail with the present compounds.