



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ESTUDIOS SOBRE LA SÍNTESIS DE FURANEOL**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO**

**PRESENTA**

**Jesús Arturo Vite Mendoza**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX.**

**2017**



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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: José Manuel Mendéz Stivalet

**VOCAL:** Profesor: Fernando León Cedeño

**SECRETARIO:** Profesor: José Alfredo Vázquez Martínez

**1er. SUPLENTE:** Profesor: José Federico Portilla del Rio

**2° SUPLENTE:** Profesor: Jacinto Eduardo Mendoza Pérez

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIO 207, FACULTAD DE QUÍMICA  
UNAM**

**ASESOR DEL TEMA:**

---

**José Alfredo Vázquez Martínez**

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

---

**Adrián Sánchez Carrillo**

**SUSTENTANTE (S):**

---

**Jesús Arturo Vite Mendoza**

# ÍNDICE

|  |     |
|--|-----|
| ABREVIATURAS.....  | III |
| INTRODUCCIÓN.....  | 1   |
| 1. ANTECEDENTES.....   | 2   |
| 1.1 Síntesis orgánica.....                                     | 2   |
| 1.2 Aspectos generales de los sistemas heterocíclicos.....     | 7   |
| 1.3 Aspectos generales de los saborizantes.....                | 10  |
| 1.3.1 Saborizantes naturales.....                              | 11  |
| 1.3.2 Saborizantes artificiales idénticos a los naturales..... | 12  |
| 1.4 Carbohidratos.....   | 13  |
| 1.4.1 Protección de alcoholes.....                             | 16  |
| 1.4.2 Oxidación de alcoholes.....                              | 20  |
| 1.5 Generalidades del furaneol.....                            | 23  |
| 1.5.1 Especificaciones fisicoquímicas y sensoriales.....       | 24  |
| 1.5.2 Producción y usos del furaneol.....                      | 26  |
| 1.5.3 Biosíntesis.....   | 28  |
| 1.6 Métodos de síntesis del furaneol.....                      | 30  |
| 1.7 Reacción de Maillard.....                                  | 33  |
| 1.8 Reordenamiento de Amadori.....                             | 37  |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....                             | 39  |
| 3. OBJETIVOS.....  | 40  |
| 4. ESTRATEGIA DE SÍNTESIS.....                                 | 40  |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....  | 42 |
| 6. CONCLUSIONES.....            | 57 |
| 7. DESARROLLO EXPERIMENTAL..... | 59 |
| 7.1 Métodos generales.....      | 59 |
| 8. ANEXOS.....                  | 74 |

## **ABREVIATURAS**

|                  |                                      |
|------------------|--------------------------------------|
| AcOEt            | Acetato de etilo                     |
| AcOH             | Ácido Acético                        |
| bpy              | Bipiridina                           |
| Boc              | Di-terbutil dicarbonato.             |
| CO <sub>2</sub>  | Dióxido de Carbono                   |
| DHP              | dihidropirano                        |
| DMSO             | Dimetilsulfóxido                     |
| eq.              | Equivalente                          |
| g                | gramos                               |
| h                | hora                                 |
| HDMF             | 2,5-dimetil-3-hidroxi-3(2H)-furanona |
| Hex              | Hexanos                              |
| IBX              | ácido iodoxibenzoico                 |
| LiMe             | Metóxido de litio                    |
| MeOH             | Metanol                              |
| MGP              | Metilglucopiranosido.                |
| Mol              | Concentración molar                  |
| MW               | Microondas                           |
| N                | Concentración normal                 |
| NaOH             | Hidróxido de sodio                   |
| NMI              | N-metilimidazol.                     |
| OsO <sub>4</sub> | Tetraóxido de Osmio                  |
| PCC              | Clorocromato de piridinio            |

|       |   |
|-------|---|
| SEA   | Sustitución electrofílica aromática           |
| ta.   | Temperatura ambiente                          |
| TEMPO | 2,2,6,6-tetrametilpiperidina- <i>N</i> -óxido |
| TMSCI | Cloruro de trimetilsilano                     |

## **INTRODUCCIÓN**

Los aditivos son ingredientes agregados a los alimentos, con el objetivo de modificar las características físicas, químicas, biológicas o sensoriales, durante el proceso de elaboración y/o envasado. Dentro de los aditivos más usados se encuentran los saborizantes, los cuales son sustancias o mezclas de sustancias con propiedades capaces de conferir o reforzar el aroma y/o el sabor de los alimentos.

Los aditivos son sustancias agregadas sin el propósito de nutrir; su función radica en modificar las características físicas, químicas, biológicas y sensoriales durante el proceso de elaboración.

Uno de los saborizantes más estudiados es el furaneol (2,5-dimetil-4-hidroxi-3 (2H) –furanona), y esto es debido a sus bajos umbrales de detección del olor y atractivas cualidades. Se considera al furaneol un compuesto de aroma excepcional y se utiliza, entre otras cosas, para la aromatización de mermeladas, jaleas, bebidas, helados, bebidas alcohólicas y dulces. El furaneol está dentro de los 6 primeros saborizantes utilizados a nivel industrial. Actualmente el furaneol se emplea en todos los países del mundo.

En 1960, el furaneol fue reportado por primera vez como un subproducto de la reacción de Maillard. Junto con el furaneol se clasificaron los compuestos denominados HDMF, cuya estructura es muy similar entre sí.

En la presente tesis se describe el trabajo realizado sobre 2 rutas sintéticas para la obtención de la molécula 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona (furaneol), las cuales parten de materias primas de bajo costo.

Los resultados de las 2 metodologías dieron paso a un estudio sobre una serie de oxidaciones selectivas en diferentes carbohidratos para la obtención de compuestos 1,6-dialdehídos.

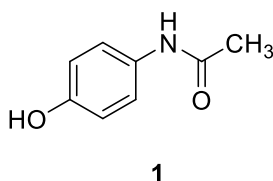
Todos los productos obtenidos fueron caracterizados satisfactoriamente mediante técnicas espectroscópicas IR y RMN.



# 1. ANTECEDENTES

## 1.1 SÍNTESIS ORGÁNICA

La química orgánica es una disciplina científica muy estudiada por los químicos en la actualidad, la cual consiste en el estudio de la estructura, propiedades, reactividad y usos de los compuestos orgánicos o moléculas orgánicas. Una molécula orgánica está constituida principalmente por átomos de carbono formando un esqueleto o cadena principal a la cual se enlazan diversos átomos tales como el hidrógeno (H), oxígeno (O), azufre (S), nitrógeno (N) entre otros (Figura 1)<sup>1</sup>.



**Figura 1.** Paracetamol, un compuesto orgánico que sirve como analgésico.

En la naturaleza existe un sinnúmero de reacciones químicas en donde 2 o varias moléculas se combinan para dar una molécula final. En la mayoría de estas reacciones intervienen enzimas u otras moléculas, las cuales sirven como catalizadores que hacen que estas reacciones, aunque sean complicadas y diversas, se lleven a cabo con facilidad. Buena parte del avance de la química orgánica, ha sido el resultado de desarrollar reacciones emulando los procesos de la naturaleza.

En la actualidad, los químicos se dedican principalmente a elaborar procedimientos a través de diversas reacciones químicas para sintetizar una molécula deseada, empleando materias primas ya sean comerciales o fácilmente accesibles de fuentes naturales. A este conjunto de procedimientos o serie de pasos se le conoce como síntesis orgánica.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Carruthers W., Coldham L., *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4ta ed, Cambridge University Press, 1999.

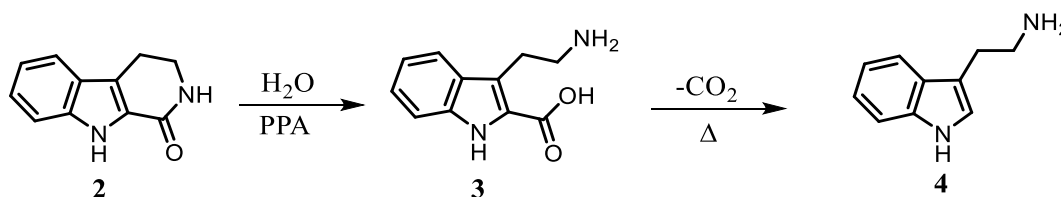
<sup>2</sup> Bruice P. Y., *Química Orgánica*, Ed. Pearson Prentice Hall, 5ª Edición México, 2008.

Debido a la complejidad estructural de las moléculas orgánicas, su síntesis eficiente requiere (a excepción de muy pocos casos) de varias etapas. Esto se conoce como metodología química y consiste en utilizar una serie de reacciones químicas para obtener un compuesto o estructura en específico. Existen diferentes factores por los cuales una metodología química se complica, o su planeación no resulta tan fácil y esto se debe, en gran medida, a la complejidad estructural de la molécula objetivo. Principalmente, estos elementos complejos se pueden resumir en tamaño molecular, grupos funcionales presentes, conectividad cíclica, presencia de estereocentros, reactividad química o inestabilidad estructural.<sup>3</sup>

En general, existe una gran variedad de tipos de síntesis orgánicas; sin embargo, se pueden agrupar en dos principales grupos: la síntesis total y la síntesis parcial.

Se dice que se ha realizado una síntesis orgánica total cuando se parte de moléculas simples, comercialmente disponibles, las cuales habitualmente suelen ser derivados de petróleo. Esta forma de síntesis en la actualidad ya no es muy utilizada debido a que es muy poco práctica y se pierde bastante tiempo de trabajo como reactivos químicos.

La forma de síntesis más utilizada en la actualidad es la síntesis orgánica parcial; En esta, a diferencia de la síntesis orgánica total, se parte de un precursor ya elaborado, que es obtenido de fuentes naturales, o de forma comercial (Esquema 1).



**Esquema 1.** Síntesis parcial de la triptamina.<sup>4</sup>

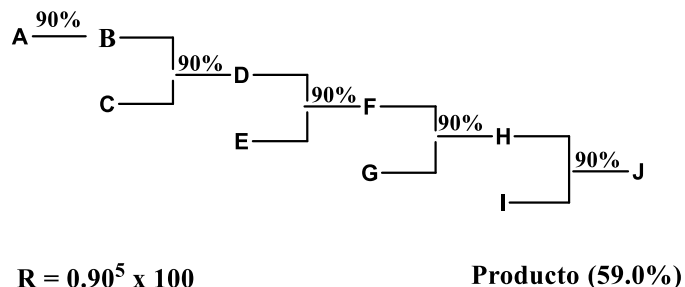
En el objetivo de la síntesis orgánica es obtener el compuesto deseado en forma pura y por el procedimiento más eficiente posible. Así, para lograr una síntesis exitosa se hace en primer lugar un análisis el cual genera una estrategia de

<sup>3</sup> Smith L. O. Jr., *Química Orgánica*, 1ra ed, Editorial Reverte, España, 1972.

<sup>4</sup> Abramovitch R. A., Shapiro D., *J. Chem. Soc.*, **1956**. 4589 – 4592.

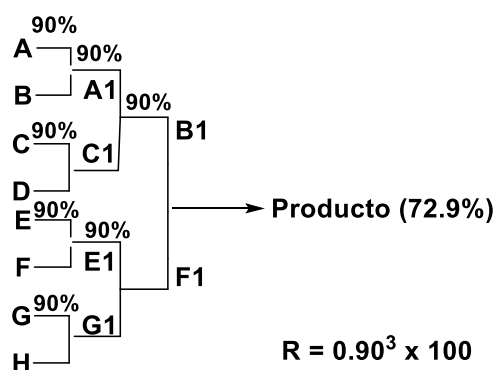
síntesis. Dependiendo de la estrategia, las reacciones planteadas pueden ser lineales o convergentes.

Una síntesis lineal (Esquema 2), como su nombre lo indica, es una serie de reacciones consecutivas en las cuales el producto de una etapa previa es reactivo para la siguiente etapa, así desde la primera materia prima hasta el producto final.<sup>5</sup>



**Esquema 2.** Síntesis orgánica lineal.

En una síntesis convergente (Esquema 3), el producto final se obtiene por combinación de moléculas grandes y complejas que se han obtenido, a su vez, al combinar otras moléculas más pequeñas hasta llegar a diversos reactivos de partida.



**Esquema 3.** Síntesis orgánica convergente.

El proceso para realizar una síntesis orgánica es laborioso, y para las rutas que se deben seguir, primero se debe de realizar un estudio metódico acerca de la molécula objetivo. A partir de ahí, se empiezan a discernir las posibles reacciones

<sup>5</sup> Carey F. A., *Química Orgánica*, 6ta Ed, editorial McGraw-Hill, México, 2006.

que se pueden usar para llegar a la molécula objetivo. Se desarrolla un estudio teórico del proceso en un sentido inverso de la síntesis y se va estableciendo una relación adecuada con las materias de partida. A todo este proceso se le conoce como análisis retrosintético, el cual tiene que tomar muchas consideraciones acerca de la molécula objetivo, como los grupos funcionales presentes, enlaces e insaturaciones, estereoquímica y por último los árboles retrosintéticos o ruta que se podrían seguir.

Los grupos funcionales en una molécula orgánica son la parte de la estructura que contiene los sitios reactivos y son los grupos donde suceden las reacciones o que pueden generar algún cambio en la molécula.<sup>6</sup>

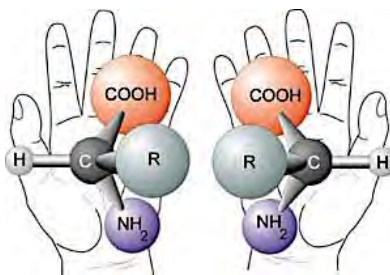
En los compuestos orgánicos existen una gran variedad de grupos funcionales siendo los más importantes los grupos que contienen grupos azufrados, nitrogenados o carbonilos, enlaces dobles y enlaces triples.<sup>2</sup>

La conectividad es fundamental en la estructura de una molécula. La formación de enlaces C-C sencillos implica que la estructura tenga regiones con una geometría tetraédrica. Sin embargo, cuando se presenta una insaturación ya sea de un enlace doble o triple, esta estructura se ve modificada. Cuando la estructura presenta un enlace doble, la estructura cambia su distribución en el espacio y pasa a ser plana en forma de triángulo. Algo similar ocurre cuando se presenta un enlace triple; la distribución espacial de los átomos cambia de igual forma y se logra una formación de tipo lineal y la estructura se vuelve rígida.<sup>7</sup>

La estereoquímica es el estudio de la distribución de las moléculas orgánicas en el espacio. Por ejemplo, una molécula orgánica puede presentar en su estructura átomos de carbono con 4 sustituyentes diferentes. Sin embargo; estos sustituyentes (átomos) pueden estar dispuestos en el espacio de manera muy diferente. Con esos simples cambios en la orientación espacial de los átomos, cambian totalmente sus propiedades (Figura 2).

---

<sup>6</sup> Warren S., Wyatt P., *Organic Synthesis. The Disconnection Approach*, 2da ed., editorial Wiley, 1982.



**Figura 2.** Ejemplo de una molécula con un átomo de carbono estereogénico con su respectivo estereoisómero.

Si bien el estudio estructural de una molécula es muy extenso, la siguiente clasificación lo hace más simple:

*Composición.* Clase y número de átomos que dan lugar a la molécula.

*Conectividad.* Forma en que los átomos se enlazan entre sí.

*Configuración.* Los “isómeros configuracionales” pueden ser enantiómeros o diastereoisómeros (ambos presentan igual composición y conectividad).

- Enantiómeros. Son estereoisómeros que son imágenes especulares uno del otro.
- Diastereoisómeros. Son estereoisómeros que no son enantiómeros.

*Conformación.* Orientación en el espacio de los átomos de una molécula, como resultado de rotaciones alrededor de enlaces sencillos.<sup>8</sup>

Por último, en el análisis retrosintético se deben de tomar en cuenta todas las posibles rutas que se pueden seguir. Empezando desde la molécula objetivo se considerando todas las posibles fragmentaciones de donde pueda provenir nuestra molécula. A este proceso se le conoce comúnmente como desconexión.

El método de las desconexiones tiene como fundamento fragmentar a la molécula. Sin embargo, la condición para que una desconexión sea útil es que exista una reacción química real que en la práctica sea capaz de establecer el enlace que la desconexión ha roto.

<sup>8</sup> Wade L. G. Jr., *Química Orgánica*, 7a ed, editorial Pearson, México, 2011.

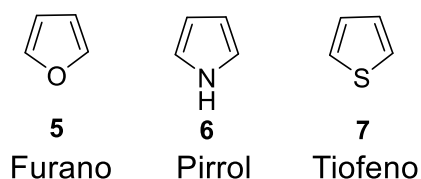
Como resultado de una desconexión aparecen dos sintones los cuales son un fragmento estructural, y frecuentemente son iones.<sup>9</sup>

## 1.2 ASPECTOS GENERALES DE LOS SISTEMAS HETEROCÍCLICOS

Una de las áreas más importantes en la química orgánica es el estudio de los compuestos heterocíclicos, ya que no solo son muy importantes en la naturaleza; también tienen una amplia gama de usos ya sea en la industria farmacéutica, alimenticia, agropecuaria. etc.

Los compuestos heterocíclicos son compuestos orgánicos cíclicos que en su estructura presentan, además de carbono e hidrógeno, un átomo de otro elemento denominado heteroátomo. Los heterociclos más comunes forman anillos de 5 o 6 átomos y estos son muy abundantes en la naturaleza. Una forma simple de clasificarlos es en: alifáticos y aromáticos.<sup>10</sup>

Los heterociclos aromáticos presentan propiedades diferentes a las del benceno, debido a la presencia del heteroátomo. (Figura 3).



**Figura 3.** Heterocíclicos aromáticos de 5 miembros con un heteroátomo.

La aromaticidad de un heterociclo se debe a que poseen un orbital  $p$  en el que tienen uno o 2 electrones desapareados que se superponen con los otros orbitales  $p$  de los átomos de carbono formando una nube de electrones de 6 electrones  $\pi$ , cumpliendo así la regla de Hückel. De acuerdo a la teoría de orbitales moleculares y a algunas consideraciones mecanocuánticas, para que un sistema cíclico sea

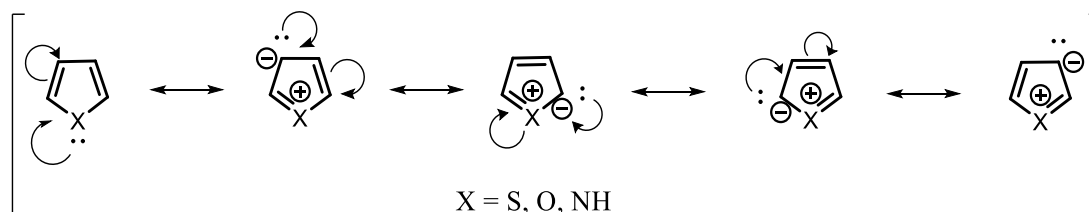
<sup>9</sup> Morrison R.T, Boyd R. N. *Química Orgánica*, 5ta ed, editorial Pearson, 1990.

<sup>10</sup> Quin D. L, Tyrell J. A., *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*. Editorial Wiley, 2010.

considerado aromático el número de electrones  $\pi$  debe ser  $4n + 2$ , en donde  $n = 0, 1, 2, 3, \dots$ .<sup>11</sup>

En estos compuestos, el heteroátomo contribuye con un par de electrones al sistema aromático de 6 electrones  $\pi$ . Debido a que el ciclo está formado por solo 5 átomos, cada uno de los átomos de carbono tiene una cantidad promedio de electrones  $\pi$  mayor que la correspondiente al benceno (al que le corresponde uno).<sup>12</sup>

Una consecuencia muy importante de la aromaticidad en los heterociclos, es que presentan el fenómeno de resonancia, aunque no en todos los heterociclos es igual. La aromaticidad en el pirrol presenta una gran diferencia con respecto al furano y tiofeno, y esto es en gran medida debido a la presencia del hidrógeno el cual le confiere una pequeña parte de basicidad a la molécula.<sup>13</sup> (Esquema 4).



**Esquema 4.** Estructuras resonantes de los heterociclos de 5 átomos.

La naturaleza del heteroátomo puede modificar las propiedades del heterociclo; entre ellas, la aromaticidad es una de las propiedades que más se ve afectada. El furano es el menos aromático de los 3, ya que contiene un átomo de oxígeno, que por ser muy electronegativo retiene con mayor fuerza su par de electrones.

Los heterociclos mostrados en el Esquema 4 se denominan compuestos aromáticos  $\pi$  excesivos, por lo que son más reactivos que el benceno frente a la  $S_EA$ , siendo el furano el más reactivo.<sup>14</sup> El pirrol, el tiofeno y el furano dan como preferencia la sustitución en la posición 2 en la  $S_EA$ . La posición 3 se encuentra

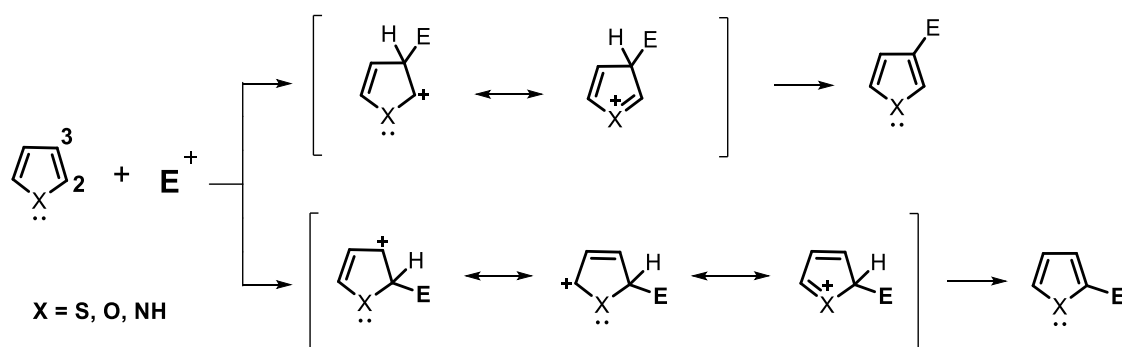
<sup>11</sup> Fesseden R. J., *Química Orgánica*, 3ra ed, Grupo editorial Iberoamericana, 1987.

<sup>12</sup> Theophil E, Hauptmann S; *The Chemistry of Heterocycles*, 2da ed, Wiley-vch, 2003.

<sup>13</sup> Davies, D. T., *Introduction in aromatic Heterocyclic Chemistry*, 1ra ed, Oxford University; New York. 1992.

<sup>14</sup> Sainsbury. M., *Heterocyclic Chemistry*. 5ta ed, The Royal Society of Chemistry, 2001.

relativamente activa según la forma resonante pero la presencia del heteroátomo en la posición vecinal tiende favorecer la sustitución en la posición 2 (Esquema 5).



**Esquema 5.** S<sub>E</sub>A en anillos con un heteroátomo.

De acuerdo a las formas resonantes posibles de los heterociclos, resultado del ataque en la posición C-2, comparado con C-3, existe un intermediario más estable y por lo tanto la reacción es la más rápida. Las reacciones de tipo S<sub>E</sub>A en los heterociclos aromáticos siguen las mismas consideraciones que para el benceno. Así, si el sistema se encuentra sustituido por grupos donadores o atractores de densidad electrónica, la sustitución electrofílica se verá modificada con base en las propiedades de inducción y de resonancia de los sustituyentes y su naturaleza determinará la regioselectividad de estos.<sup>15</sup>

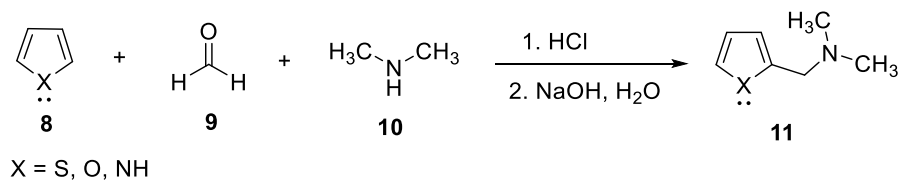
Las reacciones de alquilación, nitración y acilación de Fried-Crafts no pueden darse directamente en el pirrol o en el furano puesto que la presencia de un ácido fuerte provoca la descomposición del ciclo. Sin embargo, es posible llevar a cabo estas reacciones en medios de reacción más suaves.

Una de las reacciones más importantes que presentan los heterociclos de 5 miembros es la reacción de Mannich, la cual consiste en un aminometilación de un heterociclo empleando como reactivos formaldehído y amoniaco (o una amina secundaria). (Esquema 6).<sup>16</sup>

<sup>15</sup> Joule J.A., Mills K., Smith G. F., *Heterocyclic Chemistry*. Stanley Thorne, 1972.

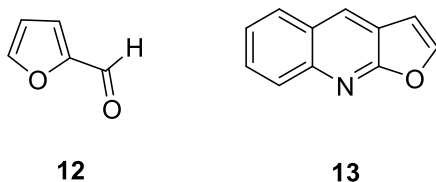
<sup>16</sup> Acheson R. M., *Química Heterocíclica*, 1 ed, publicaciones cultural, México. 1981.





**Esquema 6.** Reacción de Mannich.

Si bien existen muchas reacciones en las cuales intervienen los heterociclos, cada uno de estos compuestos presenta propiedades únicas y su importancia radica en su abundancia en la naturaleza. El anillo del furano aparece en compuestos naturales, como las furoquinolinas (una clase de alcaloides de rutáceas) y las furocumarinas. A compuestos de este último tipo se debe la toxicidad del perejil para los conejos. El derivado más importante del furano es el furfural. (Figura 4).



**Figura 4.** Estructuras con anillos de furano. Furfural (**12**), estructura de una furoquinolina (**13**).

### 1.3 ASPECTOS GENERALES DE LOS SABORIZANTES

En la actualidad, el consumo de alimentos procesados es algo habitual en el día a día de los seres humanos. El motivo de que este consumo crezca cada día y tenga la aprobación de los consumidores, se debe en parte a la presencia de aditivos. Los aditivos son sustancias agregadas sin el propósito de nutrir. Su función radica en modificar las características físicas, químicas, biológicas y sensoriales.

Actualmente existen una gran variedad de aditivos y cada uno con un propósito en específico. Sin embargo dos de las cualidades que tienen un impacto inmediato en las personas para consumir los alimentos son el sabor y el aspecto del alimento. En cuanto al sabor, los aditivos agregados pueden ser saborizantes o

potenciadores de sabor. Los potenciadores de sabor se diferencian de los saborizantes, ya que estos, aunque poseen un sabor, tienen la función de intensificar uno o varios de los gustos básicos.<sup>17</sup>

Un saborizante es una sustancia o mezcla de sustancias, con propiedades sápidas capaces de conferir o reforzar el sabor de los alimentos, que pueden ser, sintéticas idénticas a las naturales o artificiales. Así, un alimento saborizado es aquel que ha sido elaborado o modificado por el hombre, tecnológicamente, adicionando un saborizante. Los saborizantes pueden interactuar con los alimentos, generando modificaciones en el sabor o creando un sabor característico, y se clasifican como saborizantes naturales, artificiales y sintéticos idénticos al natural.<sup>18</sup>

### **1.3.1 SABORIZANTES NATURALES**

Los saborizantes naturales son obtenidos exclusivamente mediante métodos físicos, microbiológicos o enzimáticos a partir de materias primas naturales. Estas materias primas son de origen animal o vegetal, aceptables para el consumo humano que contienen sustancias odoríferas y/o sápidas, ya sea en su estado natural o después de un tratamiento adecuado como: torrefacción, cocción, fermentación, enriquecimiento o tratamientos enzimáticos.<sup>19</sup>

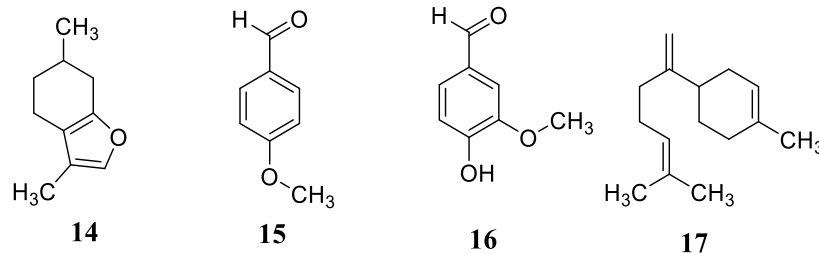
Ejemplos de saborizantes naturales son los aceites esenciales, extractos y oleorresinas.

Los aceites esenciales están constituidos por una mezcla de una gran variedad de moléculas que se encuentran en distintas concentraciones con fuertes propiedades saporíferas. Son obtenidos por métodos físicos, microbiológicos o enzimáticos; sin embargo, los métodos más utilizados para su obtención son el arrastre con vapor de agua o la destilación a presión reducida (Figura 5).

---

<sup>17</sup> Baudi D. S., *Química de los Alimentos*. 3ra ed, Pearson Educación, México.D.F. 1999.

<sup>18</sup> Fisher C., Scott R. T., *Sabores de los alimentos. Biología y química*. 2da ed, Editorial Acriba, España. 1997.



**Figura 5.** Ejemplos de saborizantes que se encuentran en la naturaleza: mentofurano (**14**), anisaldehído (**15**), vainillina (**16**) y bisaboleno (**17**).

Los extractos son productos obtenidos por agotamiento en frío o caliente, a partir de productos de origen animal, vegetal o microbiano con disolventes permitidos los que posteriormente pueden permanecer, o ser eliminados.

- Extractos líquidos: son obtenidos sin la eliminación del disolvente o es eliminado de forma parcial.
- Extractos secos: obtenidos por la eliminación del disolvente.

Las oleorresinas son los productos obtenidos mediante la exudación libre o provocada de determinadas especies vegetales; también se pueden extraer con disolventes orgánicos como el benceno, tolueno o la acetona.<sup>20</sup>

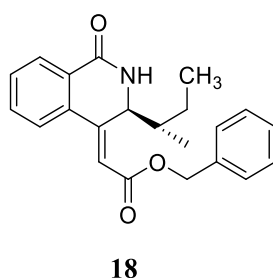
### 1.3.2 SABORIZANTES ARTIFICIALES

Obtenidos mediante procesos químicos que, de acuerdo a la COFEPRIS, o han sido identificados en productos naturales, y sobre todo son aptos para el consumo humano. Dentro de esta clasificación, están los saborizantes de tipo WONF, por sus siglas en inglés que significan “With Other Natural Flavors”, Un extracto de WONF es un extracto de fruta u otro sabor natural que contiene tanto un sabor característico del producto; cuyo sabor se está simulando, como sabores naturales de otras fuentes que simula, asemeja o refuerza el sabor característico.<sup>21</sup> Los

<sup>20</sup> Givaudan, V. *La Industria del Sabor*. 1ra ed, Edit. Sociedad Mexicana de Saboristas, A.C. México, DF. 1988.

<sup>21</sup> Thomas E. Furia *Handbook of Food Additives*, 2da Edition, Chemical Rubber Company. 1973.

sabores naturales y WONF no son solamente de una fruta, ya que pueden tener otros sabores añadidos o incluso disolventes. (Figura 6).<sup>22</sup>



**Figura 6.** Ejemplo de un saborizante sintetizado químicamente.

Los saborizantes artificiales idénticos a los naturales son sustancias químicamente definidas, aisladas a partir de materias primas obtenidas sintéticamente, químicamente idénticas a las sustancias presentes en productos naturales, ya sean procesados o no y que son aptas para el consumo humano.

## 1.4 CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos o sacáridos son compuestos esenciales para los organismos vivos y son la clase más abundante de las moléculas biológicas. El nombre de carbohidrato significa hidratos de carbono el cual, se deriva de su composición química, la que está determinada principalmente de aldehídos o cetonas polihidroxilicos.

Los carbohidratos desempeñan una gran variedad de funciones en el organismo, ya sea como fuente energética, formando material estructural de las membranas o en ciclos biológicos como la respiración, entre muchas funciones más. Se les considera como moléculas extremadamente versátiles.<sup>23</sup>

Dependiendo de su estructura, los carbohidratos pueden dividirse en monosacáridos simples o compuestos, oligosacáridos o polisacáridos simples o compuestos.

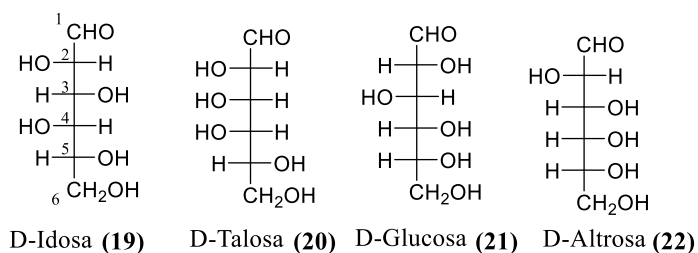
<sup>22</sup> Kinton V. R., Goodne L. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 91-101.

<sup>23</sup> Voet D., *Bioquímica*, 3ed, Ed. Panamericana. 2004.

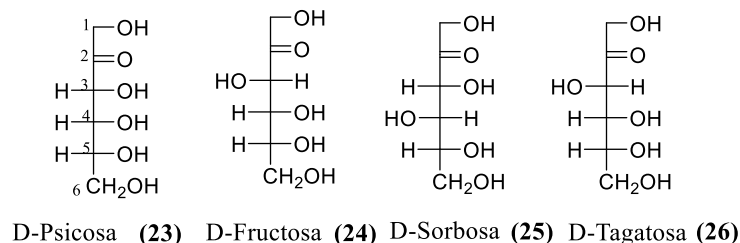
Los monosacáridos se forman en la naturaleza por reducción del carbono atmosférico, gracias a la "fijación" del CO<sub>2</sub> que realizan los organismos fotosintéticos. El ciclo del carbono se completa con la oxidación de los carbohidratos hasta CO<sub>2</sub> realizada por el metabolismo oxidativo de plantas y animales.<sup>24</sup>

Los carbohidratos se pueden representar con la fórmula estequiométrica C<sub>n</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> y se dividen en cetosas y aldosas. Se dice que es una aldosa cuando el grupo funcional carbonilo se encuentra en el carbón primario de la molécula, mientras que cetosa cuando el grupo funcional se encuentra en un carbón secundario (Figura 7).

#### ALDOSAS



#### CETOSAS



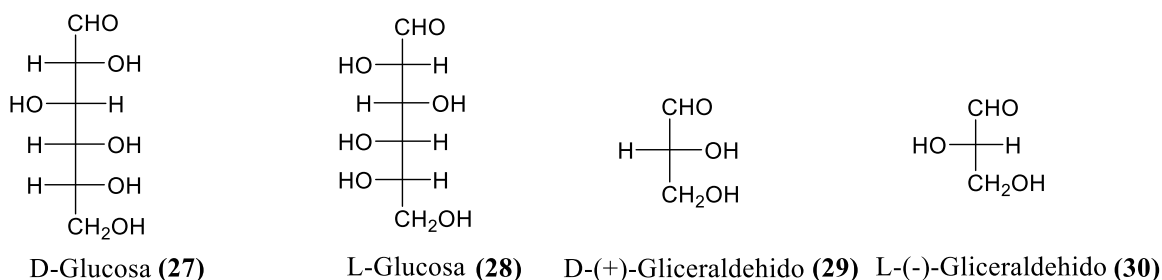
**Figura 7.** Aldosas y cetosas con 6 átomos de carbonos.

Todos los monosacáridos con excepción de la dihidroxiacetona (una cetotriosa) son compuestos quirales. Es decir, poseen uno o más átomos de carbono asimétricos (unidos a 4 sustituyentes distintos), y por lo tanto pueden aparecer en diferentes formas estereoisómeras ópticamente activas.

<sup>24</sup> Ege S., *Química Orgánica estructura y reactividad*, 2da ed, editorial Reverte, Barcelona, 2000.

La actividad óptica es la capacidad que tienen las moléculas quirales, en disolución, de desviar el plano de un haz de luz polarizada. Si lo hacen en el sentido de las manecillas del reloj, se designan con el símbolo (+) y si lo hacen en sentido contrario se designan con (-).<sup>25</sup>

Los monosacáridos se clasifican en la serie D- o en la serie L- de acuerdo con la configuración del carbono quiral con la numeración más alta. Así, si dicho carbono posee la misma configuración que el carbono quiral del D-gliceraldehído, pertenece a la serie D- (Figura 8).



**Figura 8.** Serie D y L de la glucosa y el gliceraldehído.

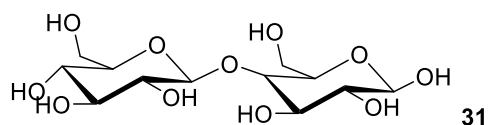
En la mayoría de los monosacáridos se puede encontrar la presencia de 5 o 6 carbonos en la cadena y esto le proporciona a la molécula la posibilidad de formar estructuras de anillo muy estables mediante la formación de un enlace entre un alcohol de la cadena y el grupo carbonilo. Se forma un hemiacetal en caso de ser aldosa, o un hemicetal en caso de ser una cetosa.<sup>26</sup>

Los oligosacáridos son estructuras o cadenas de monosacáridos, que no sobrepasan las 10 unidades.

Al enlace que une a los monosacáridos se le conoce como enlaces glicosídicos. Los oligosacáridos más abundantes son los disacáridos, que son formados por 2 monosacáridos, y estos pueden estar formados por el mismo carbohidrato, o por diferentes. A su vez, los disacáridos pueden seguir uniéndose a través de otros enlaces glicosídicos y no necesariamente son lineales, ya que en la naturaleza se presentan polisacáridos con varias ramificaciones en su estructura<sup>28</sup> (Figura 9).

<sup>25</sup> Mathews K.C., van Holde E.K., Aher G.K. *Bioquímica*. 3 ed, Pearson Addison Wesley, España, 2004.

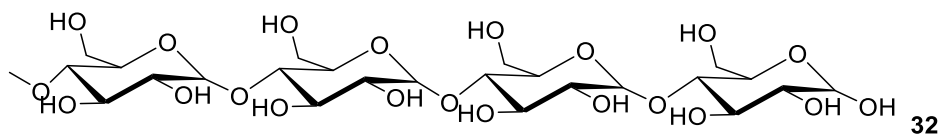
<sup>26</sup> Murray R.K., Mayes P.A., Granner D.K., Rodwell V.W. *Harper Bioquímica Ilustrada. Manual Moderno*. 1ra ed, México, 2004.



**Figura 9.** Estructura de la lactosa, un disacárido formado por  $\beta$ -glucosa y  $\beta$ -galactosa.

Por último, los polisacáridos son polímeros unidos por enlaces de tipo O-glicosídicos; la mayoría formados en la naturaleza y se presentan con gran abundancia.

Los principales polisacáridos son el almidón, la celulosa, la amilopectina y el glucógeno. El almidón y la amilopectina se presentan en las plantas, mientras que el glucógeno se encuentra en los animales. Al igual que los oligosacáridos, los polisacáridos presentan ramificaciones en su estructura e incluso pueden contener lípidos, proteínas o secuencias peptídicas y gracias a esta complejidad estructural poseen una amplia variedad funcional (Figura 10).



**Figura 10.** Fragmento de la estructura del almidón.

### 1.4.1 Protección de alcoholes

Las reacciones químicas que involucran carbohidratos son muy complejas de llevar a cabo, ya que pueden presentar 2 grandes problemas: el primero es debido a la cantidad de grupos -OH (hidroxilo) que se encuentran presentes en su estructura. Estos grupos son muy lábiles y pueden interferir con las transformaciones que se planean. El segundo problema es la presencia de varios grupos hidroxilo en las moléculas de carbohidratos las hace perfectas para las reacciones que se llevan a cabo en medios acuosos. Sin embargo, la mayoría de las reacciones orgánicas, por el tipo de moléculas que intervienen en ellas, aun se

realizan en disolventes orgánicos, lo cual presentan problemas a la hora de realizar reacciones con carbohidratos.<sup>27</sup>

Para resolver estos 2 problemas, frecuentemente se recurre a una reacción de protección de alcoholes la cual no solo permitirá a la molécula ser menos reactiva sino que también, facilitará el uso de disolventes orgánicos.

Una reacción de protección no es más que una reacción quimioselectiva, en la que un grupo funcional se transforma en otro grupo funcional. Las condiciones que debe cumplir un grupo protector son las siguientes:

- Se debe poder instalar en el sistema polifuncional de manera quimioselectiva.
- Debe ser estable a las condiciones de reacción que va a sufrir el grupo funcional libre.
- Se debe poder eliminar en condiciones quimioselectivas.

Los alcoholes pueden protegerse con los grupos protectores presentados en la Tabla 1. En ella se puede observar las condiciones necesarias para que se lleve a cabo la protección y de igual forma la desprotección.<sup>28</sup>

---

<sup>27</sup> Weiniger J. S., *Química Orgánica*, 2da ed, editorial Reverte, 1988.

<sup>28</sup> Blackwell M. J., Foster L. K., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4887-4892.



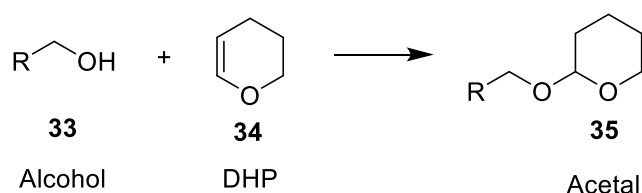
**Tabla 1.** Grupos protectores más comunes para alcoholes.

| TIPO    | Grupo Protector     | Instalación         | Eliminación                                       | Estable frente a                        | Reacciona con               |
|---------|---------------------|---------------------|---|---|-----------------------------|
| Alcohol | <b>Acetales:</b>    |                     |   |   |                             |
|         | THP                 | DHP, H <sup>+</sup> | H <sub>2</sub> O, H <sup>+</sup>                  | Nucleófilos, bases, agentes reductores  | Electrófilos, ácidos        |
| ROH     | <b>Éteres:</b>      |                     |   |   |                             |
|         | ROBn                | BnBr, NaH           | H <sub>2</sub> O HBr                              | Nucleófilos, bases y agentes reductores | HX                          |
|         | ROTr                | TrCl, base          | H <sub>2</sub> O, H <sup>+</sup>                  | Bases, nucleófilos y agentes oxidantes  | X = nucleófilo              |
|         | <b>Sililéteres:</b> |                     |   |   |                             |
|         | TES                 | TESCl               | F <sup>-</sup> o H <sub>2</sub> O, H <sup>+</sup> | Oxidantes, nucleófilos                  | Ácidos                      |
|         | TBDMS               | TBDMSCl             | F <sup>-</sup> o H <sub>2</sub> O, H <sup>+</sup> | Oxidantes, nucleófilos                  | Ácidos                      |
|         | TMS                 | TMSCl               |   | Oxidantes, nucleófilos                  | Ácidos                      |
|         | TBDPS               | TBDPSCI             | F <sup>-</sup> o H <sub>2</sub> O, H <sup>+</sup> | Oxidantes, nucleófilos                  | Ácidos                      |
|         | <b>Esteres</b>      |                     |   |   |                             |
|         | R'COOR              | R'COCl              | H <sub>2</sub> O, H <sup>+</sup>                  | Electrofilos, agentes oxidantes         | Ácidos, bases y nucleófilos |

Cuando se hace una protección para formar un acetal, la desprotección se realiza mediante una hidrólisis ácida. Para esta reacción de protección se emplea dihidropirano (DHP), y el mecanismo de la formación de los tetrahidropiranyl éteres se inicia con la protonación regioselectiva del enlace doble del anillo de dihidropirano.<sup>29</sup> Esta reacción genera una especie carbocatiónica que deslocaliza

<sup>29</sup> Rezai N; Meybodi F. A; *Synth. Commun.* **2000** 30, 1799-1805.

la carga positiva sobre el átomo de oxígeno. La reacción de este intermedio catiónico con el alcohol (ROH) conduce al alcohol protegido (Esquema 7).



**Esquema 7.** Reacción de protección de alcoholes como acetales.

Los tritil éteres, o éteres de trifenilmetano, se emplean para la protección quimioselectiva de hidroxilos primarios. Los grupos hidroxilos secundarios y terciarios, al estar estéricamente más impedidos que los primarios, no forman éteres de tritilo porque el cloruro de trifenilmetilo (cloruro de tritilo) es un reactivo muy voluminoso.<sup>30</sup>

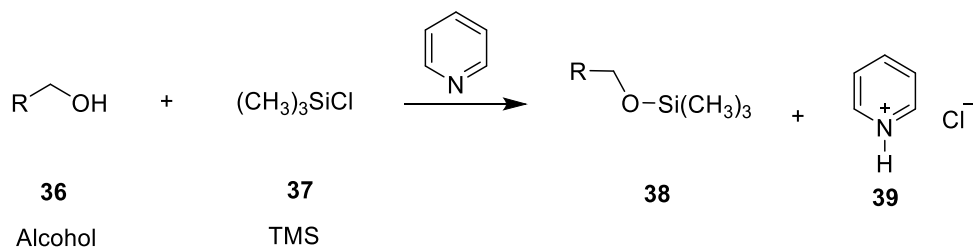
Los éteres de trifenilmetano se obtienen mediante la reacción de alcoholes primarios con el cloruro de tritilo en presencia de una base nitrogenada terciaria no nucleofílica, como la piridina. La función de la base es neutralizar el HCl que se genera en la reacción.

Las reacciones con silil éteres se desarrollaron a principios de los años 50. Sin embargo se utilizaron como grupos protectores en los años 70 y muchos son de los grupos protectores más utilizados hasta la fecha. Su instalación se realiza a partir de un alcohol con un cloruro de trialquilsilicio en presencia de una base débil, usualmente imidazol, trietilamina o piridina las cuales también actúan como catalizadores nucleofílicos.

El silicio tiene una gran afinidad por elementos electronegativos tales como el O, F y el Cl. Por lo tanto, los trialquil éteres son atacados por un grupo -OH y son estables en presencia de bases carbonatadas o nitrogenadas.

<sup>30</sup> Rodger W. Griffin Jr. *Química Orgánica Moderna*, Editorial Reverte, 1981.

El clorotrimetilsilano (Cl-TMS) es el más sensible de los silil éteres, por lo que la sililación se hace en presencia de una base en medio no acuoso, lo que permite ir eliminando el clorhidrato de la amina a medida que se va formando<sup>31</sup> (Esquema 8).



**Esquema 8.** Protección de alcoholes con TMSCl.

Existen protecciones selectivas con TMS para carbohidratos. Se ha reportado que el TMS protege tanto a los alcoholes primarios como a los secundarios. Aunque las reacciones de protección se llevan a cabo de manera cuantitativa, es posible desproteger selectivamente los alcoholes primarios utilizando ácidos débiles.<sup>32</sup>

## 1.4.2 Oxidación de alcoholes

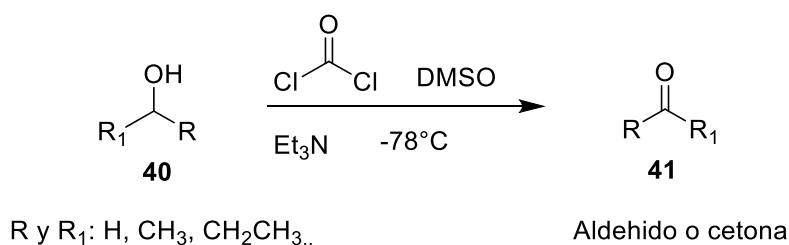
La oxidación de un alcohol es una reacción muy importante en la química orgánica y da como resultado la formación de un grupo carbonilo. La oxidación de un alcohol primario produce un aldehído, mientras que la oxidación de un alcohol secundario permite obtener una cetona. Los alcoholes terciarios no sufren oxidación alguna. Si la oxidación de los alcoholes primarios se realiza con agentes oxidantes fuertes, ocurre una sobreoxidación del aldehído y se forma el ácido carboxílico.

Dado que los aldehídos son susceptibles de mayor oxidación, la conversión de un alcohol primario en un aldehído puede ser complicada. Una de las metodologías que se han utilizado a lo largo de los años es la propuesta por

<sup>31</sup> Prakash G. K. S., Panja C., Vaghoo H., *J. Org. Chem.*, **2006** 71, 6806-6813.

<sup>32</sup> Zhao Y; Rodrigo J; Hoveyda A, H, *Lett. Nat.* **2006** 443, 67-70.

el químico Daniel Swern en 1976, en donde un alcohol primario en presencia de cloruro de oxalilo en DMSO, se oxida para formar un aldehído (Esquema 9).<sup>33</sup>



**Esquema 9.** Reacción de Swern para la oxidación de alcoholes.

Los compuestos de cromo también son muy utilizados para las oxidaciones de alcoholes primarios para transformarlos en aldehídos; el clorocromato de piridinio (PCC) es un oxidante muy utilizado debido a su fácil preparación y sobre todo porque no reacciona con enlaces dobles presentes en la molécula.<sup>34</sup> En la mayoría de los casos el disolvente que se ocupa para las reacciones es el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , aunque se pueden ocupar otros disolventes y la elección dependerá del sustrato que se quiera oxidar. Otro aspecto a considerar del PCC es que posee un leve carácter ácido, el cual puede afectar a la molécula si esta es sensible a cambios de pH. El PCC de igual forma puede reaccionar con alcoholes secundarios para la formación de cetonas. Sin embargo, el uso de reactivos de cromo presenta dos principales desventajas ya que son tóxicos, dañinos para el medio ambiente y pueden conducir a una sobreoxidación. Un ejemplo de esta índole es el reactivo de Jones ( $\text{CrO}_3$ ), el cual en presencia de agua y un ácido oxida alcoholes primarios en ácidos carboxílicos y alcoholes secundarios en cetonas.

Las oxidaciones de alcoholes primarios a aldehídos es un proceso central en la síntesis orgánica, por lo que se han realizado diversos estudios para obtener nuevos agentes oxidantes que sean mucho más selectivos como el IBX, el TEMPO y el periodinano de Dess-Martin.<sup>35</sup>

<sup>33</sup> Thomas T. Tidwell, *Organic Reactions*, vol 39, Wiley, Canada. 1990.

<sup>34</sup> Tojo G., Fernández M., *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, Editorial Springer. 2006.

<sup>35</sup> More J. D; Finney N. S; *Org. Lett.* **2004** 4, 3001-3003

Entre los nuevos oxidantes de yodo hipervalente monoméricos se encuentra el IBX.<sup>36</sup> Este oxidante convierte alcoholes primarios en aldehídos y alcoholes secundarios en cetonas. Sin embargo, cuando hay más de un grupo hidroxilo presente en la molécula, se oxida preferentemente el alcohol secundario. Se han desarrollado diversos estudios en los que se muestran nuevas aplicaciones de compuestos como el ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) con una cantidad catalítica de bromuro de tetra *N*-(*n*-butil)amonio (nBu)<sub>4</sub>NBr para la oxidación selectiva de alcoholes secundarios.<sup>37</sup>

Las ventajas que presenta el IBX respecto a otros oxidantes es que requiere condiciones de reacción suaves, es fácilmente disponible y sobre todo es estable a la humedad y al aire. Sin embargo, presenta algunos inconvenientes, ya que es un compuesto potencialmente explosivo y sensible al calor, además de que debe utilizarse en dimetilsulfoxido (DMSO) como disolvente, debido a que es insoluble en la mayoría de disolventes orgánicos.<sup>38</sup>

Otro compuesto muy usado es el TEMPO, el cual es un radical estabilizado y que presenta impedimento estérico el cual se utiliza como catalizador para realizar oxidaciones selectivas de alcoholes primarios a aldehídos, en presencia de alcoholes secundarios,<sup>39</sup> gracias al impedimento estérico, la molécula puede reaccionar con los alcoholes primarios aun en presencia de alcoholes secundarios.<sup>40</sup>

Gracias a su estructura, TEMPO puede ser usado en disolventes orgánicos y de igual forma es estable, aunque presenta un inconveniente, requiere de un buffer para realizar la oxidación, ya que el desprendimiento del protón del alcohol vuelve la disolución acida, por lo que puede existir una sobreoxidación.<sup>41</sup> Se ha comprobado que una modificación en la estructura del TEMPO lleva a una mejor

---

<sup>36</sup> Stevenson P. J; Treacy A. B; Nieuwenhuyzen M; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997** 2, 589-591.

<sup>37</sup> Kuhakarn C; Kittigowittana K; Pohmakotr M; *Tetrahedron* **2005** 6, 8995-9000.

<sup>38</sup> Koguchi S; Mihoya A; Mimura M; *Tetrahedron* **2016** 72, 7633-7637.

<sup>39</sup> Tomohide O; Asawa T; Sugiyama Y; Kirihara M; Iwai T; Kimura Y; *Synlett.*, **2014** 25, 0596-0598.

<sup>40</sup> Bragd P. L; Besemer A. C; Van Bekkum H; *Carbohydr. Res.* **2000** 328, 355-363.

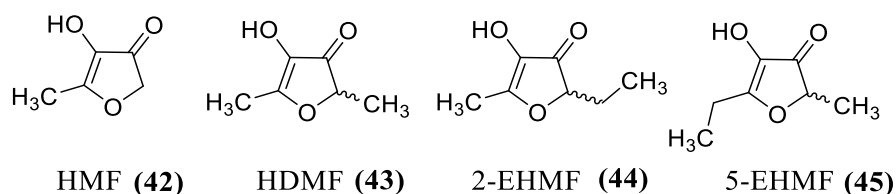
<sup>41</sup> Yan Y; Tong X; Wang K; Bai X; *Catal. Commun.*, **2014** 43, 112-115.

selectividad, y aumenta los rendimientos.<sup>42</sup> También se ha comprobado que en combinación con complejos de cobre se logra una oxidación selectiva utilizando O<sub>2</sub> como fuente oxidante.<sup>43</sup>

## 1.5 GENERALIDADES DEL FURANEOL

El compuesto 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona (furaneol) es un compuesto orgánico natural, muy utilizado en la industria alimenticia como saborizante.

En 1960, el furaneol fue reportado por primera vez como un subproducto de la reacción de Maillard. Junto con el furaneol, se clasificaron los compuestos denominados HDMF, cuya estructura es muy similar entre ellos. Se ha reportado que los HDMF se podían formar mediante una adición de un fragmento C1, derivado de la glicina por la degradación de Strecker, a una dicetona derivada de un hidrato de carbono C5. De igual forma, los HDMF pueden formarse mediante un reordenamiento de Amadori, por lo que se llegó a la conclusión que los HDMF no solo eran subproductos de la reacción de Maillard, sino que se puede formar por 2 rutas diferentes: una degradación de Strecker y reordenamiento de Amadori. Para 1964, ya se habían identificado y clasificado perfectamente cada uno de los HDMF. El furaneol se logró aislar con éxito de frutas como la piña, la fresa, la uva, la cereza y mora azul entre otras más.<sup>44</sup>



**Figura 11.** HMF (5-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanona); HDMF (2,5-dimetil-3-hidroxi—3(2H)-furanona); 2-EHMF (2-etil-5-metil-3-hidroxi-3(2H)-furanona); 5-EHMF (5-etil-2-metil-3-hidroxi—3(2H)-furanona).

<sup>42</sup> Hoover J. M; Stahl S. S; *J. Am. Chem. Soc.*, **2011** 133, 16901–16910.

<sup>43</sup> Zhu C; Wei Y; Ji L; *Synth. Commun.* **2010** 40, 2057-2066.

<sup>44</sup> Teranishi R. W., Emily L., Hornstein I., *In Flavor Chemistry: Thirty Years of Progress*, Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York, 1999.

## 1.5.1 ESPECIFICACIONES FISICOQUÍMICAS Y SENSORIALES

Las propiedades físicas, químicas y sensoriales de compuesto 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona ya han sido estudiadas y reportadas, ya que desde el momento de su descubrimiento en 1960 los científicos se han dedicado a estudiar las propiedades de este compuesto, las cuales lo han hecho un excelente saborizante en la industria alimenticia. Sus propiedades físicas se presentan en la Tabla 2.<sup>45</sup>

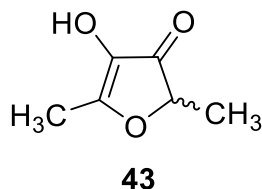
**Tabla 2.** Propiedades fisicoquímicas de furaneol.

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>Apariencia:</b>                    | Sólido blanco a Amarillo pálido   |
| <b>Lista de Food Chemicals Codex:</b> | Si  |
| <b>Punto de fusión:</b>               | 78.00 to 81.00 °C. a 760.00 mm Hg   |
| <b>Punto de ebullición:</b>           | 215.53 °C. a 760.00 mm Hg   |
| <b>Índice de acidez:</b>              | 3.00 max. KOH/g   |
| <b>Presión de vapor:</b>              | 0.032000 mm/Hg a 25.00 °C.  |
| <b>Punto de inflamabilidad:</b>       | 200.00 °F. TCC (93.33 °C.)  |
| <b>Duración:</b>                      | 12 meses o más si tiene un almacenamiento adecuado.   |
| <b>Almacenamiento:</b>                | Refrigeración en recipientes bien cerrados.<br>Sensible a la humedad. Atmósfera de nitrógeno. |

Su estructura molecular consta de 4 carbonos y un oxígeno que forman un ciclo, en C-2 y C-5 presenta dos metilos y por último en las posiciones C-3 y C-4 existen

<sup>45</sup> Schwab W., *Molecules* **2013** 18, 6936-6951.

2 grupos carbonilo los cuales presentan una tautomería cetoenólica que le confiere al anillo aromaticidad. Posee un peso molecular de 128.12 g/mol.<sup>46</sup>



**Figura 12.** Estructura de 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona (furanol).

Al ser un saborizante que se utiliza con mucha regularidad en la industria alimenticia, su estudio es de gran importancia, y sus propiedades organolépticas se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Propiedades sensoriales de furaneol.<sup>47</sup>

| Tipo de olor   | Caramelo   |
|--|--|
| <b>Fuerza de aroma</b>   | Fuerte   |
|  | Recomendación: Oler de una solución en 1.00 % o menos          |
| <b>Olor, descripción:<br/>en 1.00 % en<br/>propilenglicol.</b> | Olor a caramelo, dulce con un toque de fresa.                  |
| <b>Olor, descripción:<br/>en 0.10 % en<br/>propilenglicol.</b> | Dulce, ligeramente olor a caramelo quemado, algodón de azúcar. |
| <b>Sabor, descripción:<br/>0.10 - 1.00 ppm.</b>                | Caramelo dulce con matices afrutados.                          |

<sup>46</sup> Datos Tecnicos. <http://:ventos.com/index.php/es/producto/3219/FURANEOL+FIRMENICH+943881> (acceso abril 11, 2016).

<sup>47</sup> The Good Scents Company Information System. <http://:thegoodscentscompany.com/index.html> (acceso Abril 11, 2016).



## 1.5.2 PRODUCCIÓN Y USOS DEL FURANEOL

La síntesis de sustancias naturales que poseen aroma y que pueden conferir olor y sabor ha ido tomando mucha fuerza en los últimos años. Con esto se abrieron varias ramas y especialidades sobre la síntesis orgánica. Hoy en día, el mercado total de sabores y fragancias se estima en US \$18 mil millones, con cuotas de mercado entre los negocios de sabor y fragancia casi iguales. Los mercados más grandes se encuentran en Europa (36%) y América del Norte (32%), seguidos por la región de Asia y el Pacífico (26%). Ocho grandes empresas globales comparten el 60% del mercado mundial.<sup>48</sup>

Las propiedades sensoriales del furaneol; antes mencionadas, son de gran importancia para la industria alimentaria así como para la industria de perfumería. En la tabla 4 se muestran los principales saborizantes empleados en la industria.<sup>49</sup>

**Tabla 4.** Principales saborizantes utilizados.

| Nombre de saborizante                       | Concentración µg/Kg |
|---|---------------------|
| 4-Vinilfenol                                | 7814                |
| Ácido acético                               | 3035                |
| Ácido fenilacético                          | 2363                |
| Fenilacetaldehido                           | 2427                |
| 4-Vinil-2-metoxifenol                       | 2017                |
| <b>2,5-Dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona</b> | <b>1953</b>         |

Parte de producción de furaneol proviene de la extracción de frutos, como la fresa, zarzamora o piña. El furaneol presenta una producción significativa a nivel industrial, y aunque no se tengan los datos precisos se sabe que actualmente se

<sup>48</sup> Ziegler H., *Flavourings*, 2da ed., Wiley-VCH, New York, 2007.

<sup>49</sup> Pickenhagen W., Velluz A., Passerat J. P., Ohloff G., *J. Sci. Food Agric.* **1981**, 32, 1132-1134.

vende en todo el mundo y su consumo anual es de aproximadamente de 10 toneladas.

Al ser un saborizante muy versátil, su venta alrededor del mundo se lleva a cabo por diferentes empresas, entre las que destacan Advanced Biotech, Berjé, Sigma-Aldrich, Riverside Aromatics, Vigon International, M&U International, Frutarom entre otros.<sup>50</sup>

Se han reportado umbrales de olor de 0.03 a 1.700 µg / L, 2.100 a 23.000 µg / L y 0.04 a 21 µg / L para HDMF, HMF y EHMF, respectivamente.<sup>51</sup> Los usos de furaneol son principalmente en alimentos, como los siguientes:

- Refrescos
- Jarabes
- Cigarros
- Licores
- Dulces
- Bebidas afrutadas

Se han encontrado cantidades pequeñas de furaneol en varios vinos; sin embargo, no es por el uso de este saborizante en este tipo de bebidas sino que se ha reportado la presencia del furaneol en las uvas mucho antes de que empiece la fermentación para producir las bebidas.

Otros de los usos del furaneol en la industria, aunque con menor medida, son en la industria de fragancias, en la parte de perfumería. Sin embargo, se ha determinado que el uso de cremas o protectores solares pueden inhibir este aroma.<sup>52</sup>

Un uso que se le ha dado al furaneol es como saborizante y aromatizante en los cigarros. Se ha reportado que se ha encontrado cierta cantidad de furaneol en el

---

<sup>50</sup> Taylor A. J., Mottram D. S., *Flavour Science*. The Royal Society of Chemistry, 1996.

<sup>51</sup> Yaguchi Y; Nakahashi A; Miura N; Sugimoto D; Monde k; Emura M; *Org. Lett.*, **2008**, 10 4883-4885.

<sup>52</sup> Process for providing smokable material for a cigarette US 5159942 A

filtro de los cigarrillos, que ayuda a conferir al humo un sabor afrutado tipo caramelo.<sup>53</sup>

Por último, el furaneol se ha utilizado en una gran variedad de alimentos, como lo son bebidas, jarabes, refrescos y dulces.

### 1.5.3 Biosíntesis

La biosíntesis del furaneol puede llevarse a cabo tanto de manera bacteriana como de manera enzimática (en las plantas), aunque las vías de formación detallada todavía son desconocidas, depende del tipo y cantidades de azúcares y aminoácidos disponibles, el valor del pH y sobre todo de la temperatura del medio.

La formación de HDMF (furaneol) por *Z. rouxii* (*Zygosaccharomyces rouxii*) en D-fructuosa-1,6-difosfato se estudió en diversas condiciones de cultivos. Los primeros resultados mostraron que no hubo ninguna formación cuando solamente había D-fructuosa-1,6-difosfato como fuente de carbono. La formación de HDMF se observó cuando en el medio, aparte de D-fructuosa-1,6-difosfato, había D-glucosa como fuente de carbono.

El estudio realizado por Hauck<sup>54</sup>, mostró en ese mismo experimento, que la formación de HDMF provenía exclusivamente de la molécula D-fructuosa-1,6-difosfato; esto se pudo demostrar gracias a un marcaje isotópico en los carbonos de la molécula y así determinar de qué molécula provenía la formación del HDMF.

De igual forma, la variación en el pH del medio mostraba un incremento en la producción de HDMF; sin embargo, esto lograba que existiera un retardo en el crecimiento celular. Por lo que la conclusión es que un pH alcalino, aunque se logre una mayor formación de moléculas HDMF, termina en un estrés celular.<sup>55</sup>

---

<sup>53</sup> Bagdonaite K., Leitner E., Institute of Food Chemistry and Technology, Graz, University of Technology Austria.

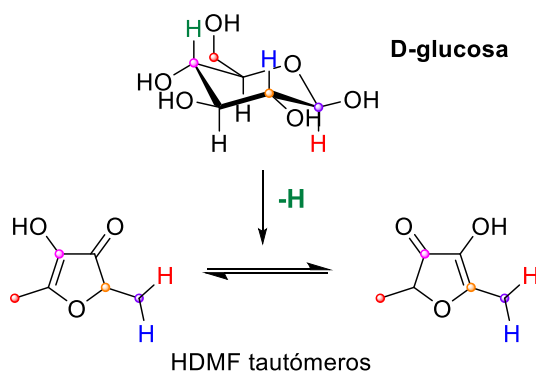
<sup>54</sup> Hauck T., Bruhlmann F., Hauck T., Schwab W., *Appl. Environ. Microbiol.* **2003**, 69, 3911-3918.

<sup>55</sup> Ohata M., Kohama K., Morimitsu Y., Kubota K., Sugawara E., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, 71, 407-413.

La biosíntesis del furaneol ha sido extensamente estudiada en frutas como la fresa y la piña, y aunque la ruta biosintética no se ha descubierto en su totalidad, se han logrado resultados sustanciales.<sup>56</sup>

El estudio más importante se hizo a través de isótopos para lograr observar la formación de HDMF. Los resultados que develó este estudio fue que los precursores naturales para la formación de HDMF son los carbohidratos. Sin embargo los carbohidratos de tipo desoxiazucares, quienes se ha demostrado que son excelentes precursores para la reacción de Maillard, no logran formar furanonas.<sup>57</sup>

La incorporación de *S-metil-<sup>14</sup>C-adenosil-L-metionina* (<sup>14</sup>C-SAM) y (2- o 5-) metil-<sup>14</sup>C-HDMF sintetizado químicamente en las estructuras de furanona apoyó la conclusión de que <sup>14</sup>C-SAM es la fuente del grupo metilo en el compuesto HDMF. Esta observación condujo a la caracterización de una actividad enzimática en extractos de proteínas de fresa que transfirieron un grupo metilo de SAM a HDMF y aumentaron drásticamente durante la maduración de frutos de fresa (Esquema 10).



**Esquema 10.** Formación de tautómeros de furaneol en plantas por enzimas. Monitoreado por <sup>14</sup>C.

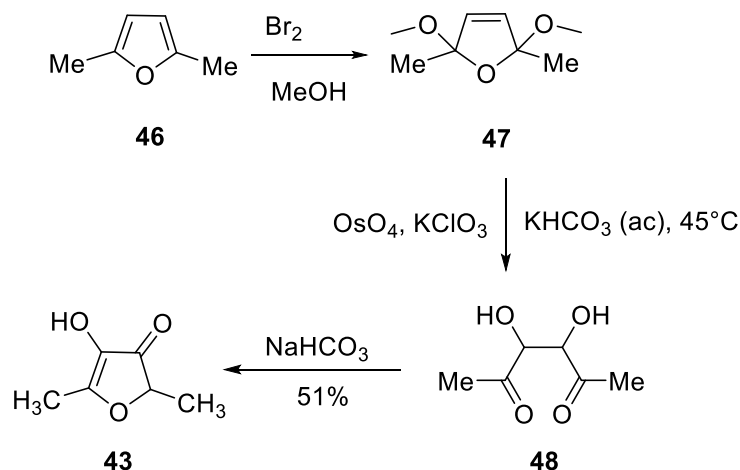
Así se pudo confirmar que la formación de furanonas en las plantas dependían de enzimas, y de la cantidad de carbohidratos presentes en ella.

<sup>56</sup> Hauck T., Brühlmann F., Hauck T., Schwab W., *Appl. Environ. Microbiol.* **2003**, 69, 3911-3918.

<sup>57</sup> Berguer R. G., Frings U., *Appl Microbiol Biotechnol* **1998** 49, 1-8.

## 1.6 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE FURANEOL

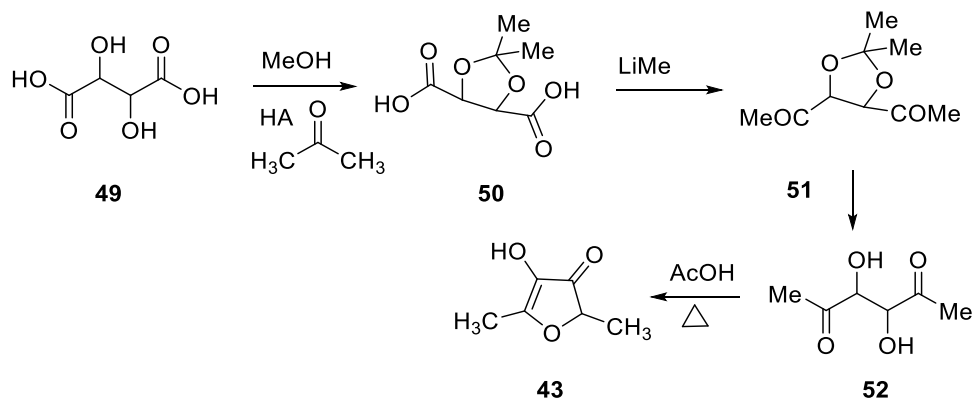
Desde que se logró aislar el furaneol, se han buscado diferentes rutas de síntesis para obtener este compuesto. Hasta el momento se han publicado ya varias rutas sintéticas y una gran variedad de patentes., lo cual indica que ha sido muy estudiada por los químicos sintéticos. A continuación se muestra en el Esquema 11 uno de los métodos actualmente empleados para obtener furaneol.<sup>58</sup>



**Esquema 11.** Ruta sintética para obtención de furaneol.

El problema que presenta esta ruta sintética es el uso del tetraóxido de osmio, el cual es muy tóxico para la salud, por lo que su uso está restringido en la industria de alimentos. Una parte positiva de esta ruta sintética es el uso de una materia prima bastante accesible de conseguir y una fácil reacción previa a la obtención del furaneol; sin embargo, el rendimiento global de toda la reacción es del 51%. A continuación se muestran otras rutas de síntesis reportadas para el furaneol.

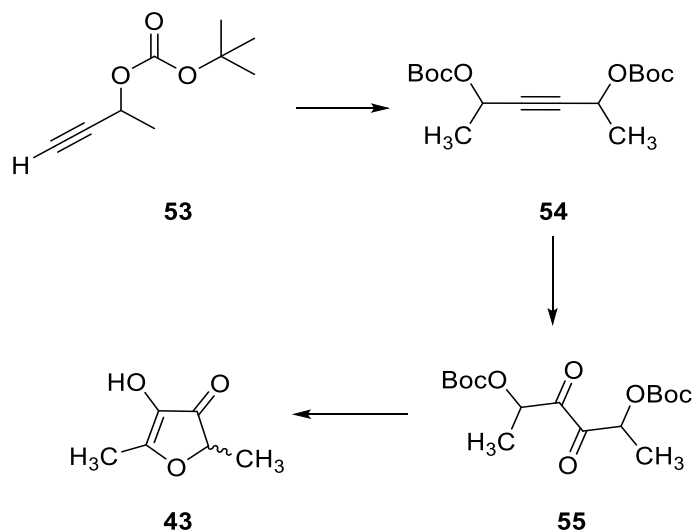
<sup>58</sup> Wang Y., Ho C. T., *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 7405–7409.



**Esquema 12.** Síntesis de furaneol a partir de ácido tartárico.

Otra metodología empleada para la síntesis de furaneol es a partir de ácido tartárico, teniendo como intermediarios acetales con estructura 1,4-dicarbonílica. Esta metodología, al igual que la anterior, se basa en la síntesis de Paal-Knorr. El rendimiento total que presenta es de un 45%. El inconveniente que presenta esta metodología es la formación del compuesto **50**, compuesto que no es tan fácil de obtener y el rendimiento en este paso baja considerablemente el rendimiento total.

59

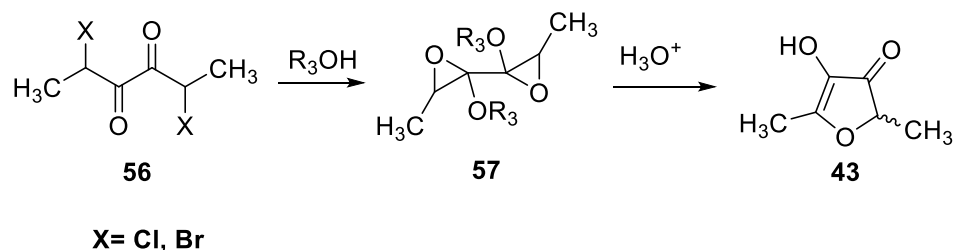


**Esquema 13.** Síntesis de furaneol a partir de un tertbutoxicarbonilo.

La metodología propuesta por Blank en 1997 toma como materia prima un compuesto alcohol propargílico, este al ser protegido con grupo protector Boc, se

<sup>59</sup> Briggs M. A., Haines A. H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1985**, *1*, 795-798.

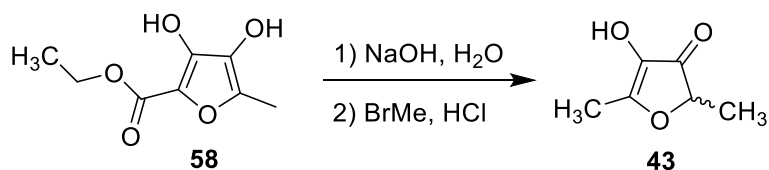
obtendrá el compuesto **54**, después se propone una oxidación del grupo alquilo para obtener el compuesto **55**, por último al desproteger los grupos hidroxilos y gracias a su ciclación, se logra por último obtener el furaneol.<sup>60</sup>



**Esquema 14.** Síntesis de furaneol a partir de un compuesto dihalo-dicarboxílico.

Como última metodología reportada, esta ruta sintética que se basa en un compuesto dihalo-dicarbonílico. Como se puede observar en la estructura número **56**, la ruta sintética consta de pocos pasos para la obtención del furaneol. Sin embargo, procede a partir de una materia prima difícil de sintetizar, e incluso difícil de conseguir comercialmente.

Adicionalmente, se han publicado ya varias patentes para la síntesis del furaneol.



**Esquema 15.** Patente DEU 110 467 para la obtención del furaneol

Entre las patentes que se han reportado, se encuentra en la patente alemana 2.812.713 en la cual se indica la alquilación de sales sódicas de 2-carbalcoxi-5,5-alquil-3,4-dihidroxifurano. En este método se hace uso de un gran exceso del agente alquilante, periodos de reacción muy largos a temperaturas elevadas, lo cual es poco favorable desde el punto de vista de pureza así como de rendimiento, a causa de la termolabilidad que presentan las 4-hidroxi-3(2H)-furanonas. Los rendimientos que presenta esta patente son de moderados a bajos.<sup>61</sup>

<sup>60</sup> Blank I., Bay L. B. Lakner F. J., Schlosser M., *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2642-2648.

<sup>61</sup> Mordechai A. C., Procedimiento para la preparación de 4-hidroxi-3(2H)furanonas, DEU 110 467 T3 **1998**.

## 1.6 REACCIÓN DE MAILLARD

En 1912, el químico francés Maillard estaba investigando como es que se lograban combinar los aminoácidos para formar proteínas; sin embargo, el resultado que obtuvo fue un compuesto color parduzco. Al estudiar este fenómeno se dio cuenta que se debía a una condensación entre azúcares y aminoácidos.

Hay dos tipos de mecanismos por los cuales se produce el oscurecimiento de los alimentos, dependiendo de sí el proceso es mediado por enzimas o no. Es difícil descartar un mecanismo del otro, a menos que haya condiciones como el calentamiento donde las enzimas han sido desactivadas. Bajo esta condición, solo el oscurecimiento no enzimático (ONE) puede ocurrir y a su vez, de una manera no rigurosa, ya que estas reacciones se sobreponen. El ONE está subdividido en tres tipos de reacciones.<sup>62</sup>

La primera es la reacción de Maillard, la cual ocurre entre un grupo carbonilo y una amina. La segunda reacción es la de caramelización, donde los azúcares reaccionan por su cuenta, pero requiere de condiciones más drásticas. Y la tercera es la oxidación del ácido ascórbico, aunque no implica ninguna enzima, usualmente se ve involucrada la ácido ascórbico oxidasa, la cual no afecta los fenoles, estos son los sustratos sobre los cuales ocurren el oscurecimiento enzimático.<sup>63</sup>

Esta reacción cambia tanto las propiedades químicas como las fisiológicas de las proteínas. La reacción de Maillard avanzada puede seguir cinco rutas, dependiendo de las condiciones ambientales, del pH y la temperatura. Los productos finales del oscurecimiento no enzimático son llamados melanoidinas, mientras que los productos del oscurecimiento enzimático son llamados melaninas.

---

<sup>62</sup> Davies C. G. A., Labuza T. P., *The Maillard Reaction Application to Confectionery Products Department of Food Science and Nutrition*. University of Minnesota.

<sup>63</sup> Lerche H., Pischetsrieder M., Severin T., *J. Agric. Food Chem.*, **2003**, 51, 4424–4426.



Esta reacción es muy compleja y para comprenderla mejor, J.E. Hodge<sup>64</sup> propuso un esquema de las reacciones involucradas, las cuales subdividió de la manera siguiente:

Etapa inicial: productos sin color, sin absorción en el UV.

- Condensación azúcar-amina.
- Reordenamiento de Amadori.
- Reacciones por radicales libres.

Etapa intermedia: productos sin color o amarillos, con fuerte absorción en el UV.

- Deshidratación de azúcares.
- Fragmentación de azúcares.
- Degradación de aminoácidos (Degradación de Strecker).

Etapa final: productos muy coloridos.

- Condensación aldólica.
- Condensación aldehído-amina y formación de compuestos heterocíclicos nitrogenados.

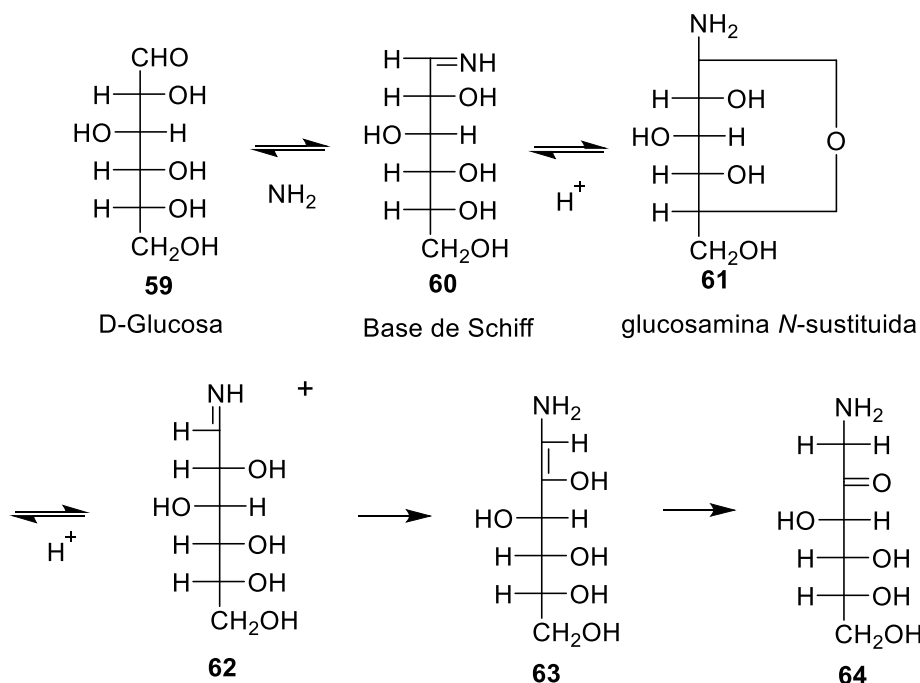
En la primera etapa, los azúcares que intervienen en la condensación inicial deben tener un grupo carbonilo libre; así los azúcares no reductores no pueden presentar alguna reacción, mientras que los azúcares reductores, e incluso disacáridos como la lactosa y maltosa; son capaces de reaccionar.<sup>65</sup> La condensación entre el grupo amino de los aminoácidos o de las proteínas con el grupo carbonilo de azúcares reductores forma una base de Schiff, la cual se cicla para dar la correspondiente glucosilamina-*N*-sustituida (Esquema 16).<sup>66</sup>

---

<sup>64</sup> Hodge J. E., *J. Agric. Food Chem.* **1953**, *1*, 928–943.

<sup>65</sup> Hartings M., *Chemical and engineering news*, **2011**, *89*, 36

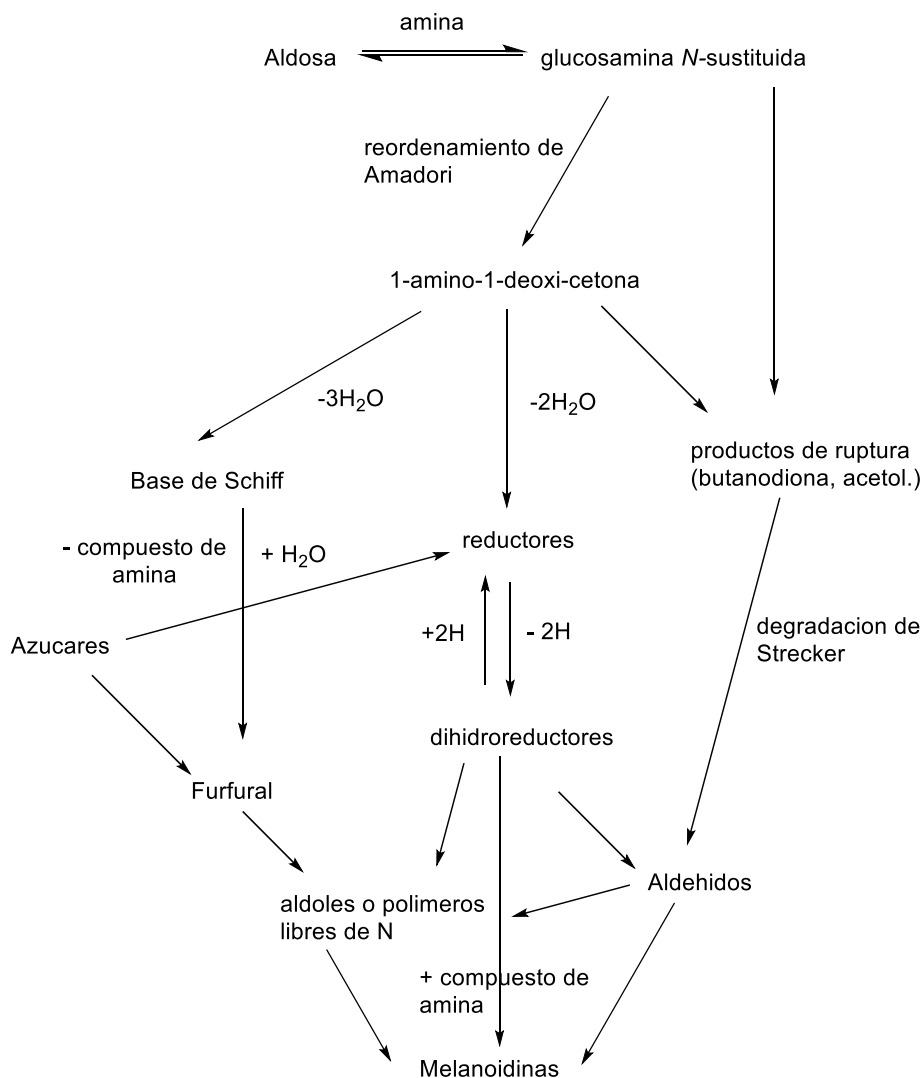
<sup>66</sup> Nursen H., *The Maillard Reaction: Chemistry, Biochemistry and Implications*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK 2005.



**Esquema 16.** Reacción de Maillard. Obtención de glucosilamina-*N*-sustituida.

En la etapa intermedia se realiza la eliminación del grupo amino del derivado 1-amino-1-desoxi-2-cetona a través de reacciones de deshidratación, ciclación, fragmentación o condensación. En esta etapa existen 3 rutas para realizar la correspondiente eliminación, las cuales dependen de las condiciones en que se encuentren. Si hay condiciones ácidas ocurre una deshidratación, seguida de una ciclización de hexosas y pentosas, las cuales conducen a la formación de hidroximetilfurfural y furfural, respectivamente.

En condiciones alcalinas, la forma 2-ceto logra un equilibrio con la forma glucosídica del 1,2-enodiol, el cual a través de un rearrreglo, se transforma en el 2,3-enodiol. Este compuesto puede sufrir reacciones de deshidratación y oxidación que hacen que se produzcan reductonas y dehidrorreductonas. Estas últimas se combinan con aminoácidos en una reacción que induce la formación de  $\text{CO}_2$ , aldehídos y cetonas a través de un mecanismo conocido con el nombre de degradación de Strecker (Esquema 17).



**Esquema 17.** Reacción de Maillard. Esquema de Hodge

Puede ocurrir una degradación térmica del derivado de Amadori en forma directa, a través de la cual se forman compuestos de fragmentación como aldehídos, cetonas, alcoholes y ácidos de 3 ó 4 átomos de carbono. Estas sustancias son de bajo peso molecular e influyen en las propiedades de sabor y olor de los alimentos que han sufrido las reacciones de Maillard.

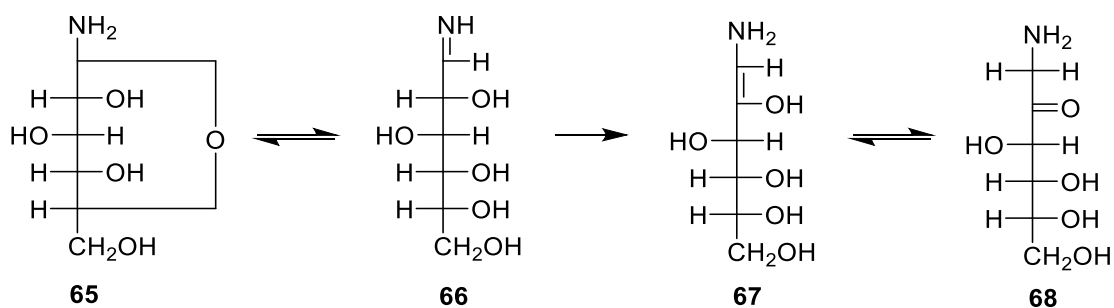
Por último, en la etapa final se presenta la formación de los pigmentos oscuros llamados melanoidinas. Aun cuando no se conoce con exactitud el mecanismo mediante el que se forman estos compuestos, se sabe que dan lugar a diversos polímeros, los cuales implican varios de los compuestos formados en la segunda

fase de la reacción. Los cambios que se presentan están directamente relacionados con los copolímeros que forman pigmentos insolubles.

## 1.6 REORDENAMIENTO DE AMADORI

El reordenamiento, o rearreglo, de Amadori es la primera reacción del conjunto de reacciones conocidas como la reacción de Maillard. Esta transformación se lleva a cabo entre un azúcar reductor y una amina ya sea primaria o secundaria y se realiza en medio ácido, ya que para que se lleve a cabo el reordenamiento es necesario que ocurra una deshidratación. La importancia del reordenamiento de Amadori radica en que permite la introducción sencilla de una amina en la posición C-1 de un carbohidrato.<sup>67</sup>

El mecanismo aceptado para la formación de compuestos de Amadori implica la reacción inicial de un azúcar reductor con un grupo amino para dar la correspondiente glicosilamina, que se reorganiza a la cetosamina correspondiente, también conocida como producto de reordenamiento de Amadori (ARP) (Esquema 18). El conjunto de reacciones que se produce después es de gran importancia en el procesamiento de alimentos para la producción de aroma, sabor y color.<sup>68</sup>



**Esquema 18.** Reordenamiento de Amadori.

Además, esta reacción es una forma de modificación postraduccional de biomoléculas que ha estado relacionada con enfermedades tales como diabetes,

<sup>67</sup> Wrodnigg T. W., Kartusch C., Illaszewicz C., *Carbohydr. Res.*, **2008**, 343, 2057-2066.

<sup>68</sup> Martins S., Marcelis A. T. M., Boekel M., *Carbohydr. Res.*, **2003**, 338, 1651-1663.

cataratas, Alzheimer, amilosis relacionada con diálisis, aterosclerosis y enfermedades de Parkinson, así como envejecimiento fisiológico.

Debido a la complejidad de los productos que se forman a partir de la degradación del ARP, estudios mostraron que las enolizaciones 1,2 y 2,3 de los compuestos de Amadori bajo las condiciones de catálisis ácido/base inician reacciones de  $\beta$ -eliminación, que eventualmente conducen a la formación de intermedios reactivos. La formación de estos intermedios está acompañada por la liberación de aminoácidos. También pueden formarse otros dicarbonilos a partir de la enolización del ARP.<sup>69</sup>

Las reacciones de Amadori no solo se han probado con azúcares y aminas, si no que se han probado con una amplia gama de combinaciones de azúcares con aminas adecuadas. Gottschalk<sup>70</sup> investigó las condiciones de reacción del rearrreglo entre aldosas y aminoácidos y sintetizó los primeros aductos de aminoácidos con fructosa, por ebullición de los componentes en metanol. El grupo carboxilo de los aminoácidos actuó como el catalizador ácido para el reordenamiento de Amadori. Este trabajo abrió una amplia área de investigación biológica.

Además, el grupo de Heyns<sup>71</sup> investigó las reacciones del ácido D-glucurónico con varios aminoácidos y aminas alifáticas primarias y secundarias. Ampliaron la gama de componentes amino empleando taurina o ácidos aminometanosulfónicos como componentes básicos y se encontró que las condiciones de reacción eran diferentes de las de los ácidos aminocarboxílicos, ya que en presencia de ácido oxálico como catalizador ácido, sólo las sales de sodio del ácido aminosulfónico podrían reaccionar con éxito para dar los productos de reordenamiento deseados.

De igual forma, los estudios de los ARP han abierto un amplio panorama de investigación. Se han realizado investigaciones de reordenamientos llevados a

---

<sup>69</sup> Hansen A. L., Berhman E. J., *Carbohydr. Res.*, **2016**, 431, 1-5.

<sup>70</sup> Gottschalk A., Hofmann T., Schieberle P., *J. Agric. Food Chem.*, **2000**, 48, 4301–4305.

<sup>71</sup> Wrodnigg T. M., Eder B., *The Amadori and Heyns Rearrangements: Landmarks in the History of Carbohydrate Chemistry or Unrecognized Synthetic Opportunities Topics in Current Chemistry*, editorial Springer-Verlag Berlin Heidelberg. **2001**.

cabo por un azúcar y una poliamina, dando como resultado que solo algunos productos sufren alguna otra reacción adicional.<sup>72</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los alimentos son esenciales para la vida diaria del ser humano. De ahí obtiene los nutrientes necesarios para su crecimiento y uno de los principales estímulos en la vida diaria. En la actualidad, existen diversos tipos de alimentos, siendo la apariencia, la textura y principalmente el sabor, las propiedades sensoriales que influyen para la aceptación de un alimento.

Los saborizantes son aditivos muy importantes para industria alimenticia, ya que impactan de manera inmediata al consumidor, si el sabor es agradable para el paladar existirá una gran aceptación del mismo.

El compuesto 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, mejor conocido como furaneol, es un saborizante muy usado en la industria alimenticia. Este compuesto se encuentra en las frutas dulces, principalmente la fresa, y es usado en una gran variedad de alimentos como los dulces, bebidas energizantes, refrescos, etc., gracias a sus bajos umbrales de detección y a su sabor a caramelo, lo que lo ha hecho un saborizante muy versátil.

Si bien existen métodos de síntesis reportados para este compuesto, aun se requiere de métodos más eficientes para llevar a cabo su obtención. En el presente proyecto se presenta una serie de estudios sintéticos para la obtención de furaneol, los cuales se basan en el uso de carbohidratos como materias primas, usando como reacción clave del proceso un reordenamiento de Amadori.

---

<sup>72</sup> Hodge J. E., Rist C. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 316–322.

### 3. OBJETIVOS

GENERAL:

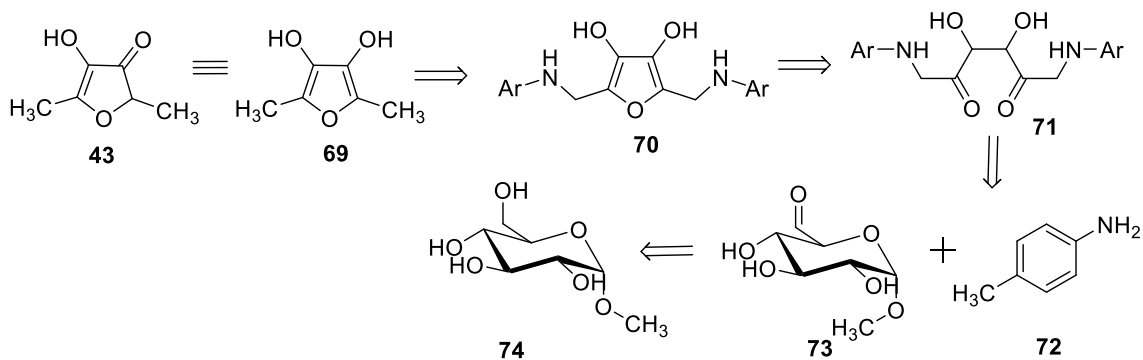
Llevar a cabo la síntesis química de la 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona (furaneol), utilizando metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido y glucosa como materias primas.

PARTICULARES:

- ❖ Llevar a cabo un reordenamiento de Amadori de un azúcar previamente oxidado en C-6, empleando *p*-toluidina y *p*-TsOH como catalizador.
- ❖ Llevar a cabo la oxidación selectiva en C-6 del metilgalactosido utilizando como oxidante TEMPO.
- ❖ Llevar a cabo la caracterización estructural de los intermediarios y productos obtenidos a través de técnicas de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR y EM.

### 4. ESTRATEGIA DE SÍNTESIS

Para la síntesis de este compuesto, se hizo un análisis retro sintético y se propuso una síntesis de Paal-Knorr, la cual utiliza compuestos 1,4-dicarbonílicos como materia prima. Entre las diferentes opciones para obtener el compuesto 1,4-dicarbonílico requerido, se decidió utilizar azúcares, ya que estos compuestos tienen un bajo costo y son accesibles (Esquema 19).

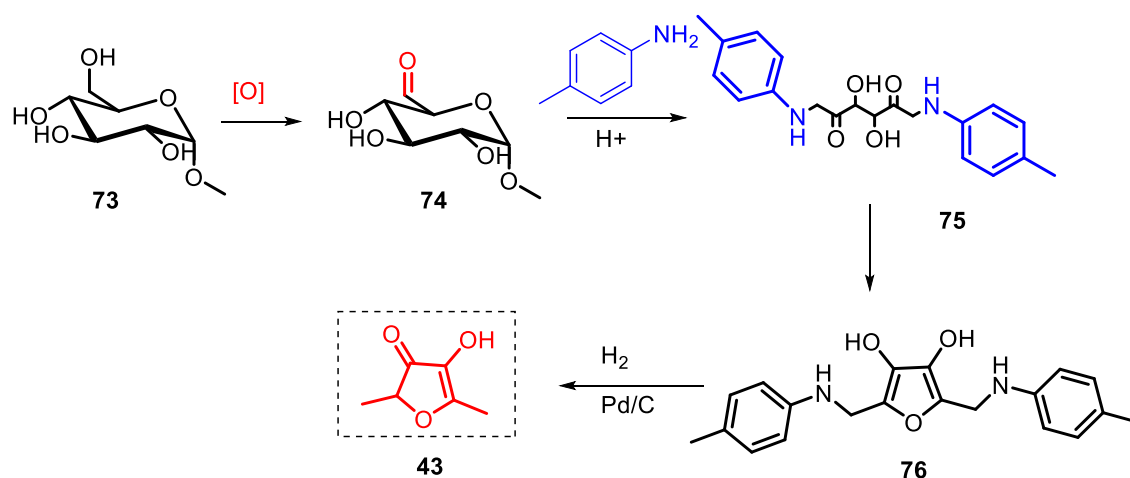


Esquema 19. Análisis retrosintético para el furaneol.

En la estrategia de síntesis propuesta, el furaneol deberá formarse después de la reacción de hidrogenólisis del intermediario **70**, el cual proviene de la ciclación del compuesto 1,4-dicarbonílico **71** de acuerdo al procedimiento tradicional de Paal-Knorr. El paso clave de la síntesis es el doble rearrreglo de Amadori del aldehído-Acetal **73** empleando *p*-toluidina y *p*-TsOH como catalizador. A su vez, el compuesto **73** se podrá preparar mediante la oxidación selectiva del alcohol 1° presente en la estructura del metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido **74**. En caso de ser necesario, los grupos hidroxilo secundarios se protegerán con el grupo trimetilsilano (TMS).

Como se puede apreciar en el esquema 20, la ruta sintética es relativamente corta, y las materias primas son fáciles de conseguir y baratas. Las rutas de síntesis que se propusieron para la formación de furaneol fueron las siguientes partiendo de materias primas diferentes.

Utilizando como materia prima el metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido o glucosa. Esta ruta se planteó con base en lo reportado en Leppänen,<sup>73</sup> donde se logra realizar una oxidación del alcohol primario en la molécula MGP.

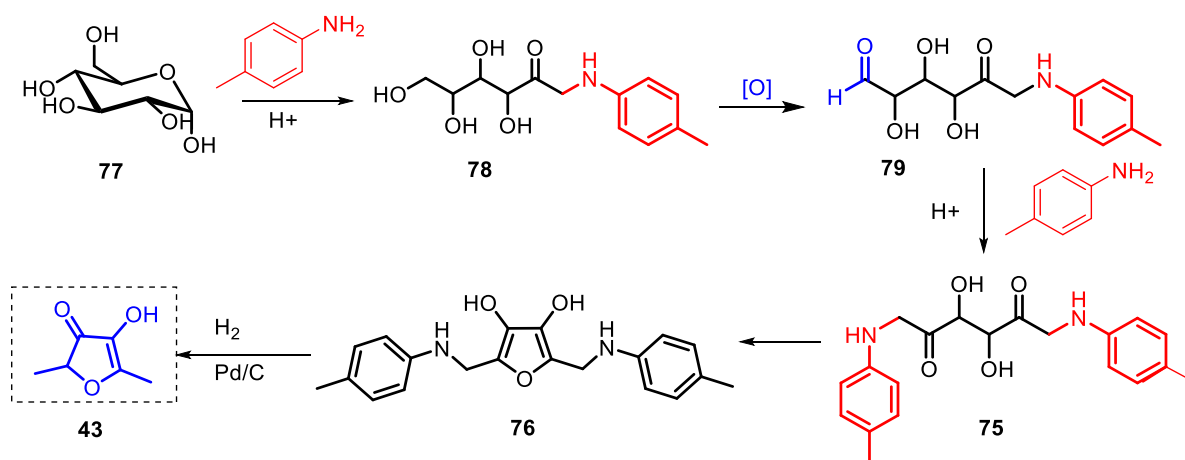


**Esquema 20.** Ruta sintética a partir de MGP.

<sup>73</sup> Leppänen A. S., Pirikka K., Tenkanen M., *Carbohydr. Res.*, **2010**, *345*, 2610-2615.



Utilizando como materia prima la glucosa con un reordenamiento de Amadori como paso inicial.



Esquema 21. Ruta sintética a partir de glucosa.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Formación de MGP con aldehídos en la posiciones C-1 y C-6.

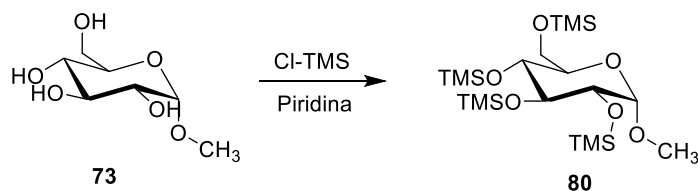
Para la formación del doble aldehído de la molécula MGP en la primera parte de la ruta sintética, se realizó como primer paso una protección total de todos los grupos hidroxilos presentes en la molécula, ya que de esta forma se pudo lograr un mejor manejo del azúcar en presencia de disolventes orgánicos.

Una vez protegidos en su totalidad todos los grupos hidroxilos de la molécula, se realizó una desprotección selectiva en el C-6 para su posterior conversión en un aldehído, mediante una oxidación.

#### **Protección de alcoholes**

De acuerdo con lo reportado en 2009 por Crich,<sup>74</sup> se realizó la protección completa con Cl-TMS, en atmósfera inerte y con piridina como disolvente (Esquema 22).

<sup>74</sup> Crich D., *Carbohydr. Res.*, **2009**, 344, 140-144.



**Esquema 22.** Protección del MGP con TMS.

Se utilizó el Cl-TMS porque es un reactivo fácilmente accesible, además de que la protección se lleva de mejor manera con alcoholes secundarios. Las condiciones que se estudiaron para tratar de optimizar la reacción fueron: el efecto de la temperatura y el tiempo de la reacción (Tabla 5).

**Tabla 5.** Resultados de diferentes condiciones de reacción para una protección total de MGP.

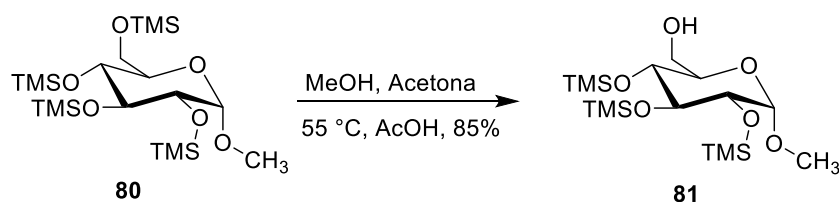
| Reacción | Condiciones      | Temperatura<br>(°C) | Tiempo<br>min. | Rendimiento<br>% |
|----------|------------------|---------------------|----------------|------------------|
| 1        | Piridina, Cl-TMS | 45                  | 45             | 80               |
| 2        | Piridina, Cl-TMS | 45                  | 30             | 85               |
| 3        | Piridina, Cl-TMS | 25                  | 15             | 90               |
| 4        | Piridina, Cl-TMS | 25                  | 30             | Cuantitativa     |

Se logró obtener el compuesto **80**, el cual fue un sólido de color blanco. Debido a que la reacción se llevó a cabo de manera cuantitativa, no hubo la necesidad de purificar el compuesto por cromatografía de columna flash.

### ***Desprotección selectiva***

Para la reacción de desprotección selectiva en el C-6 del compuesto **80**; se probó como primera metodología poner en agitación el compuesto **80** con sílica gel, con lo que se lograba desproteger selectivamente el alcohol primario; sin embargo, este método presentaba algunos problemas donde el principal era el bajo rendimiento. Una revisión bibliográfica permitió encontrar una metodología en la cual la reacción se llevaba a cabo con una mezcla de disolventes Acetona/MeOH

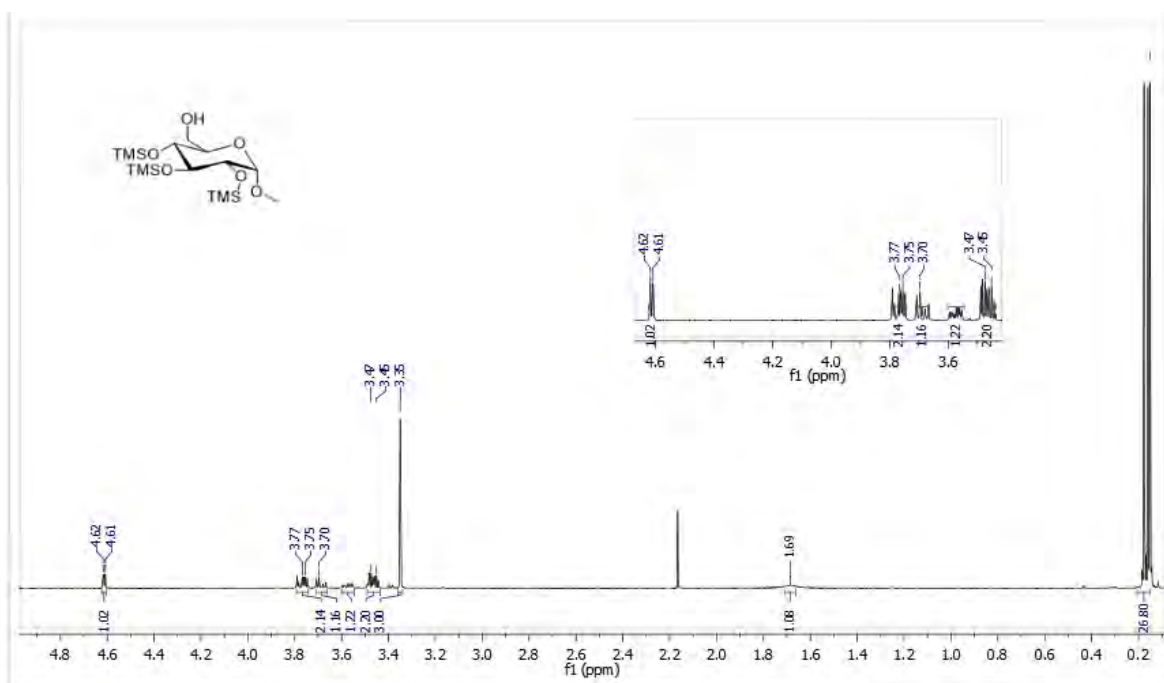
1:1 en presencia de ácido acético bajo agitación por 1 hora a temperatura ambiente (Esquema 23).<sup>75</sup>



**Esquema 23.** Desprotección selectiva de TMS-MGP.

Una revisión bibliográfica permitió encontrar una metodología donde la reacción se llevaba a cabo con una mezcla de disolventes Acetona/MeOH 1:1 en presencia de ácido acético bajo agitación por 1 hora a temperatura ambiente.

Se utilizó una concentración de 0.2 M en la disolución de ácido acético, ya que en lo reportado no se mencionaba la concentración utilizada y por último se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, logrando obtener el producto **81** en un rendimiento del 85%.

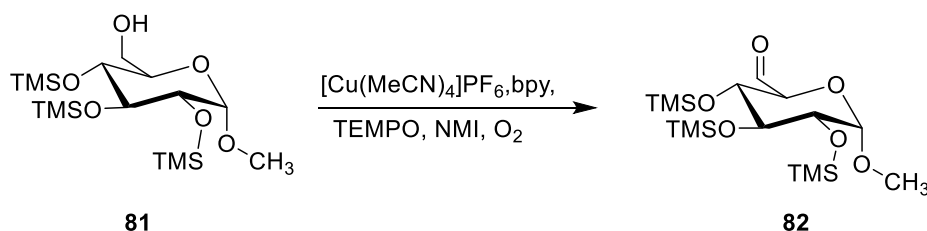


<sup>75</sup> Fan W., Wu Y., Li X., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011** 46, 3651-3661.

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H nos presenta una señal en doblete en la zona de 4.62 y 4.61 ppm con una integración de 1, la cual identifica el protón ubicado en el carbono anomérico; encontrándose también en la zona de 3.77 ppm con una integración de 2H que pertenecen al C-6 del grupo hidroxilo. En la zona se ve un multiplete característico de los azúcares de 3.45-3.75 ppm integrando para 4H y junto a esta, se encuentra señal en 3.35 ppm con una integración de 3 el cual representa el metilo presente en el grupo éter de la molécula; en la zona de 1.69 ppm con una integración de 1.08 representando el hidrogeno del grupo hidroxilo del C-6. Y por último, en la zona de 0.1 ppm encontramos las señales características correspondientes al grupo protector TMS.

### **Oxidación del alcohol en C-6**

Una vez que se llevó a cabo la formación del compuesto **81**, se realizó una reacción de oxidación a un aldehído a través de una reacción propuesta por Azemá en 1980. La molécula **81** se disolvió en acetonitrilo y se agitó con [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub>, bipyridina, *N*-metilimidazol y TEMPO por un tiempo de 6 h cabe mencionar que en el artículo referenciado los tiempos variaban dependiendo de la molécula.<sup>76</sup> Una vez concluido el tiempo de reacción, se trabajó la mezcla y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel. En esta reacción, se presume que la bipyridina y el TEMPO forman un complejo con el Cu, el cual actúa como catalizador y el O<sub>2</sub> del ambiente es el oxidante de la reacción. (Esquema 24).

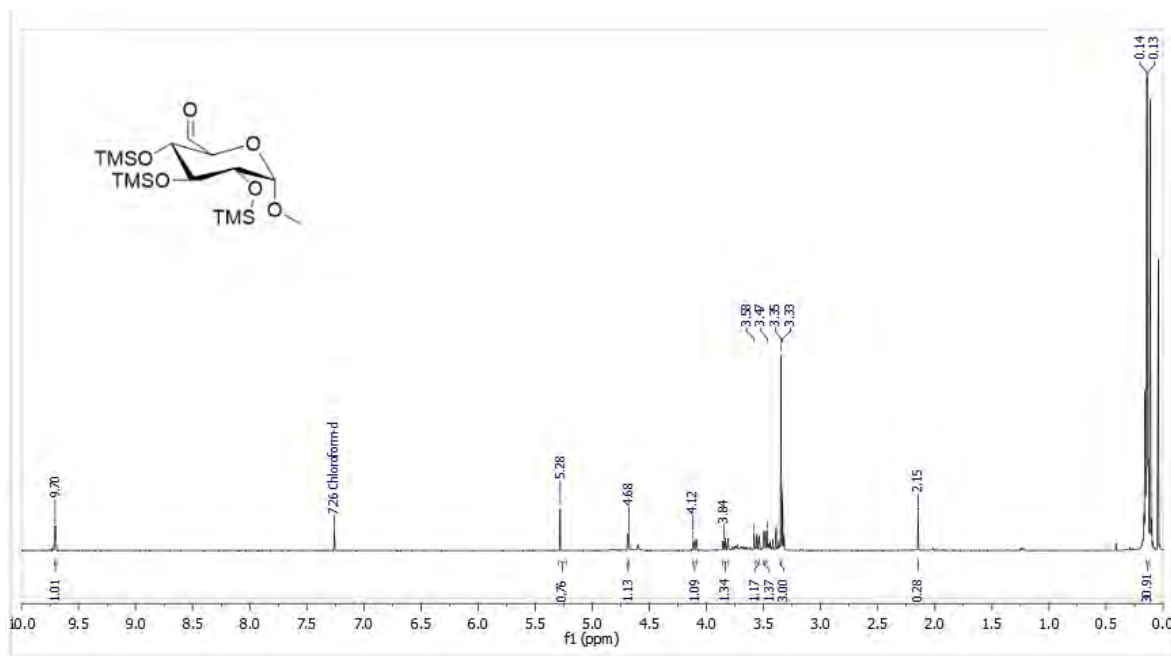


**Esquema 24.** Oxidación del compuesto **81**.

Después de la purificación, se obtuvieron 3 fracciones: la primera contenía el exceso de bipyridina, la segunda fracción contenía el compuesto **82** y la última

<sup>76</sup> Azemá L., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, *8*, 717-722.

fracción contenía la materia prima; el complejo de cobre junto con el TEMPO se quedaron retenidos en la columna.



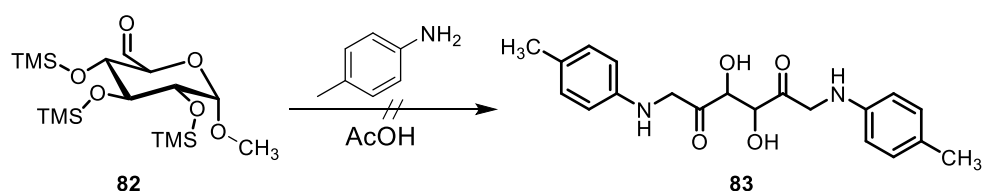
El espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  seguimos encontrando en la zona de 3.51 ppm el multiplete característico de los azúcares, en comparación del espectro anterior, estas señales se desplazan a campo bajo; en la zona de 3.33 ppm seguimos encontrando la señal del metilo correspondiente al grupo éter de la molécula; seguimos encontrando en la zona de 0.14 ppm las señales características del grupo protector TMS. En 5.28 ppm se sigue encontrando la señal que corresponde al protón carbono anomérico.

Y por último, se encuentra la señal que demuestra que si se llevó a cabo la oxidación en 9.70 ppm con una integración de 1 para localizar al protón del aldehído ubicado en el C-6.

### **Doble reordenamiento de Amadori en una molécula de azúcar**

Una vez obtenido el compuesto **82** se dispuso a realizar un doble reordenamiento de Amadori. El procedimiento plantea la reacción entre un aldehído y una amina; en este caso p-toluidina, en presencia de EtOH y como catalizador AcOH, la

mezcla de reacción se deja agitando por 12 h. Al ser un doble reordenamiento se pusieron 2 eq tanto de la amina como del catalizador (Esquema 25).<sup>77</sup>



**Esquema 25.** Reacción de doble reordenamiento de Amadori.

Sin embargo, los resultados no fueron favorables, ya que lo que se recuperaba era el exceso de *p*-toluidina y una mezcla del aldehído fragmentado. Gracias al seguimiento de la reacción por cromatografía en capa fina se pudo observar que se formaba un 3er compuesto; sin embargo, en el tratamiento final de la reacción se perdía. Una segunda metodología<sup>78</sup> sugería un calentamiento en la reacción. Se realizó un pequeño cambio de acuerdo a esta metodología, ya que en lugar de realizar un calentamiento convencional se realizó por medio de un reactor de microondas (MW), donde algunas de las condiciones y de los resultados se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Resultados obtenidos por diferentes condiciones en doble reordenamiento de Amadori.

| REACCIÓN | METODOLOGIA   | TIEMPO  | RESULTADOS                         |
|----------|---------------|---------|------------------------------------|
| 1        | Reflujo, 50°C | 50 min. | Materia prima, compuesto muy polar |
| 2        | MW, 50°C      | 30 min. | <i>p</i> -toluidina, 2do compuesto |
| 3        | MW, 50°C      | 45 min. | <i>p</i> -toluidina, 2do compuesto |
| 4        | MW, 50°C      | 1 h.    | <i>p</i> -toluidina, 2do compuesto |

Los resultados obtenidos en las reacciones que se realizaron con calor mostraron un cambio significativo y este era que cuando se monitoreaba la reacción por

<sup>77</sup> Wrodnigg T. M., *Carbohydr. Res.*, **2008**, 343, 2057–2066.

<sup>78</sup> Shu L., Shen Y., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4963-4965.

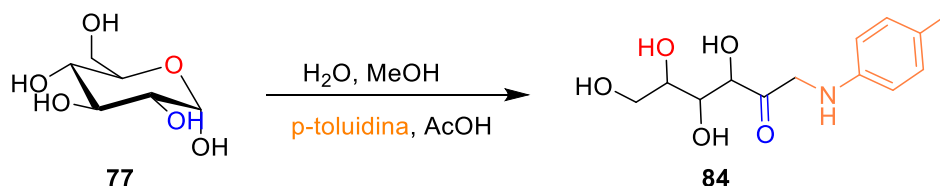
cromatografía en capa fina se lograban observar 2 productos cuando se revelaba por UV, el primer compuesto pertenecía a la *p*-toluidina por lo que el segundo compuesto era el de interés.

Cuando se realizaba el tratamiento final de la reacción, cabe mencionar que al eliminar el disolvente a presión reducida, la reacción cambiaba de un color naranja claro a un café rojizo. La purificación de la mezcla de reacción se realizó por cromatografía en columna de sílica gel con una mezcla de disolventes Hex/AcOEt 1:1. Sin embargo, no se pudo identificar el 2o compuesto. Seguía apareciendo en el punto de aplicación el aldehído fragmentado.

Como reportaron Turner<sup>79</sup>, Gallas<sup>80</sup> y Gloe<sup>81</sup> la reacción de reordenamiento de Amadori con glucosa, se realizaba con relativa facilidad por lo que se decidió continuar con la segunda propuesta de síntesis.

### Obtención de Reordenamiento de Amadori en glucosa

Para llevar a cabo un reordenamiento de Amadori, se tomó la metodología propuesta por Azemá.<sup>76</sup> la cual consistió en hacer reaccionar glucosa con *p*-toluidina en AcOH 2N como catalizador. Se dejó en agitación por 30 min. y una vez terminado el tiempo se diluyó en EtOH para después dejarse a una temperatura de 0°C por 12 h (Esquema 26).



**Esquema 26.** Reacción reordenamiento de Amadori usando glucosa como sustrato.

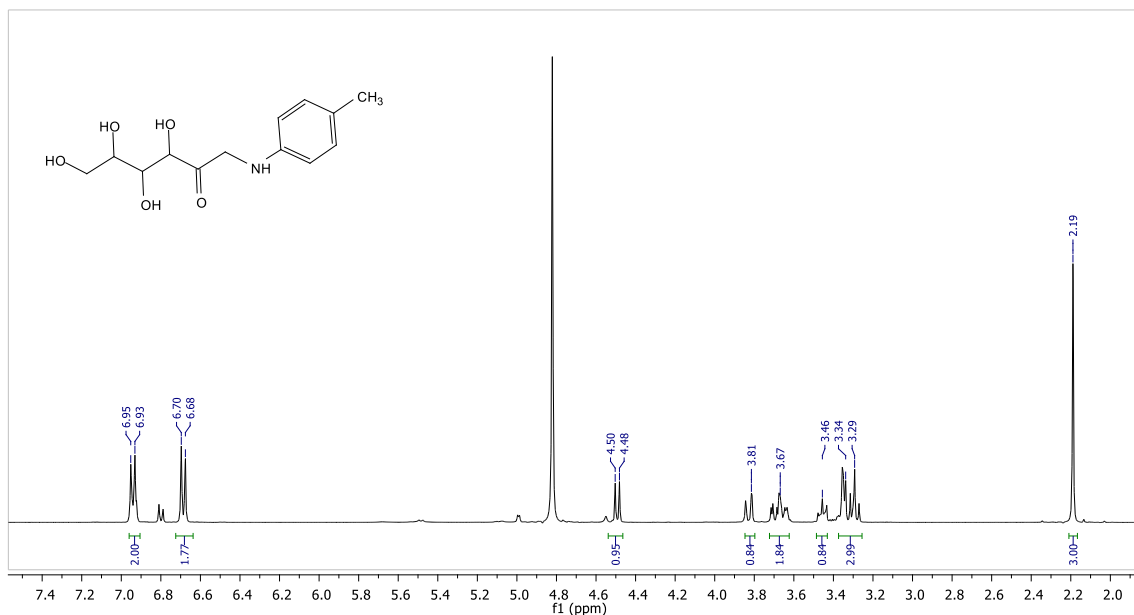
Después de que transcurrió el tiempo de la reacción. se formó un precipitado que fue aislado por filtración como un polvo blanco en un rendimiento de 86%. Sin

<sup>79</sup> John J. Turner, *Tetrahedron Letters* **1999** 40, 7039-7042.

<sup>80</sup> Gallas, *J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1619–1629.

<sup>81</sup> Gloe, *J. Org. Chem.* **2015**, 11, 1096–1104.

embargo no siempre era posible obtener el precipitado y en estos casos se concentraba la mezcla de reacción hasta formar una pasta color ambar y se agregaba AcOEt para lograr que precipitara el producto deseado.



El espectro anterior muestra 2 dobletes en la zona de 6.95 y 6.70 ppm, señales que pertenecen a los protones que forman el sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> del anillo aromático, cada doblete integra para 2H, una señal que integra para 3 en la zona de 2.19 ppm, la cual muestra los 3 protones ubicados en el metilo de la *p*-toluidina, una señal en 4.5 que integra para 1 que ubica al protón al carbono α de la cetona. Los multipletes de las zonas 3.29 a 3.81 que pertenecen a los protones ubicados a lo largo de la cadena. Y por último en 3.67 se encuentra una señal que integra para 2 que pertenece a los 2 protones ubicados en el carbono α de la cetona y de la amina.

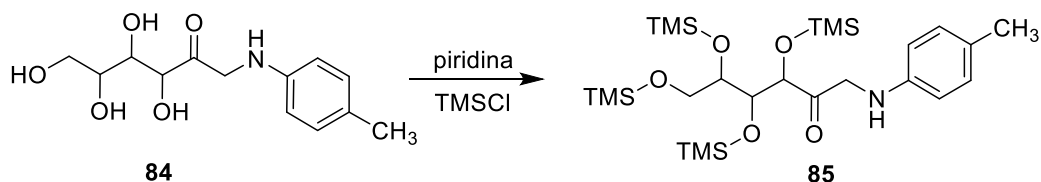
### Oxidación del alcohol en C-6

Una vez obtenido el compuesto **84** se dispuso a realizar una oxidación en C-6 a un aldehído. Para esto, se siguió la metodología antes planteada y para un mejor manejo de la reacción se protegieron todos los grupos hidroxilos, de igual forma con el grupo protector Cl-TMS.



### **Protección de alcoholes**

Con la metodología antes utilizada, se realizó la protección de todos los grupos hidroxilos del compuesto **84**, se disolvió en piridina y se fue agregando lentamente Cl-TMS; previamente destilado, en un baño de agua (Esquema 27).



**Esquema 27.** Obtención del compuesto **85**.

La reacción duró 30 min; después de su respectivo trabajo de reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina. Este mostró que no existía algún otro producto más, por lo que solo fue necesario concentrar la mezcla de reacción para obtener el compuesto **85**.

### **Desprotección selectiva**

Para la desprotección selectiva se ocupó la metodología empleada anteriormente para la obtención del compuesto **81**, agitando en una disolución MeOH/acetona 1:1 el compuesto **85** con AcOH 0.2 M como catalizador. Sin embargo, pasando el tiempo de reacción el producto esperado no se obtuvo con un buen rendimiento, además de la aparición de varios subproductos indeseados.

Con base en estos resultados , se propuso una metodología, la cual presenta una pequeña modificación a la metodología antes utilizada. En lugar de utilizar AcOH como catalizador, se emplea acido cítrico. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7.

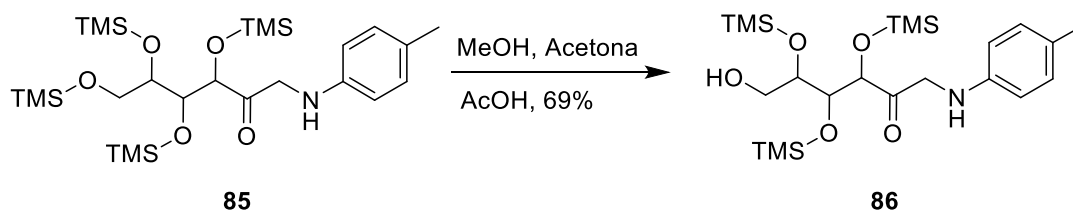
**Tabla 7.** Desproteccion selectiva del compuesto **85**.

| Reacción | Condiciones                 | Tiempo  | Rendimiento % |
|----------|-----------------------------|---------|---------------|
| 1        | MeOH, Acetona, AcOH (0.2M)  | 1 h     | 20            |
| 2        | MeOH, Acetona ácido cítrico | 30 min. | 5             |
| 3        | MeOH, Acetona AcOH (0.1M)   | 1 h     | 69            |
| 4        | MeOH, Acetona AcOH (0.1M)   | 1.15 h  | 40            |

Como se observa en la Tabla 7, los resultados con el ácido cítrico no son muy favorables para la desprotección selectiva; de hecho, el uso de este ácido logra una completa desprotección del compuesto **85**.

Se decidió seguir con la metodología anteriormente planteada, tomando en cuenta los resultados obtenidos; se ocupó nuevamente AcOH como catalizador pero en una concentración menor (0.1 M). Esta modificación en la concentración del AcOH permitió que el rendimiento aumentara considerablemente y no se obtuvieran más subproductos.

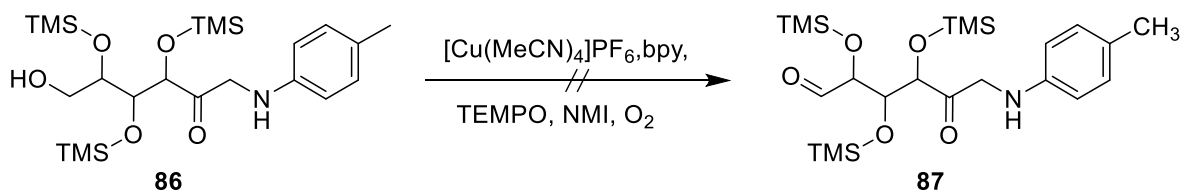
Debido a que las protecciones de los alcoholes secundarios en la molécula eran muy lábiles, se decidió realizar la purificación por cromatografía de columna flash con alumina neutra para evitar desprotecciones por la acidez de la sílica. Con esto se pudo obtener el compuesto **86** (Esquema 28).



**Esquema 28.** Desprotección selectiva de un alcohol primario del compuesto **85**.

### Oxidación del alcohol en C-6

Para la oxidación del compuesto **86** para la obtención de un aldehído en el C-6 se probó de igual forma por la metodología propuesta por Azemá<sup>82</sup>, disolviendo el compuesto **86** en acetonitrilo, para posteriormente agregar  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ , bipyridina, *N*-metilimidazol y TEMPO. Esta metodología se probó a diferentes tiempos. Sin embargo los resultados obtenidos mostraron que no ocurrió la oxidación. Después de 72 h de reacción la mezcla mostro que se seguía teniendo la materia prima (Esquema 29).



Se decidió utilizar la metodología propuesta Koguchi<sup>83</sup> en la cual se utiliza como oxidante el IBX, junto con AcOEt como disolvente bajo calentamiento a reflujo. La oxidación si se llevó a cabo y se logró la obtención del aldehído. Sin embargo el compuesto **87** se desprotege totalmente por lo que en el espectro aparecen también señales de otros carbonilos por lo que finalmente se optó por no utilizar esta metodología.

### Serie de azúcares

Al llevar acabo la oxidación en C-6 en el MGP en buenos rendimientos, se decidió probar las metodologías ya establecidas en una serie de diversos azúcares para lograr una activación de los C-1 y C-6.

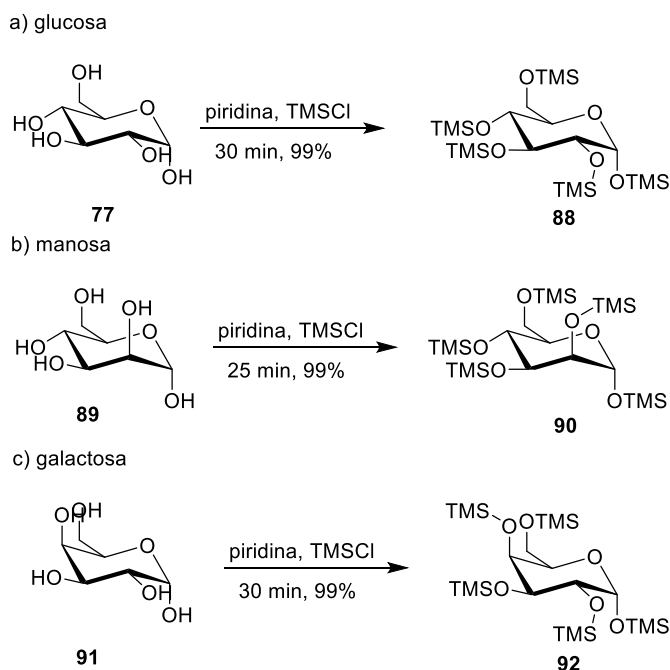
Uno de los azucares que se probaron fue la glucosa; la diferencia que presenta con el azúcar previamente utilizado (MGP), es la presencia de un grupo metilo el cual confería una mayor estabilidad en el MGP al momento de realizar la desprotección selectiva.

<sup>82</sup> Azemá L., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2000**, 8. 717-722.

<sup>83</sup> Koguchi S., Mihoya A., Mimura M., *Tetrahedron*, **2016**, 72. 7633-7637.

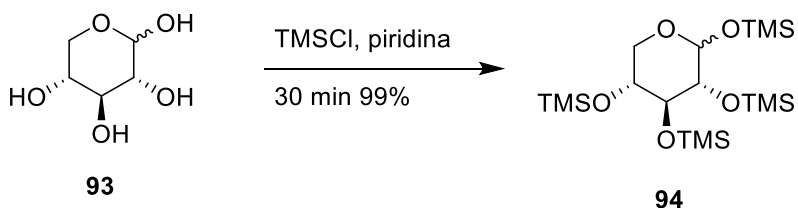
Los azúcares que se probaron fueron la glucosa, manosa, la galactosa y la xilosa como aldosas formando un anillo de 6 miembros y por último el sorbitol (un polialcohol).

Para realizar la protección total de los azúcares, se siguió la metodología planteada anteriormente; los tiempos de reacción fueron variando de entre 25 a 30 min, tiempo en el cual la reacción se llevó de forma cuantitativa (Esquema 30).



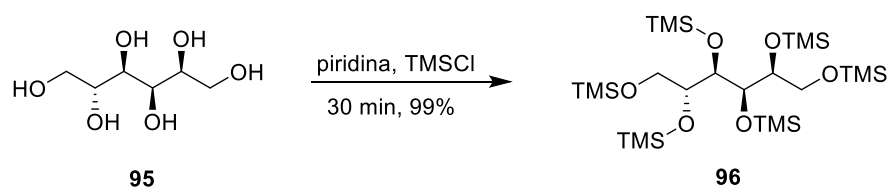
**Esquema 30.** Protección de una serie de azúcares.

Una vez probaba la protección de los alcoholes que forman anillos de 6, se probó la reacción con la xilosa quien es un azúcar reductor, pero la cual es otro tipo de piranosa al solo tener 4 grupos hidroxilos en la molécula; la reacción se llevó a cabo en atmósfera de  $N_2$ , con piridina como disolvente y por último agregando el Cl-TMS para realizar la protección total (Esquema 31).



**Esquema 31.** Protección de la xilosa con TMS.

Con resultados muy favorables para las protecciones de varias aldosas, la prueba definitiva sería la protección de un polialcohol (sorbitol, Esquema 32).



**Esquema 32.** Protección del sorbitol con TMS.

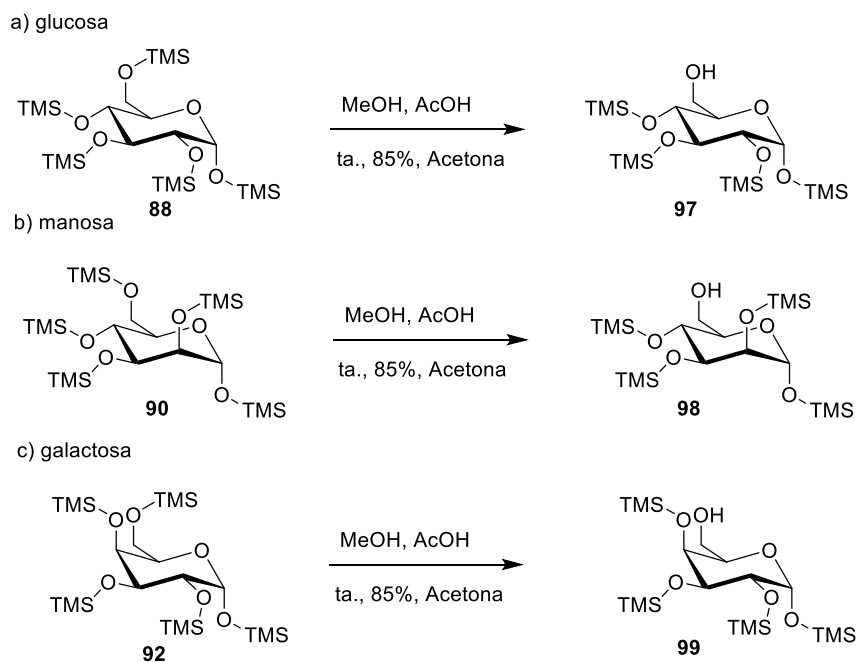
Cabe mencionar que aunque se veía de manera muy trivial la protección, al ser una molécula de cadena lineal habría que tomar en cuenta el volumen que la molécula tendría, por lo que en la metodología empleada se modificó el tiempo de reacción (Tabla 8).

**Tabla 8.** Protección del compuesto 95.

| Método | Condiciones             | Tiempo min. | Rendimiento % |
|--------|-------------------------|-------------|---------------|
| 1      | Piridina, Cl-TMS, 25 °C | 20          | 95            |
| 2      | Piridina, Cl-TMS, 25 °C | 35          | 90            |
| 3      | Piridina, Cl-TMS, 25 °C | 45          | 85            |

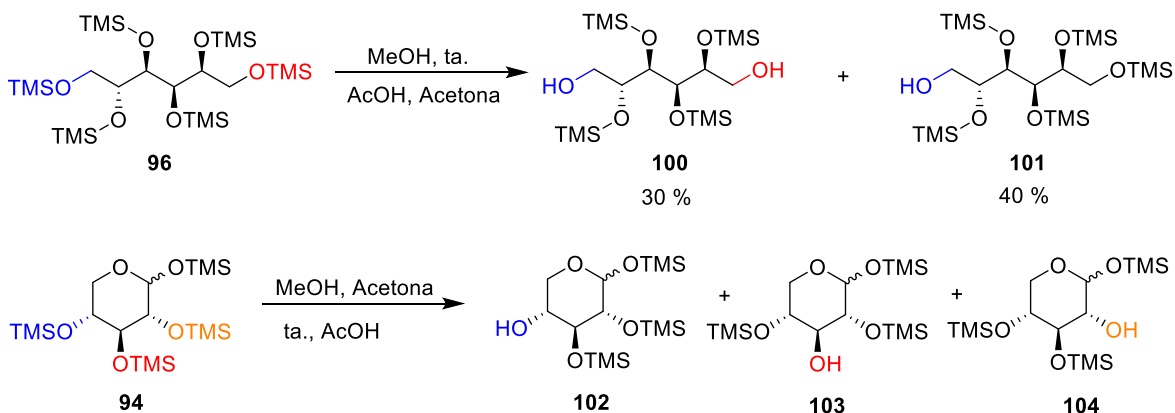
Los resultados de la tabla demuestran que conforme se incrementa el tiempo de reacción no solo no se consigue proteger completamente la molécula, sino que además ocurren varias desprotecciones de la molécula.

Habiendo obtenido los azúcares protegidos, se realizaron las posteriores desprotecciones selectivas. Para esto, se utilizó la metodología empleada para la desprotección del compuesto 85 en el esquema 28, la cual hace uso de una mezcla de disolventes 1:1 MeOH/ Acetona y AcOH con una concentración 0.1 M para realizar la desprotección (Esquema 33).



**Esquema 33.** Desprotección selectiva de serie de azúcares de anillos de 6 miembros.

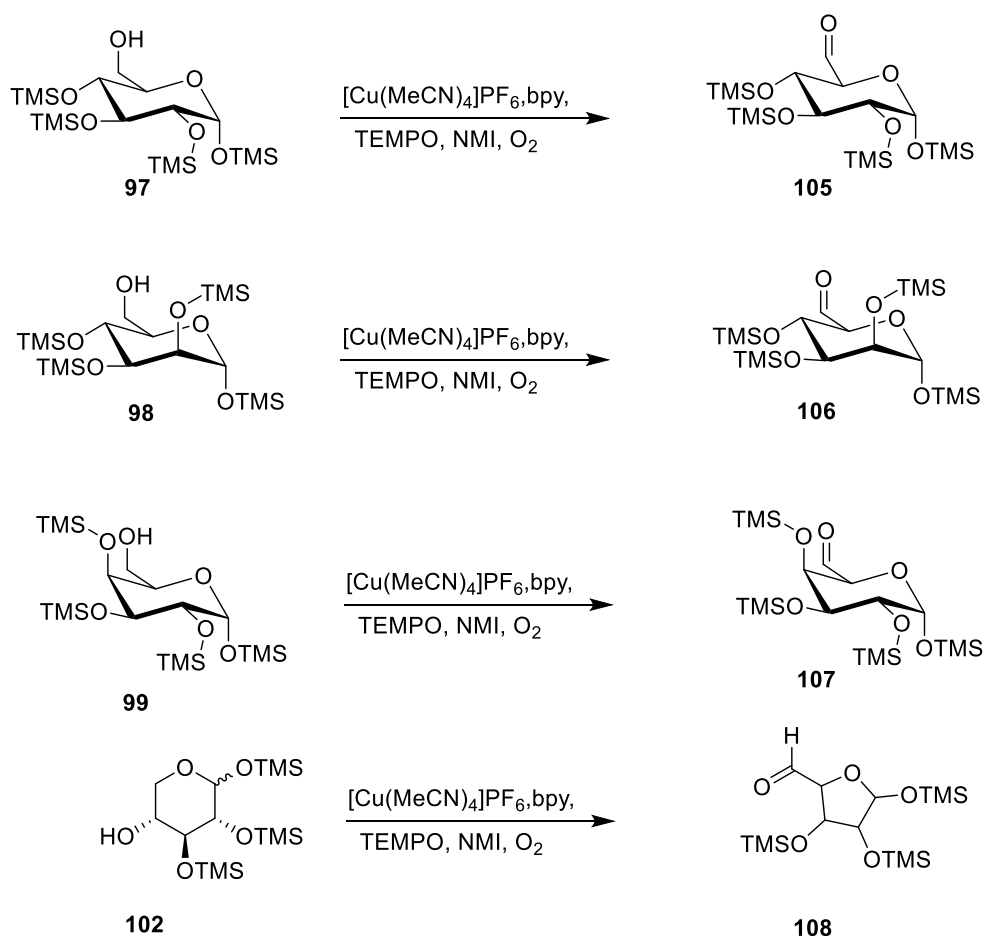
Los resultados variaron dependiendo de la molécula, e incluso lo que se obtenía a determinado tiempo eran diferentes subproductos, o diferentes desprotecciones de los diferentes alcoholes protegidos. En el caso particular del sorbitol, este se desprotegía a lo largo del tiempo. En el caso de la xilosa, la desprotección no se obtuvo con un rendimiento tan alto debido a la aparición de los probables subproductos **103** y **104** pasando el tiempo de reacción (Esquema 34).



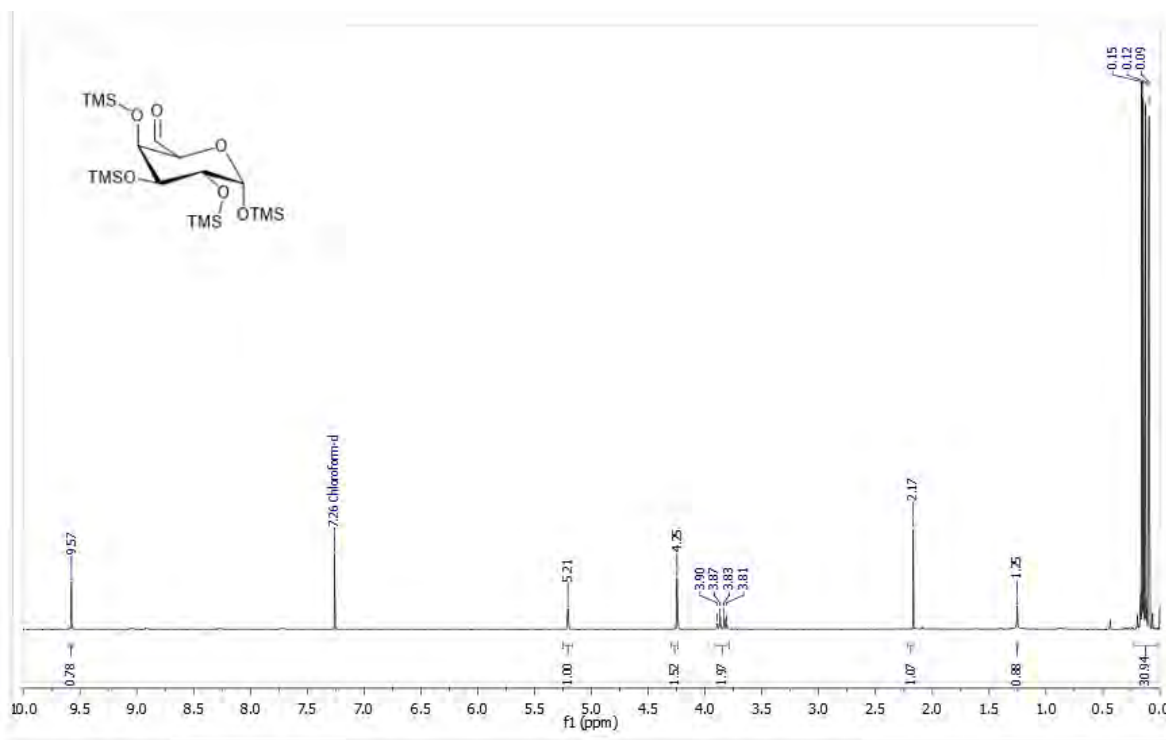
**Esquema 34.** Desprotección selectiva en xilosa y sorbitol.

Una vez que se llevaron a cabo las desprotecciones selectivas de la serie de azúcares, se empleó la metodología antes utilizada para la formación de aldehídos; sin embargo, se presentaron dificultades para la purificación de los compuestos **100** y **101** por lo que no se pudo probar la reacción de oxidación en estos compuestos.

Las oxidaciones de los compuestos **97**, **98**, **99** y **102** se realizaron sin ninguna complicación (Esquema 35). Se obtuvieron los aldehídos correspondientes de cada uno de los compuestos y las purificaciones de cada uno de los aldehídos se realizaron por cromatografía de columna en alúmina neutra para evitar una posible desprotección por la acidez de la sílica.



**Esquema 35.** Reacciones de oxidación en serie de polialcoholes.



Se muestra el espectro de  $^1\text{H}$  de la oxidación del compuesto **107**. En el espectro se pueden observar, en la zona de 0.15 las señales características del grupo protector TMS, se sigue observando en la zona de 3.80 ppm el multiplete característico de una azúcar que integra para 2H y en la zona de 5.21 ppm se sigue observando la señal correspondiente al protón ubicado en el carbono anomérico. Por último y muestra que si se realizaron las oxidaciones correspondientes se encuentra en la zona de 9.57 ppm una señal que corresponde al protón perteneciente al grupo aldehído del C-6.

Cabe mencionar que los espectros de la serie de azúcares para las oxidaciones fueron bastante similares.

## 6. CONCLUSIONES

- No se logró completar la síntesis de la 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona (furaneol), utilizando metil- $\alpha$ -D-galactopiranosido y un doble rearrreglo de Amadori como reacción clave.



- El uso de glucosa como materia prima, *p*-toluidina y *p*-TsOH como catalizador permitió obtener el producto de Amadori.
- Se desarrolló un procedimiento novedoso que utiliza TEMPO para la oxidación en C-6 de las aldohexosas glucosa, manosa y galactosa, así como en C-5 de la aldopentosa xilosa.
- El procedimiento desarrollado permite obtener dialdehídos derivados de carbohidratos, lo cual no se había reportado hasta el momento.
- Cuando los dialdehídos obtenidos se sometieron al doble rearrreglo de Amadori, solo se obtuvieron productos de fragmentación, además de materias primas sin reaccionar.
- Todos los intermediarios y productos fueron caracterizados satisfactoriamente usando una combinación de métodos espectroscópicos (IR, RMN) y espectrométricos (EM).

## PERSPECTIVAS

El futuro para este proyecto luce prometedor, aunque no se haya logrado obtener el compuesto deseado. Se realizaron varios avances en ambas rutas sintéticas propuestas. Aún falta investigar sobre la realización de un doble reordenamiento de Amadori en los aldehídos de los C-1 y C-6. Por otro lado, al tener que ser una metodología experimental nueva, se debe realizar algunos cambios con respecto a los que existen reportados para la síntesis de un solo reordenamiento de Amadori, con lo cual se planea hacer un seguimiento a través de RMN en cada intermediario para saber el motivo de las fragmentaciones y así poder elegir condiciones más adecuadas para la síntesis, ya sea un control de pH o de tiempo de la reacción.

Por último, con las rutas propuestas es posible que se pueda obtener el compuesto furaneol. Sin embargo, se requiere de más investigación, pero en el caso de que lograra completar esta síntesis promete ser la base para una serie de metodologías que tengan como materia prima carbohidratos.

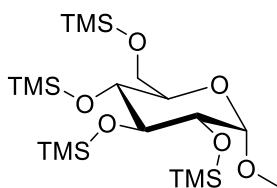
## 7. DISEÑO EXPERIMENTAL

### 7.1 MÉTODOS GENERALES

Los reactivos y disolventes para reacciones fueron obtenidos de SIGMA-ALDRICH. Los disolventes anhidros fueron destilados sobre  $\text{CaH}_2$  y en el caso especial de la piridina fueron agitados solamente con KOH. Los disolventes anhidros fueron almacenados en frascos de color ámbar, sobre mallas moleculares y totalmente sellados. Para los experimentos que eran sensibles a la humedad, se llevaron a cabo en matraces secados en una estufa y tapados por un septum. Para los experimentos con calentamiento estos se realizaron con baños de aceite.

El progreso de las reacciones fue monitoreado por TLC con placas de vidrio recubiertas por sílica gel y los reveladores ocupados fueron luz UV, cámara de yodo ó revelador de cerio/ácido fosfomolibdico. Para identificar los productos obtenidos y cada uno de los subproductos, se realizaron sus respectivos análisis en resonancia magnética nuclear (RMN), IR y de masas.

Los espectros se obtuvieron usando espectrómetros Agilent MR (400 MHz) y Agilent Unity Inova (300 MHz), empleando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los espectros de IR se obtuvieron con un equipo Perkin-Elmer Spectrum 400 FT-IR/FIR espectrómetro con ATR. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Jeol SX-102<sup>a</sup>.



2-metoxi-6-((trimetilsilil)oxi)metil-tetrahidro-2H-piran-3,4,5-trililtris(oxi)tris(trimetilsilano).

(80)

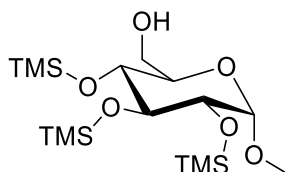
En un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se colocó metilglucopiranosido (500 mg, 5.57 mmol) en piridina previamente seca (4 mL), se agregó TMS lentamente (1.53 mL, 4.8 eq.), en un baño de agua hielo y se agitó

por 30 min. Una vez que terminó el tiempo de agitación se agregó 50 mL de una mezcla de disolvente hexano/acetato de etilo 1:1 % (v/v), se realizaron 3 lavados con 30 mL de agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna de sílica gel, (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 8:2) obteniéndose 1.15 g de producto puro **80**, con un rendimiento del 93%. Dependiendo de la cantidad de muestra se obtiene; un sólido blanco (si la cantidad de muestra es poca) o un líquido espeso translucido.

**IR-FT ATR**  $\nu_{max}$ : 3285, 2952, 1258, 1053, 1010, 836, 541.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.00 (d, J = 6Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, J = 6Hz, 2H), 3.71-3.67 (m, J = 9Hz, 2H), 3.42-3.39 (m, J = 9Hz, 1H), 3.33-3.31 (dd, J = 9Hz, 1H), 0.17-0.10 (m, J = 9Hz, 45H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 98.9, 73.4, 72.4, 71.8, 70.9, 60.5, 53.8, 1.1, 0.6, 0.3.



(6-metoxi-3,4,5-tris((trimetilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol. (**81**)

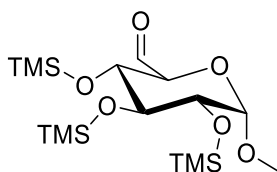
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó el compuesto **80** (1 g, 1.85 mmol), y se disolvió en 15 mL de una mezcla Acetona/MeOH 1:1.5 % (v/v) y se adicionó gota a gota AcOH 0.1 M (1 mL, 13.19 mmol) hasta observar una disolución de color blanquizca. Se dejó en agitación por 1 h a temperatura ambiente. Una vez terminado el tiempo de reacción los disolventes orgánicos se eliminaron por evaporación a presión reducida, a la mezcla sobrante se agregó 50 mL de AcOEt y se realizaron 3 lavados con 25 mL de agua, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico nuevamente se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna de sílica gel, (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9.5:0.5 a 8:2) obteniéndose 780 mg de

producto puro **81**, con un rendimiento del 90%. Se obtuvo un sólido de color blanco.

**IR-FT ATR**  $v_{max}$ : 3529, 3286, 2955, 2923, 1246, 1050, 835, 747, 680.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.62 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.70 (c, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.35 (s, J = 6 Hz, 3H), 0.18-0.15 (m, J = 9Hz, 27H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 99.9, 74.8, 73.7, 71.9, 71.5, 61.9, 54.9, 1.3, 0.8, 0.5.



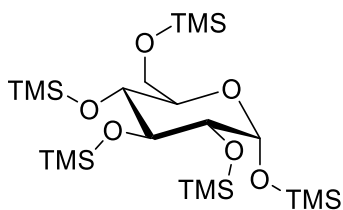
6-metoxi-3,4,5-tris((trimetilsilil)oxi)tetrahidro-2H-pirano-2-carbaldehído. (**82**)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó el compuesto **81** (500 mg, 1.22 mmol), en acetonitrilo y se agregó hexafluorofostato tetracianonitrilo de cobre I (20 mg 0.1 eq.), biperidina (10 mg 0.05 eq.), metil-imidazol (0.097 mL 0.1 eq.) y TEMPO (10 mg 0.05 eq.) y se dejó en agitación por 6 h. Una vez terminado el tiempo de reacción se filtró con un embudo sinterizado y el disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna de sílica gel, (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9:1 a 8:2) obteniéndose 435 mg de producto puro **82**, con un rendimiento del 87%. Se obtuvo un sólido de color blanco.

**IR-FT ATR**  $v_{max}$ : 3409, 2956, 2904, 1250, 1045, 835, 754.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.70 (d, J = 6Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, J = 6Hz, 1H), 3.58-3.47 (m, J = 6Hz, 1H), 3.50-3.47 (m, J = 6Hz, 2H), 3.35 (s, J = 6Hz, 3H), 0.16-0.13 (m, 27H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 198.5, 100.2, 74.6, 73.1, 72.7, 61.8, 55.4, 1.2, 0.8, 0.4.



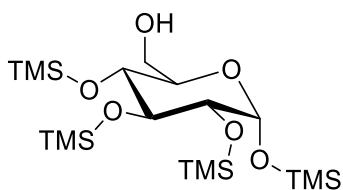
6-((trimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetrail)tetrakis(oxi)tetrakis(trimetilsilano). (**88**)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó glucosa (500 mg, 2.78 mmol) en piridina previamente seca (4.5 mL), se agregó TMS lentamente (2.06 mL, 6 eq), en un baño de agua hielo y se agitó por 40 min. Una vez que terminó el tiempo de agitación se agregó 50 mL de una mezcla de disolvente hexano/acetato de etilo 1:1 % (v/v), se realizaron 3 lavados con 30 mL de agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna de sílica gel, (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 8:2) obteniéndose 1.42 g de producto puro **88**, con un rendimiento del 95%. Se obtuvo un líquido espeso translucido.

**IR-FT ATR**  $\nu_{max}$ : 3295, 2924, 1358, 1253, 1011, 843, 555.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.00 (d, J = 6Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, J = 6Hz, 2H), 3.71-3.67 (m, J = 9Hz, 2H), 3.42-3.39 (m, J = 9Hz, 1H), 3.33-3.31 (dd, J = 9Hz, 1H), 0.17-0.10 (m, J = 9Hz, 45H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 98.1, 93.8, 73.9, 72.4, 72.2, 62.3, 1.2, 0.9, 0.2



(3,4,5,6-tetrakis((trimetilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol. (**97**)

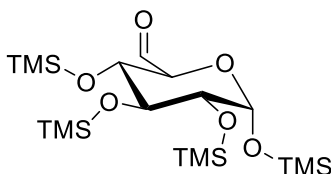
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó el compuesto **88** (1 g, 1.85 mmol), y se disolvió en 15 mL de una mezcla Acetona/MeOH 1:1.5 % (v/v) y se adiciono gota a gota AcOH 0.1 M (1 mL, 13.19 mmol) hasta observar una disolución de color blanquizca. Se dejó en agitación por 1 h a temperatura

ambiente. Una vez terminado el tiempo de reacción los disolventes orgánicos se evaporó a presión reducida, a la mezcla sobrante se agregó 50 mL de AcOEt y se realizaron 3 lavados con 25 mL de agua, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico nuevamente se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna de sílica gel, (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9.5:0.5 a 8:2) obteniéndose 694 mg de producto puro **97**, con un rendimiento del 80%.

**IR-FT ATR**  $\nu_{max}$ : 2956, 2904, 1248, 1075, 832, 748, 684.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.01 (d, J = 9Hz, 1H), 3.81-3.65 (m, J = 9Hz, 4H), 3.47-3.42 (m, J = 9Hz, 1H), 3.35-3.32 (dd, J = 9Hz, 1H), 1.70 (s, J = 9Hz, 1H), 0.18-0.13 (m, J = 9Hz, 36H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 93.9, 74.0, 73.5, 71.9, 71.7, 61.8, 1.2, 0.8, 0.1.



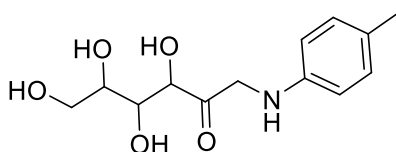
3,4,5,6-Tetrakis((trimetilsilil)oxi)tetrahidro-2H-pirano-2-carbaldehído. (**105**)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó el compuesto **97** (500 mg, 1.22 mmol), en acetonitrilo y se agregó hexafluorofostato tetracianonitrilo de cobre I (20 mg 0.1 eq.), biperidina (10 mg 0.05 eq.), metil-imidazol (0.097 mL 0.1 eq.) y TEMPO (10 mg 0.05 eq.) y se dejó en agitación por 6 h. Una vez terminado el tiempo de reacción se filtró con un embudo sinterizado y el disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna de sílica gel, (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9:1 a 8:2) obteniéndose 435 mg de producto puro **105**, con un rendimiento del 87%.

**IR-FT ATR**  $\nu_{max}$ : 3409, 2956, 2904, 1250, 1045, 835, 754.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.70 (s, J = 9Hz, 1H), 5.08 (d, J = 9Hz, 1H), 4.30 (m, J = 9Hz, 1H), 3.73 (m, J = 9Hz, 3H), 0.15 (m, J = 9Hz, 36H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 199.4, 94.5, 76.6, 74.0, 72.4, 62.2, 1.8, 0.9, 0.2.



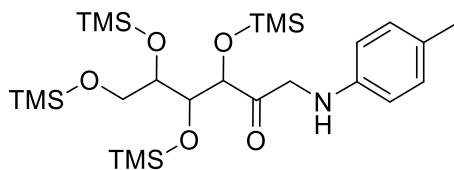
3,4,5,6-tetrahidroxi-1-(p-tolilamino)hexan-2-ona. **(84)**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó glucosa (1 g, 5.55 mmol), p-toluidina (0.832 g, 7.77mmol) en agua (5 mL) y AcOH (0.3 mL) y se dejó en agitación por 30 min a temperatura ambiente; después de que terminara el tiempo de reacción se agregó EtOH absoluto (25 mL) y se dejó la reacción a 0 °C en un baño de hielo toda una noche. Se filtró el precipitado formado y se lavó con EtOH absoluto frio. Se obtuvieron 1.20 g de producto puro **84** con un rendimiento del 80%.

**IR-FT ATR**  $\nu_{max}$ : 3318, 2916, 2901, 1449, 1271, 883, 777.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 6.92 (d, J = 9Hz, 2H), 6.70 (d, J = 9Hz, 2H), 4.50 (d, J = 9Hz, 1H), 3.84 (t, J = 9Hz, 2H), 3.71 (m, J = 9Hz, 2H), 3.31 (m, J = 9Hz, 1H), 2.19 (s, J = 9Hz, 3H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 144.2, 129.0, 127.4, 85.9, 73.3, 70.4, 61.3, 19.2.



1-(p-tolilamino)-3,4,5,6-tetrakis(trimetilsilil)oxi)hexan-2-ona. **(85)**

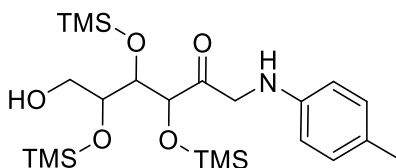
En un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó el compuesto **84** (500 mg, 2.78 mmol) en piridina previamente seca (3 mL), se agregó TMS lentamente (1.10 mL, 4.8 eq), en un baño de agua hielo y se agitó por 30 min. Una vez que terminó el tiempo de agitación se agregó 50 mL de una mezcla de disolvente hexano/acetato de etilo 1:1 % (v/v), se realizaron 3 lavados con 30 mL de agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto crudo se

purificó por columna de sílica gel, (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 8:2) obteniéndose 0.94 g de producto puro **85**, con un rendimiento del 90%.

**IR-FT ATR**  $\nu_{max}$ : 3408, 2956, 2901, 1248, 1074, 833, 748, 513.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.99 (m, J = 9Hz, 2H), 6.77 (m, J = 9Hz, 2H), 4.49 (m, J = 9Hz, 1H), 3.70 (m, J = 9Hz, 2H), 3.32 (m, J = 9Hz, 2H), 2.23 (s, J = 9Hz, 2H), 0.14 (m, J = 9Hz, 36H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 144.6, 129.7, 115.1, 98.1, 93.9, 62.3, 61.8, 29.7, 20.5, 1.4, 0.8, 0.2.



6-hidroxi-1-(p-tolilamino)-3,4,5-tris(trimetilsilil)oxi)hexan-2-ona. (**86**)

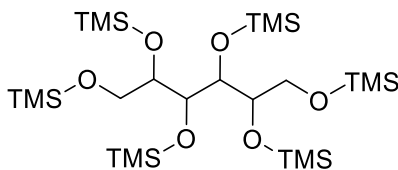
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó el compuesto **85** (0.500 g, 1.85 mmol), y se disolvió en 15 mL de una mezcla Acetona/MeOH 1:1.5 % (v/v) y se adicionó gota a gota AcOH 0.1 M (0.5 mL, 13.19 mmol) hasta observar una disolución de color blanquizca. Se dejó en agitación por 1.30 h a temperatura ambiente. Una vez terminado el tiempo de reacción los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida, a la mezcla sobrante se agregó 50 mL de AcOEt y se realizaron 3 lavados con 25 mL de agua, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico nuevamente se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó por columna de sílica gel, (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9.5:0.5 a 8:2) obteniéndose 0.310 g de producto puro **86**, con un rendimiento del 69%.

**IR-FT ATR**  $\nu_{max}$ : 3237, 2938, 1231, 1253, 1015, 883, 531.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.01 (m, J = 9Hz, 2H), 6.87 (m, J = 9Hz, 2H), 4.79 (m, J = 9Hz, 1H), 3.72 (m, J = 9Hz, 2H), 3.40 (m, J = 9Hz, 2H), 2.27 (s, J = 9Hz, 2H), 1.15 (s, J = 9Hz, 1H), 0.18 (m, J = 9Hz, 27H).



**RMN-<sup>13</sup>C:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 144.6, 129.7, 115.1, 98.1, 93.9, 62.3, 61.8, 29.7, 20.5, 1.3, 0.8, 0.1.



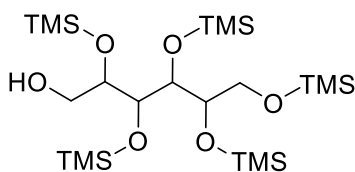
4,4'-(2,2,7,7-tetrametil-3,6-dioxa-2,7-disilaoctano-4,5-diil)bis(2,2,7,7-tetrametil-3,6-Dioxa-2,7-disilaoctano). **(96)**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó sorbitol (100 mg, 2.78 mmol) en piridina previamente seca (2.5 mL), se agregó TMS lentamente (0.41 mL, 6 eq.), en un baño de agua hielo y se agito por 30 min. Una vez que terminó el tiempo de agitación se agregó 50 mL de una mezcla de disolvente hexano/acetato de etilo 1:1 % (v/v), se realizó 3 lavados con 30 mL de agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna de alúmina neutra, (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9.8/0.2 a 8:2) obteniéndose 1.45 g de producto puro **96**, con un rendimiento del 95%.

**IR-FT ATR**  $\nu_{max}$ : 3258, 2918, 1433, 1253, 1045, 888, 631.

**RMN-<sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.87 (m, J = 9Hz, 1H), 3.76 (m, J = 9Hz, 3H), 3.62 (m, J = 9Hz, 2H), 3.48 (m, J = 9Hz, 2H), 2.16 (s, J = 9Hz, 1H), 0.11 (m, J = 9Hz, 54H).

**RMN-<sup>13</sup>C:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 76.2, 76.1, 75.8, 74.5, 63.7, 63.7, 0.8, 0.6, 0.5.



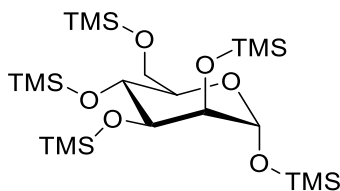
2,3,4,5,6-pentakis((trimetilsilil)oxi)hexan-1-ol. **(101)**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó el compuesto **96** (1 g, 1.85 mmol), y se disolvió en 15 mL de una mezcla Acetona/MeOH 1:1.5 % (v/v) y se adicionó gota a gota AcOH 0.1 M (1 mL, 13.19 mmol) hasta observar una disolución de color blanquizca. Se dejó en agitación por 1 h a temperatura ambiente. Una vez terminado el tiempo de reacción los disolventes orgánicos se eliminaron por evaporación a presión reducida, a la mezcla sobrante se agregó 50 mL de AcOEt y se realizaron 3 lavados con 25 mL de agua, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico nuevamente se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna de alúmina neutra, (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9.8/0.2 a 8:2) obteniéndose 347 mg de producto puro **101**, con un rendimiento del 40%.

**IR-FT ATR**  $\nu_{max}$ : 3232, 2814, 2853, 1627, 1359, 1269, 1149, 888, 532.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.15 (m, J = 9Hz, 2H), 3.65 (m, J = 9Hz, 4H), 3.51 (m, J = 9Hz, 2H), 2.17 (s, J = 9Hz, 1H), 0.16 (m, J = 9Hz, 45H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.7, 130.8, 71.0, 38.7, 29.7, 23.7, 0.7, 0.4, 0.2.



6-(Trimetilsilil)oximetil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol)tetrakis(oxi))tetrakis(trimetilsilano). (**90**)

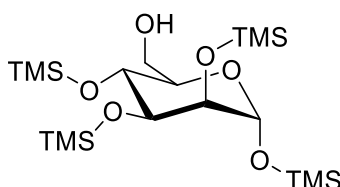
En un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo atmosfera de N<sub>2</sub> se colocó manosa (500 mg, 2.78 mmol) en piridina previamente seca, se agregó TMS lentamente, en un baño de agua hielo y se agitó por 40 min. Una vez que terminó el tiempo de agitación se agregó 50 mL de una mezcla de disolvente hexano/acetato de etilo 1:1 % (v/v), se realizaron 3 lavados con 30 mL de agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó por columna de alúmina

neutra, ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , hexano/AcOEt gradiente 9.8/0.2 a 8:2) obteniéndose 1.44 g de producto puro **90**, con un rendimiento del 95%.

**IR-FT ATR**  $\nu_{\text{max}}$ : 3306, 2921, 2851, 1731, 1259, 1021, 971.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.91 (d, J = 9Hz, 1H), 3.83 (m, J = 9Hz, 2H), 3.71 (m, J = 9Hz, 4H), 0.15 (m, J = 9Hz, 45H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 95.6, 75.2, 73.7, 71.8, 67.9, 62.0, 1.9, 0.6, 0.2.



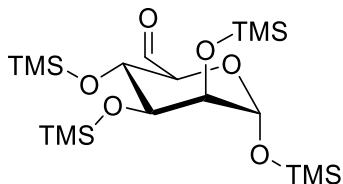
3,4,5,6-tetrakis((trimetilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol. (**98**)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó el compuesto **90** (1 g, 1.85 mmol), y se disolvió en 15 mL de una mezcla Acetona/MeOH 1:1.5 % (v/v) y se adicionó gota a gota AcOH 0.1 M (1 mL, 13.19 mmol) hasta observar una disolución de color blanquizca. Se dejó en agitación por 1 h a temperatura ambiente. Una vez terminado el tiempo de reacción los disolventes orgánicos se eliminaron por evaporación a presión reducida, a la mezcla sobrante se agregó 50 mL de AcOEt y se realizaron 3 lavados con 25 mL de agua, la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente orgánico nuevamente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por columna de alúmina neutra, ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , hexano/AcOEt gradiente 9.8/0.2 a 8:2) obteniéndose 694 mg de producto puro **98**, con un rendimiento del 80%.

**IR-FT ATR**  $\nu_{\text{max}}$ : 3303, 2926, 1651, 1412, 1048, 972, 807, 573.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.91 (d, J = 9Hz, 1H), 3.85 (m, J = 9Hz, 2H), 3.68 (m, J = 9Hz, 4H), 1.25 (s, J = 9Hz, 1H), 0.15 (m, J = 9Hz, 36H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 95.7, 75.2, 73.7, 71.8, 67.9, 62.0, 0.6, 0.3, 0.2.



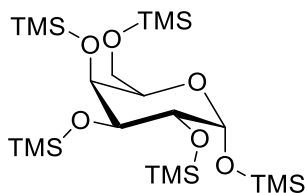
3,4,5,6-tetrakis(trimetilsilil)oxi)tetrahidro-2H-pirano-2-carbaldehído. (**106**)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó el compuesto **98** (500 mg, 1.22 mmol), en acetonitrilo y se agregó hexafluorofostato tetracianonitrilo de cobre I (20 mg 0.1 eq.), biperidina (10 mg 0.05 eq.), metil-imidazol (0.097 mL 0.1 eq.) y TEMPO (10 mg 0.05 eq.) y se dejó en agitación por 6 h. Una vez terminado el tiempo de reacción se filtró con un embudo sinterizado y el disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó por columna de alúmina neutra, (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9.8/0.2 a 8:2) obteniéndose 431 mg de producto puro **106**, con un rendimiento del 87%.

**IR-FT ATR**  $\nu_{max}$ : 3409, 2956, 2904, 1250, 1045, 835, 754.

**RMN-<sup>1</sup>H**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.82 (d, J = 6Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, J = 6Hz, 1H), 3.58-3.47 (m, J = 6Hz, 1H), 3.50-3.47 (m, J = 6Hz, 2H), 0.16-0.13 (m, 36H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 199.4, 94.5, 76.6, 73.9, 72.4, 62.2, 1.8, 1.0, 0.2.



6-((trimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2,3,4,5-tetraol)tetrakis(oxi))tetrakis(trimetilsililo). (**92**)

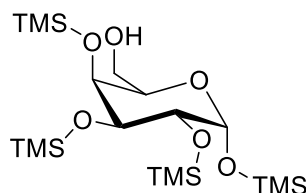
En un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó galactosa (500 mg, 2.78 mmol) en piridina previamente seca, se agregó TMS lentamente, en un baño de agua hielo y se agitó por 40 min. Una vez que terminó el tiempo de agitación se agregó 50 mL de una mezcla de disolvente

hexano/acetato de etilo 1:1 % (v/v), se realizó 3 lavados con 30 mL de agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó por columna de alúmina neutra, (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9.8/0.2 a 8:2) obteniéndose 1.47 g de producto puro **92**, con un rendimiento del 95%.

**IR-FT ATR**  $v_{max}$ : 3488, 2956, 2965, 1248, 1102, 830, 748.

**RMN-<sup>1</sup>H**: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.91 (d, J = 9Hz, 1H), 3.83 (m, J = 9Hz, 2H), 3.68 (m, J = 9Hz, 4H), 2.16 (s, J = 9Hz, 1H), 0.13 (m, J = 9Hz, 45H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 93.1, 70.9, 69.7, 69.0, 68.5, 61.8, 59.8, 0.9, 0.7, 0.6.



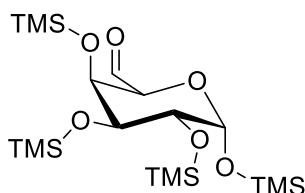
3,4,5,6-tetrakis((trimetilsilil)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol. (**99**)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó el compuesto **92** (1 g, 1.85 mmol), y se disolvió en 15 mL de una mezcla Acetona/MeOH 1:1.5 % (v/v) y se adicionó gota a gota AcOH 0.1 M (1 mL, 13.19 mmol) hasta observar una disolución de color blanquizca. Se dejó en agitación por 1 h a temperatura ambiente. Una vez terminado el tiempo de reacción los disolventes orgánicos se eliminaron por evaporación a presión reducida, a la mezcla sobrante se agregó 50 mL de AcOEt y se realizaron 3 lavados con 25 mL de agua, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico nuevamente se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó por columna de alúmina neutra, (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9.8/0.2 a 8:2) obteniéndose 687 mg de producto puro **99**, con un rendimiento del 80%.

**IR-FT ATR**  $v_{max}$ : 3351, 2918, 1418, 1250, 1147, 1039, 837, 756, 652.

**RMN-<sup>1</sup>H**: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.08 (d, J = 9Hz, 1H), 3.95-3.76 (m, J = 9Hz, 5H), 3.61-6.51 (m, J = 9Hz, 1H), 1.21 (s, J = 9Hz, 1H), 0.14-0.09 (m, J = 9Hz, 36H).

**RMN-<sup>13</sup>C:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 94.4, 73.9, 70.8, 70.2, 69.6, 63.1, 0.6, 0.3, 0.2.



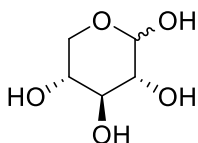
3,4,5,6-tetrakis(trimethylsilyloxi)tetrahidro-2H-piran-2-carbaldehído. **(107)**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó el compuesto **99** (500 mg, 1.22 mmol), en acetonitrilo y se agregó hexafluorofostato tetracianonitrilo de cobre I (20 mg 0.1 eq.), biperidina (10 mg 0.05 eq.), metil-imidazol (0.097 mL 0.1 eq.) y TEMPO (10 mg 0.05 eq.) y se dejó en agitación por 6 h. Una vez terminado el tiempo de reacción se filtró con un embudo sinterizado y el disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó por columna de alúmina neutra, (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9.8/0.2 a 8:2) obteniéndose 440 mg de producto puro **107**, con un rendimiento del 87%.

**IR-FT ATR**  $v_{max}$ : 3433, 2957, 2926, 1741, 1248, 1104, 898, 831.

**RMN-<sup>1</sup>H:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.57 (s, J = 9Hz, 1H), 5.21 (d, J = 9Hz, 1H), 4.25 (s, J = 9Hz, 1H), 3.90-3.81 (m, J = 9Hz, 2H), 2.17 (s, J = 9Hz, 1H), 0.15-0.09 (m, J = 9Hz, 36H).

**RMN-<sup>13</sup>C:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 201.6, 94.5, 73.3, 69.9, 69.7, 29.7, 0.4, 0.3, 0.2.



((5-((trimethylsilyloxi)metil)tetrahidrofuran-2,3,4-triil)tris(oxi))tris(trimethylsilano). **(94)**

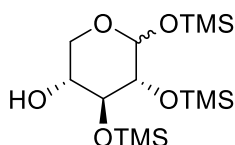
En un matraz de fondo redondo de 100 mL bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó xilosa (500 mg, 2.78 mmol) en piridina previamente seca, se agregó TMS lentamente, en un baño de agua hielo y se agitó por 40 min. Una vez que terminó el tiempo de

agitación se agregó 50 mL de una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo 1:1 % (v/v), se realizaron 3 lavados con 30 mL de agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó por columna de alúmina neutra, (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9.8/0.2 a 8:2) obteniéndose 1.42 g de producto puro **94**, con un rendimiento del 95%.

**IR-FT ATR**  $\nu_{max}$ : 2957, 2899, 1249, 1076, 832, 747, 587.

**RMN-<sup>1</sup>H**: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.94 (d, J = 9Hz, 1H), 3.70 (m, J = 9Hz, 2H), 3.46 (m, J = 9Hz, 2H), 3.35 (m, J = 9Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C**: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 98.6, 94.2, 74.1, 74.0, 71.8, 62.3, 0.3, 0.3, 0.1.



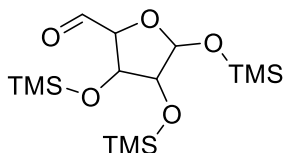
(3,4,5-tris(trimetilsilil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)metanol. (**102**)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó el compuesto **94** (1 g, 1.85 mmol), y se disolvió en 15 mL de una mezcla Acetona/MeOH 1:1.5 % (v/v) y se adicionó gota a gota AcOH 0.1 M (1 mL, 13.19 mmol) hasta observar una disolución de color blanquizca. Se dejó en agitación por 1 h a temperatura ambiente. Una vez terminado el tiempo de reacción los disolventes orgánicos se eliminaron por evaporación a presión reducida, a la mezcla sobrante se agregó 50 mL de AcOEt y se realizaron 3 lavados con 25 mL de agua, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente orgánico nuevamente se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo se purificó por columna de alúmina neutra, (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9.8/0.2 a 8:2) obteniéndose 390 mg de producto puro **102**, con un rendimiento del 45%.

**IR-FT ATR**  $\nu_{max}$ : 3412, 2956, 1250, 1058, 836, 751, 688.

**RMN-<sup>1</sup>H:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.10 (d, J = 9Hz, 1H), 3.56 (m, J = 9Hz, 5H), 3.33 (s, J = 9Hz, 1H), 0.16 (m, J = 9Hz, 27H).

**RMN-<sup>13</sup>C:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 93.6, 75.6, 73.2, 70.9, 62.7, 29.7, 0.6, 0.1, 0.1.



3,4,5-tris(trimetilsilil)oxi)tetrahidrofuran-2-carbaldehído. **(108)**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó el compuesto **102** (500 mg, 1.22 mmol), en acetonitrilo y se agregó hexafluorofostato tetracianonitrilo de cobre I (20 mg 0.1 eq.), biperidina (10 mg 0.05 eq.), metil-imidazol (0.097 mL 0.1 eq.) y TEMPO (10 mg 0.05 eq.) y se dejó en agitación por 6 h. Una vez terminado el tiempo de reacción se filtró con un embudo sinterizado y el disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto crudo se purificó por columna de alúmina neutra, (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hexano/AcOEt gradiente 9.8/0.2 a 8:2) obteniéndose 298 mg de producto puro **108**, con un rendimiento del 60%.

**IR-FT ATR** *v*<sub>max</sub>: 3435, 2948, 2917, 1762, 1238, 1004, 888, 821.

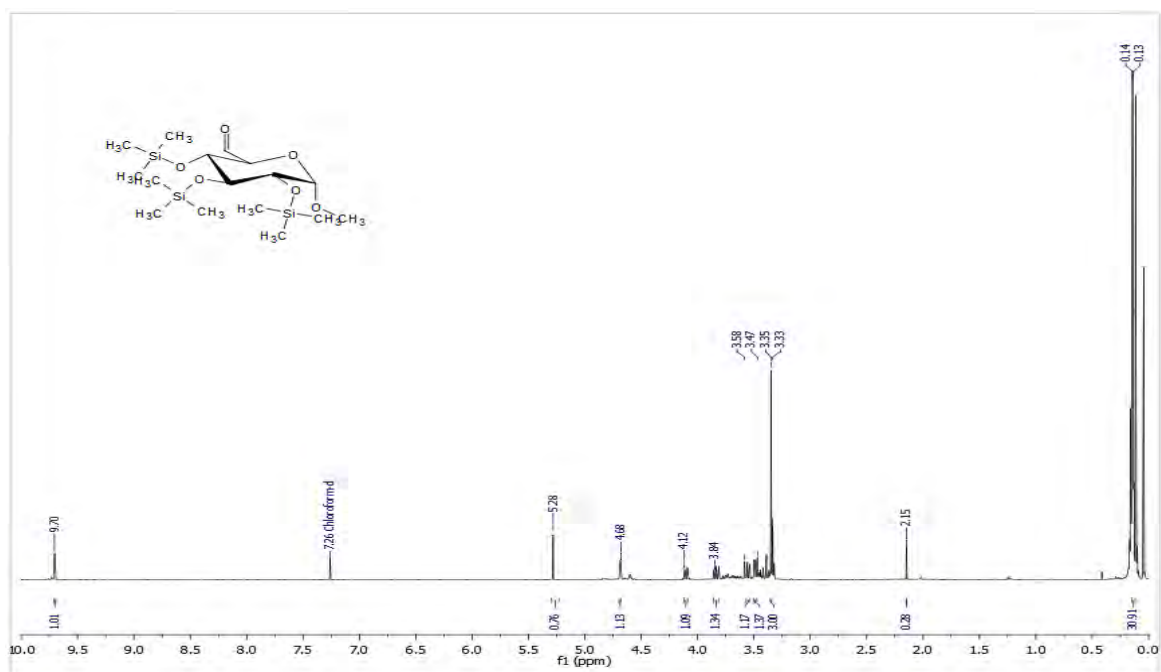
**RMN-<sup>1</sup>H:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.21 (s, J = 9Hz, 1H), 5.15 (d, J = 9Hz, 1H), 3.59 (m, J = 9Hz, 5H), 3.42 (s, J = 9Hz, 1H), 0.18 (m, J = 9Hz, 27H).

**RMN-<sup>13</sup>C:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 211.6, 95.4, 73.3, 69.9, 29.7, 0.5, 0.4, 0.2.

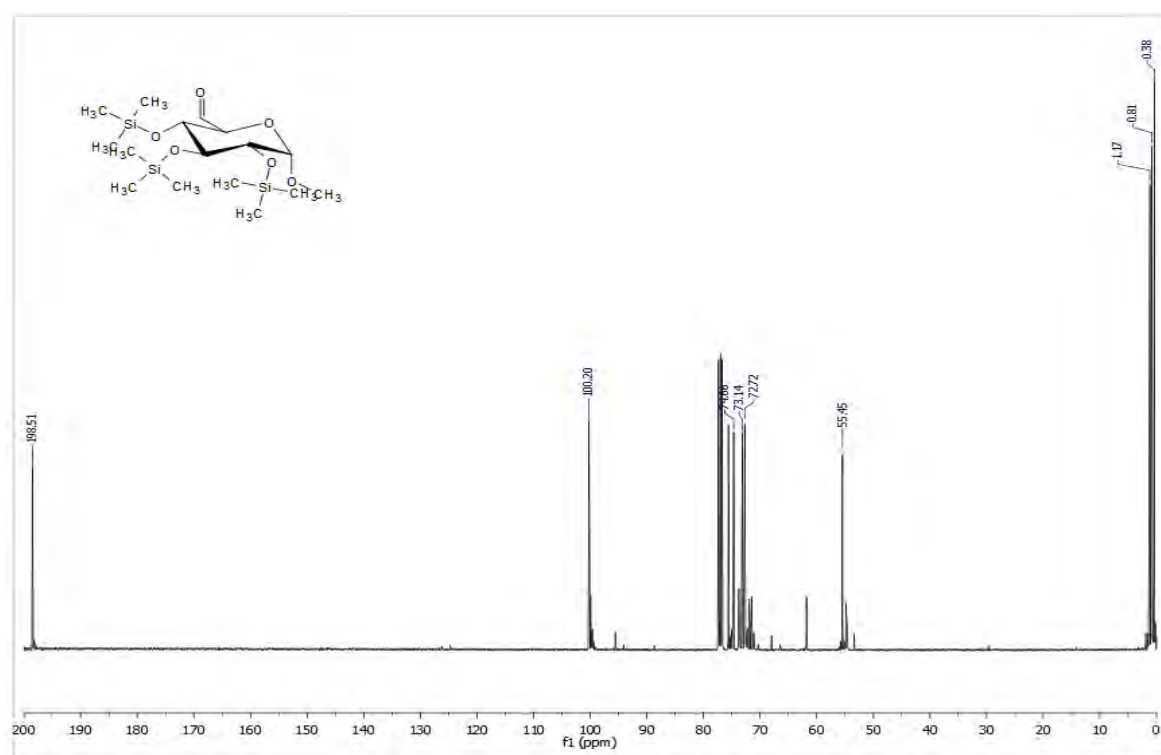


## 8. ANEXOS

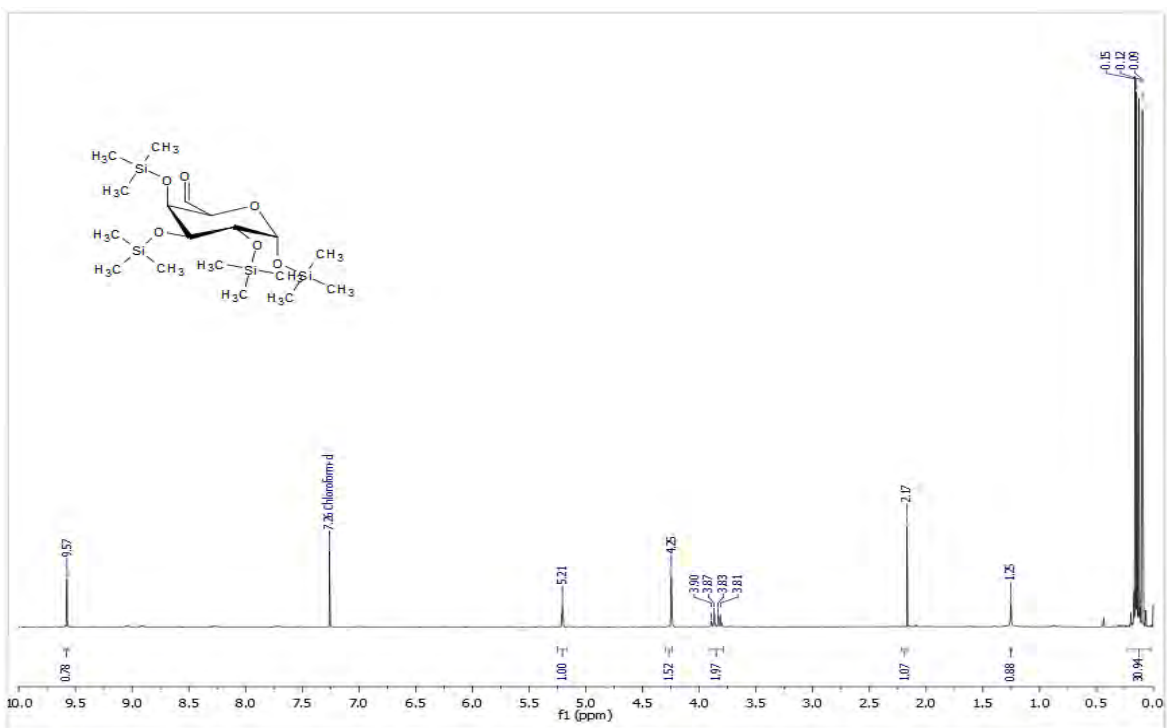
Espectro 1



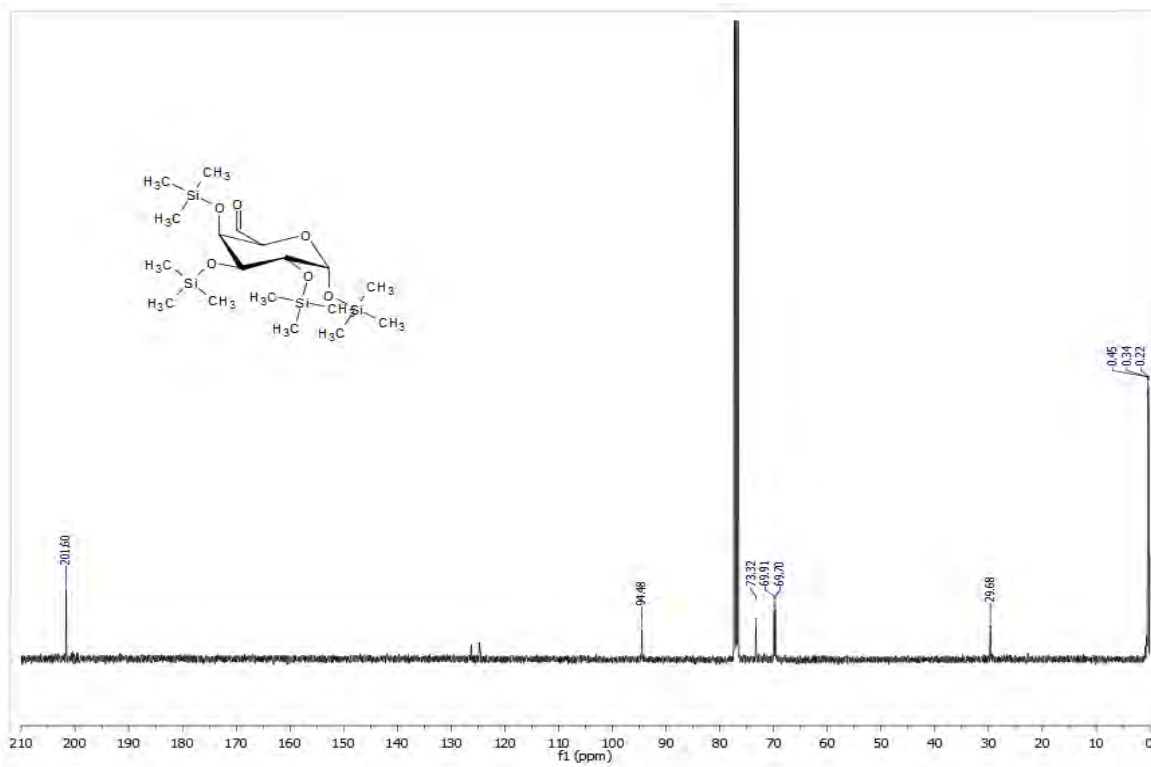
Espectro 2



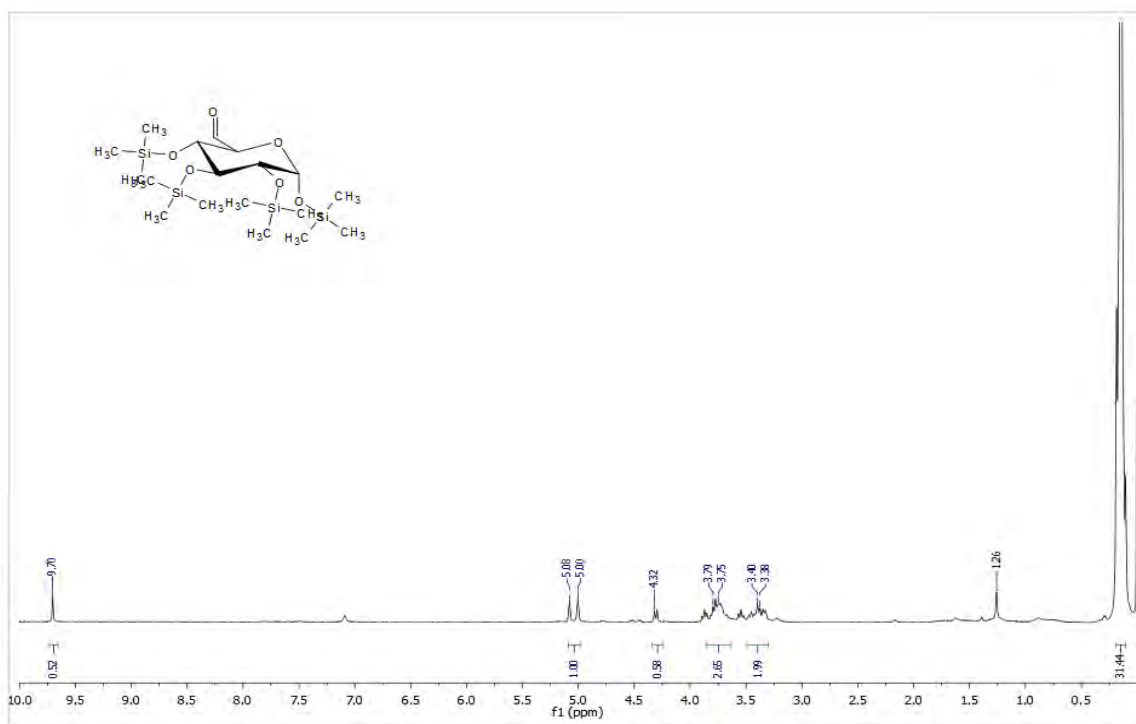
Espectro 3



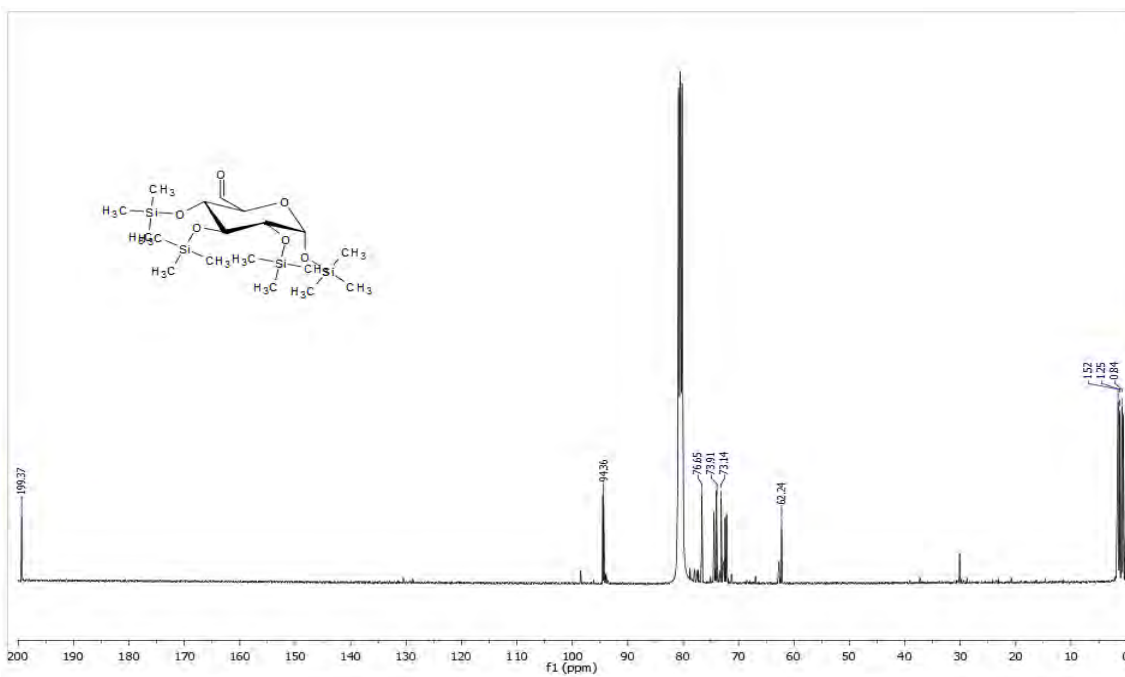
Espectro 4



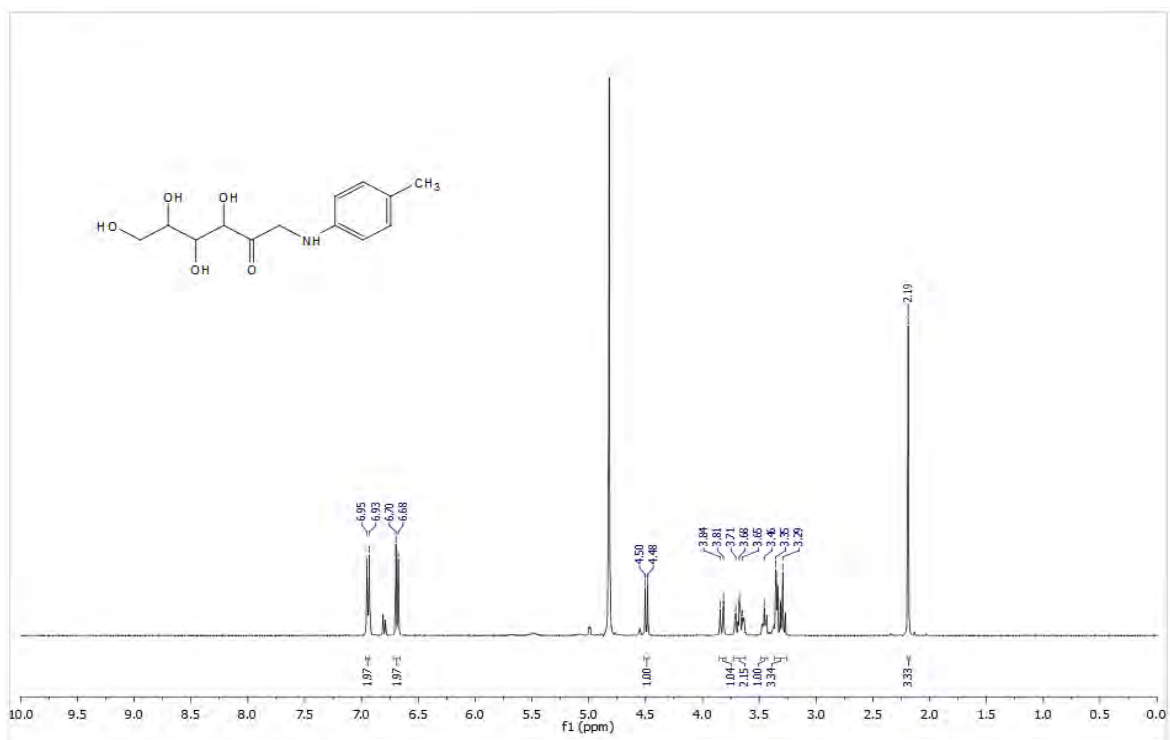
### Espectro 5



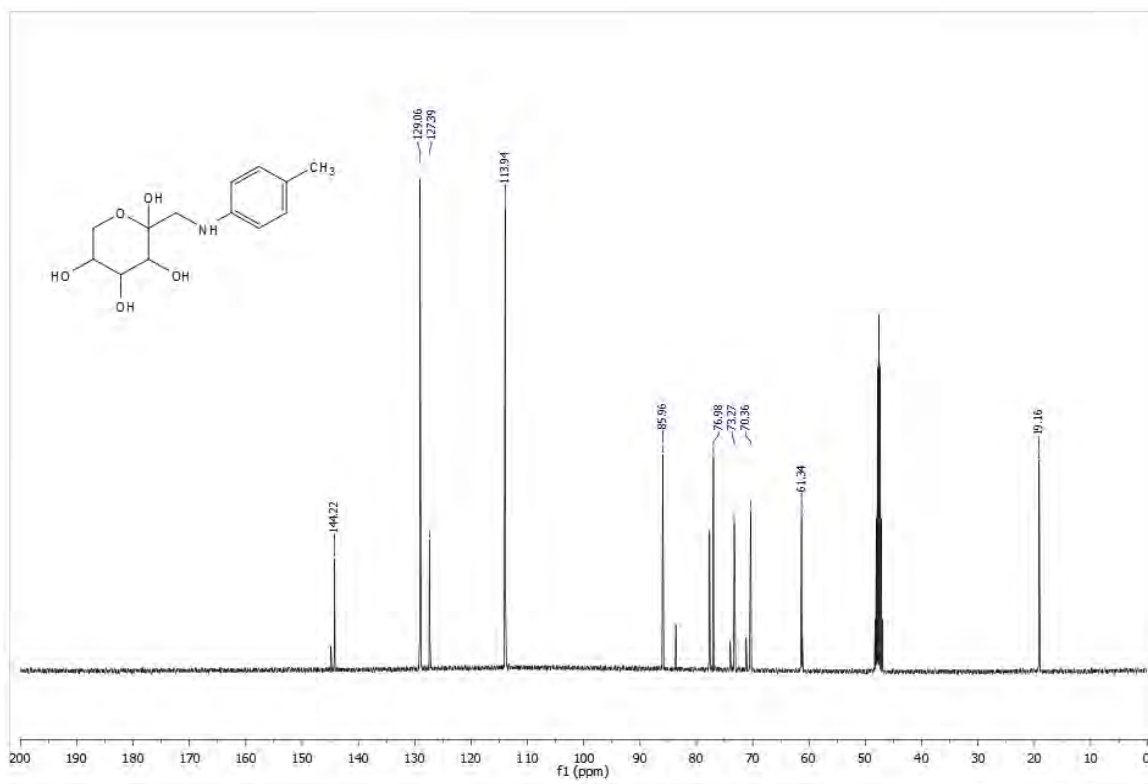
### Espectro 6



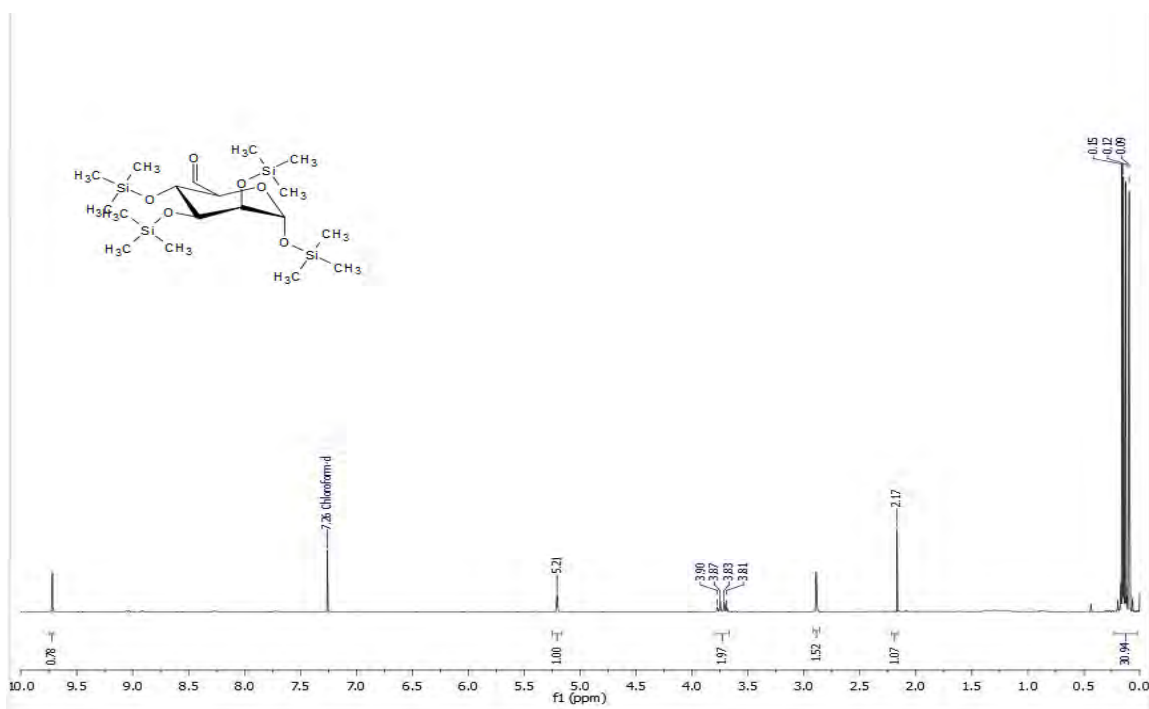
Espectro 7



Espectro 8



### Espectro 9



### Espectro 10

