



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



SÍNTESIS DE 1,3-DIOXANOS-2,5-DISUSTITUIDOS PARA SU
ESTUDIO CONFORMACIONAL. ESTUDIO DE LA
COMPRESIÓN ESTÉRICA.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

ALBERTO TAPIA BARCENAS

DIRECTOR DE TESIS: DR. GABRIEL EDUARDO CUEVAS GONZÁLEZ BRAVO

ASESOR DE TESIS: M. EN C. ERICK ALBERTO CORREA PADILLA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

“La ciencia no es sino una perversión de sí misma, a menos que tenga como objetivo final el mejoramiento de la humanidad”

“Nuestras virtudes y nuestros defectos son inseparables, como la fuerza y la materia.
Cuando se separan el hombre no existe”

-Nikola Tesla

“Todos somos unos genios. Pero si juzgas a un pez por su habilidad de escalar un árbol,
vivirá su vida entera creyendo que es un estúpido”

“El verdadero signo de la inteligencia no es el conocimiento, sino la imaginación”

-Albert Einstein

“Los recursos que tenemos como civilización en el planeta están cayendo en un grado
acelerado y, la población está subiendo en un grado acelerado también. No creo que sea
sostenible, la civilización por sí misma no es sostenible. Tenemos que decidir que vamos a
hacer luego como humanidad, ¿Cómo vamos a vivir juntos? ¿Cómo vamos a ser capaces de
sobrevivir juntos?”

-Serj Tankian

Dedicatoria Especial a:

Mauricio González Ponce de León (1990-2020) te quiero mucho y siempre te llevare en mi
corazón.



Jurado asignado:

Presidente: Q.F.B. Evangelina Mercado Marín.

Vocal*: Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo.

Secretario: M. en C. Erick Alberto Correa Padilla.

Suplente: Dra. Alberta Lourdes Castillo Granada.

Suplente: Dr. David Atahualpa Contreras Cruz.

Lugar donde se desarrollo el trabajo: Laboratorio 1-1 del departamento de fisicoquímica orgánica del Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Cto. Exterior S/N, C.U., 04510 Ciudad de México.

Este trabajo fue desarrollado con el apoyo de la Beca CONACyT apoyo para ayudante de investigador nivel III o emérito del SNI.

Director de tesis

Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo.

Sustentante

Alberto Tapia Barcenás

Agradecimientos:

A la Dra. Verónica Rivas Galindo y al Dr. Juan Francisco Tamez Fernández de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León por la obtención y análisis de espectros de RMN.

A la Dra. Beatriz Quiroz García por la determinación de los espectros de RMN de 500 y 700 MHz. Al Dr. Rubén Alfredo Toscano por la determinación de las estructuras de rayos X que se presentan en este trabajo. A la M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, a la Q. María de los Ángeles Peña González, el M. en C. Héctor Ríos Olivares por la capacitación en el uso de los equipos de resonancia Bruker Avance III 400 MHz, Bruker, Avance 300 MHz y Bruker Fourier 300 MHz. A la M. en C. Lucero Maira Ríos Ruiz por las determinaciones cromatográficas. Al Dr. Francisco Javier Pérez Flores y a la Dra. María del Carmen García González por las determinaciones de espectrometría de masas. A la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación a través del proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-094 por los recursos de cómputo otorgados para la realización de esta tesis, y a DGAPA a través del financiamiento del proyecto IN205620: Estudio de la participación de efectos electrostáticos, electrónicos, estéricos y estereoelectrónicos en las propiedades conformacionales y reactivas de compuestos químicos.

A mis padres Alberto Tapia y Verónica Barcenas por todo el apoyo, el amor, paciencia y comprensión que me han brindado durante toda mi vida y en especial en la última recta de mi carrera y en la realización de esta tesis.

A mi Tío Francisco Tapia, que fue el que de pequeño me mostro las maravillas de la química y me inspiro a estudiarla además de apoyarme siempre durante mis estudios.

A mis primos José Alfredo Barcenas, Pablo Coronado, José Antonio Vázquez, Emmanuel Coronado, Fernando Vázquez, Iván Vázquez, Grecia Monroy y su esposo Juan Carlos Vázquez, Gerardo García, Paloma García, Mauricio González y Oscar García, que más que mis primos los considero mis hermanos ya que los más grandes momentos de mi vida los he vivido con ustedes y siempre están ahí para mí.

Al M. en C. Alejandro Aguilera que me ha apoyado durante todo el desarrollo de esta tesis y gran parte de mi estudio profesional, contagiarme el amor por la química orgánica y por siempre alentarme a estudiar más, además de ser mí amigo. ¡Muchas gracias!

Al Dr. Gabriel Cuevas por el apoyo brindado en el desarrollo de esta tesis, así como transmitirme su conocimiento, brindarme su confianza y paciencia.

A mi tutor el M. en C. Erick Correa quien me ha brindado su apoyo, así como su ayuda para completar esta tesis.

A la M. en C. Fátima Soto por el apoyo con los cálculos computacionales en esta tesis y por su apoyo en laboratorio.

A mis compañeros de Laboratorio: Fabián Cuétara, Tania Rojo, Elizabeth Reyes, Eduardo, Midori Poncelis, Mauricio Murillo, Lydía por todos esos momentos tan grandiosos vividos en el laboratorio, así como el apoyo en el mismo.

Al Dr. David Atahualpa Contreras por su apoyo, por transmitirme sus conocimientos, por la ayuda brindada y por su amistad.

A la Q.F.B Evangelina Mercado Marín y a la Dra. Lourdes Castillo Granado por el apoyo en las correcciones de esta tesis y fungir como sinodales.

A mis amigos los cuales han sido de gran apoyo desde el estudio de la carrera: Miguel Ferrer, Aarón Macedo, Mario Castañón, Enrique Becerril, Rodrigo Silva, Arturo Sánchez, Alejandro “Manuelito” Martínez, Adán Pablo, Maat Sánchez y Christian Vázquez con los cuales he compartido de los mejores momentos en mi vida.

A mis compañeros del Laboratorio 1-2 del Instituto de Química.

Finalmente, a mi gran familia que siempre ha estado apoyándome y me ha incitado a nunca rendirme.

CONTENIDO

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	i
ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	iv
ÍNDICE DE ESQUEMAS, FIGURAS Y TABLAS.....	v
RESUMEN.....	x
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
IV. OBJETIVOS.....	12
V. HIPÓTESIS.....	13
VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	14
VII. CONCLUSIONES.....	50
VIII. PERSPECTIVAS.....	51
IX. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	52
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
XI. ANEXOS.....	61

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Abreviaturas y Acrónimos

Å	Ångström
Bn	Bencilo
c	Señal cuádruple en RMN de ^1H
C	Átomo de carbono
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
d	Señal doble en RMN ^1H
dd	Señal doble de Dobles en RMN ^1H
EM	Espectrometría de Masas
g	Gramos
H	Átomo de Hidrógeno
Hz	Hertz, unidad de frecuencia
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
mL	Mililitros
μL	Microlitros
m	Señal múltiple en RMN de ^1H
mmHg	Milímetros de mercurio
Np	Neopentilo
p.e.	Punto de ebullición
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
q	Señal quintuple en RMN de ^1H
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de Carbono 13
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de Hidrógeno
s	Señal individual o singulete
Rf	Relación de frentes

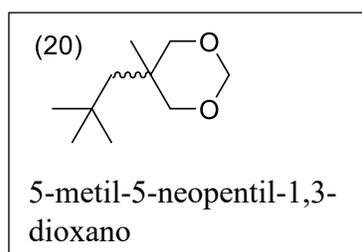
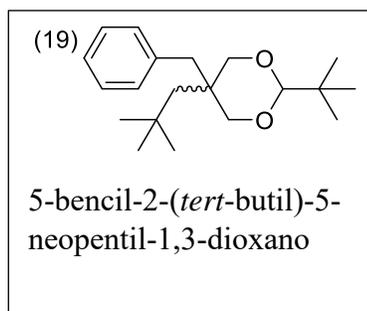
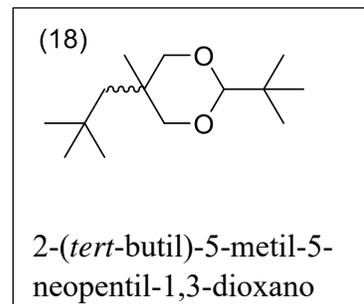
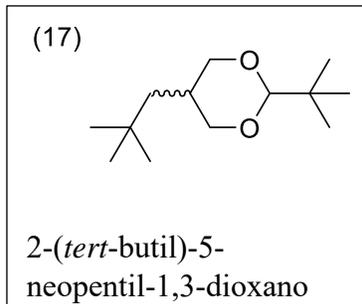
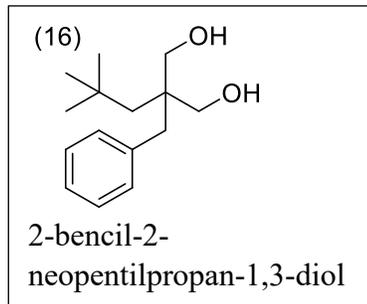
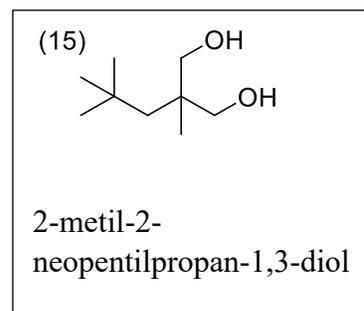
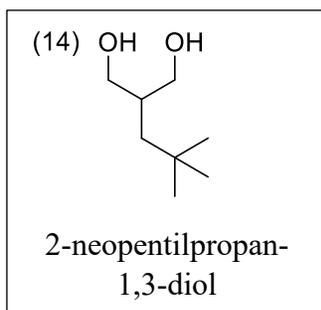
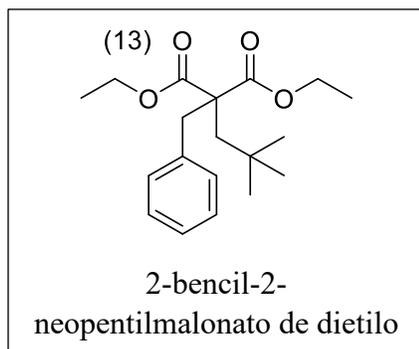
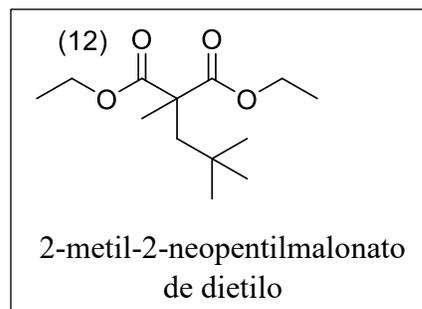
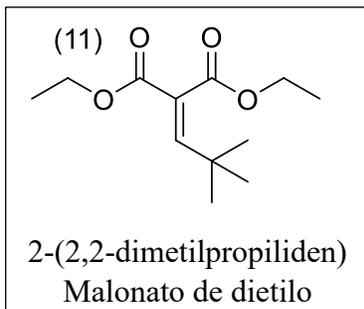
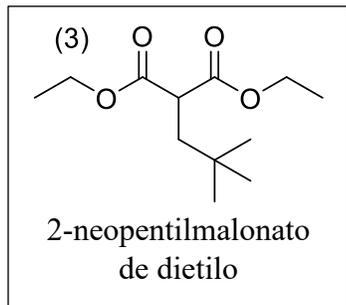
t	Señal triple en RMN de ^1H
TMS	Tetrametilsilano
Tr	Tiempo de retención
UV	Radiación ultravioleta

Disolventes y reactivos.

AcOEt	Acetato de etilo
CH_3CN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
HCl_{aq}	Ácido clorhídrico
H_2SO_4	Ácido Sulfúrico
Ac_2O	Anhídrido acético
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
NaHCO_3	Bicarbonato de sodio
Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
K_2CO_3	Carbonato de potasio
Na_2CO_3	Carbonato de sodio
CDCl_3	Cloroformo deuterado
CH_2Cl_2	Cloruro de metileno
DMF	N,N-dimetilformamida
EtOH	Etanol
Et_2O	Éter etílico
$\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Eterato de trifloruro de boro
Hex	Hexano
CaH_2	Hidruro de calcio
LiAlH_4	Hidruro de litio y aluminio
NaOH	Hidróxido de sodio
NaH	Hidruro de sodio
MeOH	Metanol

THF	Tetrahidrofurano
MTBE	Metil- <i>tert</i> -butil éter
EtONa	Etóxido de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
TEA	Trietilamina
ZnCl ₂	Cloruro de Zinc

ÍNDICE DE COMPUESTOS PREPARADOS.



ÍNDICE DE ESQUEMAS, FIGURAS Y TABLAS

Esquemas

Esquema 1. Metodología de obtención de 1,3-dioxanos con diferentes sustituyentes en las posiciones 2 y 5.	x
Esquema 2. Primera metodología propuesta para la obtención de 2-neopentilmalonato de dietilo (3)	14
Esquema 3. Segunda metodología propuesta para la obtención de 2-neopentil malonato de dietilo (3)	14
Esquema 4. Tercera metodología propuesta para la obtención de (3)	15
Esquema 5. Cuarta alternativa propuesta para obtener 2-(2,2-dimetilpropiliden) malonato de dietilo (11).	15
Esquema 6. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención del 2-(2,2-dimetilpropiliden) malonato de dietilo (11).	16
Esquema 7. Reacción de hidrogenación para la obtención del compuesto 3 .	18
Esquema 8. Transformación del compuesto 3 .	19
Esquema 9. Obtención de 1,3-diol a partir de malonatos sustituidos.	22
Esquema 10. Obtención de dioxanos a partir de la reacción de formación de acetales.	27

Figuras

Figura 1. Evaluación de la energía potencial del <i>n</i> -butano debido al giro del enlace C ₂ -C ₃	1
Figura 2. Confórmeros del <i>cis</i> -2- <i>tert</i> -butil-5-(<i>tert</i> -butilsulfonil)-1,3-dioxano	2
Figura 3. Proyección de Newman del peróxido de hidrogeno	3
Figura 4. Conformaciones del ciclohexano	3
Figura 5. Energía de activación para el proceso de interconversión del ciclohexano	4
Figura 6. Cambio de posición de los sustituyentes	4
Figura 7. Comparación del enlace C-O y C-C	5
Figura 8. Alteración de las interacciones dipolo-dipolo dentro del anillo de dioxano	5

Figura 9. Interacción de los sustituyentes en el 1,3-dioxano y los sustituyentes del ciclohexano en la posición C-2	6
Figura 10. Mecanismo de reacción de la interconversión en el 1,3-dioxano	6
Figura 11. Interacción de los sustituyentes en el 1,3-dioxano y los sustituyentes del ciclohexano en la posición C-5	6
Figura 12. Isomerización de la posición C-5 por el efecto del disolvente	7
Figura 13. Preferencia del grupo sulfóxido como sustituyente en el 1,3-dioxano	7
Figura 14. Explicación del acomodo del grupo metilsulfonilo en el 1,3-dioxano	7
Figura 15. Diferencia en el acomodo en el espacio entre sulfona y sulfóxido	8
Figura 16. Momentos dipolares de la sulfona en comparación a los sulfóxidos	8
Figura 17. Mecanismo de reacción para la reducción de carbonilos	9
Figura 18. Mecanismo de reacción de la formación de 1,3-dioxanos	10
Figura 19. RMN ¹ H del compuesto 11 .	17
Figura 20. Estimación de composición elemental del compuesto 11 obtenida mediante espectrometría de masas vía DART.	17
Figura 21. RMN de ¹ H del compuesto 3 .	18
Figura 22. Estimación de composición elemental del compuesto 3 obtenida mediante Espectrometría de masas vía DART.	19
Figura 23. RMN de ¹ H del compuesto 12 .	20
Figura 24. Espectro de masas del compuesto 12 mediante ionización vía DART.	21
Figura 25. RMN de ¹ H del compuesto 13 .	22
Figura 26. RMN de ¹ H del compuesto 14 .	23
Figura 27. Formación de puente de hidrógeno intramolecular en el compuesto 14 .	23
Figura 28. Estimación de composición elemental del compuesto 14 obtenida mediante Espectrometría de masas vía DART.	24
Figura 29. RMN de ¹ H del compuesto 15 .	24
Figura 30. Cristalografía de rayos X del compuesto 15 .	25
Figura 31. Espectro de masas del compuesto 15 mediante ionización vía DART.	25
Figura 32. RMN ¹ H del compuesto 16 .	26

Figura 33. Numeración a los átomos de carbono del compuesto 17 en el anillo y sus sustituyentes.	27
Figura 34. RMN ^1H del compuesto 17 .	28
Figura 35. Explicación de la multiplicidad de los hidrógenos axiales y ecuatoriales de las posiciones 4 y 6 del compuesto 17 .	29
Figura 36. Explicación de la multiplicidad del hidrógeno de la posición 5 en el compuesto 17 .	29
Figura 37. Diastereómeros posibles de obtener al sintetizar 17 .	29
Figura 38. Experimentos de NOE para confirmar la posición del sustituyente de la posición 5 en el compuesto 17 .	30
Figura 39. Cromatograma del compuesto 17 .	31
Figura 40. Asignación de número a los carbonos del compuesto 18 en el anillo y sus sustituyentes.	32
Figura 41. RMN ^1H del compuesto 18 .	32
Figura 42. Diastereómeros posibles a obtener de la síntesis del compuesto 18	33
Figura 43. Experimentos de NOE para confirmar la posición del sustituyente de la posición 5 en el compuesto 18 .	33
Figura 44. Cromatograma del compuesto 18 .	34
Figura 45. Cromatograma del compuesto 18 , después de realizar una reacción de interconversión a 40 °C.	35
Figura 46. Estructura de 18 obtenida al realizar cristalografía de rayos X.	35
Figura 47. RMN ^1H del compuesto 19 .	36
Figura 48. Experimentos de NOE para confirmar la posición de los sustituyentes de la posición 5 en el compuesto 19 .	37
Figura 49. Estructura obtenida de 19 al realizar cristalografía de rayos X.	38
Figura 50. Gráfico de los valores obtenidos de K con respecto al inverso de la temperatura (Kelvin).	40

Figura 51. Gráfico de los valores obtenidos de K con respecto al inverso de la temperatura (Kelvin) segundo experimento.	40
Figura 52. Gráfico de los valores obtenidos de K con respecto al inverso de la temperatura (Kelvin) tercer experimento.	41
Figura 53. Posibles diastereómeros a formar del compuesto 20 .	41
Figura 54. RMN ¹ H del compuesto 20 .	42
Figura 55. Cromatograma de una muestra de 20 analizada por cromatografía de gases.	43
Figura 56. Espectro NOESY del compuesto 20 .	44
Figura 57. Geometría del compuesto 17 simulada computacionalmente.	47
Figura 58. Geometría del compuesto 18 simulada computacionalmente.	47
Figura 59. Geometría del compuesto 19 simulada computacionalmente.	48
Figura 60. Geometría del compuesto 20 simulada computacionalmente.	48
Figura 61. Geometría del compuesto 21 simulada computacionalmente.	48

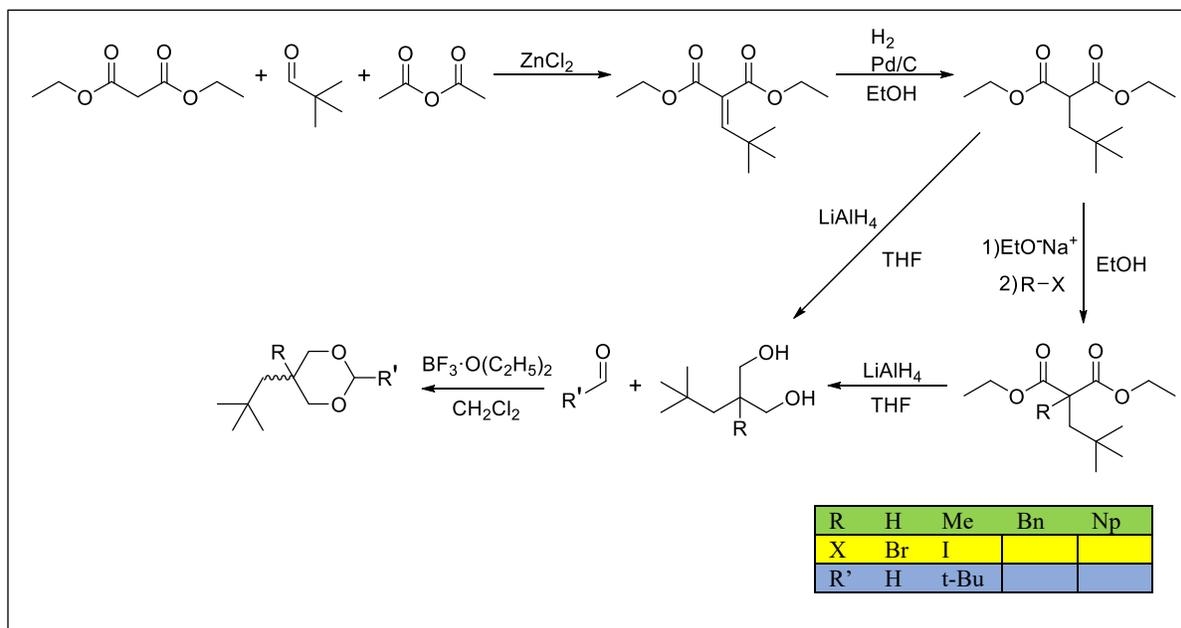
Tablas

Tabla 1. Resultados obtenidos en la síntesis de los compuestos 17-20	27
Tabla 2. Interacciones de hidrógenos a más de un enlace de distancia en los espectros NOE con inversión selectiva del compuesto 17 .	30
Tabla 3. Composición de una muestra del compuesto 17 analizada por cromatografía de gases.	31
Tabla 4. Interacciones de hidrógenos a más de un enlace de distancia en los espectros NOE con inversión selectiva del compuesto 18 .	33
Tabla 5. Composición de una muestra del compuesto 18 analizada por cromatografía de gases.	34
Tabla 6. Composición de una muestra de la reacción de interconversión del compuesto 18 analizada por cromatografía de gases.	35
Tabla 7. Interacciones de hidrógenos a más de un enlace de distancia en los espectros NOE con inversión selectiva del compuesto 19 .	37
Tabla 8. ΔG° de interconversión a 40 °C.	38
Tabla 9. Composición de 3 experimentos de interconversión del dioxano 17 llevado a cabo a -78 °C.	38

Tabla 10. Composición de 3 experimentos de interconversión del dioxano 17 llevado a cabo a -50 °C.	38
Tabla 11. Composición de 3 experimentos de interconversión del dioxano 17 llevado a cabo a -18 °C.	39
Tabla 12. Composición de 3 experimentos de interconversión del dioxano 17 llevado a cabo a 0 °C.	39
Tabla 13. Composición de 3 experimentos de interconversión del dioxano 17 llevado a cabo a 19 °C (Temperatura ambiente).	39
Tabla 14. Composición de 3 experimentos de interconversión del dioxano 17 llevado a cabo a 40 °C.	39
Tabla 15. Valores determinados de K y de ΔG° para cada una de las temperaturas (en Kelvin) usada en los primeros experimentos de interconversión.	39
Tabla 16. Valores determinados de K y de ΔG° para cada una de las temperaturas (en Kelvin) usadas en los segundos experimentos de interconversión.	40
Tabla 17. Valores determinados de K y de ΔG° para cada una de las temperaturas (en Kelvin) usadas en los terceros experimentos de interconversión.	41
Tabla 18. Composición de una muestra de 20 analizada por cromatografía de gases.	43
Tabla 19. Datos de RMN de los compuestos a 400 MHz (^1H) y (^{13}C) en CDCl_3 .	45
Tabla 20. Energía conformacional de los dioxanos 17-21 .	46

RESUMEN

Los compuestos obtenidos en el siguiente trabajo fueron preparados mediante una secuencia de reacciones (**Esquema 1**) diseñada para obtener 1,3-dioxanos 2,5 monosustituidos y 2,5-disustituidos. Para prepararlos se partió de una materia prima en común 2-neopentilmalonato de dietilo (**3**) el cual fue preparado a partir de una condensación tipo knoevenagel seguido de una hidrogenación catalítica. Posteriormente se hizo una segunda sustitución (si era requerida) usando base y el halogenuro del grupo alquilo deseado, una vez obtenido el malonato con los sustituyentes deseados se procedió a reducirlo utilizando LiAlH_4 , al obtener el diol se procedió a ciclar con el aldehído necesario para obtener los diferentes 1,3-dioxanos planteados. A la par de su obtención los compuestos se caracterizaron empleando RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM, P.f. y cristalografía de rayos X, esta última para confirmar la disposición de los sustituyentes y establecer su conformación en estado sólido siendo este el objeto de esta tesis. Dadas las propiedades electrónicas de los grupos alquilo, considerados como estereoelectrónicamente inertes, mostraron como era de esperar, una intensa preferencia por el conformero diecuatorial determinado por equilibración química, sin observarse eclipsamiento en la conformación del sustituyente axial, esperado si opera únicamente el factor estérico.



Esquema 1. Metodología de obtención de 1,3-dioxanos con diferentes sustituyentes en las posiciones 2 y 5.

I. INTRODUCCIÓN

El análisis conformacional es el estudio de las propiedades de los diversos arreglos espaciales que una molécula experimenta debido al giro de los enlaces sencillos. Dado que la energía está asociada a estos arreglos, es posible estudiar los estados estacionarios relacionados, mínimos y estados de transición, aunque experimentalmente solo es posible estudiar los mínimos, a los que se les llama conformeros. El resto de los puntos que forman la gráfica de la **Figura 1** se llaman conformaciones y carecen de sentido fisicoquímico al no ser estados estacionarios.^{1, 2, 3}

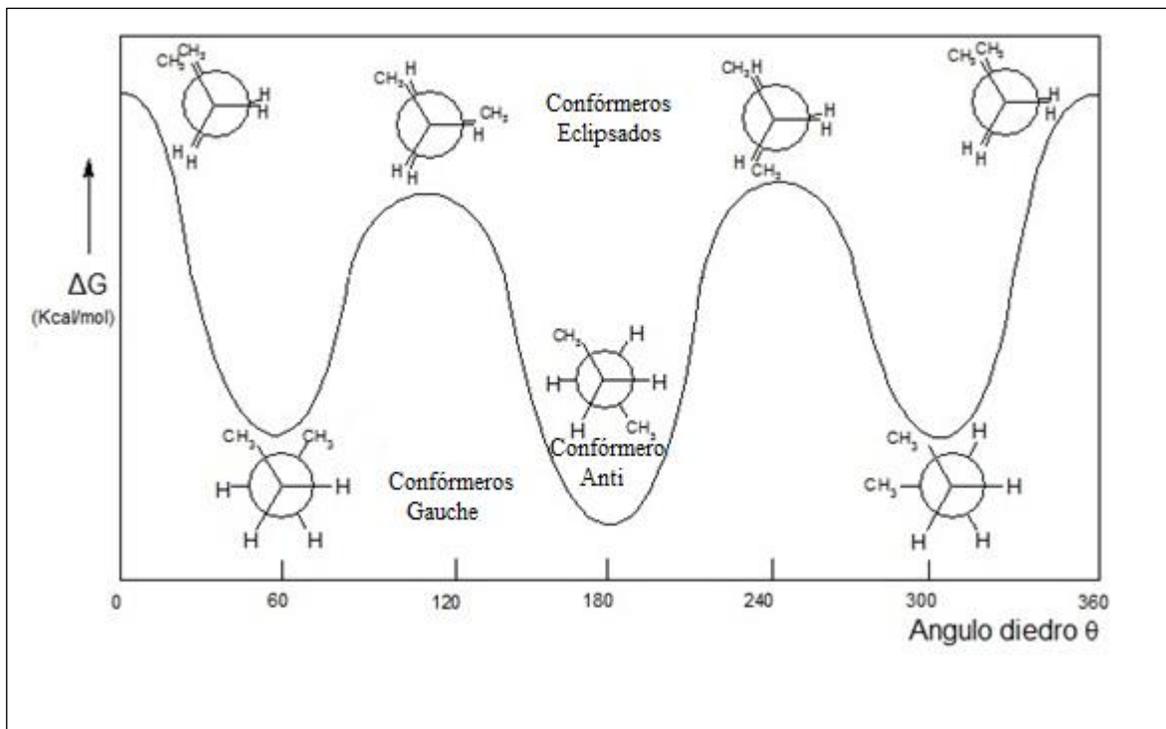


Figura 1. Perfil energético del *n*-Butano por el giro del enlace C-2 y C-3, en la cual se observa que los conformeros eclipsados son los menos estables al ser los de mayor energía, seguido de la conformación gauche que es de mediana estabilidad y dejando a la conformación anti como la más estable ya que es la de menor energía.⁴

Por lo general los mínimos corresponden a arreglos alternados y los estados de transición a arreglos eclipsados. Esta es la razón del por qué el eclipsamiento es un fenómeno poco frecuente difícil de estudiar experimentalmente.

En 1989 se publicó que el *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano presenta eclipsamiento del segmento C₈-S₇-C₅-H⁵ en el estado sólido.¹¹ El ángulo correspondiente al segmento eclipsado es de 6.08°.¹² Esto es muy importante porque puede afirmarse que es posible observar un conformero que corresponde prácticamente a un estado de transición rotacional en disolución en el estado sólido, en donde es un mínimo. (**Figura 2**)

Los cálculos computacionales de esta molécula no permiten ubicar al conformero eclipsado como mínimo, aun cuando se empleen diversos funcionales y bases. Recientemente se

determinó que la red cristalina contiene una energía de 9.30 kcal/mol.¹¹ Se puede proponer que es la energía de la red cristalina con un conjunto de interacciones intermoleculares, la responsable del eclipsamiento y no un efecto dipolar o estereoelectrónico como algunos opinan.^{5, 13}

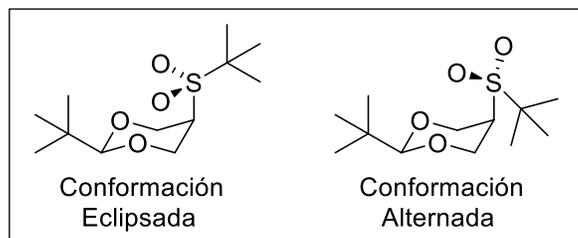


Figura 2. Por lo general los conformeros eclipsados son los de más alta energía por lo tanto los menos estables, los conformeros alternados son los de menor energía y los más estables, debido a esto el *cis-2-tert-butil-5-(tert-butilsulfinil)-1,3-dioxano* debería tener en los conformeros alternados su estado más estable, sin embargo en el estado sólido el conformero eclipsado es el más estable esto se demostró al obtener el compuesto y realizar cristalografía de rayos X.¹¹

Este resultado genera una pregunta interesante y que motiva este proyecto: ¿Es posible modificar el entorno estérico de una molécula para ocasionar eclipsamiento en el estado sólido?

Para determinar el efecto de los heteroátomos en este fenómeno, se tomó el compuesto de referencia y se planteó la sustitución del átomo de azufre por uno de carbono y los átomos de oxígeno por átomos de hidrógeno. El enlace C-H (1.09 Å) es más corto que el enlace S-O (1.45 Å) y la longitud del enlace C-S (1.82 Å) es más largo que uno C-C (1.54 Å), pero el momento dipolar del grupo sulfonilo se reduce por completo en el metileno.¹¹

Al suprimir los efectos electrónicos y dipolares del sustituyente, se refuerza el efecto estérico y se le puede ponderar. De resultar cristalinos los compuestos se podrá determinar su conformación en el estado sólido.

II. ANTECEDENTES

Isómeros conformacionales.

Los isómeros conformacionales o confórmeros son diversos arreglos moleculares originados por el giro de enlaces sencillos, así la molécula del agua no muestra isomería conformacional pues los giros alrededor de sus enlaces producen arreglos idénticos de la molécula, sin embargo el peróxido de hidrógeno sí muestra este tipo de isomería ya que la rotación del enlace oxígeno-oxígeno (O-O) produce potencialmente un número infinito de conformaciones (**Figura 3**) que se reducen sustancialmente al estar acotadas por la energía molecular.^{4,5}

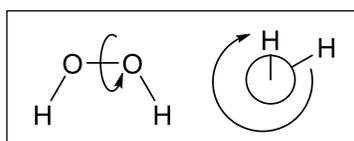


Figura 3. Representación de la rotación del enlace O-O en la estructura de Lewis. A la derecha se observa la proyección de Newman en la cual el hidrógeno del frente se queda estático y el que rota es el enlace O-O.

La interconversión es característica de casi todo conjunto de isómeros conformacionales. La diferencia en interconvertibilidad se debe a la diferencia en magnitud de la barrera energética que separa los estereoisómeros, que, a su vez, tienen un origen variado. Por definición, si la barrera rotacional es baja, la interconversión de isómeros conformacionales es rápida a temperatura ambiente, lo que sucede en la mayoría de los casos.⁴

Aunque en principio existe un número infinito de conformaciones debidas a rotación en torno a la unión carbono-carbono, Pitzer demostró en 1936 que en realidad esta rotación no es libre, sino que está asociada a la energía.

La rotación de enlaces genera estados estacionarios de mínima y de máxima energía, estos últimos llamados estados de transición conformacionales. En estos puntos se cumple que la primera derivada de la energía respecto a las coordenadas es cero y por lo tanto se le pueden aplicar las leyes de la termodinámica.⁵ Un ejemplo de lo anterior es el estudio conformacional de la molécula del *n*-Butano (**Figura 1**).

Para el ciclohexano existen dos conformaciones alternadas que son interconvertibles, estas son las conformaciones de silla y bote torcido (**Figura 4**), estas dos conformaciones no poseen tensión angular, pero la conformación de silla evita además interacciones de tipo Van der Waals y tensión de Pitzer, por lo que su energía es menor que la conformación de bote torcido.

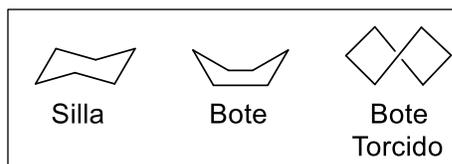


Figura 4. Confórmeros del ciclohexano, la “conformación de bote” es un estado de transición en el ciclohexano (en el cual se presentan eclipsamientos) que interconecta botes torcidos.⁵

Por lo tanto, se puede esperar que el ciclohexano y la mayoría de sus derivados existan en la forma de silla. A pesar de esto, la conformación de silla se interconvierte rápidamente a temperatura ambiente, unas 100,000 veces por segundo. En este proceso, la forma de silla se transforma en conformémeros flexibles de bote y bote torcido, que pasan a la silla invertida (**Figura 5**). Al pasar por esta interconversión los sustituyentes axiales pasan a ser los sustituyentes ecuatoriales y viceversa (**Figura 6**).

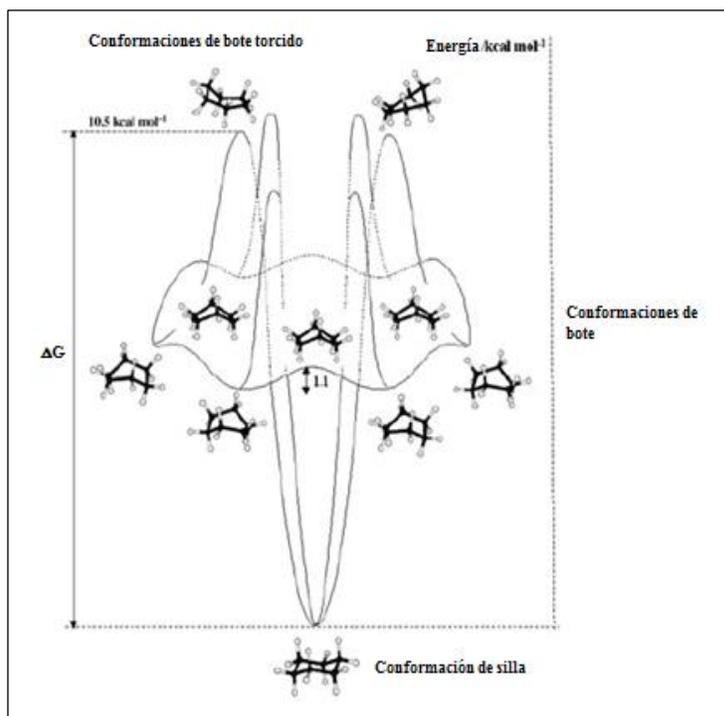


Figura 5. Como se muestra en la figura, la energía de activación para el proceso de interconversión del ciclohexano es de 10.5 kcal/mol lo que produce unas 100,000 inversiones por segundo. Velocidades de interconversión de este orden se observan también por lo general para ciclohexanos sustituidos.⁸

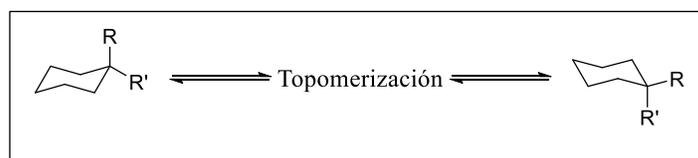


Figura 6. Cambio de posición de los sustituyentes donde R pasa de axial a ecuatorial y R' pasa de ecuatorial a axial por la interconversión del ciclohexano.⁵

1,3- Dioxaciclohexanos; 1,3-Dioxanos.

El ciclohexano y sus derivados prefieren la conformación de silla. Uno de los análogos importantes del ciclohexano es el dioxano, que es un arreglo cíclico de seis miembros que incluye dos átomos de oxígeno que pueden tomar las posiciones 1,2 (vecinos), 1,3 (alternados) o 1,4 (aislados) en su esqueleto, los cuales muestran diferentes interacciones con los sustituyentes del mismo anillo. La geometría molecular cambia un poco debido a que el enlace oxígeno-carbono es más corto que el enlace carbono-carbono (**Figura 7**). En un principio la semejanza entre el ciclohexano y los anillos heterocíclicos de seis miembros se manifestó al observarse que la forma más estable en ambos casos era la conformación de silla y que las barreras de inversión son comparables.⁵

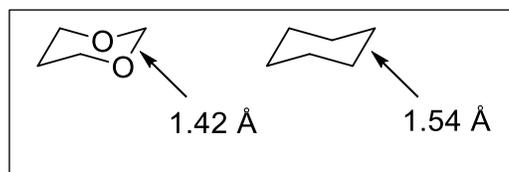


Figura 7. La longitud del enlace oxígeno-carbono del 1,3-dioxano (izquierda) es de 1.42 Å y el de carbono-carbono del ciclohexano (derecha) es de 1.54 Å.

Sin embargo, un análisis más profundo revela diferencias importantes entre el ciclohexano y el 1,3-dioxano.

Las longitudes de enlace (como ya se ha mencionado antes) son distintas respecto a las distancias carbono-carbono. Así mismo, aunque las diferencias en ángulos de enlace son poco importantes entre carbono y oxígeno, se desvía del ángulo ideal sp^3 de 109.5° .

La presencia de heteroátomos (oxígeno en este caso) en una molécula da lugar a momentos dipolares. Un solo dipolo en el compuesto no afecta significativamente su conformación, pero cuando hay más de un heteroátomo en el anillo (en este caso 2 oxígenos), las interacciones dipolo-dipolo sí afectan la conformación molecular. Un ejemplo de esto sería la introducción de un grupo hidroxilo, el cual en posición 5 formaría un puente de hidrógeno intramolecular y esto alteraría la conformación. Mientras que en el ciclohexano el grupo hidroxilo adopta la conformación ecuatorial preferentemente, en el 1,3-dioxano asume la posición axial (**Figura 8**). Además, dichas interacciones se ven influenciadas por el disolvente (siendo inversamente proporcionales a la constante dieléctrica del medio), de modo que la conformación puede cambiar dependiendo del disolvente.⁵

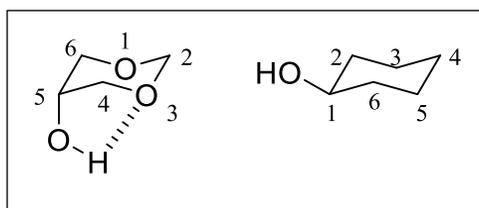


Figura 8. Alteración de las interacciones dipolo-dipolo en el anillo de dioxano, las cuales no se presentan en el anillo de ciclohexano y formación de puente de hidrógeno intramolecular.

El radio de Van der Waals para el oxígeno, determinado en 1.52 \AA ^{6, 35} es diferente al del carbono (1.70 \AA)^{6, 35}. Además, el carbono posee 4 enlaces de valencia mientras que el oxígeno tan sólo 2. La ausencia de ligantes hace que las interacciones estéricas hacia estos átomos disminuyan, ya que un par electrónico genera repulsiones estéricas menores que las causadas por un átomo de hidrógeno.

La preferencia por la posición ecuatorial de los sustituyentes en este sistema es mayor que en el ciclohexano. Estructuras de rayos X muestran que las distancias entre los sustituyentes 2,4-diaxial y 2,6-diaxial en el 1,3-dioxano, son más cortas que las distancias 1,3-diaxiales del ciclohexano, debido al cambio de longitud del enlace C-O respecto a la C-C (**Figura 9**).⁵

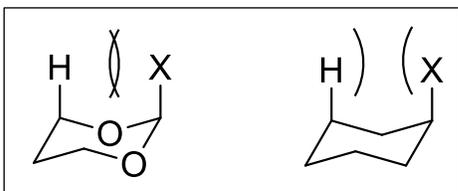
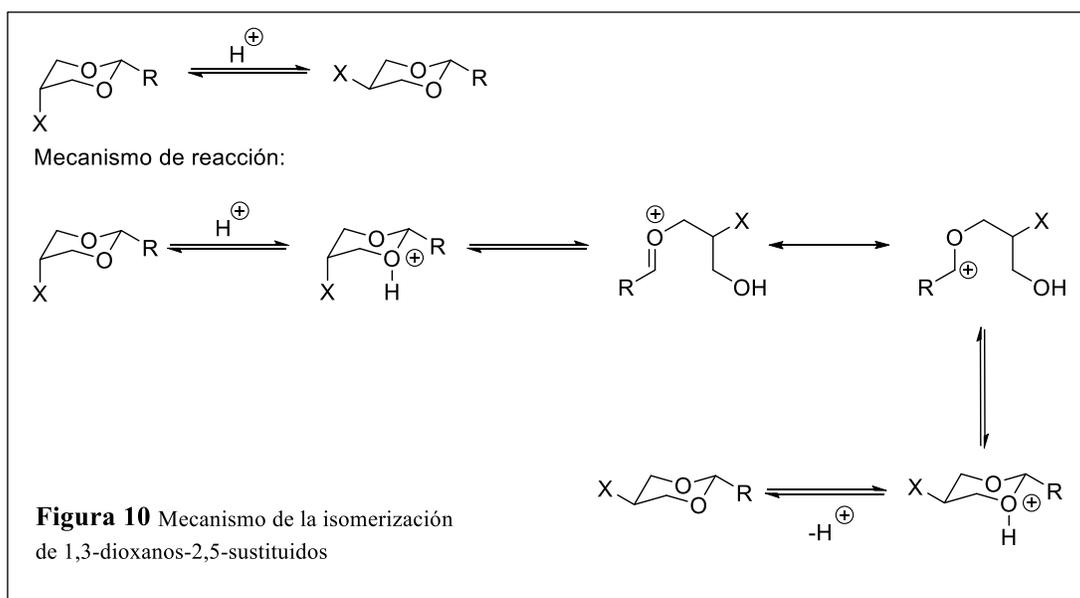


Figura 9. La interacción entre el sustituyente (X) es más fuerte en el 1,3-dioxano (izquierda) que en el ciclohexano (derecha).⁵

Algunos sustituyentes tienen tal preferencia por la posición ecuatorial que “anclan” la conformación del dioxano estos generalmente son grupos voluminosos como el *tert*-butilo y el isopropilo, lo que permite el estudio de los 1,3-dioxanos sustituidos. Así el equilibrio conformacional puede estudiarse mediante reacciones químicas que permitan alcanzar el equilibrio entre los isómeros del 1,3-dioxano, por ejemplo, el equilibrio del compuesto anclado se logra catalíticamente con algún ácido, cuyo mecanismo se puede observar en la **Figura 10** en donde R es el grupo que ancla la conformación y donde X es un sustituyente.⁹



El hecho más importante en estos 1,3-dioxanos sustituidos en C-5 es la mayor preferencia por la posición axial de los sustituyentes con respecto al ciclohexano. Demostrando así la importancia de la repulsión estérica entre el sustituyente axial en el ciclohexano y los hidrógenos 1,3-*sin*-diaciales, acompañado de posibles interacciones electrostáticas atractivas lo cual no ocurre en el 1,3-dioxano C-5 sustituido (**Figura 11**).^{5, 10}

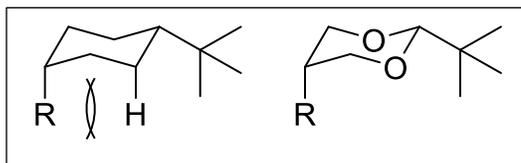


Figura 11. En el ciclohexano se observa la repulsión que ejerce el átomo de hidrógeno axial con el sustituyente R, lo cual se elimina en los 1,3-dioxanos.⁵

La repulsión 1,3-*sin*-diacial en ciclohexanos se ha revisado y no necesariamente es repulsiva. Se ha encontrado que la repulsión H-H no existe, si no que la interacción entre hidrógenos próximos es atractiva, y por lo tanto no es el origen de la preferencia de los sustituyentes por

la posición ecuatorial. Lo que en realidad sucede es que el anillo es más estable cuando el sustituyente se encuentra ubicado en posición ecuatorial y el sustituyente es más estable cuando este se encuentra en una posición axial. La conformación observada en un compuesto es resultado del equilibrio energético entre el anillo y el sustituyente.⁷

El equilibrio conformacional puede modificarse por el efecto del disolvente ya que ciertos sustituyentes prefieren determinadas posiciones debido al efecto de la constante dieléctrica del disolvente y a la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares o intermoleculares, o a la participación de interacciones débiles que favorecen a un conformero (**Figura 12**).

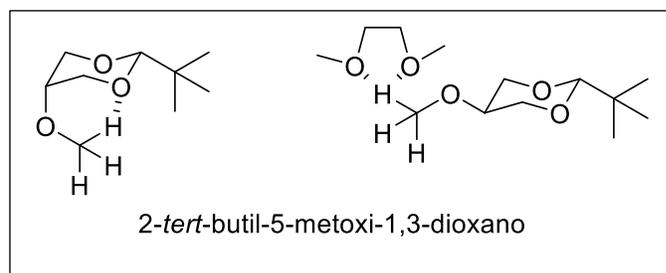


Figura 12. Tomando como ejemplo el 2-*tert*-butil-5-metoxi-1,3-dioxano a la izquierda se observa la conformación que este compuesto toma al usar ciclohexano como disolvente y a la derecha cuando se usa 1,2-dimetoxietano como disolvente. El efecto del disolvente se pone de manifiesto en estos ejemplos.^{10, 11}

Preferencia de los grupos -S-R en la posición 5 del 1,3-dioxano.

La contribución de la entropía también es relevante. Así el grupo SMe prefiere la posición axial por 1.73 kcal/mol en el dioxano, los argumentos de tipo estérico sugerirían una mayor preferencia ecuatorial para el sulfóxido correspondiente, en el que cada “rotámero” del diastereómero axial está confinado a una sola conformación, lo que conduce a la disminución de la entropía (**Figura 13**).⁵

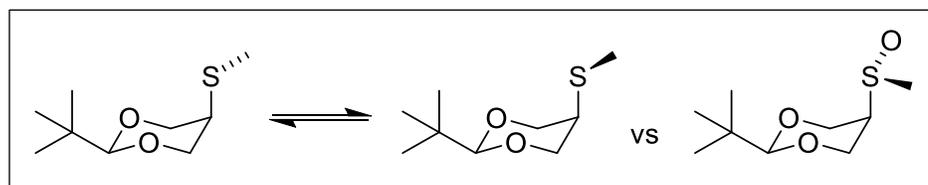


Figura 13. Preferencia del grupo sulfóxido como sustituyente en el 1,3-dioxano.

Se espera un valor mayor de $-\Delta G^\circ$ (llamado valor A) para la sulfona, en la que uno de los sustituyentes en el azufre forzosamente se ubica sobre el anillo, sin embargo, el grupo metilsulfinilo muestra una preferencia axial de 0.82 kcal/mol y el grupo metilsulfonilo una preferencia aún mayor de 1.19 kcal/mol. La disposición del sustituyente se estableció gracias a que es posible observar un acoplamiento adicional en el espectro de RMN ^1H , lo que es posible sólo si el grupo metilo apunta hacia adentro del anillo, lo que ocasiona un arreglo en W que permite el acoplamiento. (**Figura 14**).^{5, 11, 13}

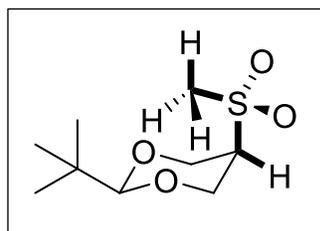


Figura 14. Una posible explicación para esta conformación es que el grupo metilo se orienta dentro del ciclo para evitar una severa repulsión O-O y para formar puentes de hidrógeno intramoleculares débiles de tipo CH-O.

Otra de las explicaciones razonables al predominio axial de los grupos SOCH_3 y SO_2CH_3 es de tipo electrostático como se muestra en la **Figura 15**, en este la parte positiva del sustituyente dipolar en posición axial interactúa favorablemente con los átomos de oxígeno, parcialmente negativos, del anillo.^{5, 14}

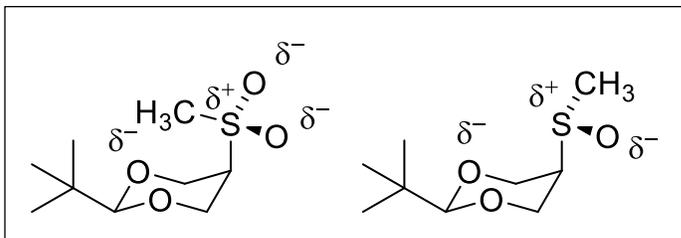


Figura 15. Diferencia de disposición espacial de la sulfona y sulfóxido en el 1,3-dioxano con un metilo como sustituyente.

En contraste, al pasar del grupo metilo al *tert*-butilo en las sulfonas se observa un efecto muy relevante, la preferencia por la posición axial aumenta cuando el grupo *tert*-butilo está en la sulfona ($\Delta G^\circ = 1.14$ kcal/mol), además el grupo *tert*-butilo se orienta hacia afuera del anillo del dioxano contrario de lo que ocurre con el metilo, además orienta a los oxígenos de la sulfona (parcialmente negativos) fuera del ciclo y provocando un eclipsamiento de enlaces entre los enlaces C-C del ciclo con los enlaces S-O y el enlace C-H de la posición 5 con el enlace S-*t*-Bu, esto podría deberse a que el congestionamiento estérico que se generaría con dicho grupo hacia adentro del anillo sería más grave que la repulsión electrostática entre los átomos de oxígeno, además de beneficiarse de una interacción atractiva entre el átomo de oxígeno de la sulfona y el carbono que al estar sustituido por un átomo de oxígeno tiene cierto carácter positivo. (**Figura 16**).^{5, 11, 14}

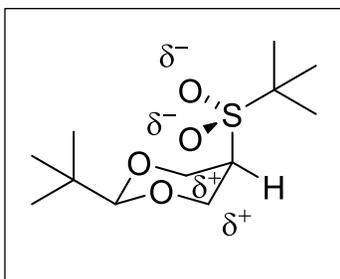


Figura 16. Los átomos de oxígeno de la sulfona poseen un carácter parcialmente negativo y los átomos de carbono del ciclo adyacentes a los oxígenos adquieren un carácter parcialmente positivo, por lo cual electrostáticamente interactúan entre sí produciendo el eclipsamiento de enlaces.^{5, 14}

Síntesis de 1,3-dioxanos

Los 1,3-dioxanos se pueden obtener como el resultado de la reacción entre el 1,3-propanodiol (que puede estar sustituido) y un aldehído en presencia de un ácido no acuoso, el cual actúa como catalizador. Los 1,3-propanodiolos sustituidos pueden obtenerse a partir de diferentes precursores (principalmente compuestos 1,3-dicarbonílicos) y la elección de este dependerá de la posición en donde se desea el sustituyente. Para el caso de los 1,3-dioxanos con sustituyente en la posición 5 el precursor por elección es el malonato de dietilo, el cual puede experimentar una o dos sustituciones nucleofílicas en posición 2. Normalmente, esta reacción se lleva a cabo con una base para desprotonar el diéster y posteriormente se agrega un electrófilo (generalmente haluros de alquilo). Esta reacción se conoce como síntesis malónica.^{24, 25, 28}

Síntesis malónica.

La síntesis malónica es usada para preparar derivados alquilados del ácido acético o para síntesis de 1,3-propanodiolos sustituidos en la posición 2, para esto se usa EtONa como base fuerte para evitar la transesterificación si se está usando malonato de etilo y así desprotonar sin problema la posición α a los grupos carbonilo. Posteriormente, se usa un electrófilo como el haluro de alquilo primario o secundario para obtener un éster de malonato alquilado.¹⁵

Por otra parte, la reacción de Mitsunobu es un método versátil para el acoplamiento de un alcohol y un pronucleófilo para formar un producto de alquilación. Esta reacción puede ser empleada para la síntesis malónica, sin embargo el malonato de dietilo no es lo suficientemente ácido ($pK_a=13.3$ en agua) para reaccionar con las condiciones de la reacción de Mitsunobu, para esto se usa un éster malónico con un pK_a menor al del malonato de etilo; es por ello que esta reacción se lleva a cabo con malonato de *bis*(2,2,2-trifluoroetilo), trifenilfosfina y un azodicarboxilato para activar los componentes de acoplamiento, esta reacción puede llevarse a cabo en tolueno anhidro o THF anhidro. Sin embargo, esta reacción no solo genera el producto mono sustituido, sino que también se podría formar el producto disustituido, lo que dependerá del pronucleófilo utilizado en la reacción.²⁰

Reducción de esteres.

Los esteres se pueden reducir fácilmente con $LiAlH_4$ para obtener alcoholes o con un reductor mucho más suave para obtener aldehídos, para algunos esteres se necesitan condiciones más severas como la hidrogenólisis catalizada. Los malonatos son un diéster, por lo cual su reducción se puede llevar a cabo en las condiciones clásicas de reducción con $LiAlH_4$ con la cual se obtiene un 1,3-propanodiol. Estas condiciones consisten en preparar una suspensión de $LiAlH_4$ en THF o éter etílico a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y agregar gota a gota el éster disuelto en el mismo disolvente de la suspensión, una vez agregado toda la mezcla calienta a reflujo hasta que no se vea avance de reacción, pues no es posible precisar el tiempo de reacción que depende de la naturaleza del éster.¹⁵ A continuación en la **Figura 17** se puede observar uno de los mecanismos propuestos para la reducción con $LiAlH_4$.¹⁵

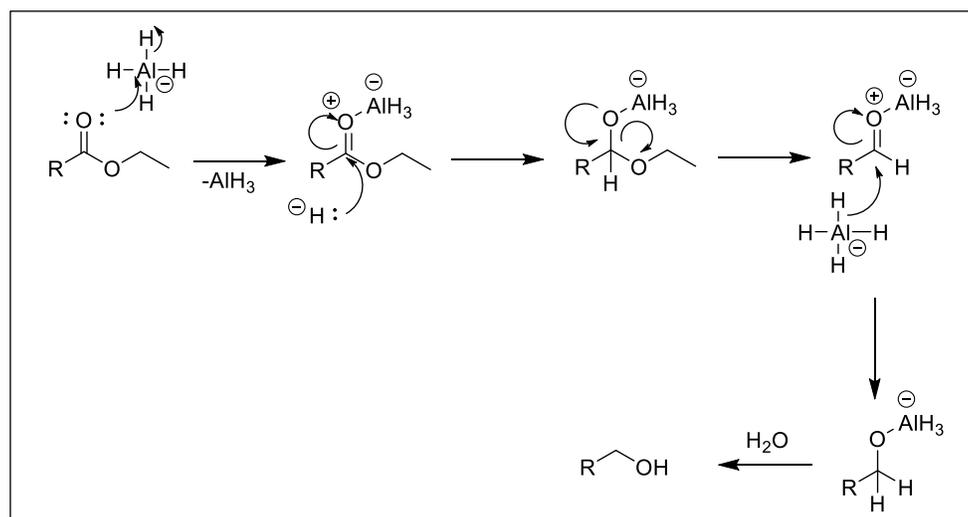


Figura 17. Mecanismo simplificado de la reacción para la reducción de compuestos carbonílicos.

Formación de acetales

Los 1,3-dioxanos se obtienen a partir de un 1,3-propanodiol-2-sustituido y un aldehído en presencia de un ácido en medio no acuoso.^{24, 25, 28}

En la **Figura 18** se observa la formación de los 1,3-dioxanos-2,5-disustituídos, en donde el sustituyente del aldehído pasa a la posición 2 en el ciclo mientras el sustituyente del 1,3-propanodiol indicado con R' pasa a la posición 5, este tipo de reacciones se hacen generalmente en disolventes orgánicos no miscibles con agua e inocuos ante los reactivos usados, para mejorar el rendimientos de estas reacciones se suele usar como disolvente benceno, tolueno o CH₂Cl₂ y además de una trampa de Dean-Stark para atrapar el agua formada en la reacción y así poder retirarla gracias a la formación de un azeótropo, desplazando el equilibrio hacia el producto..^{24, 25, 28}

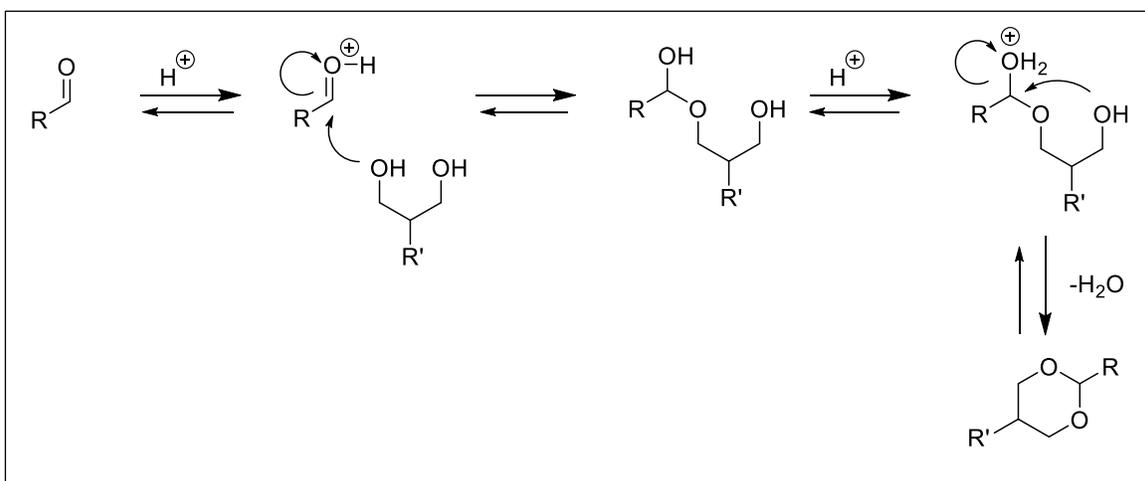


Figura 18. Mecanismo de reacción de la formación de 1,3-dioxanos.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es posible reproducir la conformación eclipsada que experimenta el grupo sulfonilo en el conformero axial del 1,3-dioxano si se sustituye el grupo sulfona (SO_2) por un metileno?

Se sabe que en el estado sólido el *cis-2-tert-butil-5-(tert-butilsulfonil)-1,3-dioxano* adopta una conformación en la que los sustituyentes del átomo de azufre se eclipsan con los del anillo. Esto cambia en disolución ya que esta conformación cambia a la alternada, por lo que su origen podría deberse a la energía de cohesión de la red cristalina, y no al conjunto de interacciones estereoelectrónicas y electrostáticas que debían, en principio manifestarse en solución también. Para encontrar el origen de este efecto conformacional, se propone emprender el estudio de moléculas que pudieran mostrar un similar empaquetamiento cristalino modificando la naturaleza del segmento.^{5, 12, 14}

IV. OBJETIVOS

Objetivo General.

- Establecer el origen del eclipsamiento que presentan algunas sulfonas cuando sustituyen en posición 5 del 1,3-dioxano; a través de un modelo en donde se incremente la compresión estérica en grupos sustituyentes de naturaleza alquílica con poca participación estereoelectrónica.

Objetivos Particulares.

- Diseñar un conjunto de 1,3-dioxanos-2,5-disustituidos en donde el momento dipolar sea disminuido y el efecto estérico controle la conformación.
- Desarrollar una metodología para obtener 1,3-dioxanos mono o di sustituidos en la posición C-5.
- Determinar la composición conformacional.
- Determinar el origen de la conformación de los productos obtenidos.

Actividades relevantes:

- Determinar la conformación de los productos obtenidos en el estado sólido.
- Sintetizar los intermediarios para preparar 1,3-dioxanos.
- Caracterización de los intermediarios y productos finales de interés (RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM, P.f.) Establecer la preferencia conformacional de los derivados obtenidos.

V. HIPÓTESIS

Cuando la compresión estérica es dominante en la definición de la conformación el ambiente estérico del grupo sustituyente de la posición 5 del 1,3-dioxano-2-sustituido puede generar eclipsamiento en el segmento del carbono 5 con el sustituyente. La introducción de un grupo metileno en esa posición incrementa la tensión estérica y abate la contribución electrostática,

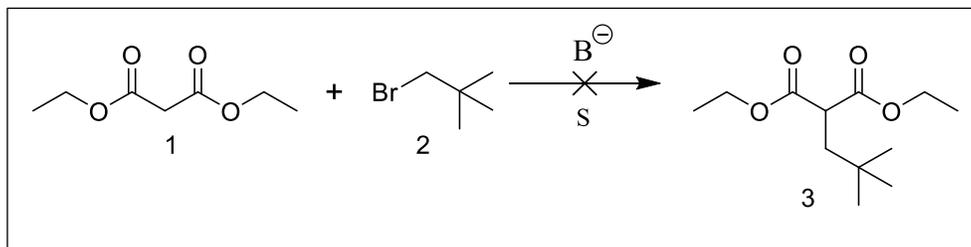
VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En esta sección se realizará un análisis de los resultados obtenidos durante la síntesis de los compuestos. El análisis se dividirá en el desarrollo sintético de los compuestos y su caracterización.

6.1 Síntesis de intermediarios.

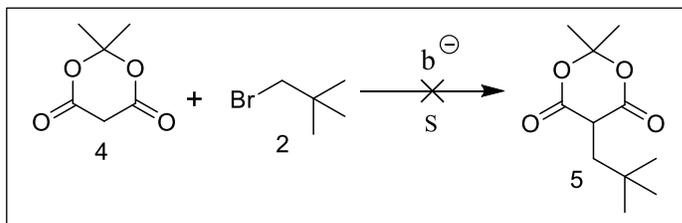
En este trabajo se planteó la obtención de 1,3-dioxanos con diferentes sustituyentes en la posición 5. Inicialmente se planteó un intermediario en común, para esto se desarrollaron diferentes metodologías las cuales se muestran a continuación.

En la primera metodología (**Esquema 2**) se planteó una sustitución nucleofílica utilizando malonato de dietilo (**1**) y una base fuerte (B^-) en un disolvente polar (S) para extraer el protón entre los carbonilos y así obtener el enolato el cual se haría reaccionar agregando bromuro de neopentilo (**2**) en el cual se realizaría la sustitución nucleofílica deseada sobre un sustrato primario, sin embargo, esto no se logró a pesar de los cambios de base y disolvente. Las bases que se utilizaron para probar la reacción fueron NaH, EtONa, K_2CO_3 y Cs_2CO_3 . Usando como disolvente CH_2Cl_2 , tolueno y DMF (disolvente anhidro). También se usó NaH como base, EtOH anhidro, EtONa y DMF anhidra con K_2CO_3 y Cs_2CO_3 sin éxito; tampoco dio resultado el cambio de temperatura. A la par de estas reacciones se intentó la reacción de Finkelstein para intercambiar el bromo por yodo en el bromuro de neopentilo (*in situ*) para mejorar la sustitución nucleofílica (debido a que el yodo es un mejor grupo saliente); sin embargo, la reacción no procedió, por lo cual esta metodología se descartó.^{17, 18}



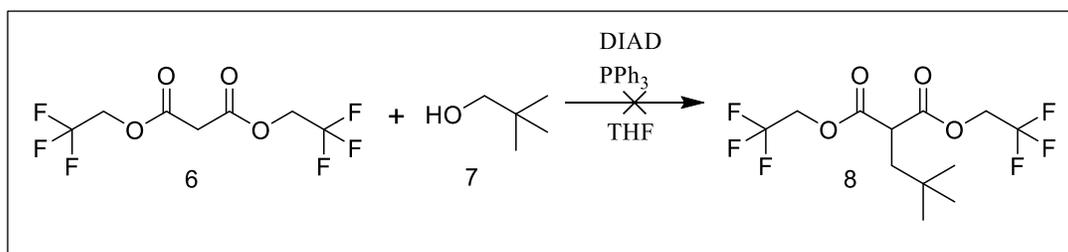
Esquema 2. Primer método explorado para obtener el compuesto **1** (2-neopentilmalonato de dietilo).

En una segunda metodología se planteó obtener la sustitución en la posición 5 del ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona compuesto **4** en el **Esquema 3**) debido a que los protones que se encuentran entre los carbonilos son más ácidos ($pK_a=4.97$)¹⁹ que los del malonato de dietilo ($pK_a=13.3$)²⁰, para esto se utilizó Et_3N como base (B^-) y MeCN como disolvente (S), nuevamente no se observó reacción y esta metodología se descartó.¹⁹



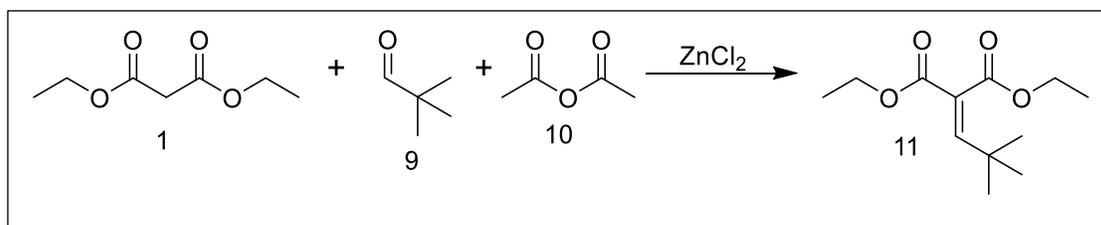
Esquema 3. Segunda alternativa para obtener 2,2-dimetil-5-neopentil-1,3-dioxano-4,6-diona.

Para la tercera alternativa se planteó usar una modificación de la reacción de Mitsunobu para la obtención del malonato deseado, para esto se utilizó otro malonato diferente (malonato de *bis*(2,2,2-trifluoroetilo) compuesto **6** en el **Esquema 4**) debido a que los protones entre los carbonilos son más ácidos ($pK_a = 9.7$)²⁰ que los del malonato de etilo, esta reacción se realizó disolviendo los compuestos **6**, **7** y PPh_3 en THF a 0 °C, posteriormente se agregó DIAD (Azodicarboxilato de diisopropilo) gota a gota manteniendo la solución a 0 °C y con agitación vigorosa, no se observó reacción entre el compuesto **6** y **7** por lo que esta metodología se descartó.¹⁹



Esquema 4. Tercera alternativa propuesta para obtener 2-neopentilmalonato de *bis*(2,2,2-trifluoroetilo).

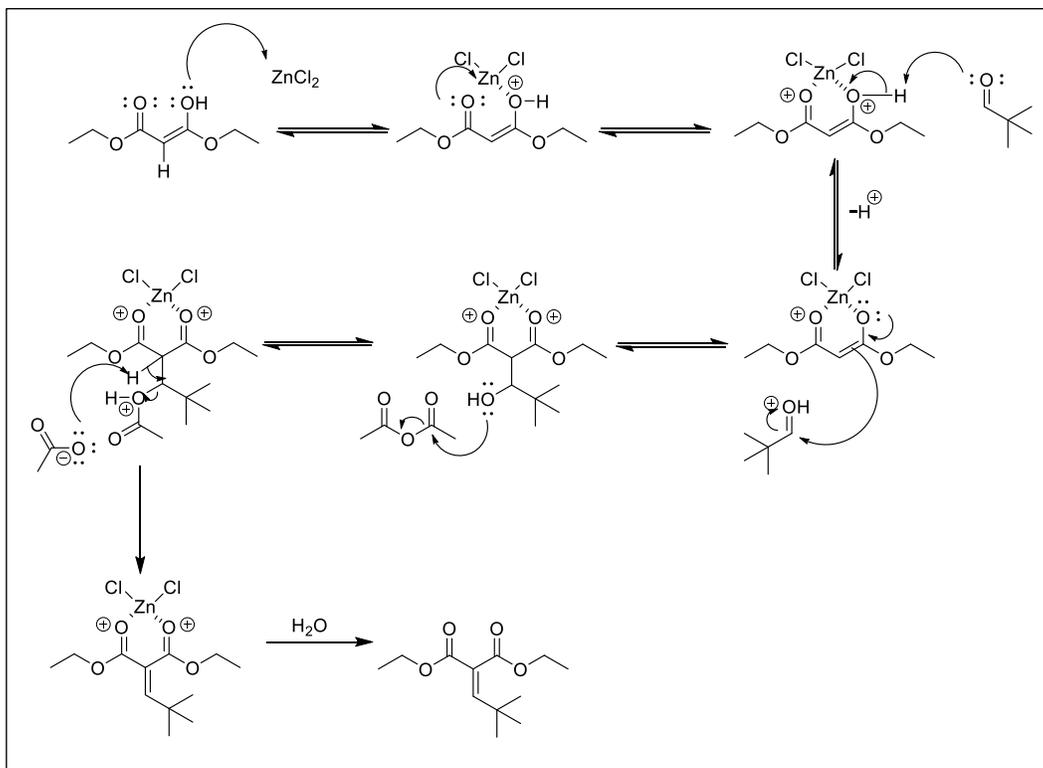
Para la cuarta alternativa se planteó una reacción de tipo Knoevenagel usando un ácido de Lewis como catalizador ($ZnCl_2$) sin utilizar disolvente, ya que los reactivos usados son líquidos exceptuando el $ZnCl_2$, la reacción se realizó en atmósfera de nitrógeno mezclando todos los reactivos y llevándolos a temperatura de reflujo (140 °C) durante 36 horas, la reacción procedió como se planeó y se pudo obtener el primer intermediario (**11**) esto se confirmó con RMN ¹H, RMN ¹³C y EM.²¹



Esquema 5. Cuarta alternativa propuesta para obtener 2-(2,2-dimetilpropiliden)malonato de dietilo.

Para la anterior reacción se propone un mecanismo de reacción entre el malonato de dietilo (**1**) y el pivaldehído (**9**) el cual se muestra en el **Esquema 6**.

El 2-(2,2-dimetilpropiliden)malonato de dietilo (**11**) fue obtenido con un rendimiento del 48%.



Esquema 6. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención del 2-(2,2-dimetilpropiliden)malonato de dietilo.

Asignación de hidrógenos: En la RMN de **11** (**Figura 19**) se observaron las siguientes señales: en 6.86 se observa una señal simple que integra para 1H el cual corresponde al hidrógeno vinílico, en 4.28 se observa una señal cuádruple que integra para 2H que corresponde a uno de los metilenos del etilo de la parte alcohólica del éster ya que estos se diferencian gracias a la configuración del doble enlace, en 4.19 se observa una señal cuádruple que integra para 2H que corresponde al otro de los metilenos de la parte alcohólica del éster. En 1.32 se observa una señal triple que integra para 3H que corresponde al metilo de la parte alcohólica del éster, en 1.26 se observa una señal triple que integra para 3H que corresponde al otro metilo de la parte alcohólica del éster, en 1.13 se observa una señal individual que integra para 9H el cual corresponde a los hidrógenos de los 3 metilos que forman al *tert*-butilo.

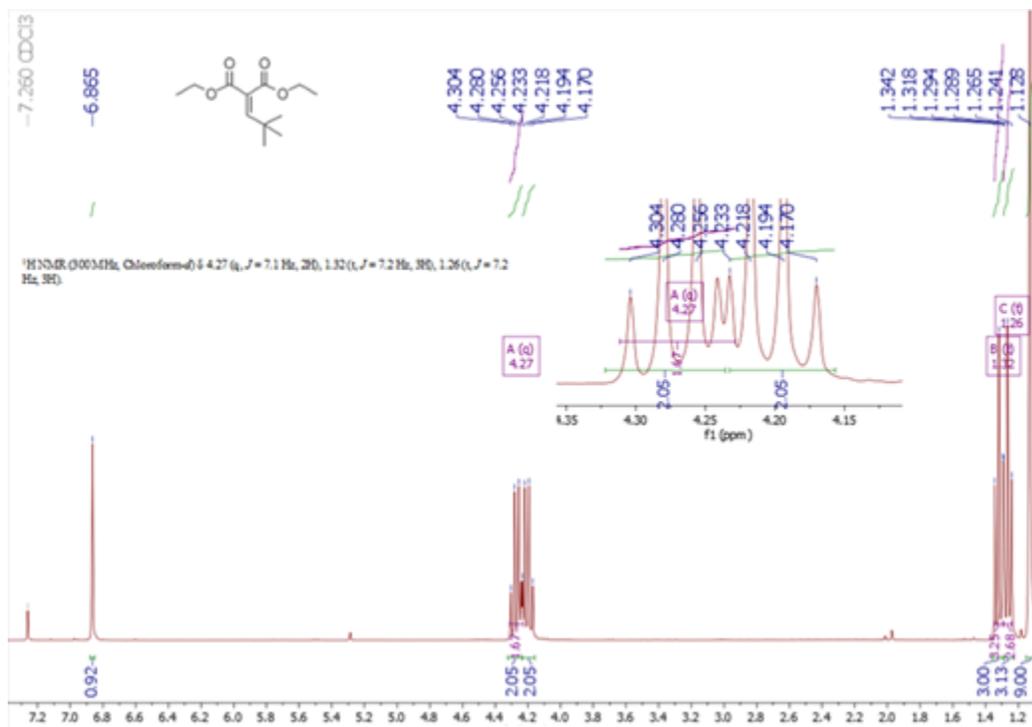


Figura 19. RMN ^1H del compuesto **11**.

En el espectro de masas se observa una señal con masa 229.14366 g/mol para una molécula con fórmula molecular $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_4$ y una diferencia de masa de 0.00032 g/mol con respecto a la masa calculada del compuesto **11** con un hidrógeno extra debido a que al usar DART los compuestos pueden adquirir un H^+ debido a la ionización del agua del ambiente (**Figura 20**).

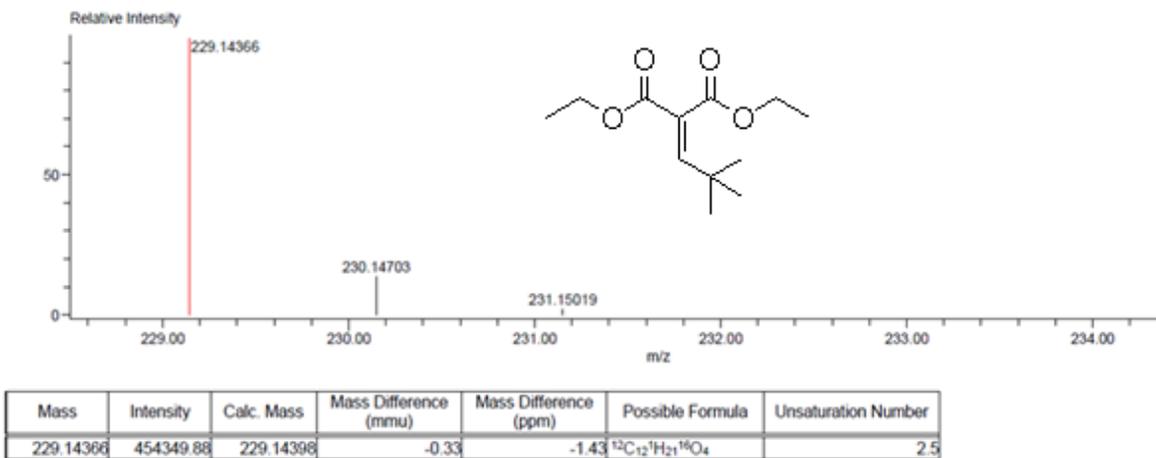
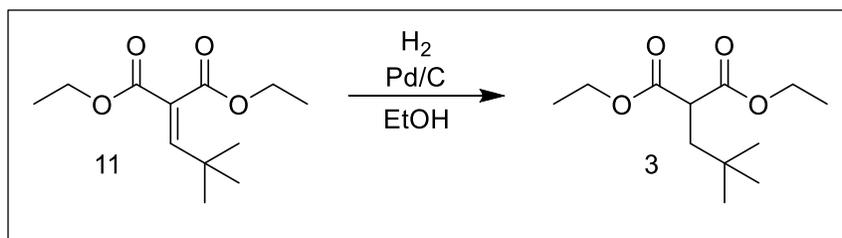


Figura 20. Estimación de composición elemental del compuesto **11** obtenida mediante espectrometría de masas vía DART.

Una vez purificado el compuesto **11** [2-(2,2-dimetilpropiliden) malonato de dietilo] se diluyó en etanol absoluto y se agregó 10% de la masa del compuesto de Pd/C 10 % y se alimentó con hidrógeno dejando la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas (**Esquema 7**), manteniendo una atmosfera constante de hidrógeno; una vez terminada la

reacción se filtró y se obtuvo el compuesto **3** (2-neopentilmalonato de dietilo) totalmente puro y con un rendimiento cuantitativo, esto se confirmó con RMN ^1H (**Figura 19**), RMN ^{13}C y EM.²¹



Esquema 7. Reacción de hidrogenación para la obtención del compuesto **3**.

Asignación de hidrógenos del compuesto **3** (**Figura 21**): en 4.16 se observa una señal cuádruple que integra para 4H los cuales corresponden a los dos metilenos de la parte alcohólica del éster, en 3.36 se observa una señal triple que integra para 1H el cual corresponde al hidrógeno entre los carbonilos del éster malónico; en 1.92 se observa una señal doble que integra para 2H el cual corresponde al metileno del grupo neopentilo, en 1.25 se observa una señal triple que integra para 6H el cual corresponde a dos metilos de la parte alcohólica del éster y en 0.89 se observa una señal individual que integra para 9H el cual corresponde a los hidrógenos de los 3 metilos que forman al *tert*-butilo.

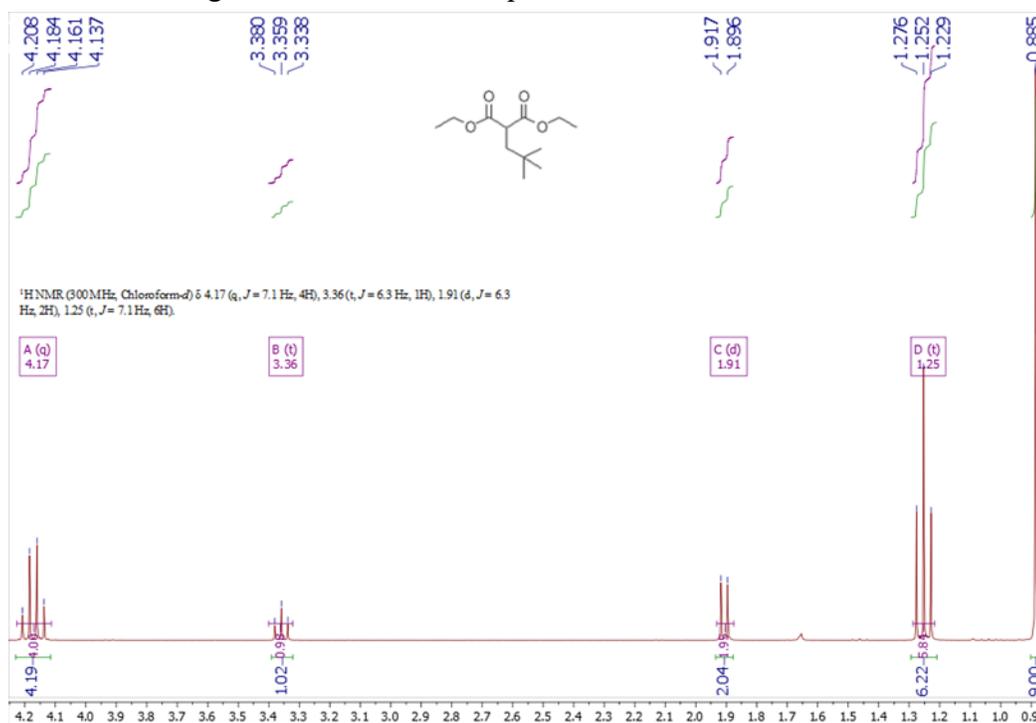


Figura 21. RMN de ^1H del compuesto **3**.

En el espectro de masas se observa una señal con masa 231.15923 g/mol para una molécula con formula molecular $C_{12}H_{23}O_4$ y una diferencia de masa de 0.0004 g/mol con respecto a la masa calculada del compuesto **3** (**Figura 22**).

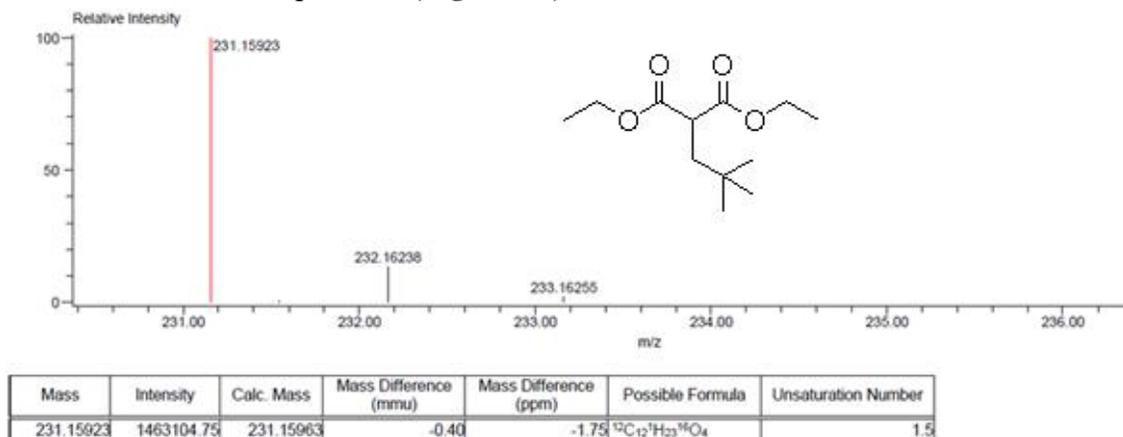
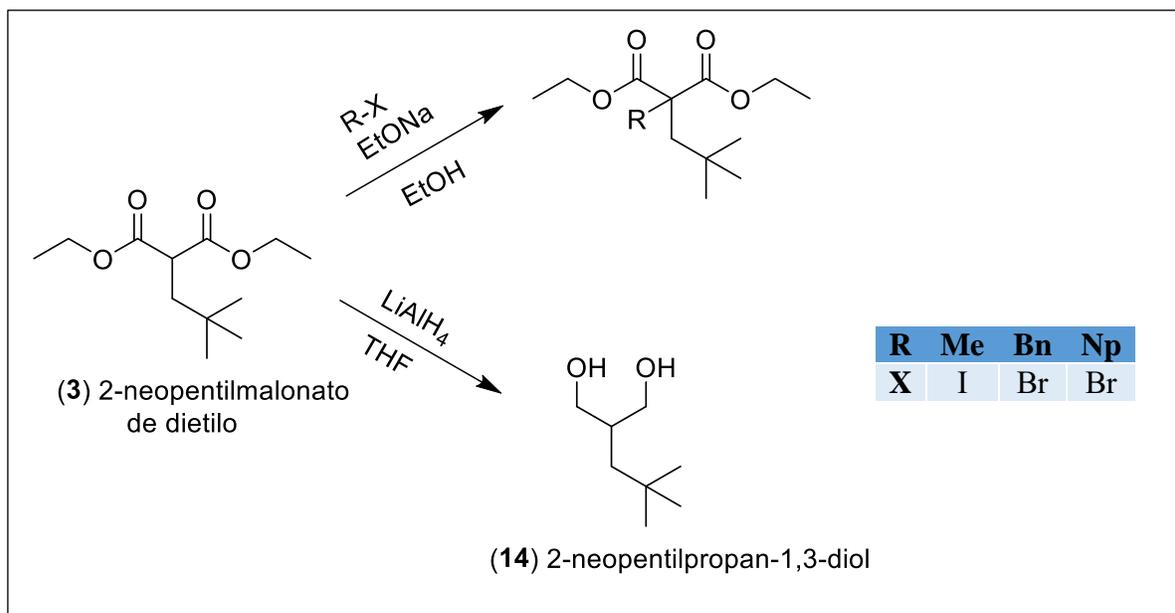


Figura 22. Estimación de composición elemental del compuesto **3** obtenida mediante Espectrometría de masas vía DART.

A partir del compuesto **3** se siguieron dos rutas diferentes, la primera consistió en una segunda sustitución utilizando una base fuerte y un haluro de alquilo²¹ y la segunda una reducción con hidruro de litio y aluminio para obtener el correspondiente diol²² (**Esquema 8**).



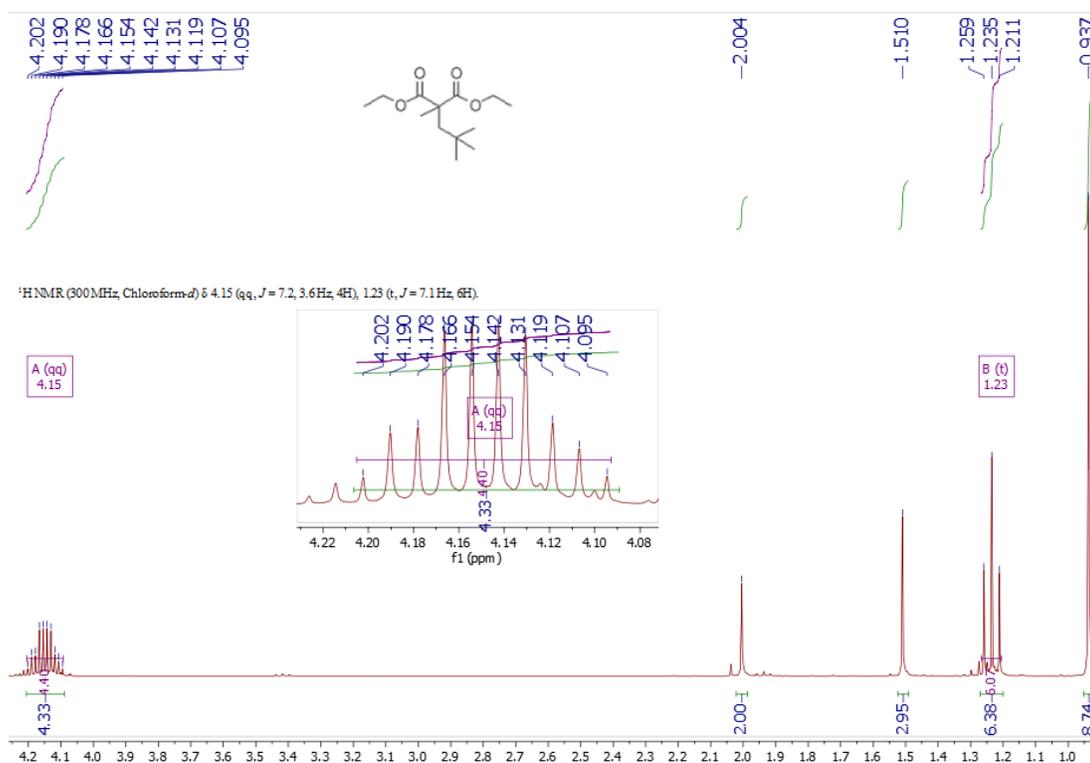
Esquema 8. Transformación del compuesto **3**.

Para las segundas sustituciones se usaron yoduro de metilo, bromuro de bencilo y bromuro de neopentilo, los cuales solo reaccionaron los primeros dos, descartando totalmente usar el bromuro de neopentilo como un electrófilo. Las condiciones para las segundas sustituciones fueron las mismas para las tres reacciones usando EtOH anhidro y sodio metálico para generar una solución de EtONa en etanol²¹, agregando el compuesto **3** a baja temperatura y

manteniendo esta mientras se agregaba el haluro de alquilo; posteriormente, se dejó refluir 12 horas. Las reacciones procedieron satisfactoriamente y después de posteriores purificaciones se obtuvieron los compuestos **12** (2-metil-2-neopentilmalonato de dietilo) y **13** (2-bencil-2-neopentilmalonato de dietilo) con un rendimiento de 91% y 88% respectivamente.

Asignación de hidrógenos: En la RMN ^1H del Compuesto **3** (**Figura 23**) se observaron las siguientes señales: en 4.15 se observa una señal múltiple que integra para 4H, los cuales corresponden a los dos metilenos de la parte alcohólica del éster. En 2.00 se observa una señal simple que integra para 2H, correspondientes al metileno del grupo neopentilo; en 1.51 se observa una señal simple que integra para 3H los cuales corresponden al metilo unido al carbono 2 del malonato. En 1.23 se observa una señal triple que integra para 6H, los cuales corresponden a los dos metilos de ambos etilos de la parte alcohólica del éster y en 0.93 se observa una señal simple que integra para 9H los cuales corresponden al grupo *tert*-butilo del grupo neopentilo.

Figura 23. RMN de ^1H del compuesto **12**.



En el espectro de masas se observa una señal mayoritaria con relación de 245 g/z para una molécula con formula molecular $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_4$ el cual concuerda con la masa calculada de 244.33, con diferencia en masa de 0.67 que corresponden al compuesto **12**. No se pudo calcular la masa exacta obtenida debido a que no se realizó el procesamiento de la muestra en composición elemental, solo se determinó su masa (**Figura 24**).

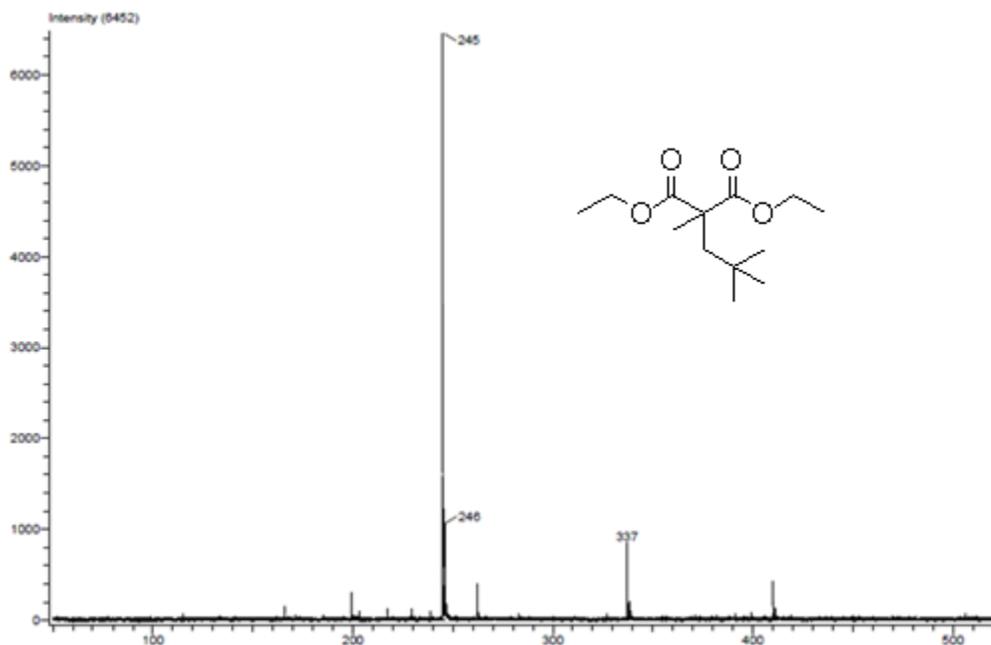


Figura 24. Espectro obtenido al realizar espectrometría de masas del compuesto **12** mediante ionización vía DART.

Asignación de hidrógenos: En la RMN ^1H del Compuesto **13** (**Figura 25**) se observaron las siguientes señales: en 7.17 a 7.07 se observa una señal múltiple que integra para 5H, los cuales corresponden a los hidrógenos del fenilo del grupo bencilo unido en la posición 2 del malonato, desde 4.01 a 3.93 se observa una señal múltiple que integra para 4H, correspondientes a los metilenos de la parte alcohólica del ester. En 3.23 se observa una señal simple que integra para 2H, los cuales corresponden al metileno del grupo bencilo; en 1.95 se observa una señal simple que integra para 2H, los cuales corresponden al metileno del grupo neopentilo, en 1.07 se observa una señal triple que integra para 6H, los cuales corresponden a ambos metilos de la parte alcohólica del éster y en 0.90 se observa una señal simple que integra para 9H, los cuales corresponden al *tert*-butilo del grupo neopentilo.

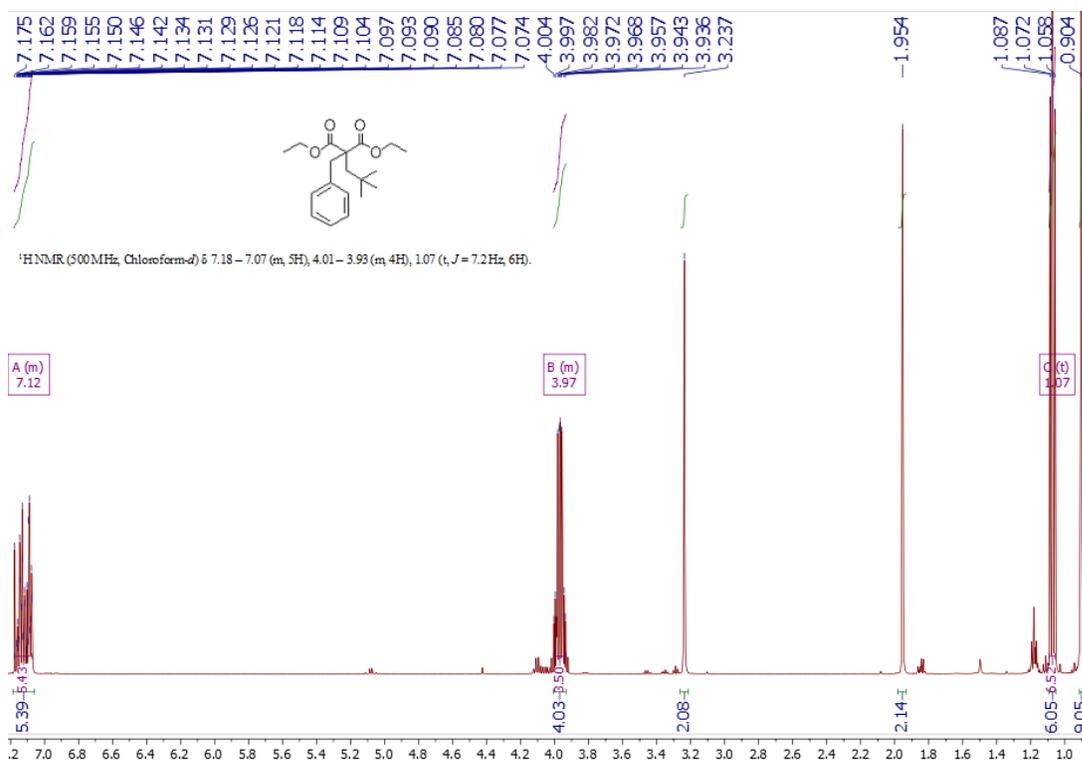
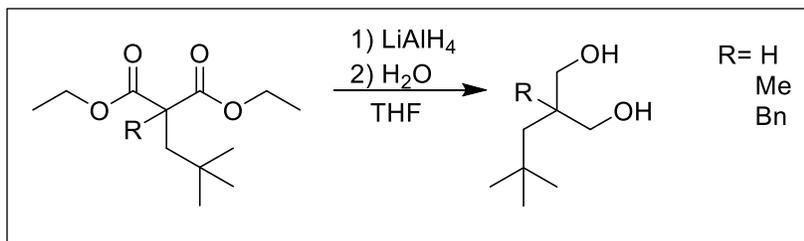


Figura 25. RMN de ¹H del compuesto **13**.

La reducción de los compuestos **12** y **13** así como la del **3** se llevaron a cabo con el mismo procedimiento, utilizando LiAlH₄ al 95% en THF anhidro dejando la mezcla a reflujo durante 24 horas, al proceder satisfactoriamente las transformaciones estas se neutralizaron y purificaron, para obtener los compuestos **14** (2-neopentilpropan-1,3-diol), **15** (2-metil-2-neopentilpropan-1,3-diol) y **16** (2-bencil-2-neopentilpropan-1,3-diol) con rendimientos de 99%, 78% y 88 % respectivamente con lo cual se procedió a la síntesis de dioxanos.^{22 29}



Esquema 9. Obtención de 1,3-diol a partir de malonatos sustituidos.

Asignación de hidrógenos: En la RMN ¹H del Compuesto **14** (**Figura 26**): en 3.76 se observa una señal doble de dobles que integra para 2H, los cuales corresponden a los hidrógenos de uno de los metilenos que forman el propanodiol; en 3.58 se observa una señal doble de dobles que integra para 2H, correspondientes a otro de los metilenos que conforman el propanodiol; en 3.03 se observa una señal simple que integra para 2H, los cuales corresponden a ambos hidrógenos de los alcoholes; en 1.84 se observa una señal múltiple que integra para 1H el cuales corresponde al hidrógeno libre de la posición 2 del propanodiol, en 0.95 se observa una señal doble que integra para 2H, los cuales corresponden al metileno del grupo neopentilo

y en 0.89 se observa una señal simple que integra para 9H los cuales corresponden al *tert*-butilo del grupo neopentilo.

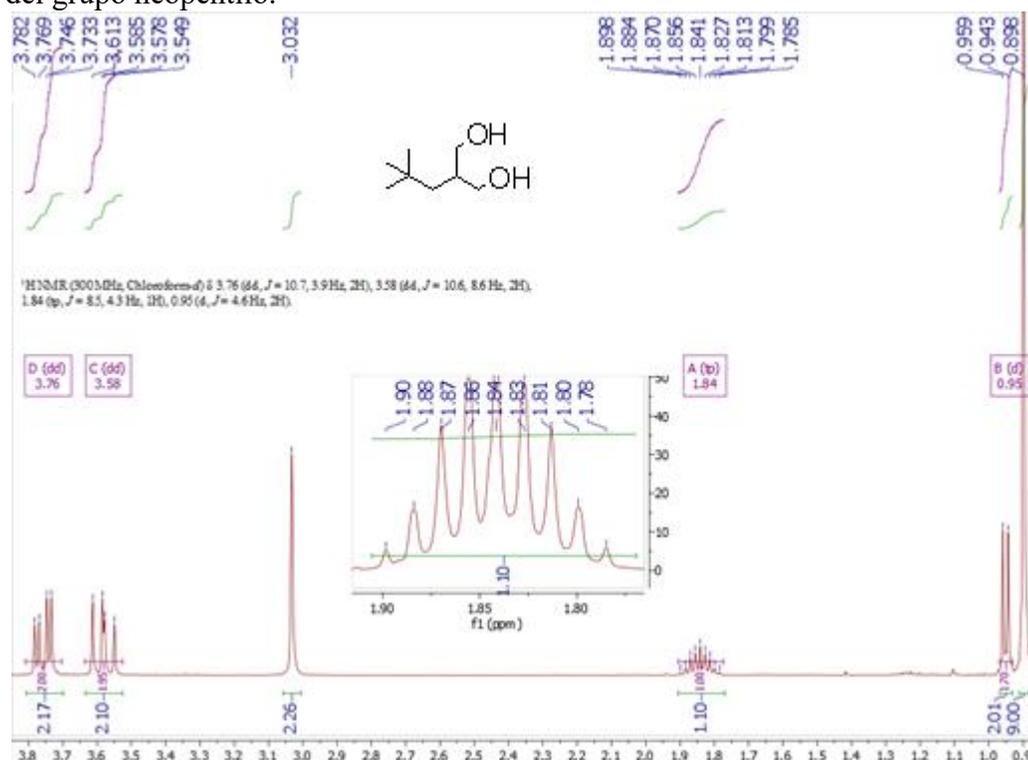


Figura 26. RMN de ^1H del compuesto **14**.

La diferenciación en las señales de los hidrógenos de los carbonos 1 y 3 que en principio debería ser una señal doble con integración para 4H, sin embargo, estos se diferencian entre sí, esto puede deberse a la formación de un puente intramolecular creando un ciclo de 6, con lo cual los carbonos 1 y 3 pasan a tener hidrógenos axiales y ecuatoriales, dado que el sustituyente ancla la conformación, por lo cual se observan dos señales doble de dobles (3.76 y 3.58 ppm), una a campo bajo (ecuatorial) y otra a campo alto (axial).

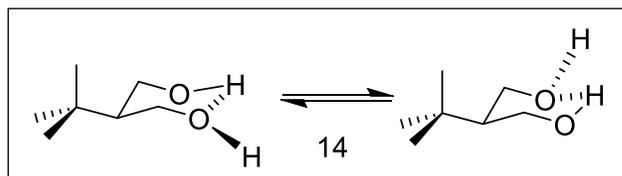


Figura 27. Probable formación de puente de hidrógeno intramolecular de la molécula del compuesto **14**, en el cual podemos observar el acomodo de los hidrógenos de la parte del propanodiol en posiciones axiales y ecuatoriales.

En el espectro de masas se observa una señal con relación 147.13845 g/z para una molécula con formula molecular $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{O}_2$ y una diferencia de masa de 0.09915 con respecto a la masa calculada del compuesto **14** (esta se calculó manualmente debido a que el programa no reconocía el pico seleccionado del compuesto, esto se repitió con los respectivos dioles (**Figura 28**)).

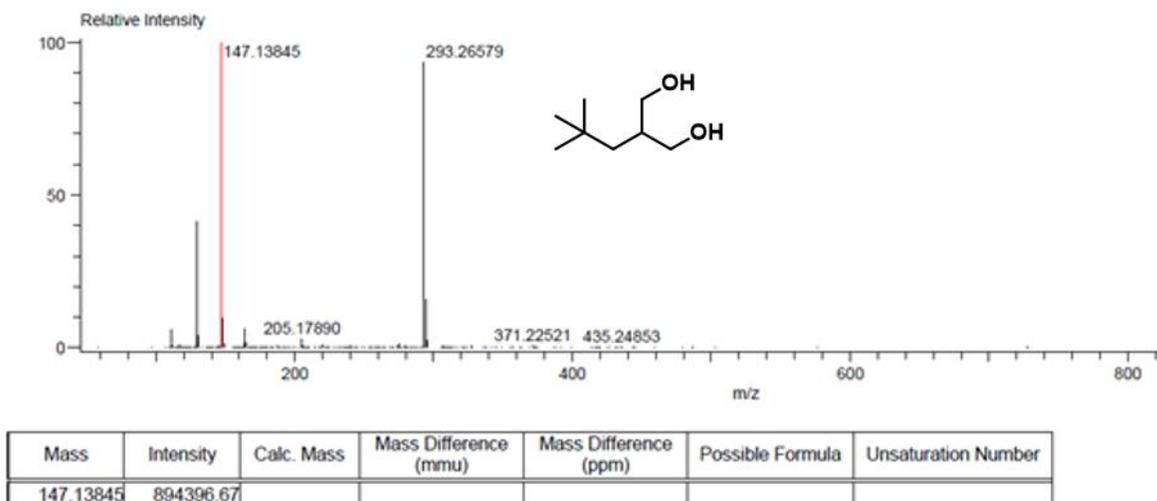


Figura 28. Estimación de composición elemental del compuesto **14** obtenida mediante espectrometría de masas vía DART.

Asignación de hidrógenos del compuesto **15** (**Figura 29**): En 3.60 y 3.49 ppm se observan dos señales dobles que integra para 2H, cada una de las cuales corresponden a los hidrógenos de los metilenos del propanodiol, por la formación intramolecular de un puente de hidrógeno el hidrógeno ecuatorial (3.6 ppm) del doblete se acopla con el axial (3.49 ppm); debido a que el valor de $^2J = 10.7$ se establece un acoplamiento geminal, en principio la multiplicidad de estas señales debería de ser una señal simple, pero debido a la fuerza de puente de hidrógeno y al que el grupo *tert*-butilo ancla la conformación, estos se diferencian. En 3.01 se observa una señal simple que integra para 2H, los cuales corresponden a ambos hidrógenos de los alcoholes; en 1.30 se observa una señal simple que integra para 2H, los cuales corresponden al metileno del grupo *tert*-butilo, en 0.99 se observa una señal simple que integra para 9H, los cuales corresponden al *tert*-butilo del grupo neopentilo y en 0.97 se observa una señal simple que integra para 3H, que corresponde al metilo.

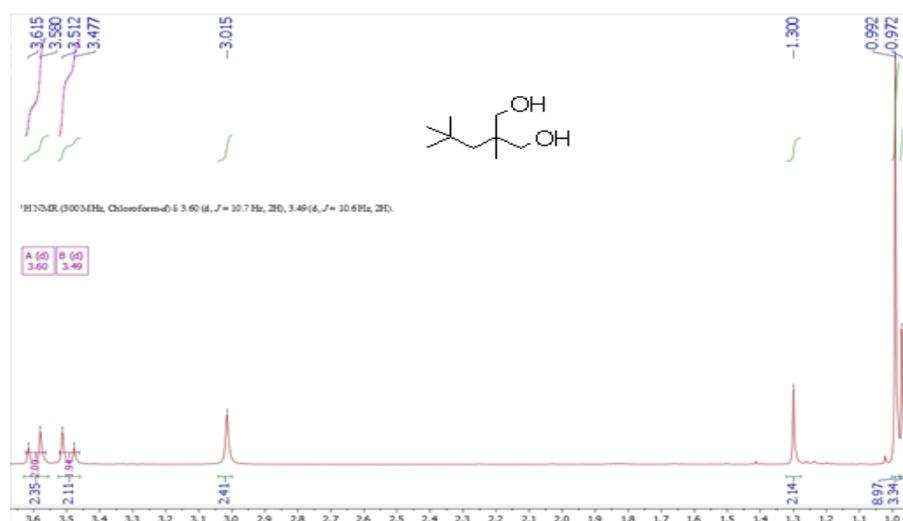


Figura 29. RMN de ^1H del compuesto **15**.

Se realizó el estudio de cristalografía de rayos X del compuesto **15** para determinar si el puente de hidrógeno se formaba al cristalizar, esto es en el estado sólido. Esto se puede observar en la **Figura 30**, en donde el hidrógeno del OH se ubica enfrente del segundo átomo de oxígeno. Este puente de hidrógeno puede ser formado en disolución en disolventes no polares como el CHCl_3 (en el que se realizó la RMN de ^1H). La distancia O-H es 0.965 \AA .

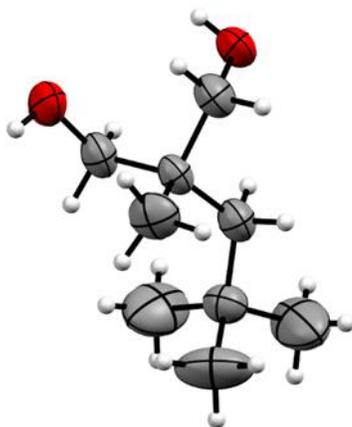


Figura 30. Cristalografía de Rayos X del compuesto **15**.

En el espectro de masas se observa una señal con masa 161 g/z para una molécula con fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{O}_2$ y una diferencia de masa de 0.74 con respecto a la masa calculada del compuesto **5** (**Figura 31**).

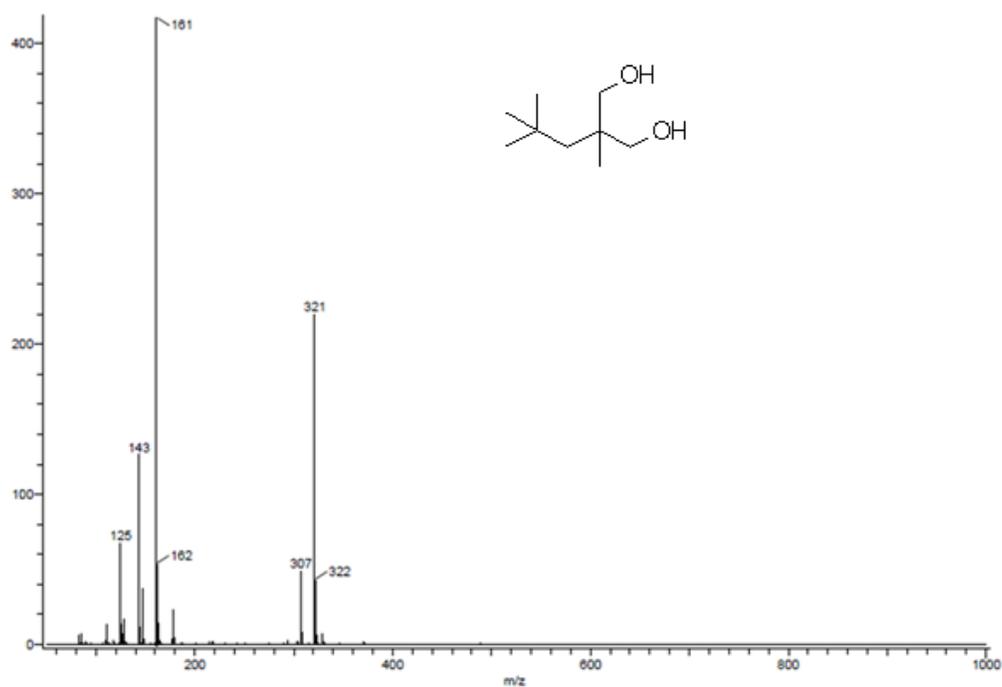


Figura 31. Espectro obtenido al realizar espectrometría de masas del compuesto **15** mediante ionización vía DART.

Asignación de hidrógenos del compuesto **16** (**Figura 32**): En 7.28-7.17 ppm se observa una señal múltiple que integra para 6H, los cuales corresponden a los hidrógenos del fenilo del grupo bencilo más 1H del hidrógeno del cloroformo; en 3.82 ppm se observa una señal doble que integra para 2H, los cuales corresponden a los hidrógenos del metileno de la cadena del propileno, en un principio esta señal debería ser una simple si el equilibrio fuera rápido, pero el puente de hidrógeno lo ralentiza y esta señal se vuelve doble, esto se repite en el otro metileno de la cadena del propileno; en 3.60 se observa una señal doble que integra para 2H los cuales corresponden a otro metileno de la cadena del propileno; en 2.86 se observa una señal simple que integra para 2H, los cuales corresponden a los hidrógenos del metileno del grupo bencilo; en 2.37 se observa una señal simple que integra para 2H, que corresponden a los hidrógenos de ambos hidroxilos; en 1.32 se observa una señal simple que integra para 2H, que corresponden al metileno del grupo neopentilo y finalmente en 1.00 se observa una señal simple que integra para 9H que corresponde a los metilos del grupo *tert*-butilo.

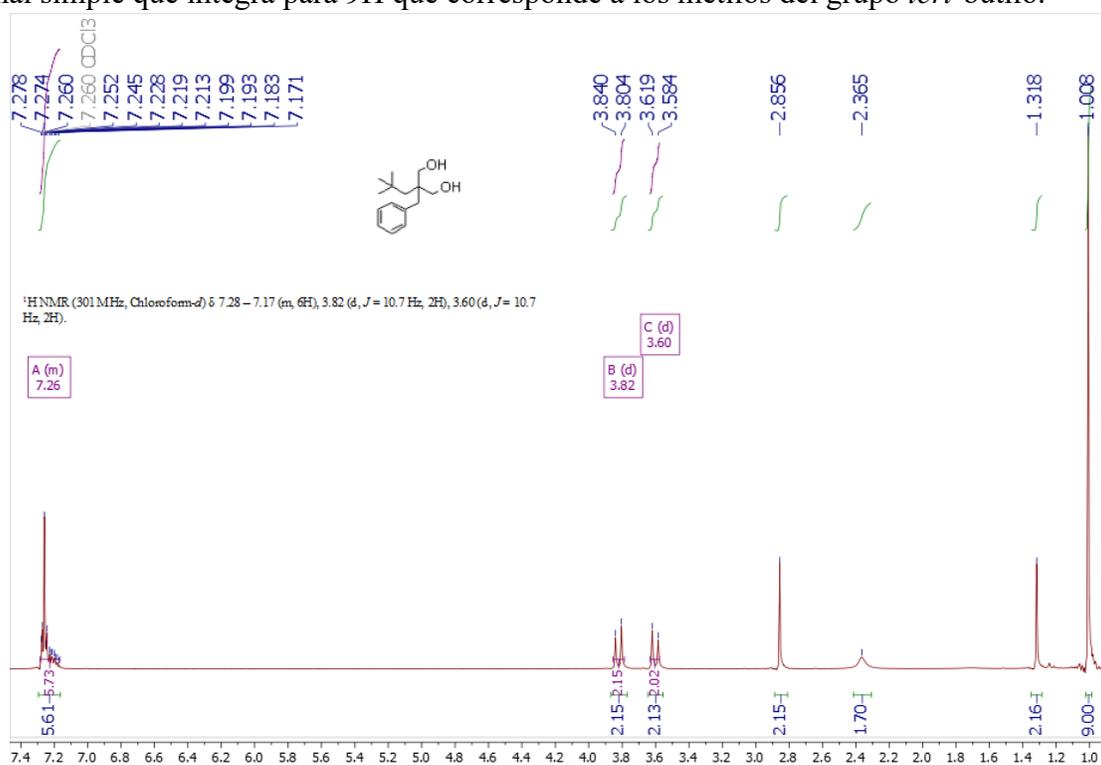
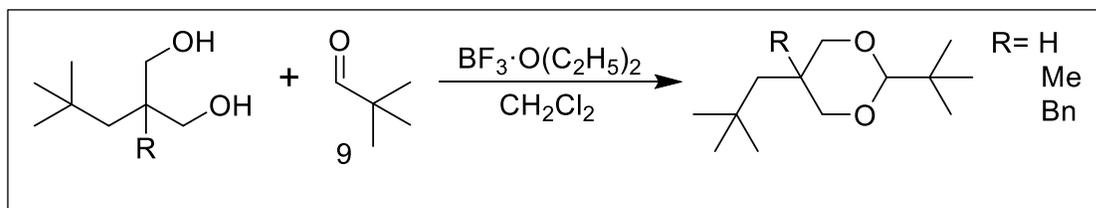


Figura 32. RMN ¹H del compuesto **16**.

Para la síntesis de los dioxanos no se utilizó el ácido comúnmente empleado para la obtención de acetales (ácido *p*-toluensulfónico). Esta reacción es la usada para formación de los dioxanos debido a que estos compuestos son acetales cíclicos. El ácido usado fue [BF₃·O(C₂H₅)₂], y la reacción se llevó a cabo en CH₂Cl₂ anhidro, agregando el diol a utilizar y pivaldehído o paraformaldehído según fuese el caso; (**Esquema 10**), agregando poco a poco el ácido de Lewis manteniendo la solución fría y en agitación constante durante 2 horas; finalmente, se obtuvieron los compuestos de interés.^{24 25 28}



Esquema 10. Obtención de dioxanos a partir de la reacción de formación de acetales.

Dioxano	Rendimiento
(17) 2-(<i>tert</i> -butil)-5-neopentil-1,3-dioxano	90%
(18) 2-(<i>tert</i> -butil)-5-metil-5-neopentil-1,3-dioxano	92%
(19) 5-bencil-2-(<i>tert</i> -butil)-5-neopentil-1,3-dioxano	95%
(20) 5-metil-5-neopentil-1,3-dioxano	93%

Tabla 1. Resultados obtenidos en la síntesis de los compuestos 17-20.

Debido a que no se pudieron separar los diastereómeros cuantitativamente por métodos físicos convencionales se procedió a realizar diferentes métodos para conocer tanto la proporción de diastereómeros como la estereoquímica de los sustituyentes en la posición 5, estos fueron RMN, cromatografía de gases y cristalografía de rayos X.

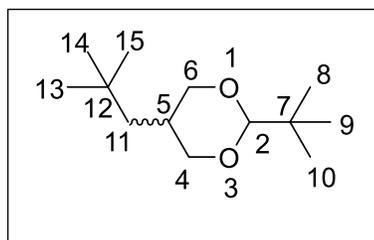


Figura 33. Numeración a los átomos de carbono del compuesto 17 en el anillo y sus sustituyentes.

El primer compuesto a analizar fue el compuesto **17**, mediante una RMN ^1H , debido a que en la posición 5 hay un protón que se puede diferenciar para elucidar la posición del sustituyente.

Asignación de hidrógenos del compuesto **17** (**Figura 34**): En 4.05 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para 2H los cuales corresponden a los hidrógenos ecuatoriales de la posición 4 y 6 (**Figura 33**) la posición de los hidrógenos se asignó siguiendo la numeración del compuesto **8** en la **Figura 33**; en 4.00 ppm se observa la señal correspondiente al hidrógeno axial de la posición 2, en 3.24 se observa una señal triple la cual integra para 2H, los cuales corresponden a los hidrógenos axiales de la posición 4 y 6 (**Figura 35**); en 1.96 se observa una señal triple de triples que integra para 1H la cual es el hidrogeno 5 (**Figura 36**); en 0.90 y 0.89 se observan dos señales individuales que integran para 9H respectivamente; una para cada uno de los grupos tert-butilo y en 0.80 se observa una señal doble la cual integra para 2H, los cuales corresponden a los hidrógenos del metileno de la posición 11 del grupo neopentilo.

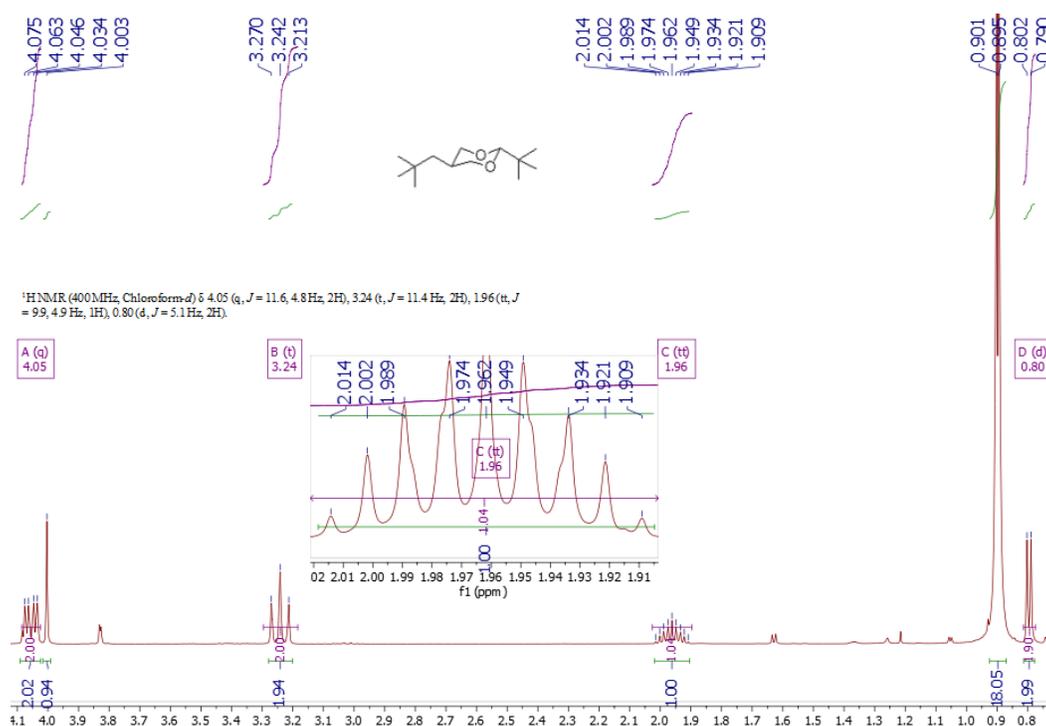


Figura 34. RMN ^1H del compuesto **17**.

Como ya se señaló, los hidrógenos axiales y ecuatoriales de las posiciones 4 y 6 comparten una misma señal, esto se debe a que estos se diferencian entre sí; los axiales se encuentran en campos más altos en una señal triple y los ecuatoriales a campos más bajos en una señal doble de dobles, esto se explica con las constantes de acoplamiento (J) de estos hidrógenos **Figura 35**.

Los hidrógenos axiales (marcados en azul en la **Figura 35**) se corren a campo alto producto de la interacción $n\text{O} \rightarrow \sigma^*\text{C-H}$, tienen una J anti de valor similar a la J gem dando como resultado un triplete observado en el espectro de RMN ^1H (**Figura 34**) diferenciándose así

de los hidrógenos ecuatoriales (marcados en verde dentro de la **Figura 35**) que al tener una J gauche de menor energía resulta en el doble de dobles observado.

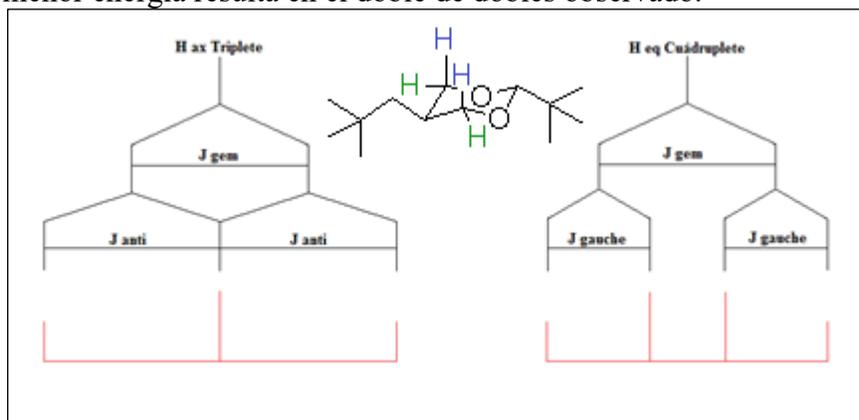


Figura 35. Explicación de la multiplicidad de los hidrógenos axiales y ecuatoriales de las posiciones 4 y 6 del compuesto **17**.

En el caso del hidrógeno axial de la posición 5 se observa una señal peculiar, debido a que está en principio debería de ser una señal múltiple de siete picos pero se observa una de nueve, esto puede deberse a que el espectro es uno de orden superior y no se interpreta con base en la regla bien conocida.

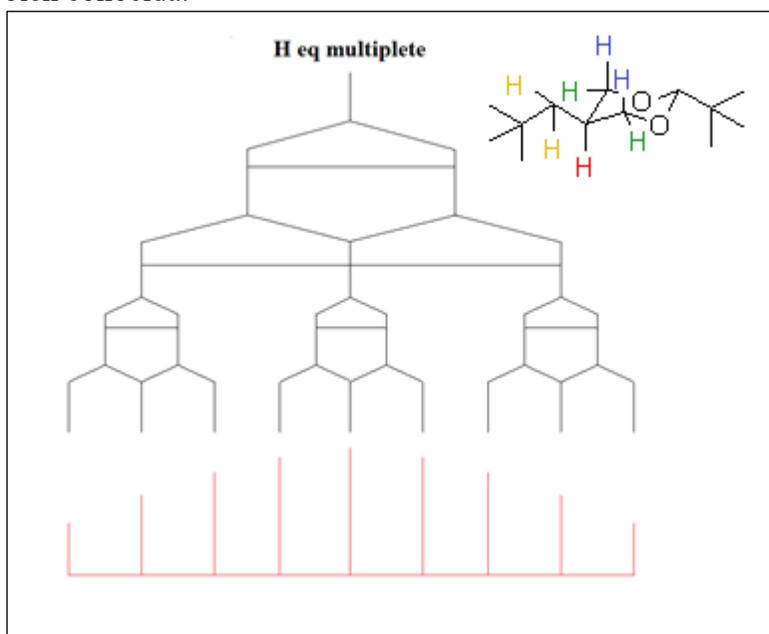


Figura 36. El hidrógeno marcado en rojo en posición 5, los hidrógenos de la posición 11 marcados en amarillo, hidrógenos axiales marcados en azul para la posición 4 y 6 y los hidrógenos ecuatoriales marcados en verde para la posición 4 y 6.

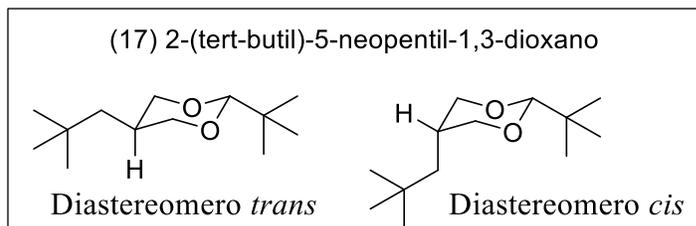


Figura 37. Diastereómeros posibles de obtener al sintetizar **17**.

Al observar la RMN ^1H no se pudo conocer la posición del sustituyente neopentilo en posición 5 ni tampoco que diastereómero se obtuvo en mayor proporción (**Figura 37**) por lo cual se realizaron espectros de NOE con inversión selectiva para conocer la posición de este en la molécula (**Figura 38**), al analizar los espectros se determinó que la posición del sustituyente era ecuatorial en su mayoría, también podemos observar las 6 señales correspondientes del compuesto las cuales confirman el compuesto esperado. Dado que el compuesto era una mezcla de diastereómero, la composición de esta se determinó mediante cromatografía de gases **Figura 39**.

Se realizaron 2 experimentos de NOE para confirmar la posición del sustituyente.

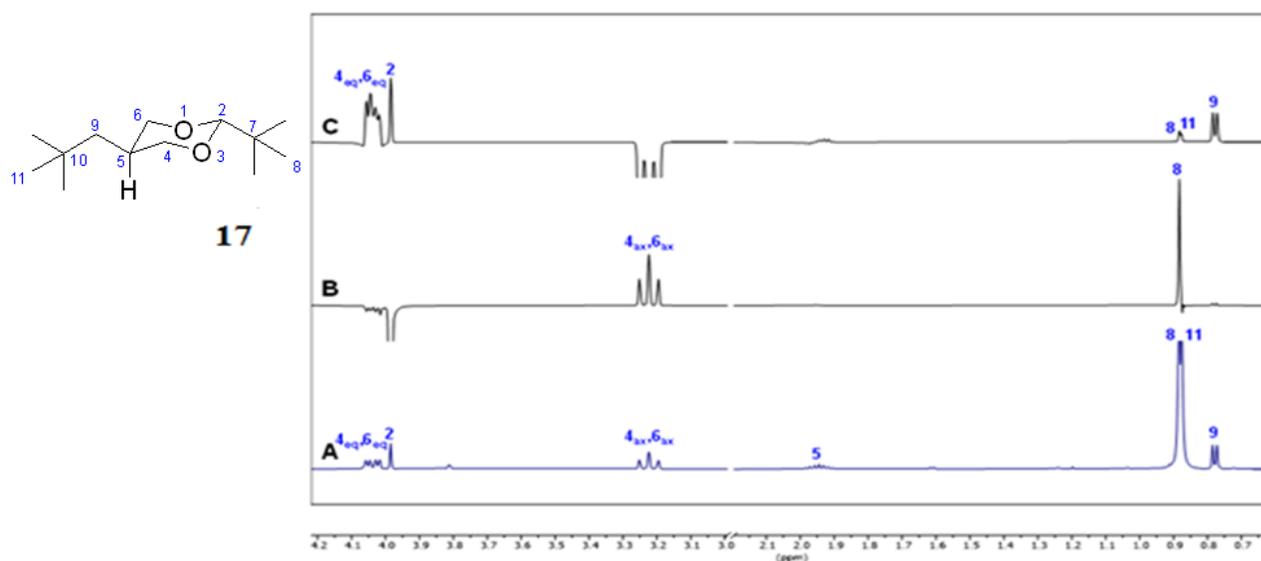


Figura 38. A. Espectro ^1H RMN del compuesto **17** (CDCl_3 , 400 MHz); B. 1D NOE selectivo con inversión selectiva de H-2; C. 1D NOE selectivo con inversión selectiva de H-4ax y H-6ax.

Al observar los datos de la **Tabla 2** podemos discernir la posición de los sustituyentes encontrando el neopentilo en posición ecuatorial, dado que los H-9 y los H-11 tienen interacción con los H-4ax, H-6ax (**Figura 39**) y la manera más sencilla de que exista esta interacción es con el neopentilo en posición ecuatorial.

Señal irradiada	Efecto nOe	%
H-2	H-4ax, H-6ax	4.7
	H-8	3.7
	H-9	0.7
H-4ax, H-6ax	H-2	2.4
	H-4eq, H-6eq	8.2
	H-8, H-11	0.7
	H-9	2.4

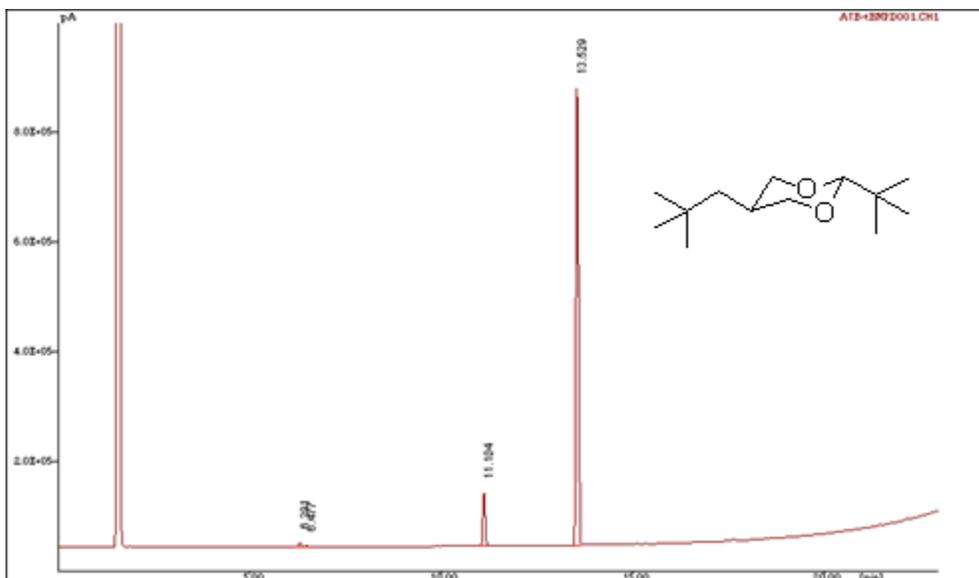


Tabla 2. Interacciones de hidrógenos a más de un enlace de distancia en los espectros NOE con inversión selectiva del compuesto **17**.

Figura 39. Cromatograma del compuesto **17**, el orden de aparición es de izquierda a derecha, donde la referencia aparece primero, después pequeñas impurezas, seguido de la aparición del primer diastereómero (menor proporción) y finalmente el segundo diastereómero (mayor proporción).

Las condiciones en las que se realizaron todas las cromatografías fueron las siguientes:

Columna CYCLOSILB 30 m x 0.32 mm x 0.25 um espesor de película

Temperatura inyector 240 °C Temperatura FID 240 °C

Horno 100 °C [5 min] 5 °C/min hasta 150 °C [0 min] 10 °C/min hasta 230 °C

Flujo 1.8 mL/min H2 Split 50

Tiempo de adquisición: 23.00 [mins]

Método de Control: QUIRAL

Modo de Cálculo: % Área

#	Nombre	Tr [min]	Área [pA*s]	%Área
1	Impureza 1	6.291	22429	0.888
2	Impureza 2	6.477	5301	0.210
3	Diastereómero <i>cis</i>	11.104	242907	9.616
4	Diastereómero <i>trans</i>	13.529	2255544	89.287

Tabla 3. Composición de una muestra del compuesto **8** analizada por cromatografía de gases.

Descartando el porcentaje de las impurezas se calculó un nuevo porcentaje utilizando solo los %Área de los Diastereómero, obteniendo un porcentaje de 90.277% para el diastereómero *cis* y 9.723% para el diastereómero *trans*. Dado que el compuesto **17** no cristalizaba a

temperatura ambiente y tampoco se obtuvieron cristales a temperaturas bajas (-78 °C) no se realizaron estudios de difracción de rayos X.

El segundo compuesto analizado fue el **18**, dado que este compuesto tiene dos sustituyentes en la posición 5 la RMN ^1H no sirvió para conocer la posición de estos, sin embargo, si sirvió para caracterizar el compuesto.

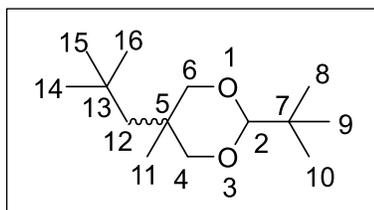


Figura 40. Asignación de número a los carbonos del compuesto **18** en el anillo y sus sustituyentes.

Asignación de hidrógenos del compuesto **18** (**Figura 41**): En 3.99 ppm se observa una señal simple que integra para 1H, la cual corresponde al hidrógeno de la posición 2 (la posición de los hidrógenos se asignó con la numeración mostrada en la **Figura 40**) en 3.76 se observa una señal doble que integra para 2H, la cual corresponde a los hidrógenos en posición ecuatorial de la posición 4 y 6; en 3.41 se observa una señal doble que integra para 2H, la cual corresponde a los hidrógenos en posición axial de la posición 4 y 6; en 1.29 se observa una señal simple la cual integra para 3H, los cuales corresponden al metilo de la posición 11; en 1.01 se observa una señal simple la cual integra para 2H, los cuales corresponden al metileno del grupo neopentilo; en 0.96 se observa una señal simple que integra para 9H, los cuales corresponden al *tert*-butilo del grupo neopentilo de la posición 13; por último se observa una señal en 0.91 que integra para 9H, los cuales corresponden al *tert*-butilo unido a la posición 2 del anillo.

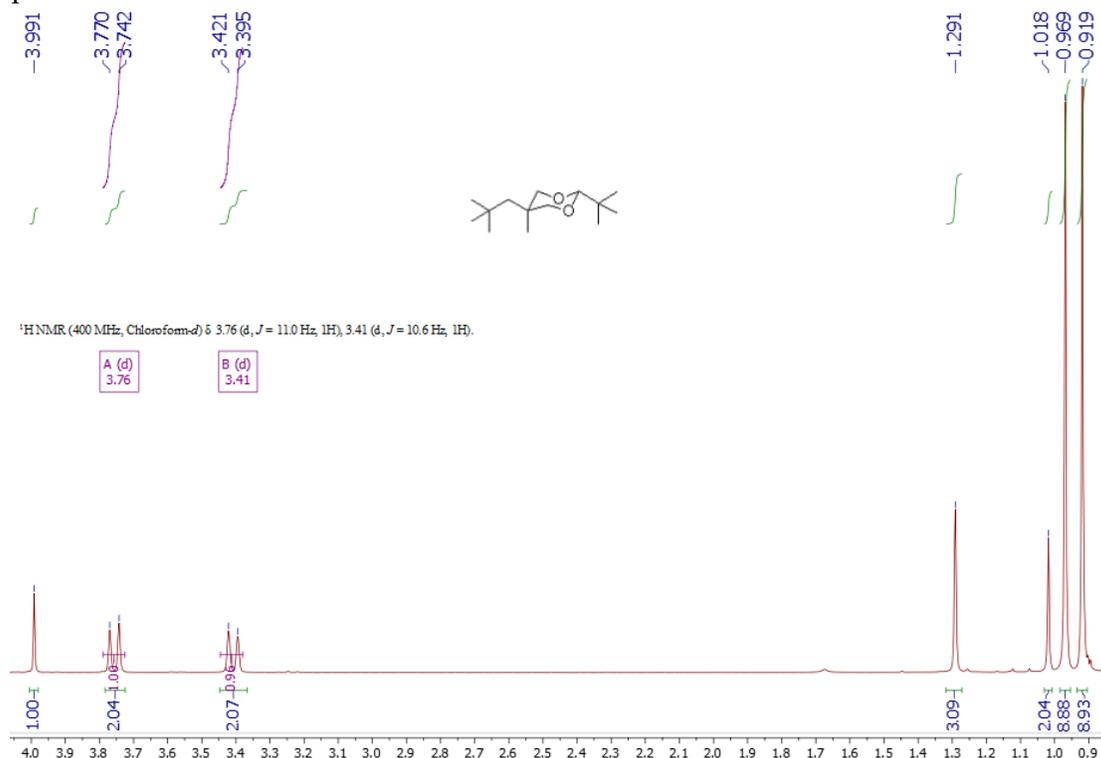


Figura 41. RMN ^1H del compuesto **18**, se observan las señales esperadas para este compuesto y pequeñas señales que parecerían impurezas, sin embargo, se tratan de señales del otro diastereómero el cual se encuentra en una menor proporción.

Debido a que la composición de la mezcla de diastereómeros (**Figura 42**) no se pudo conocer por RMN, se realizó una cromatografía de gases a una muestra obtenida al purificar la mezcla de reacción (**Figura 41**).

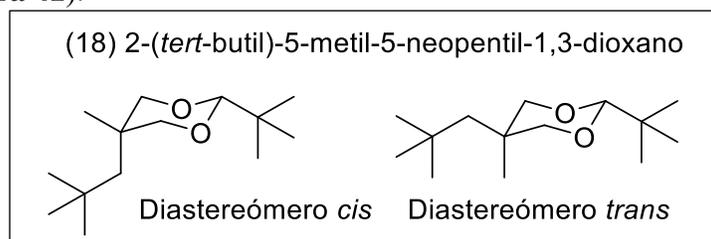


Figura 42. Diastereómeros posibles a obtener de la síntesis del compuesto **18**.

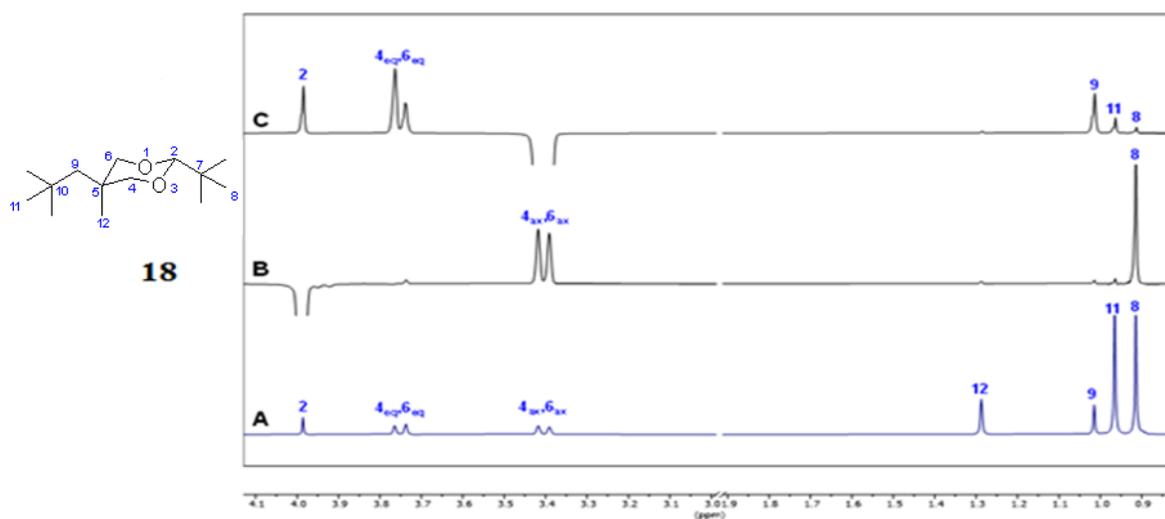


Figura 43. A. Espectro ^1H RMN del compuesto **18** (CDCl_3 , 400 MHz); B. 1D NOE selectivo con inversión selectiva de H-2; C. 1D NOE selectivo con inversión selectiva de H-4ax y H-6ax.

Señal irradiada	Efecto nOe	%
H-2	H-4ax, H-6ax	4.9
	H-8	3.7
H-4ax, H-6ax	H-2	2.9
	H-4eq, H-6eq	8.9
	H-8	0.3
	H-9	2.8
	H-11	0.9

Tabla 4. Interacciones de hidrógenos a través del espacio en los espectros NOE con inversión selectiva de posiciones seleccionadas del compuesto **18**.

Al observar los datos de la **Tabla 4** podemos discernir la posición de los sustituyentes encontrando el metilo en posición axial y el neopentilo en posición ecuatorial, dado que los

H-9 y los H-11 tienen interacción con los H-4ax, H-6ax (**Figura 43**) y la manera más sencilla de que exista esta interacción es con el neopentilo en posición axial que no se observa.

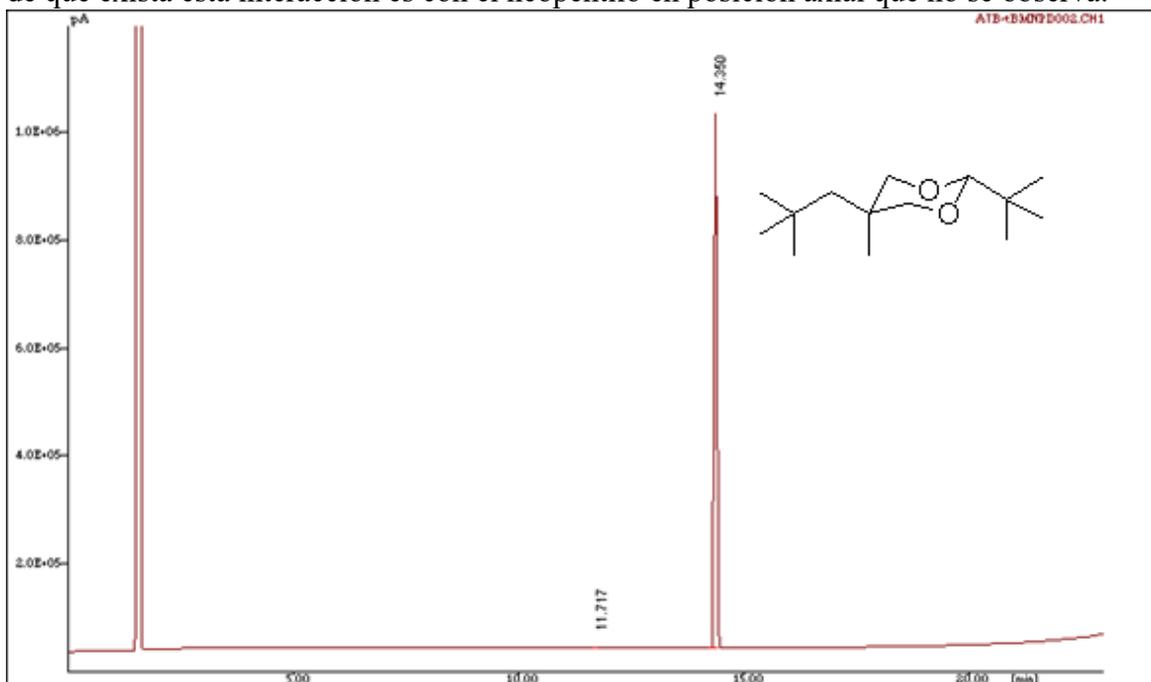


Figura 44. Cromatograma del compuesto **18**, el orden de aparición de izquierda a derecha, primero la señal de la referencia, seguido de una pequeña señal no observable en la escala mostrada en 11.717 y una señal grande en 14.350, las proporciones reales se pueden observar en la **Tabla 5**.

#	Nombre	Tr [min]	Área [pA*s]	%Área
1	Diastereómero <i>cis</i>	11.717	4176	0.162
2	Diastereómero <i>trans</i>	14.350	2574523	99.838

Tabla 5. Composición de una muestra del compuesto **18** analizada por cromatografía de gases.

Dado a que no se conocía si realmente el diastereómero *cis* se encontraba en el tiempo de retención se realizó una reacción de interconversión al compuesto **18** a 40 °C para obtener una mayor cantidad del diastereómero *cis* y se realizó de esta misma manera para determinar si el pico aumentaba, dicho pico de retención a 11.7 minutos aumentó considerablemente, comprobando así la existencia del diastereómero *cis* en la mezcla de reacción (**Figura 45** y **Tabla 6**).

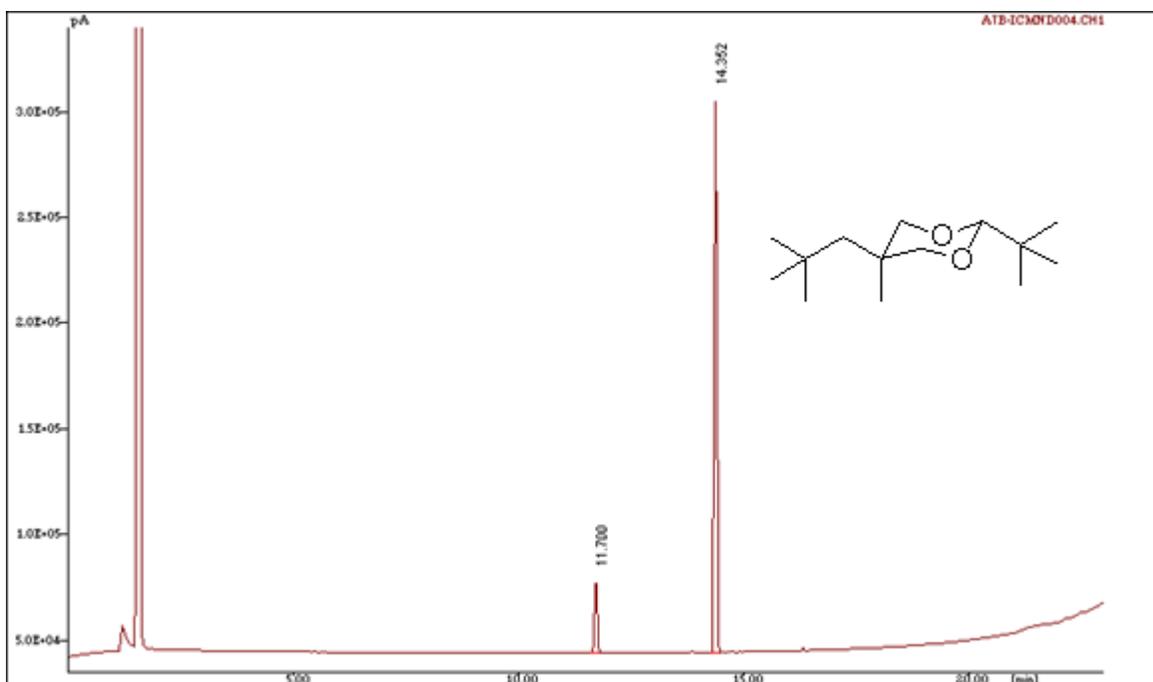


Figura 45. Cromatograma del compuesto **18**, después de realizar una reacción de interconversión a 40 °C usando CH₂Cl₂ anhidro como disolvente y BF₃·O(C₂H₅)₂ como ácido, se observa el crecimiento del pico al mismo tiempo de retención (11.7 minutos).

#	Nombre	Tr [min]	Área [pA*s]	%Área
1	Diastereómero <i>cis</i>	11.700	86714	12.048
2	Diastereómero <i>trans</i>	14.352	633008	87.952

Tabla 6. Composición de una muestra de la reacción de interconversión del compuesto **9** analizada por cromatografía de gases.

Para el equilibrio $cis \rightleftharpoons trans$ se calculó ΔG de la siguiente manera:

$$\Delta G = -RT \ln K; -RT \ln trans/cis = -1.9872 (313) \ln 87.952/12.048 = -1.24 \text{ kcal/mol}$$

Con la cristalografía de rayos X (**Figura 46**) del compuesto **18** se logró conocer la posición de los sustituyentes, debido a que la proporción de uno de los diastereómeros es muy pequeña (0.162%), debido a esto se concluyó que el diastereómero *trans* de **18** se obtiene de la síntesis en una proporción del 99.838%.

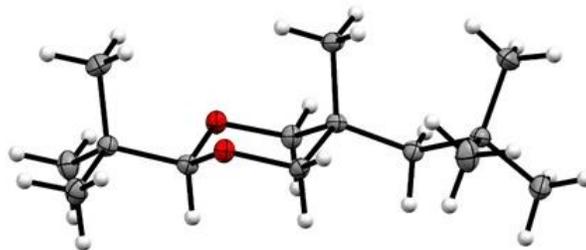


Figura 46. Estructura de **18** obtenida a partir de los estudios de difracción de rayos X.

El tercer compuesto analizado fue el **19**, al cual se le realizó una RMN ^1H para caracterizarlo y detectar las señales características de este compuesto (**Figura 47**).

Asignación de hidrógenos del compuesto **19** (**Figura 47**): en 7.40 a 7.10 ppm se observa una señal múltiple que integra para 6H, los cuales un protón (singulete) fuera de proporción pertenece al hidrógeno del cloroformo y 5H del fenilo del grupo bencilo; en 4.22 ppm se observa una señal simple que integra para 1H, el cual pertenece al único hidrógeno del carbono 2 del anillo en 3.82 se observa una señal doble que integra para 2H, el cual pertenece a los hidrógenos ecuatoriales de la posición 4 y 6, en principio la multiplicidad de esta señales debería de ser una señal simple para los 4 hidrógenos dado que no tiene hidrógenos vecinos, sin embargo la multiplicidad aumenta por la interacción con los hidrógenos del metileno del bencilo y el metileno del neopentilo; en 3.75 se observa una señal doble que integra para 2H que son los hidrógenos axiales de la posición 4 y 6 al igual que con la señal doble de 3.82 esta señal que en principio debería ser simple se hace doble por la misma razón que los hidrógenos ecuatoriales de la posición 4 y 6; en 3.14 se observa una señal simple que integra para 2H esta señal pertenece al metileno del grupo bencilo, en 1.13 se observa una señal simple que integra para 2H pertenecientes al metileno del grupo neopentilo; por ultimo en 1.08 y 1.07 se observa lo que parecería ser un doblete que integra para 18H, pero son dos señales simples con corrimiento químico similar, estas corresponden a los dos grupos *tert*-butilo, tanto del grupo neopentilo como del *tert*-butilo unido directamente al ciclo con 9H para cada señal.

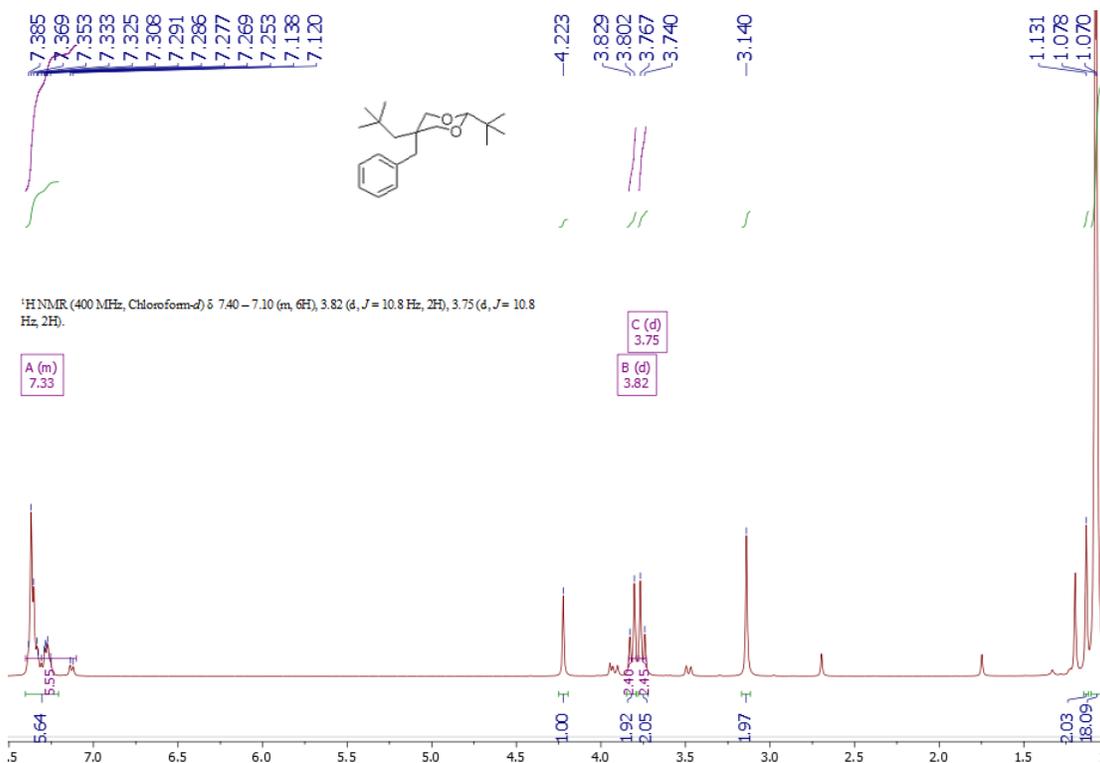


Figura 47. RMN ^1H del compuesto **19**, se observan las señales esperadas del compuesto y estas integran para los protones esperados.

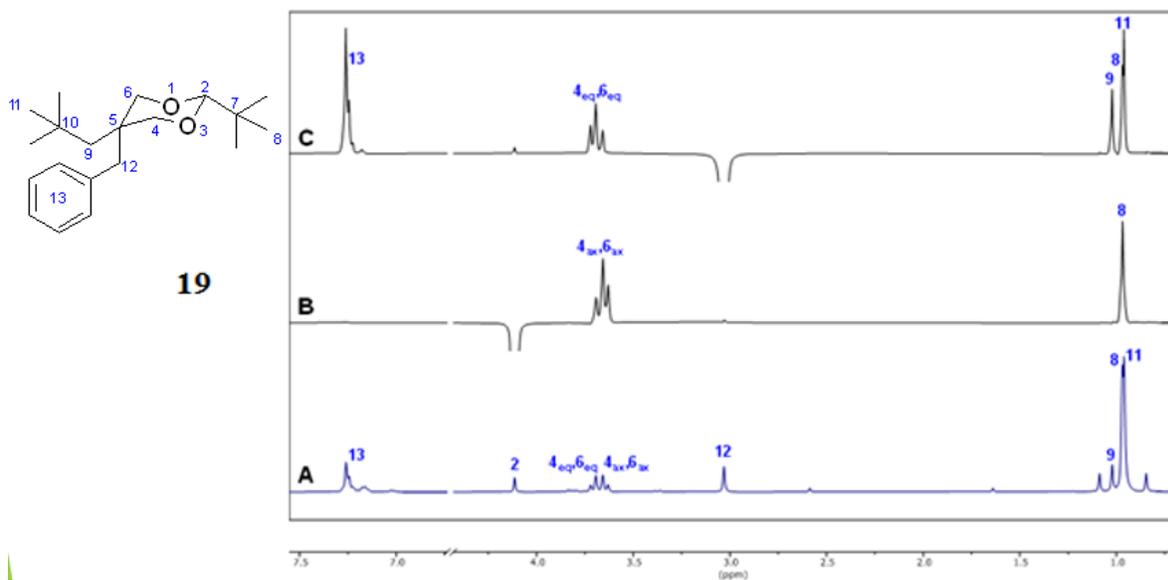


Figura 48. **A.** Espectro ^1H RMN del compuesto **19** (CDCl_3 , 400 MHz); **B.** 1D NOE selectivo con inversión selectiva de H-2; **C.** 1D NOE selectivo con inversión selectiva de H-12.

Observando los datos de la **Tabla 7** podemos discernir la posición de los sustituyentes, dado a la inversión selectiva de H-12 es más simple hacer esto, al observar la interacción con H-4eq, H-6eq y H-8 es posible intuir que el sustituyente bencilo se encuentra en posición axial (**Figura 48**) ya que en esta posición la cercanía con dichos hidrógenos da como resultado estas interacciones.

Señal irradiada	Efecto nOe	%
H-2	H-4ax, H-6ax	8.7
	H-8	6.6
H-12	H-4eq, H-6eq	3.5
	H-8, H-11	4.4
	H-9	1.7
	H-13	6.0

Tabla 7. Interacciones de hidrógenos a más de un enlace de distancia en los espectros NOE con inversión selectiva del compuesto **19**.

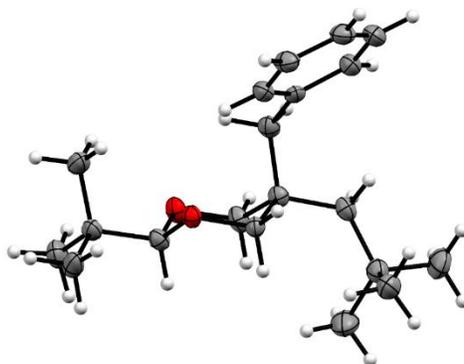


Figura 49. Estructura obtenida de **19** al realizar cristalografía de rayos X.

Posteriormente, se realizó la interconversión de los dioxanos **17** (a diferentes temperaturas) y **18** (solo a 40 °C) cis \rightleftharpoons trans, se realizó usando CH₂Cl₂ anhidro y BF₃·O(C₂H₅)₂ como ácido. Los valores correspondientes de las diferencias de energía libre conformacional a 40 °C se muestran en la **Tabla 8**

Dioxano	ΔG° (kcal/mol)
10	1.3254
11	-1.237

Tabla 8. ΔG° de interconversión a 40 °C.

La interconversión del dioxano **17** se llevó a cabo por triplicado para cada una de las siguientes temperaturas: -78 °C, -50 °C, -18 °C, 0 °C, 19 °C y 40 °C.

# Muestra	Nombre	Tr [min]	Área [pA*s]	%Área
1	Diastereómero cis	13.394	11530496	93.667
	Diastereómero trans	11.034	779609	6.333
2	Diastereómero cis	13.412	6684459	90.843
	Diastereómero trans	11.025	673828	9.157
3	Diastereómero cis	13.395	12687952	91.580
	Diastereómero trans	11.043	1166527	8.420

Tabla 9. Composición de 3 experimentos de interconversión del dioxano **17** llevado a cabo a -78 °C.

# Muestra	Nombre	Tr [min]	Área [pA*s]	%Área
1	Diastereómero cis	13.450	3441776	94.565
	Diastereómero trans	11.038	197806	5.435
2	Diastereómero cis	13.411	6839242	92.776
	Diastereómero trans	11.026	532562	7.224
3	Diastereómero cis	13.424	5568818	93.115
	Diastereómero trans	11.031	411766	6.885

Tabla 10. Composición de 3 experimentos de interconversión del dioxano **17** llevado a cabo a -50 °C.

# Muestra	Nombre	Tr [min]	Área [pA*s]	%Área
1	Diastereómero cis	13.355	25735967	94.985
	Diastereómero trans	11.051	1358681	5.015
2	Diastereómero cis	13.380	11937854	92.280
	Diastereómero trans	11.021	998656	7.720
3	Diastereómero cis	13.414	6728959	92.738
	Diastereómero trans	11.028	526950	7.262

Tabla 11. Composición de 3 experimentos de interconversión del dioxano **17** llevado a cabo a -18 °C.

# Muestra	Nombre	Tr [min]	Área [pA*s]	%Área
1	Diastereómero cis	13.474	1776526	95.058
	Diastereómero trans	11.044	92364	4.942
2	Diastereómero cis	13.349	20585529	90.586
	Diastereómero trans	11.025	2139289	9.414
3	Diastereómero cis	13.324	26150750	90.323
	Diastereómero trans	11.012	2801757	9.677

Tabla 12. Composición de 3 experimentos de interconversión del dioxano **17** llevado a cabo a 0 °C.

# Muestra	Nombre	Tr [min]	Área [pA*s]	%Área
1	Diastereómero cis	13.432	8612478	90.671
	Diastereómero trans	11.053	886155	9.329
2	Diastereómero cis	13.364	16955327	88.770
	Diastereómero trans	11.022	2144928	11.230
3	Diastereómero cis	13.368	15387786	89.215
	Diastereómero trans	11.017	1860193	10.785

Tabla 13. Composición de 3 experimentos de interconversión del dioxano **17** llevado a cabo a 19 °C (Temperatura ambiente).

# Muestra	Nombre	Tr [min]	Área [pA*s]	%Área
1	Diastereómero cis	13.445	6042151	89.378
	Diastereómero trans	11.050	718091	10.622
2	Diastereómero cis	13.391	11137462	88.541
	Diastereómero trans	11.023	1441376	11.459
3	Diastereómero cis	13.370	15779314	88.643
	Diastereómero trans	11.021	2021640	11.357

Tabla 14. Composición de 3 experimentos de interconversión del dioxano **17** llevado a cabo a 40 °C.

T (Kelvin)	K	ΔG° (Kcal/mol)
195.15	0.0676	1.0447
223.15	0.0574	1.2666
255.15	0.0527	1.4913
273.15	0.0519	1.6049
292.15	0.1028	1.3202
313.15	0.1188	1.3254

Tabla 15. Valores calculados de K y de ΔG° para cada una de las temperaturas (en Kelvin) usada en los primeros experimentos de interconversión.

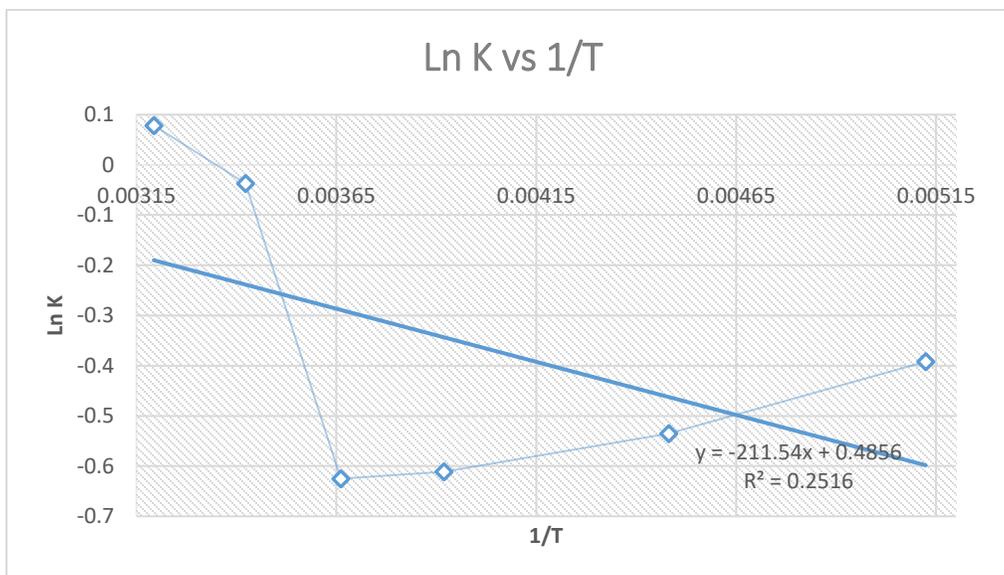


Figura 50. Gráfico de los valores obtenidos de Ln K con respecto al inverso de la temperatura (Kelvin).

T (Kelvin)	K	ΔG° (Kcal/mol)
195.15	0.1008	0.8898
223.15	0.0778	1.1320
255.15	0.0836	1.2579
273.15	0.1039	1.2289
294.15	0.1265	1.2085
313.15	0.1294	1.2723

Tabla 16. Valores calculados de K y de ΔG° para cada una de las temperaturas (en Kelvin) usadas en los segundos experimentos de interconversión.

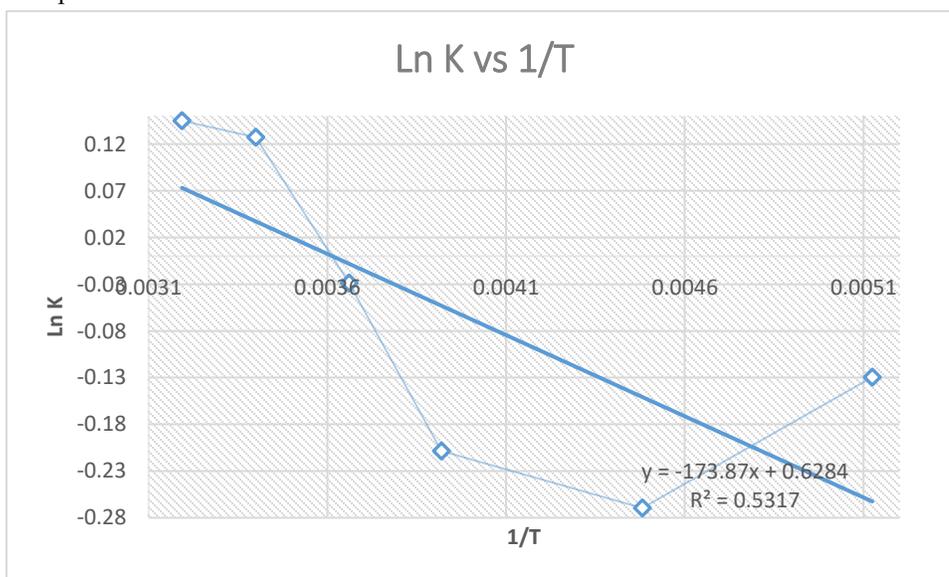


Figura 51. Gráfico de los valores obtenidos de ln K con respecto al inverso de la temperatura (Kelvin) en los segundos experimentos.

T (Kelvin)	K	ΔG° (Kcal/mol)
195.15	0.0919	0.9255
223.15	0.0739	1.1549
255.15	0.0783	1.2914
273.15	0.1071	1.2124
294.15	0.1208	1.2350
313.15	0.1294	1.2723

Tabla 17. Valores calculados de K y de ΔG° para cada una de las temperaturas (en Kelvin) usadas en los terceros experimentos de interconversión.

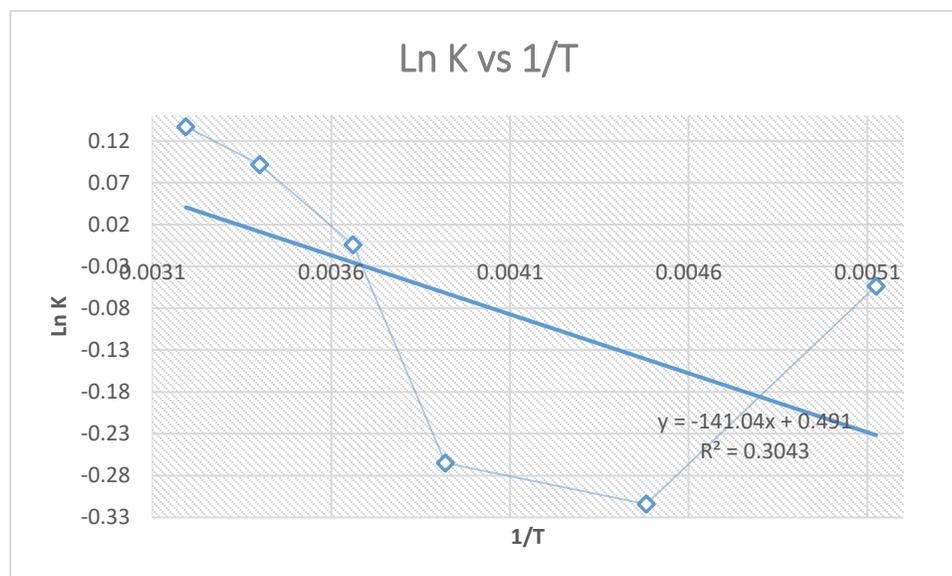


Figura 52. Gráfico de los valores obtenidos de $\ln K$ con respecto al inverso de la temperatura (Kelvin) tercer experimento.

Con la regresión lineal de los datos obtenidos (**Figura 52**) podemos obtener la pendiente de la gráfica y la ordenada al origen cuyos valores corresponden a ΔH (ordenada al origen) y ΔS (pendiente). Saliendo de la fórmula $\Delta G = \Delta S T - \Delta H$ con lo cual los valores son $\Delta S = 173.87$ Kcal/K y $\Delta H = 0.6284$ Kcal/mol.

El cuarto compuesto analizado fue el compuesto **20** en el cual se utilizó *p*-formaldehído en lugar de pivaldehído para cerrar el ciclo, esto fue pensado para dar mayor movilidad al ciclo y obtener una diferente composición en la mezcla de diastereómeros (**Figura 53**), al obtener el compuesto se analizó mediante RMN ^1H , (**Figura 54**) para conocer la composición de la posible mezcla y la posición de los sustituyentes en la posición 5.

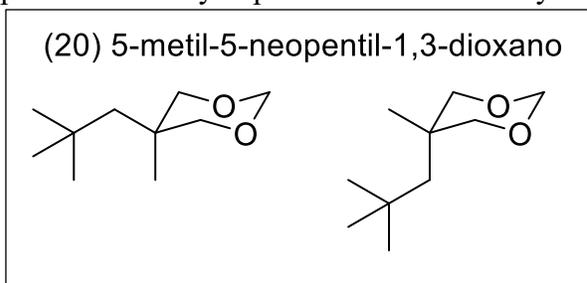


Figura 53. Posibles diastereómeros a formar del compuesto **20**.

Asignación de hidrógenos del compuesto **20** (Figura 54): En 4.90 ppm se observa una señal doble que integra para 1H el cual pertenece al hidrógeno ecuatorial de la posición 2 del ciclo; en 4.69 se observa otra señal doble que integra para 1H el cual pertenece al hidrógeno axial de la posición 2 del ciclo; en 3.60 se observa una señal doble que integra para 2H los cuales corresponden a los hidrógenos ecuatoriales de la posición 4 y 6 del ciclo, en 3.54 se observa una señal doble que integra para 2H los cuales corresponden a los hidrógenos axiales de la posición 4 y 6; en 1.23 se observa una señal simple que integra para 2H los cuales corresponden al metileno del grupo neopentilo; en 1.19 se observa una señal simple que integra para 3H los cuales corresponden al metilo; por ultimo se observa una señal simple en 0.99 la cual integra para 9H la cual corresponde al *tert*-butilo del grupo neopentilo.

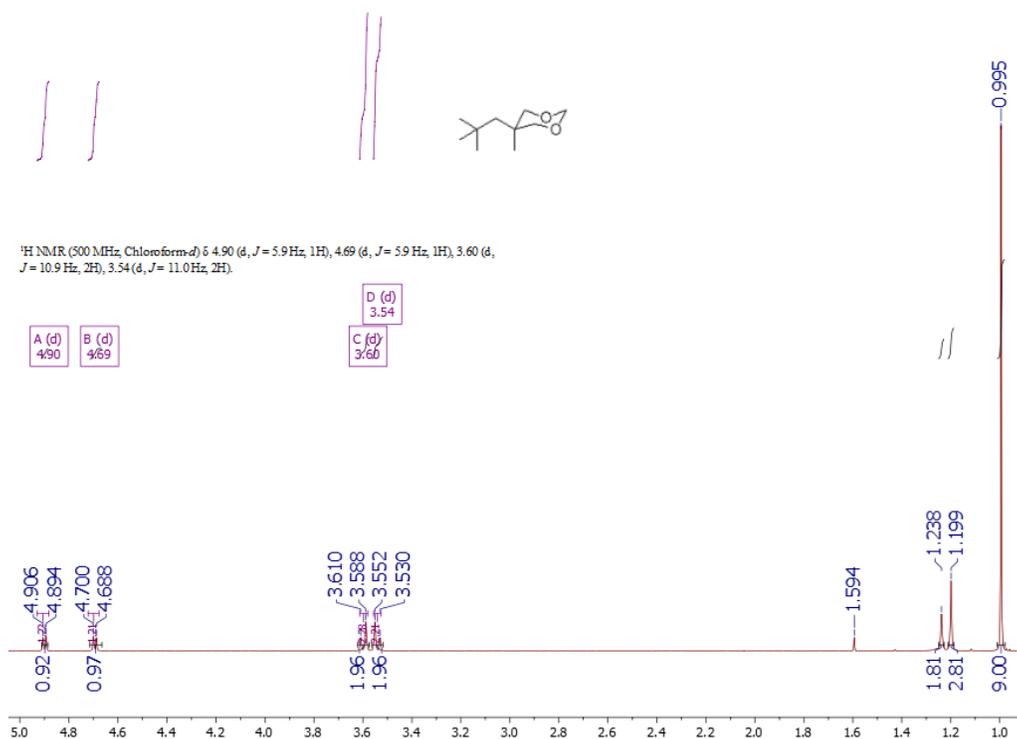


Figura 54. RMN ¹H del compuesto **20**, se observan las señales esperadas para este compuesto y una pequeña señal de impureza en 1.6.

Al analizar la RMN ¹H del compuesto **20** se observan señales de un solo compuesto, esto se comprobó mediante cromatografía de gases. En el cronograma se observaron solo dos señales una en 2.37 min con un 0.101% de la composición de la mezcla la cual se atribuye a la señal de la impureza observada en la RMN ¹H y la siguiente señal a 9.988 min con un 99.899 % de la composición, con la cual se puede intuir que el compuesto se encuentra puro.

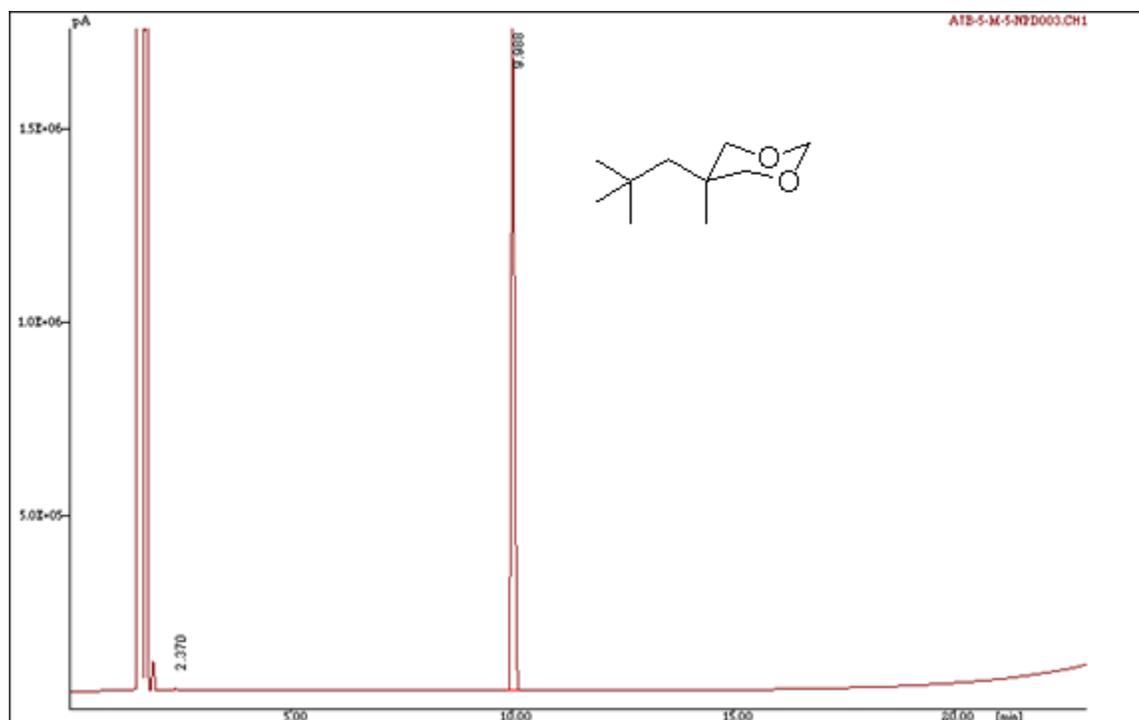


Figura 55. Cromatograma de una muestra de **20** analizada por cromatografía de gases.

#	Nombre	Tr [min]	Área [pA*s]	%Área
1	Impureza	2.370	6125	0.101
2	Dioxano 20	9.988	6073008	99.899

Tabla 18. Composición de una muestra de **20** analizada por cromatografía de gases.

Al observar el espectro NOESY (**Figura 56**) en el cual se observan las interacciones H-H a más de un enlace de distancia podemos intuir que este compuesto sufre un proceso dinámico de inversión rápida, por lo que tanto el metilo como el neopentilo presenta interacciones con los átomos de hidrógeno axiales y ecuatoriales del anillo.

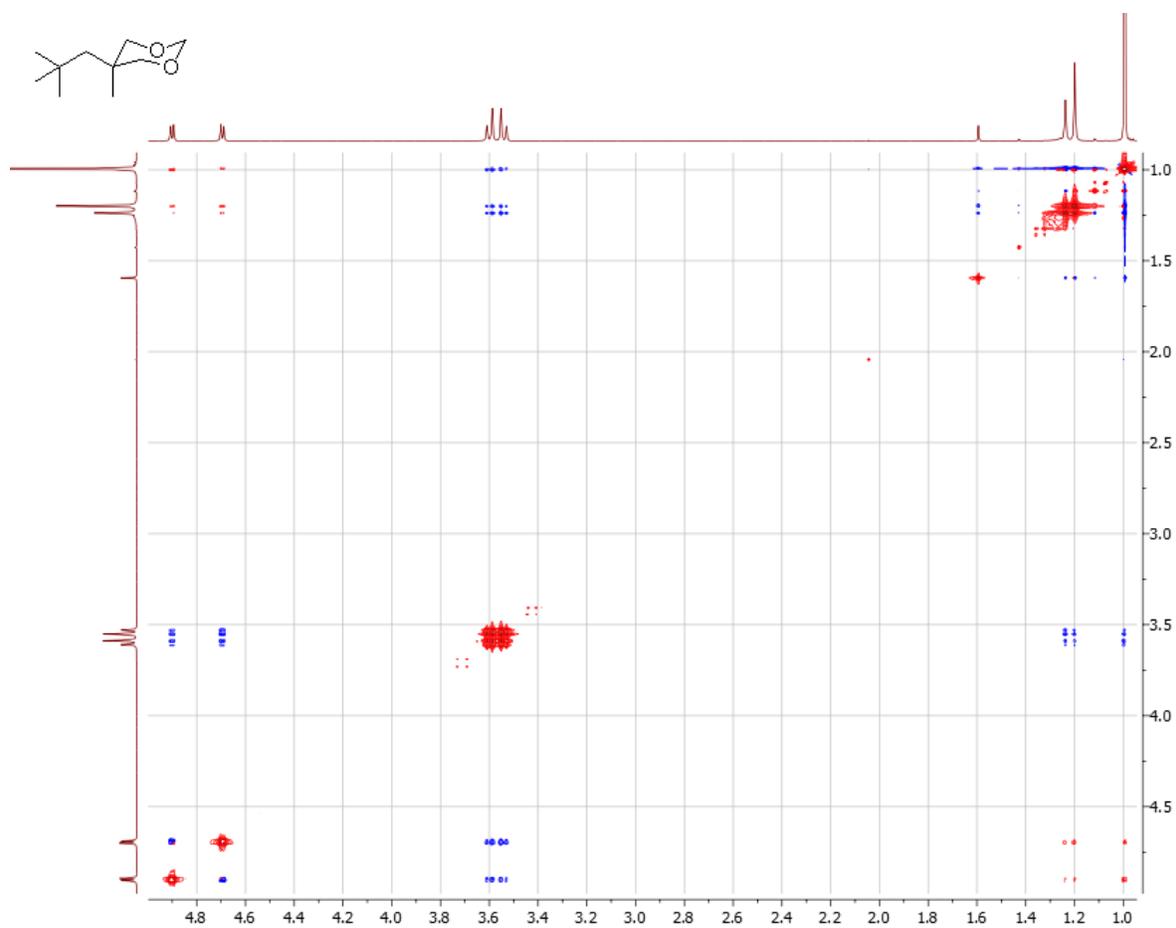


Figura 56. Espectro NOESY a 500 Hz del compuesto **20** usado para determinar la posición de los sustituyentes.

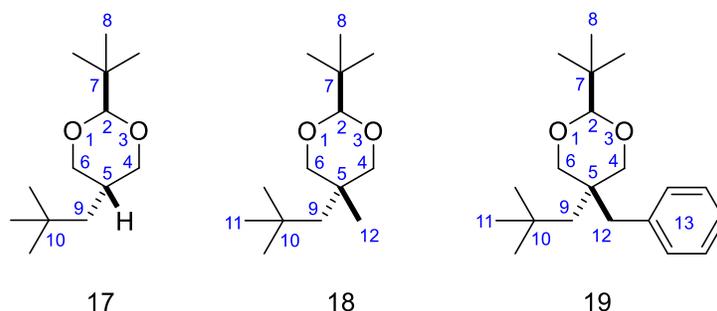


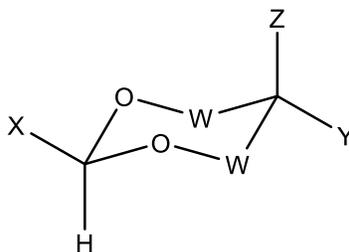
Tabla 19. Datos de RMN de los compuestos a 400 MHz (^1H) y (^{13}C) en CDCl_3 .

Posición	17		18		19	
	$\bar{\delta}_{\text{H}}^a$, mult. (J en Hz)	$\bar{\delta}_{\text{C}}^a$ (tipo)	$\bar{\delta}_{\text{H}}^a$, mult. (J en Hz)	$\bar{\delta}_{\text{C}}^a$, (tipo)	$\bar{\delta}_{\text{H}}^a$, mult. (J en Hz)	$\bar{\delta}_{\text{C}}^a$ (tipo)
1	--- ^b	--- ^b	--- ^b	--- ^b	--- ^b	--- ^b
2	3.98, <i>s</i>	107.7 (CH)	3.98, <i>s</i>	107.9 (CH)	4.20, <i>s</i>	107.9 (CH)
3	--- ^b	--- ^b	--- ^b	--- ^b	--- ^b	--- ^b
4 _{ax}	3.21, <i>dd</i> (11.4, 11.4)	73.4 (CH ₂)	3.40, <i>d</i> (10.1)	77.6 (CH ₂)	3.74, <i>dd</i> (12.5, 10.8)	74.0 (CH ₂)
4 _{eq}	4.03, <i>dd</i> (11.7, 4.8)		3.75, <i>d</i> (10.7)		3.78, <i>dd</i> (12.5, 10.8)	
5	1.86-2.01, <i>m</i>	31.4 (CH)	--- ^b	* ^c	--- ^b	39.0 (C)
6 _{ax}	3.21, <i>dd</i> (11.4, 11.4)	73.4 (CH ₂)	3.40, <i>d</i> (10.1)	77.6 (CH ₂)	3.74, <i>dd</i> (12.5, 10.8)	74.0 (CH ₂)
6 _{eq}	4.03, <i>dd</i> (11.7, 4.8)		3.75, <i>d</i> (10.7)		3.78, <i>dd</i> (12.5, 10.8)	
7	--- ^b	34.8 (C)	--- ^b	34.9 (C)	--- ^b	35.1 (C)
8	0.87, <i>s</i>	25.0 (CH ₃)	0.91, <i>s</i>	24.8 (CH ₃)	1.06, <i>s</i>	25.0 (CH ₃)
9	0.77, <i>d</i> (5.1)	42.1 (CH ₂)	1.01, <i>s</i>	49.8 (CH ₂)	1.10, <i>s</i>	44.4 (CH ₂)
10	--- ^b	30.7 (C)	--- ^b	34.8 (C)	--- ^b	32.0 (C)
11	0.87, <i>s</i>	29.9 (CH ₃)	0.96, <i>s</i>	32.1 (CH ₃)	1.05, <i>s</i>	32.5 (CH ₃)
12	--- ^b	--- ^b	1.28, <i>s</i>	20.9 (CH ₃)	3.12, <i>s</i>	38.9 (CH ₂)
	--- ^b	--- ^b	--- ^b	--- ^b		126.0 (CH)
13					7.09 – 7.38, <i>m</i>	128.0 (CH)
						131.5 (CH)
						138.8 (C)

^aDesplazamiento químico en ppm; ^bNo aplica; ^cNo detectado

Cálculos computacionales.

Para contribuir a comprender los equilibrios conformacionales estudiados aquí se efectuaron cálculos de estructura electrónica a nivel MO6-2x/6-311++G(2d,2p) de los dioxanos, incluyendo un sistema adicional en donde los metilenos de las posiciones 4 y 6 se sustituye por el grupo dimetilmetano (**21**) con el mismo patrón de sustitución en las posiciones 2 y 5 respecto al dioxano **17**. Lamentablemente, debido situación sanitaria no fue posible sintetizarlo. Los resultados se muestran en la **Tabla 16**. Estos se realizaron en fase de vapor para moléculas aisladas a 0 K.



Comp. ^(a)	X	Z	Y	W	E _{elec} ^(b)	ZPE ^(b)	E _{cor} ^(b)	H ^(b)	G ^(b)
8H₂-ax	<i>t</i> -Bu	CH ₂ <i>t</i> Bu	H	CH ₂	-661.40599	0.37877	-661.02723	-661.00924	-661.07063
8H₂-eq	<i>t</i> -Bu	H	CH ₂ <i>t</i> Bu	CH ₂	-661.40564	0.37877	-661.02687	-661.00879	-661.07000
Δ					0.22		0.23	0.28	0.40
9-ax	<i>t</i> -Bu	CH ₂ <i>t</i> Bu	Me	CH ₂	-700.71023	0.40713	-700.30310	-700.28393	-700.34709
9-eq	<i>t</i> -Bu	Me	CH ₂ <i>t</i> Bu	CH ₂	-700.71035	0.40691	-700.30344	-700.28411	-700.34750
Δ					-0.08		-0.21	-0.11	-0.26
10H₂-ax	<i>t</i> -Bu	CH ₂ <i>t</i> Bu	CH ₂ Ph	CH ₂	-931.72938	0.48945	-931.23993	-931.21631	-931.29066
10H₂-eq	<i>t</i> -Bu	CH ₂ Ph	CH ₂ <i>t</i> Bu	CH ₂	-931.72670	0.48959	-931.23711	-931.21354	-931.28699
Δ					1.68		1.77	1.74	2.30
11-ax	H	CH ₂ <i>t</i> Bu	Me	CH ₂	-543.47340	0.29429	-543.17861	-543.16500	-543.21603
11-eq	H	Me	CH ₂ <i>t</i> Bu	CH ₂	-543.47373	0.29464	-543.17899	-543.16527	-543.21652
Δ					-0.14		-0.23	-0.17	-0.31
12-ax	<i>t</i> -Bu	CH ₂ <i>t</i> Bu	H	CMe ₂	-818.62635	0.49158	-818.13477	-818.11147	-818.18250
12-eq	<i>t</i> -Bu	H	CH ₂ <i>t</i> Bu	CMe ₂	-818.63009	0.49095	-818.13914	-818.11561	-818.18686
Δ					-2.34		-2.74	-2.60	-2.73

Tabla 20. Energía conformacional de los dioxanos **17-20**. (a) Δ es la diferencia de energías E_{eq}–E_{ax} en kcal·mol⁻¹, un valor positivo favorece el confórmero axial; (b) Las Energías estas dadas en Hartrees.

Dado que en el 1,3-dioxano los átomos de oxígeno, (con pares electrónicos no compartidos y sin sustituyentes voluminosos) disminuyen la repulsión 1,3-*sin*-diaxial, los requerimientos estéricos de los sustituyentes por esta posición son menores respecto al ciclohexano. Así en las condiciones en las que se simula el cálculo, el grupo dimetilpropano (neopentilo) tiene una ligera preferencia por la posición axial. La introducción de un grupo metilo en la misma posición 5 lleva a que el equilibrio experimenta una ligera preferencia por el confórmero en

donde el neopentilo asume preferentemente la posición ecuatorial. La introducción del grupo bencilo en la posición ecuatorial nuevamente lleva a que se prefiera el conformero axial por 2.30 kcal/mol, cuando se suprime el grupo tert-butilo de la posición 2 el equilibrio es similar al que muestra el compuesto **18**, con lo que se demuestra que su efecto es menor en la preferencia del grupo. Finalmente, la introducción de los grupos metilo en las posiciones 4 y 6 ocasionan un incremento por la preferencia de la posición en donde el grupo neopentilo asume la posición ecuatorial, con una diferencia energética de 2.73 kcal/mol.

Los resultados energéticos experimentales de **17** $\Delta G = 1.3254$ Kcal/mol (ΔG de formación) $\Delta S = 173.87$ Kcal/K y $\Delta H = 0.6284$ Kcal/mol tomados de la regresión lineal con mejores valores, estos destacan muchísimo comparados con los teóricos $\Delta G = 0.40$ Kcal/mol $\Delta H = -0.28$ Kcal/mol y $\Delta S = 0.23$ Kcal/K entre el ΔG , ΔS y ΔH la diferencia es grande, pero al igual que en los datos teóricos, el ΔG favorece el conformero axial, como fue obtenido de manera experimental con una proporción de 9 a 1 aproximadamente, estos valores se compararon aun cuando la dispersión de datos es grande, pero dado a que no se ha podido regresar a laboratorio se usaron estos datos.

En las **Figuras 57 a 61** se presenta la conformación de los derivados cis abordados aquí. A lado derecho se presentan los valores de los ángulos C_4C_5CH y $O_3C_4C_5C_6$ respectivamente.

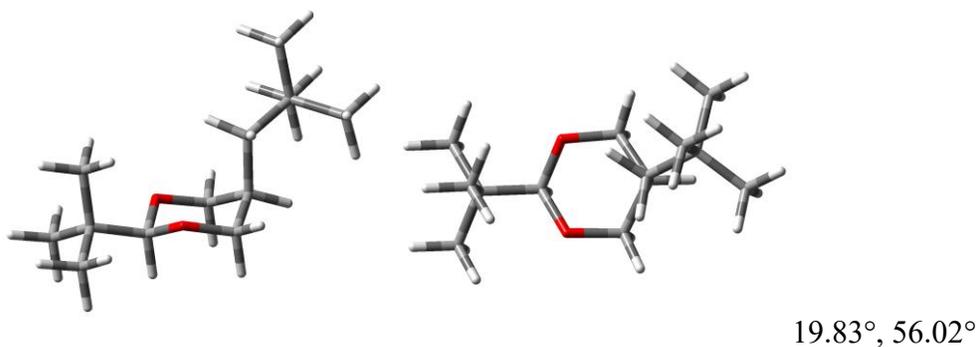


Figura 57. Geometría del compuesto **17** simulada computacionalmente.

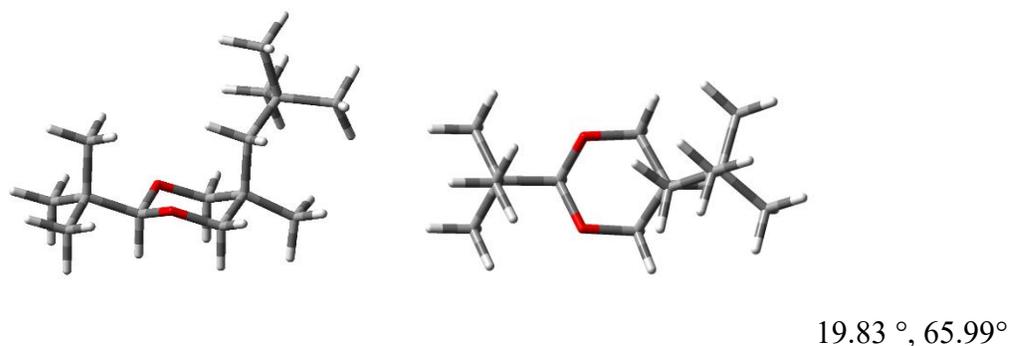
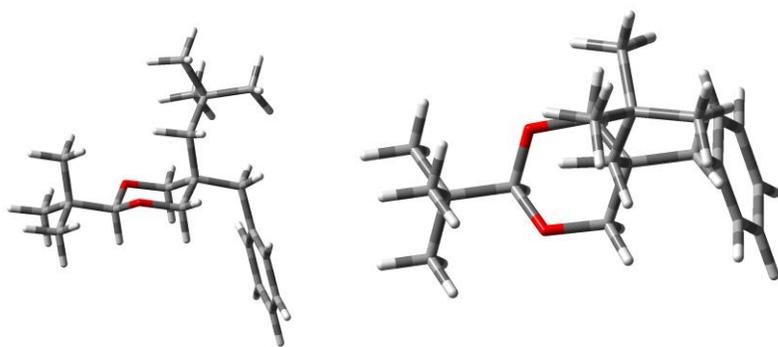
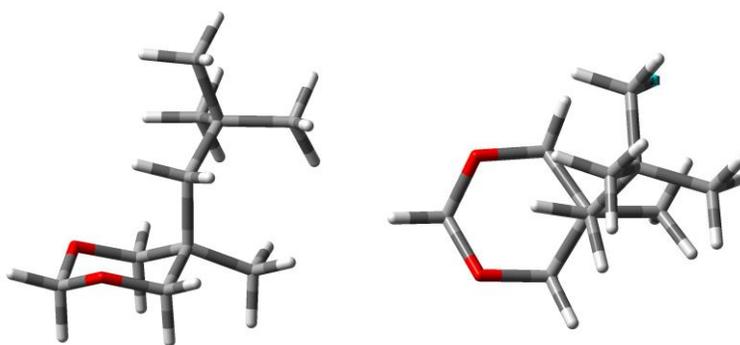


Figura 58. Geometría del compuesto **18** simulada computacionalmente.



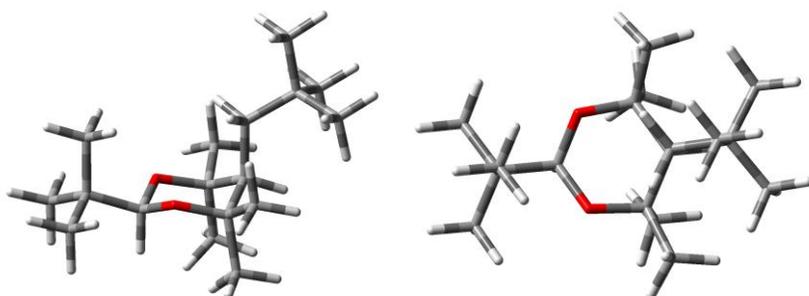
64.63°, 57.09°

Figura 59. Geometría del compuesto **19** simulada computacionalmente.



68.31°, 55.37°

Figura 60. Geometría del compuesto **20** simulada computacionalmente.



4.02°, 54.80°

Figura 61. Geometría del compuesto **21** (este compuesto no fue posible de sintetizar así que solo se simuló) simulada computacionalmente.

Como se puede apreciar a partir de estas geometrías, los cálculos predicen que los derivados **17**, **18** y **21** presentan un intenso eclipsamiento del sustituyente que asume la posición axial. En este eclipsamiento, parecen más importantes los sustituyentes de las posiciones 4 y 6 del

dioxano frente a los sustituyentes de la posición 5, en donde el grupo bencilo ocasiona que el sustituyente se alterne.

Los derivados cristalinos obtenidos corresponden a sistemas en donde el sustituyente conformacionalmente demandante se ubica en la posición ecuatorial, por lo que no ha sido posible comparar los resultados computacionales. Esto debido a la pandemia de COVID-19, pues no se han podido obtener cantidades considerables de productos axiales y ha sido imposible preparar el derivado 4,6-tetrametilsustituido, en donde el eclipsamiento es máximo y por lo tanto, el que se podría demostrar que el eclipsamiento en estos sistemas tiene que ver más con factores estéricos que con electrónicos, o estereoelectrónicos.

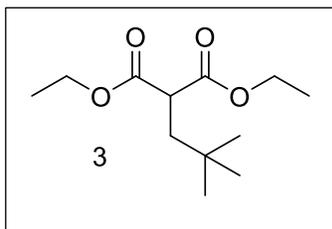
VII. CONCLUSIONES.

Se obtuvieron sintéticamente los compuestos propuestos para realizar el estudio conformacional de los dioxanos incluidos en este trabajo. Se determinó experimental y teóricamente la energía conformacional implicada en estos sistema e incluso se tiene una aproximación a los valores de la entalpía y la entropía propia de estos sistemas. Es necesario mejorar la precisión de estas determinaciones. Lamentablemente no se ha podido confirmar experimentalmente que la compresión estérica favorece el eclipsamiento de sustituyentes voluminosos, pero si desde el punto de vista computacional. Existen varios aspectos que no se pudieron concluir debido a que los experimentos no se pudieron repetir de manera preparativa para obtener cantidades importantes de derivados con el sustituyente voluminoso en posición axial, así como no fue posible obtener experimentos de RMN que permitieran demostrar por esta técnica la conformación de estos compuestos.

VIII. PERSPECTIVAS.

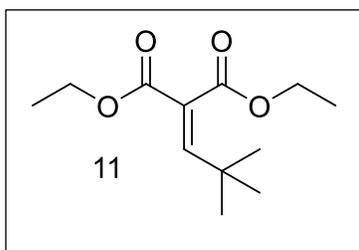
- Obtener los IR y análisis elemental de todos los compuestos sintetizados en esta tesis.
- Realizar experimentos de equilibración de dioxanos para los compuestos **18**, **19** y **20** a diferentes temperaturas para obtener el ΔG , así como ΔH y ΔS con regresión lineal para comparar con los datos obtenidos teóricamente.
- Tratar de obtener una proporción mayor del isómero axial de los compuestos **18** y **19** para cristalizar y así obtener cristalografía de rayos X para comparar con los modelos obtenidos computacionalmente.
- Tratar de sintetizar el compuesto **21**, que por el momento solo existe teóricamente.

IX. DESARROLLO EXPERIMENTAL.



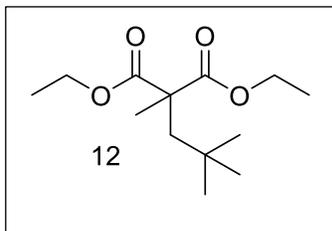
2-neopentilmalonato de dietilo (3): En un matraz bola provisto de agitación magnética y con atmósfera de hidrógeno se colocaron 2.113 g de 2-(2,2-dimetilpropiliden) malonato de dietilo y 0.211 g de Pd/C 10 % y se añadieron aproximadamente 70 mL de EtOH absoluto. La mezcla se agito durante 48 horas manteniendo la atmosfera de hidrógeno. Se realizó CCF para seguir el avance de la reacción, al no observar materia prima la

reacción se concentró en rotavapor y se disolvió en hexano y se filtró sobre celita y se volvió a concentrar en rotavapor obteniendo 2.109 g de un líquido levemente amarillo con un rendimiento de 99%. No se realizó ningún método de purificación. **RMN ¹H 300 MHz** (CDCl₃): δ 4.16 (c, *J*=7.1 Hz, 4H, CH₂Me), 3.36 (t, *J*=6.3 Hz, 1H, CH₂CH), 1.92 (d, *J*=6.3 Hz, 2H, CH₂tBu), 1.25, (t, *J*=7.1 Hz 6H, CH₂CH₃), 0.89 (s, 9H, tBu). **RMN ¹³C 300 MHz** (CDCl₃): δ 170.47, 61.52, 48.99, 41.95, 30.60, 29.21, 14.14.



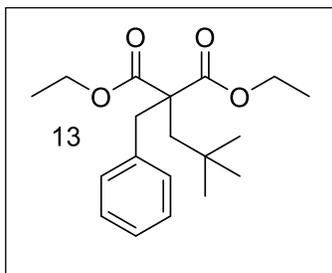
2-(2,2-dimetilpropiliden) Malonato de dietilo (11): En un matraz bola provisto de agitación magnética y con atmosfera de nitrógeno se colocaron 3 mL de malonato de dietilo, 2.2 mL de pivaldehído y 2.4 mL de Ac₂O, posteriormente se agregaron 0.384 g de ZnCl₂ y la mezcla se agito hasta disolver, una vez obtenida una solución homogénea se calentó a 105 °C durante 30 minutos, pasado este tiempo se

calentó a 140 °C durante 36 horas. Se realizó CCF para seguir el avance de la reacción, pasadas las 36 horas se observó que la reacción no avanzaba más y se procedió a neutralizar la reacción agregando 70 mL de agua y se realizó una extracción líquido-líquido usando 75 mL de tolueno, al separar estos se agregaron 50 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio a la fase acuosa y se realizaron otras 2 extracciones usando nuevamente 75 mL de tolueno en cada ocasión, las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con 50 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio, 50 mL de agua y 50 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor. Se obtuvo un aceite rojizo el cual se destiló en aparato Kugel-rohr a 8 mmHg a 114-117 °C de temperatura ya que no se pudo separar satisfactoriamente el malonato de dietilo y el producto se realizó una CC obteniendo 2.175 g de producto con un rendimiento de 48%, p.e. 241.6 °C a 245 °C a presión atmosférica de 586 mmHg. **RMN ¹H 300 MHz** (CDCl₃): δ 6.86 (s, 1H, CH tBu), 4.28 (c, *J*=7.1 Hz, 2H, CH₂Me), 4.19 (c, *J*=7.1 Hz, 2H, CH₂Me), 1.32 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.13 (s, 9H, tBu). **RMN ¹³C 300 MHz** (CDCl₃): δ 167.08, 164.64, 155.14, 125.47, 61.51, 61.41, 34.32, 29.00, 14.20, 14.08.



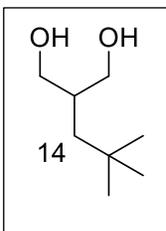
2-metil-2-neopentilmalonato de dietilo (12): En un matraz bola con agitación y atmosfera de nitrógeno se agregaron aproximadamente 50 mL de EtOH anhidro y se agregaron 0.158 g de sodio metálico, se dejó en agitación hasta que se consume el sodio y se agregaron 1.012 g de 2-neopentilmalonato de dietilo y se dejó agitando durante 5 minutos, pasado este tiempo se agregaron 0.4 mL de MeI y se dejó en agitación durante 30 min, posteriormente se llevó a temperatura de reflujo durante 12 horas.

Pasadas las 12 horas se tomó una pequeña muestra y se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 y se realizó CCF, al no observar materia prima se procedió a neutralizar la reacción agregando 25 mL de solución saturada de NaHCO_3 , posteriormente se realizó una extracción líquido-líquido con 30 mL de CH_2Cl_2 por 3 ocasiones, las fases orgánicas se juntaron y se secó con Na_2SO_4 anhidro para secar y se concentró en rotavapor, no se realizó ningún método de purificación ya que el compuesto se obtuvo puro. Se obtuvieron 0.975 g de un líquido amarillo con un rendimiento de 91 %. **RMN ^1H 300 MHz** (CDCl_3): δ 4.15 (qq, $J=7.2$, 3.6 Hz, 4H, CH_2Me), 2.00 (s, 2H, CH_2tBu), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.23 (t, $J=7.1$ 6H, CH_2CH_3), 0.93 (s, 9H, tBu). **RMN ^{13}C 300 MHz** (CDCl_3): δ 173.07, 61.11, 53.60, 47.00, 30.91, 29.02, 21.34, 13.93.



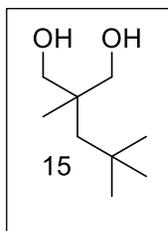
2-bencil-2-neopentilmalonato de dietilo (13): En un matraz bola provisto de agitación magnética y con atmosfera de nitrógeno se agregaron aproximadamente 50 mL de EtOH anhidro y 0.158 g de sodio metálico, se dejó en agitación hasta que se consume el sodio y se agregó 1 g de 2-neopentilmalonato de dietilo y se dejó en agitación durante 5 minutos, posteriormente se agregaron 0.8 mL de bromuro de bencilo y se dejó en agitación durante 30 minutos, posteriormente se lleva a temperatura de reflujo durante 4 horas.

Pasadas las 4 horas se tomó una pequeña muestra y se neutralizó con solución de NaHCO_3 saturada y se realizó CCF, al no observar materia prima se procedió a neutralizar la reacción agregando 25 mL de solución saturada de NaHCO_3 y 25 mL de agua y se dejó en agitación durante 10 minutos, se realizó una extracción líquido-líquido con 30 mL de CH_2Cl_2 por 3 ocasiones, las fases orgánicas se juntaron y se agregó Na_2SO_4 anhidro para secar y se concentró en rotavapor, posteriormente se realizó CC (Hex/AcOEt, 98:2). Se obtuvieron 1.2194 g de un líquido levemente amarillo con un rendimiento de 88%. **RMN ^1H 500 MHz** (CDCl_3): δ 7.18 - 7.06 (m, 5H, Ph), 3.97 (qd, $J=7.2$, 5.2, 4H, CH_2Me), 3.23 (s, 2H, CH_2Ph), 1.95 (s, 2H, CH_2tBu), 1.07 (t, $J=7.2$ Hz, 6H, CH_2CH_3), 0.90 (s, 9H, tBu). **RMN ^{13}C 500 MHz** (CDCl_3): δ 171.88, 137.13, 130.33, 128.13, 126.85, 60.98, 58.55, 46.58, 41.60, 31.53, 31.05, 13.91.



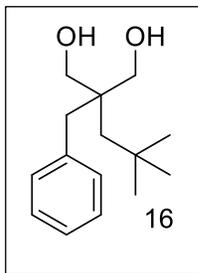
2-neopentilpropan-1,3-diol (14): En un matraz bola con agitación magnética y atmosfera de nitrógeno se agregaron 2.109 g de 2-neopentilmalonato de dietilo y se disolvieron en aproximadamente 100 mL de THF anhidro, una vez obtenido una solución homogénea esta se enfrió a 0 °C y se agregaron 1.407 g de LiAlH₄ colectando el hidrógeno liberado, la reacción se agito durante 10 minutos y se llevó poco a poco a temperatura de reflujo dejándola reaccionar durante 24 horas, pasadas las 24 horas se realizó una CCF para

seguir la evolución de la reacción, al no observar materia prima se procedió a neutralizar la reacción usando NaOH al 40 % p/v esto se realizó gota a gota teniendo cuidado con la liberación de hidrógeno, se agregaron aproximadamente 10 mL de solución de NaOH y 10 mL de agua y se dejó en agitación hasta ya no observar el color gris característico del LiAlH₄. La solución se filtró para separar las sales y estas se lavaron con aproximadamente 20 mL de agua por 3 ocasiones y una sola ocasión con 30 mL de Et₂O, se concentró en rotavapor hasta obtener un volumen mínimo de agua, posteriormente se realizó una extracción líquido-líquido usando 30 mL de Et₂O por 4 ocasiones saturando con sal la fase acuosa en cada ocasión. Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor, posteriormente se realizó una CC obteniendo 1.330 g de cristales blancos con un rendimiento del 99%. **RMN ¹H 300 MHz** (CDCl₃): δ 3.76 (dd, *J*=10.7, 3.9 Hz, 2H, CH₂OH), 3.58 (dd, *J*=10.6, 8.5 Hz, 2H, CH₂OH), 3.03 (s, 2H, OH), 1.90-1.78 (m, 1H, CHCH₂), 0.95 (d, *J*=4.6, 2H, CH₂tBu). **RMN ¹³C 300 MHz** (CDCl₃): δ 68.41, 41.08, 38.39, 30.92, 29.60.



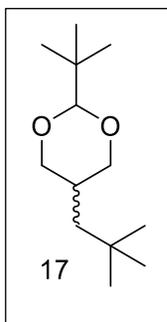
2-metil-2-neopentilpropan-1,3-diol (15): En un matraz bola con agitación magnética y atmosfera de nitrógeno se agregaron 0.946 g de 2-metil-2-neopentilmalonato de dietilo y se disolvieron en aproximadamente 50 mL de THF anhidro, una vez obtenido una solución homogénea esta se llevó a 0 °C y se agregaron 0.587 g de LiAlH₄ colectando el hidrógeno liberado, la reacción se agito durante 10 minutos y se llevó poco a poco a temperatura de reflujo dejándola reaccionar durante 24 horas, pasadas las 24 horas se

realizó una CCF para monitorear la reacción, al no observar materia prima se procedió a neutralizar la reacción usando NaOH al 40 % p/v esto se realizó gota a gota teniendo cuidado con la liberación de hidrógeno, se agregaron aproximadamente 5 mL de solución de NaOH y 10 mL de agua y se dejó en agitación hasta ya no observar el color gris característico del LiAlH₄. La solución se filtró para separar las sales y estas se lavaron con aproximadamente 20 mL de agua por 3 ocasiones y una sola ocasión con 30 mL de éter etílico, se concentró en rotavapor hasta obtener un volumen mínimo de agua, posteriormente se realizó una extracción líquido-líquido usando 30 mL de éter etílico por 4 ocasiones saturando con sal la fase acuosa en cada ocasión. Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor, posteriormente se realizó una CC obteniendo 0.485 g de cristales blancos con un rendimiento del 78%. **RMN ¹H MHz** (CDCl₃): δ 3.60 (d, *J*=10.7 Hz, 2H, CH₂OH), 3.49 (d, *J*=10.6 Hz, 2H, CH₂OH), 3.01 (s, 2H, OH), 1.30 (s, 2H, CH₂tBu), 0.99 (s, 9H, tBu), 0.97 (s, 3H, Me). **RMN ¹³C MHz** (CDCl₃): δ 71.45, 46.83, 40.76, 32.17, 29.60, 19.93.



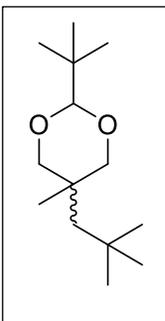
2-bencil-2-neopentilpropan-1,3-diol (16): En un matraz bola con agitación magnética y atmosfera de nitrógeno se agregaron 2.439 g de 2-bencil-2-neopentilmalonato de dietilo y se disolvieron en aproximadamente 100 mL de THF anhidro, una vez obtenido una solución homogénea esta se llevó a 0 °C y se agregaron 1.155 g de LiAlH₄ colectando el hidrógeno liberado, la reacción se agito durante 10 minutos y se llevó poco a poco a temperatura de reflujo dejándola reaccionar durante 12 horas, pasadas las 12 horas se realizó una CCF para monitorear

la reacción, al no observar materia prima se procedió a neutralizar la reacción usando NaOH al 40 % p/v esto se realizó gota a gota teniendo cuidado con la liberación de hidrógeno, se agregaron aproximadamente 10 mL de solución de NaOH y 20 mL de agua y se dejó en agitación hasta ya no observar el color gris característico del LiAlH₄. La solución se filtró para separar las sales y estas se lavaron con aproximadamente 20 mL de agua por 3 ocasiones y una sola ocasión con 30 mL de Et₂O, se concentró en rotavapor hasta sequedad, posteriormente se reedisolvió con 30 mL de Et₂O la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor, posteriormente se realizó una CC, obteniendo 1.583 g de un sólido blanco con un rendimiento de 88%. **RMN ¹H MHz** (CDCl₃): δ 7.28-7.17 (m, 5H, Ph), 3.82 (d, *J*=10.7 Hz, 2H, CH₂OH), 3.60 (d, *J*= 10.7 Hz, 2H, CH₂OH), 2.86 (s, 2H, CH₂Ph), 2.37 (s, 2H, OH), 1.32 (s, 2H, CH₂*t*Bu), 1.00 (s, 9H, *t*Bu). **RMN ¹³C MHz** (CDCl₃): δ 138.28, 130.96, 128.22, 68.86, 45.70, 44.90, 40.05, 32.40, 31.97.

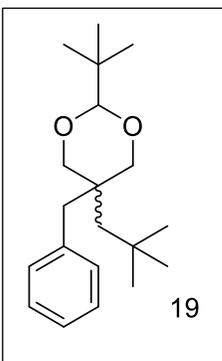


2-(*tert*-butil)-5-neopentil-1,3-dioxano (17): En un matraz bola provisto de agitación magnética y con atmosfera de nitrógeno se agregaron 0.501 g de 2-neopentil-1,3-propanodiol y 558 μL de pivaldehído, estos se diluyen en aproximadamente 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro y la mezcla se llevó a 0 °C, se agregó un mL de BF₃·O(C₂H₅)₂ gota a gota, una vez terminado de añadir la reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 2 horas. Pasadas las 2 horas la reacción se monitoreo por CCF, al no observar materia prima se procedió a neutralizar la reacción con 5 mL de solución saturada de NaHCO₃ y 20 mL de agua. La solución se pasó a un embudo de separación y se realizaron 3

extracciones de 25 mL de CH₂Cl₂, las fases orgánicas se combinaron, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentraron en rotavapor, el líquido obtenido se adsorbió en silica gel y se realizó CC, se obtuvieron 0.657 g de un líquido ligeramente amarillo con un rendimiento de 90%. **RMN ¹H 400 MHz** (CDCl₃): δ 4.05 (q, *J*=11.7, 4.9 Hz, 2H H₄eq H₆eq), 4.00 (s, 1H, H₂eq), 3.24 (t, *J*=11.4 Hz, 2H, H₄ax H₆ax), 1.96 (tt, *J*= 9.9, 4.9 Hz, 1H, H₅eq), 0.90 (s, 9H, *t*Bu), 0.89 (s, 9H, *t*Bu), 0.80 (d, *J*=5.1 Hz, 2H, CH₂*t*Bu) **RMN ¹³C 400 MHz** (CDCl₃): δ 107.75, 73.42, 42.06, 34.79, 31.41, 30.69, 29.93, 24.97.

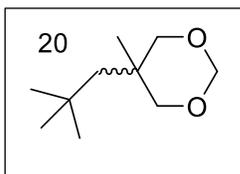


2-(*tert*-butil)-5-metil-5-neopentil-1,3-dioxano (18): En un matraz bola provisto de agitación magnética y con atmosfera de nitrógeno se agregaron 0.657 g de 2-metil-2-neopentil-1,3-propanodiol y 697 μL de pivaldehído se disolvieron en aproximadamente 40 mL CH_2Cl_2 anhidro, se agregaron 1.5 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ gota a gota manteniendo la mezcla de reacción a 0°C , al terminar de agregar la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0°C durante 2 horas. Pasadas las 2 horas la reacción se monitoreo por CCF, al no observar materia prima la reacción se neutralizo con 5 mL de solución saturada de NaHCO_3 y 10 mL de agua. La solución se pasó a un embudo de separación y se realizaron 3 extracciones con 25 mL CH_2Cl_2 , las fases orgánicas se combinaron y se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentraron en el rotavapor, el líquido obtenido se adsorbió en silica gel y se realizó CC, se obtuvo 1.309 g de un sólido blanco con un rendimiento de 92%, P.f. $34\text{-}36^\circ\text{C}$. **RMN ^1H 400 MHz** (CDCl_3): δ 3.99 (s, 1H, H2eq), 3.76 (d, $J=11.0$ Hz, 2H, H4eq H6eq), 3.41 (d, $J=10.6$ Hz, 2H, H4ax H6ax), 1.29 (s, 3H, Me), 1.01 (s, 2H, CH_2tBu), 0.96 (s, 9H, *t*Bu) 0.91 (s, 9H, *t*Bu). **RMN ^{13}C 400 MHz** (CDCl_3): δ 107.87, 77.61, 49.82, 34.81, 32.13, 29.94, 24.98, 24.83, 20.94.



5-bencil-2-(*tert*-butil)-5-neopentil-1,3-dioxano (19): En un matraz bola provisto de agitación magnética y con atmosfera nitrógeno se agregaron 0.528 g de 2-bencil-2-neopentil-1,3-propanodiol y 375 μL de pivaldehído y se disolvieron en aproximadamente en 25 mL de CH_2Cl_2 anhidro, la solución se llevó a 0°C y se agregaron 0.65 mL gota a gota de $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ durante 5 minutos, la reacción se dejó en agitación durante 2 horas, pasadas las 2 horas se realizó una CCF, al no observar materia prima la reacción se neutralizo con 5 mL de solución saturada de NaHCO_3 y 10 mL de agua, la mezcla se llevó a un embudo de separación en la cual se separaron las fases y se lavó la fase orgánica

con 10 mL de NaHCO_3 y 10 mL de agua y una vez más con 30 mL de salmuera, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor, el líquido obtenido se redisolvió en 10 mL de CH_2Cl_2 y se adsorbió en silica gel, se realizó CC, se obtuvo 0.647 g un sólido blanco con un rendimiento del 95%, P.f. $63\text{-}69^\circ\text{C}$. **RMN ^1H 400 MHz** (CDCl_3): δ 7.40 – 7.10 (m, 5H, Ph), 4.22 (s, 1H, H2eq), 3.82 (d, $J=10.8$ Hz, 2H, H4eq H6eq), 3.75 (d, $J=10.8$ Hz, 2H, H4ax H6ax), 3.14 (s, 2H, CH_2Ph), 1.13 (s, 2H, CH_2tBu), 1.08 (s, 9H, *t*Bu), 1.07 (s, 9H, *t*Bu). **RMN ^{13}C 400 MHz** (CDCl_3): δ 138.76, 131.52, 128.00, 126.04, 107.94, 73.97, 44.43, 39.02, 38.89, 35.12, 32.54, 31.95, 25.00.



5-metil-5-neopentil-1,3-dioxano (20): En un matraz bola provisto de agitación magnética y con atmosfera de nitrógeno, se agregaron 0.861 g de 2-metil-2-neopentil-1,3-propanodiol y 0.236 g de paraformaldehído y se disolvieron en aproximadamente 20 mL de CH_2Cl_2 anhidro, la solución se llevó a 0°C y se agregaron 2 mL de

$\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ y se dejó reaccionar durante 2 horas manteniendo la temperatura a 0°C , pasadas las 2 horas la reacción se monitoreo por CCF, al no observar materia prima se agregó 1 mL de solución saturada de NaHCO_3 y 10 mL de agua, la mezcla se llevó a un embudo de separación y se realizaron 3 extracciones con 25 mL de CH_2Cl_2 , las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor, se obtuvo un líquido amarillo el cual se adsorbió en silica gel y se realizó CC, se obtuvieron 0.863 g de líquido ligeramente amarillo con un rendimiento de 93%. **RMN ^1H 400 MHz** (CDCl_3): δ 4.90 (d, $J=5.9$ Hz, 1H H_{2eq}), 4.69 (d, $J=5.9$ Hz, 1H H_{2ax}), 3.60 (d, $J=10.9$ Hz, 2H H_{4eq} H_{6eq}), 3.54 (d, $J=11.0$ Hz, 2H H_{4ax} H_{6ax}), 1.23 (s, 2H, CH_2tBu), 1.19 (s, 3H, Me), 0.99 (s, 9H, tBu). **RMN ^{13}C 400 MHz** (CDCl_3): δ 94.22, 77.52, 49.11, 35.35, 32.07, 29.84, 21.07.

Equilibración de Dioxanos: En un matraz bola provisto de agitación magnética y con atmosfera de nitrógeno se agregaron 0.05g de dioxano y se disolvieron en aproximadamente 5 mL de CH_2Cl_2 y se agregaron 0.1 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, la mezcla se mantuvo a diferentes temperaturas (dependiendo la temperatura se usó un baño diferente) siendo estas -78°C , -50°C , -18°C , 0°C , temperatura ambiente y 40°C , pasadas 2 horas la mezcla se neutralizó con 1 mL de solución saturada de NaHCO_3 y se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor, la composición del equilibrio se determinó por cromatografía de gases y se calculó la constante de equilibrio (K) y con esta ΔG . El experimento se repitió por triplicado por cada temperatura.

Los experimentos de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron a 298 K en un espectrómetro Bruker Avance III HD 400 MHz equipado con una sonda BBO de 5 mm con un accesorio de gradiente z. Los espectros de los experimentos se registraron utilizando secuencias de pulsos proporcionado por el fabricante. Las muestras se prepararon en CDCl_3 .

1D NOE Selectivo. Los experimentos se realizaron a 298 K en un espectrómetro Bruker Avance III HD 400 MHz equipado con una sonda BBO de 5 mm con un accesorio de gradiente z. Los espectros de los experimentos se registraron utilizando la secuencia de pulsos *selnpgp* de Bruker proporcionado por el fabricante. Los experimentos se realizaron utilizando las siguientes condiciones:

- Recycle delay: 30 s.
- Mixing time: 800 ms.
- Acquisition time: 4 s.
- Número de scans: 512.

Las muestras se prepararon en CDCl_3 99.9% deuterado, y se desgasificaron.

Métodos computacionales.

Los cálculos se realizaron con el programa Gaussian 09, Revision C.01.^{Ref}

Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., and Fox D. J., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

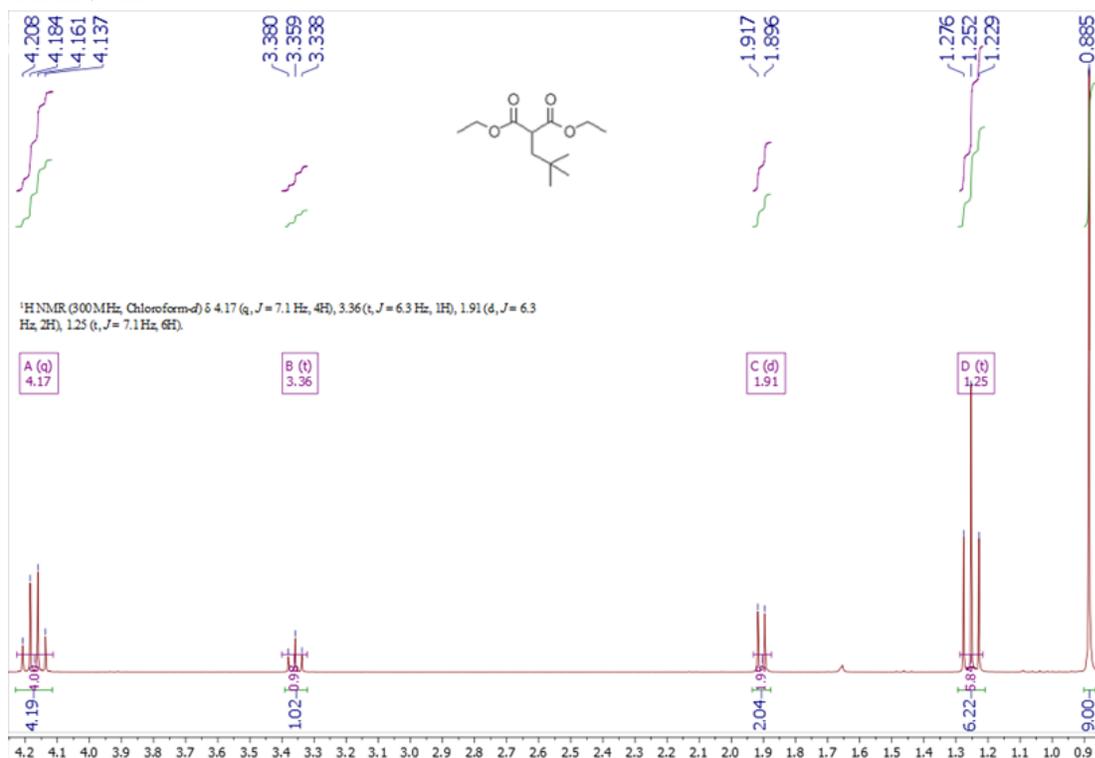
1. Yurkanis, B. P. Fundamentos de Química Orgánica, Pearson Educación, México, **2007**.
2. McMurry, J. Química Orgánica, Cengage Learning, 7° Ed, México, **2008**.
3. Wade, L.G. Química Orgánica, volume 1, Pearson Educación, 7° Ed, México, **2011**.
4. Morrison, R.T; Boyd, R.N. Química Orgánica, Pearson Addison Wesley, 5° Ed, México, **1990**.
5. Juaristi, E. Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional, El Colegio Nacional, México, **2010**.
6. Gray, T. The Elements. A Visual Exploration of Every Known Atom in the Universe, Black Dog & Leventhal Publishers, **2009**.
7. Cortés-Guzmán, F; Hernández-Trujillo, J; Cuevas, G. The Nonexistence of Repulsive 1,3-Diaxial Interactions in Monosubstituted Cyclohexanes, *J. Phys Chem.* **2003**, *107* (44), 9253-9256.
8. Fernández-Alonso, M; Cañada, J; Jiménez-Barbero, J; Cuevas, G. Theoretical Study of Inversion and Topomerization Processes of Substituted Cyclohexanes: The Relevance of the Energy 3D Hypersurface, *ChemPhysChem*, **2005**, *6*, 671-680.
9. Eliel, E.L; Enanoza, R.M. Conformational Analysis. XXVI. Conformational Equilibria in 5,5-Disubstituted 1,3-Dioxanes, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *93*:23, 8072-8081.
10. Eliel, E.L; Hofer, O. Conformational Analysis. XXVII. Solvent Effects in Conformational Equilibria of Heterosubstituted 1,3-Dioxanes, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*:24, 8041-8045.
11. Juaristi, E; Gordillo, B; Martínez, R; Toscano, R.A. Conformational analysis of 5-substituted 1,3-dioxanes. 4. The use of precise structural information for the

- understanding of the conformational behavior of cis-5-(tert-butylsulfonyl)- and cis-5-(tert-butylsulfinyl)-2-tert-butyl-1,3-dioxane, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5963 – 5967.
12. Hernández-Huerta, E. Origen de la preferencia conformacional de sulfuros, sulfóxidos y sulfonas por conformeros eclipsados. Tesis de Maestría en ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México. **2016**.
 13. Juaristi, E; Díaz, F; Cuéllar, G; Jiménez-Vázquez, H.A. Conformational Analysis of 5-Substituted 1,3-Dioxanes. 7. Effect of Lithium Bromide Addition, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4029-4035.
 14. Juaristi, E; Martínez, R; Mendez, R; Toscano, R.A; Soriano-García, M; Eliel E.L; Amorn, P; Glass, S.R. Conformational analysis of 1,3-dioxanes with sulfide, sulfoxide and sulfone substitution at C(5). Finding an eclipsed conformation in cis-2-tert-butyl-5-(tert-butylsulfonyl)-1,3-dioxane. *J. Org. Chem.* **1987**, *52(17)*, 3806–3811.
 15. Carey, F.A; Sundberg, R.J. Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis, Springer, U.S.A; **2007**.
 16. Eliel, E.L; Ro, R.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5986-5992.
 17. Brenna, E; Cannavale, F; Crotti, M; De Vitis, V; Gatti, F.G; Migliazza, G; Molinari, F; Permegiani, F; Romano, D; Santangelo, S. Synthesis of Enantiomerically Enriched 2-Hydroxymethylalkanoic Acids by Oxidative Desymmetrisation of Achiral 1,3-Diols Mediated by Acetobacter aceti, *ChemCatChem, Euro. Soc. J. Cat.* **2016**, *8 (24)*, 3796-3803.
 18. Bera, S; Daniliuc, C. G; Studer, A. Enantioselective Synthesis of Substituted δ -Lactones by Cooperative Oxidative NHC and Lewis Acid Catalysis, *Organic Lett.* **2015**, *17 (20)*, 4940–4943
 19. Dhuru, S. P; Nikhil, U. M; Manikrao M. S. C-Alkylation of meldrum's acid using triphenyl phosphine and N-Bromosuccinimide, *Synthetic Comm.* **2002**, *31 (23)*, 3653-3657.
 20. Takacs, J.M; Zhenrong, X; Xun-tian, J; Leonov, A.P; Theriot, G.C. Carbon Nucleophiles in the Mitsunobu Reaction. Mono- and Dialkylation of Bis(2,2,2-trifluoroethyl) Malonates, *Organic Lett.* **2002**, *4 (22)*, 3843-3845.
 21. Resconi, L. Bridged Metallocene catalysts for olefin polymerization, *From PCT Int. Appl.* 2012084961, **2012**.
 22. Poldy, J; Peakall, R; Barrow, R. A. Pheromones and analogs from *Neozeleboria* wasps and the orchids that seduce them: a versatile synthesis of 2,5 dialkylated 1,3-cyclohexanediones, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2446–2449.
 23. Flipo, M; Charton, J; Hocine, A; Dassonneville, S; Deprez, B; Deprez-Poulain, R. Hydroxamates: Relationships between Structure and Plasma Stability, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6790–6802.
 24. Chen, H; Zhang, D; Xue, F; Qin, Y. Synthesis of the atropurpuran A-ring via an organocatalytic asymmetric intramolecular Michael addition, *Tetrahedron*, **2013**, *69:15*, 3141-3148.

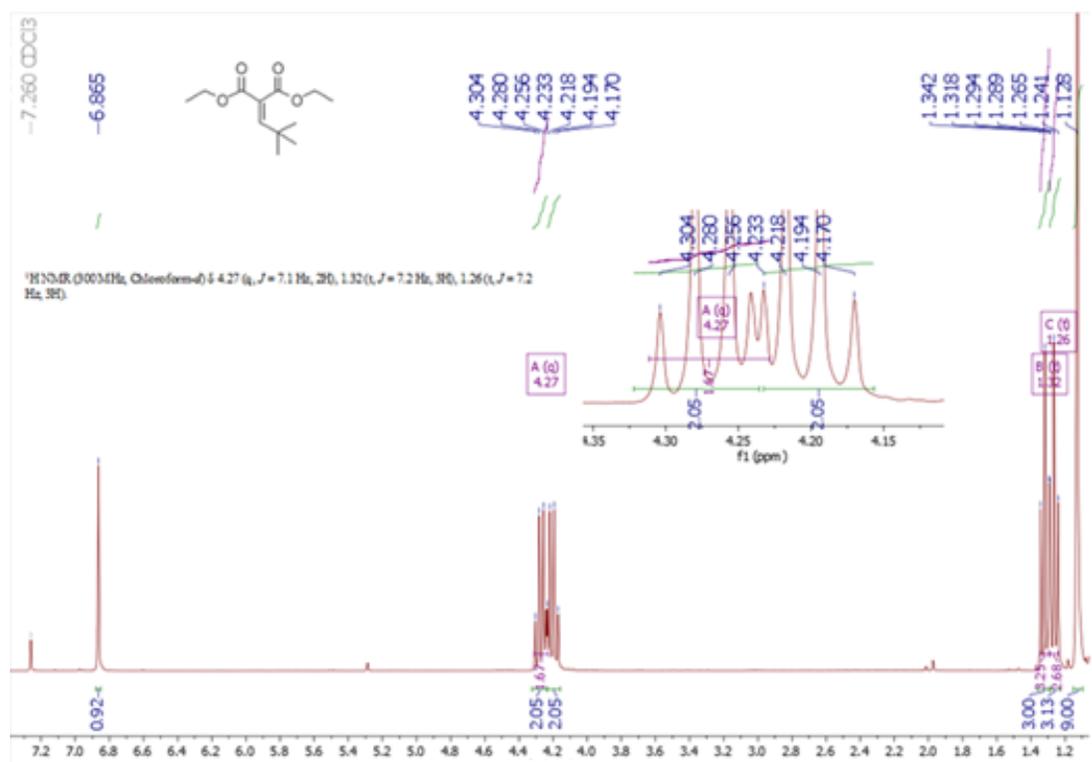
25. Burns, D.J; Best, D; Wieczysty, M.D; Lam H.W. All-Carbon [3+3] Oxidative Annulations of 1,3-Enynes by Rhodium(III)-Catalyzed C-H Functionalization and 1,4-Migration, *Angewandte Chemie*, **2015**, *54*:34, 9958-9962.
26. Pattenden, G; Teague, S.J. Transannular cyclisation as a stratagem in synthesis. A total synthesis of (+)-pentalenene, *Tetrahedron*, **1987**, *43*:23, 5637-5652.
27. Pigou, P.E; Schiesser, C.H. Convenient Route to 1,3-Disubstituted Cyclobutanes: An Inexpensive Synthesis of 3-Oxocyclobutanecarboxylic Acid, University of South Australia, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*:16, 3841–3843.
28. Ghosh, A.K; Gemma, S; Baldridge, A; Wang, Y.F; Kovalevsky A. Y; Koh, Y; Weber, I.T; Mitsuya H. Flexible Cyclic Ethers/Polyethers as Novel P2-Ligands for HIV-1 Protease Inhibitors: Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Protein-Ligand X-ray Studies, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6021–6033.
29. Mirilashvili, S; Chasid-Rubinstein, N; Albeck, A. Optically Active γ -Hydroxy Sulfone Julia Reagents for the Synthesis of Peptidyl Olefin Peptidomimetics, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, (20):3461 – 3464.
30. Juaristi, E.; The attractive and repulsive gauche effects, *J. Chem. Educ.* **1979**, *56*, 438.
31. Wiberg, K.B; Sundberg R.J; Conformational, Steric, and Stereoelectronic Effects, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5817.
32. Eliel, E.L; Kandasamy, D; Conformational energies of methyl sulfide, methyl sulfoxide, and methyl sulfone groups, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3899-3904.
33. Kaloustian M.K; Dennis N; Eliel E.L; Conformational equilibria of 1,3-dioxanes with polar substituents at C-5, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 956-965.
34. Eliel E.L; Conformational analysis in saturated heterocyclic compounds, *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 1-8.
35. Sutton, L.E; Tables of interatomic distances, The Chemical Society, Londres, **1965**.
36. Eliel, E.L; Knoeber, M.C; Conformational analysis. XVI. 1,3-Dioxanes *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3444-3458.
37. Juaristi, E; Flores-Vela, A; Labastida, V; Ordoñez, M. Lack of manifestation of an anomeric effect in 2-diphenylphosphinoyl-1, 3-dioxane and 2-diphenylphosphinoyl-1, 3-oxathiane, *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, *2*, 349-358.
38. Gordillo, B; Juaristi, E; Martínez, R; Toscano, R.A; White, P.S; Eliel, E.L. Conformational analysis of 5-substituted 1,3-dioxanes. 5. Bond eclipsing in tert-butylsulfonyl-substituted 1,3-dioxanes and cyclohexanes. X-ray diffraction studies, MMP2 calculations, and interpretation, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2157-2162.
39. Lambert, J. B; Keske, R. G. Equilibrium Conformations of Thiane 1-Oxide (Pentamethylene Sulfoxide), *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3429-3431.
40. Carey, F.A; Sundberg, R.J. Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms, Springer, U.S.A; **2007**.

XI. ANEXOS.

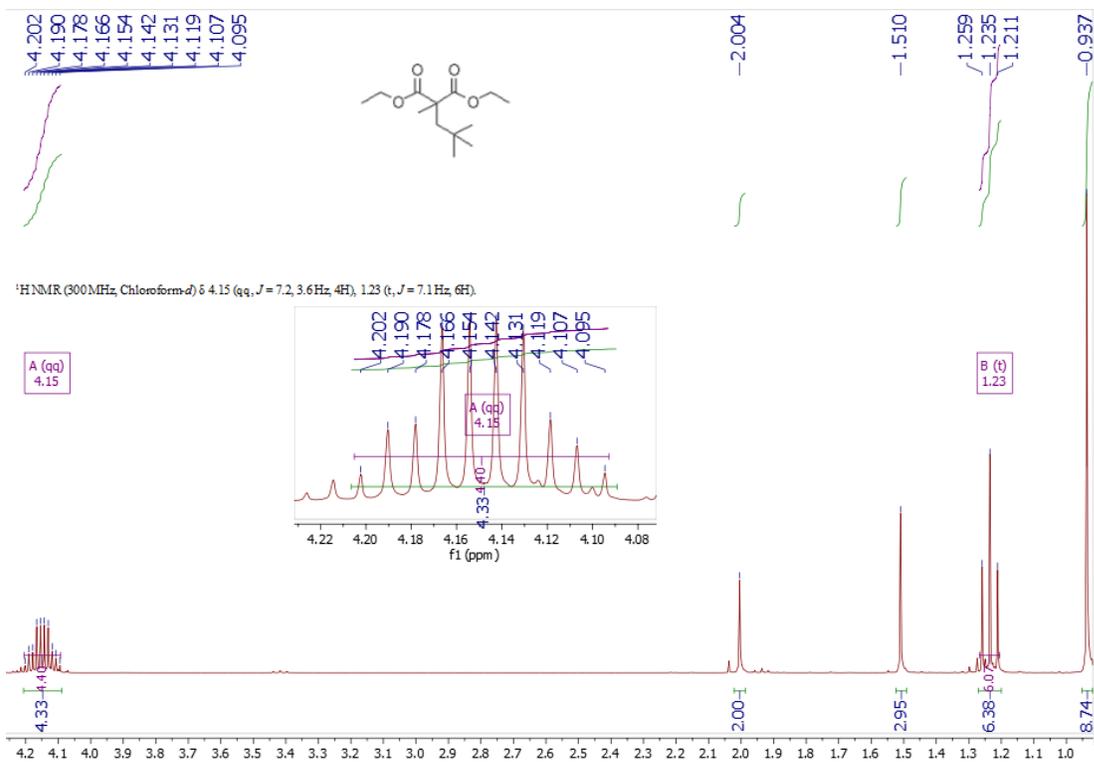
RMN ¹H



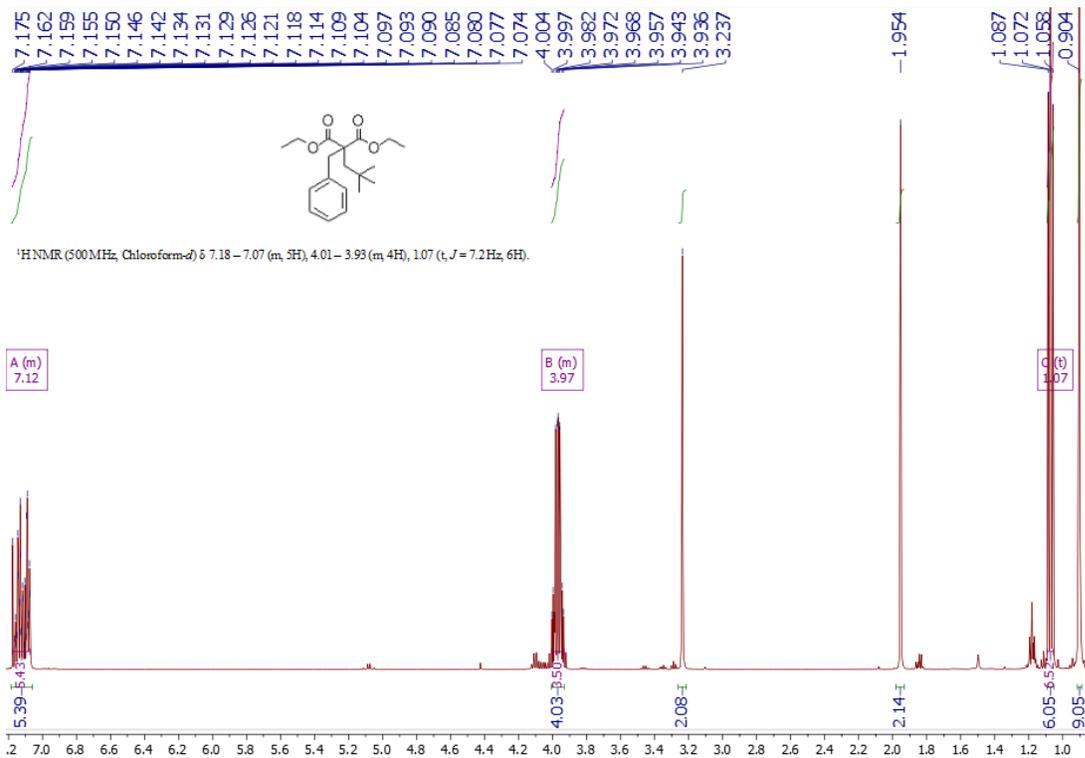
Espectro 1. RMN ¹H a 300 MHz del compuesto 3.



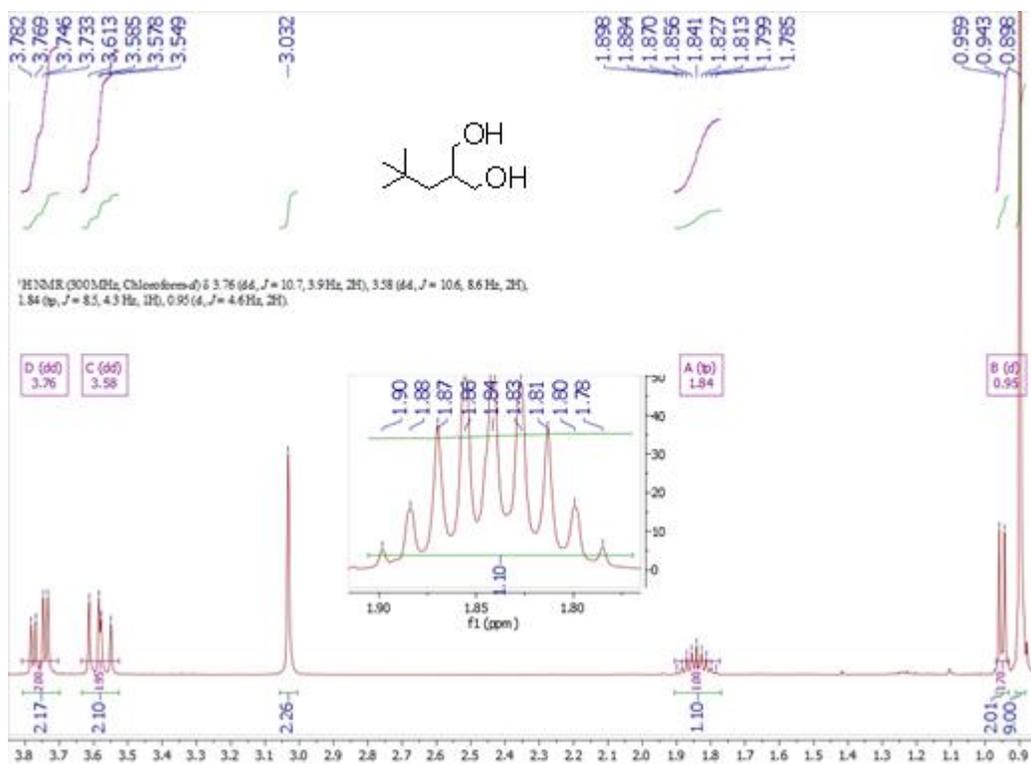
Espectro 2. RMN ¹H a 300 MHz del compuesto 11.



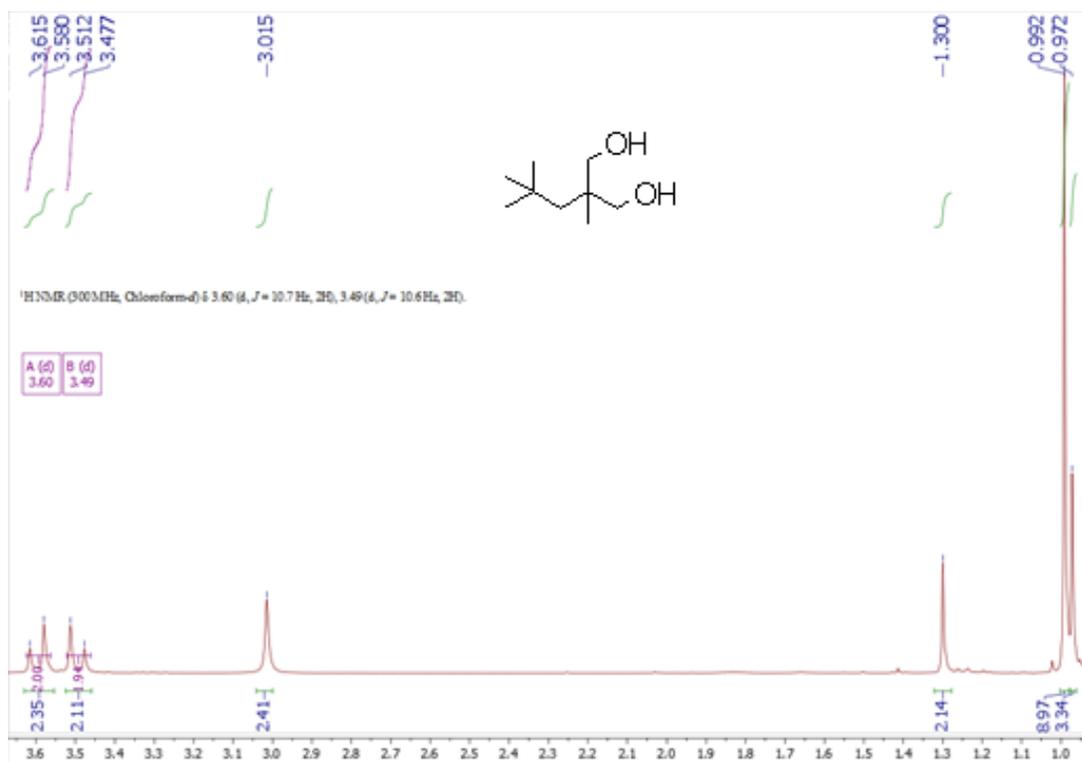
Espectro 3. RMN ¹H a 300 MHz del compuesto 12.



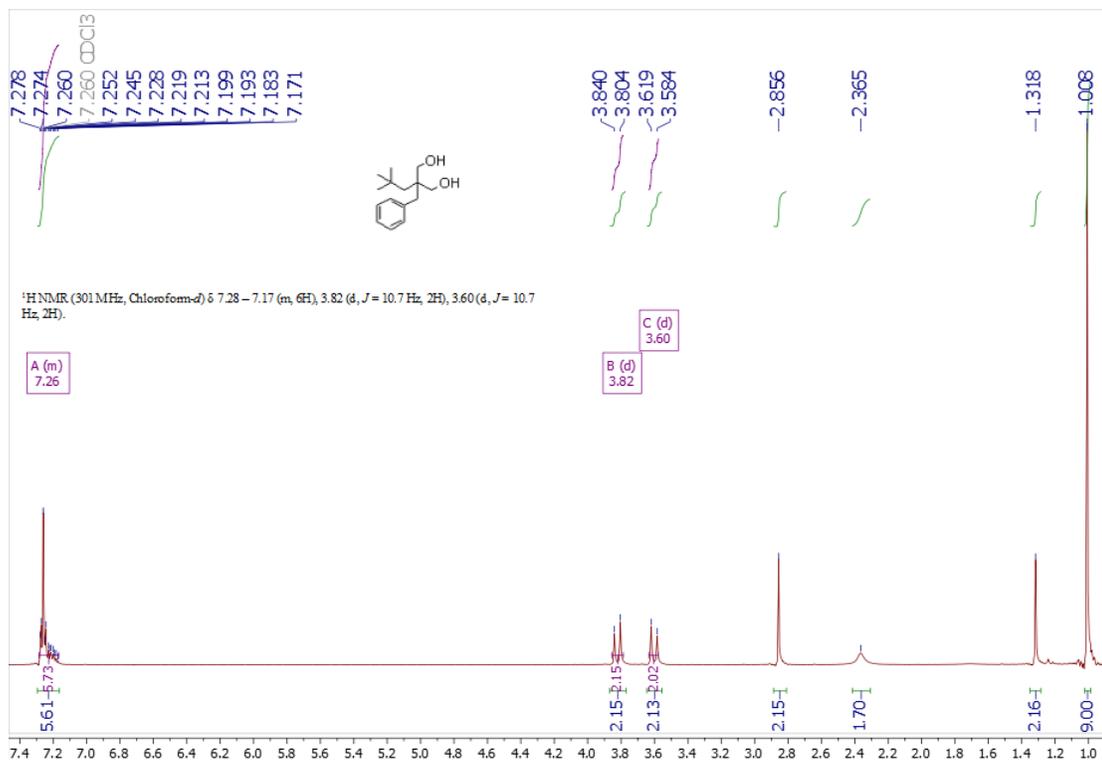
Espectro 4. RMN ¹H a 300 MHz del compuesto 13.



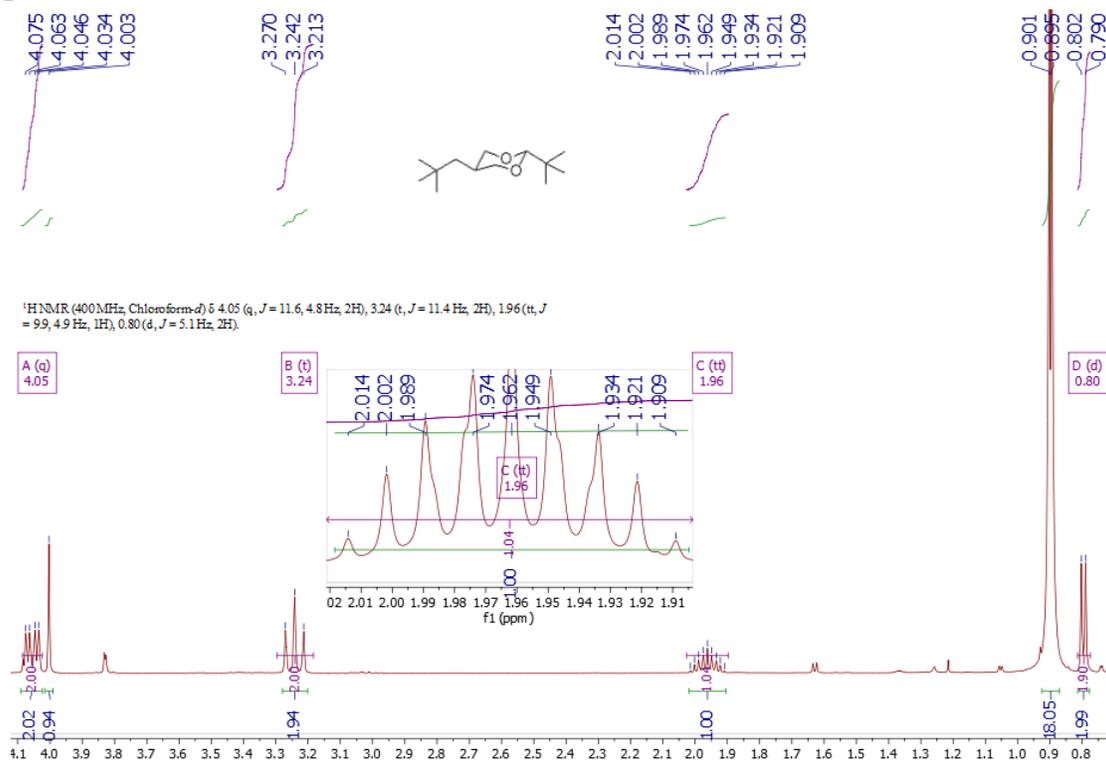
Espectro 5. RMN ¹H a 300 MHz del compuesto 14.



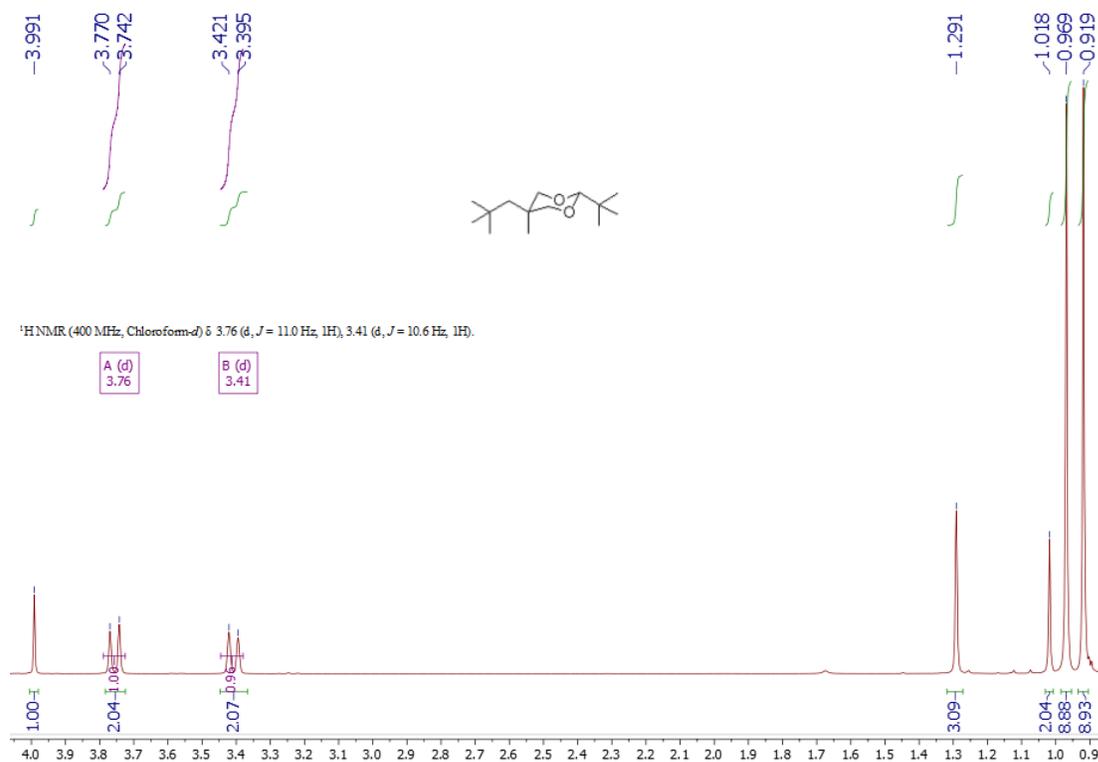
Espectro 6. RMN ¹H a 300 MHz del compuesto 15.



Espectro 7. RMN ¹H a 400 MHz del compuesto 16.



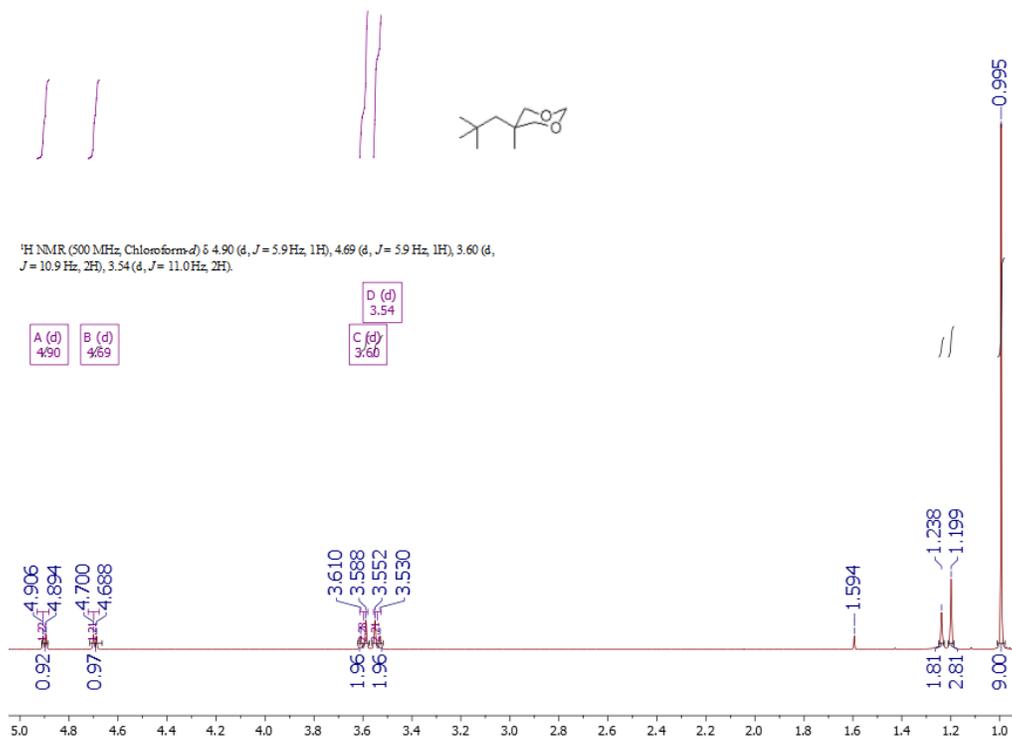
Espectro 8. RMN ¹H a 400 MHz del compuesto 17.



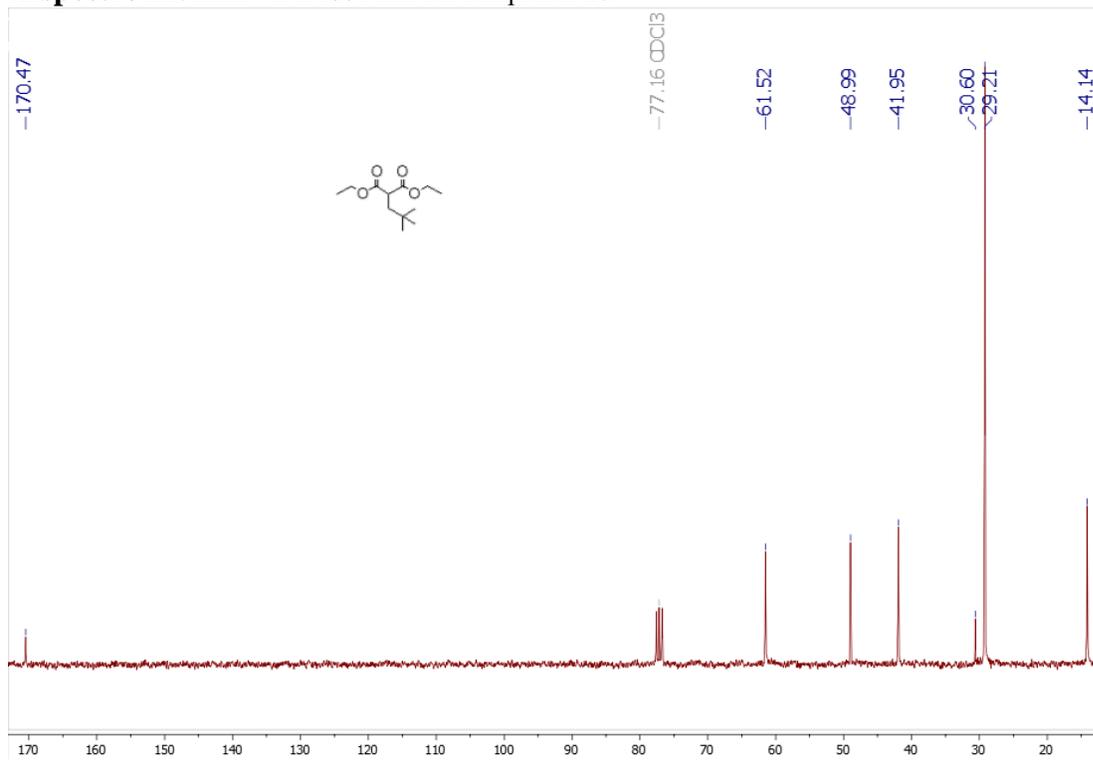
Espectro 9. RMN ¹H a 400 MHz del compuesto **18**.



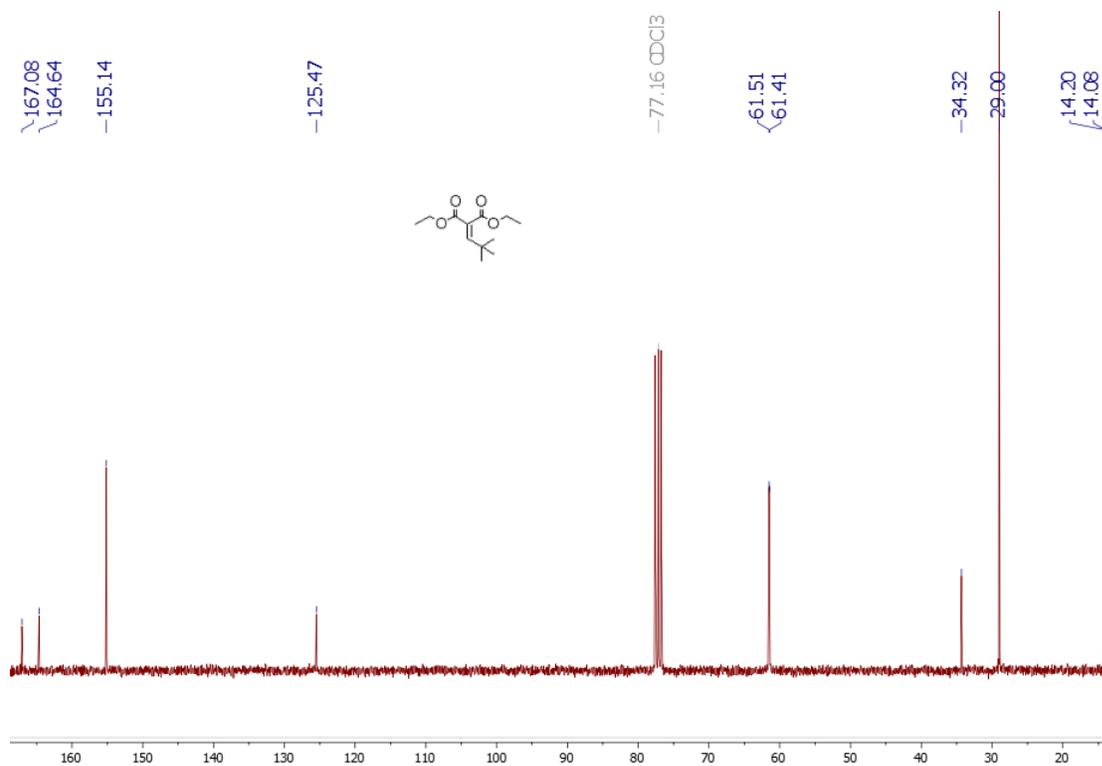
Espectro 10. RMN ¹H a 500 MHz del compuesto **19**.



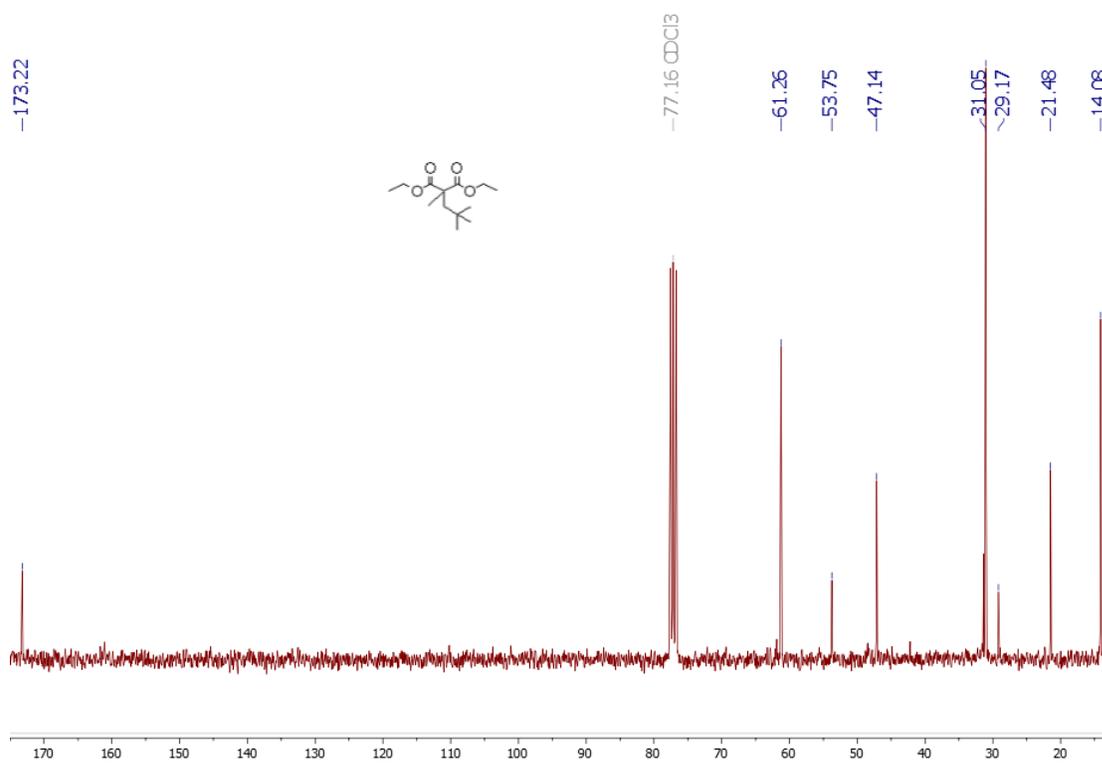
Espectro 11. RMN ¹H a 400 MHz del compuesto 20.



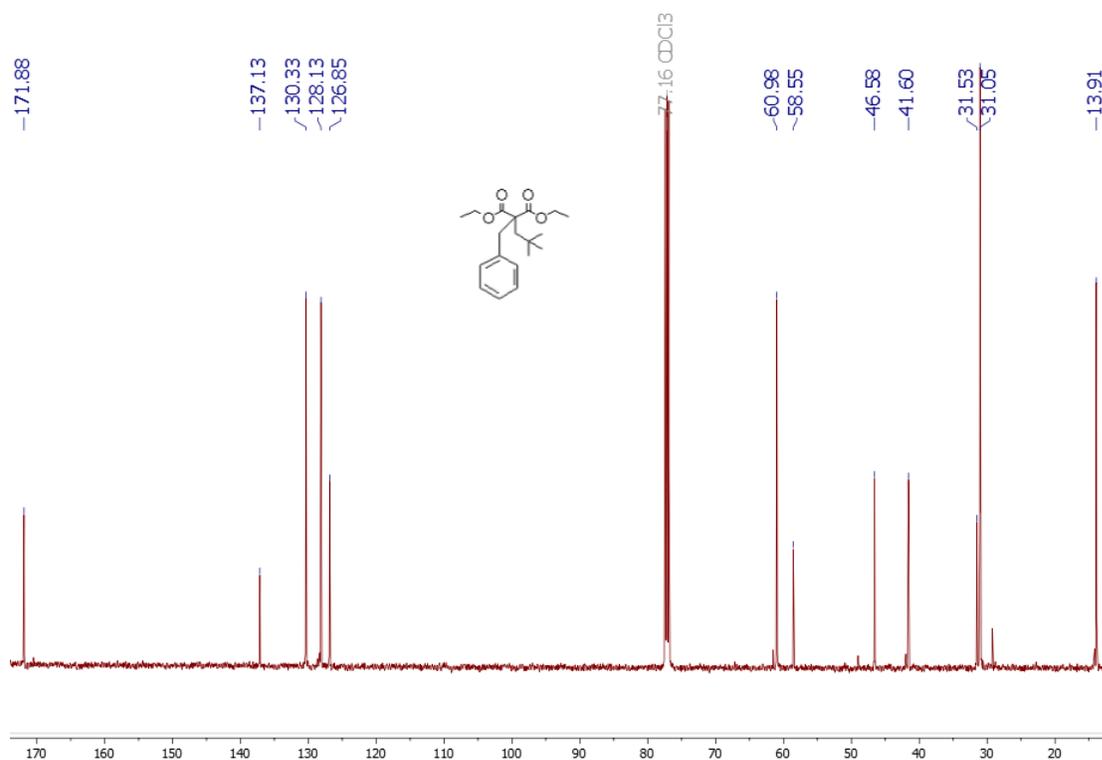
Espectro 12. RMN ¹³C a 300 MHz del compuesto 3.



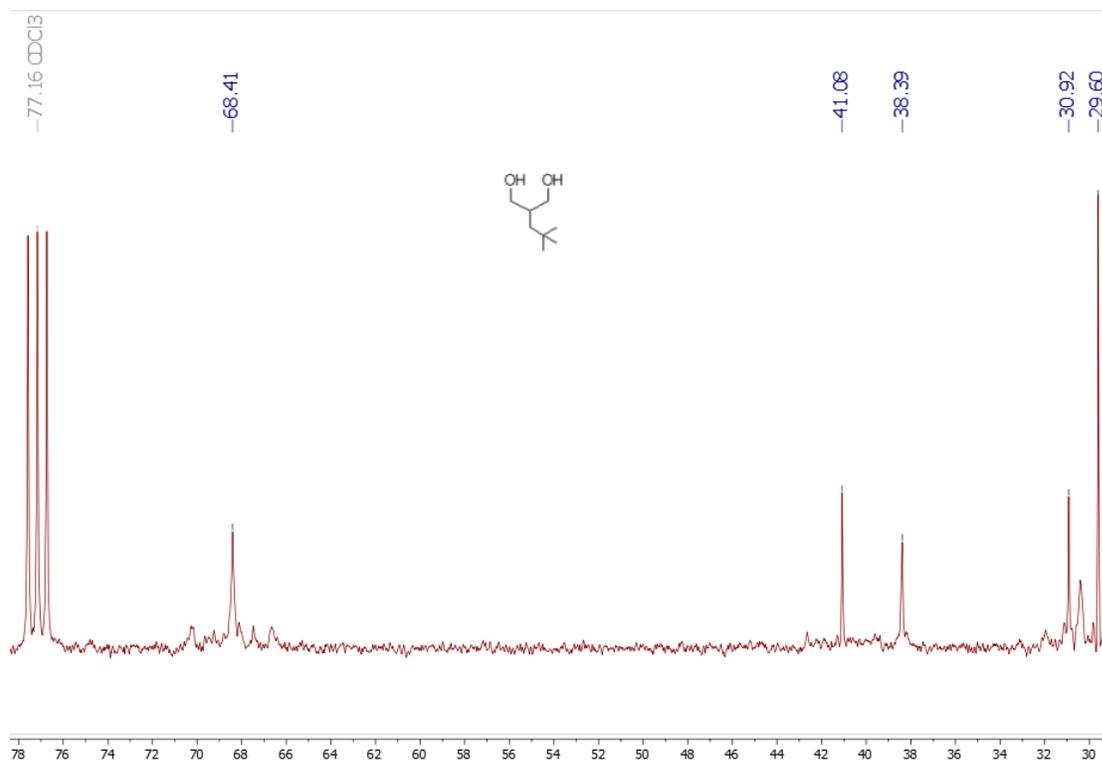
Espectro 13. RMN ¹³C a 300 MHz del compuesto 11.



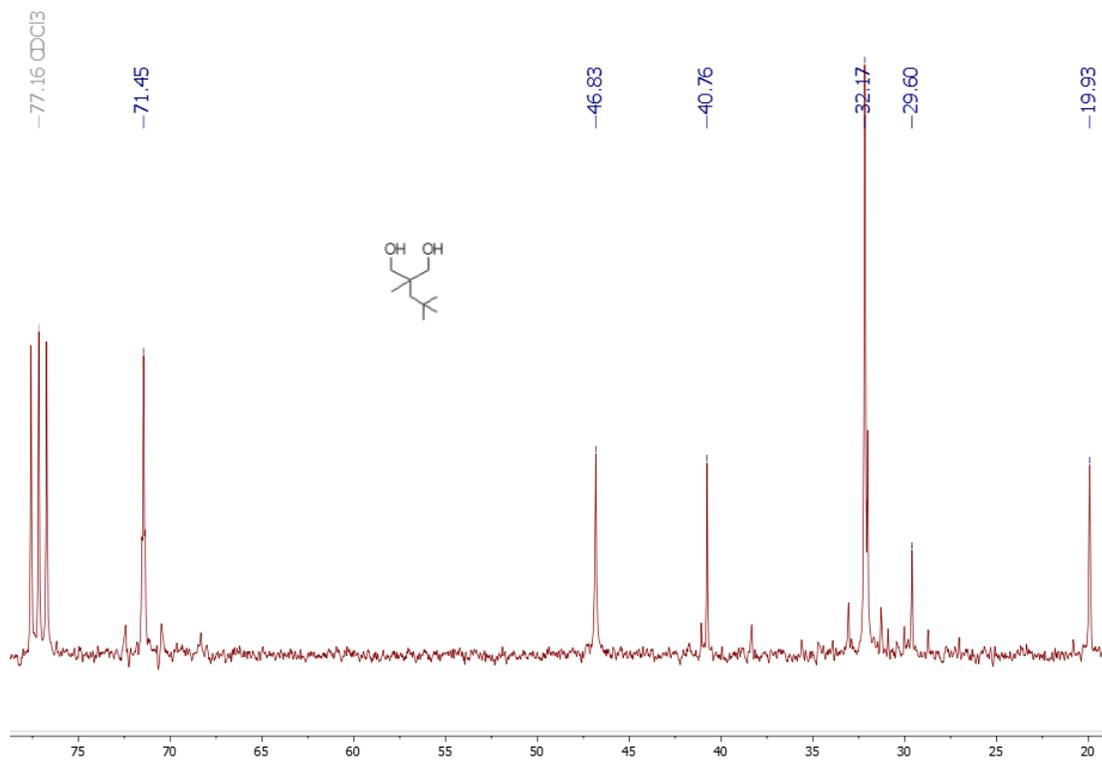
Espectro 14. RMN ¹³C a 300 MHz del compuesto 12.



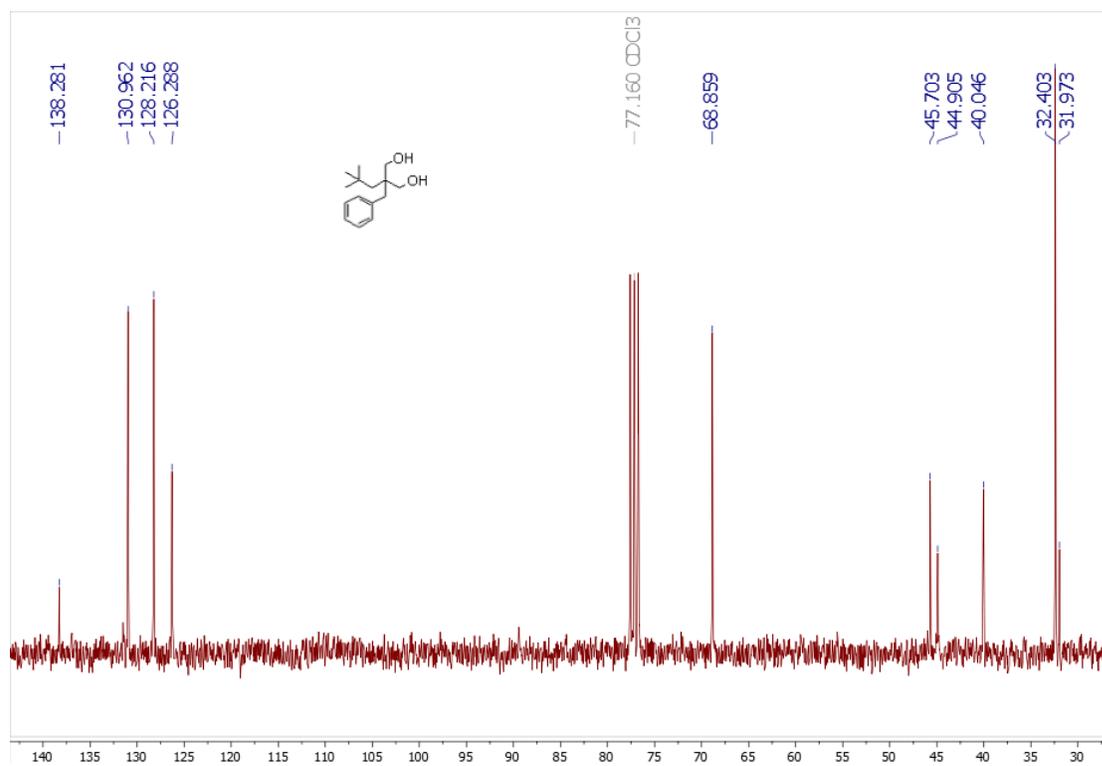
Espectro 15. RMN ¹³C a 500 MHz del compuesto **13**.



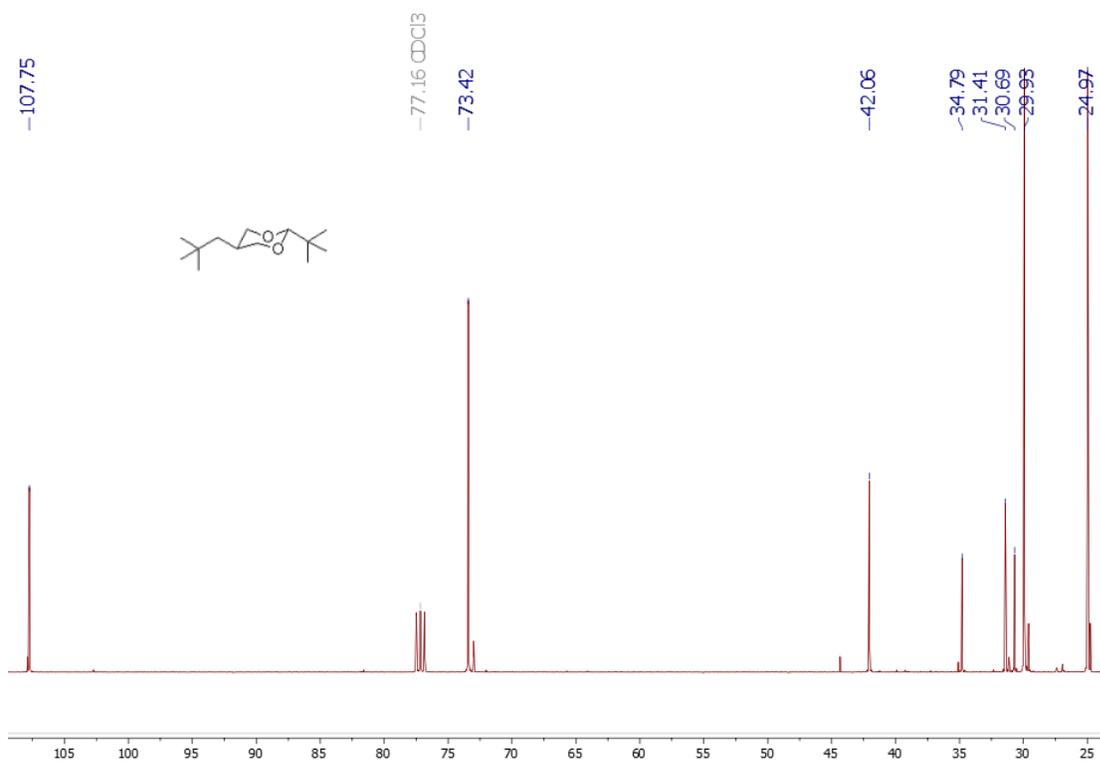
Espectro 16. RMN ¹³C a 300 MHz del compuesto **14**.



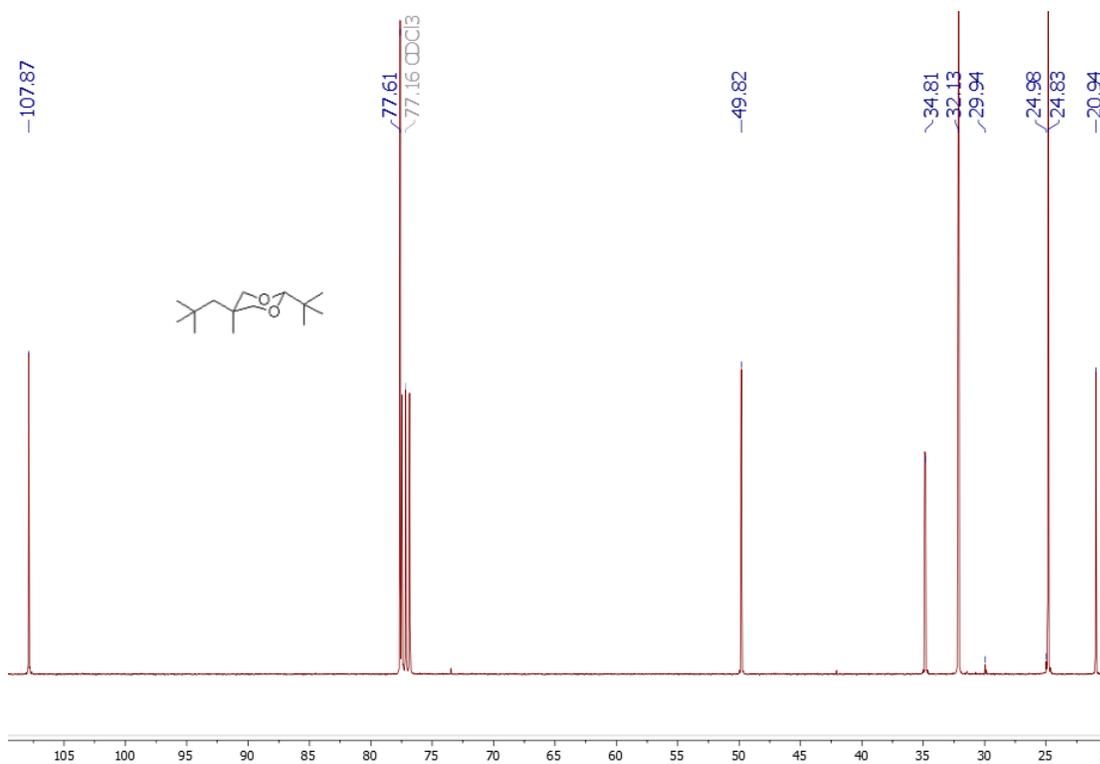
Espectro 17. RMN ¹³C a 300 MHz del compuesto 15.



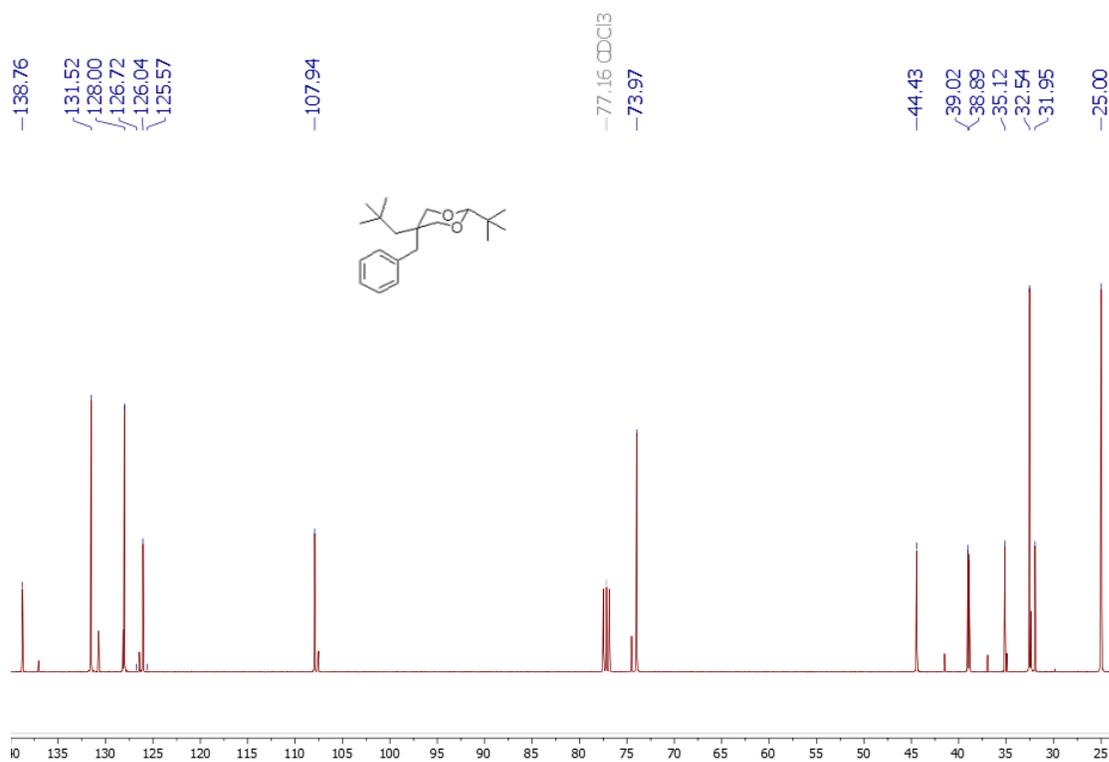
Espectro 18. RMN ¹³C a 300 MHz del compuesto 16.



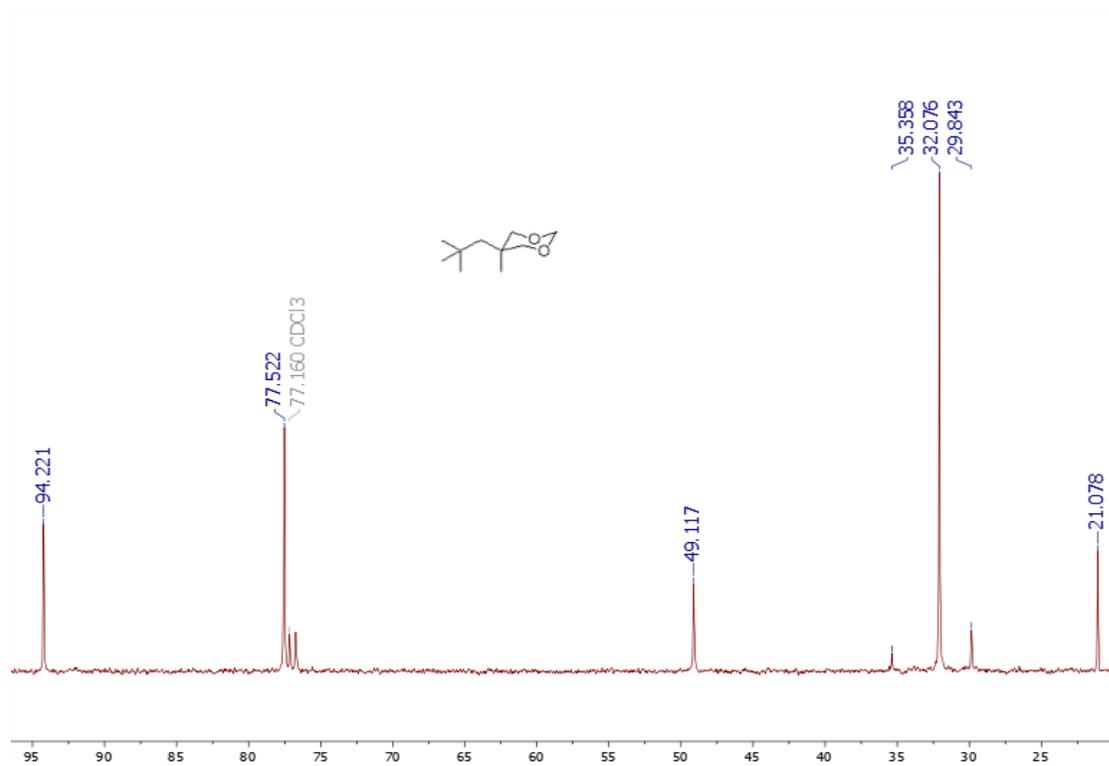
Espectro 19. RMN ¹³C a 400 MHz del compuesto 17.



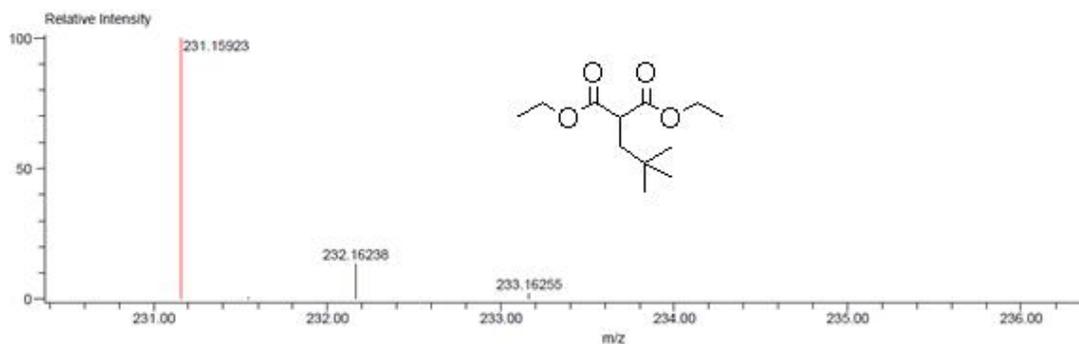
Espectro 20. RMN ¹³C a 400 MHz del compuesto 18.



Espectro 21. RMN ¹³C a 400 MHz del compuesto 19.

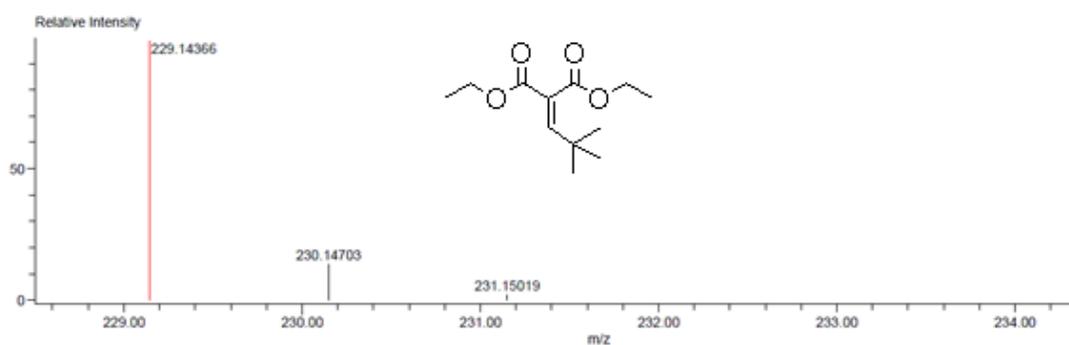


Espectro 22. RMN ¹³C a 400 MHz del compuesto 20.



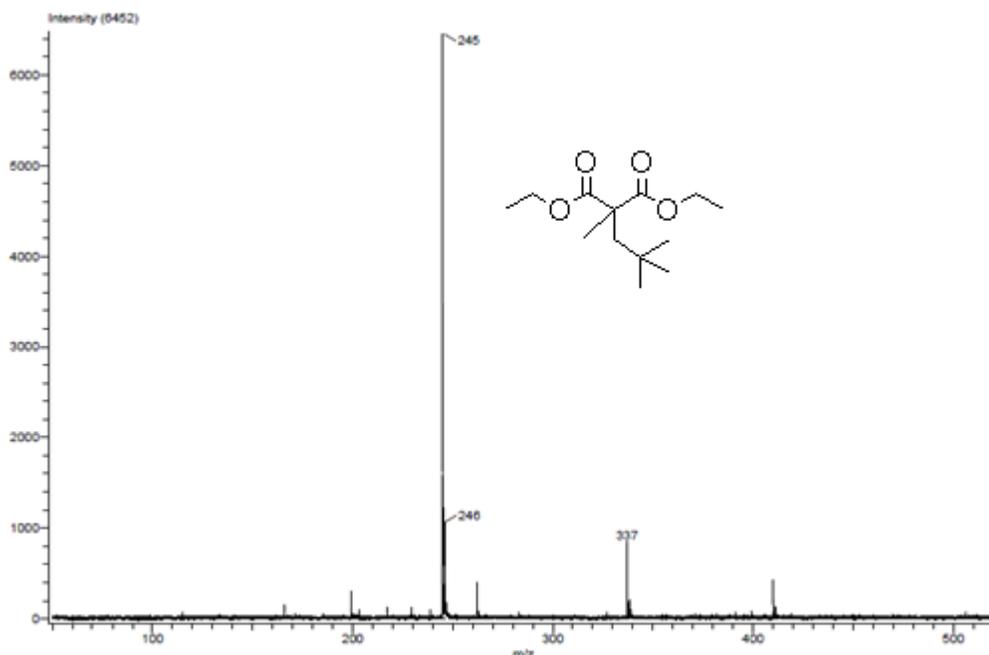
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
231.15923	1463104.75	231.15963	-0.40	-1.75	$^{12}\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_4$	1.5

Espectro 23. Composición elemental de masas por ionización DART del compuesto 3.

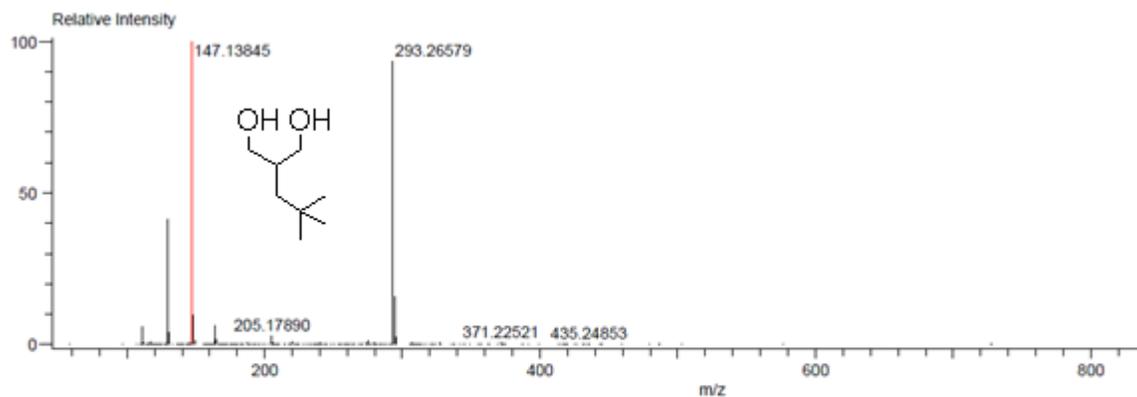


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
229.14366	454349.88	229.14398	-0.33	-1.43	$^{12}\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_4$	2.5

Espectro 24. Composición elemental de masas por ionización DART del compuesto 11.

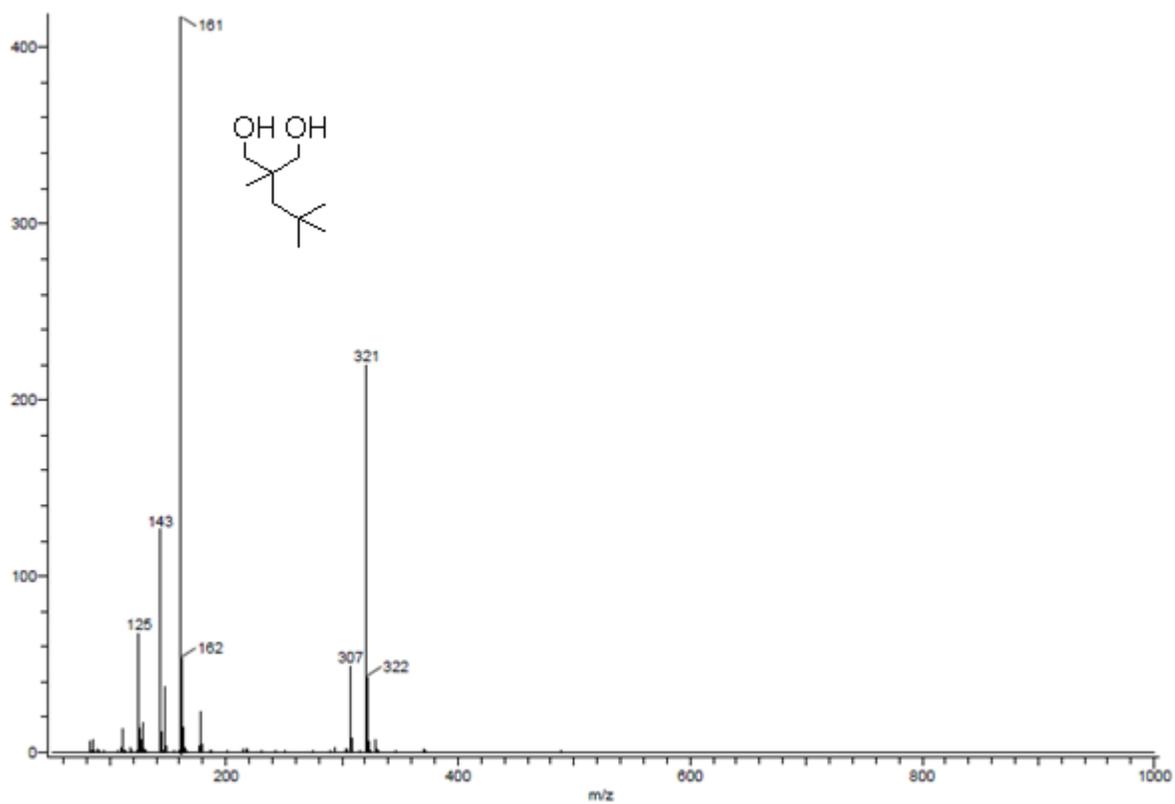


Espectro 25. Masas por ionización DART del compuesto 12.

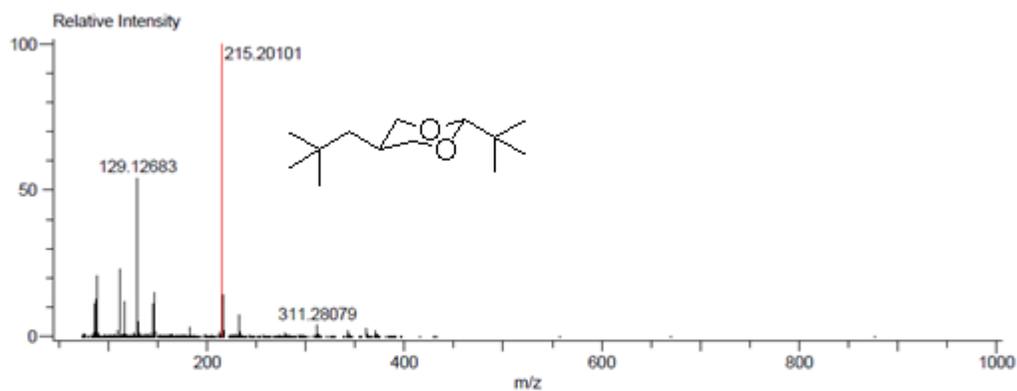


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
147.13845	894396.67					

Espectro 26. Composición elemental de masas por ionización DART del compuesto 14.

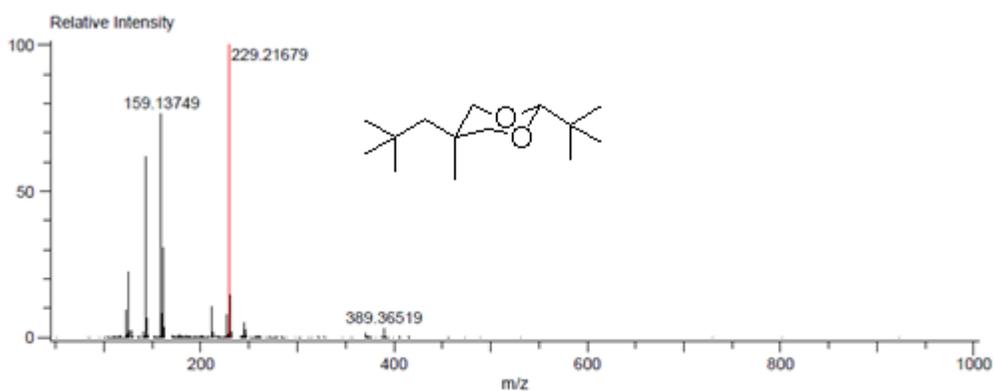


Espectro 27. Masas por ionización DART del compuesto 15.



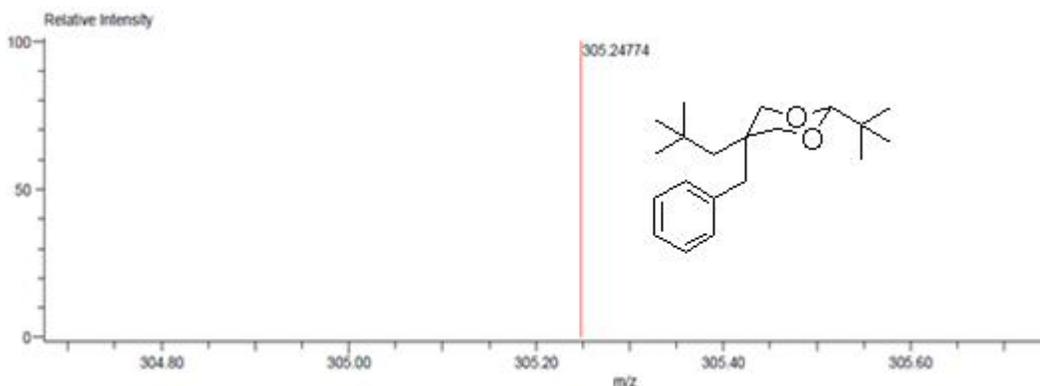
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula
215.20101	250495.75	215.20110	-0.10	-0.45	$^{12}\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_2$

Espectro 28. Composición elemental de masas por ionización DART del compuesto 17.



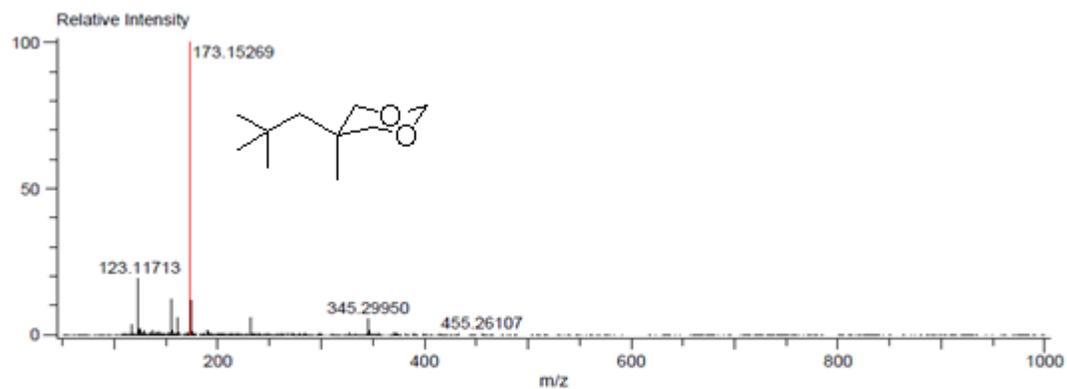
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula
229.21679	877347.25	229.21675	0.03	0.15	$^{12}\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_2$

Espectro 29. Composición elemental de masas por ionización DART del compuesto 18.



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
305.24774	24655.33	305.24805	-0.31	-1.03	$^{12}\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_2$	4.5

Espectro 30. Composición elemental de masas por ionización DART del compuesto 19.



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula
173.15269	871079.50	173.15415	-1.46	-8.46	$^{12}\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_2$

Espectro 31. Composición elemental de masas por ionización DART del compuesto **20**.