



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE 1,3-DIOXOLAN-4-ONAS
 α,α -DISUSTITUÍDAS COMO PRECURSORAS DE
 α -HIDROXIÁCIDOS CON POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO
EN QUÍMICA

P R E S E N T A

JOSELIN MARISOL LÓPEZ LAGOS

ASESORES:

DRA. SUSANA ROJAS LIMA
DR. HERACLIO LÓPEZ RUIZ

**SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE 1,3-DIOXOLAN-4-
ONAS α,α -DISUSTITUÍDAS COMO PRECURSORAS DE
 α -HIDROXIÁCIDOS CON POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA**



Joselin Marisol López Lagos

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Química Orgánica del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección de la Dra. Susana Rojas Lima y el Dr. Heraclio López Ruiz con apoyo financiero del proyecto CONACYT "Aplicación de las reacciones estereoselectivas para la preparación de α y β aminoácidos ópticamente puros con posibles aplicaciones biológicas". Ref.: J49336Q., Beca de proyecto de Investigación. *Id AP.* 10712.

Los resultados de éste trabajo se presentaron en el XLI Congreso Mexicano de Química del 24 al 28 de septiembre de 2006 celebrado en la Ciudad de México. *Rev. Soc. Quim. Mex.* 2006, 50, Núm. Especial 2, p.128.

Dedicatoria

A Dios, porque sin ti no hubiera podido llegar hasta el día de hoy y por darme tu mano para levantarme, por prestarme tu hombro para llorar, por voltear tu mirada y oídos a mi cuando mas te he necesitado, por dejarme existir.

A las personas más valiosas en mi vida, mis papás, porque a ustedes les debo todo lo que soy, porque sin duda alguna son mi ejemplo a seguir y porque siempre me han acompañado con sus oraciones y buenos consejos, por ser mis amigos y por enseñarme lo que es el amor y el valor. Gracias por regalarme un espacio en su corazón y por el esfuerzo que han hecho por sacar a nuestra familia adelante.

A Celso, Nestor y Martin, porque ustedes significan mucho para mi, porque son mi soporte y cómplices, porque en ustedes confió con los ojos cerrados, porque me han apoyado en mis decisiones y me han enseñado a luchar por lo que quiero, y sobretodo por compartir conmigo tristezas y alegrías.

A la tía mas buena onda de la familia, mi tía Jose, porque el cafecín no sería lo mismo sin tus platicas, porque siempre tienes el buen deseo y el buen comentario en la boca, por consentirme tanto tiempo, porque nuestros problemas los haces tuyos y por la sonrisa que siempre tienes para mi.

Agradecimientos

Sólo hay alguien en ésta vida que sabe a ciencia cierta que es lo que realmente pasa por mi cabeza y corazón, gracias Dios por darme la oportunidad de vivir y por levantarme cuando he caído, no sueltes mi mano que yo no dejare de voltear a ti.

A mis papás, por estar pendiente de mí y por respetar lo que pienso y hago. A mis tres hermanos por hacer parecer los momentos difíciles en situaciones con solución.

A mis tíos Miguel, Josefina y María de la Luz, por que siempre han apoyado mis locuras.

A mis primos Arturo, Adriana y José Javier, porque han sido mi fuente de alegría y diversión. A mis sobrinos Celso, Paola, Abraham y Marifer, porque son la luz de la familia. Ángeles y Paola, por respetar y aceptar lo más valioso que tengo, mi familia.

A Lizeth por ser mi amiga y apoyarme en los momentos más difíciles, por escucharme y ayudarme cuando más necesité, por recordarme que la paz-ciencia es básica, por hacer del laboratorio el lugar más divertido de la Universidad y la mejor terapia para solucionar problemas. A Lore por ser mi cómplice en tantas locuras, por ser la persona que me apoyo en situaciones difíciles y que siempre tuvo una palabra de aliento para mí.

A Ely por compartir conmigo momentos muy especiales durante la carrera. A mis amigos Arian, Martín, Pío y Edmundo, por tantos momentos divertidos. A todos mis amigos que no por no dar su nombre dejan de ser importantes para mí.

A Juan Pablo García Merinos e Iván, por la amistad que me brindaron y la paciencia que me tuvieron. A mis compañeros de laboratorio Ime, Horacitu, Cristina, Conchita, Mayra y J. Pablo Hdz por compartir conmigo momentos de alegría y frustración.

A los miembros del jurado, por sus acertadas sugerencias y por compartirme su conocimiento.

A la Dra. Susana Rojas Lima por permitirme ser parte de su grupo de investigación y brindarme todo su apoyo y confianza para la realización de éste trabajo, además le agradezco la paciencia y comprensión durante todo éste proceso.

Al Dr. Heraclio López Ruíz por la paciencia y prudencia con la que corrigió mis errores y me enseñó que el conocimiento es la base del éxito.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	i
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	7
2.1 Preparación de 1,3-dioxolan-4-onas	7
2.2 1,3-dioxolan-4-onas como precursoras quirales para algunas reacciones estereocontroladas	13
2.2.1 Reacciones de Alquilación	14
2.2.2 Adición Aldólica	22
2.2.3 Adición de Michael	25
2.2.4 Adición Nucleofílica	26
2.2.5 Reacciones de tipo Mannich	27
3. OBJETIVOS	29
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	31
4.1 Síntesis de (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2,2,5-trialquil-1,3-dioxolan-4-ona y (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2,5-trialquil-1,3-dioxolan-4-ona a partir de α -hidroxiácidos.	32
4.1.1 Síntesis de (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2- <i>terc</i> -butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona y (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2- <i>terc</i> -butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (58a y 58b).	32
4.1.2 Síntesis de (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-bencil-2- <i>terc</i> -butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona y (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-bencil-2- <i>terc</i> -butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (59a y 59b).	34
4.2 Alquilación estereoselectiva de las dioxolanonas con diferentes electrófilos.	35
4.2.1 Alquilación diastereoselectiva de las dioxolanonas (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2- <i>terc</i> -butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (58a) y (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2- <i>terc</i> -butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (58b) con diferentes electrófilos.	35

4.2.2 Alquilación diastereoselectiva de la (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-bencil-2- <i>terc</i> -butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (59a) con diferentes electrófilos.	39
4.3 Caracterización espectroscópica por RMN y difracción de rayos X de los compuestos preparados.	42
5. CONCLUSIONES	96
6. PARTE EXPERIMENTAL	98
6.1 Generalidades	98
6.2 Procedimiento general para las síntesis de las 2,2,5-trialquil-1,3-dioxolan-4-onas	100
6.3 Procedimiento general para las reacciones de alquilación de los compuestos 58a, 58b y 59a con diferentes electrófilos.	106
7. REFERENCIAS	120
8. APÉNDICE	122

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

Å	Angstrom
Ac	Grupo acetilo
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
°C	Grados Celsius
c	Concentración
cat	Catalizador
C- <i>m</i>	Carbono <i>meta</i>
C- <i>o</i>	Carbono <i>orto</i>
C- <i>p</i>	Carbono <i>para</i>
COSY	CORrelation SpectroscopY
CSA	Ácido 10-canforsulfónico
d	Doble
dd	Doble de dobles
ee	Exceso enantiomérico
Et	Grupo etilo
g	gramo
h	hora
HETCOR	HETeronuclear CORrelation
HMTF	Hexametilfósforotriamida
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de Acoplamiento
LDA	Diisopropilamido de litio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amido de litio
m	Múltiple
Me	Grupo metilo
mg	miligramo
MHz	Mega Hertz
mL	mililitro

mmol	milimol
m/z	Relación masa-carga
nd	No determinado
NaHMDS	Hexametildisilamiduro de sodio
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
OMe	Grupo Metóxido
p.f.	Punto de fusión
Ph	Grupo fenilo
PMB	<i>p</i> -metoxibencil
P.M.	Peso molecular
ppm	partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN de ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
s	Simple
t	Triple
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	Grupo <i>terc</i> -butilo
TfOH	Ácido trifluorometansulfónico
THF	Tetrahidrofurano
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
δ	Desplazamiento químico
<i>h</i> ν	Luz ultravioleta

1. INTRODUCCIÓN

El campo de la síntesis asimétrica se ha desarrollado de manera considerable durante las últimas décadas, debido a la importancia que presentan los compuestos enantioméricamente puros en los procesos bioquímicos y fisiológicos. La creciente atención a los centros estereogénicos con configuración absoluta es debida al hecho de que los sistemas biológicos también poseen propiedades quirales, y por lo tanto tienen la capacidad de distinguir de manera estereoespecífica las formas enantioméricas de los compuestos biológicamente activos. Para los químicos es importante la síntesis de pares enantioméricamente puros, ya que generalmente uno de ellos muestra propiedades terapéuticas u organolépticas de utilidad medicinal o comercial, mientras que el otro es un compuesto tóxico o simplemente es inactivo.¹

Los carbohidratos, los aminoácidos y los α -hidroxiácidos son las tres clases más importantes de bloques de construcción quiral.

Los α -hidroxiácidos son comercialmente disponibles en ambas formas enantioméricas, tales como el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido tartárico y el ácido fenil láctico, entre otros. La variedad se incrementa debido a que los aminoácidos ópticamente activos pueden ser convertidos a ácidos α -hidroxicarboxílicos ópticamente puros y por ésta razón son compuestos frecuentemente utilizados como materia prima para la síntesis de otros productos enantioméricamente puros.²

Se han desarrollado numerosos métodos de síntesis para la preparación de α -alquil- α -hidroxiácidos enantioméricamente puros, ya sea a partir de la síntesis asimétrica o por conversión de carbohidratos en varias etapas.²

En la síntesis asimétrica para la obtención de compuestos enantioméricamente puros, los métodos se pueden clasificar desde el punto de vista sintético en siete categorías.¹

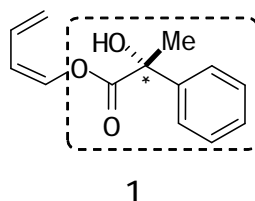
- 1) Resolución de racematos
- 2) Síntesis utilizando el acervo quiral natural
- 3) Síntesis utilizando el acervo quiral sintético
- 4) Síntesis asimétrica vía un auxiliar quiral
- 5) Síntesis asimétrica vía un reactivo quiral
- 6) Síntesis asimétrica con catalizadores quirales
- 7) Biotransformaciones¹

Los α -alquil- α -hidroxiácidos ópticamente activos son reconocidos químicamente como elementos estructurales importantes de compuestos tales como: auxiliares quirales, catalizadores quirales, agentes de resolución y fármacos.

1.1 Auxiliares quirales

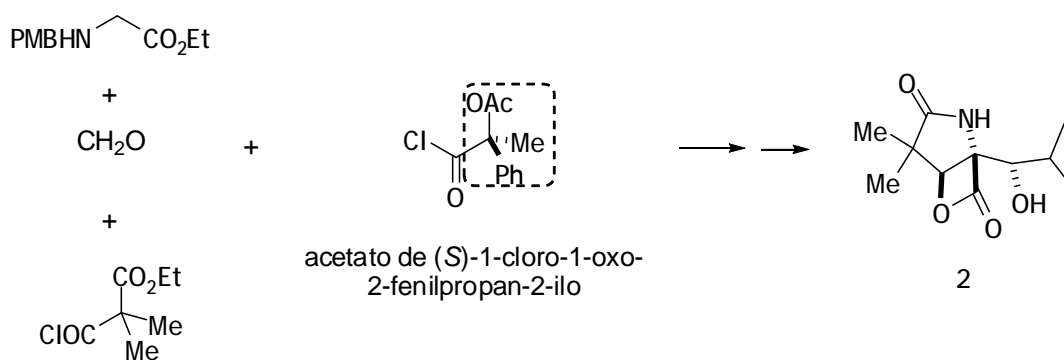
El control asimétrico representa un reto para la química orgánica. La inducción asimétrica se facilita por el uso de auxiliares quirales o catalizadores quirales como los ácidos de Lewis. La propagación de la quiralidad se favorece al bloquear una de las caras proquirales del sustrato a través de contribuciones estereoelectrónicas del centro quiral, de manera que al aproximarse el reactante hacia el centro proquiral, lo hace preferentemente por la cara menos impedida del sustrato, lo cual representa uno de los puntos claves para elevar la inducción asimétrica.³

Tripathy y colaboradores³ reportaron el uso de auxiliares quirales en las reacciones de Diels-Alder para inducir el control diastereoselectivo, donde la aproximación del dienófilo al dieno **1** se lleva a cabo a través de una interacción por puente de hidrógeno, debido a la presencia del grupo hidroxilo libre en el centro estereogénico quiral.



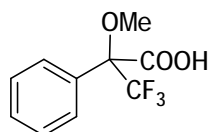
El acetato de (S)-1-cloro-1-oxo-2-fenilpropan-2-ilo, fue utilizado como auxiliar quiral en la síntesis asimétrica de la omuralida (2),⁴ la cual actúa como inhibidor de la proteasoma que degrada a la mayoría de las células, incluyendo proteínas anormales y proteínas involucradas en el ciclo de crecimiento celular, así como la regulación de la transcripción genética. Además, se ha observado que detiene el crecimiento del parásito que produce la malaria; sin embargo, la dosis requerida para inhibir el desarrollo de éste parásito es elevada, lo cual suele ser tóxico para la salud, de modo que se han buscado diversos bloques de construcción que a través de la síntesis enantioselectiva formen análogos que reduzcan los efectos secundarios (Esquema 1).

Esquema 1



1.2 Agentes de resolución

El ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenil acético (MTPA) (3), conocido como el reactivo de Mosher, ha sido de gran utilidad para la determinación de la composición enantiomérica y entre sus principales ventajas están:



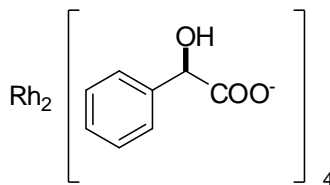
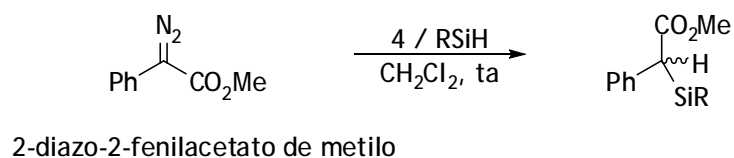
3

- ✦ Es un agente de resolución versátil, porque puede ser utilizado para la determinación de la pureza enantiomérica de aminas primarias, secundarias y carbinoles.
- ✦ Es altamente estable a la racemización (resiste condiciones severas de acidez, basicidad y temperatura).⁵

1.3 Catalizadores quirales

Un ejemplo de catalizador quiral derivado de los α -hidroxiácidos, es el mandelato de rodio (II) (4)⁶, el cual fue utilizado en la reacción entre el 2-diazo-2-fenilacetato de metilo en presencia de distintos silanos (Esquema 2).

Esquema 2

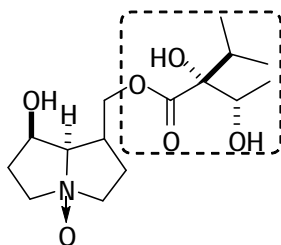


4

1.4 Fármacos

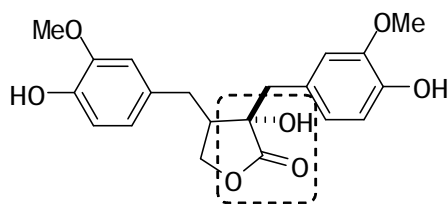
La importancia biológica y química de los compuestos en cuya estructura se involucran derivados de α -hidroxiácidos, ha exhortado a los investigadores a desarrollar nuevas rutas de síntesis para la obtención de fármacos que reduzcan o eliminen los efectos secundarios.

Un ejemplo de un α -hidroxiéster es el *N*-óxido de la indicina (5),⁷ el cual es el principal alcaloide pirrolidínico que se encuentra en la planta *Heliotropium indicum* L (Boraginaceae) y presenta importante actividad antitumoral con poca hepatotoxicidad y ha sido utilizado como medicamento en tratamientos de distintos padecimientos de cáncer.⁸



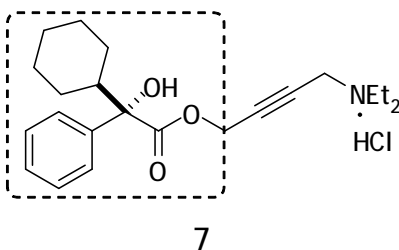
5

Otro ejemplo es el (-)-Wikstromol (6),⁹ un ligante bioactivo de la lactona α -hidroxilada. Los enantiómeros del Wikstromol también llamados nortraquelogenina¹⁰ o pinopalustrin¹¹ presentan actividad biológica importante, la principal es la actividad antileucémica.¹²



6

La Oxibutinina racémica o ditropan¹³ es un fármaco que ha sido prescrito para el tratamiento de incontinencia urinaria y afecciones en la vejiga; sin embargo, los pacientes han presentado efectos secundarios, tales como, midriasis, taquicardia y boca seca. Recientes estudios¹³ sugieren que la (*S*)-Oxibutinina (7) presenta un mejor perfil terapéutico, comparado con el efecto mostrado por la mezcla racémica.



Consientes de la importancia de la estereoquímica de los α -hidroxiácidos, en el presente trabajo de investigación, se propone el desarrollo de una metodología de síntesis diastereoselectiva que permita la obtención de precursores de α -hidroxiácidos con centros estereogénicos cuaternarios en forma enantioméricamente pura, basándonos en el principio de auto-regeneración de un centro estereogénico propuesto por Seebach.¹⁴

2. ANTECEDENTES

2.1 Preparación de 1,3-dioxolan-4-onas

A mediados de 1986 Hoye y colaboradores¹⁵ reportaron la preparación de las 5-alkil-2-*terc*-butil-1,3-dioxolan-4-onas (8a-c) de la reacción de condensación de los ácidos bis-(trimetilsilil)- α -hidroxicarboxílicos (9a-c) con pivalaldehído utilizando como catalizador el trimetilsililtriflato (Me_3SiOTf) (Esquema 3).

Esquema 3

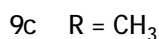
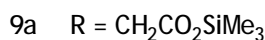
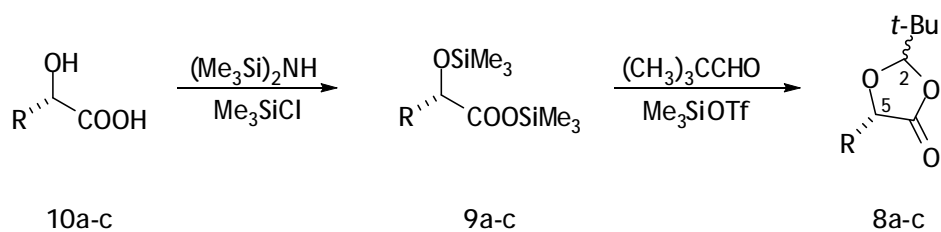


Tabla 1: Resumen de resultados de la reacción de condensación entre ácidos sililcarboxílicos y pivalaldehído

R	Método	Producto	Temp (°C)	Rend (%)	<i>cis/trans</i>
$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{SiMe}_3$	B	8a	0	70	4:1
			-25	78	>100:1
Ph	A	8b	0	74	2:1
			-25	100	6:1
Me	A	8c	0	52	3:1

Los compuestos 9a-c fueron preparados a partir de los compuestos 10a-c con un equivalente de LiHMDS, seguido por la destilación directa (método A) o mediante la reacción de un equivalente de LiHMDS/ (Me_3SiCl) seguido por la filtración y

destilación (método B). La reacción de 9a-c con pivalaldehído fue realizada en cloruro de metileno seco en presencia de 5-15% en mol de Me₃SiOTf a temperaturas de -25 y 0°C. La ventaja de la síntesis catalizada con Me₃SiOTf es la estereoespecificidad que se logró bajo las condiciones de reacción descritas en la Tabla 1. El cierre del anillo también se llevó a cabo con benzaldehído, pero los resultados obtenidos no fueron suficientemente satisfactorios como cuando se empleó el pivalaldehído.

Posteriormente Greiner y colaboradores¹⁶ reportaron la síntesis de las 5-metil-1,3-dioxolan-4-onas-2,2-disustituidas a partir del ácido láctico (10c) y cetonas o cetales (Esquema 4).

Esquema 4

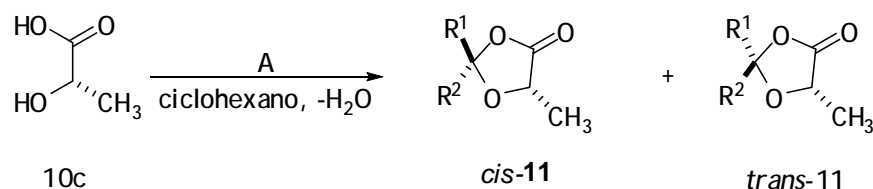
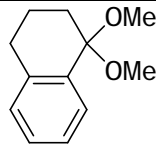


Tabla 2: Resultado de la síntesis de 5-metil-1,3-dioxolan-4-onas-2,2-disustituidas

Prod. 11	A	R ¹	R ²	ds (cis/trans)	Catalizador
a	Pinacolona	CH ₃	<i>t</i> -Bu	95:5	APTS
b	Acetofenona	CH ₃	C ₆ H ₅	45:55	APTS
c	1,1-dimetilcetal de la 1-tetralona			95:5	PPTS
d	Dimetilcetal de la Pivalofenona	<i>t</i> -Bu	C ₆ H ₅	5:95	PPTS
f	Dimetilcetal de la Acetofenona	CH ₃	C ₆ H ₅	95:5	sin cat y con PPTS

La Tabla 2 muestra que el uso de pinacolona en presencia de APTS favorece la formación del isómero *cis*-11a (95:5). Cuando el 1,1-dimetilcetal de la 1-tetralona se hizo reaccionar en presencia de PPTS se obtuvo el producto *cis*-11c en proporción 95:5, en el caso del dimetilcetal de la pivalofenona bajo las mismas condiciones de reacción, la proporción diastereomérica favoreció la formación del isómero *trans*-11d (5:95).

El resultado más relevante de ésta serie de reacciones se presentó en el caso que emplea el dimetilcetal de la acetofenona en presencia o ausencia del catalizador PPTS, donde la proporción diastereomérica favoreció al isómero *cis*-11f (95:5). Por otro lado, se observó que la catálisis ácida fuerte que emplea acetofenona generó la proporción diastereomérica 45:55 favoreciendo al isómero *trans*-11b, lo cual significa que la formación de la dioxolanona se puede obtener de dos maneras: por control termodinámico de los productos de reacción (catálisis ácida fuerte) o control cinético (en presencia de ácidos débiles: PPTS o el ácido láctico por sí mismo).

Chapel y colaboradores evaluaron la reacción de α -hidroxiácidos con acetales bajo catálisis ácida débil, dando lugar a la formación de las dioxolanonas con mejores proporciones diastereoméricas en comparación con los procedimientos que utilizan la catálisis ácida fuerte y aldehídos¹⁷ (Esquema 5 y Tabla 3).

Esquema 5

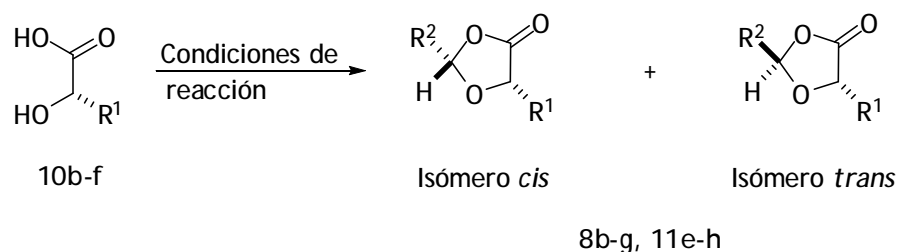


Tabla 3: Condiciones de reacción y proporciones diastereoméricas.

Condiciones de reacción	ds (cis/trans)
TsOH, pivalaldehído, pentano, reflujo	83:17
PPTS, pivalaldehído, ciclohexano/etilacetato, reflujo	83:17
PPTS, dimetilacetal del pivalaldehído, ciclohexano/etilacetato, reflujo	97:3

En la Tabla 4 se muestran los resultados del método de intercambio de acetales, el cual favorece la formación del isómero *cis* con respecto a la condensación con aldehído bajo catálisis ácida fuerte¹⁸ (Tabla 4).

Tabla 4: Comparación de las proporciones diastereoméricas de los productos 8b-f y 11e-h, a partir de 12a-e.

Producto	R ¹	R ²	Proporción <i>cis/trans</i> a partir de acetales (Rend)	Proporción <i>cis/trans</i> a partir del aldehído
8b	Ph	<i>t</i> -Bu	97:3 (25%)	97:3
8c	Me	<i>t</i> -Bu	97:3 (47-59%)	83:17
8d	Bencil	<i>t</i> -Bu	95:5 (41%)	83:17
8e	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	95:5 (62%)	-
8f	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	>99:1 (40%)	-
8g	Ph	Me	95:5 (39%)	90:10
11e	Me	Ph	70:30 (nd)	70:30
11f	Me	Me	75:25 (20%)	69:31
11g	Me	Ciclohexil	90:10 (44%)	93:7
11h	Me	<i>i</i> -Pr	90:10 (nd)	64:36

Debido al inconveniente que representa manipular los productos aceitosos obtenidos en la reacción de α -hidroxiácidos con aldehídos, Ortholand y colaboradores¹⁹ llevaron a cabo la reacción de transacetalización de derivados de dimetilcetalcetona con el compuesto 10c utilizando catálisis ácida (Esquema 6 y Tabla 5).

Este método permitió la preparación de las dioxolanonas cristalinas en forma diastereoméricamente pura, proporcionando una vía alternativa para obtener los α -hidroxi- β -cetoésteres y α,β -dihidroxiésteres enantioméricamente puros con posible actividad biológica.^{20,21}

Esquema 6

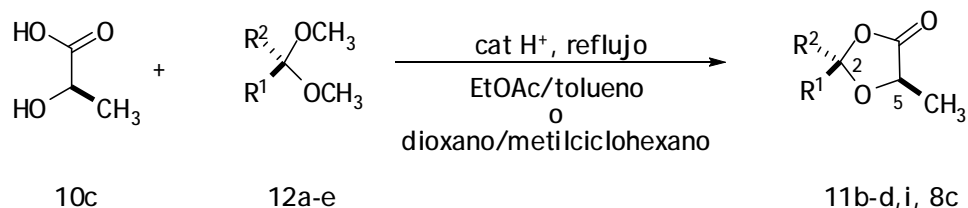
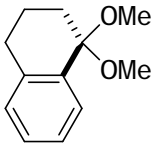


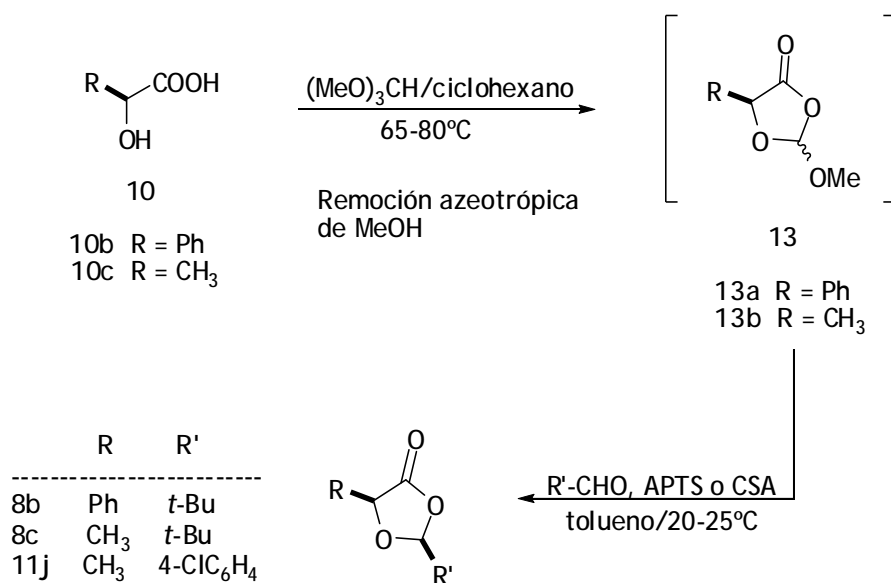
Tabla 4: Resultados de la preparación de las dioxolanonas 11b-d,i, 8c a partir de acetales.

R ¹	R ²	Compuesto	Catalizador	Producto	Selectividad <i>cis/trans</i>	Rendimiento (%)
<i>t</i> -Bu	Ph	12a	TfOH (PPTS)	11d	>98:2	81
naftil	Me	12b	PPTS	11i	>98:2	51
Ph	Me	12c	ninguno	11b	95:5	75
<i>t</i> -Bu	H	12d	TfOH (PPTS)	8c	96:4	82
		12e	ninguno (TsOH)	11c	95:5	43

La configuración relativa de los productos obtenidos fue asignada por RMN a través de experimentos NOE y por comparación con los desplazamientos químicos de RMN de ¹H y ¹³C de los dos isómeros de 5-metil-2-naftil-1,3-dioxolan-4-ona (11i) de configuración conocida²² estableciendo al grupo metilo en la posición C-5 y los sustituyentes voluminosos en la posición C-2, comprobando que ambos sustituyentes están del mismo lado del anillo de la dioxolanona para el isómero principal (*cis*). Con este estudio se concluyó que la acidez del medio de reacción juega un papel importante en el rendimiento químico y en la diastereoselectividad.

Recientes investigaciones publicadas por Tanabe y colaboradores²² utilizan los intermediarios (13a,b), bajo condiciones de reacción más suaves que los métodos reportados¹⁹ para la obtención de las 1,3-dioxolan-4-onas sustituidas (8b, 8c y 11j) (Esquema 7).

Esquema 7



Las ventajas de esta reacción sobre los métodos descritos anteriormente son:

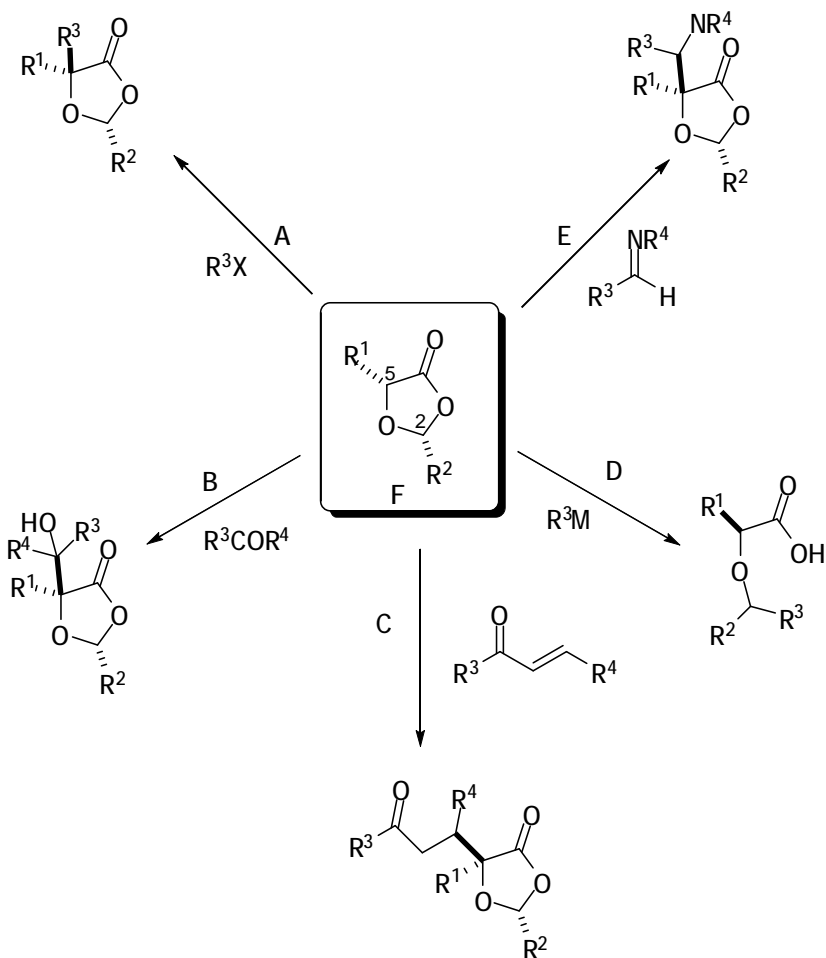
- Los productos 8b, 8c y 11j fueron preparados con tiempos de reacción relativamente cortos debido a la mayor reactividad del intermediario 13.
- Los compuestos 8b, 8c y 11j fueron purificados por destilación o recristalización (la cromatografía en columna no fue necesaria).
- La reacción procede con alta selectividad *cis*.
- Se utilizan sustratos más económicos tales como el $(\text{MeO})_3\text{CH}$ y 1-naftaldehído.

2.2 1,3-dioxolan-4-onas como precursores quirales para algunas reacciones estereocontroladas

Las 1,3-dioxolan-4-onas sustituidas en las posiciones 2 y 5 (F), conocidas como el modelo quiral de Seebach y Fráter²², funcionan como precursores quirales para numerosas síntesis, tales como:

- A. Alquilación^{14, 23}
- B. Adición aldólica²⁴
- C. Adición de Michael²⁵
- D. Adición Nucleofílica²⁶
- E. Reacciones de tipo Mannich³⁷ (Esquema 8)

Esquema 8

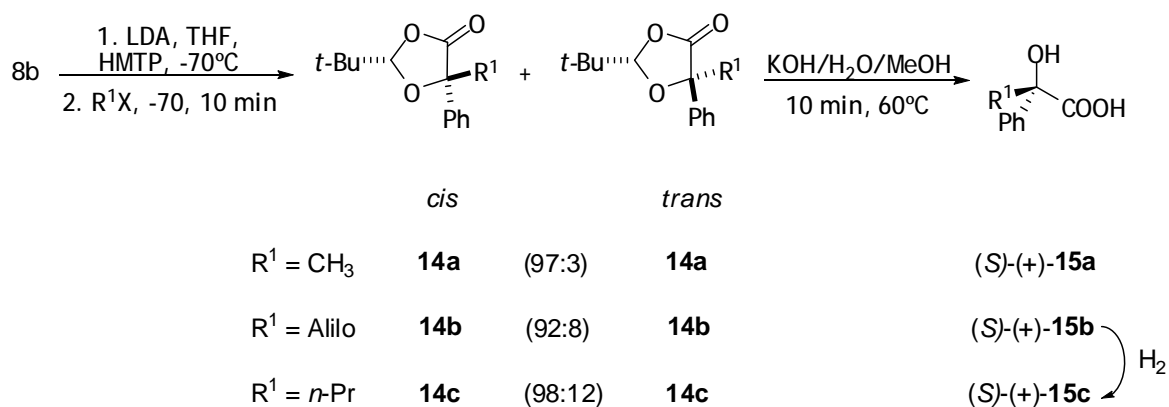


Estos métodos han sido exitosamente aplicados para la síntesis total de productos naturales, farmacéuticos y auxiliares quirales, entre otros.

2.2.1 Reacciones de Alquilación

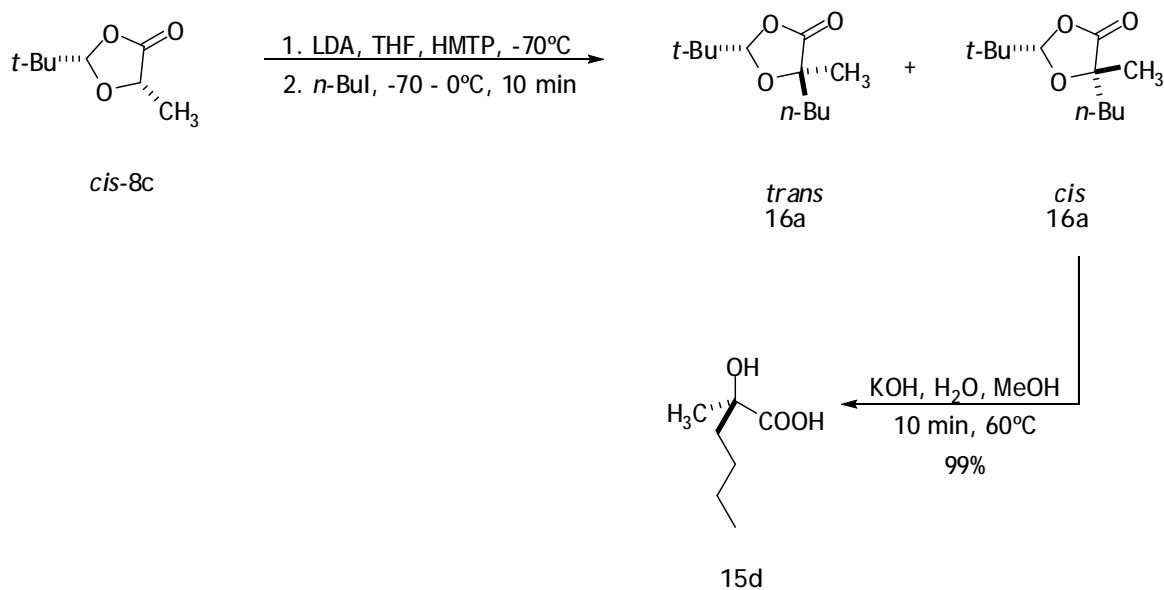
Hace algunas décadas el grupo de investigación de Fráter²³ reportó la síntesis de α -hidroxiésteres ópticamente activos utilizando la alquilación estereoselectiva en la posición α de los dianiones de los β -hidroxiésteres quirales. En el Esquema 9 se presenta la alquilación del compuesto 8b con haluros de metilo, alilo y *n*-propilo, generando las mezclas diastereoméricas del ácido (*S*)-(+)- α -metilmandélico (14a), el ácido (*S*)-(+)- α -alilmandélico (14b) y el ácido (*S*)-(+)- α -propilmandélico (14c) con rendimientos de 94, 94 y 88% respectivamente. La hidrólisis de 14a condujo a la formación del ácido (*S*)-(+)-atroláctico (15a). Posteriormente la hidrólisis de 14b proporcionó el compuesto 15b que al ser hidrogenado sobre una superficie de Pd/C (5%) en acetato de etilo produjo el compuesto 15c ópticamente puro.

Esquema 9



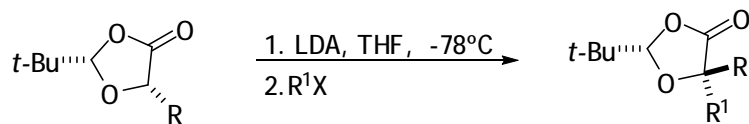
La alquilación de 8c se llevó a cabo con yoduro de butilo, obteniendo el producto 16a con rendimiento de 40% en proporción 95:5, por último se llevó a cabo la hidrólisis en metanol con hidróxido de potasio para obtener el compuesto 15d (Esquema 10).

Esquema 10



Por su parte Seebach y colaboradores²⁷ llevaron a cabo reacciones de α -alquilación a partir de las dioxolanonas derivados del ácido mandélico (10b), ácido láctico (10c),^{28,29} y ácido fenil láctico (10d), después de hacerlas reaccionar a bajas temperaturas con LDA y diferentes electrófilos, tales como, haluros de alquilo, aldehídos y cetonas (Esquema 11). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 6.

Esquema 11



10b R = Ph

10c R = CH₃10d R = CH₂Ph

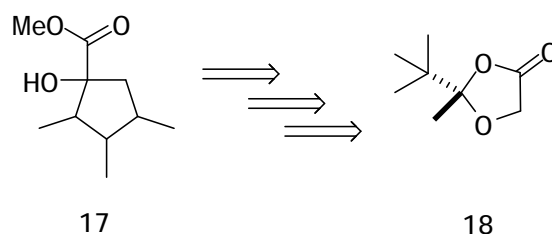
16a-n

Tabla 6: Rendimientos y diastereoselectividades de los productos de alquilación 16a-n.

Producto 16	R	R ¹	Rendimiento (%)	ds(%)	$[\alpha]_D^{20}$
a	-CH ₃	BrCH ₂ -CH=CH ₂	77	98	+52.9
b	-CH ₃	IC ₄ H ₉	68	97	+26.6
c	-CH ₃	IC ₂ H ₅	82	97	+43.8
d	-CH ₃	IC ₃ H ₇	72	97	+28.8
e	-CH ₃	IC ₇ H ₁₅	84	96	+30.7
f	-CH ₃	BrCH ₂ -C ₆ H ₅	81	96	+57.6
g	-CH ₂ C ₆ H ₅	ICH ₃	30	>95	-27.5
h	-C ₆ H ₅	IC ₃ H ₇	84	95	+29.9
i	-CH ₂ C ₆ H ₅	IC ₂ H ₅	45	>95	-9.7
j	-CH ₂ C ₆ H ₅	IC ₃ H ₇	40	>95	-14.6
k	-CH ₂ C ₆ H ₅	BrCH ₂ -CH=CH ₂	40	>95	+5.2
l	-CH ₂ COOH	ICH ₃	79	>95	+20.9
m	-CH ₂ COOH	BrCH ₂ -CH=CH ₂	76	>95	+66.0
n	-CH ₂ COOH	BrCH ₂ -C ₆ H ₅	77	>95	+65.3

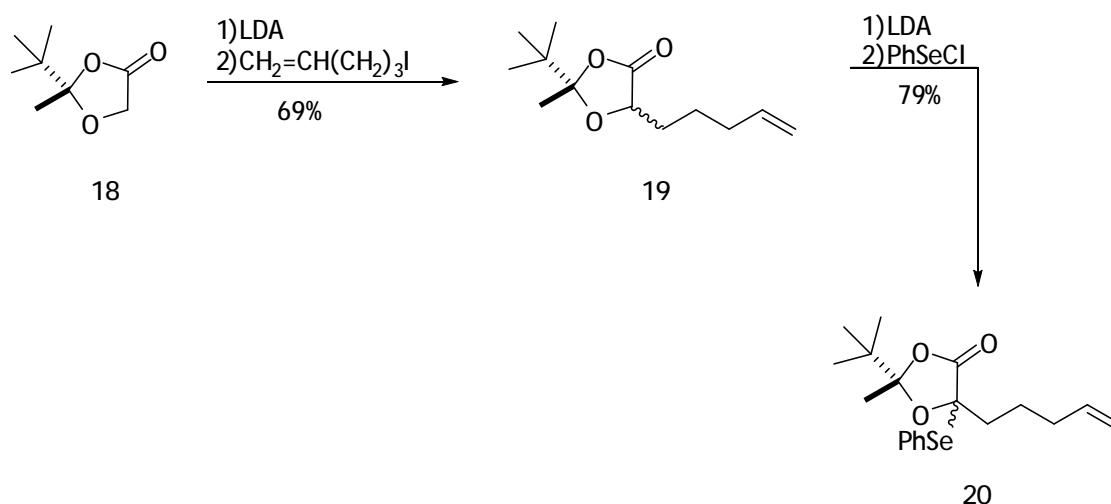
Abazi y colaboradores³⁰ reportaron la preparación estereoselectiva de derivados del ácido hidroxíciclopentencarboxílico del tipo 17 a partir de la dioxolanona 18 (Esquema 12).

Esquema 12



La etapa clave de este proceso fue la anulación radicalaria mediante la transferencia de un grupo fenilselenuro en el precursor 20, el cual fue preparado después de dos alquilaciones consecutivas a partir de 18, con excelente control estereoquímico (Esquema 13).

Esquema 13

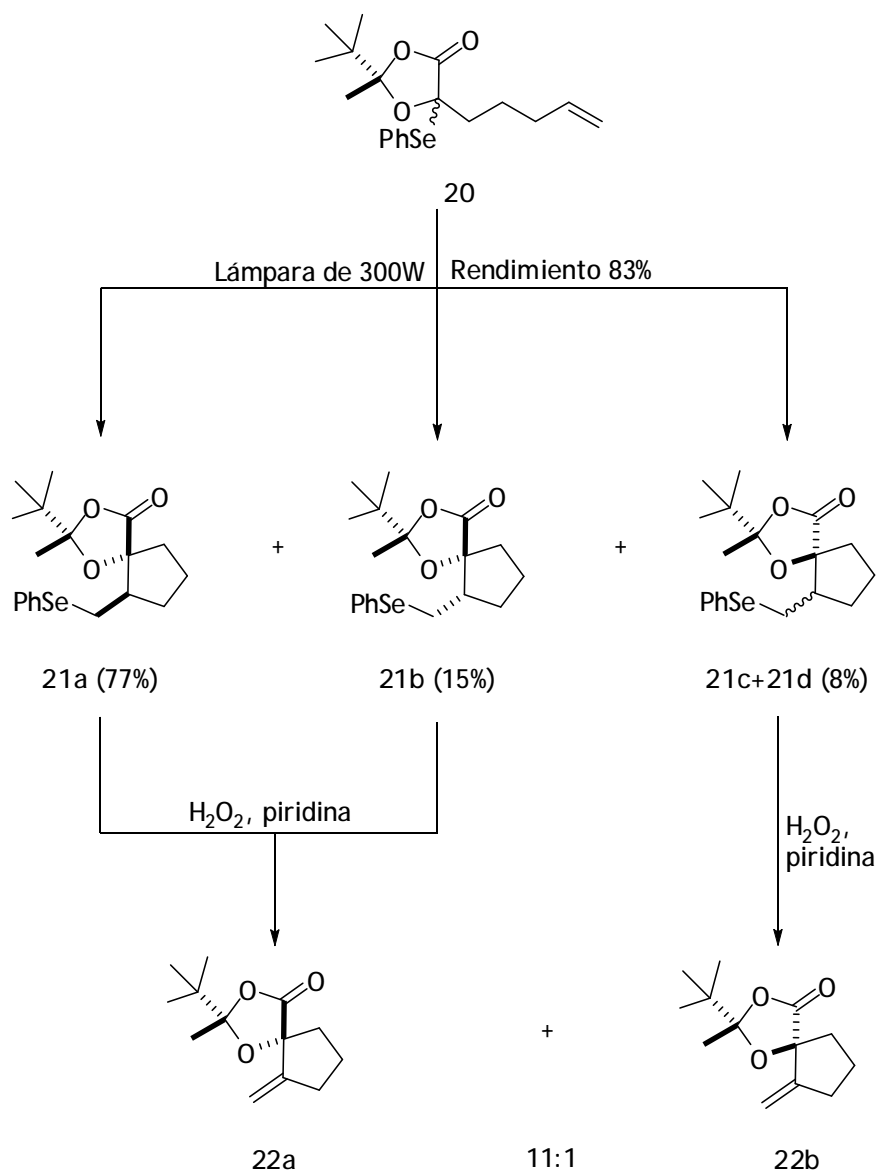


El cierre del anillo se llevó a cabo en benceno a diferentes temperaturas bajo irradiación con una lámpara de 300-W, posteriormente se llevó a cabo la eliminación oxidativa del grupo fenilselenuro con peróxido de hidrógeno, a partir de

la mezcla de reacción de diasterómeros 21a-d, para obtener los productos 22a-b con 84% de rendimiento en proporción 11:1.

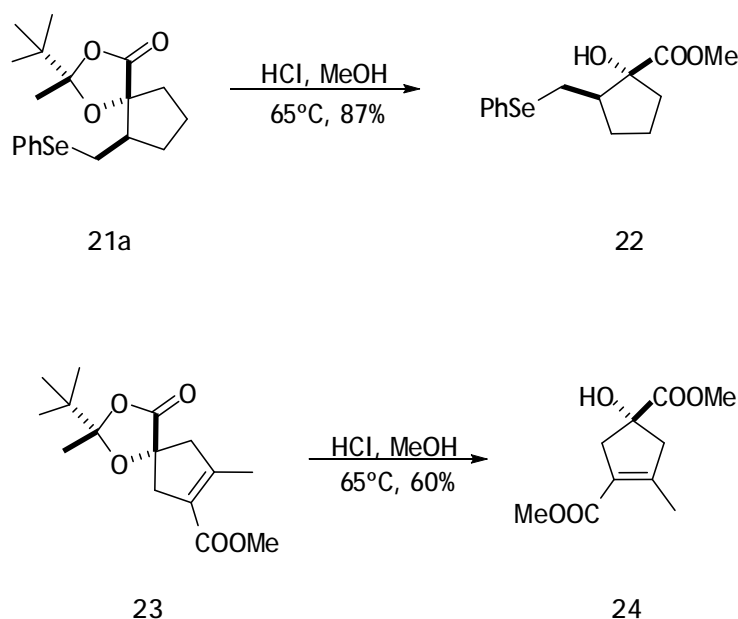
La configuración relativa de los isómeros 21a y 21b se determinó después de la reacción de eliminación oxidativa que generó el isómero 22a. Para el caso de la mezcla 21c+21d el único producto de reacción fue el isómero 22b (Esquema 14).

Esquema 14



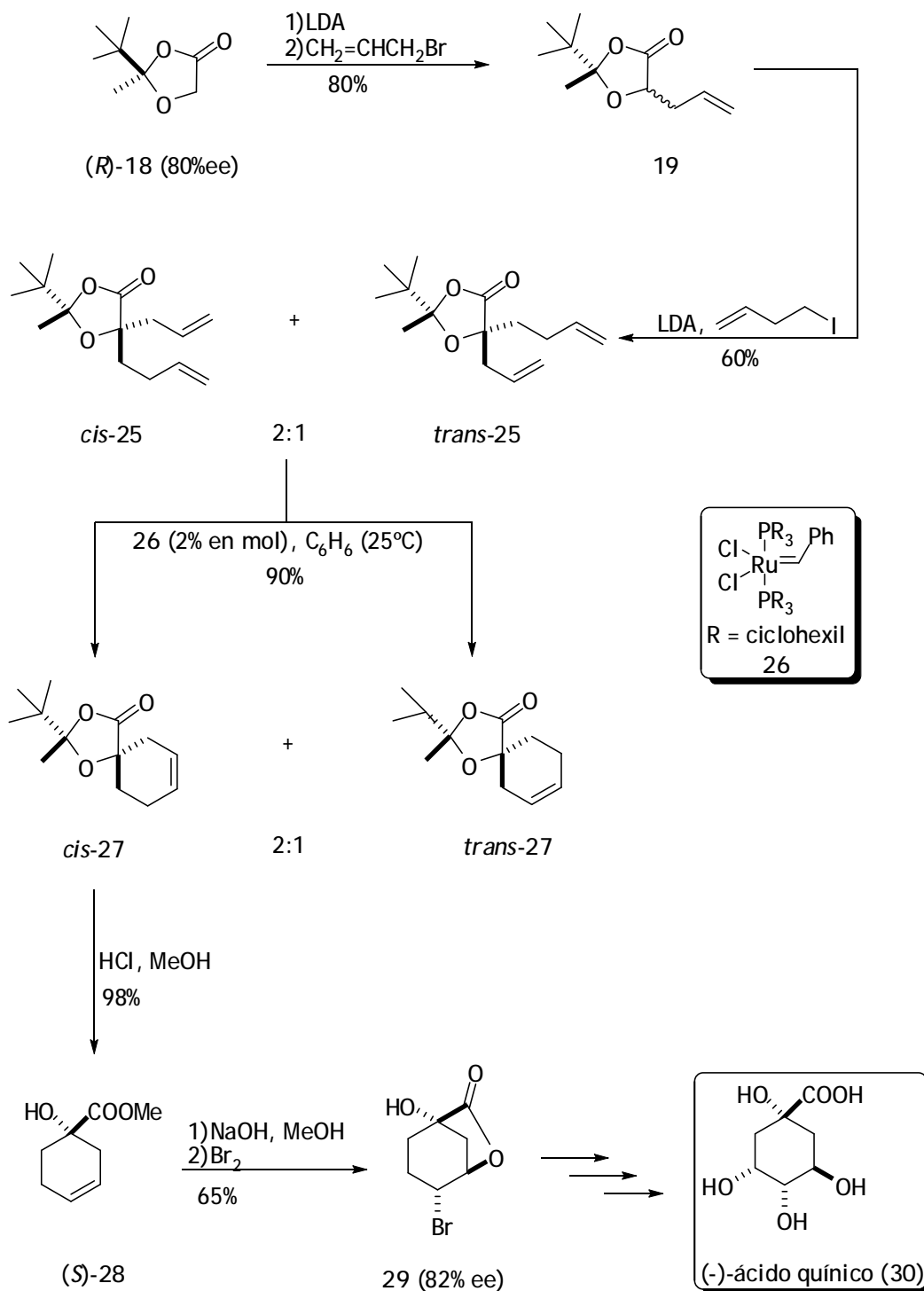
Por último, los compuestos 21a y 23 fueron sometidos a metanolisis ácida para obtener los ésteres correspondientes 22 y 24 con control estereoquímico en el centro estereogénico cuaternario C-1 (Esquema 15).

Esquema 15



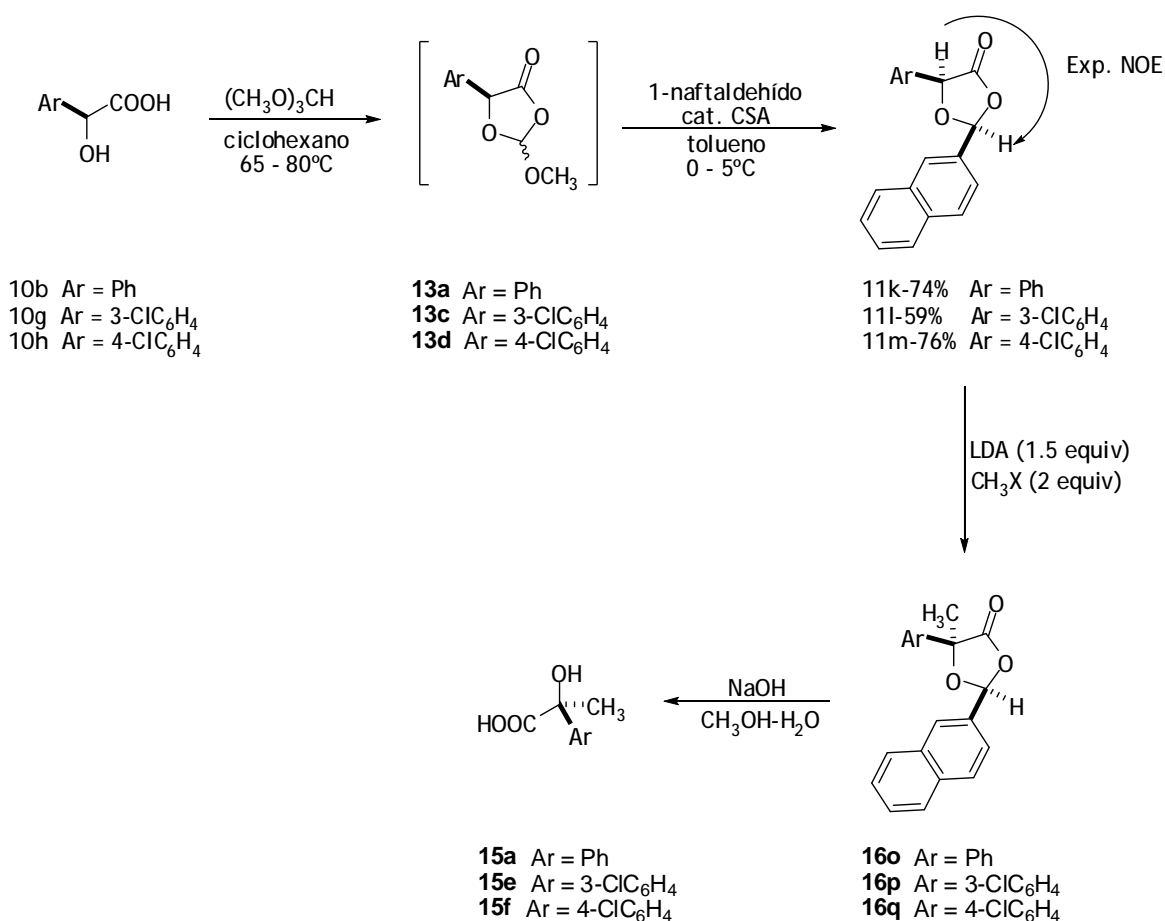
Años más tarde el grupo de investigación de Parra-Rapado³¹ llevó a cabo la síntesis de derivados de 28, un análogo quiral del ácido glicólico.³² En una doble alquilación del enolato derivado del glicolato. La metátesis cíclica de 28 produce el ácido quínico (30), un producto natural ubicuo importante en la regulación de la síntesis del shikimato.³¹ En el Esquema 16, también se muestra la reacción del compuesto 25 con el catalizador de *Grubbs* (26) que generó los derivados espirocíclicos *cis*-27 y *trans*-27.

Esquema 16



Posteriormente el grupo de investigación de Tanabe²² perfeccionó la síntesis asimétrica de ácidos α -alquilmandélicos utilizando la reacción de alquilación altamente diastereoselectiva de las dioxolanonas 11k-m preparadas a partir de ácido mandélico (10b) y sus derivados clorados (10g y 10h) con naftaldehído, (Esquema 17).

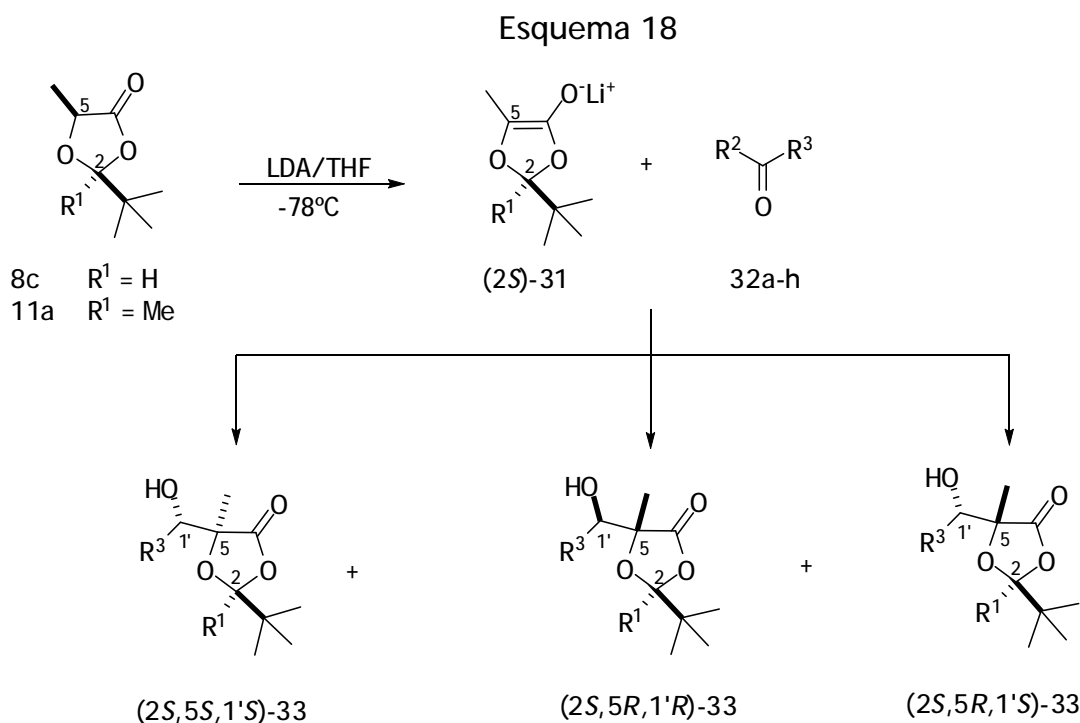
Esquema 17



Por último, se obtuvieron los ácidos α -alquilmandélicos 15a,e,f ópticamente activos por hidrólisis convencional con buenos rendimientos sin pérdida de la enantioselectividad.

2.2.2 Adición Aldólica

Por su parte Battaglia y colaboradores³³ realizaron las reacciones de adición de (2*S*)-enolatos quirales de litio (31) a los compuestos carbonílicos (32a-g), para generar los correspondientes alcoholes (33a-h) (Esquema 18).



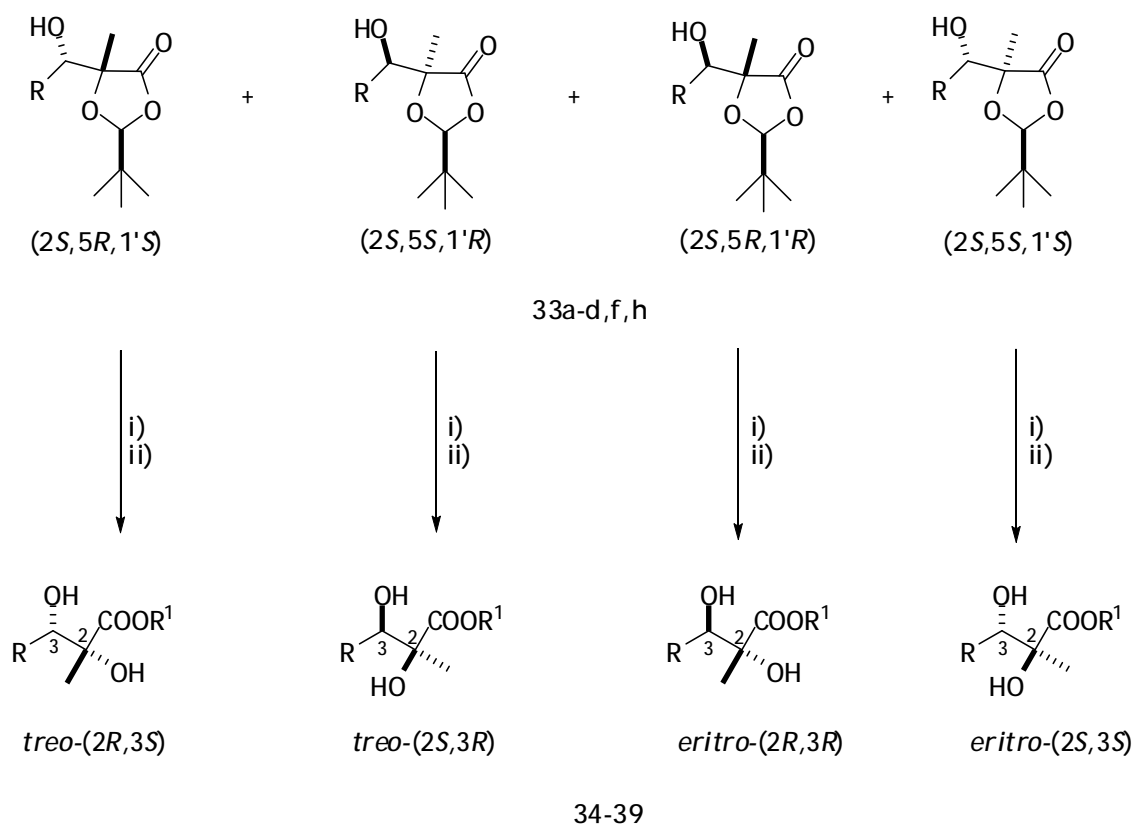
32a : $R^2 = H, R^3 = Me$; 32b : $R^2 = H, R^3 = C_2H_5$; 32c : $R^2 = H, R^3 = Me_3C$; 32d : $R^2 = H, R^3 = C_6H_5$;
32e : $R^2 = H, R^3 = C_6H_{10}$; 32f : $R^2 = H, R^3 = Me_2CH$; 32g : $R^2 = Me, R^3 = C_6H_5$

Tabla 8: Distribución relativa de los productos de adición 33a-h.

Reactivos	Producto	(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)	Rendimiento (%)
8c+32a	33a	22	45	33	72
8c+32b	33b	23	44	32	69
8c+32c	33c	-	46	54	83
8c+32d	33d	15	59	26	81
8c+32e	33e	33	41	28	67
8c+32f	33f	-	44	56	74
8c+32g	33g	-	90	10	67
11a+32d	33h	19	63	18	89

Contrario a reportes anteriores,¹⁷ las reacciones de adición de 8c a acetaldehído, propionaldehído y benzaldehído prescinde de control estereoquímico en el átomo C-5 y genera la mezcla de isómeros (2*S*,5*S*,1'*S*), (2*S*,5*R*,1'*R*) y (2*S*,5*R*,1'*S*) (Tabla 8). Finalmente observaron que la diastereoselectividad aumenta a medida que crecen las ramificaciones del aldehído. En el Esquema 19 se muestra la formación de los derivados 2,3-dihidroxicarboxílicos (34-39) a partir de la hidrólisis de los alcoholes 33a-d. La asignación de la configuración absoluta del compuesto 33b, se realizó a través de la correlación química con el 2,3-dihidroxiácido (2*R*,3*S*)-36.

Esquema 19



34 : R = Me, R¹ = Me; 35 : R = Me, R¹ = C₂H₅; 36 : R = C₂H₅, R¹ = H; 37 : R = Me₃C, R¹ = Me;
38 : R = C₆H₅, R¹ = Me; 39 : R = Me₂CH, R¹ = Me. i) Me₃CCH=O. ii) R¹OH.

Un par de años más tarde, el mismo grupo de investigación de Battaglia describió un procedimiento para la síntesis enantioselectiva de (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxi-2-metil-3-trimetilsilil (42-44) y (2*R*,3*S*)-2,3-dihidroxi-2-metilalcanoatos (45-47) a través de la metanólisis de los alcoholes derivados de la (2*S*,5*R*,1'*R*)-1'-trimetilsilildioxolanona (41a-d).³⁴ Estos derivados fueron obtenidos vía adiciones aldólicas de acilsilanos alifáticos a los (2*S*)-enolatos derivados de las dioxolanonas 8c y 11a (Esquema 20 y Tabla 9).

Esquema 20

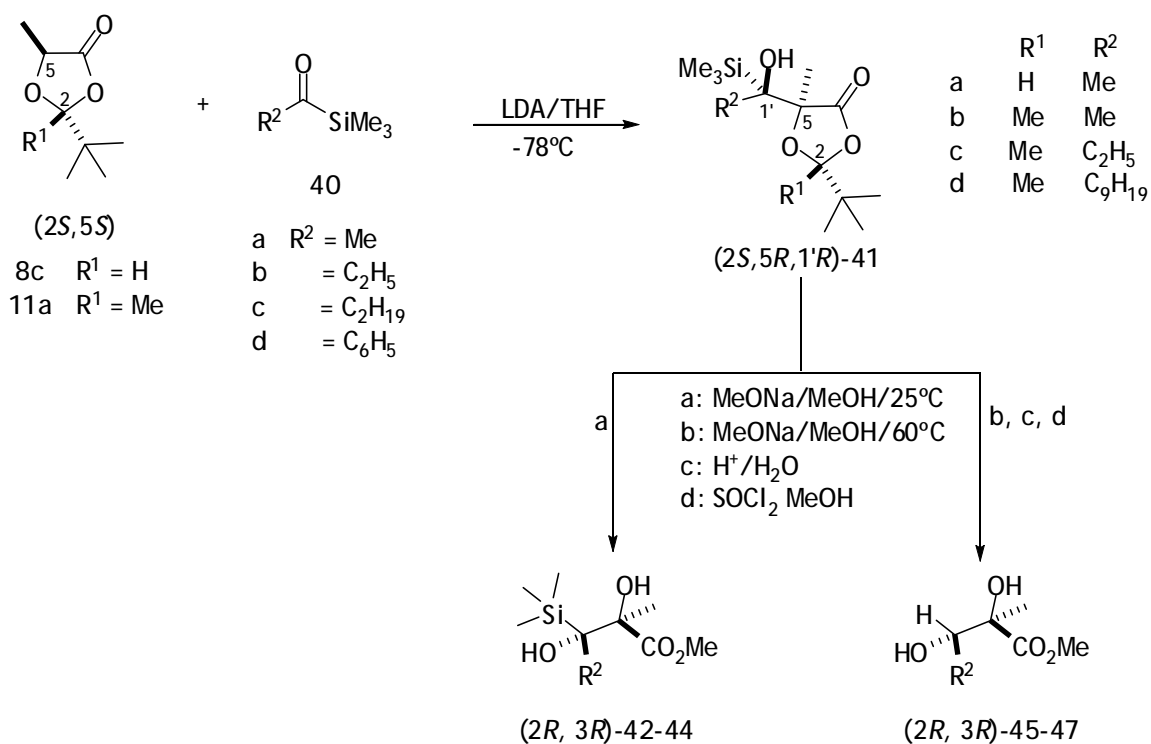


Tabla 9: Síntesis de los alcoholes derivados de la trimetilsilil-dioxolanona 41a-d

Dioxolanona	Acilsilano	Producto	Rendimiento (%)
8c	40a	41a	49
11a	40a	41b	85
11a	40b	41c	88
11a	40c	41d	81

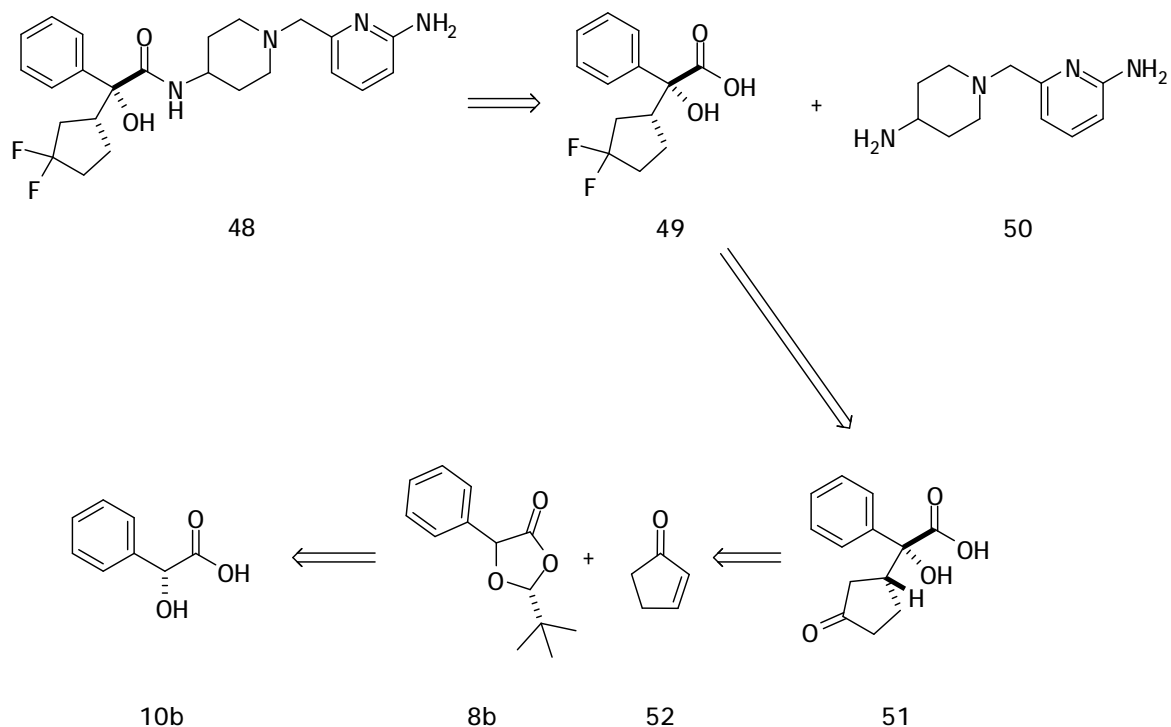
Los acilsilanos 40a-d pueden ser introducidos, independientemente de su tamaño, entre el átomo de oxígeno en la posición C-3 y el átomo de carbono C-2 del enolato.

Finalmente, se llevó a cabo la metanólisis de los compuestos 41a-d a 25°C para generar los aductos 42 y 43 con buenos rendimientos, mientras que el compuesto 44 se obtuvo en cantidades moderadas, observándose la descomposición de los aductos 42-44 después de ser tratados con *t*-BuOK en una mezcla 29:1 Me₂SO:H₂O a 20°C. La desilación de los compuestos 42-44 ocurrió con retención de la configuración.

2.2.3 Adición de Michael

Mase y colaboradores²⁵ reportaron la síntesis de un antagonista del receptor muscarínico (48) con rendimiento de 85%, el cual ha sido utilizado para el tratamiento de enfermedades como la obstrucción crónica pulmonar y la incontinencia urinaria. En el Esquema 21 se observa el proceso de retrosíntesis de 48, en donde se muestra que éste puede ser obtenido a partir del derivado carboxílico del ácido mandélico 49 y la poliamina heterocíclica 50. Así mismo, el compuesto 51 se puede obtener a partir de la dioxolanona (8b) derivada del ácido mandélico ópticamente activo (10b) y la 2-ciclopenten-1-ona (52) comercialmente disponible. El paso clave de la reacción es la adición del enolato derivado de 8b al compuesto 52.

Esquema 21



2.2.4 Adición Nucleofílica

El grupo de investigación de Heckmann²⁶ llevó a cabo la adición nucleofílica de reactivos de Grignard a la dioxolanona 53 para generar el compuesto 54 (Tabla 10), el cual después fue sometido a una reacción de ozonólisis para obtener el éster derivado del α -hidroxialdehído 55 con rendimientos superiores a 80% (Esquema 22).

Esquema 21

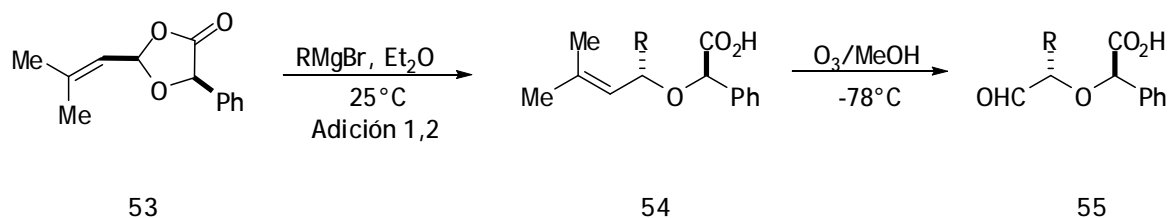


Tabla 10: Adiciones de reactivos de Grignard al compuesto 54.

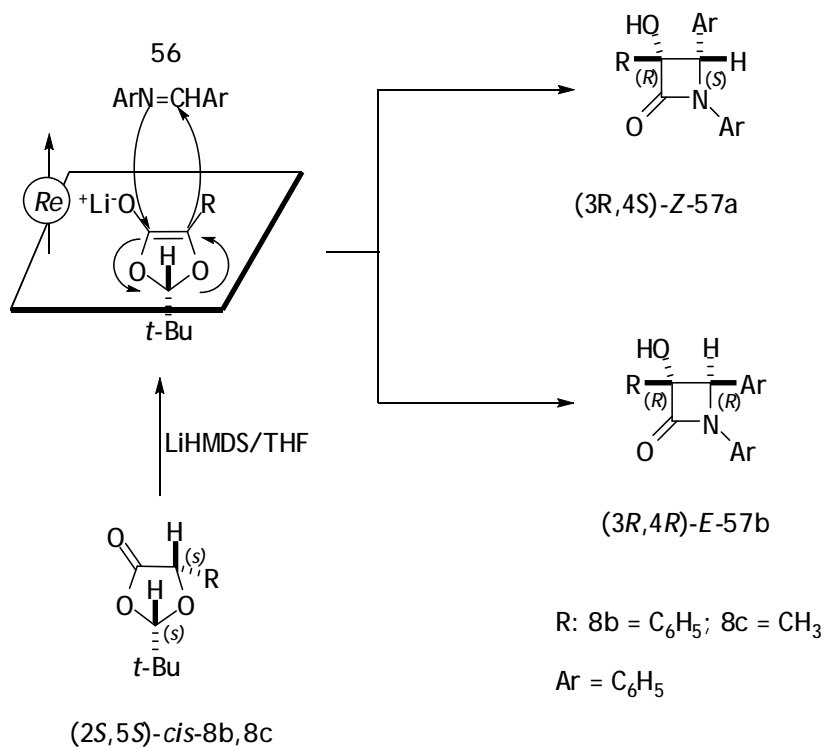
R	Adición-1,2/1,4	ds (%)	Rendimiento (%)
Bu	92/8	92	75
<i>i</i> -Pr	70/30	97	60
Ph	>95/5	91	63
Hexinilo	95/5	92	77

2.2.5 Reacciones de tipo Mannich

Hace más de una década se reportó una investigación detallada de las reacciones de adición de difenilimina (55) a los enolatos de litio de (2*S*, 5*S*)-2-(*terc*-butil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (8b) y (2*S*,5*S*)-2-(*terc*-butil)-5-metil-1,3-dioxolan-4-onas (8c).³⁵ La condensación de las dioxolanonas (8b y 8c) con la imina 56, la anillación y la eliminación del centro auxiliar ocurrió en un solo paso de reacción produciendo directamente la mezcla de β-lactamas 57 (3*R*,4*S*):(3*R*,4*R*) = 64:36 con rendimiento de 34% (Esquema 23). El análisis mediante HPLC mostró que ambos diastereoisómeros fueron obtenidos en pares enantioméricos en proporción 97:3 con 94% de ee. La asignación de la configuración *R* del centro estereogénico C-3 se llevó a cabo asumiendo que el ataque de la imina ocurrió del lado opuesto al grupo *terc*-butilo. Esta metodología es un acercamiento directo a la síntesis de β-lactamas con completo control de la estereoquímica en el átomo de C-3.

Esta estrategia es útil para el diseño y síntesis de antibióticos los cuales pueden mejorar su actividad biológica y resistencia a la degradación enzimática así como en la síntesis de isoserinas trisustituídas.

Esquema 23



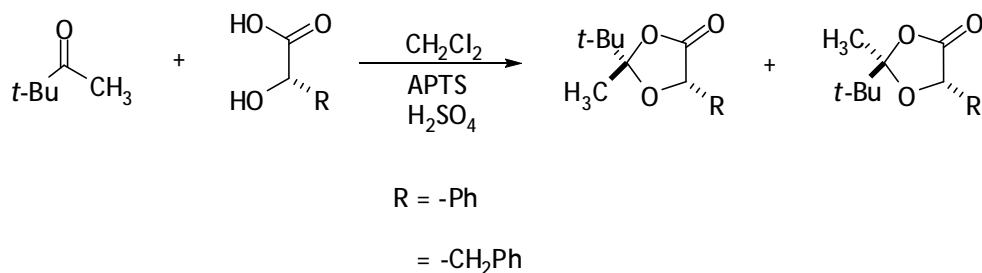
3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

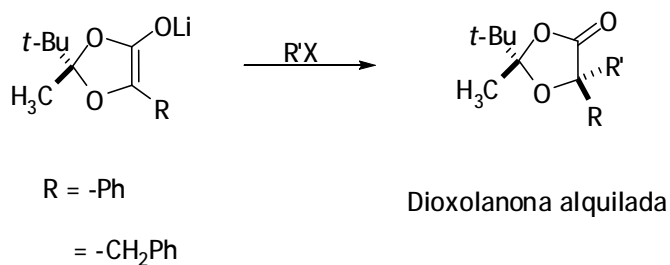
Sintetizar bloques de construcción quiral tales como las 1,3-dioxolan-4-onas, las cuales son útiles precursores de α -hidroxiácidos con posible actividad biológica.

3.2 Objetivos particulares

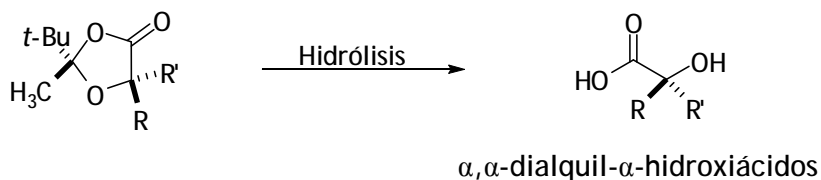
- ✦ Preparar diferentes 5-alkil-2-*tert*-butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-onas a partir de distintos α -hidroxiácidos quirales tales como el ácido mandélico y el ácido fenil láctico con pinacolona.



- ✦ Establecer la diastereoselectividad en la reacción de adición de enolatos de las correspondientes 5-alkil-2-*tert*-butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-onas con diferentes electrófilos.



- ✦ Evaluar la influencia del grupo *terc*-butilo en la posición C-2 y fenilo y bencilo en C-5 con relación a la diastereoselectividad en la reacción de alquilación; siguiendo el principio de auto-regeneración de un centro estereogénico desarrollado por Seebach.¹⁴
- ✦ Encontrar las condiciones óptimas de metanólisis de los derivados alquilados, que conducen a la obtención de los productos enantiopuros.

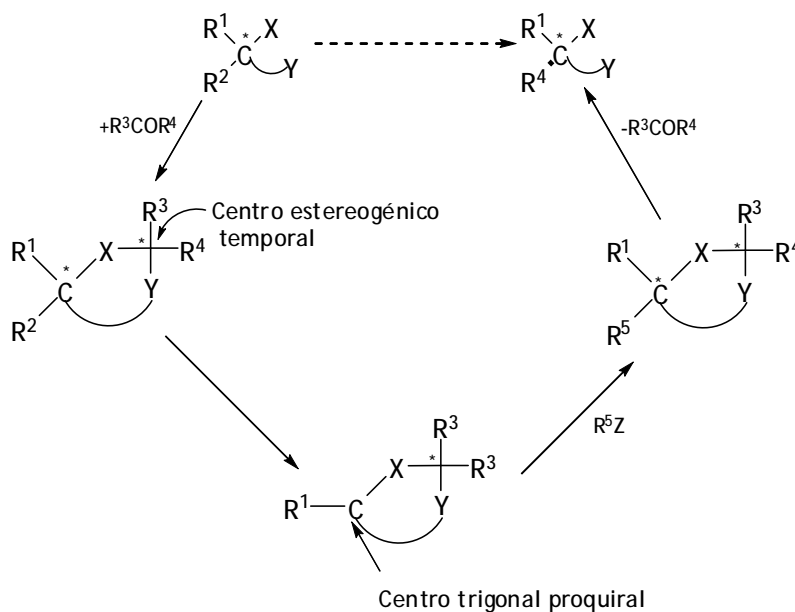


- ✦ Efectuar la caracterización estructural de los compuestos obtenidos por métodos espectroscópicos tales como RMN de 1H , ^{13}C , rotación óptica, IR y difracción de rayos-X de monocristal.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El principio de auto-regeneración de un centro estereogénico propuesto por Seebach¹⁴ parte de una materia prima que contiene un centro estereogénico conocido, el cual se hace reaccionar con un aldehído o cetona no simétrica para formar un acetal o cetal cíclico, obteniéndose preferentemente uno de los dos estereoisómeros posibles, de tal manera que un nuevo centro estereogénico temporal se forma estereoselectivamente. Posteriormente, el centro estereogénico original, se transforma en un centro trigonal proquiral, cuya subsecuente reacción procede diastereoselectivamente, bajo la influencia del centro estereogénico temporal. Finalmente se lleva a cabo la remoción del centro estereogénico temporal, obteniéndose el producto con un nuevo sustituyente en el centro estereogénico original. En el Esquema 24 se muestra la secuencia de reacciones que procede sin racemización y sin la utilización de un agente auxiliar quiral; es por esto que el método se denomina *auto-regeneración de un centro estereogénico*.

Esquema 24



Por lo anterior y tomando como referencia los antecedentes de Bautista³⁶ y Juárez-Guerra,³⁷ quienes prepararon 1,3-dioxolanonas y derivados de isoserinas, en este

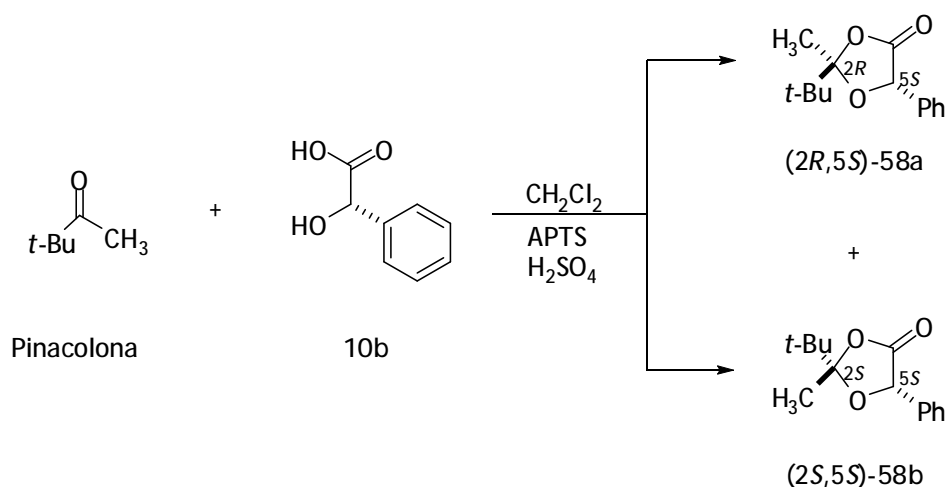
trabajo de investigación se propone una metodología para la síntesis de precursores de α,α -dialquil- α -hidroxiácidos siguiendo el principio de auto-regeneración propuesto por Seebach.¹⁴

4.1 Síntesis de (2*R*,5*S*)-2,2,5-trialquil-1,3-dioxolan-4-ona y (2*S*,5*S*)-2,2,5-trialquil-1,3-dioxolan-4-ona a partir de α -hidroxiácidos.

4.1.1 Síntesis de (2*R*,5*S*)-2-*tert*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona y (2*S*,5*S*)-2-*tert*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (58a y 58b).

Como ya se mencionó, la estructura de las dioxolanonas funciona como un precursor importante en la preparación de α -hidroxiácidos con importante actividad biológica. El cierre del anillo para producir las dioxolanonas (2*R*,5*S*)-58a y (2*S*,5*S*)-58b, se llevó a cabo mediante la reacción de condensación entre el ácido (*S*)-(+)-mandélico (10b) y pinacolona en cantidades equimolares y APTS y H₂SO₄ en cantidades catalíticas, utilizando como disolvente CH₂Cl₂ seco y destilado. La remoción azeotrópica se llevó a cabo utilizando una trampa Dean-Stark inversa mientras la mezcla permanecía en reflujo por un tiempo de reacción de 24 h (Esquema 25).

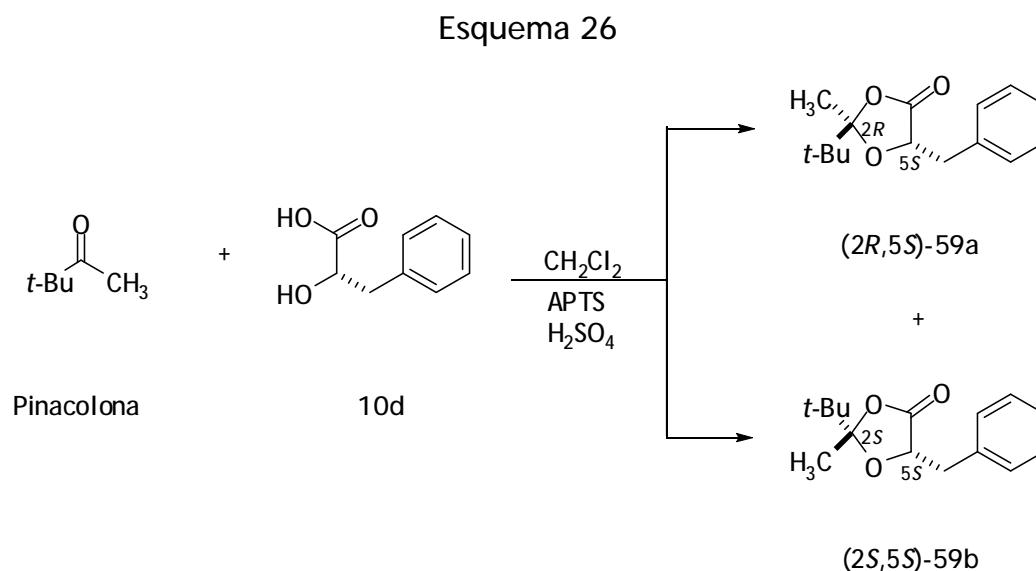
Esquema 25



La reacción se siguió por cromatografía en capa fina observándose la formación de dos productos, posteriormente el crudo de reacción se extrajo con una solución de NaHCO_3 y CH_2Cl_2 para obtener un rendimiento de 92%. A partir de los datos obtenidos de RMN de ^1H del crudo de reacción se pudo determinar la relación diastereomérica, la cual fue de 1.2:1. La separación de los productos de reacción se realizó a través de cromatografía en columna de sílica gel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (97:3), obteniéndose el compuesto (2*R*,5*S*)-58a como un sólido cristalino con punto de fusión de 73.6-74.8°C, con $[\alpha]_D^{20} = +51.88$ ($c = 0.5$, CHCl_3) y con rendimiento de 37%. Por otro lado, se obtuvo el compuesto (2*S*,5*S*)-58b también como un sólido cristalino con punto de fusión de 86.4-87.6°C, con $[\alpha]_D^{20} = +76.08$ ($c = 0.5$, CHCl_3) y rendimiento de 35%. Los datos espectroscópicos de los compuestos preparados se encuentran en la sección 4.3.

4.1.2 Síntesis de (2*R*,5*S*)-5-bencil-2-*terc*-butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona y (2*S*,5*S*)-5-bencil-2-*terc*-butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (59a y 59b).

La síntesis de los compuestos (2*R*,5*S*)-59a y (2*S*,5*S*)-59b (Esquema 26) se realizó utilizando la reacción de condensación, al mezclar ácido fenil láctico (10d) con pinacolona con cantidades catalíticas de APTS y H₂SO₄, en condiciones de reacción similares al proceso anteriormente descrito.



La reacción se siguió por cromatografía en capa fina observándose la formación de dos productos con rendimiento de 82% después de la extracción con una solución de NaHCO₃ y CH₂Cl₂. Posteriormente la relación diastereomérica 1:0.75 se determinó a partir del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de sílica gel, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (99:1), obteniéndose el producto (2*R*,5*S*)-59a como un sólido cristalino con punto de fusión 78.9-80°C, $[\alpha]_D^{20} = +51.7$ ($c = 0.3$, CHCl₃) y un rendimiento de 35%, mientras que el diastereoisómero (2*S*,5*S*)-59b, se obtuvo con rendimiento de 24% como un aceite ligeramente amarillo. El análisis por difracción de rayos-X para el compuesto 59a confirmó la estereoquímica *trans* entre los grupos *terc*-butilo y bencilo, como (2*R*,5*S*). La caracterización estructural se describe en la sección 4.3.

4.2 Alquilación estereoselectiva de las dioxolanonas con diferentes electrófilos.

4.2.1 Alquilación diastereoselectiva de las dioxolanonas (2*R*,5*S*)-2-*tert*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (58a) y (2*S*,5*S*)-2-*tert*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (58b) con diferentes electrófilos.

Una vez aislada la dioxolanona (2*R*,5*S*)-58a se disolvió en THF y se hizo reaccionar con LiHMDS en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo seco-etanol para generar el correspondiente enolato quiral (2*R*)-60-Li; el cual posteriormente, se hizo reaccionar con diferentes electrófilos (bromuro de bencilo, bromoacetato de etilo, bromuro de alilo, bromuro de etilo y yoduro de metilo) (Esquema 27).

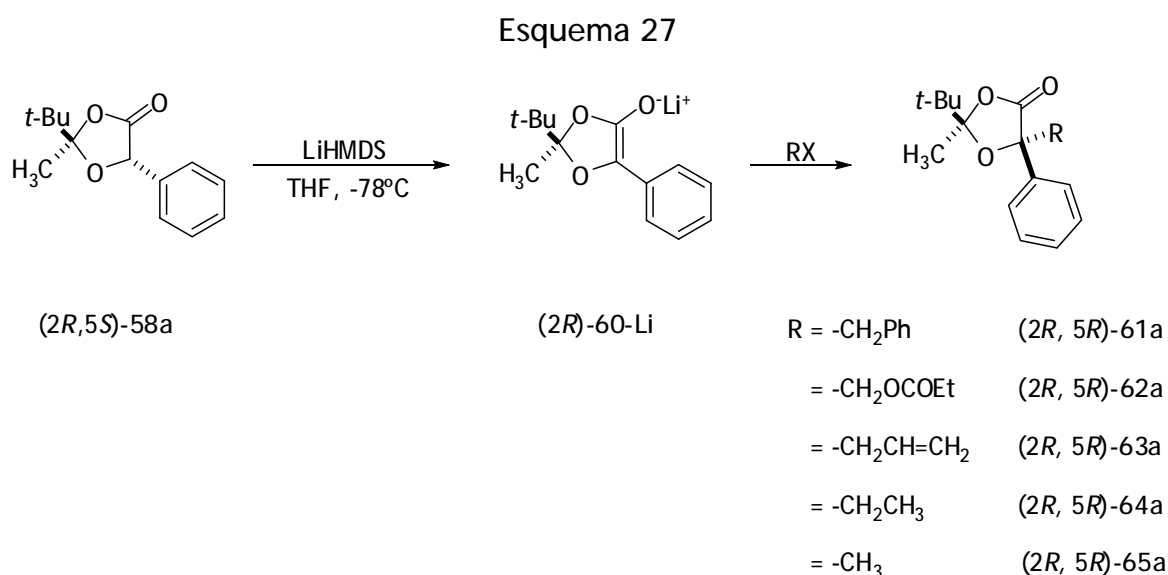


Tabla 11: Alquilación diastereoselectiva de la dioxolanona (2*R*,5*S*)-58a

Producto	RX	<i>ds</i> (%)	$[\alpha]_D^{20}$	Rendimiento* (%)
(2 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-61a	PhCH ₂ Br	>98	+24.42	53
(2 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-62a	EtOCOCH ₂ Br	>98	+43.01	38
(2 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-63a	CH ₂ =CHCH ₂ Br	>98	+5.77	19
(2 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-64a	CH ₃ CH ₂ Br	>98	+7.52	23
(2 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-65a	CH ₃ I	>98	+21.37	42

* Rendimiento obtenido después del proceso de purificación.

Como se observa en la Tabla 11, los rendimientos químicos de los productos puros de las adiciones con los diferentes electrófilos fueron moderados, observándose el mayor rendimiento cuando se utilizó como electrófilo el bromuro de bencilo (53%). Las diastereoselectividades generadas fueron mayores al 98%, siendo estas reacciones altamente diastereoselectivas.

Con base en los reportes descritos,³⁷ se asume que la configuración de los productos obtenidos (Figura 1) de la reacción del enolato (2*R*)-60-Li con los diversos electrófilos es (2*R*,5*R*), por lo que se propone que el ataque del electrófilo se realiza por la cara opuesta al grupo *tert*-butilo (favoreciendo el ataque por la cara *Si* y no por la cara *Re*), debido al impedimento estérico que éste genera sobre el anillo de la dioxolanona (Figura 2).

Figura 1

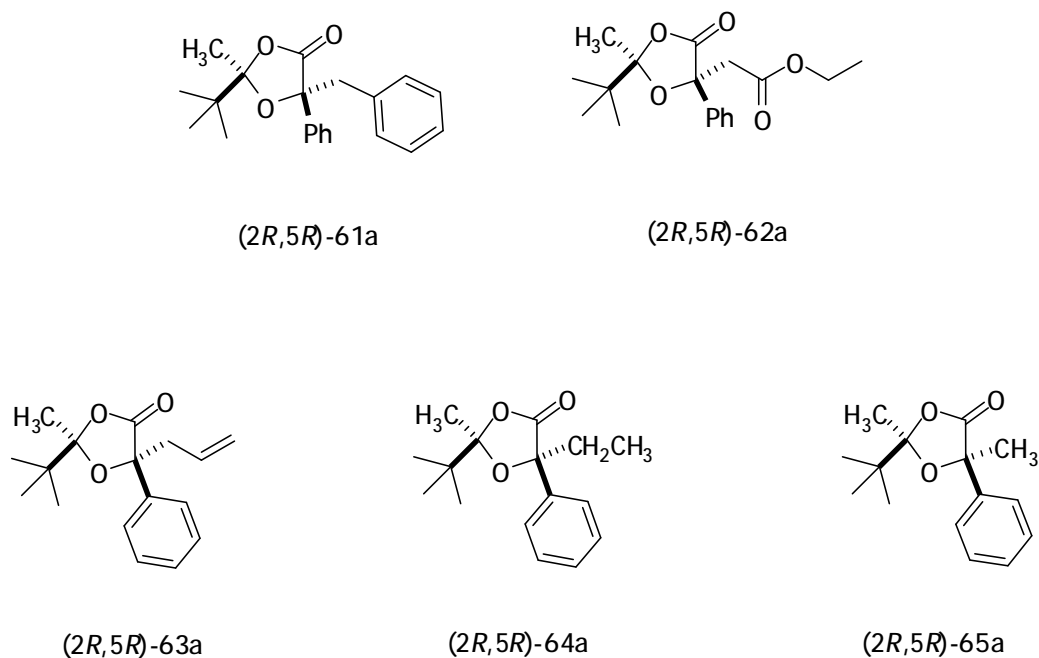
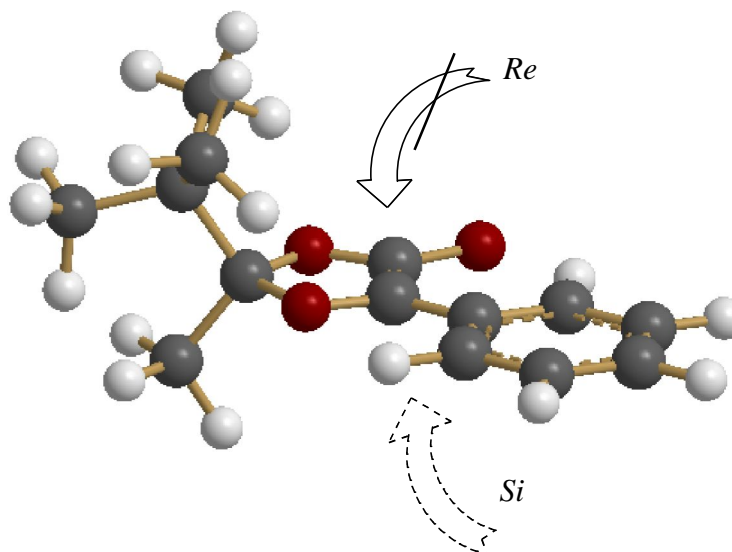


Figura 2



De igual manera el enolato de litio (2*S*)-60-Li derivado del diastereoisómero (2*S*,5*S*)-58b reaccionó con los mismos electrófilos antes mencionados en condiciones de reacción similares para generar el conjunto de productos 61b-65b (Esquema 28).

Esquema 28

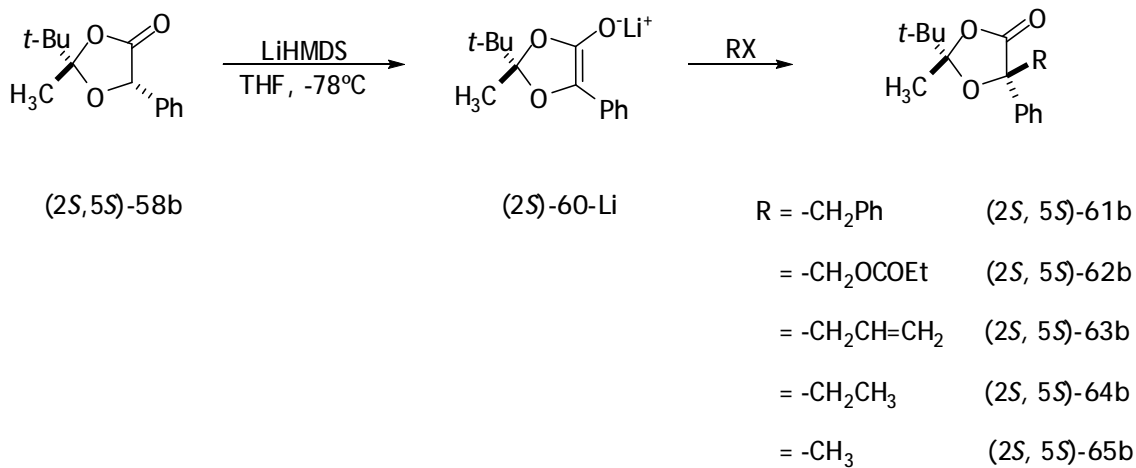


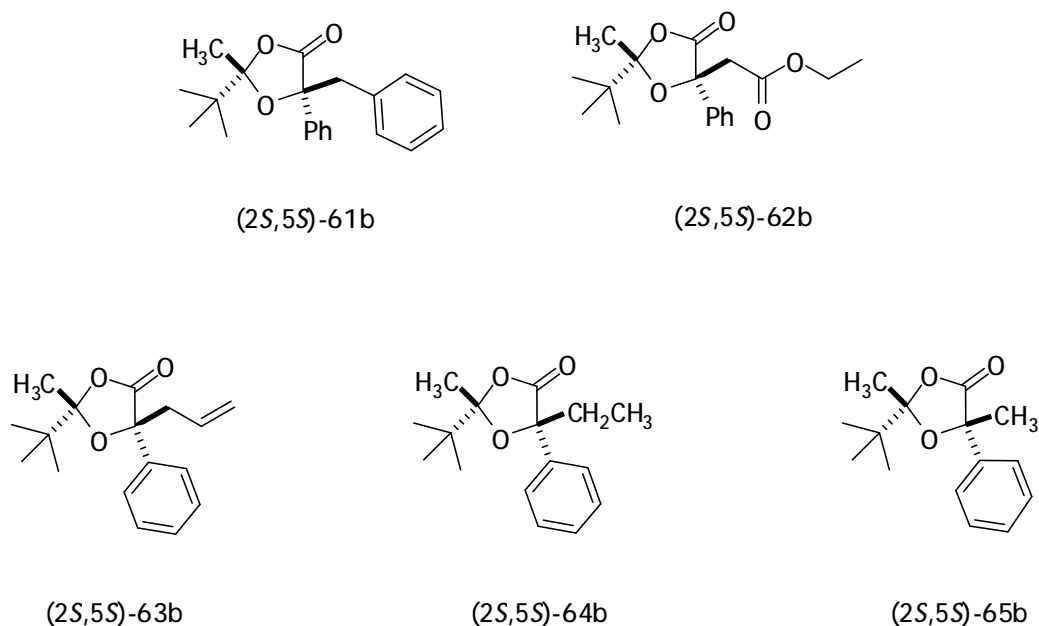
Tabla 12: Alquilación diastereoselectiva de la dioxolanona (2*S*,5*S*)-58b

Producto	RX	ds (%)	$[\alpha]_D^{20}$	Rendimiento* (%)
(2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-61b	PhCH ₂ Br	>98	-22.06	62
(2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-62b	EtOCOCH ₂ Br	>98	-42.70	35
(2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-63b	CH ₂ =CHCH ₂ Br	>98	-5.55	36
(2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-64b	CH ₃ CH ₂ Br	>98	-6.37	18
(2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-65b	CH ₃ I	>98	-20.16	40

* Rendimiento obtenido después del proceso de purificación.

Como se puede ver en la Tabla 12, los rendimientos químicos resultantes de la alquilación de las dioxolanonas con los diferentes electrófilos (Figura 3), fueron moderados para los productos puros, obteniendo el valor más alto para la dioxolanona alquilada con bromuro de bencilo (62%), igualmente las diastereoselectividades fueron >98% en todos los casos. La configuración relativa (2*S*,5*S*) se confirmó a través de un experimento NOESY para 62b (Figura 22, pág. 67), en donde se observa la correlación de las señales del grupo aromático con las del grupo *terc*-butilo, confirmando que ambos sustituyentes se encuentran del mismo lado del anillo de la dioxolanona y que el ataque del electrófilo ocurrió por el lado opuesto al grupo *terc*-butilo como en el caso anterior. Los espectros de RMN se describen en la sección 4.3.

Figura 3



4.2.2 Alquilación diastereoselectiva de la (2*R*,5*S*)-5-bencil-2-*tert*-butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (59a) con diferentes electrófilos.

La alquilación del compuesto (2*R*,5*S*)-59a con bromoacetato de etilo, bromuro de alilo y bromuro de etilo, se llevó a cabo en presencia de LiHMDS utilizando como disolvente THF a -78°C, bajo atmósfera de nitrógeno (Esquema 29). Los rendimientos químicos obtenidos fueron de 78, 50 y 64% respectivamente (Tabla 13). Evidentemente las diastereoselectividades así como los rendimientos del producto como mezcla diastereomérica se vieron reducidos a diferencia de las reacciones de alquilación descritas en la sección 4.2.1, debido posiblemente a la orientación de los sustituyentes en las posiciones 2 y 5 de la dioxolanona (Figura 4).

Esquema 29

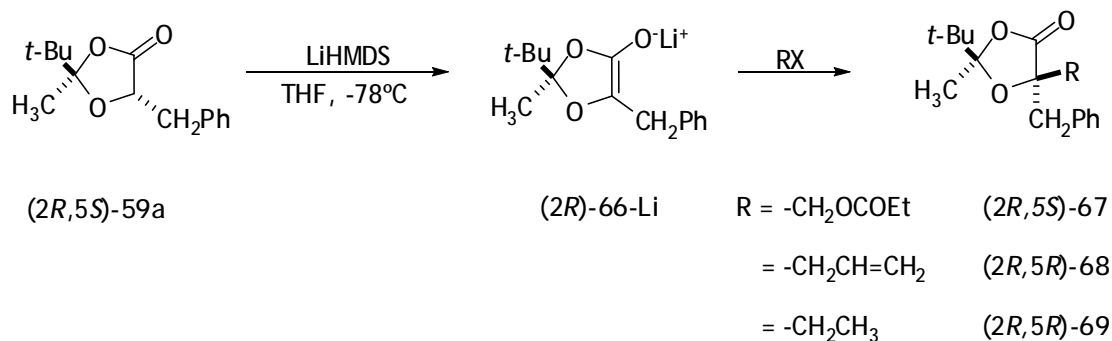


Tabla 13: Alquilación diastereoselectiva de la dioxolanona (2*R*,5*S*)-59a

Producto	RX	ds(%)	Rendimiento [✦] (%)
(2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-67	EtOCOCH ₂ Br	98	78
(2 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-68	CH ₂ =CHCH ₂ Br	74	50
(2 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-69	CH ₃ CH ₂ Br	66	64

✦ Rendimiento del producto como mezcla diastereomérica.

Se propone que la configuración de los diastereoisómeros mayoritarios es (2*R*,5*S*), (2*R*,5*R*) y (2*R*,5*R*) para los compuestos 67, 68 y 69 respectivamente (Figura 5), asumiendo que el ataque del electrófilo ocurrió mayoritariamente por la cara opuesta al grupo *terc*-butilo (cara *Si*).

Sin embargo, no fue posible llevar a cabo la determinación de la configuración absoluta de los compuestos 67, 68 y 69 por espectroscopía de RMN, ya que para el compuesto 67 los desplazamientos químicos en RMN de ¹H para el metilo y *terc*-butilo son similares y en el experimento NOESY (Figura 37, página 89) no fue posible establecer las correlaciones del sistema AB de H-11 con la señal simple del grupo *terc*-butilo, mientras que para los compuestos 68 y 69 la caracterización se complicó debido a que estos se obtuvieron en forma de mezcla diastereomérica, cuya separación por métodos cromatográficos no tuvo el éxito deseado, además de que los productos se obtuvieron como líquidos viscosos.

Figura 4

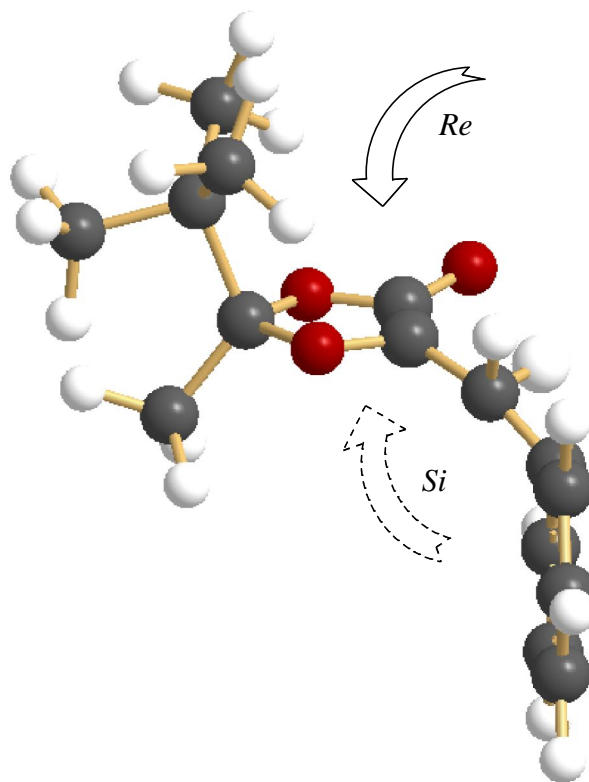
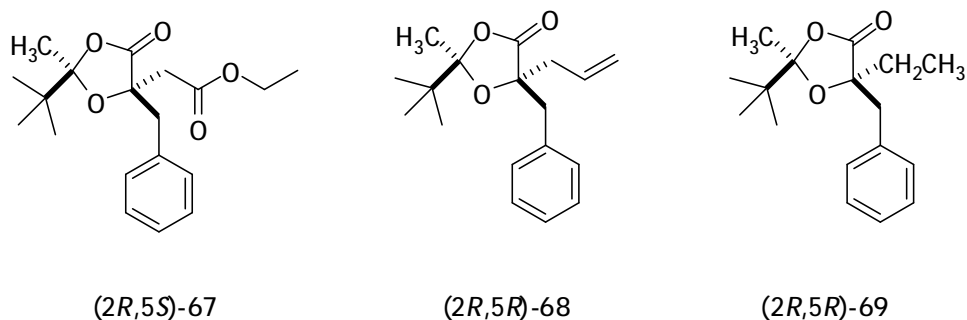


Figura 5



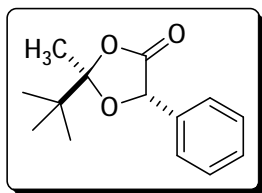
Las evidencias espectroscópicas de estos compuestos en forma de mezcla diastereomérica se encuentran en la sección 4.3.

Finalmente, se buscaron las condiciones para llevar a cabo una metanólisis básica y remover el centro auxiliar quiral temporal; sin embargo, no fue posible recuperar los productos de reacción en el proceso de extracción, debido principalmente a las cantidades del material de partida utilizadas en éste trabajo y a la polaridad de los productos esperados.

4.3 Caracterización espectroscópica por RMN y difracción de rayos X de los compuestos preparados.

4.3.1 (2*R*,5*S*)-2-*terc*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (58a).

Aunque las dioxolanonas (2*R*,5*S*)-58a y (2*S*,5*S*)-58b ya han sido descritas^{36,37} se presenta el espectro de RMN de ¹H con el fin de confirmar la coincidencia de desplazamientos en ambos compuestos con los datos espectroscópicos ya reportados, el resto de datos se encuentran en la parte experimental.



Para la dioxolanona (2*R*,5*S*)-58a se observó en 1.09 ppm una señal simple que integró para nueve protones y que se asignó al grupo *terc*-butilo H-8, H-9 y H-10, en 1.63 ppm una señal simple que integró para tres protones asignada al grupo metilo H-6, una señal simple en 5.41 ppm que correspondió a H-5 y finalmente entre 7.33 y 7.51 ppm una señal múltiple que integró para cinco protones asignada a los hidrógenos del anillo aromático (Figura 6).

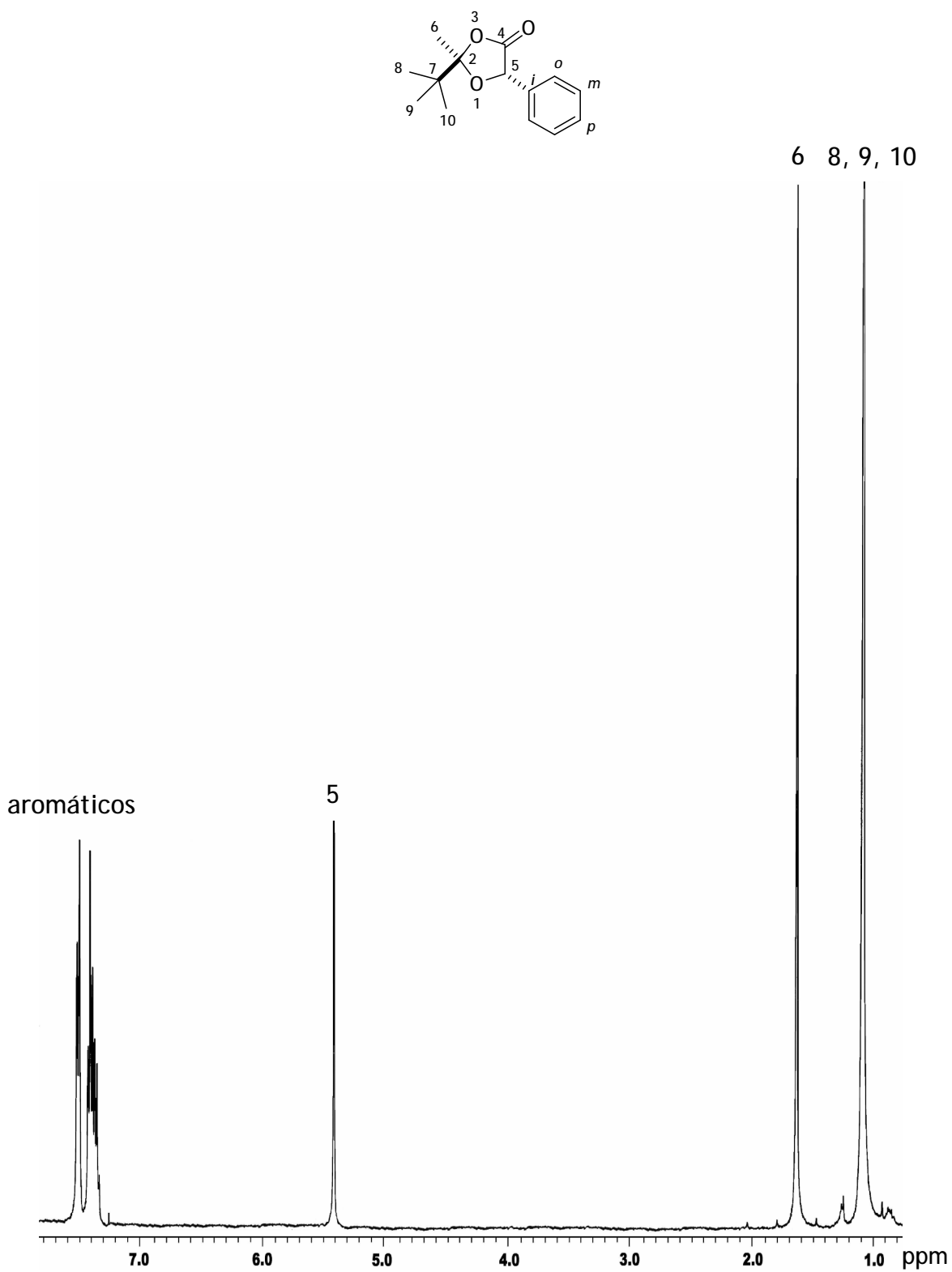
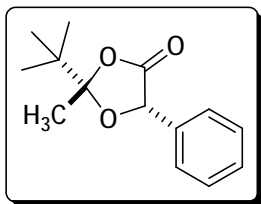


Figura 6. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2R,5S)-58a en CDCl₃

4.3.2 (2*S*,5*S*)-2-*terc*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (58b).



El espectro de RMN de ^1H para 58b mostró una señal simple en 1.10 ppm que integró para nueve protones y que se asignó al grupo *terc*-butilo H-8, H-9 y H-10, en 1.61 ppm una señal simple que correspondió a H-6, otra señal simple en 5.38 para H-5 y por último en la región aromática se mostró en el intervalo entre 7.34 y 7.50 ppm una señal múltiple que integró para cinco protones (Figura 7). Los datos espectroscópicos de la dioxolanona (2*S*,5*S*)-58b coincidieron con los reportados.^{36,37}

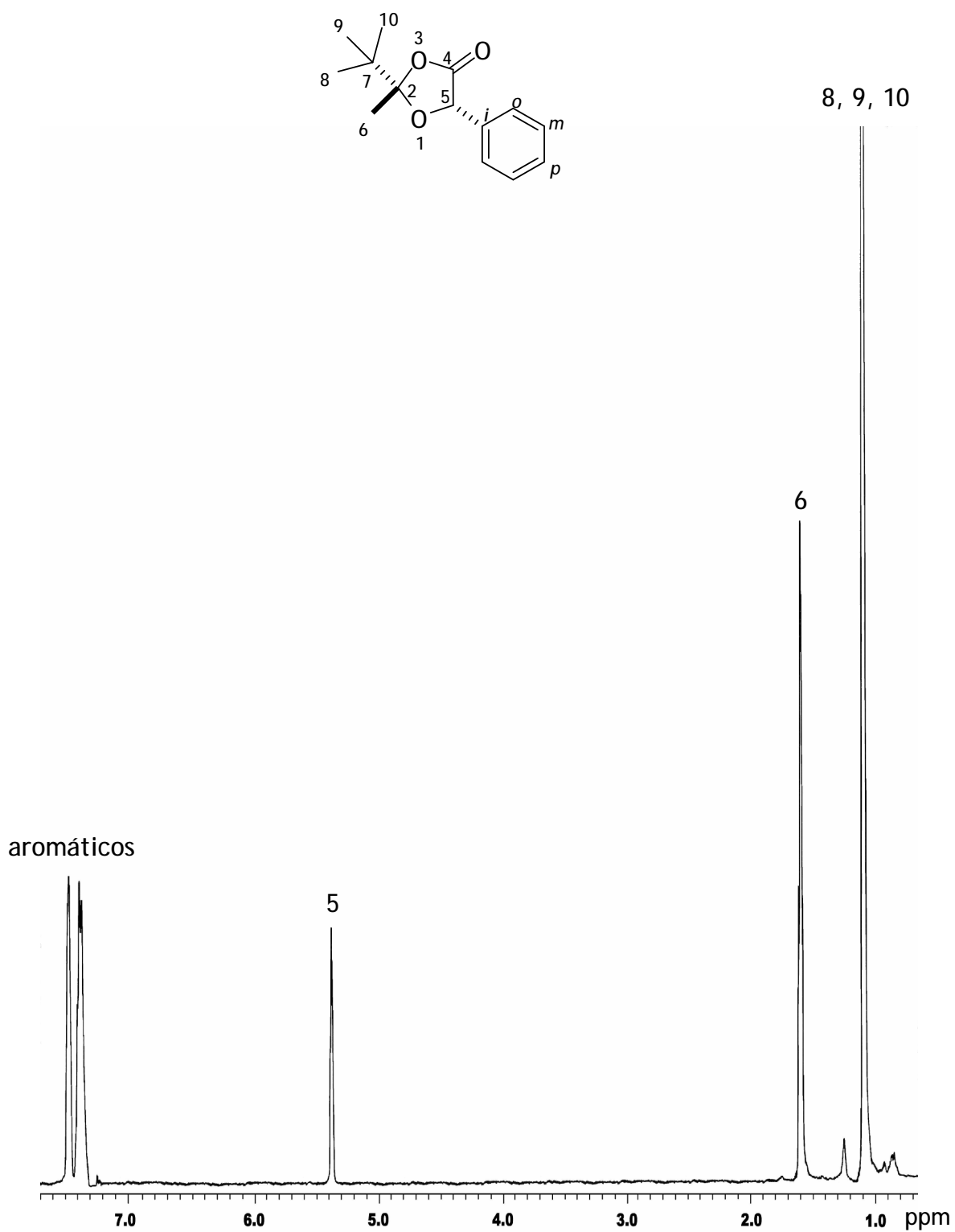
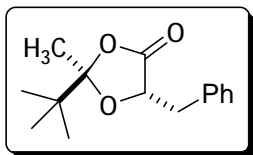


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de (2S,5S)-58b en CDCl_3 .

4.3.3 (2*R*,5*S*)-5-bencil-2-*terc*-butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (59a).



En el espectro de RMN de ^1H para la dioxolanona (2*R*,5*S*)-59a se observó en 0.95 ppm la señal simple característica del grupo *terc*-butilo para H-8, H-9 y H-10, en 1.04 ppm otra señal simple que integró para tres protones para H-6, en 3.08 ppm una señal doble de dobles con $J = 14.5, 5.1$ Hz para H-11a, en 3.14 otra señal doble de dobles con $J = 14.5, 5.1$ Hz para H-11b, en 4.66 ppm una señal triple que integró para un protón con una constante de acoplamiento de 5.1 Hz que correspondió a H-5 y finalmente entre 7.24 y 7.32 ppm una señal múltiple que integró para cinco protones del anillo aromático (Figura 8).

El espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (2*R*,5*S*)-59a (Figura 9) presentó las señales correspondientes al grupo metilo C-6 en 22.1 ppm, para los átomos C-8, C-9 y C-10 del grupo *terc*-butilo se observó una señal en 24.5 ppm, en 38.6 ppm la señal de C-11, en 40.3 ppm una señal para C-7, en 77.1 ppm se observó una señal para C-5, una señal en 116.7 ppm para C-2, en 127.1 ppm una señal para C-*p*, para el átomo C-*o* la señal se observó en 128.4 ppm, en 130.2 ppm para C-*m*, en 135.9 se presentó la señal correspondiente al C-*i* y finalmente en 173.0 ppm se observó la señal del carbonilo C-4.

La asignación de las señales se confirmó mediante un experimento HETCOR, en el cual se pudo observar que la señal en 0.95 ppm correspondiente a los hidrógenos de los metilos H-8, H-9 y H-10 correlacionó con la señal en 24.5 ppm; mientras que la señal en 1.04 ppm asignada a los hidrógenos del metilo H-6 correlacionó con la señal en 22.1 ppm; la señal doble de dobles en 3.08 ppm y la señal en 3.14 ppm con la misma multiplicidad asignada a H-11 correlacionó con la señal en 38.6 ppm y la señal triple en 4.66 ppm correlacionó con la señal en 77.12 (Figura 10).

El análisis por difracción de rayos-X de monocristal para el compuesto 59a confirmó la estereoquímica *trans* entre los grupos *terc*-butilo y bencilo, lo que nos permitió establecer la configuración absoluta como (2*R*,5*S*). Del mismo modo, se pudo observar que el anillo de la dioxolanona es plano cuyos ángulos diedros son C(11)-O(2)-C(1)-C(2) = -0.8(5), C(11)-O(1)-C(2)-C(1) = -6.5(4), O(2)-C(1)-C(2)-O(1) = 4.5 (4) y C(1)-O(2)-C(11)-O(1) = -3.1(4). Además el grupo *terc*-butilo se observó *anti* al grupo bencilo, cuyos ángulos de torsión fueron O(2)-C(11)-C(12)-C(14) = -62.7(4), O(2)-C(11)-C(12)-C(13) = 178.8(3) y O(2)-C(11)-C(12)-C(15) = 57.1(4). Por otro lado, los ángulos de torsión del grupo bencilo fueron C(2)-C(3)-C(4)-C(9) = 72.1 y C(2)-C(3)-C(4)-C(5) = -99.9(5) (Figura 11).

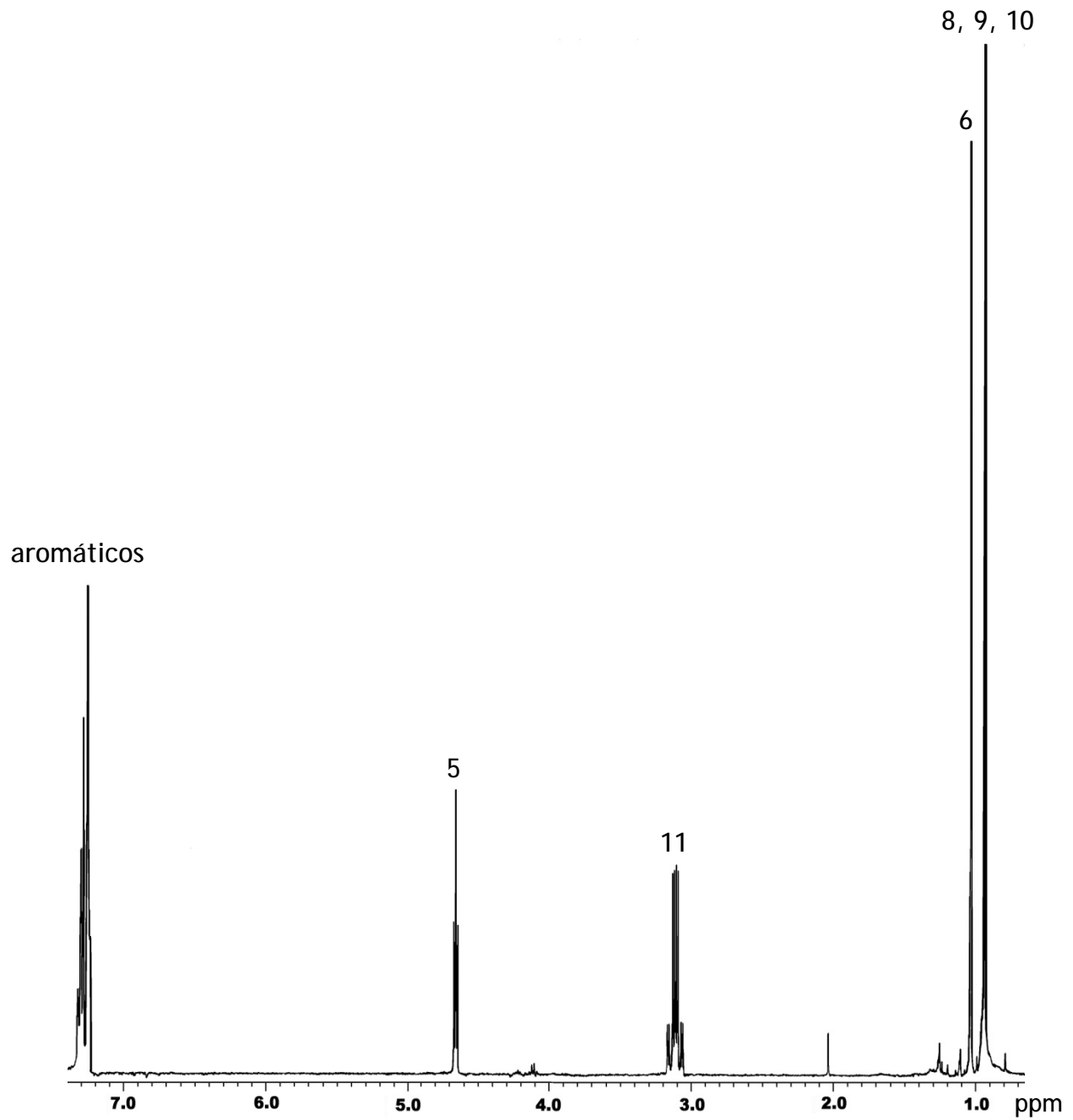
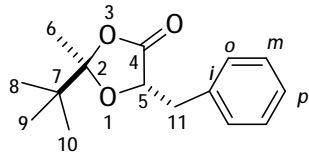


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de (2*R*,5*S*)-59a en CDCl_3 .

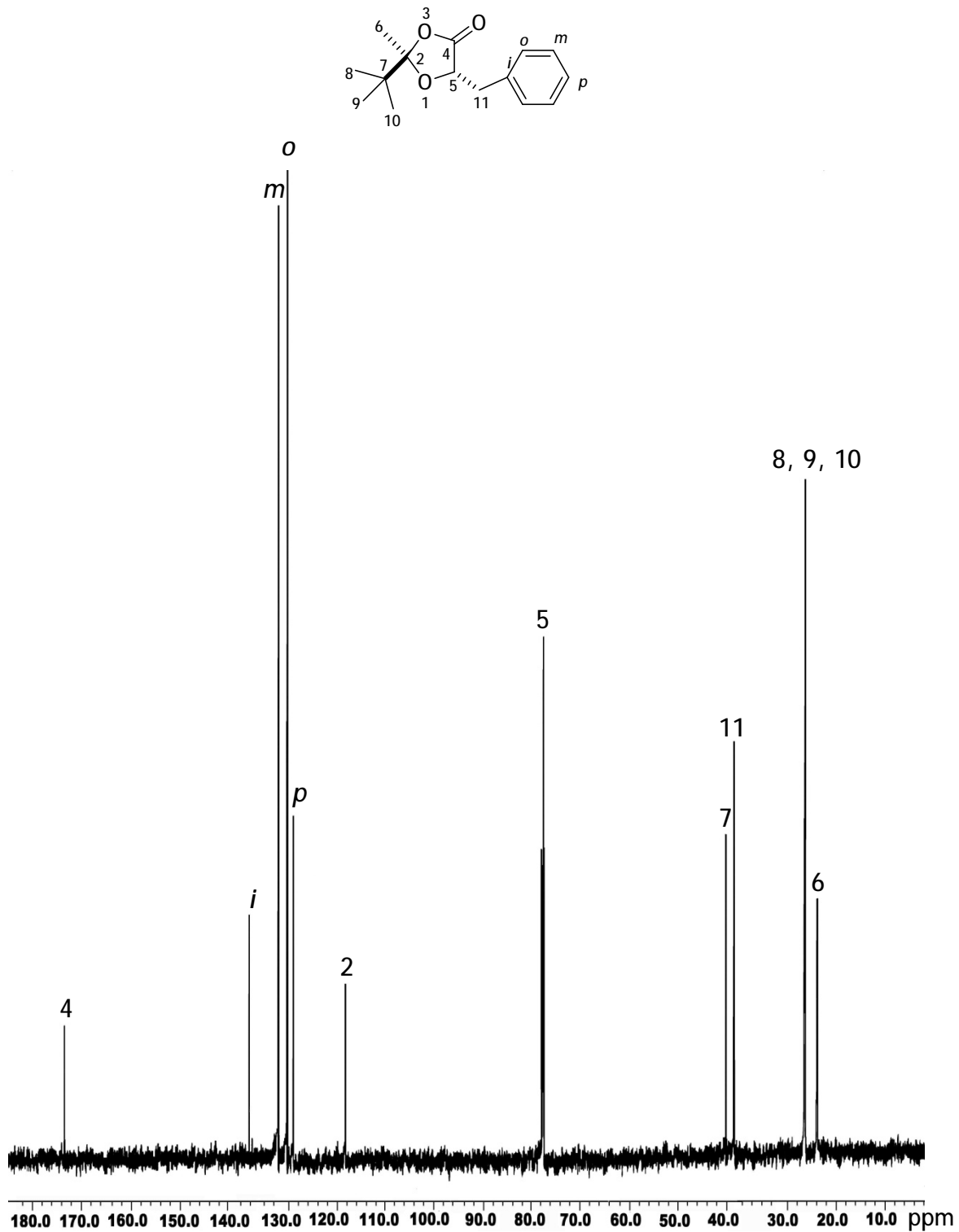


Figura 9. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de (2*R*,5*S*)-59a en CDCl₃.

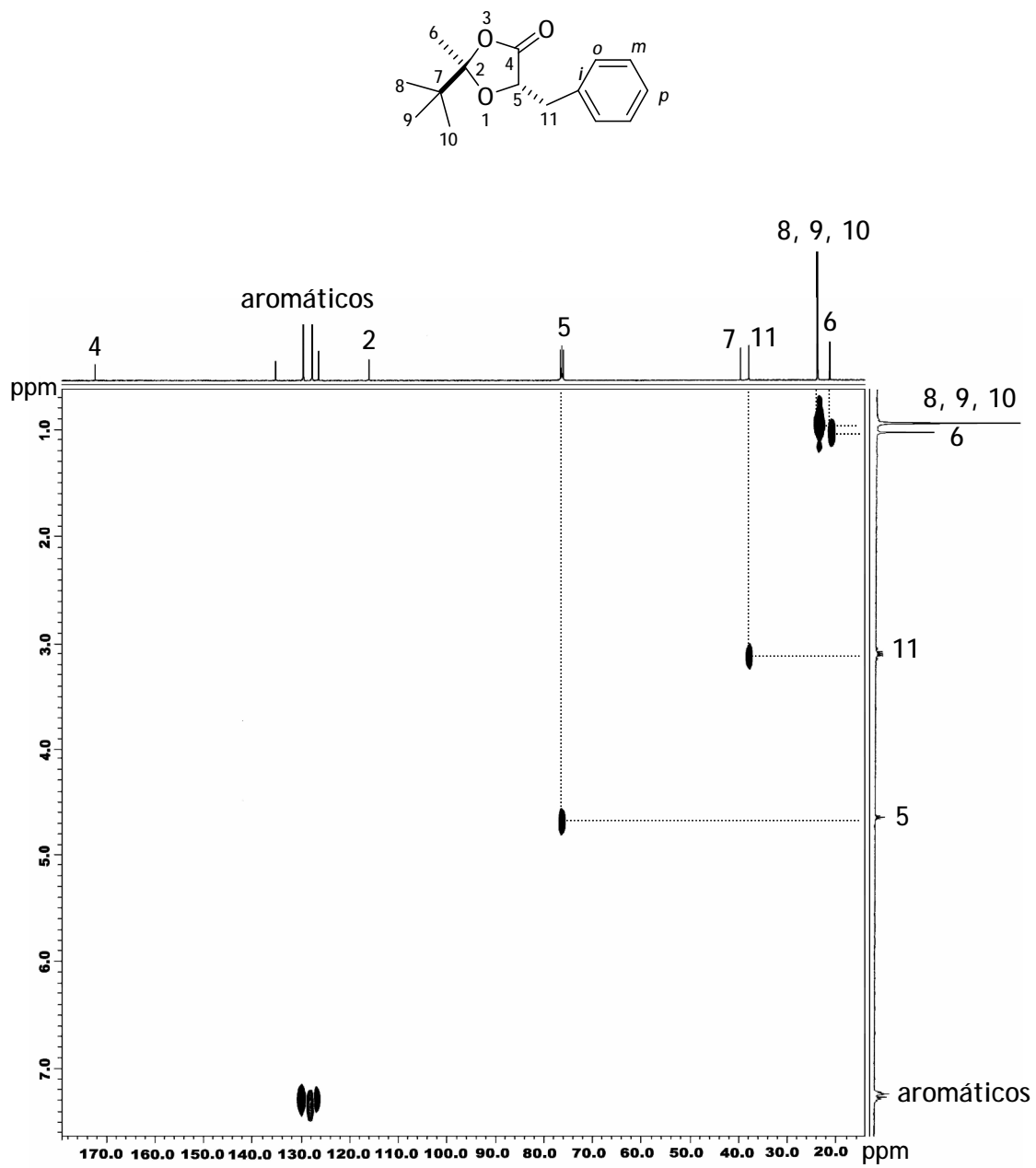


Figura 10. Espectro HETCOR de (2R,5S)-59a en CDCl₃.

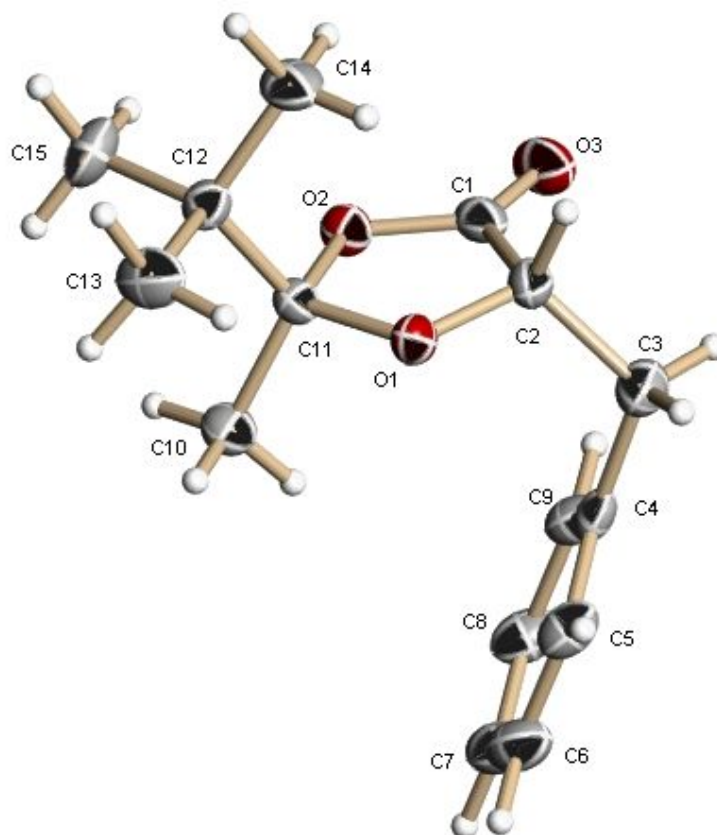
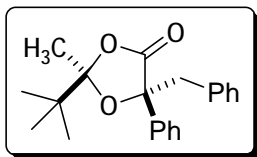


Figura 11. Perspectiva molecular obtenida mediante difracción de rayos-X de monocristal para el compuesto (2*R*,5*S*)-59a.

4.3.4 (2*R*,5*R*)-5-bencil-2-*terc*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (61a)



El espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*R*, 5*R*)-61a (Figura 12) mostró una señal simple en 0.86 ppm que integró para nueve protones y se asignó al grupo *terc*-butilo H-8, H-9 y H-10, en 1.18 ppm una señal simple para el grupo metilo H-6, en 3.19 y 3.42 ppm se observó un sistema AB con $J = 13.9$ Hz asignado a los protones H-11b y H-11a, por último se observó una señal múltiple que integró para diez protones del anillo aromático entre 6.93 y 7.67 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 13) se observaron las señales correspondientes al grupo metilo C-6 en 22.9 ppm, para los átomos del grupo *terc*-butilo C-8, C-9 y C-10 se observó una señal en 25.1 ppm, en 39.5 ppm una señal para C-11, en 49.3 ppm una señal para C-7, C-5 se observó en 84.1 ppm, C-2 en 116.1 ppm, en la región de los aromáticos se observó una señal en 125.2 ppm para C-*o-o'*, en 127.3, 127.8, 128.3, 131.1, 135.0 y 139.7 ppm las señales para C-*p*, C-*p'*, C-*m-m'* y C-*i* y C-*i'* respectivamente y finalmente para el grupo carbonilo C-4 se observó una señal con un desplazamiento de 173.3 ppm.

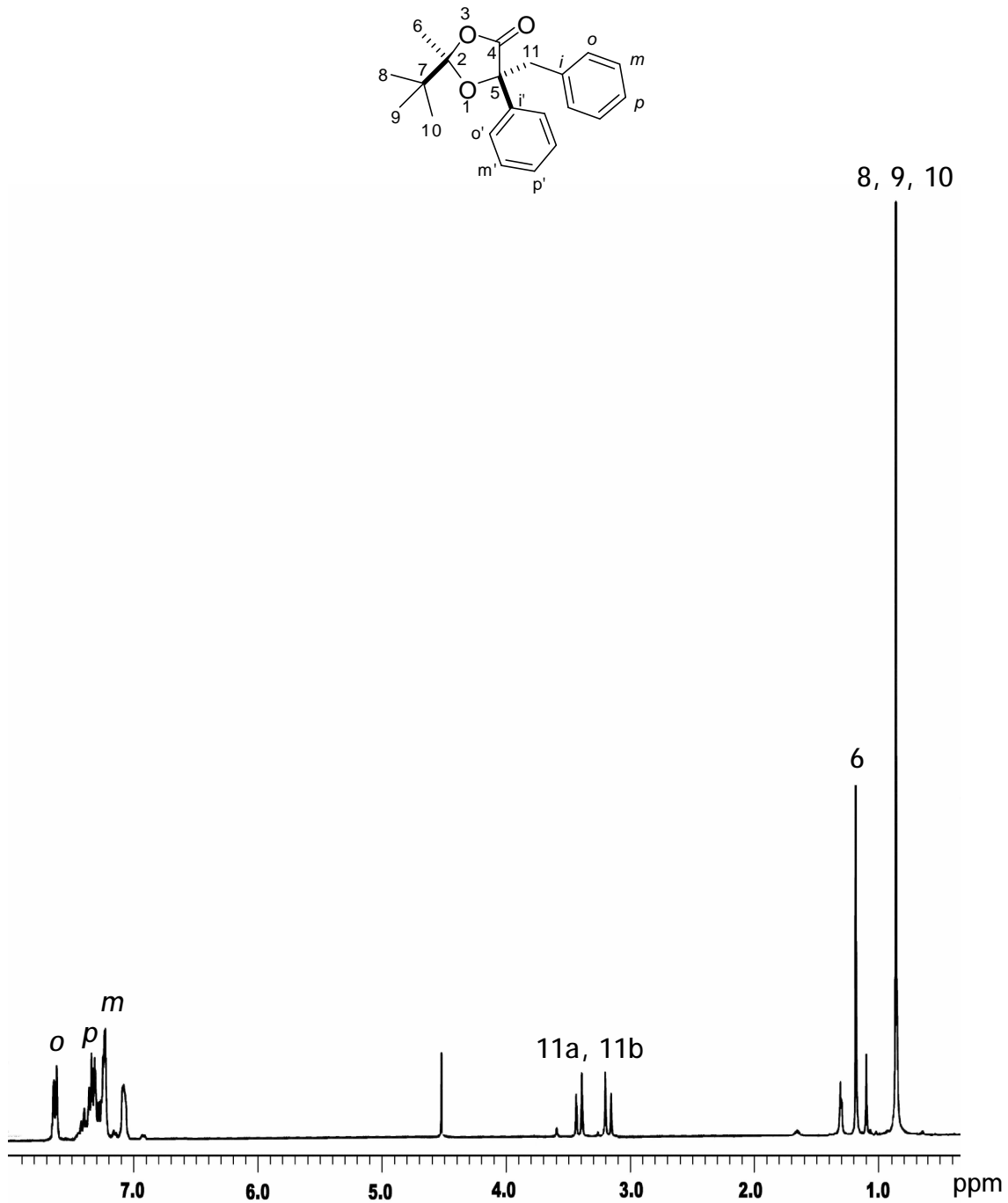


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) de (2R,5R)-61a en CDCl₃.

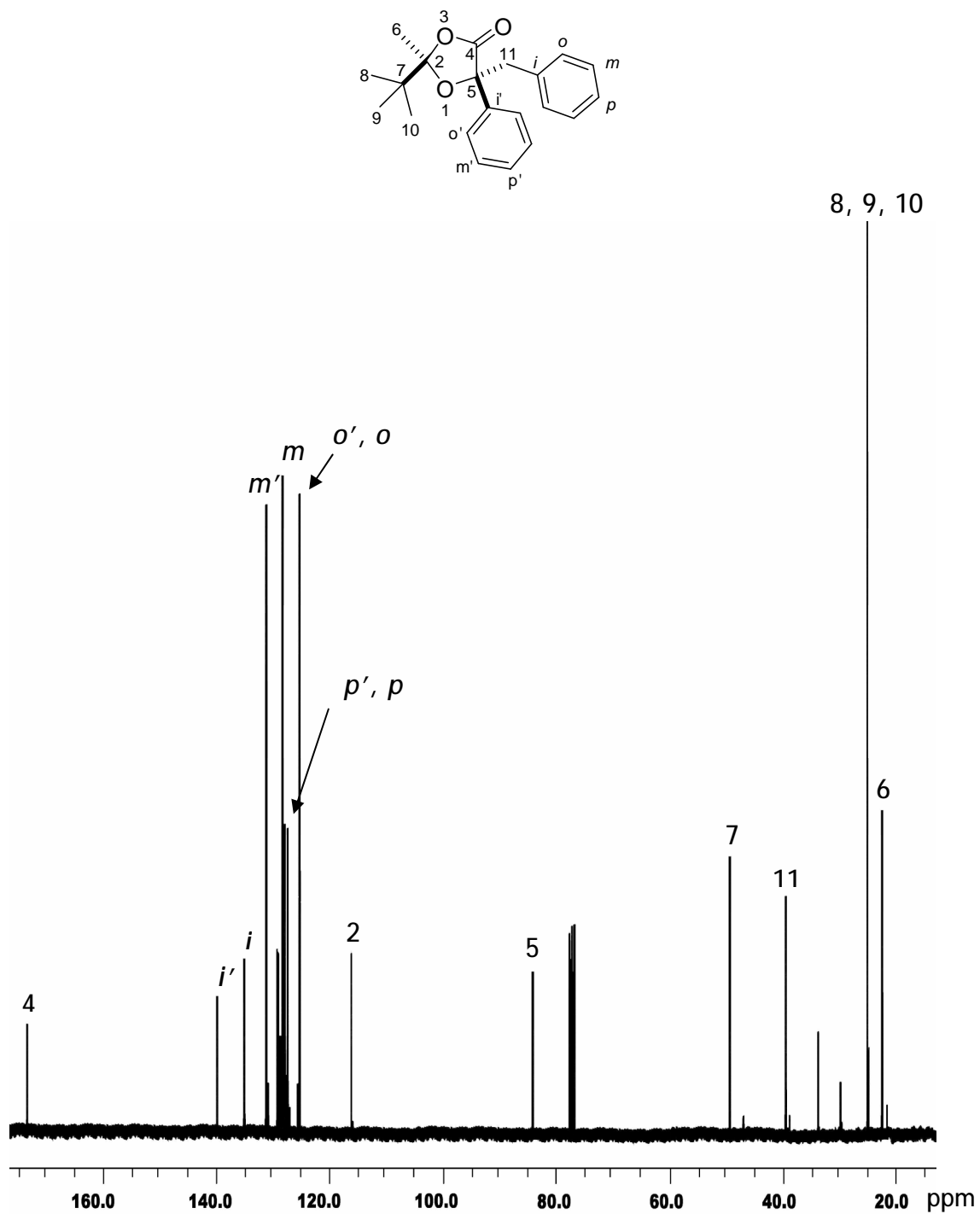
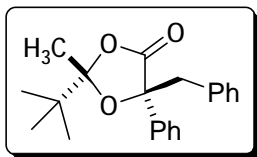


Figura 13. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) de (2R,5R)-61a en CDCl₃.

4.3.5 (2*S*,5*S*)-5-bencil-2-*terc*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (61b)



En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*S*, 5*S*)-61b (Figura 14) se observó una señal simple en 0.81 ppm para el grupo *terc*-butilo H-8, H-9 y H-10, en 1.14 ppm una señal simple que integró para 3H para H-6, un sistema AB en 3.13 y 3.37 ppm ($J = 13.9$ Hz) asignado a los protones H-11b y H-11a respectivamente, finalmente se observó una señal múltiple que integró para diez protones del anillo aromático entre 7.02 y 7.64 ppm.

El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15) mostró las señales correspondientes para C-6 en 22.4 ppm, para los átomos C-8, C-9 y C-10 se observó una señal en 25.0 ppm, en 39.4 para C-11, en 49.2 ppm una señal para C-7, en 84.1 ppm se observó una señal para C-5; una señal en 116.0 ppm para C-2, en la región de los aromáticos se observó una señal en 125.1 ppm para C-*o-o'*, en 127.2, 127.7, 128.1, 131.0, 134.9 y 139.7 ppm las señales correspondientes a C-*p*, C-*p'*, C-*m-m'* y C-*i* y C-*i'* respectivamente y por último en 173.2 ppm la señal correspondiente al carbonilo C-4.

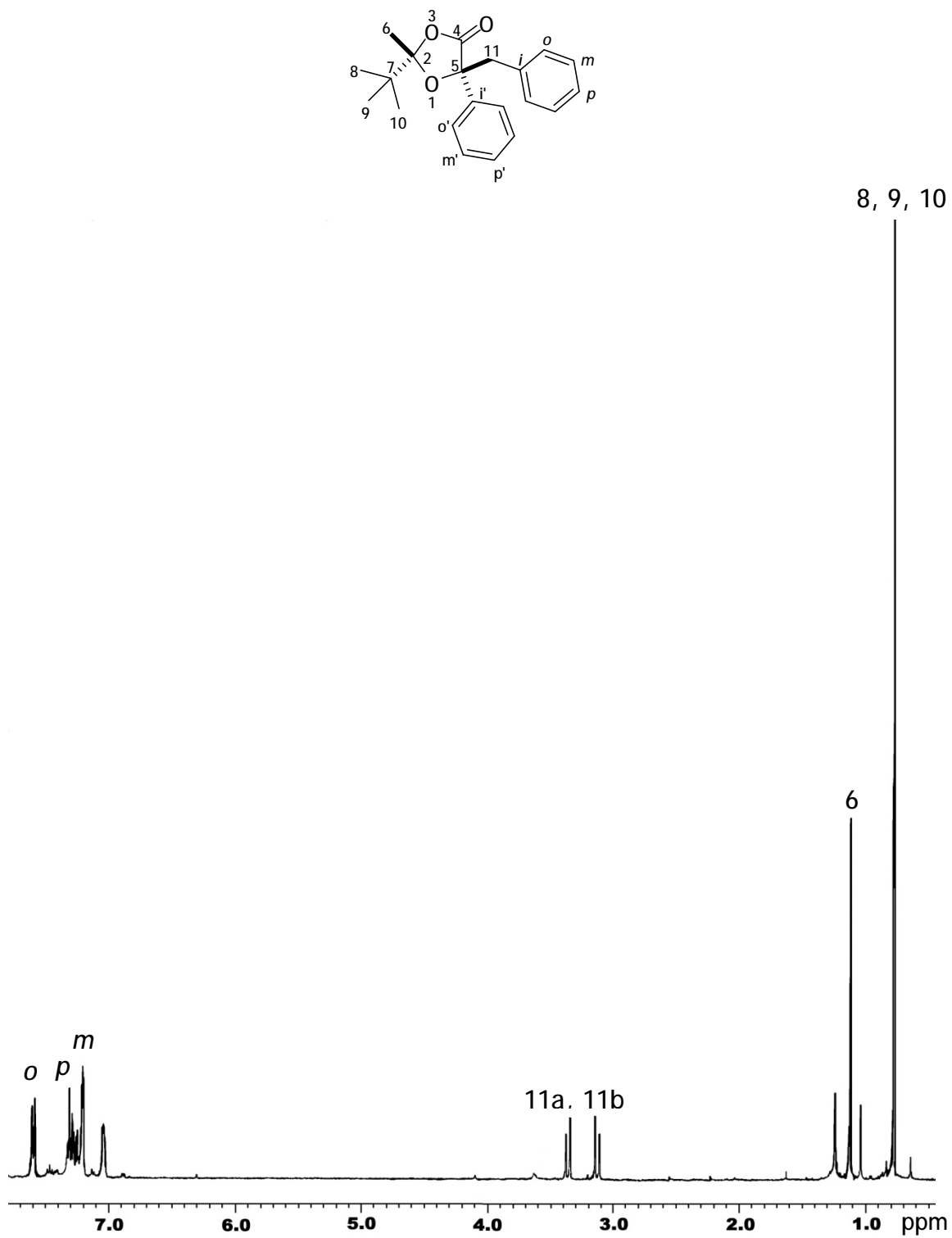


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2S,5S)-61b en CDCl₃.

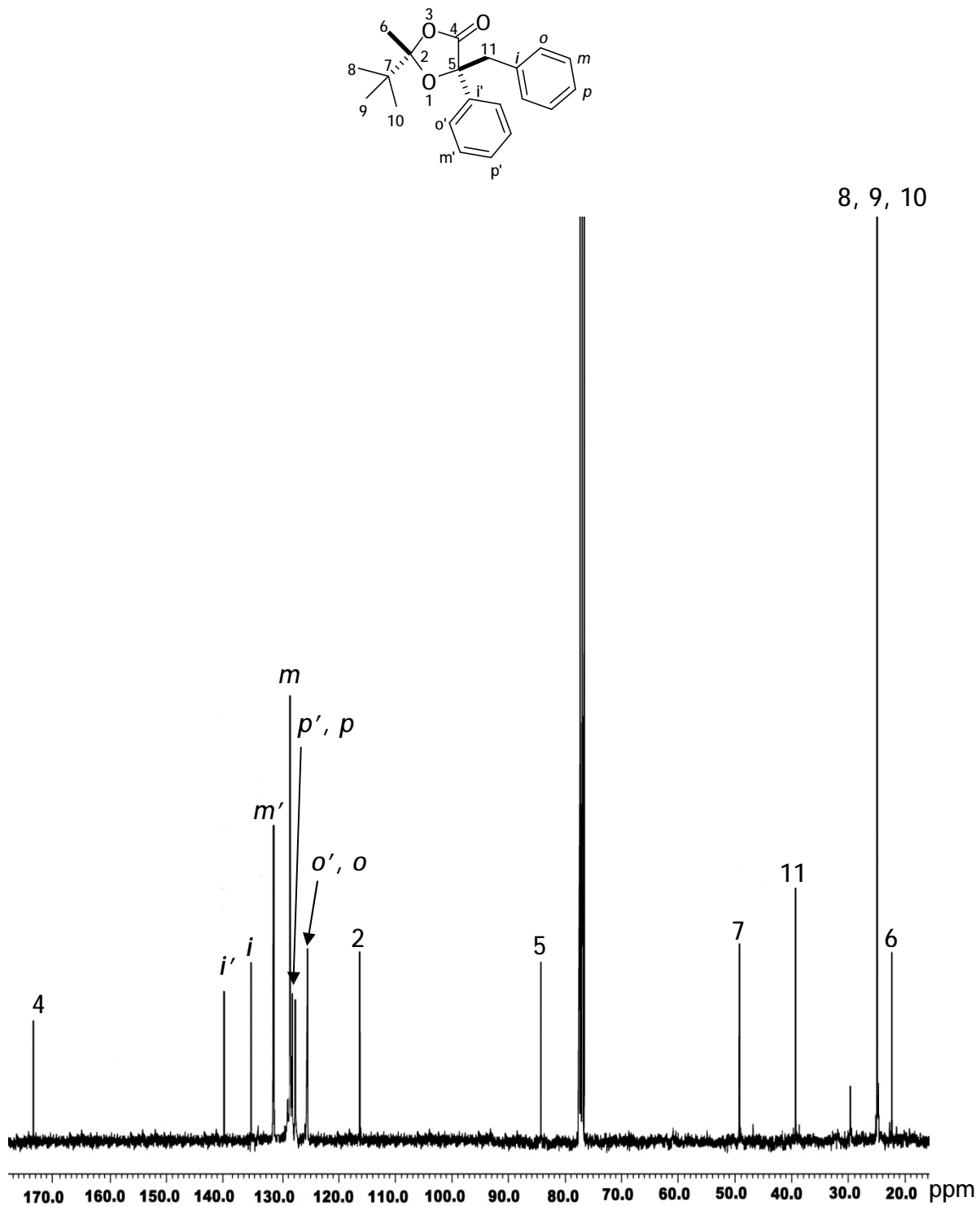
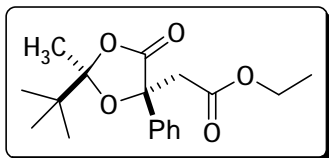


Figura 15. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de (2S,5S)-61b en CDCl₃.

4.3.6 (2*R*,5*R*)-2-*terc*-butil-5-(etilacetato)-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (62a)



El espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*R*,5*R*)-62a mostró en 0.84 ppm una señal simple que integró para los 9H de H-8, H-9 y H-10, en 1.17 ppm una señal triple con $J = 7.0$ Hz que integró para 2H y se asignó a H-14, una segunda señal simple se observó en 1.64 ppm y se asignó a H-6, en 3.01 ppm se encontró un sistema A_2 que correspondió a H-11, una señal cuádruple ($J = 7.0$ Hz) fue observada en 4.08 ppm y se asignó a H-13 y de 7.24 a 7.70 ppm las señales para los hidrógenos del anillo aromático (Figura 16).

En el espectro de RMN de ^{13}C para el mismo compuesto se observó una señal en 14.1 ppm para C-14, en 22.1 ppm para C-6, en 25.1 ppm para C-8, C-9 y C-10, en 39.5 ppm para C-7, en 47.7 ppm para C-11, en 61.0 ppm para C-13, en 80.6 para C-5, en 116.3 una señal para C-2 y a frecuencias altas en 125.0, 128.1, 128.4 y 139.1 ppm las señales correspondientes a los átomos de carbono del grupo fenilo C-*o*, C-*p*, C-*m* y C-*i* respectivamente, en 168.4 ppm una señal para el átomo C-12 y en 171.9 ppm la señal del carbonilo C-4 (Figura 17).

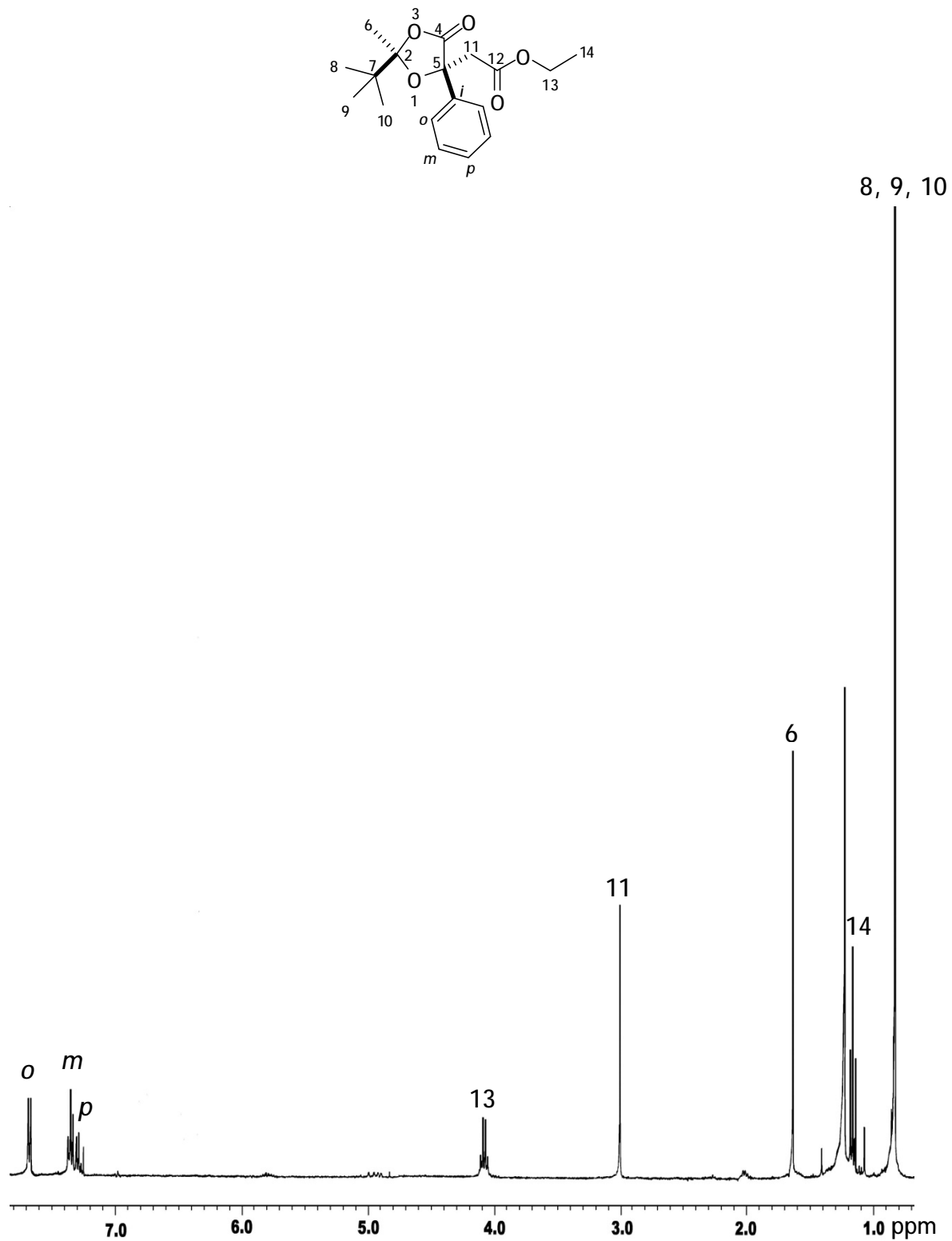


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) de (2*R*,5*R*)-62a en CDCl_3 .

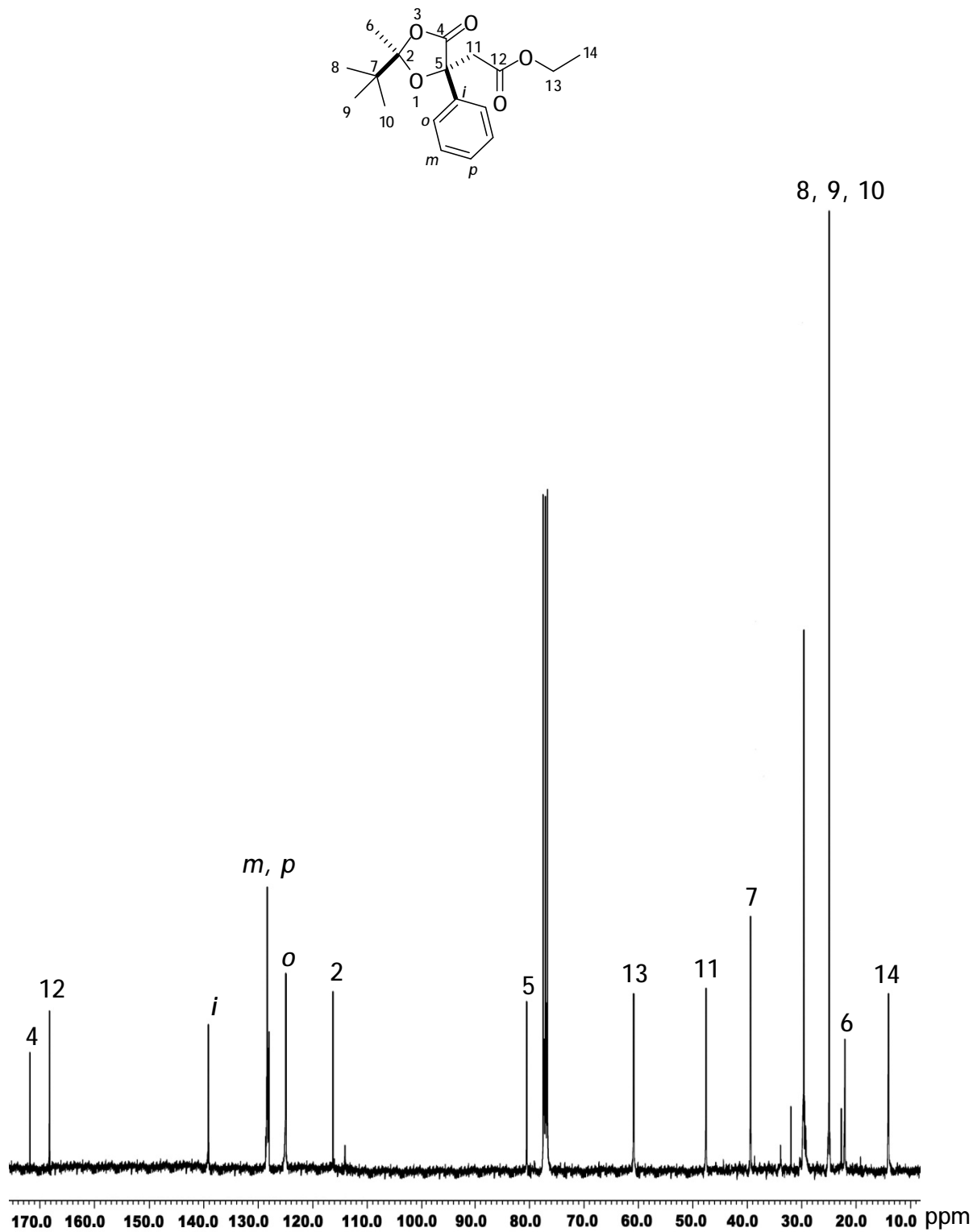
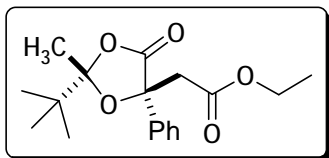


Figura 17. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de (2R,5R)-62a en CDCl₃.

4.3.7 (2*S*,5*S*)-2-*terc*-butil-5-(etilacetato)-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (62b).



En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*S*,5*S*)-62b se observó a frecuencias bajas la señal característica del grupo *terc*-butilo cuyo desplazamiento fue de 0.84 ppm y se asignó a H-8, H-9 y H-10, en 1.17 ppm una señal triple ($J = 7.1$ Hz) que integró para 2H y se asignó a H-14, en 1.64 ppm la señal para H-6, en 3.01 ppm se encontró una señal simple que integró para los dos protones del sistema A_2 y fue asignada a H-11, una señal cuádruple con $J = 7.1$ Hz fue observada en 4.08 ppm y se asignó a H-13, en el intervalo de 7.25 a 7.68 ppm se encontraron las señales para los hidrógenos aromáticos (Figura 18).

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 19) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado con ayuda del experimento HETCOR (Figura 20). Así, en la figura 19 se pueden observar las señales correspondientes a los átomos de carbono C-14 en 14.1 ppm, C-6 en 22.1 ppm, una señal en 25.1 ppm para C-8, C-9 y C-10, en 39.5 ppm para C-7, en 47.7 ppm para C-11, en 61.0 ppm para C-13, en 80.6 para C-5, en 116.4 para C-2 y a frecuencias altas en 125.0, 128.1, 128.4 y 139.1 ppm las señales correspondientes a los átomos de carbono del grupo fenilo C-*o*, C-*p*, C-*m* y C-*i*, finalmente las señales más desplazadas correspondieron a los grupos carbonilo de la molécula, mostrando desplazamientos en 168.4 y 171.9 para C-12 y C-4 respectivamente.

La asignación de los grupos carbonilos se realizó a través de un experimento COLOC (Figura 21). La señal en 168.4 ppm se asignó al grupo carbonilo del acetato pues mostró correlación a dos enlaces con la señal en 3.01 ppm debidas a los hidrógenos del grupo metileno H-11. Una vez asignada la señal correspondiente al átomo C-12 se pudo determinar que la señal en 171.9 ppm corresponde al grupo carbonilo C-4 del anillo de la dioxolanona, lo cual se puede confirmar al comparar los desplazamientos antes descritos de compuestos de estructura similar.

La configuración absoluta del compuesto se determinó a través de un experimento NOESY (Figura 22), en el cual se observa que el grupo *terc*-butilo correlacionó con las señales del grupo aromático de la molécula, lo cual indicó que ambos grupos se encuentran del mismo lado y y de ésta manera se pudo proponer la configuración (2*S*,5*S*).

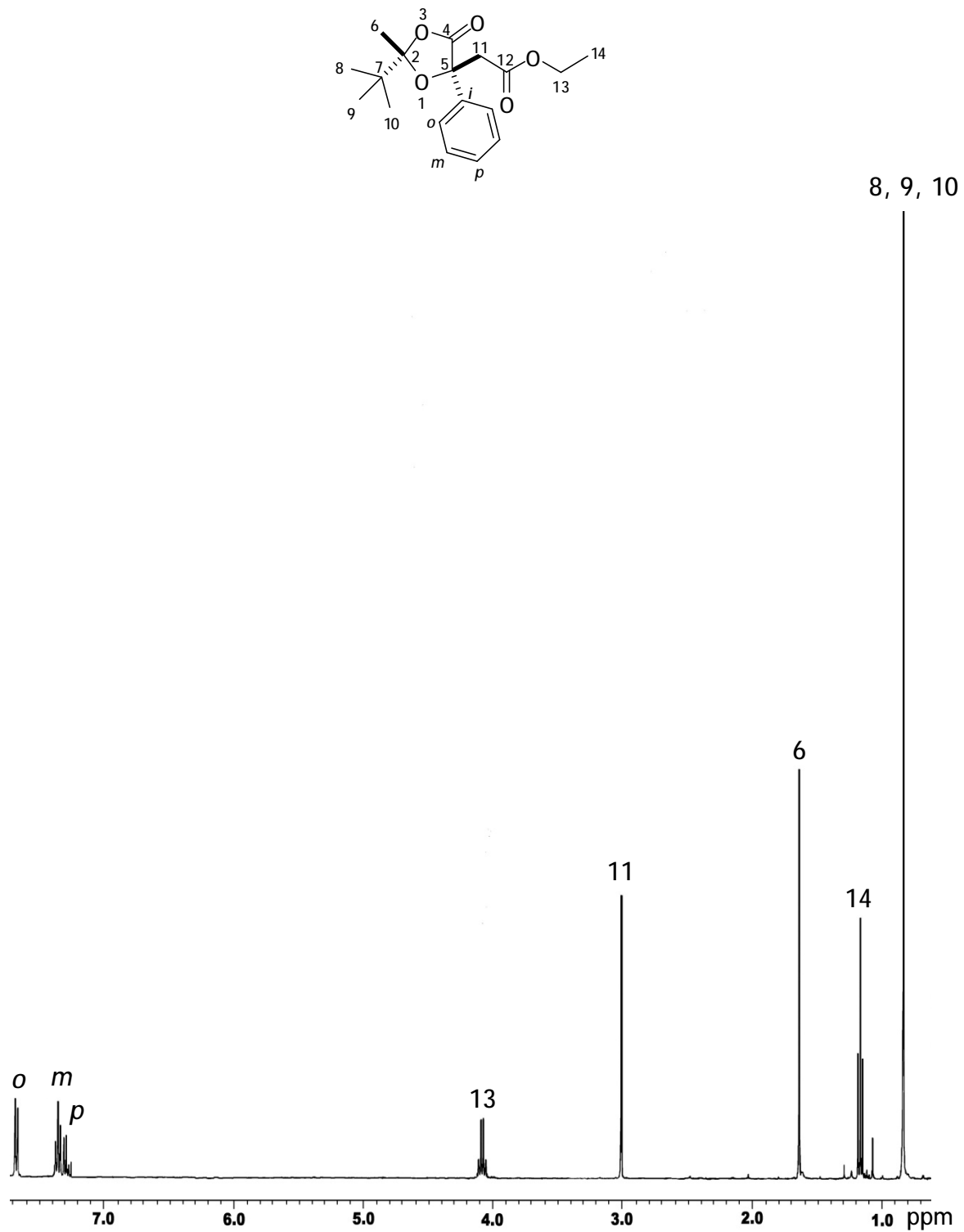


Figura 18. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2S,5S)-62b en CDCl₃.

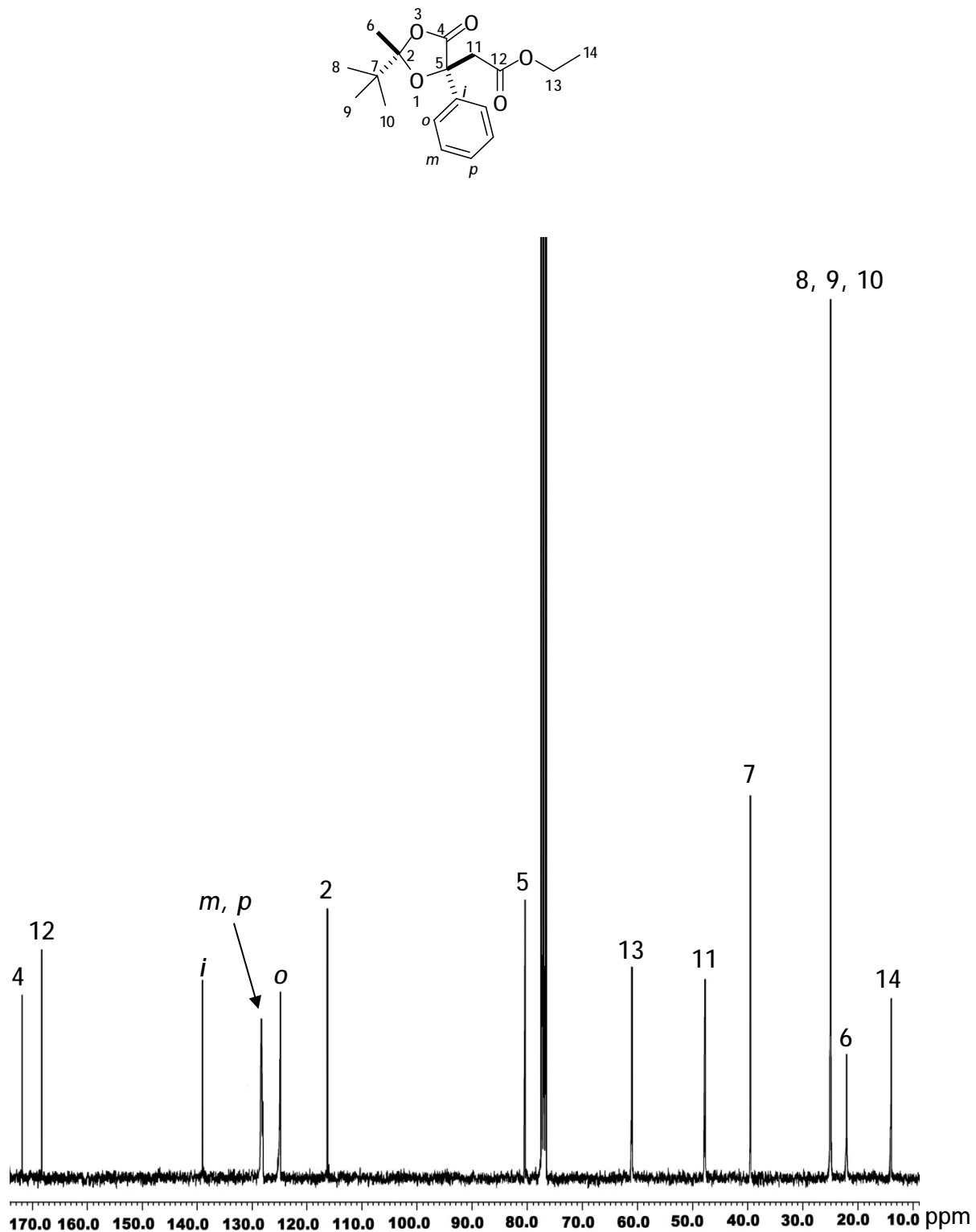


Figura 19. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de (2S,5S)-62b en CDCl₃.

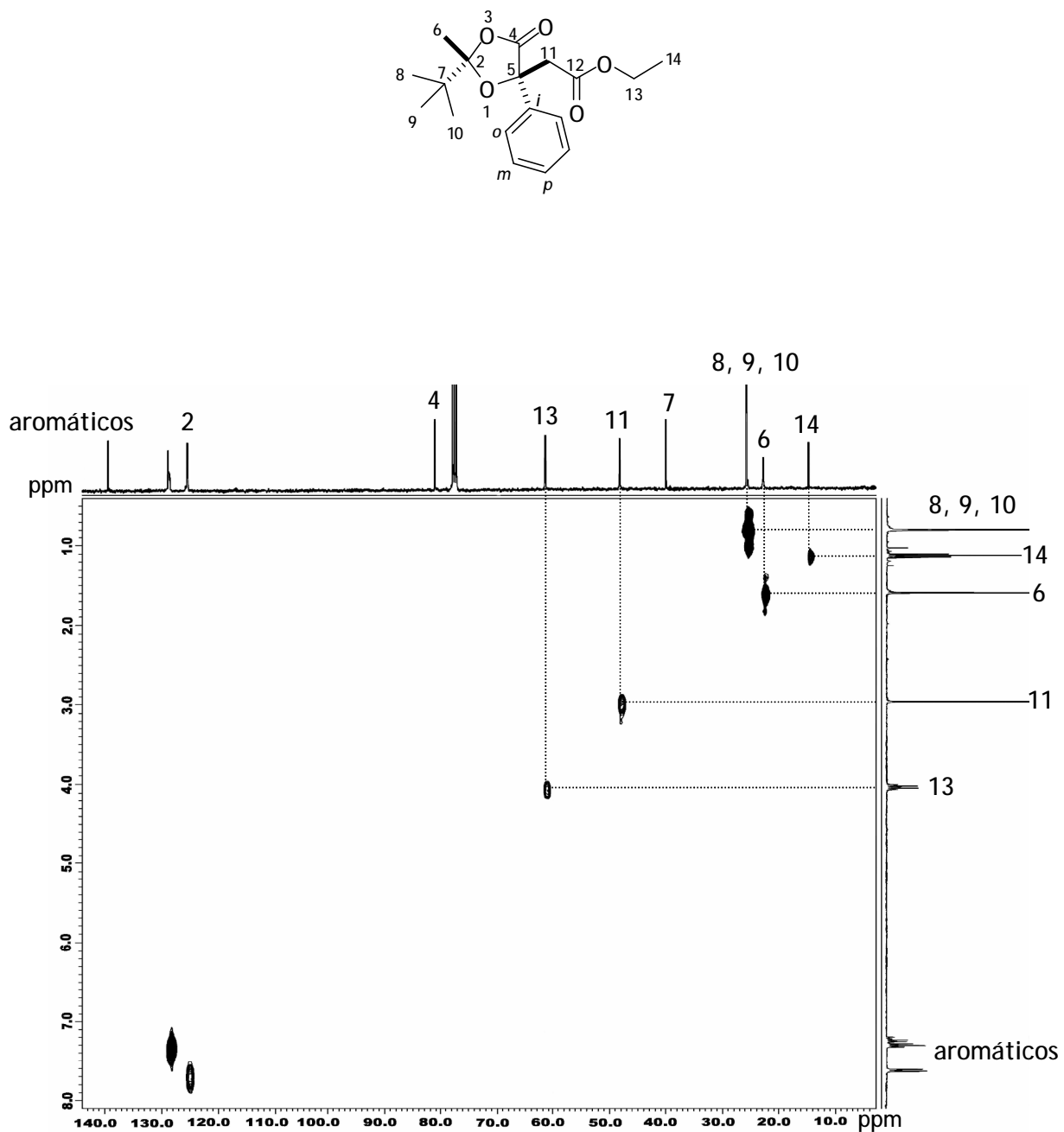


Figura 20. Espectro HETCOR de (2S,5S)-62b en CDCl₃.

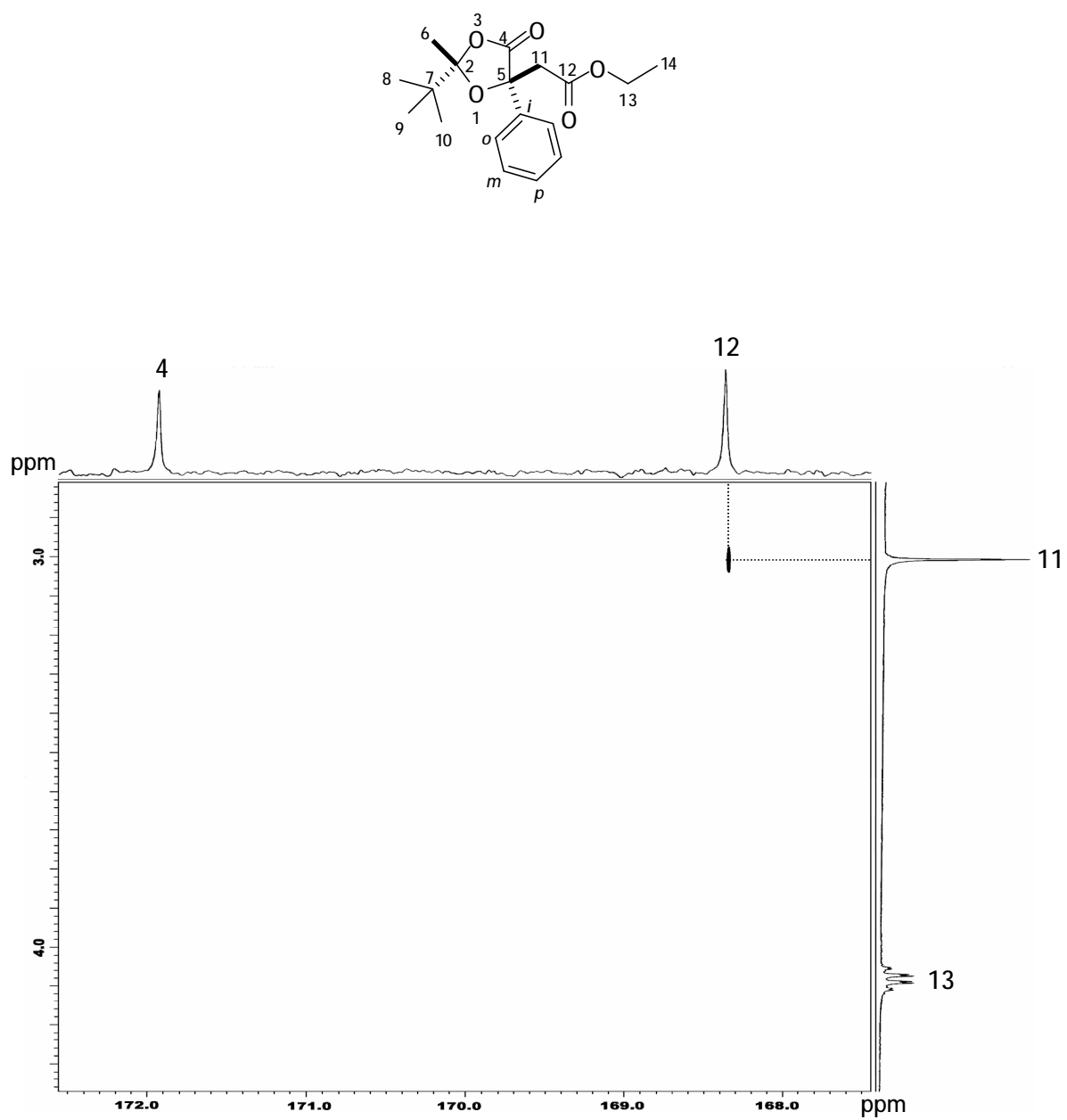


Figura 21. Fragmento del diagrama de correlación COLOC ^1H - ^{13}C de (2*S*,5*S*)-62b en CDCl_3 a 400 MHz.

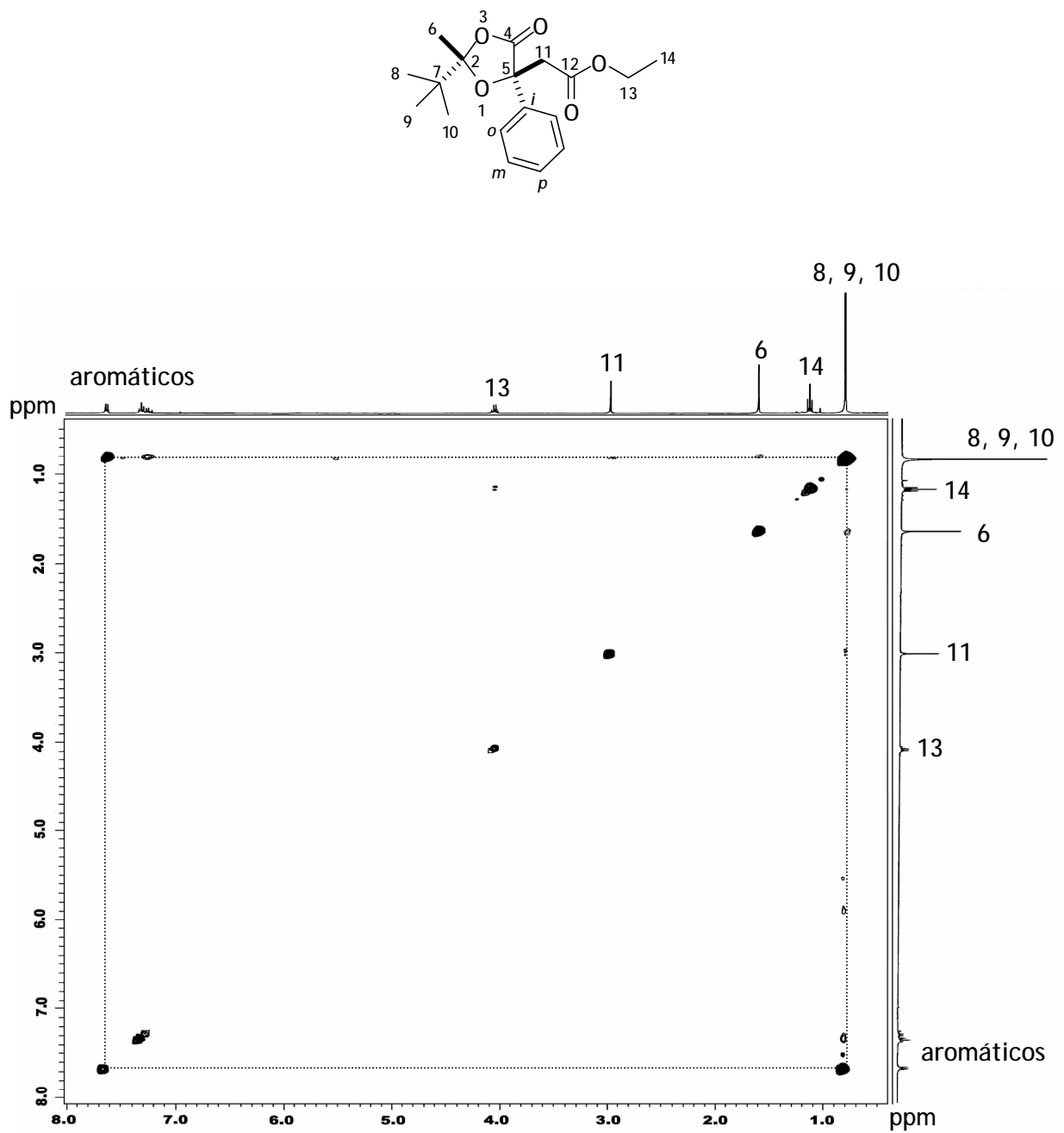
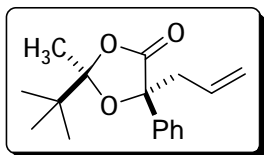


Figura 22. Espectro NOESY de (2*S*,5*S*)-62b en CDCl₃.

4.3.8 (2*R*,5*R*)-5-alil-2-*terc*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (63a)



El espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*R*,5*R*)-63a (Figura 23) mostró una señal simple en 0.82 ppm que integró para nueve protones y se asignó a H-8, H-9 y H-10, en 1.60 ppm una señal simple que integró para 3-H de H-6, en 2.69 ppm una señal doble con $J = 7.3$ Hz que integró para dos protones y se asignó a H-11, en 4.95 ppm una señal doble con $J = 17.0$ Hz que integró para 1H y se asignó a H-13_{trans}, en 5.02 ppm otra señal doble con $J = 10.3$ Hz que integró para 1-H y se asignó a H-13_{cis}, en 5.56 ppm una señal múltiple para H-12 y finalmente se observó otra señal múltiple para los protones del anillo aromático entre 7.19 y 7.59 ppm.

La asignación de las señales 13a y 13b se confirmó mediante un experimento COSY (Figura 24), en el cual se pudo observar que la señal en 5.56 ppm correspondió a la señal múltiple de H-12 y que presentó un acoplamiento con las señales en 4.95 y 5.02 ppm de los hidrógenos H-13_{trans} y H-13_{cis}. Del mismo modo, se pudo observar el acoplamiento entre la señal de H-12 con las señales dobles de los protones H-11a y H-11b.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 25) se realizó a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado con ayuda del experimento HETCOR (Figura 26). En la Figura 26 se presentan las señales para los átomos de carbono; para C-6 en 23.1 ppm, para los átomos C-8, C-9 y C-10 se observó una señal en 25.0 ppm, en 39.4 ppm una señal para C-7, en 47.4 ppm para C-11, en 82.5 ppm para C-5, en 115.6 ppm para C-2, en 120.2 ppm para C-13. A frecuencias altas se observaron desplazamientos en 125.3, 127.8 y 128.2 ppm correspondientes a los átomos C-*o*, C-*p* y C-*m* respectivamente, finalmente en 131.1, 138.8 y 173.1 ppm se encontraron las señales de los átomos de C-12, C-*i* y C-4.

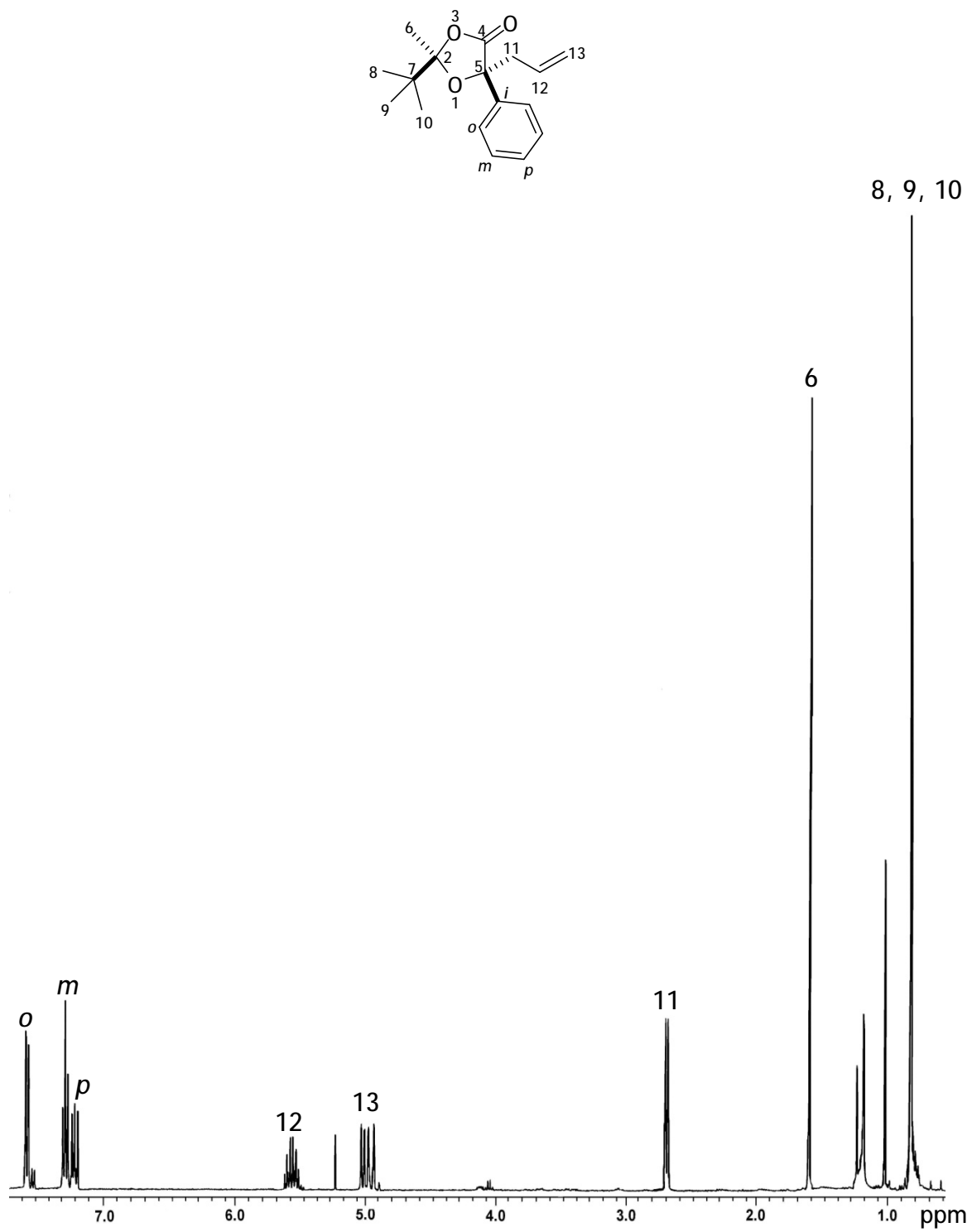


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2R,5R)-63a en CDCl₃.

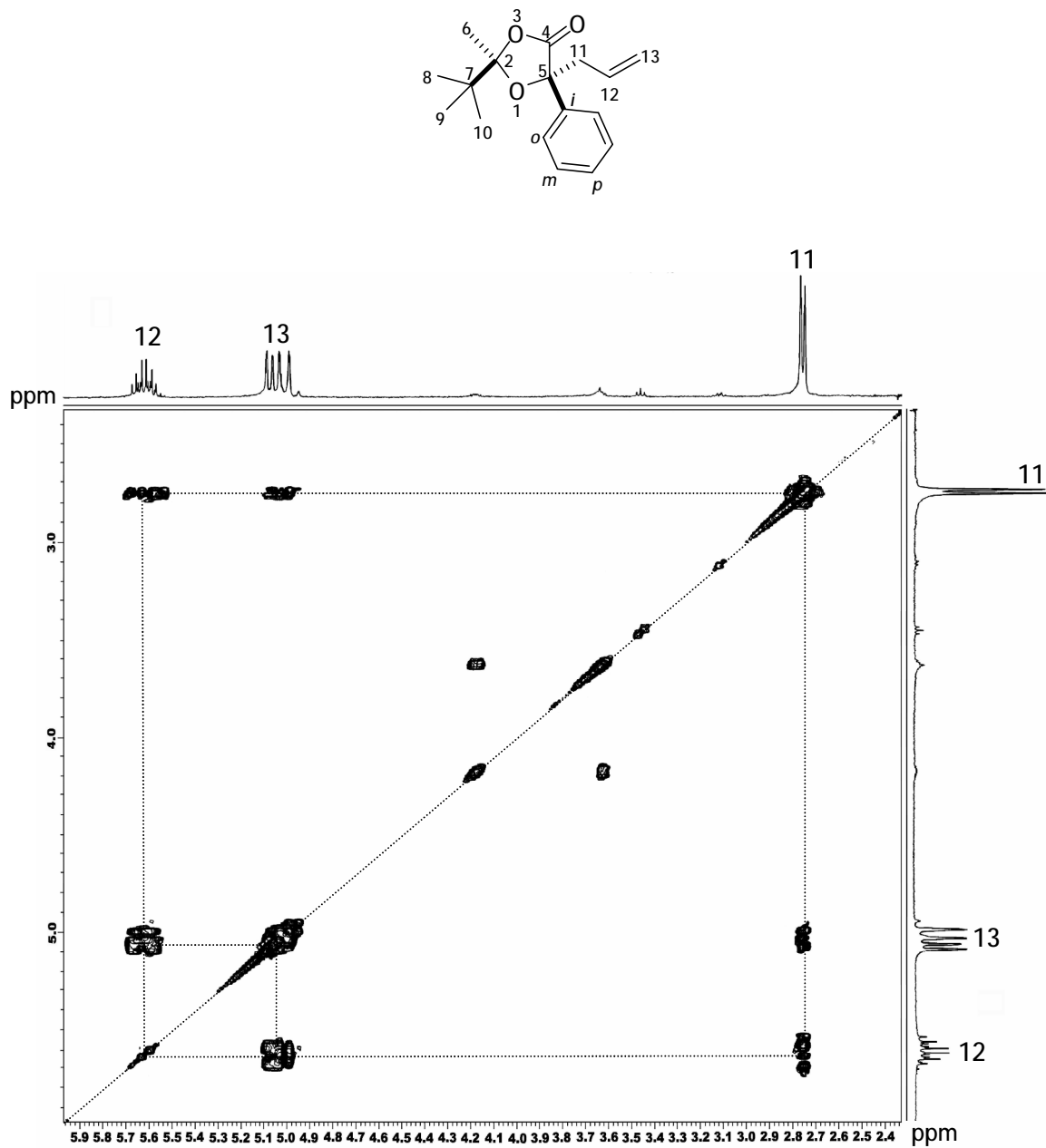


Figura 24. Fragmento del diagrama de correlación COSY para el compuesto (2R,5R)-63a en CDCl₃.

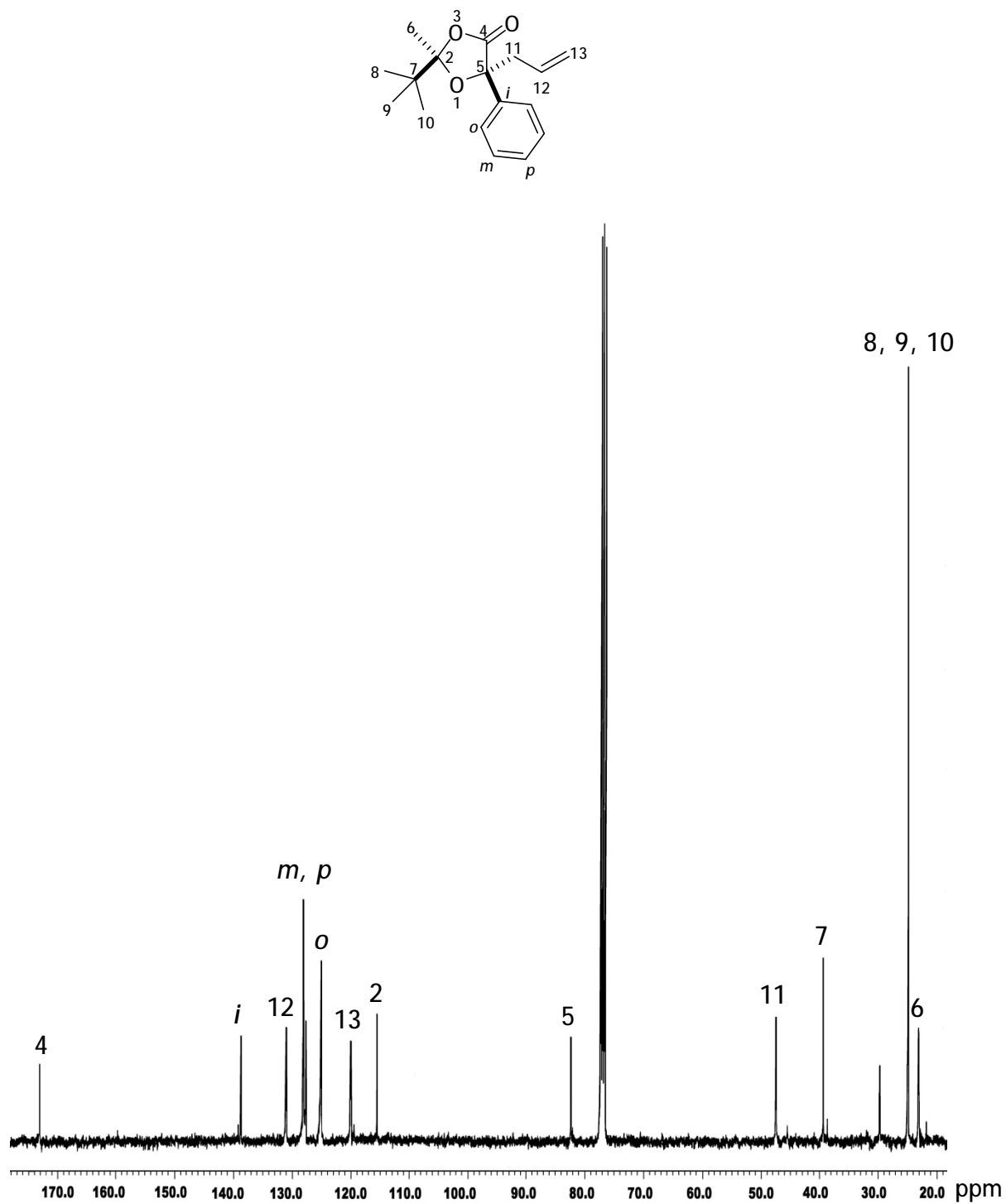


Figura 25. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de (2R,5R)-63a en CDCl₃.

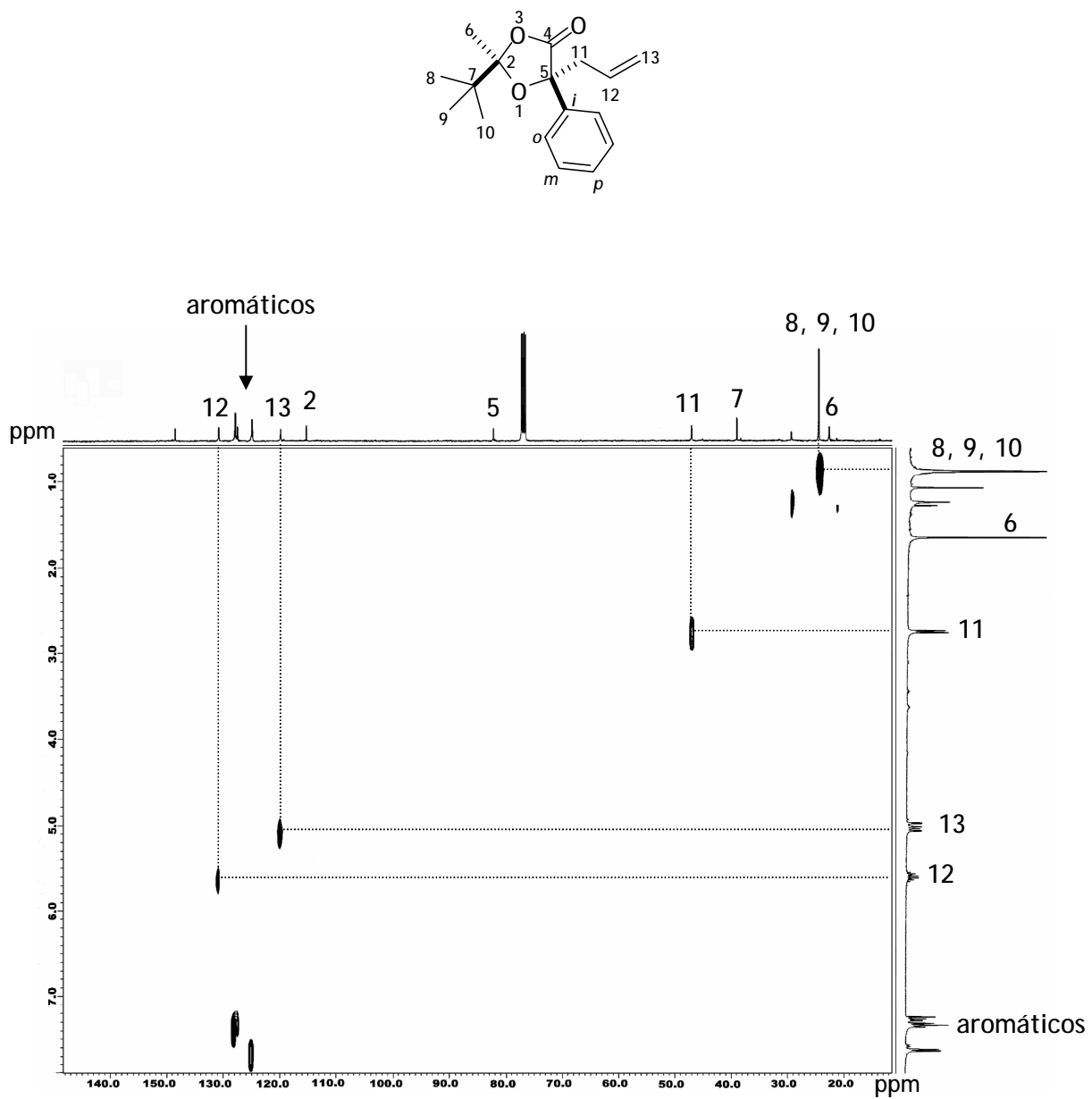
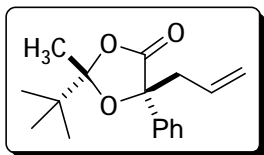


Figura 26. Espectro HETCOR para el compuesto (2R,5R)-63a en CDCl₃.

4.3.9 (2*S*,5*S*)-5-alil-2-*terc*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (63b)



El espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*S*,5*S*)-63b (Figura 27) mostró una señal simple en 0.89 ppm que integró para nueve protones y se asignó a H-8, H-9 y H-10, en 1.66 ppm una señal simple que integró para 3H asignada al grupo metilo H-6, en 2.75 ppm una señal doble con $J = 7.3$ Hz que integró para dos protones y se asignó a H-11, en 5.01 una señal doble con $J = 16.8$ Hz que integró para 1H y se asignó a H-13_{trans}, en 5.08 ppm otra señal doble con $J = 9.9$ Hz para H-13_{cis}, en 5.63 ppm se observó una señal múltiple para H-12 y finalmente se observó otra señal múltiple para los protones del anillo aromático entre 7.25 y 7.65 ppm.

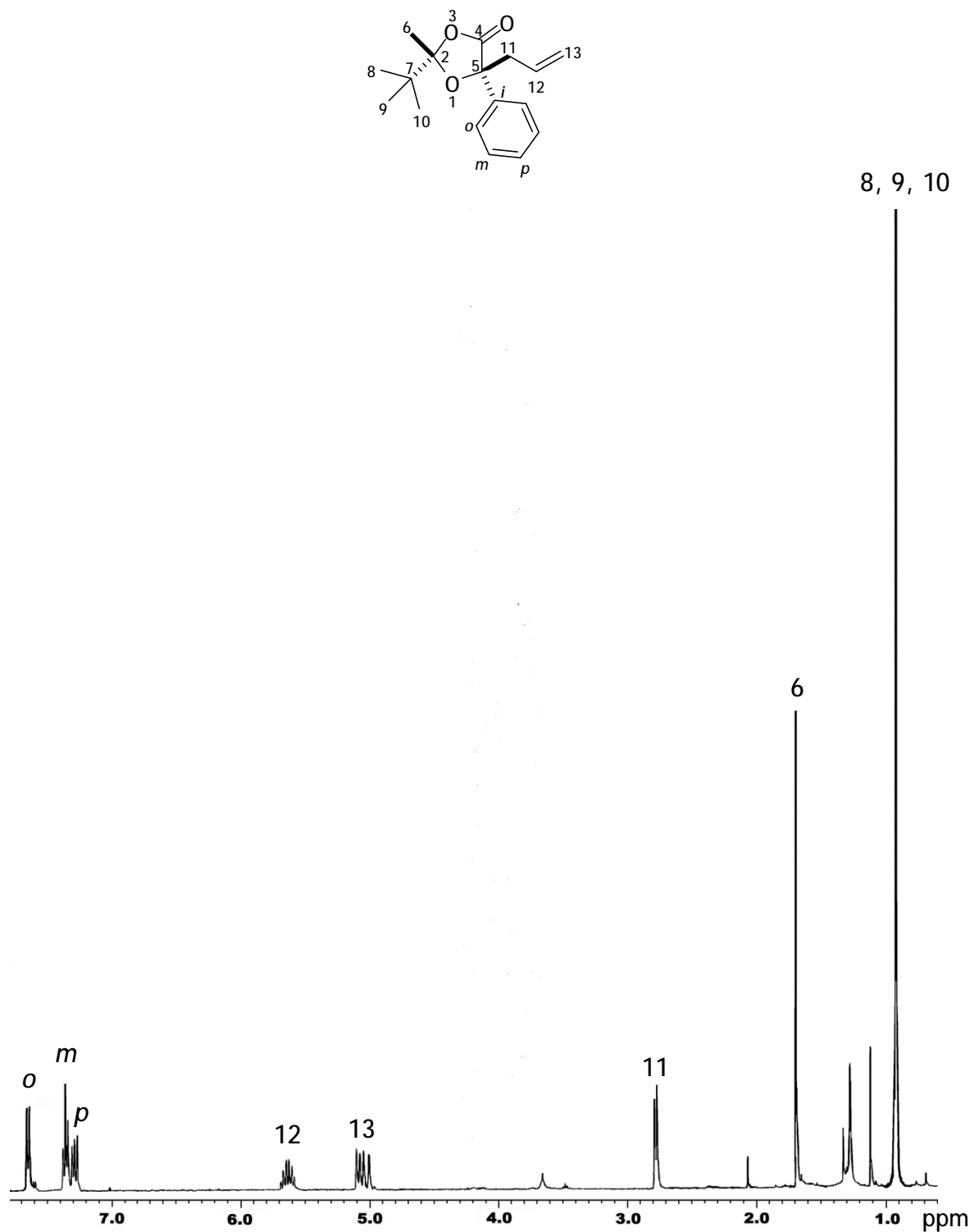
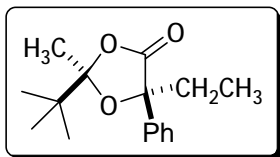


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2S,5S)-63b en CDCl₃.

4.3.10 (2*R*,5*R*)-2-*terc*-butil-5-etil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (64a)



En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*R*,5*R*)-64a se observó en 0.82 ppm una señal triple con $J = 7.5$ Hz que integró para tres protones y se asignó a H-12, en 0.92 ppm la señal característica del grupo *terc*-butilo para los átomos H-8, H-9 y H-10, en 1.66 ppm una señal simple para el grupo metilo H-6, en 2.06 ppm una señal cuádruple ($J = 7.5$ Hz) que integró para dos protones y se asignó a H-11 y finalmente entre 7.25 y 7.66 ppm se observó una señal simple para los protones del anillo aromático (Figura 28).

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 29) se realizó a partir del espectro de RMN de ^1H previamente asignado con ayuda del experimento HETCOR (Figura 30). De modo que, en la figura 29 se pudieron observar las señales correspondientes a los átomos de carbono; C-12 en 7.5 ppm, C-6 en 23.0 ppm, C-8, C-9 y C-10 en 24.9 ppm, C-11 en 35.9 ppm, C-7 en 39.4 ppm, C-5 en 82.8 ppm, C-2 en 115.1 ppm. A frecuencias altas se observaron las señales de los carbonos aromáticos C-*o*, C-*p*, C-*m* y C-*i* en 125.3, 127.6, 128.1 y 134.5 ppm respectivamente. Por último en 174.2 ppm se observó la señal del grupo carbonilo C-4.

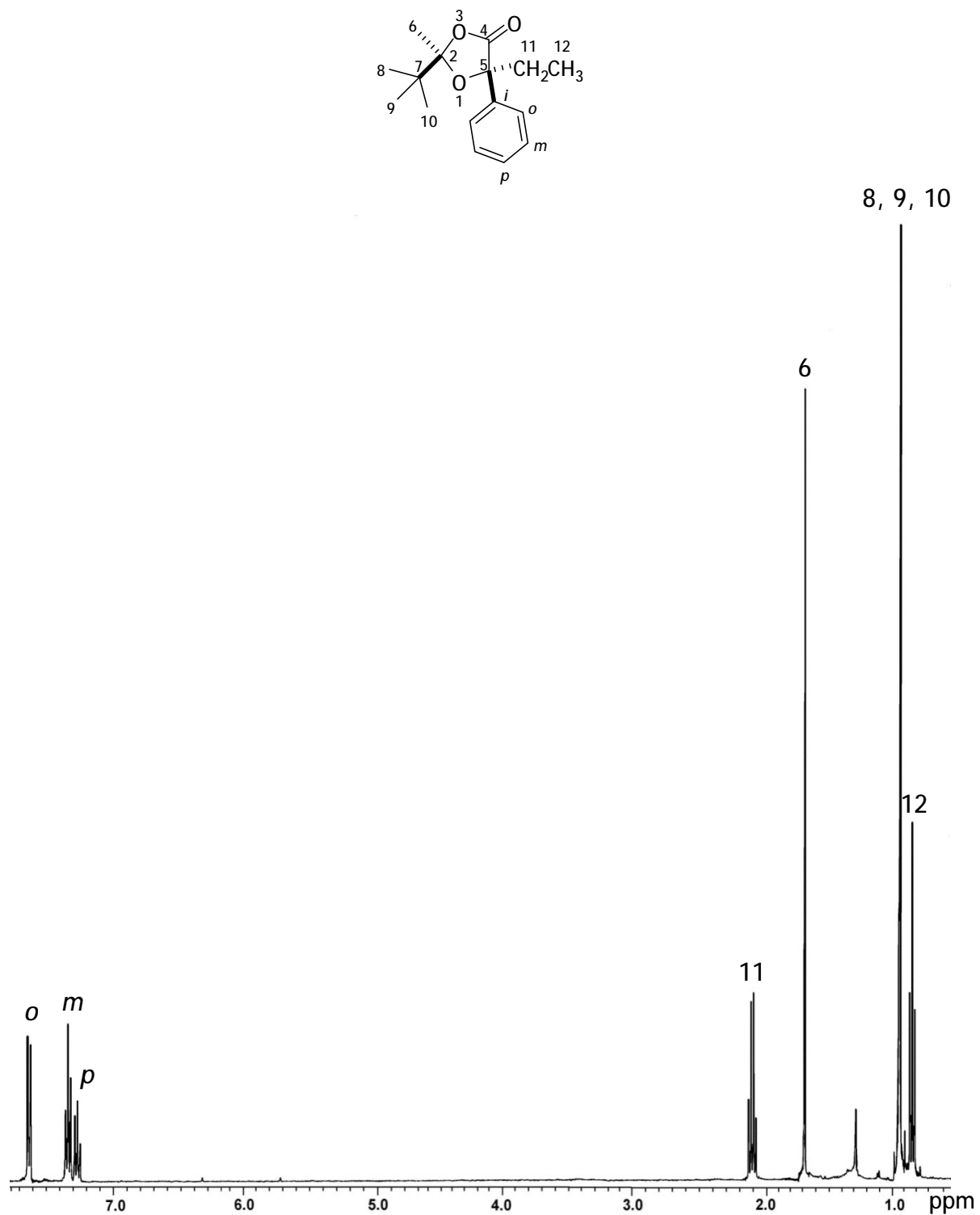


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2R,5R)-64a en CDCl₃.

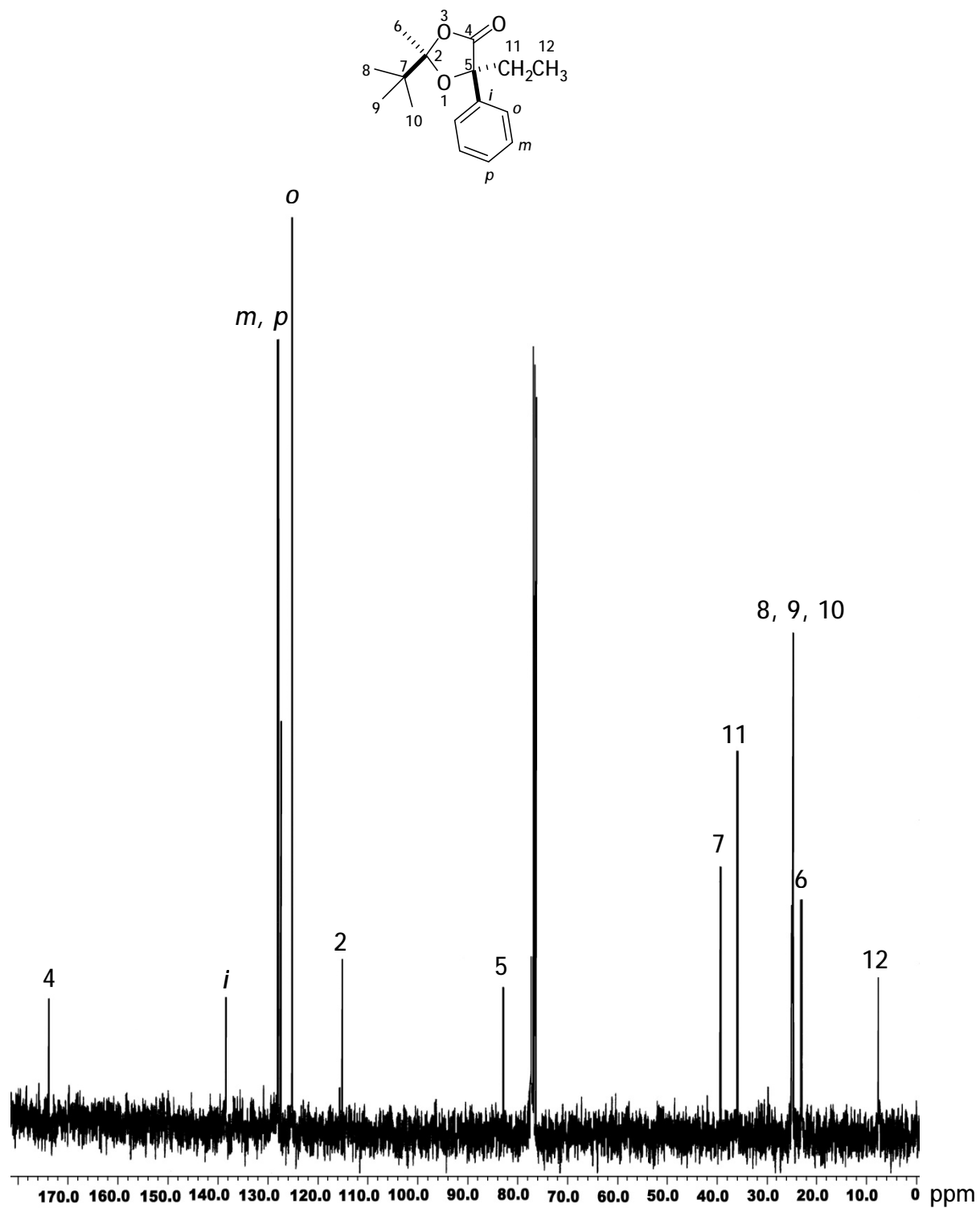


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de (2*R*,5*R*)-64a en CDCl_3 .

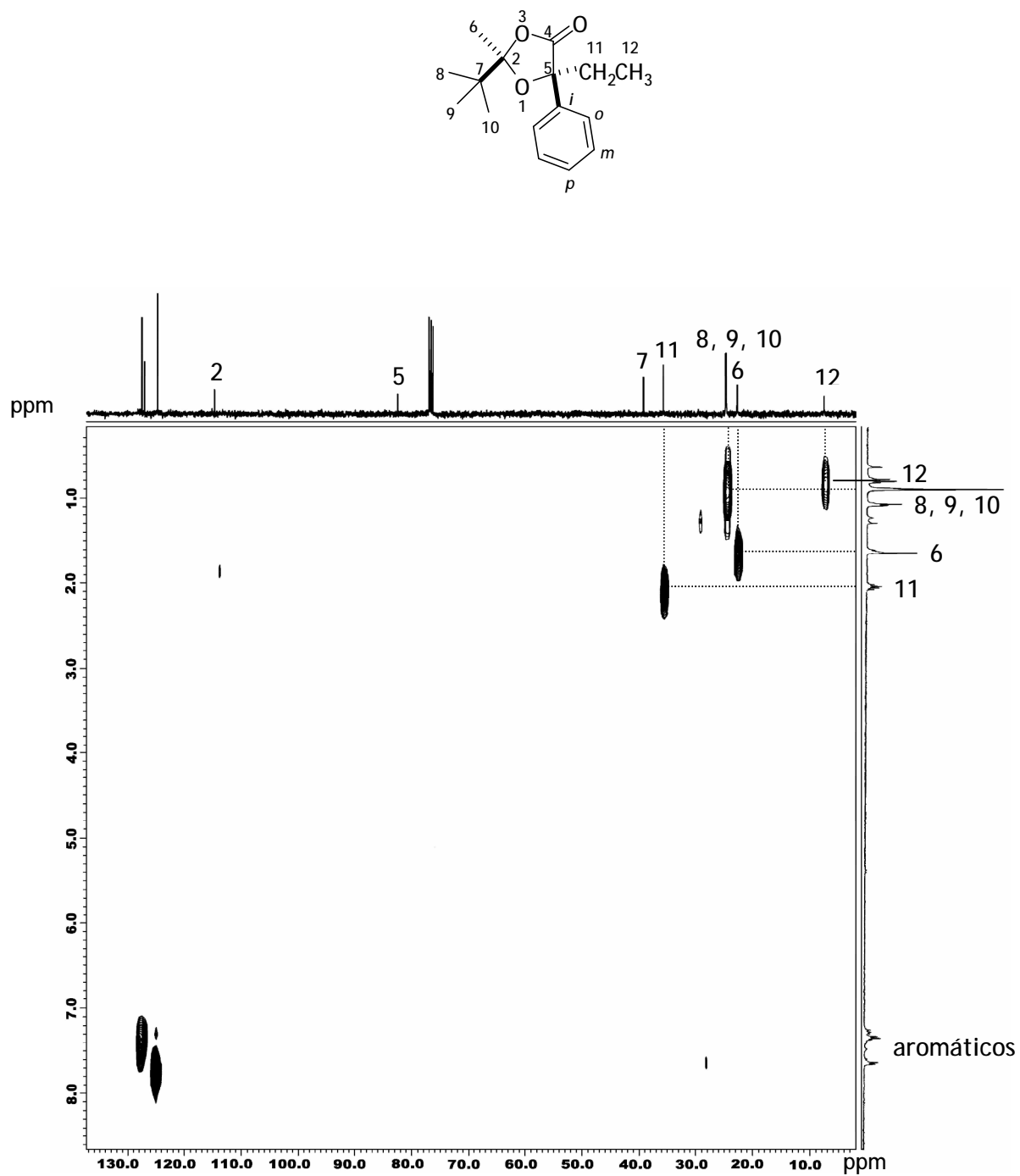
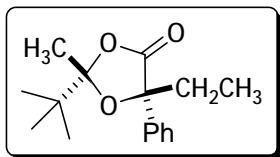


Figura 30. Espectro HETCOR de (2R,5R)-64a en CDCl₃.

4.3.11 (2*S*,5*S*)-2-*tert*-butil-5-etil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (64b)



En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*S*,5*S*)-64b se observó en 0.81 ppm una señal triple ($J = 7.5$ Hz) que integró para tres protones y se asignó a H-12, en 0.91 ppm la señal del grupo *tert*-butilo H-8, H-9 y H-10, en 1.64 ppm una señal simple para el grupo metilo H-6, en 2.05 ppm señal cuadruple ($J = 7.5$ Hz) que integró para dos protones y se asignó a H-11, finalmente en el intervalo de 7.22 a 7.66 ppm se observó una señal múltiple para los protones del anillo aromático (Figura 31).

Las señales correspondientes para los átomos C-12 se presentan en 7.5 ppm, C-6 en 23.0 ppm, C-8, C-9 y C-10 en 24.9 ppm, C-11 en 35.9 ppm, C-7 en 39.4 ppm, C-5 en 82.9 ppm, C-2 en 115.2 ppm. A frecuencias altas se observaron las señales para los carbonos aromáticos C-*o*, C-*p*, C-*m* y C-*i* en 125.3, 127.6, 128.1 y 138.5 ppm respectivamente. Por último en 173.9 ppm se observó la señal del grupo carbonilo C-4.

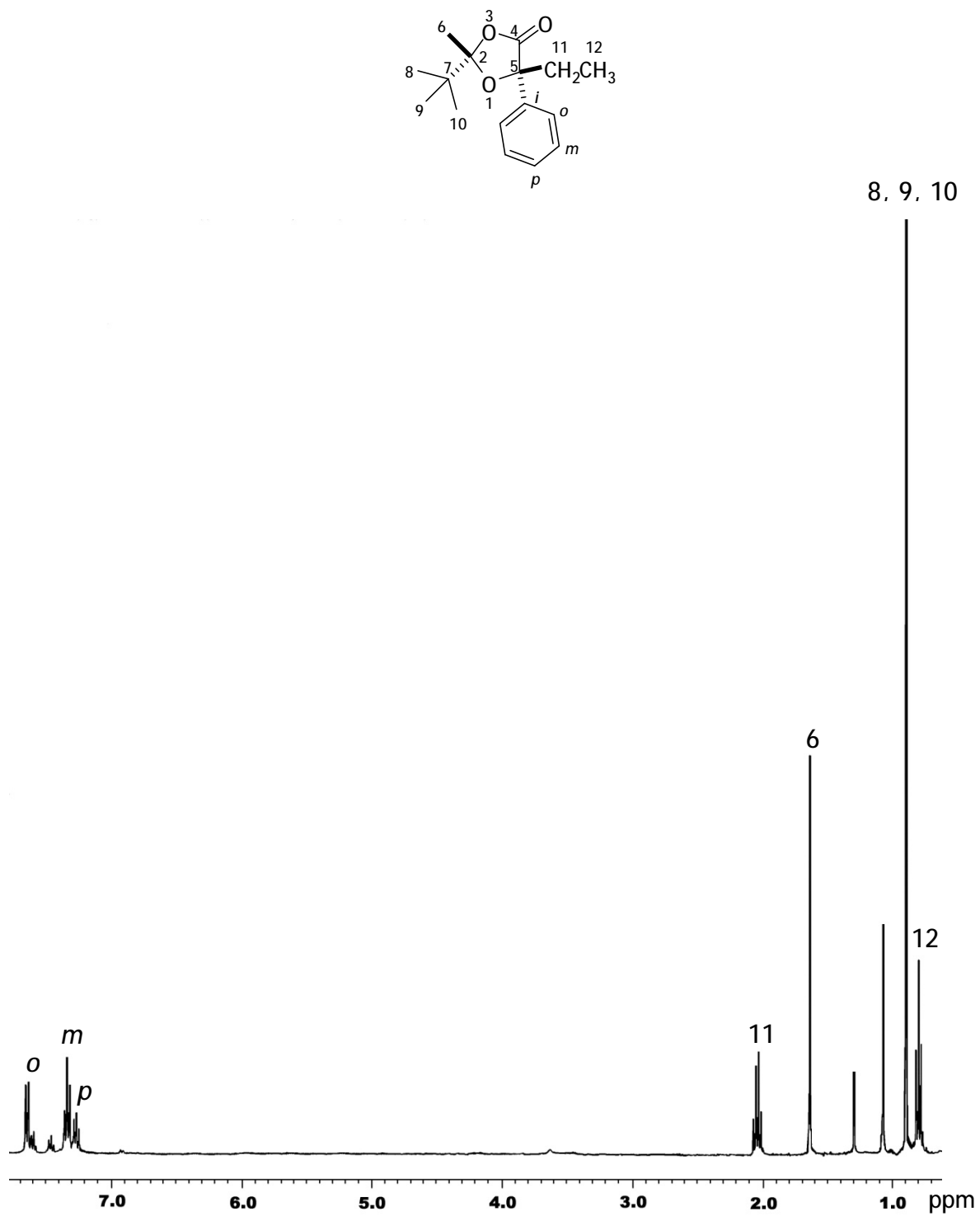
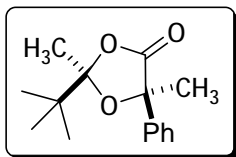


Figura 31. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2S,5S)-64b en CDCl₃.

4.3.12 (2*R*,5*R*)-2-*terc*-butil-5-fenil-2,5-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (65a)



El espectro de RMN de ^1H del compuesto (2*R*,5*R*)-65a mostró en 0.91 ppm una señal simple para el grupo *terc*-butilo H-8, H-9 y H-10, en 1.69 ppm la señal del grupo metilo H-6, en 1.77 ppm se encontró una señal simple que integra para tres protones y fue asignada a H-11, por último entre 7.25 y 7.69 ppm una señal múltiple que integró para los cinco protones del anillo aromático (Figura 32).

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 33) se realizó a partir del espectro de RMN de ^1H anteriormente asignado con ayuda del experimento HETCOR (Figura 34). De modo que en la figura 33 se muestran las señales correspondientes para los átomos de carbono C-6 en 23.2 ppm, C-8, C-9 y C-10 en 24.8 ppm, C-11 en 31.0 ppm, C-7 en 39.2 ppm, C-5 en 80.1 ppm, C-2 en 115.2 ppm. A frecuencias altas en 124.6, 127.8, 128.4 y 140.7 ppm se observaron las señales correspondientes a los átomos de carbono del grupo fenilo C-*o*, C-*p*, C-*m* y C-*i* respectivamente, y para el grupo carbonilo C-5 la señal se observó en 174.0 ppm.

El experimento HETCOR (Figura 34) fue de gran utilidad para descartar la ambigüedad en la asignación de las señales de los grupos metilo de las posiciones 2 y 5 del anillo de la dioxolanona, donde se pudo observar que la señal en 23.2 ppm correlacionó con la señal en 1.69 ppm asignada a H-6, comprobando así, que la señal en 31.0 ppm correspondió al átomo C-11 cuyo desplazamiento en la figura 32 es 1.77 ppm.

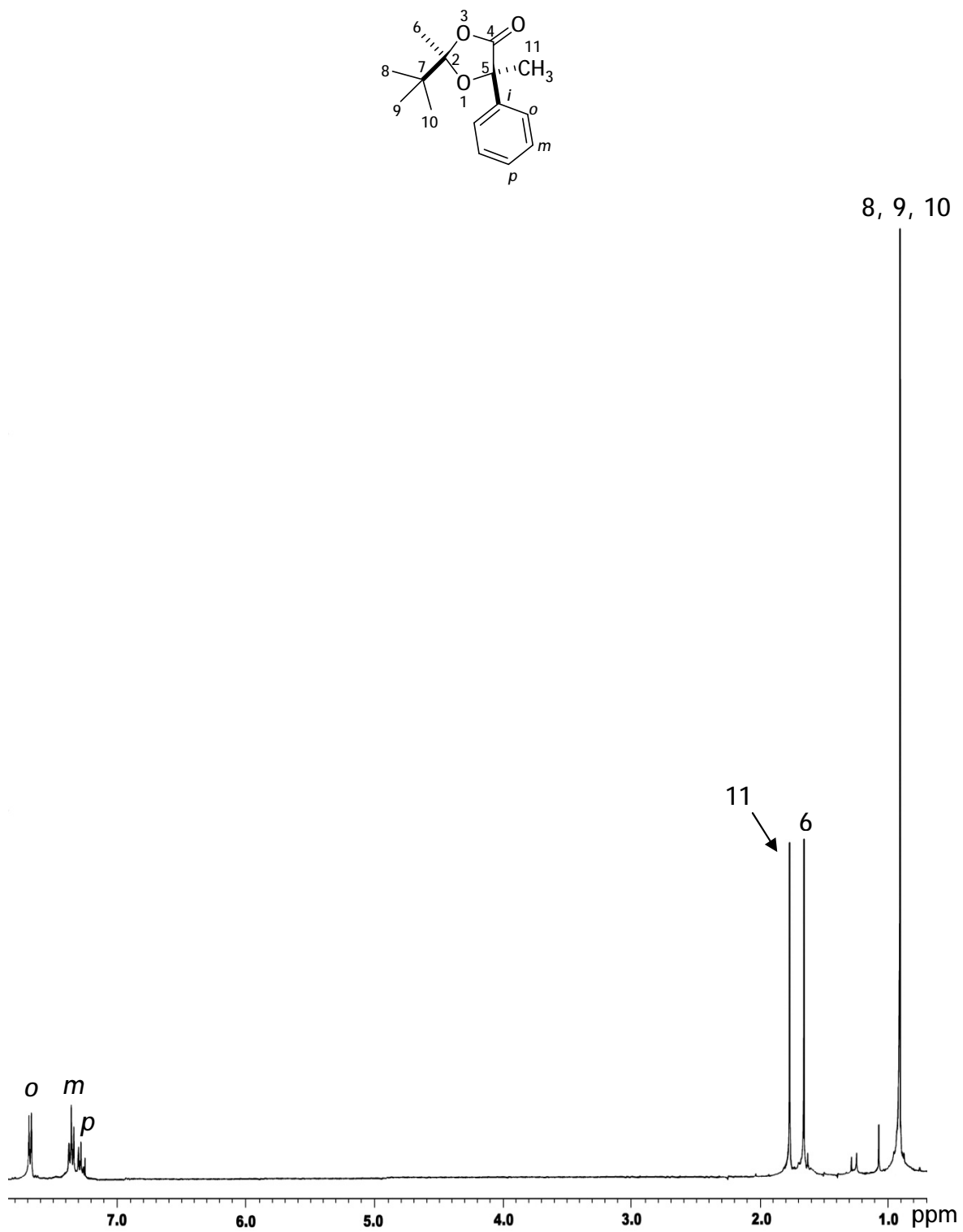


Figura 32. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2R,5R)-65a en CDCl₃.

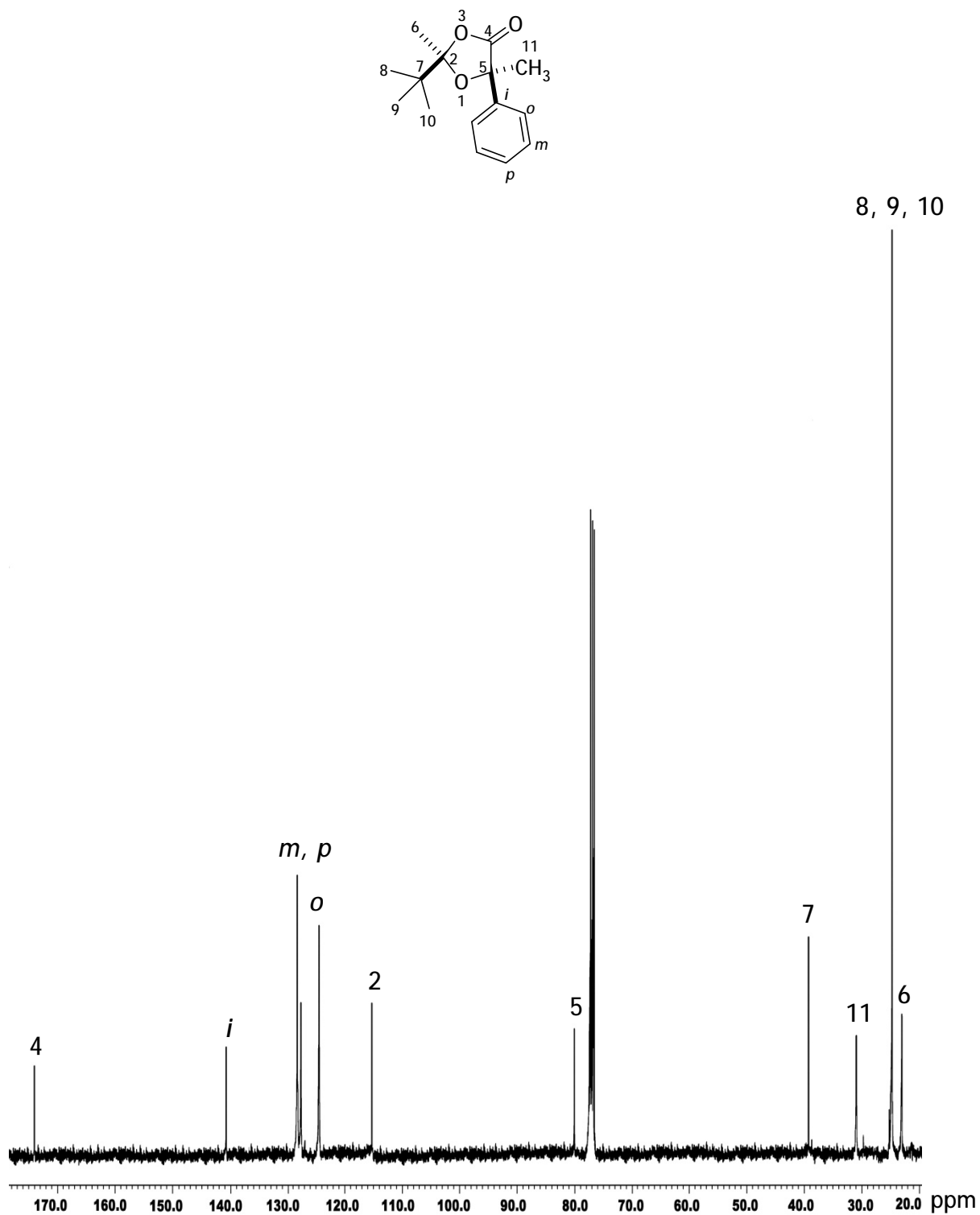


Figura 33. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) de (2R,5R)-65a en CDCl₃.

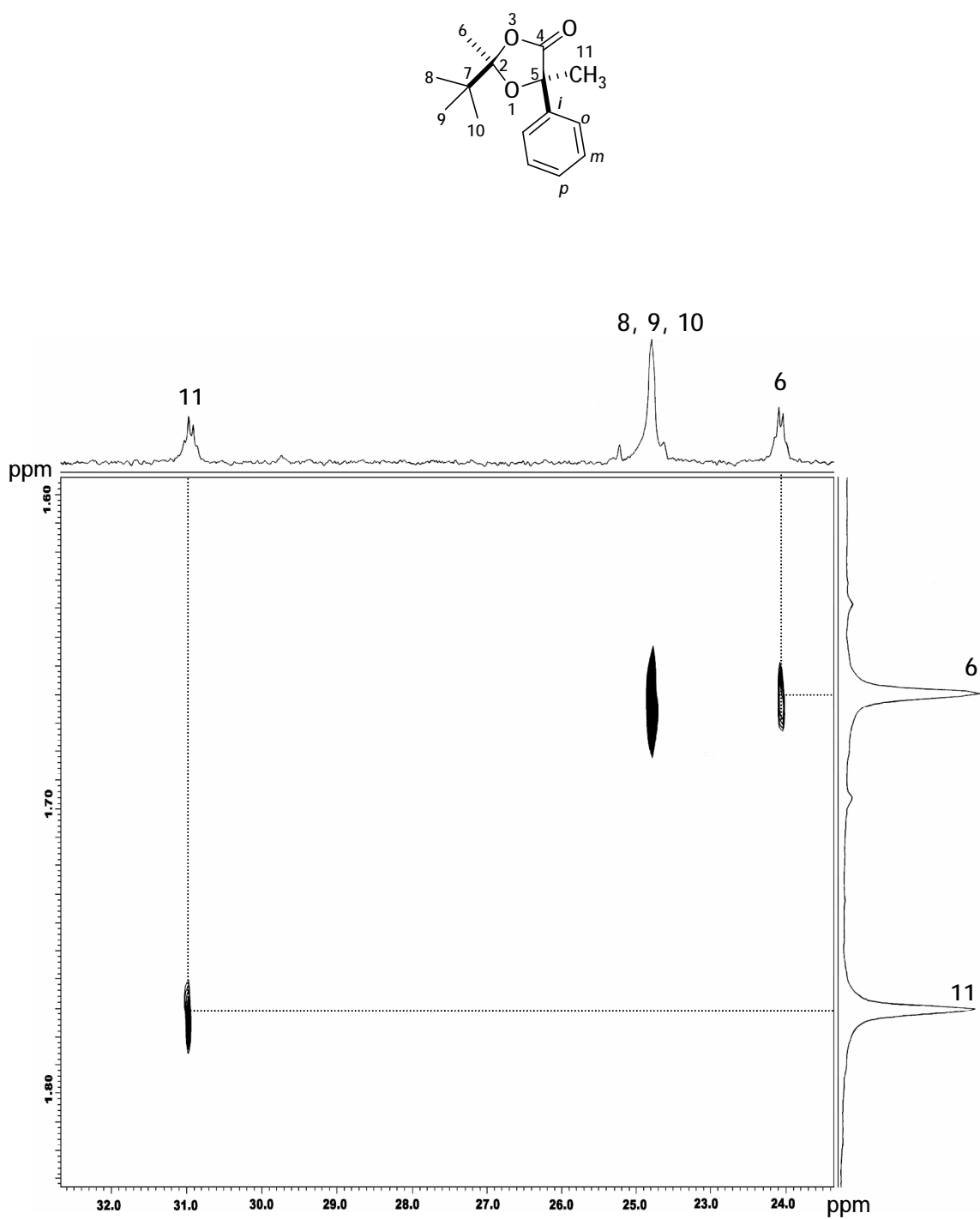
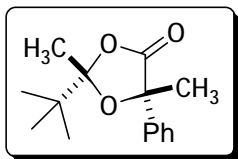


Figura 34. Fragmento del diagrama HETCOR de (2R,5R)-65a en CDCl₃.

4.3.13 (2*S*,5*S*)-2-*terc*-butil-5-fenil-2,5-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (65b)



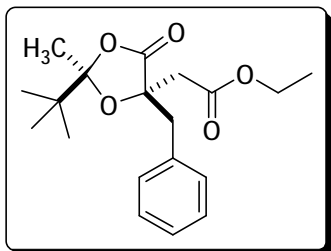
El espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*S*,5*S*)-65b mostró en 0.91 ppm una señal simple que integró para 9H y se asignó a H-8, H-9 y H-10, en 1.66 ppm una señal simple para H-6 y que integró para tres protones, en 1.77 ppm se encontró otra señal simple que integró para tres protones asignada a H-11, por último en el intervalo de 7.27 a 7.68 ppm una señal múltiple que integró para los cinco protones del anillo aromático (Figura 35).

Las señales correspondientes para los átomos C-6 se presentaron en 23.2 ppm, C-8, C-9 y C-10 en 24.8 ppm, C-11 en 29.8 ppm, C-7 en 39.2 ppm, C-5 en 80.1 ppm, C-2 en 115.3 ppm. A frecuencias altas se observaron las señales de los carbonos aromáticos C-*o*, C-*p*, C-*m* y C-*i* en 124.5, 127.7, 128.4 y 140.7 ppm respectivamente. Por último en 174.1 ppm se observó la señal del grupo carbonilo C-4.



Figura 35. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2S,5S)-645b en CDCl₃.

4.3.14 (2*R*,5*S*)-5-bencil-2-*terc*-butil-5-(etilacetato)-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (67).



El espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*R*,5*S*)-67 mostró en 0.97 ppm una señal simple característica del grupo *terc*-butilo y se asignó a H-8, H-9 y H-10, en 1.29 ppm una señal triple ($J = 7.1$ Hz) que integró para 3H y se asignó a H-15, una segunda señal simple se observó en 1.57 ppm para H-6, en 2.70 ppm una señal doble con $J = 14.7$ Hz que integró para un protón y fue asignada a H-12b, se observó otra señal doble con $J = 14.7$ Hz en 2.78 ppm para H-12a, un sistema AB cuya primer señal doble se encuentra en 3.29 ppm con $J = 13.1$ Hz asignada a H-11b, en 3.47 ppm otra señal doble con $J = 13.1$ Hz asignada a H-11a, una señal cuádruple ($J = 7.1$ Hz) se observó en 4.19 ppm y se asignó a H-14, por último entre 7.25 y 7.30 ppm una señal múltiple que integró para los cinco protones del anillo aromático (Figura 36). En la Figura 37 se muestra el espectro bidimensional NOESY.

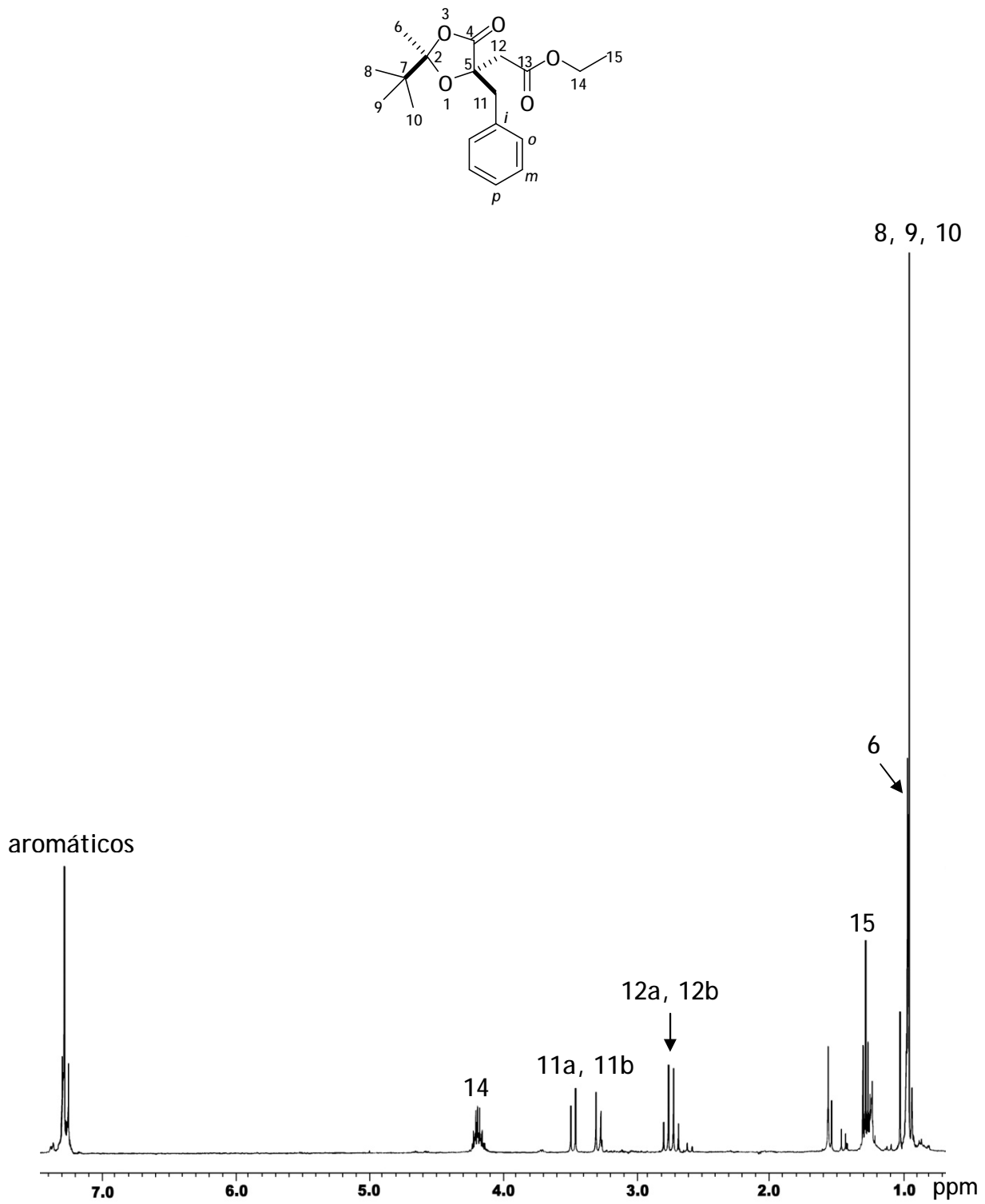


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2R,5S)-67 en CDCl₃

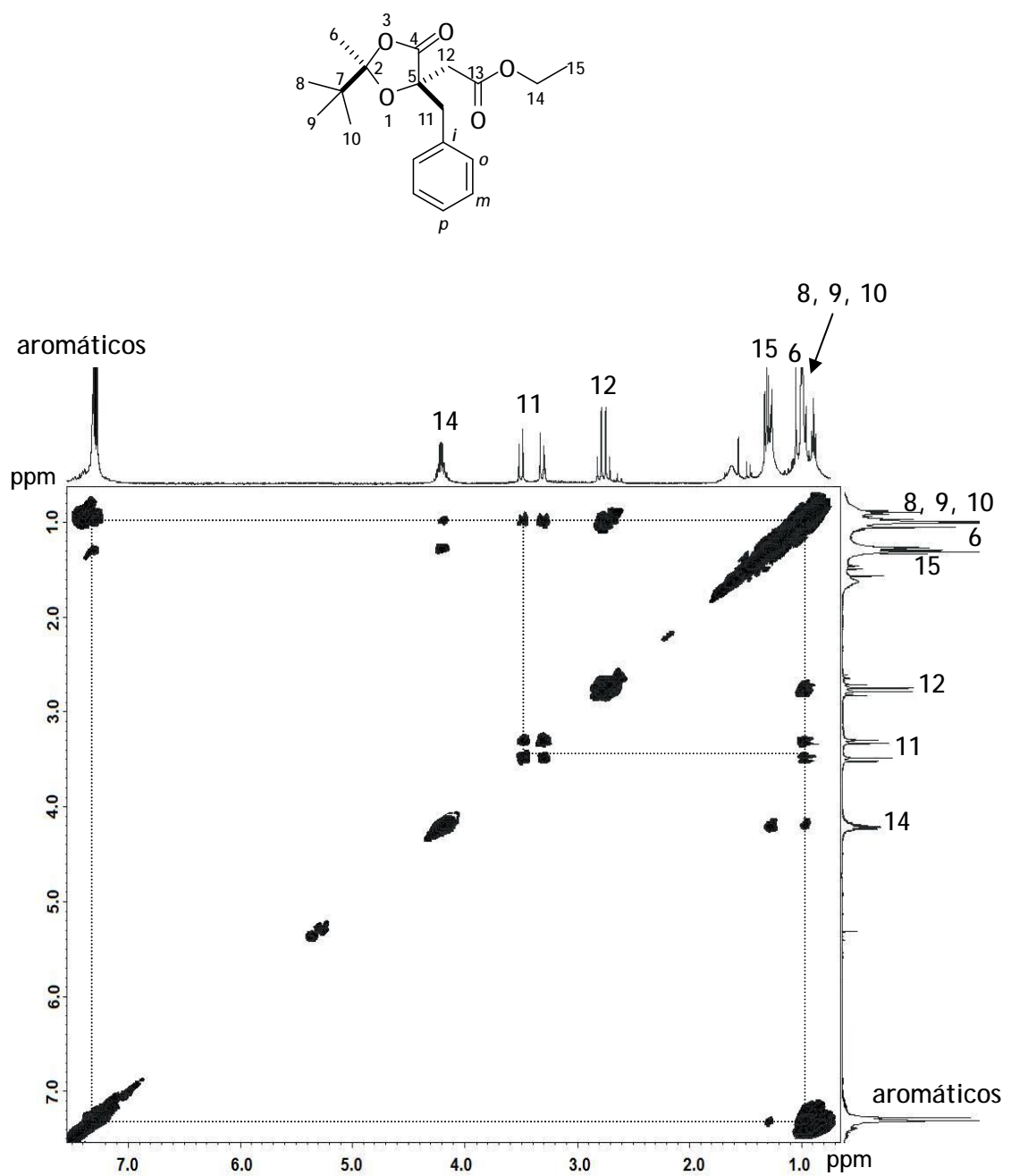
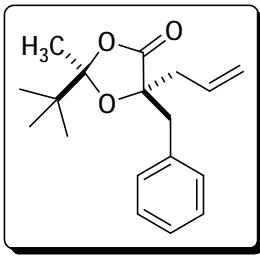


Figura 37. Fragmento del espectro NOESY de (2R,5S)-67 en CDCl₃.

4.3.15 (2*R*,5*R*)-5-aliil-5-bencil-2-*terc*-butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (68)



El espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*R*,5*R*)-68 (Figura 38) mostró una señal simple en 0.99 ppm que integró para nueve protones del grupo *terc*-butilo y se asignó a H-8, H-9 y H-10, en 1.56 ppm una señal simple del grupo metilo que integró para 3H de H-6, en 2.43 ppm una señal doble de dobles ($J = 14.5, 7.2$ Hz) que integró para un protón y se asignó a H-12b, en 2.51 ppm otra señal doble de dobles ($J = 14.5, 7.2$ Hz) que integró para un protón y se asignó a H-12a, un sistema AB cuya primer señal doble se observó en 3.03 ppm con $J = 14.5$ Hz para H-11b y en 3.18 ppm otra señal doble con $J = 14.5$ Hz para H-11a, en 5.06 una señal doble ($J = 17.2$ Hz) que integró para 1H y se asignó a H-14_{trans}, en 5.16 ppm otra señal doble ($J = 10.3$ Hz) que integró para 1H y se asignó al H-14_{cis}, en 5.83 ppm una señal múltiple para H-13 y finalmente se observó otra señal múltiple que integró para los cinco protones del anillo aromático entre 7.22 y 7.32 ppm.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 39) se realizó a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado con ayuda del experimento HETCOR (Figura 40). En consecuencia, en la figura 39 se presentan las señales correspondientes para los átomos C-6 en 23.0 ppm, C-8, C-9 y C-10 en 25.0 ppm, C-11 en 39.1 ppm, C-7 en 41.2 ppm, C-12 en 41.4 ppm, C-5 en 81.8 ppm, C-2 en 115.2 ppm, C-14 en 119.9 ppm. A frecuencias altas se observaron los desplazamientos del grupo fenilo en 127.1, 128.3, 130.7, 135.2 ppm para C-*p*, C-*m*, C-*o* y C-*i* respectivamente. En 131.6 ppm se observó la señal de C-13 y en 174.4 ppm la señal del carbonilo C-4. La asignación de las señales 11, 12 y 13 se confirmó mediante un experimento COSY (Figura 41).

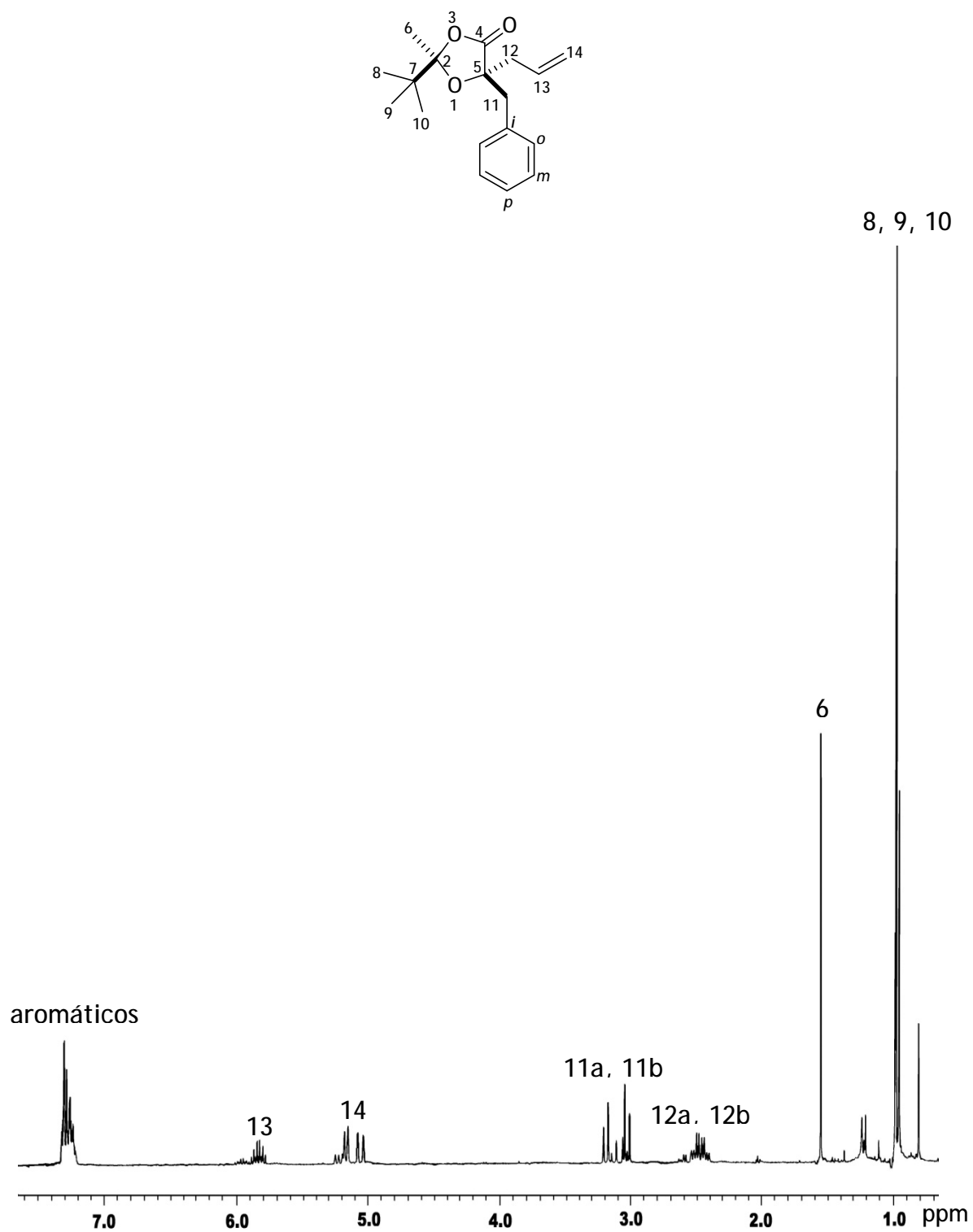


Figura 38. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) de (2R,5R)-68 en CDCl₃.

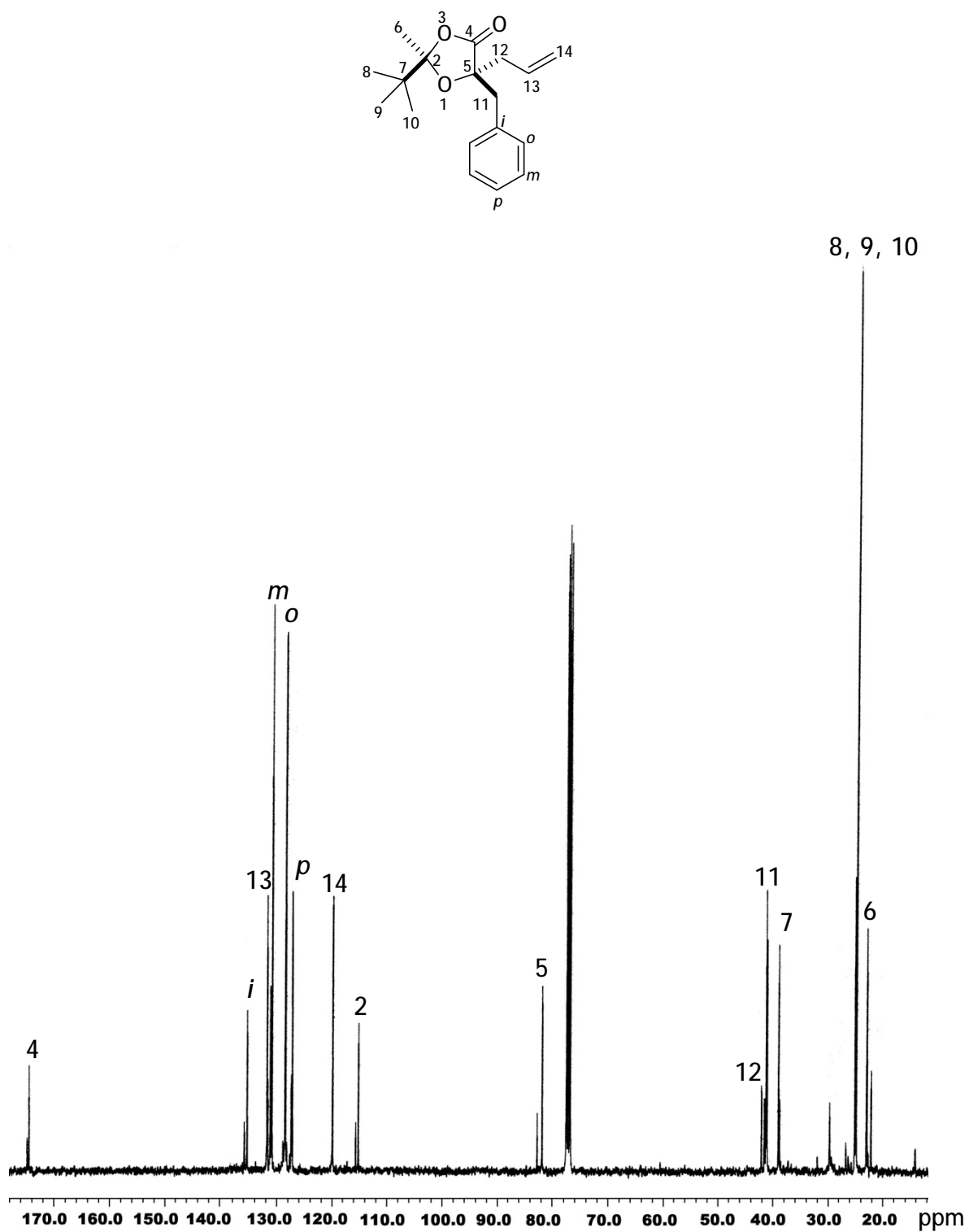


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) de (2*R*,5*R*)-68 en CDCl_3 .

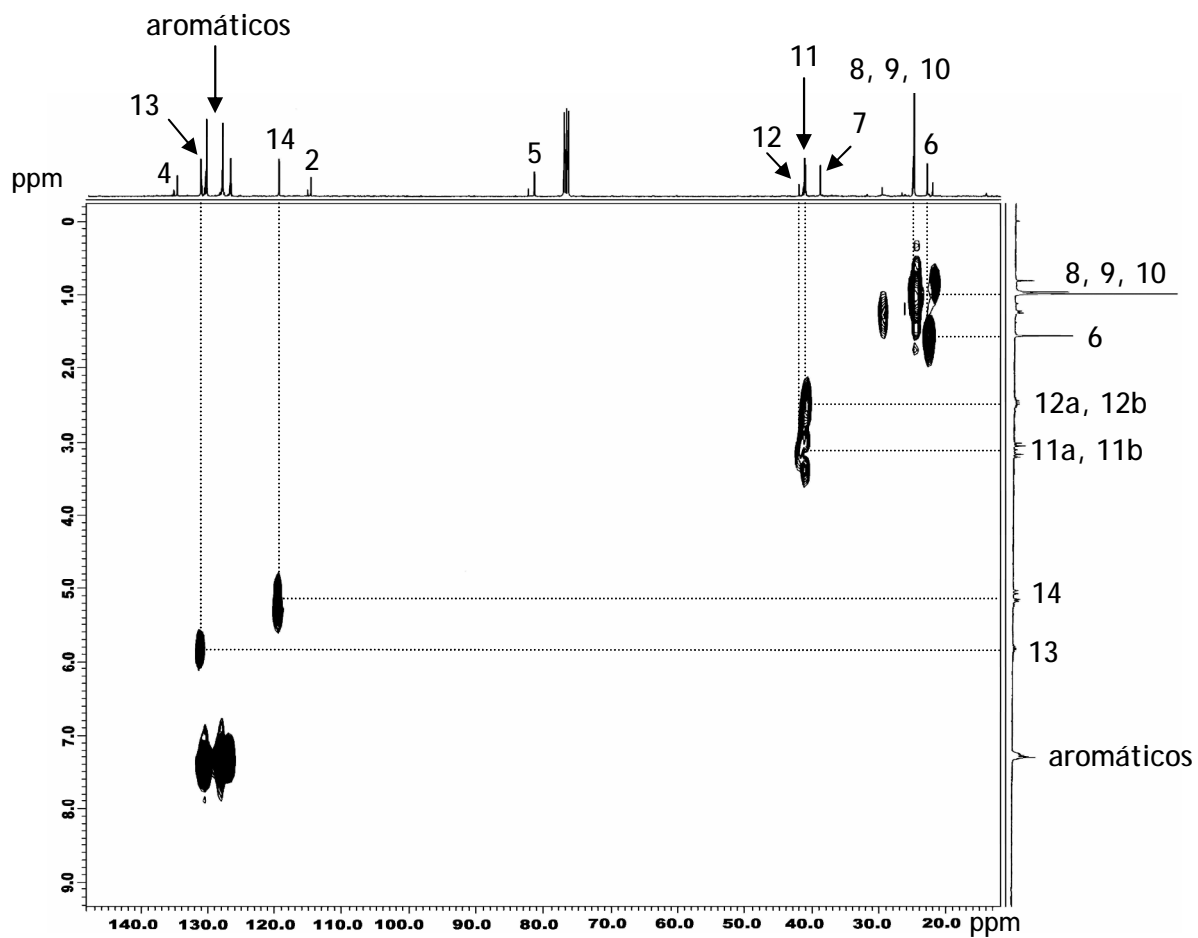
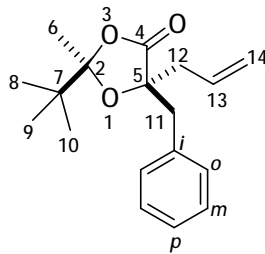


Figura 40. Espectro de RMN de HETCOR de (2*R*,5*R*)-68 en CDCl₃.

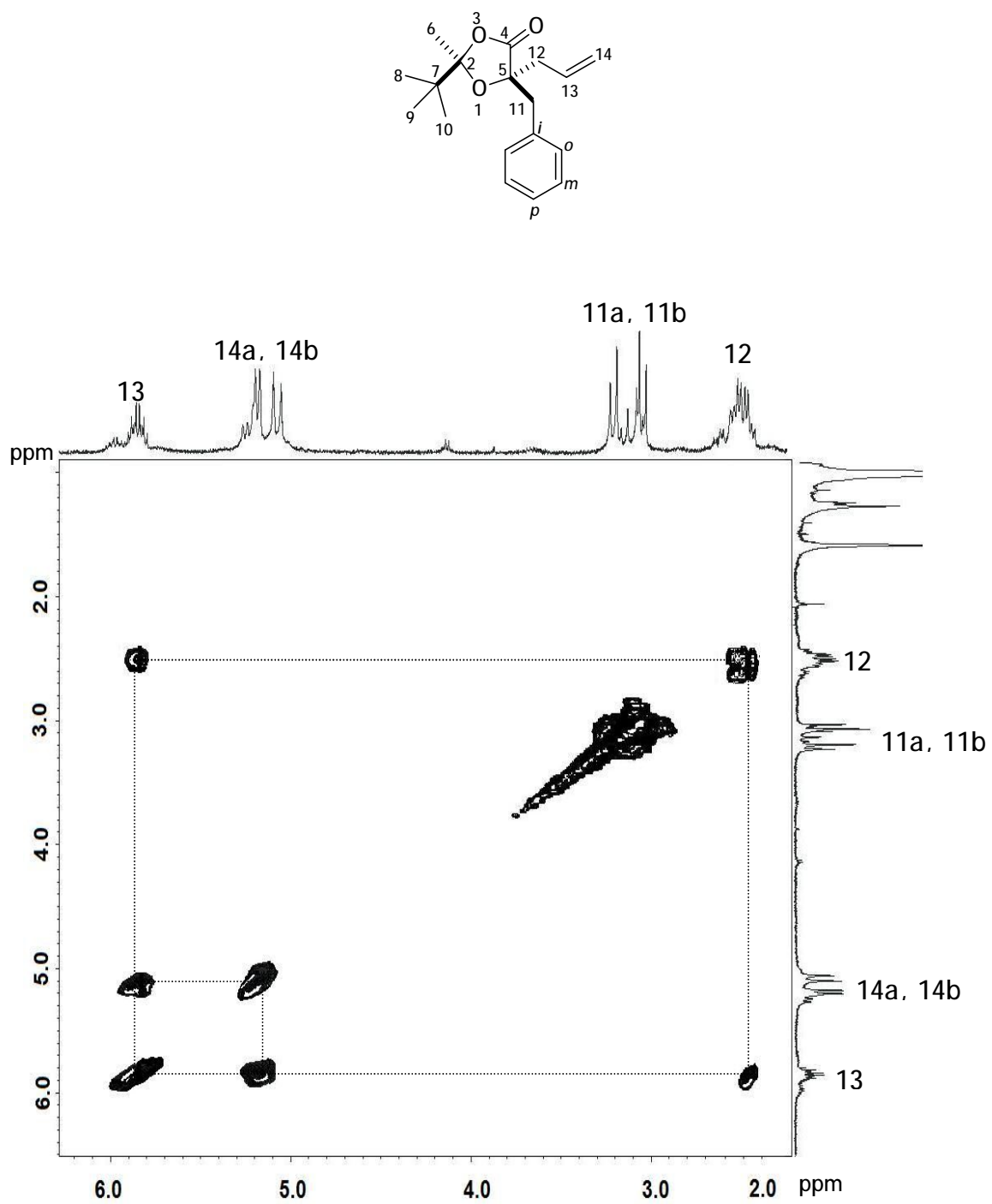
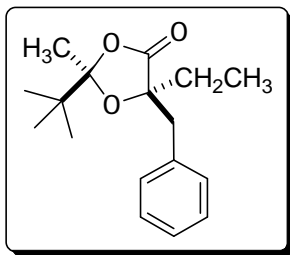


Figura 41. Espectro COSY para el compuesto (2R,5R)-68 en CDCl₃.

4.3.16 (2*R*,5*R*)-5-bencil-2-*terc*-butil-5-etil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (69)

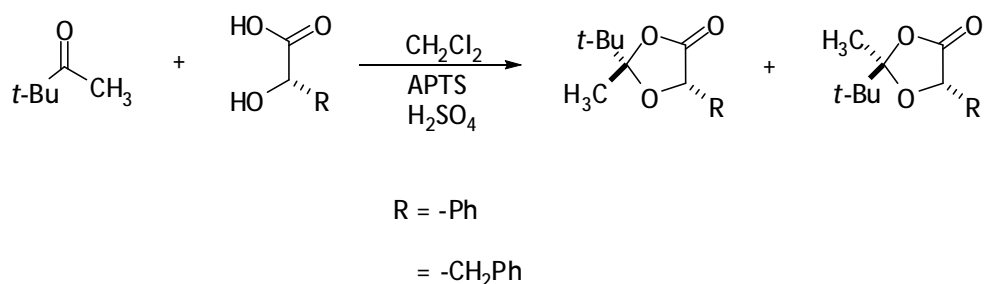


El espectro de RMN de ^1H para el compuesto (2*R*,5*R*)-69 mostró una señal simple en 1.00 ppm correspondiente al grupo *terc*-butilo y se asignó a H-8, H-9 y H-10, en 1.08 ppm una señal triple ($J = 7.6$ Hz) asignada a H-13, en 1.56 ppm la señal del grupo metilo que integró para 3H y se asignó a H-6, en 1.75 ppm una señal cuádruple ($J = 7.6$ Hz) que integró para dos protones y se asignó a H-12, un sistema AB en 3.06 ppm ($J = 14.7$ Hz) para H-11a y en 3.17 ppm ($J = 14.7$ Hz) la señal correspondiente a H-11b, y finalmente se observó otra señal múltiple que integró para los protones del anillo aromático entre 7.22 y 7.32 ppm.

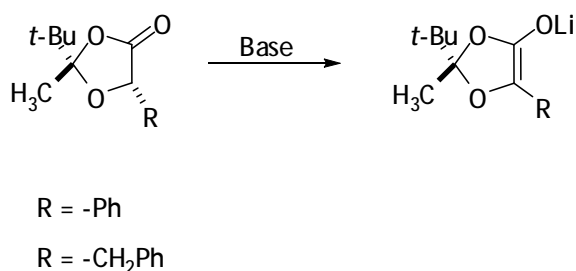
5. CONCLUSIONES

Tras el análisis de los resultados obtenidos, se concluye que:

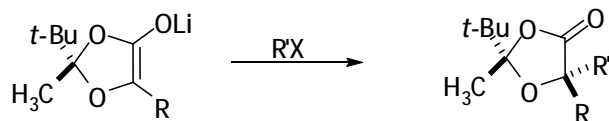
1. Se llevó a cabo exitosamente la síntesis de las 1,3-dioxolan-4-onas 58a, 58b, 59a y 59b, a partir de α -hidroxiácidos ópticamente puros, baratos y comercialmente disponibles con una cetona no simétrica; generando así, un nuevo centro estereogénico temporal.



2. El tratamiento de la dioxolanona con una base, condujo a la remoción del centro estereogénico original de la dioxolanona y, de este modo, se generó el intermediario con un centro trigonal proquiral.



3. La reacción subsecuente en el centro trigonal generado, fue la adición de diversos electrófilos a los enolatos (2*R*)-60-Li, (2*S*)-60-Li con diastereoselectividades mayores a 98% y para el caso del enolato (2*R*)-66-Li, las diastereoselectividades se vieron reducidas posiblemente debido a la orientación de los sustituyentes en las posiciones 2 y 5 de la dioxolanona.



R = -Ph

R = -CH₂Ph

R' = -CH₂Ph

R' = -CH₂COOEt

= -CH₂COOEt

= -CH₂CH=CH₂

= -CH₂CH=CH₂

= -CH₂CH₃

= -CH₂CH₃

= -CH₃

4. Se observó que la adición del electrófilo al enolato de litio siempre fue del lado opuesto al grupo *terc*-butilo, lo cual indica que dicho grupo posee una propiedad estereodiferenciantemente alta ya que protege eficientemente la cara *Re* de la dioxolanona.
5. Siguiendo con el principio de auto-rregeneración de un centro estereogénico propuesto por Seebach¹⁴ se llevó a cabo la hidrólisis de las dioxolanonas α -disustituídas; sin embargo, no se obtuvieron buenos rendimientos hasta ahora y la caracterización por RMN de ¹H no fue posible.
6. Como se ha venido mencionando a lo largo de este trabajo de investigación, las dioxolanonas con centros estereogénicos cuaternarios son útiles precursores de α -hidroxiácidos α -sustituídos con importante actividad biológica, y debido a la doble sustitución en la posición α al carbonilo se prevé un cambio en los efectos clínicos secundarios que algunos fármacos han mostrado recientemente.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Generalidades

El material de vidrio, jeringas, cánulas, barras de agitación, etc., usados para las reacciones bajo condiciones anhidras, fueron secados en una estufa a 120°C por 12 h antes de usarse.

Los disolventes y los reactivos fueron adquiridos comercialmente de la casa Sigma-Aldrich y algunos fueron secados y destilados antes de ser utilizados.

El proceso de secado del THF utilizado en las reacciones consistió en un reflujo del disolvente con pequeños trozos de sodio metálico y benzofenona como indicador. El disolvente seco se transfirió con jeringas y cánulas secas, bajo atmósfera de nitrógeno.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y bidimensionales fueron determinados en un espectrómetro JEOL Eclipse +400 y Brüker 300, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi Melting Point B-540 utilizando tubos capilares abiertos.

La actividad óptica de las sustancias se determinó en soluciones de cloroformo en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 341 en la línea D de sodio (589 nm), las mediciones se realizaron a temperatura ambiente y la concentración de las muestras fue reportada en g/100 mL.

La determinación estructural por difracción de Rayos-X de monocristal se realizó utilizando un difractómetro Smart 6000 CCD Brüker.

Los espectros de Infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer TF-IR System 2000, en pastillas de KBr y en la película de HART (Reflectancia Total Horizontal Atenuada).

El monitoreo de las reacciones se realizó a través de cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas comerciales de gel sílice 60 F₂₅₄, espesor de capa 0.2 mm, utilizando como revelador una lámpara de UV y en ocasiones se utilizó una cámara de yodo o una solución de ácido molibdofosfórico en etanol. La purificación de los productos se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna rápida;³⁸ utilizando columnas empacadas con gel de sílice Merck, tamaño de partícula 0.063-0.200 mm (70-230 mesh ASTM), gel sílice, Fluka, tamaño de partícula 0.04-0.063 mm (230-400 mesh ASTM) y por cromatografía en placa preparativa utilizando cromatofolios de sílica gel (20x20 cm y 1000 micrones).

El análisis elemental se determinó en un Analizador Elemental Perkin Elmer Series II Analyzer 2400.

6.2 Procedimiento general para las síntesis de las 2,2,5-trialquil-1,3-dioxolan-4-onas.

En un matraz redondo de 500 mL limpio y seco provisto de una trampa Dean-Stark inversa, condensador y agitador magnético se colocó un equivalente del α -hidroxiácido disuelto en aproximadamente 300 mL de cloruro de metileno HPLC, a ésta solución se le adicionaron 1.1 equivalentes de pinacolona y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico y H_2SO_4 . La mezcla de reacción se reflujo durante 24 h, con remoción azeotrópica de agua. Al término de dicho tiempo, se dejó enfriar la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente para posteriormente evaporar el disolvente a presión reducida en el rotavapor. Inmediatamente se extrajo con dos porciones de aproximadamente 40 mL de una solución de $NaHCO_3$ al 10% y CH_2Cl_2 , la fase orgánica se secó con una sal de Na_2SO_4 anhidra y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna.

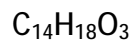
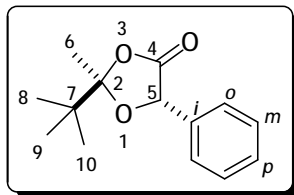
6.2.1 Preparación de (2*R*,5*S*)-2-*terc*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona y (2*S*,5*S*)-2-*terc*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (58a y 58b).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de dioxolanonas, se hicieron reaccionar 2 g (13.14 mmol) de ácido (*S*)-(+)-mandélico y 1.79 mL (14.46 mmol) de pinacolona.

Se observó la formación de dos productos en proporción 1.2:1 determinada por RMN ¹H. El rendimiento del crudo de reacción fue de 92%.

La mezcla de isómeros fue separada por cromatografía en columna flash, obteniéndose el 37% del isómero (2*R*,5*S*)-58a y el 35% del isómero (2*S*,5*S*)-58b, ambos isómeros como sólidos cristalinos color blanco.

ESTEREOISÓMERO (2*R*,5*S*)-58a



PM: 234.30 g/mol

Sólido cristalino blanco

pf: 73.6-74.8°C

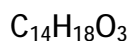
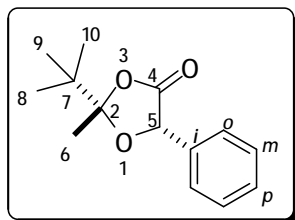
$[\alpha]_D^{20} = +51.88$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)

RMN de 1H (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.33-7.51 (m, 5H, aromáticos); 5.41 (s, 1H, H-5);
1.63 (s, 3H, H-6); 1.09 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, $CDCl_3$) 171.7 (C-4); 135.6 (C-*i*); 128.8 (C-*o* y C-*p*); 125.9
(C-*m*); 117.0 (C-2); 76.8 (C-5); 40.4 (C-7); 24.7 (C-
8, C-9, C-10); 22.7 (C-6).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3033.13 (C-H arom); 2982.92, 2918.26, 2888.75
(C-H_{alif}); 1796.24 (COO); 1613.45 (C=O); 397.80
(OCO); 1253.10 (COC); 539.13 (OCO).

ESTEREOISÓMERO (2*S*,5*S*)-58b



PM: 234.30 g/mol

Sólido cristalino blanco

pf: 86.4-87.6°C

$[\alpha]_D^{20} = +76.08$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)

RMN de 1H (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.34-7.50 (m, 5H, aromáticos); 5.38 (s, 1H, H-5);
1.61 (s, 3H, H-6); 1.10 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, $CDCl_3$) 171.8 (C-4); 133.8 (C-*l*); 129.0 (C-*p*); 128.7 (C-*o*);
127.0 (C-*m*); 115.5 (C-2); 75.6 (C-5); 38.3 (C-7);
24.8 (C-8, C-9, C-10); 19.4 (C-6).

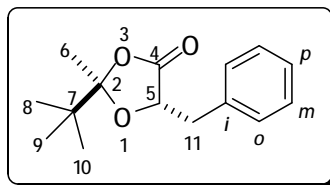
IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3037.15 (C-H arom); 2988.85, 2968.35, 2876.75
(C- H_{alif}), 1783.19 (COO); 1611.73 (C=O); 1397.04
(OCO); 1252.63 (COC); 542.03 (OCO).

Preparación de (2*R*,5*S*)-5-bencil-2-*terc*-butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona y (2*S*,5*S*)-5-bencil-2-*terc*-butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona (59a y 59b).

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de dioxolanonas, se hizo reaccionar 1 g (6.02 mmol) de ácido fenil láctico y 0.83 mL (6.62 mmol) de pinacolona.

Se observó la formación de dos productos en proporción 1:0.75 determinada por RMN ¹H. El rendimiento del crudo de reacción fue de 83%. La mezcla de isómeros fue separada por cromatografía en columna flash, obteniéndose el primer isómero (2*R*,5*S*)-59a con rendimiento del 35% como un sólido cristalino blanco, así mismo se obtuvo el segundo isómero (2*S*,5*S*)-59b con rendimiento de 24% como líquido viscoso ligeramente amarillo.

ESTEREOISÓMERO (2*R*,5*S*)-59a



$C_{15}H_{20}O_3$

PM: 248.17 g/mol

Sólido cristalino blanco

pf: 78.9-80°C

$[\alpha]_D^{20} = +51.7$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)

RMN de 1H (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.24-7.32 (m, 5H, aromáticos); 4.66 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 3.14 (dd, $J = 14.5, 5.1$ Hz, 1H, H-11b); 3.08 (dd, $J = 14.5, 5.1$ Hz, 1H, H-11a); 1.04 (s, 3H, H-6); 0.95 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, $CDCl_3$) 173.0 (C-4); 135.9 (C-*i*); 130.2 (C-*m*); 128.4 (C-*o*); 127.1 (C-*p*); 116.7 (C-2); 77.1 (C-5); 40.3 (C-7); 38.6 (C-11); 24.5 (C-8, C-9, C-10); 22.1 (C-6).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3036.45 (C-H arom); 2975.76, 2932.03, 2893.09 (C-H_{alif}); 1796.0 (COO); 1602.36 (C=O); 1399.28 (OCO); 1253.68 (COC); 538.43 (OCO).

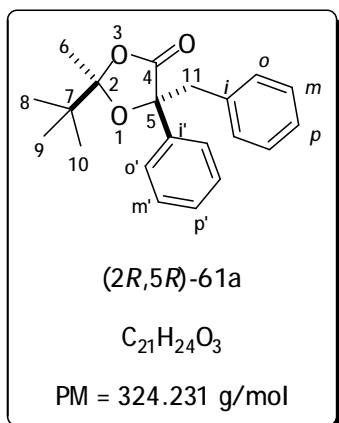
Análisis Elemental	Valor	C	H
	Cal (%)	72.60	8.06
	Exp (%)	72.74	8.16

6.3 Procedimiento general para las reacciones de alquilación de los compuestos 58a, 58b y 59a con diferentes electrófilos.

En un matraz redondo de 25 mL, provisto de un agitador magnético y tapón de hule, se colocó 1 equivalente de la 1,3-dioxolan-4-ona elegida y vía cánula 7 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. Dicho matraz fue sumergido en un baño de hielo seco-etanol. Diez minutos después se agregaron a través de una jeringa 1.6 equivalentes de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (LiHMDS). La solución resultante se dejó enfriar por espacio de 30 minutos para la formación completa del enolato de litio. De igual manera, se utilizó una jeringa para agregar 2 equivalentes del electrófilo. La mezcla de reacción se dejó reaccionando 1.5 h en el baño de hielo seco-etanol, después se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente agitándose durante 2.5 h más.

La reacción finalizó al adicionar unas gotas de solución saturada de NH_4Cl , después se le eliminó el disolvente en el rotavapor y se extrajo con dos porciones de la misma solución de cloruro de amonio y CH_2Cl_2 , los extractos resultantes se combinaron y se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente en el rotavapor. Finalmente se llevó a cabo la purificación.

Preparación de (2*R*,5*R*)-5-bencil-2-*terc*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 150 mg (0.64 mmol) de (2*R*,5*S*)-58a disueltos en 7 mL de THF. Utilizando 1.02 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.15 mL (1.28 mmol) de bromuro de bencilo.

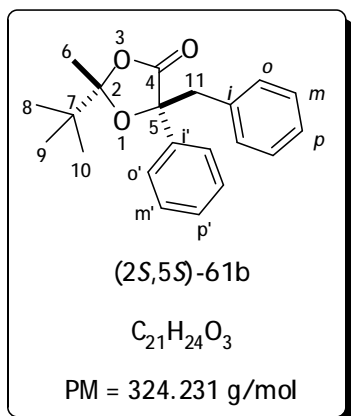
Se obtuvieron 239 mg (97% de rendimiento) del producto crudo como un líquido viscoso amarillo, el cual fue purificado por columna cromatográfica utilizando como eluyente una mezcla 95:5 hexano-AcOEt, para finalmente obtener 137 mg (53% de rendimiento) de (2*R*,5*R*)-61a con $[\alpha]_D^{20} = +24.42$ ($c = 0.25$, $CHCl_3$).

RMN de 1H (δ , ppm) (300 MHz, $CDCl_3$) 6.93-7.67 (m, 10H, aromáticos); 3.42/3.19 (AB, $J = 13.9$ Hz, 2H, H-a,b); 1.18 (s, 3H, H-6); 0.86 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (75 MHz, $CDCl_3$) 173.3(C-4); 139.7 (C-*i*'); 135.0 (C-*i*); 131.1 (C-*m*'); 128.3 (C-*m*); 127.8 (C-*p*'); 127.3 (C-*p*); 125.2 (C-*o'-o*); 116.1 (C-2); 83.1 (C-5); 49.3 (C-7); 39.5 (C-11); 25.1 (C-8, C-9, C-10); 22.9 (C-6).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3064.52 (C- H_{arom}); 2928.07, 2856.45 (C- H_{alif}); 1785.68 (COO); 1737.58 (C=O); 1253.68 (COC); 554.66 (OCO).

Preparación de (2*S*,5*S*)-5-bencil-2-*terc*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 45 mg (0.19 mmol) de (2*S*,5*S*)-58b disueltos en 7 mL de THF. Utilizando 0.35 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.05 mL (0.38 mmol) de bromuro de bencilo.

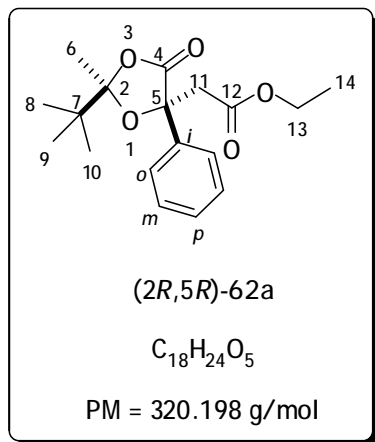
Después de ser lavado con pentano y unas gotas de AcOEt, se obtuvieron 29 mg (62% de rendimiento) de (2*S*,5*S*)-61b, como un líquido viscoso amarillo con $[\alpha]_D^{20} = -22.06$ ($c = 0.28$, $CHCl_3$).

RMN de 1H (δ , ppm) 7.02-7.64 (m, 10H, aromáticos); 3.37/3.13 (AB, $J = 13.9$ Hz, 2H, H-11a,b); 1.14 (s, 3H, H-6); 0.81 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) 173.2 (C-4); 139.7 (C-*i'*); 134.9 (C-*i*); 131.0 (C-*m'*); 128.1 (C-*m*); 127.7 (C-*p'*); 127.2 (C-*p*), 125.1 (C-*o',o*); 116.0 (C-2); 84.1 (C-5); 49.2 (C-7); 39.1 (C-11); 25.0 (C-8, C-9, C-10); 22.4 (C-6).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3063.65 (C- H_{arom}); 2923.32, 2876.78 (C- H_{alif}); 1784.76 (COO); 1694.11 (C=O); 1258.64 (COC); 554.32 (OCO).

Preparación de (2*R*,5*R*)-2-*terc*-butil-5-(etilacetato)-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona.



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 55 mg (0.24 mmol) de (2*R*,5*S*)-58a disueltos en 7 mL de THF. Utilizando 0.35 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.05 mL (0.48 mmol) de bromo acetato de etilo.

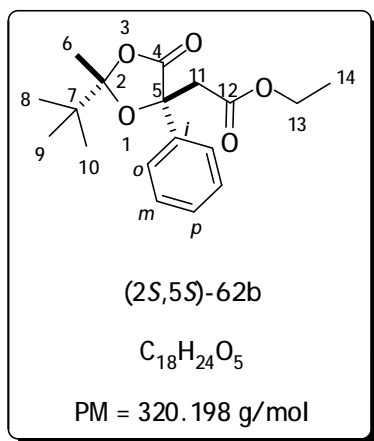
Se obtuvieron 74 mg (98% de rendimiento) del producto crudo, el cual fue purificado por columna cromatográfica flash utilizando una mezcla hexano:AcOEt 99:1 para finalmente obtener 28 mg (38% de rendimiento) de (2*R*,4*R*)-62a como líquido viscoso $[\alpha]_D^{20} = +43.01$ ($c = 0.55$, $CHCl_3$).

RMN de 1H (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.24-7.70 (m, 5H, aromáticos); 4.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-13); 3.01 (s, 2H, H-11); 1.64 (s, 3H, H-6); 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-14); 0.84 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, $CDCl_3$) 171.9 (C-4); 168.4 (C-12); 139.1 (C-*i*); 128.4 (C-*m*); 128.1 (C-*p*); 125.0 (C-*o*); 116.3 (C-2); 80.6 (C-5); 61.0 (C-13); 47.7 (C-11); 39.5 (C-7); 25.1 (C-8, C-9, C-10); 22.1 (C-6); 14.1 (C-14).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3063.54 (C- H_{arom}); 2977.57, 2878.02 (C- H_{alif}); 1790.96 (COO); 1739.71 (C=O); 1281.31 (COC); 543.14 (OCO).

Preparación de (2*S*,5*S*)-2-*terc*-butil-5-(etilacetato)-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 80 mg (0.34 mmol) de (2*S*,5*S*)-58b disueltos en 7 mL de THF. Utilizando 0.55 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.077 mL (0.68 mmol) de bromo acetato de etilo.

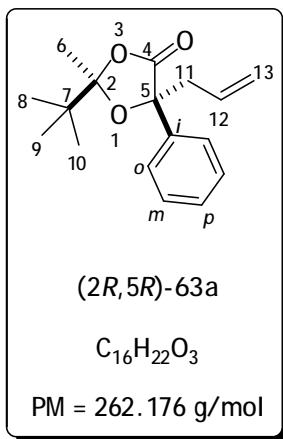
Se obtuvieron 87.8 mg (80% de rendimiento) como un líquido viscoso ligeramente amarillo del producto crudo, el cual fue purificado por columna cromatográfica flash utilizando una mezcla hexano:AcOEt 95:5 para obtener 30.7 mg (35% de rendimiento) de (2*S*,5*S*)-62b como líquido viscoso $[\alpha]_D^{20} = -42.70$ (c = 0.61, CHCl₃).

RMN de ¹H (δ, ppm) 7.68-7.25 (m, 5H, aromáticos); 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-13); 3.01 (s, 2H, H-11); 1.64 (s, 3H, H-6); 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-14); 0.84 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ¹³C (δ, ppm) 171.9 (C-4); 168.4 (C-12); 139.1 (C-*i*); 128.4 (C-*m*); 128.1 (C-*p*); 125.0 (C-*o*); 116.4 (C-2); 80.6 (C-5); 61.0 (C-13); 47.7 (C-11); 39.5 (C-7); 25.1 (C-8, C-9, C-10); 22.1 (C-6); 14.1 (C-14).

IR (ν, cm⁻¹ CH₂Cl₂) 3061.85 (C-H_{arom}); 2963.99, 2924.03, 2850.33 (C-H_{alif}); 1791.21 (COO); 1739.37 (C=O); 1266.29 (COC); 543.22 (OCO).

Preparación de (2*R*,5*R*)-5-alil-2-terc-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona.



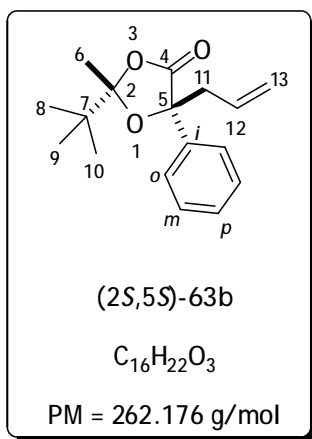
Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 100 mg (0.43 mmol) de (2*R*,5*S*)-58a disueltos en 7 mL de THF. Utilizando 0.51 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.07 mL (0.94 mmol) de bromuro de alilo. Se obtuvieron 62.7 mg (56% de rendimiento) del producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en placa preparativa utilizando una mezcla hexano:AcOEt 9:1 para obtener 11.8 mg (19% de rendimiento) de (2*R*,5*R*)-63a como líquido viscoso $[\alpha]_D^{20} = +5.77$ ($c = 0.24$, $CHCl_3$).

RMN de 1H (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.19-7.59 (m, 5H, aromáticos); 5.56 (m, 1H, H-12); 5.02 (d, $J = 10.25$ Hz, 1H, H-13_{cis}); 4.95 (d, $J = 17.03$ Hz, 1H, H-13_{trans}); 2.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-11); 1.60 (s, 3H, H-6); 0.82 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, $CDCl_3$) 173.1 (C-4); 138.8 (C-*i*); 131.1 (C-12); 128.2 (C-*m*); 127.8 (C-*p*); 125.3 (C-*o*); 120.2 (C-13); 115.6 (C-2); 82.5 (C-5); 47.4 (C-11); 39.4 (C-7); 25.0 (C-8, C-9, C-10); 23.1 (C-6).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3079.54 (C-H_{arom}); 2963.83, 2919.83, 2875.85 (C-H_{alif}); 1788.01 (COO); 1642.63 (C=O); 1250.16 (COC); 542.53 (OCO).

Preparación de (2*S*,5*S*)-5-alil-2-*terc*-butil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona.



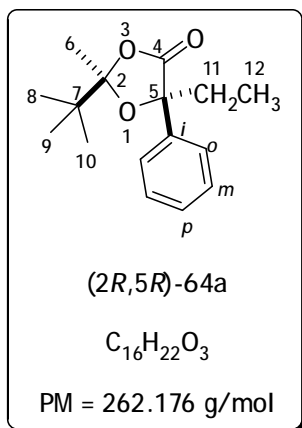
Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 50 mg (0.21 mmol) de (2*S*,5*S*)-58b disueltos en 7 mL de THF. Utilizando 0.34 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.04 mL (0.426 mmol) de bromuro de alilo. Se obtuvo 57% (32.1 mg) del producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en placa preparativa utilizando una mezcla hexano:AcOEt 9:1 para obtener

11.17 mg (26% de rendimiento) de (2*S*,5*S*)-63b como líquido viscoso $[\alpha]_D^{20} = -5.55$ ($c = 0.22$, $CHCl_3$).

RMN de 1H (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.65-7.25 (m, 5H, aromáticos); 5.63 (m, 1H, H-12); 5.08 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-13_{cis}); 5.01 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, H-13_{trans}); 2.75 (d, $J = 7.3$ Hz 1H, H-11); 1.66 (s, 3H, H-6); 0.89 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3079.39 (C-H_{arom}); 2963.66, 2924.28, 2876.68 (C-H_{alif}); 1788.88 (COO); 1738.37 (C=O); 1250.19 (COC); 542.98 (OCO).

Preparación de (2*R*,5*R*)-2-*terc*-butil-5-etil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona.



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 100 mg (0.43 mmol) de (2*R*,5*S*)-58a disueltos en 7 mL de THF. Utilizando 0.51 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.06 mL (0.85 mmol) de bromuro de etilo.

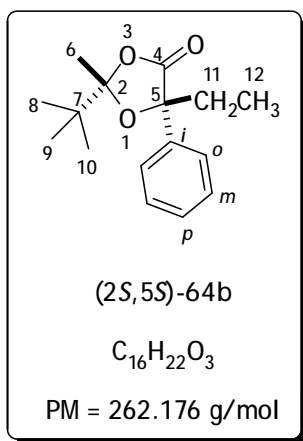
Se obtuvo un líquido viscoso amarillo del producto crudo (91 mg con 82% de rendimiento), el cual fue purificado por cromatografía en placa preparativa utilizando una mezcla hexano:AcOEt (99:1) para obtener 20.6 mg (23% de rendimiento) de (2*R*,5*R*)-64a con $[\alpha]_D^{20} = +7.52$ ($c = 0.41$, $CHCl_3$).

RMN de 1H (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.67-7.25 (m, 5H, aromáticos); 2.06 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-11); 1.66 (s, 3H, H-6); 0.92 (s, 9H, H-8, H-9, H-10); 0.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H H-12).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, $CDCl_3$) 174.2 (C-4); 134.5 (C-*i*); 128.1 (C-*m*); 127.6 (C-*p*); 125.3 (C-*o*); 115.1 (C-2); 82.8 (C-5); 39.4 (C-7); 35.9 (C-11); 24.9 (C-8, C-9, C-10); 23.0 (C-6); 7.5 (C-12).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3062.30 (C- H_{arom}); 2975.48, 2878.38 (C- H_{alif}); 1789.09 (COO); 1738.25 (C=O); 1257.55 (COC); 548.33 (OCO).

Preparación de (2*S*,5*S*)-2-*terc*-butil-5-etil-5-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona.



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 80 mg (0.34 mmol) de (2*S*,5*S*)-58b disueltos en 7 ml de THF. Utilizando 0.55 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.05 mL (0.68 mmol) de bromuro de etilo. Se obtuvo un líquido viscoso amarillo del producto crudo (77.3 mg-86% de rendimiento), el cual fue recristalizado con una mezcla

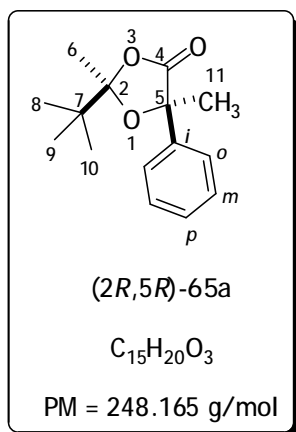
AcOEt:pentano, para finalmente obtener 14 mg del compuesto (2*S*,5*S*)-64b con 18% y $[\alpha]_D^{20} = -6.37$ ($c = 0.31$, $CHCl_3$).

RMN de 1H (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.66-7.22 (m, 5H, aromáticos); 2.05 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-11); 1.64 (s, 3H, H-6); 0.91 (s, 9H, H-8, H-9, H-10); 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-12).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, $CDCl_3$) 173.9 (C-4); 138.5 (C-*i*); 128.1 (C-*m*); 127.6 (C-*p*); 125.3 (C-*o*); 115.2 (C-2); 82.9 (C-5); 39.4 (C-7); 35.9 (C-11); 24.9 (C-8, C-9, C-10); 23.0 (C-6); 7.5 (C-12).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3063.69 (C- H_{arom}); 2975.80, 2878.57 (C- H_{alif}); 1787.42 (COO); 1694.11 (C=O); 1257.58 (COC); 548.65 (OCO).

Preparación de (2*R*,5*R*)-2-*terc*-butil-5-fenil-2,5-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona.



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 50 mg (0.21 mmol) de (2*R*,5*S*)-58a disueltos en 7 mL de THF. Utilizando 0.35 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.14 mL (2.13 mmol) de yodo metano.

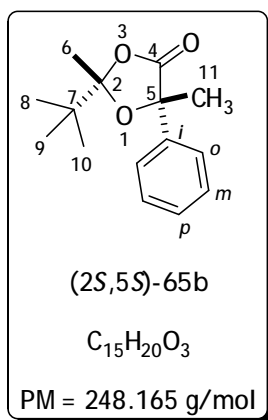
Se obtuvo 86% (45.5 mg) de rendimiento de un líquido viscoso amarillo, el cual fue purificado por cromatografía en columna utilizando hexano como eluyente para obtener 18.9 mg (42% de rendimiento) de (2*R*,5*R*)-65a con $[\alpha]_D^{20} = +21.37$ ($c = 0.38$, $CHCl_3$).

RMN de 1H (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.69-7.25 (m, 5H, aromáticos); 1.77 (s, 3H, H-11); 1.69 (s, 3H, H-6); 0.91 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) (100 MHz, $CDCl_3$) 174.0 (C-4); 140.7 (C-*i*); 128.4 (C-*m*); 127.8 (C-*p*); 124.6 (C-*o*); 115.2 (C-2); 80.1 (C-5); 39.2 (C-7); 31.0 (C-11); 24.8 (C-8, C-9, C-10); 23.2 (C-6).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3062.58 (C- H_{arom}); 2977.86, 2877.55 (C- H_{alif}); 1790.81 (COO); 1662.34 (C=O); 1289.06 (COC); 544.64 (OCO).

Preparación de (2*S*,5*S*)-2-*terc*-butil-5-fenil-2,5-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona.



Seguendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 50 mg (0.21 mmol) de (2*S*,5*S*)-58b disueltos en 7 mL de THF. Utilizando 0.34 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.11 mL (1.71 mmol) de yodo metano.

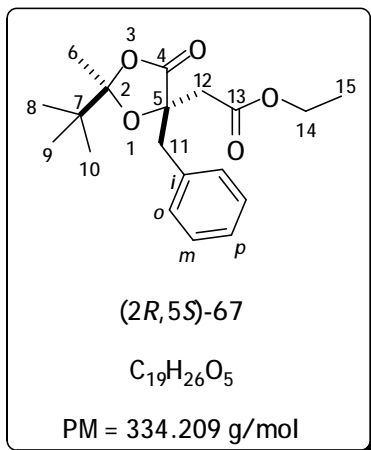
El rendimiento de la reacción fue de 99% (52.3 mg) del compuesto (2*S*,5*S*)-65b, después de recristalizarlo con pentano y unas gotas de AcOEt, se obtuvieron 20.7 mg del compuesto con $[\alpha]_D^{20} = -20.16$ ($c = 0.41$, $CHCl_3$).

RMN de 1H (δ , ppm) 7.68-7.27 (m, 5H, aromáticos); 1.77 (s, 3H, H-11);
 (400 MHz, $CDCl_3$) 1.66 (s, 3H, H-6); 0.91 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) 174.1 (C-4); 140.7 (C-*i*); 128.4 (C-*m*); 127.7(C-*p*);
 (100 MHz, $CDCl_3$) 124.5 (C-*o*); 115.3 (C-2); 80.1 (C-5); 39.2 (C-7);
 29.8 (C-11); 24.8 (C-8, C-9, C-10); 23.2 (C-6).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2) 3061.45 (C- H_{arom}); 2963.78, 2876.93 (C- H_{alif});
 1790.33 (COO); 1729.61 (C=O); 1289.17 (COC);
 544.57 (OCO).

Preparación de (2*R*,5*S*)-5-bencil-2-*terc*-butil-5-(etilacetato)-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 90 mg (0.36 mmol) de (2*R*,5*S*)-59a disueltos en 7 ml de THF. Utilizando 0.58 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.08 mL (0.73 mmol) de bromoacetato de etilo. Se obtuvieron 94.8 mg (78% de rendimiento) del producto crudo, el cual fue recristalizado con pentano y unas gotas de AcOEt, para finalmente obtener el compuesto (2*R*,5*S*)-67 con rendimiento de 6%.

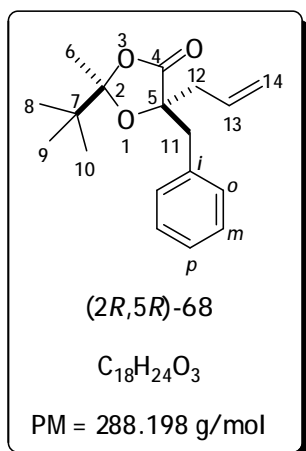
RMN de 1H (δ , ppm)
 (400 MHz, $CDCl_3$)

7.30-7.25 (m, 5H, aromáticos); 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-14); 3.47/3.29 (AB $J = 13.1$ Hz, 2H, H-11a,b); 2.78 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-12a); 2.70 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-12b); 1.57 (s, 3H, H-6); 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-15); 0.97 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2)

3064.33 (C- H_{arom}); 2977.84, 2926.49, 2877.80 (C- H_{alif}); 1791.18 (COO); 1737.13 (C=O); 1284.96 (COC); 598.39 (OCO).

Preparación de (2*R*,5*R*)-5-aliil-5-bencil-2-terc-butil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 65 mg (0.28 mmol) de (2*R*,5*S*)-59a disueltos en 7 ml de THF. Utilizando 0.44 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.047 mL (0.55 mmol) de bromuro de alilo. Se obtuvo un líquido viscoso amarillo (40 mg-50 % de rendimiento) del producto (2*S*,5*S*)-68 como una mezcla diastereomérica en proporción 1:0.3, determinada por RMN de 1H , que no fue posible separar por métodos cromatográficos

RMN de 1H (δ , ppm)
 (400 MHz, $CDCl_3$)

7.32-7.22 (m, 5H, aromáticos); 5.83 (m, 1H, H-13); 5.16 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-14_{cis}); 5.06 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-14_{trans}); 3.18/3.03 (AB, $J = 14.5$ Hz, 2H, H-11a,b); 2.51 (dd, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H, H-12b); 2.43 (dd, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H, H-12a); 1.56 (s, 3H, H-6); 0.99 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

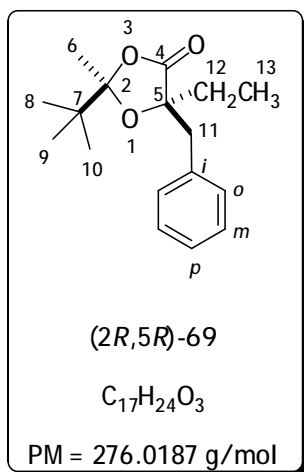
RMN de ^{13}C (δ , ppm)
 (100 MHz, $CDCl_3$)

174.4 (C-4); 135.2 (C-*l*); 131.6 (C-13); 130.7 (C-*m*); 128.3 (C-*o*); 127.1 (C-*p*); 119.9 (C-14); 115.2 (C-2); 81.8 (C-5); 41.4 (C-12); 41.2 (C-7); 39.1 (C-11); 25.0 (C-8, C-9, C-10); 23.0 (C-6).

IR (ν , cm^{-1} CH_2Cl_2)

3065.61 (C- H_{arom}); 2977.07, 2925.02, 2877.14 (C- H_{alif}); 1788.96 (COO); 1741.43 (C=O); 1254.93 (COC); 555.12 (OCO).

Preparación de (2*R*,5*R*)-5-bencil-2-*terc*-butil-5-etil-2-metil-1,3-dioxolan-4-ona.



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones de alquilación de los enolatos de litio, se hicieron reaccionar 65 mg (0.28 mmol) de (2*R*,5*S*)-59a disueltos en 7 ml de THF. Utilizando 0.44 mL de una solución 1M de LiHMDS en THF y 0.042 mL (0.55 mmol) de bromuro de etilo. Se obtuvieron 48.8 mg (64 % de rendimiento) de un líquido viscoso amarillo.

RMN de 1H (δ , ppm)
 (400 MHz, $CDCl_3$)

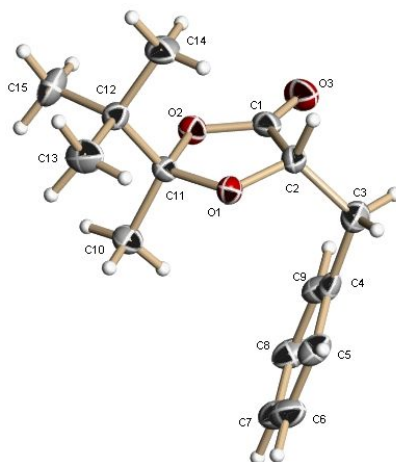
7.40-7.22 (m, 5H, aromáticos); 3.17 (d, $J = 14.7$ Hz, H, H-11b); 3.06 (d, $J = 14.7$ Hz, H, H-11a); 1.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-12); 1.56 (s, 3H, H-6); 1.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H-13), 1.00 (s, 9H, H-8, H-9, H-10).

7. REFERENCIAS

1. H. López-Ruíz, Tesis de doctorado *"Preparación de iminoéteres quirales y su aprovechamiento en la síntesis enantioselectiva de derivados del ácido aspártico"*, IPN-CINVESTAV 2000.
2. T. Misaki, S. Ureshino, R. Nagase, Y. Oguni y Y. Tanabe, *Org. Process Res. & Dev.*, 2006, 10, 500.
3. R. Tripathy, P. J. Carroll y E. R. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 7630.
4. S. N. Crane y E. J. Corey, *Org. Lett.*, 2001, 3, 1395.
5. J. A. Dale y H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 512
6. R. T. Buck, D. M. Coe, M. J. Drysdale, L. Ferris, D. Haigh, C. J. Moody, N.D. Pearson y J. B. Sanghera, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14, 791.
7. T. Ogawa, H. Niwa y K. Yamada, *Tetrahedron*, 1993, 49, 1571.
8. M. Suffness y G. A. Cordell, *The alkaloids Ed. Academic Press*. 1985, 25, 21.
9. M. Sefkow, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 2343.
10. S. Nishibe, S. Hisada y I. Inagaki, *Phytochemistry*, 1971, 10, 2231.
11. B. Carnmalm, H. G. H. Erdtman, G. C. Harris y T. F. Sanderson, *Acta Chem. Scand.*, 1977, 31, 433.
12. K. H Lee, K. Tagahara, H. Suzuki, R. Y. Wu, M. Haruna, I. H. Hall, H. C. Huang, K. Ito, T. Iida y J. S. Lai, *J. Nat. Prod.*, 1981, 44, 530.
13. X. Su, N. N. Bhongle, D. Pflum, H. Butler, S. A. Wald, R. P. Bakale y C. H. Senanayake, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14, 3593.
14. D. Seebach, A. R. Sting y M. Hoffmann, *M. Angew. Chem. Int. Ed. England.*, 1996, 35, 2708.
15. T. R. Hoye, B. H. Peterson y J. D. Miller, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 1351.
16. A. Greiner y J-Y Ortholand, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 2135.
17. N. Chapel, A. Greiner y J-Y Ortholand, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 1441.
18. P. Salomaa y K. Sallinen, *Acta Chem. Scand.*, 1965, 19, 1054.
19. J-Y Ortholand, N. Vicart y A. Greiner, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 1880.
20. A. Greiner, y J-Y Ortholand, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 1897.

21. J-Y. Ortholand y A. Greiner, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1993, 130, 133.
22. Y. Tanabe, R. Nagase, Y. Oguni y T. Misaki, *Practical Synth. Proc.*, 2006, 22, 3915.
23. G. Fráter, U. Müller y W. Günther, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 4221.
24. D. Seebach y R. Naef, *Helv. Chim. Acta*, 1981, 64, 2704.
25. T. Mase, I. N. Houpis, A. Akao, I. Dorziotis, K. Emerson, T. Oang, T. Iida, T. Itoh, K. Kamei, S. Kato, Y. Kato, M. Kawasaki, F. Lang, J. Lee, J. Lynch, P. Maligres, A. Molina, T. Nemoto, S. Okada, R. Reamer, J. Z. Song, D. Tschaen, T. Wada, D. Zewge, R. P. Volante, O. Reider y K. Tomimoto, *J. Org. Chem*, 2001, 66, 6775.
26. B. Heckmann, C. Mioskowski, J. Yu y J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 5201.
27. D. Seebach, R. Naef y G. Calderari, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 40, 1313.
28. C. H. Halten, *Lactic Acid*, Ed. Verlag Chemie Weinheim, 1971.
29. M. A. K. Patterson, R. P. Szajewski y G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4682.
30. S. Abazi, L. Parra-Rapado, K. Schenk y P. Renaud, *Eur. J. Org. Chem*, 1999, 477.
31. L. Parra-Rapado, V. Bulugahapitiya y P. Renaud, *Helv. Chim. Acta*, 2000, 83, 1626.
32. P. Renaud y S. Abazi, *Helv. Chim. Acta*, 1996, 74, 1696.
33. A. Battaglia, G. Barbaro, P. Giorgianni, A. Guerrini, C. Bertucci y S. Geremia, *Chem. Eur. J.*, 2000, 6, 3551.
34. A. Battaglia, E. Baldelli, G. Barbaro, P. Giorgianni, A. Guerrini, M. Monari y S. Selva, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, 13, 1825.
35. A. Battaglia, G. Barbaro, A. Guerrini, C. Bertucci y S. Geremia, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 8, 2527.
36. A. Bautista-Pérez, Tesis de licenciatura "Síntesis estereoselectiva de 1,3-dioxolan-4-onas y su aplicación en la síntesis de β -lactamas", UAEH 2002.
37. L. Juárez-Guerra, Tesis de licenciatura "Síntesis diastereoselectiva de derivados de fenilioserinas", UAEH 2004.
38. W. C. Still, M. Kahn y A. Mitra, *J. Org. Chem*, 1978, 43, 2923.

8. APÉNDICE

Tabla 14. Datos cristalográficos y refinamiento estructural para (2*R*,5*S*)-58a.

Fórmula empírica	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	
Peso molecular	248.31	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.532(3) Å	α = 90°
	b = 11.521(3) Å	β = 90°
	c = 11.954(3) Å	γ = 90°
Volumen	1450.4(6) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.137 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.078 mm ⁻¹	
F(000)	536	
Tamaño del cristal	0.52 x 0.24 x 0.13 mm ³	
Intervalo θ	2.46 to 25.04°	
Intervalos de índice	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 11	
Reflexiones colectadas	8977	
Reflexiones independientes	2570 [R(int) = 0.1190]	
Porcentaje de reflexiones θ = 25.04°	99.8 %	
Método de Refinamiento	Mínimos cuadrados F ²	
Datos / restricciones / parámetros	2570 / 0 / 167	
Bondad de ajuste en F ²	0.702	
Final R índices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0459, wR2 = 0.0727	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1659, wR2 = 0.0935	

Parámetros de estructura absoluta 0.00
 Máxima y mínima diferencia de densidad 0.104 and -0.120 e.Å⁻³
 electrónica

Tabla 15. Coordenadas atómicas (x10⁴) y desplazamiento equivalente de los parámetros isotrópicos (Å²x 10³) para (2R,5S)-58a. U(eq) se define como una tercera parte del tensor ortogonalizado U_{ij}.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	-601(2)	5048(2)	5525(2)	62(1)
O(2)	1457(2)	5523(2)	5072(2)	67(1)
O(3)	2392(3)	5352(3)	6731(3)	102(1)
C(1)	1437(5)	5320(4)	6177(4)	70(1)
C(2)	103(4)	5063(4)	6532(3)	68(1)
C(3)	-21(4)	3931(4)	7199(3)	91(1)
C(4)	203(5)	2850(4)	6516(3)	68(1)
C(5)	-805(5)	2212(5)	6113(4)	86(2)
C(6)	-617(5)	1248(5)	5443(5)	103(2)
C(7)	576(6)	900(4)	5178(4)	103(2)
C(8)	1598(5)	1504(5)	5576(5)	97(2)
C(9)	1423(5)	2472(4)	6247(4)	81(1)
C(10)	246(3)	4411(3)	3771(3)	81(1)
C(11)	185(4)	5405(3)	4610(3)	56(1)
C(12)	-237(4)	6585(3)	4143(3)	64(1)
C(13)	-1564(4)	6476(4)	3630(4)	106(2)
C(14)	-303(4)	7470(3)	5102(4)	97(2)
C(15)	712(4)	7011(4)	3267(3)	115(2)

Tabla 16. Longitudes [Å] y ángulos [°]de enlace para (2R,5S)-58a.

O(1)-C(2)	1.414(4)
O(1)-C(11)	1.432(4)
O(2)-C(1)	1.341(4)
O(2)-C(11)	1.456(4)
O(3)-C(1)	1.205(4)
C(1)-C(2)	1.498(5)
C(2)-C(3)	1.534(5)
C(3)-C(4)	1.508(5)
C(4)-C(5)	1.378(5)
C(4)-C(9)	1.394(5)
C(5)-C(6)	1.384(6)
C(6)-C(7)	1.356(6)
C(7)-C(8)	1.367(5)
C(8)-C(9)	1.386(5)
C(10)-C(11)	1.524(4)
C(11)-C(12)	1.535(5)
C(12)-C(15)	1.529(5)
C(12)-C(13)	1.532(4)
C(12)-C(14)	1.536(5)

C(2)-O(1)-C(11)	110.1(3)
C(1)-O(2)-C(11)	110.1(3)
O(3)-C(1)-O(2)	121.5(5)
O(3)-C(1)-C(2)	129.3(5)
O(2)-C(1)-C(2)	109.2(4)
O(1)-C(2)-C(1)	104.7(3)
O(1)-C(2)-C(3)	112.8(3)
C(1)-C(2)-C(3)	113.3(4)
C(4)-C(3)-C(2)	114.1(3)
C(5)-C(4)-C(9)	117.6(4)
C(5)-C(4)-C(3)	120.6(5)
C(9)-C(4)-C(3)	121.8(5)
C(4)-C(5)-C(6)	121.3(5)
C(7)-C(6)-C(5)	120.4(5)
C(6)-C(7)-C(8)	119.8(5)
C(7)-C(8)-C(9)	120.4(5)
C(8)-C(9)-C(4)	120.5(5)
O(1)-C(11)-O(2)	105.6(3)
O(1)-C(11)-C(10)	108.1(3)
O(2)-C(11)-C(10)	106.3(3)
O(1)-C(11)-C(12)	111.4(3)
O(2)-C(11)-C(12)	108.8(3)
C(10)-C(11)-C(12)	116.0(3)
C(15)-C(12)-C(13)	110.4(3)
C(15)-C(12)-C(11)	110.2(3)
C(13)-C(12)-C(11)	109.7(3)
C(15)-C(12)-C(14)	109.1(3)
C(13)-C(12)-C(14)	108.2(3)
C(11)-C(12)-C(14)	109.3(3)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes:

Tabla 17. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para (2R,5S)-58a. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico se toma a partir de: $-2p^2[h^2 a^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²	
O(1)	64(2)	68(2)	55(2)	3(2)	9(2)	-3(1)
O(2)	58(2)	74(2)	69(2)	2(2)	-7(2)	0(2)
O(3)	106(2)	94(3)	104(3)	0(2)	-49(2)	-4(2)
C(1)	89(4)	50(3)	72(4)	-5(3)	-20(3)	5(3)
C(2)	94(4)	61(3)	50(3)	0(3)	4(3)	1(3)
C(3)	119(4)	76(3)	78(3)	8(3)	11(3)	4(3)
C(4)	75(3)	67(3)	61(3)	31(3)	-4(3)	-3(3)
C(5)	69(3)	77(4)	113(4)	27(3)	3(3)	1(3)
C(6)	99(4)	77(4)	133(5)	17(4)	-40(4)	-19(4)
C(7)	133(5)	61(4)	116(4)	4(3)	-13(5)	-1(4)
C(8)	82(4)	66(4)	142(5)	12(4)	9(4)	6(3)

C(9)	72(4)	64(3)	105(4)	15(3)	-16(3)	-11(3)
C(10)	97(3)	72(3)	75(3)	-13(2)	7(3)	3(3)
C(11)	58(3)	57(3)	53(3)	-5(2)	-2(2)	1(2)
C(12)	65(3)	61(3)	66(3)	8(2)	-4(2)	3(3)
C(13)	89(3)	94(4)	134(4)	7(3)	-47(3)	9(3)
C(14)	127(4)	54(3)	109(4)	-7(3)	-17(3)	16(3)
C(15)	138(5)	106(4)	102(4)	50(3)	14(4)	-6(4)

Tabla 18. Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para (2*R*,5*S*)-58a.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	-203	5705	6997	82
H(3A)	583	3946	7811	109
H(3B)	-866	3894	7520	109
H(5)	-1629	2434	6295	104
H(6)	-1311	836	5173	123
H(7)	699	253	4726	124
H(8)	2416	1264	5396	116
H(9)	2124	2871	6521	97
H(10A)	518	3716	4145	122
H(10B)	839	4600	3189	122
H(10C)	-579	4289	3451	122
H(13A)	-2133	6141	4168	159
H(13B)	-1525	5986	2980	159
H(13C)	-1866	7231	3418	159
H(14A)	525	7565	5424	145
H(14B)	-882	7198	5664	145
H(14C)	-594	8203	4817	145
H(15A)	714	6488	2642	173
H(15B)	1545	7042	3590	173
H(15C)	471	7773	3018	173

Tabla 19. Ángulos de torsión [°] para (2*R*,5*S*)-58a.

C(11)-O(2)-C(1)-O(3)	178.9(4)
C(11)-O(2)-C(1)-C(2)	-0.8(5)
C(11)-O(1)-C(2)-C(1)	-6.5(4)
C(11)-O(1)-C(2)-C(3)	-130.1(3)
O(3)-C(1)-C(2)-O(1)	-175.2(4)
O(2)-C(1)-C(2)-O(1)	4.5(4)
O(3)-C(1)-C(2)-C(3)	-51.9(6)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	127.8(4)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	49.5(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-69.2(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-99.5(5)

C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	79.1(5)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.6(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	177.0(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.8(8)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.1(8)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.2(8)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	-0.7(7)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	1.6(6)
C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	-177.1(4)
C(2)-O(1)-C(11)-O(2)	6.1(4)
C(2)-O(1)-C(11)-C(10)	119.5(3)
C(2)-O(1)-C(11)-C(12)	-111.8(3)
C(1)-O(2)-C(11)-O(1)	-3.1(4)
C(1)-O(2)-C(11)-C(10)	-117.8(3)
C(1)-O(2)-C(11)-C(12)	116.5(3)
O(1)-C(11)-C(12)-C(15)	173.1(3)
O(2)-C(11)-C(12)-C(15)	57.1(4)
C(10)-C(11)-C(12)-C(15)	-62.6(4)
O(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-65.2(4)
O(2)-C(11)-C(12)-C(13)	178.8(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	59.1(4)
O(1)-C(11)-C(12)-C(14)	53.3(4)
O(2)-C(11)-C(12)-C(14)	-62.7(4)
C(10)-C(11)-C(12)-C(14)	177.5(3)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes: